

Aus dem Institut für Anatomie
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. A. Wree

Das Konnektom der Basalganglien der Ratte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Richard Kettlitz

Rostock, 2013
Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. O. Schmitt – Universitätsmedizin Rostock / Institut für Anatomie

2. Gutachter: Prof. Dr. O. Wolkenhauer – Fakultät für Informatik und Elektrotechnik der Universität Rostock / Lehrstuhl für Systembiologie & Bioinformatik

3. Gutachter: Prof. Dr. C. Hilgetag – Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf / Institut für Computational Neuroscience

Datum der Einreichung: 02.07.2013

Datum der Verteidigung: 01.07.2014

Im Gedenken an meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Konnektom	4
1.2	Tract-Tracing	5
1.3	Nicht-Tracer basierte Methoden zur Erfassung von Konnektivitäten	7
1.4	Regionen der Basalganglien	9
1.4.1	Caudatus-Putamen-Komplex (CPu)	9
1.4.2	Pallidum	11
1.4.3	Nucleus subthalamicus	11
1.4.4	Thalamus	11
1.4.5	Primär motorischer Cortex	12
1.5	Fragestellungen	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Material	13
2.2	neuroVIISAS	14
2.3	Literaturlauswertung	15
2.4	Tabellen	16
2.5	Regionenauswahl für Konnektivitätsanalysen	18
3	Ergebnisse	21
3.1	Ausgewertete Publikationen	21
3.2	Neuroontologie der Basalganglien	21
3.3	Konnektivitätsanalyse des BG1-Netzwerkes (unilateral)	21
3.3.1	Konnektivitätsmatrizen	21
3.3.2	Globale Konnektivitätsanalyse	30
3.3.2.1	Vergleich mit Zufallsnetzwerken	33
3.3.3	Lokale Konnektivitätsanalyse	34
3.3.4	Einbettung des unilateralen BG1-Netzwerkes	37
3.3.5	Motiv-Analyse	40
3.3.6	Zyklusanalyse	42
3.3.7	Hauptkomponentenanalyse lokaler Parameter	43
3.3.8	Connectivity Matching Matrix	45
3.3.9	Metrische Multidimensionale Skalierung	46
3.3.10	Communicability Matrix	47
3.4	Das bilaterale BG1-Netzwerk	48
3.4.1	Konnektivitätsmatrizen	48
3.4.2	Globale Konnektivitätsanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes	49
3.4.3	Lokale Konnektivitätsanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes	51
3.4.4	Verteilung lokaler Parameter im bilateralen BG1-Netzwerk	52
3.4.5	Motivanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes	53
3.4.6	Zyklusanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes	55
3.4.7	Hauptkomponentenanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes	56
3.4.8	Metrische Multidimensionale Skalierung des bilateralen BG1-Netzwerkes	58
3.4.9	Verbindungsmuster der Regionen des bilateralen BG1-Netzwerkes	58
3.5	Analyse des BG2-Netzwerkes	60
3.6	Analyse des BG3-Netzwerkes	68
3.7	Pfadanalyse	75
3.7.1	Intrinsische Pfade	75
3.7.2	Extrinsische Pfade	81
3.7.3	Vulnerabilitätsanalyse	84
4	Diskussion	87
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	87

4.2	Kritische Betrachtung der Literaturoauswertung	88
4.3	Kritische Betrachtung der Ergebnisse	90
4.4	Kritische Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen	92
4.5	Alleinstellungsmerkmale der Konnektomanalyse der Basalganglien	94
4.6	Ausblick	94
4.7	Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit	95
5	Literaturverzeichnis	97
6	Tabellen- und Bildanhang	107
7	Thesen	138
8	Publikationen	140
9	Erklärung	141
10	Lebenslauf	142
11	Danksagung	143

Abkürzungsverzeichnis

3	Oculomotor nucleus	CSeg	Cervikale Segmente
A11	A11 dopamine cells	CST	Nucleus of the commissural stria terminalis
A13	A13 dopamine cells	ctg	Central tegmental tract
A17	A17 dopamine cells	cTGA	Caudal tegmental area
Ac	Accumbens nucleus	CVNcRET	Central part of ventronasal crescent of retina
AC	Amygdaloid complex	DBB	Diagonal band of Broca
AGl	Lateral agranular prefrontal cortex	DEG	Dorsal entopeduncular group
AGm	Medial agranular prefrontal cortex	DEn	Dorsal endopiriform nucleus
Al	Alar nucleus	df	Dorsal fornix
AL	Nucleus of the ansa lenticularis	DG _{ALL}	Gesamtzahl vorhandener Konnektivitäten Area dorsal to the interpeduncular nucleus and the pontine gray
ALLOCX	Allocortex	DIPPG	
Ang	Angular thalamic nucleus	Dk	Nucleus of Darkschewitsch
AOB	Accessory olfactory bulb	dlf	Dorsal longitudinal fasciculus
APAG	Aqueductal part of periaqueductal gray	DLG	Dorsal geniculate nucleus
APit	Anterior lobe of pituitary	DLPAG	Dorsolateral periaqueductal gray
APT	Anterior pretectal nucleus	DLPn	Dorsolateral pontine nucleus
ASER	Anterior septal region	DLPr	Dorsolateral protuberance
ATg	Anterior tegmental nucleus	DMAZ	Dorsal midbrain anticonvulsant zone
Aut	Authoritativness	DMHy	Dorsomedial hypothalamic nucleus
AvgDG _{nb}	Mittlerer Nachbarschaftsgrad	DMPAG	Dorsomedial periaqueductal gray
B	Basal nucleus Meynert	DMPn	Dorsomedial pontine nucleus
BAC	Bed nucleus of the anterior commissure	DNC	Deep cerebellar nuclei
BC	Betweenness-Zentralität	DPAG	Dorsal periaqueductal gray
BG1 _D	Direktes Nachbarnetzwerk von BG1	DpMe	Deep mesencephalic nucleus
BG1 _I	Indirektes Nachbarnetzwerk von BG1	Dpi	Deep pineal gland
bp	Brachium pontis stem of middle cerebellar peduncle	DPOR	Dorsal preoptic region
BRCh	Basal retrochiasmatic area	DR	Dorsal raphe nucleus
CauT	Caudal thalamus	DSER	Dorsal septum
CBAF	Caudal part of basal forebrain	DT	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract
cCG	Central gray caudal area	DTg	Dorsal tegmental nucleus
CEn	Caudal endopiriform region	dtg	Dorsal tegmental bundle
CEnN	Central endopiriform system	dtgx	Dorsal tegmental decussation
CERcn	Central cerebellar nuclei	DTT	Dorsal tenia tecta
CERE	Cerebellum	EC	Eigenvektorzentralität
CEREFL	Flocculonodular lobe	Ent	Entorhinal cortex
CERlc	Interstitial cell groups	Eth	Ethmoid thalamic nucleus
Cg	Cingular cortex	EW	Edinger Westphal nucleus
CGA	Central gray alpha part	Fr2	Supplementär motorischer Kortex
CGd	Central gray diencephalic part	GP	Globus pallidus
CGD	Central gray dorsal part	GSCN	Group of small cell nuclei
CGL	Central gray lateral part	GTOM	Generalized topological overlapping measure
CGLC	Central gray locus coeruleus part	HIPP	Hippocampus
CGMe	Central gray medial part	Hub	Hubness
CGML	Midlateral central gray	HYPOsg	Special group
CGPAG	Central gray periaqueductal	HYPOz	Hypothalamic zones
CGva	Central gray ventral area	IAV	Interoanteroventral thalamic nucleus
CL	Centrolateral thalamic nucleus	ICj	Islands of Calleja
Cl	Clastrum	ILN	Intralaminar nuclei
CluC _{ALL}	Gesamtclusterkoeffizient	iml	Internal medullary lamina
CluC ₂	Clusterkoeffizient der zweiten/indirekten Nachbarn	IMLF	Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus
CM	Central medial thalamic nucleus	InC	Interstitial nucleus of Cajal
CMAMc	Mammillary body caudal part	IO	Inferior olive
CMAMcm	Mammillary body caudomedial part	IPA	Interpeduncular nucleus apical subnucleus
CMAMrL	Mammillary body rostromedial part	IPC	Interpeduncular nucleus caudal subnucleus
CMI	Connectivity Matching Index	IPI	Interpeduncular nucleus intermediate subnucleus
COL	Colliculi	IPIP	Interpeduncular nucleus inner posterior
CPu	Caudate putamen	IPit	Intermediate lobe of pituitary

IPL	Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	mp	Mammillary peduncle
IPM	Interpeduncular nucleus medial part	MPA	Medial preoptic area
IPML	Mediolateral part of Interpeduncular nucleus	MPCG	Mesopontine central gray
IPPM	Interpeduncular nucleus paramedian part	MPoN	Medial pontine nucleus
IPR	Interpeduncular nucleus rostral part	MPT	Medial pretectal nucleus
IPRc	Interpeduncular nucleus central subnucleus	MRF	Mesencephalic reticular formation
IPRCa	Interpeduncular nucleus rostrocaudal subnucleus	MS	Medial septal nucleus
IPRd	Interpeduncular nucleus dorsal subnucleus	MT	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract
IPRdl	Interpeduncular nucleus dorsolateral part	mt	Mammillothalamic tract
IPRL	Interpeduncular nucleus rostrolateral subnucleus	MTF	Medial tegmental field
IPrv	Interpeduncular nucleus rostroventral part	MTR	Middle third of the red nucleus
IPv	Interpeduncular nucleus ventral part	MTuN	Medial tuberal nucleus
	Prozentzahl ipsilateraler Verbindungen bzgl. der		
	Gesamtzahl aller Verbindungen	MTZ	Medial thalamic zone
Lat _{ALL}		MVTA	Midline ventral tegmental nucleus
LDTg	Laterodorsal tegmental nucleus	MZMG	Marginal zone of the medial geniculate
lfp	Longitudinal fasciculus of the pons	Nc.	Nucleus
LG	Lateral geniculate complex	Nell.	Nuclei
LGP	Lateral globus pallidus	NLL	Nuclei of the lateral lemniscus
LHb	Lateral habenular nucleus	OCS	Oculomotor system
LHbL	Lateral habenular nucleus lateral part	OCS3	3 rd oculomotor nucleus
LM	Lateral mammillary nucleus	OCS4	4 th oculomotor nucleus
Loc	Lokalisationsindex	OLP	Olfactory peduncle
LPAG	Lateral periaqueductal gray	OPC	Oval paracentral thalamic nucleus
LPO	Lateral preoptic area	opt	Optic tract
LPOLH	Lateral preoptic lateral hypothalamic continuum	OSA	Olfacto septal area
LPTG	Lateral pontine tegmentum	OT	Nucleus of the optic tract
LS	Lateral septal nucleus	P	Pons
LSeg	Laterale Segmente		Paracommissural nucleus of the posterior commissure
		PaC	
LTeN	Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	PAG	Periaqueductal gray
LTfr	Lateral tegmental field retroambigular area	PAGc	Periaqueductal gray caudal part
ltg	Lateral tegmental tract	PAGd	Periaqueductal gray dorsal part
LTN	Lateral tegmental nucleus	PAGm	Periaqueductal gray medial part
LTNG	Lateral thalamic nucleus group	PAGr	Periaqueductal gray rostral pole
MAMcsc	Cell spars capsule	PAGRL	Periaqueductal gray rostrolateral part
MBAF	Medial basal forebrain	PAGrm	Periaqueductal gray rostromedial division
MBV	Mammillary body ventromedial part	PaR	Pararubral nucleus
MC	Mammillary nucleus commissural part	PBGc	Central portion
MCPC	Magnocellular nucleus of the posterior commissure	PBGp	Peripheral portion
MD	Mediodorsal thalamic nucleus	PBR	Peribrachial nucleus
MDL	Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	PC	Paracentral thalamic nucleus
MDM	Mediodorsal thalamic nucleus medial part	PCA	Principal-component-analysis
MDS	Metrische Multidimensionale Skalierung	PCom	Nucleus of the posterior commissure
Me	Medial amygdaloid nucleus	PCRt	Parvicellular reticular nucleus
ME	Median eminence	PDTg	Posterodorsal tegmental nucleus
MEA	Midbrain extrapyramidal area	PeF	Periformical nucleus
MECPB	Mesencephalic peribrachial region	PEn	Preendopiriform region
MeLT	Mediolateral thalamic nucleus	PePa	Peripallidal region
MEn	Middle endopiriform region	PF	Parafascicular thalamic nucleus
MeOb	Medulla oblongata	PG	Pontine nucleus
MESOCX	Mesocortex	Pir	Piriform cortex
MG	Medial geniculate nucleus	PL	Paralemniscal nucleus
MGP	Medial globus pallidus	PLTF	Pontine lateral tegmental field
MHb	Medial habenular nucleus	PMAM	Posterior mammillary nucleus
MHYPOg	Medial hypothalamic group	PMAN	Premammillary nucleus
MiTg	Microcellular tegmental nucleus	PnO	Pontine reticular nucleus oral part
MIE	Medial eminence	PoMn	Posteromedian thalamic nucleus
mIf	Medial longitudinal fasciculus	PoMT	Pontomedullary tegmentum
MMn	Medial mammillary nucleus	PPAG	Pontine periaqueductal gray
MnPA	Median preoptic area	PPaTn	Posterior parathalamic nuclei
MOB	Olfactory bulb A16		

PPit	Posterior lobe of pituitary	SN	Substantia nigra
PPN	Pedunculopontine nucleus	SNC	Substantia nigra compact part
PPPT	Parapedunculopontine tegmental nucleus	SNR	Substantia nigra reticular part
PPT	Posterior pretectal nucleus	SOCG	Supraoculomotor central gray
PPTg	Pedunculopontine tegmental nucleus	SPi	Superficial pineal gland
PR	Prerubral field	SPRT	Subpretectal region
PrC	Precommissural nucleus	SPTg	Subpeduncular tegmental nucleus
PRC	Page Rank Zentralität	SSeg	Sakrale Segmente
PREn	Preoptic nucleus	st	Stria terminalis
PREOr	Preoptic region rostral part	STh	Nucleus subthalamicus
PRN	Pontine reticular nuclei	Su3	Supraoculomotor periaqueductal gray
ProT	Prothalamus	Su3C	Supraoculomotor cap
PRTLc	Laterocaudal part of pretectal region	SubB	Subbrachial nucleus
PRTp	Pretectal region profund part	SubI	Subincertal nucleus
PRTr	Pretectal region rostral part	SUD	Supranuclear divisions
PSC	Posterior septal complex	SuM	Supramammillary nucleus
PTG	Posterior group	sumx	Supramammillary decussation
PVG	Periventricular gray matter	T	Thalamische Kerngebiete
rCG	Central gray rostral area	TC	Tuber cinereum area
RAD _{in}	Radialität Input	TCL	Tectal longitudinal column
RAD _{out}	Radialität Output	TDToRET	Temporal dorso-temporal octant of retina
RCT	Rostrocaudal thalamic nucleus	TGAC	Central tegmental field
Rdm	Red nucleus dorsomedial part	TGAm	Mesopontine tegmental area
RDO	Red nucleus dorsal	TrD	Dorsal olfactopeduncular transition cortex
RedLa	Red nucleus lateral part	TrL	Lateral olfactopeduncular transition cortex
REn	Rostral endopiriform region	TSeg	Thorakale Segmente
RETngcL	Retina nasal part ganglion cell layer	TT	Tenia tecta
RETNT	Retina nasotemporal part	TuM	Tuberomammillary nucleus
RETtgcL	Retina temporal part ganglion cell layer	TuO	Olfactory tubercle
RI	Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus		Transition zone ventral tegmental area caudal part and retrorubral field medial part
RL	Retroleniscal nucleus	TVTARRF	
rLDT	Retrolaterodorsal tegmental nucleus	V	Verbindungen
RLH	Red nucleus lateral horn	VA	Ventro anterior thalamic nucleus
RMC	Red nucleus magnocellular part	VC _{DG}	Variationskoeffizient der Nachbarstufe
Rmed	Red nucleus medial part	VE _n	Ventral endopiriform nucleus
Rmp	Red nucleus midportion	VL	Ventrolateral thalamic nucleus
RMTg	Rostromedial tegmental nucleus	VLPAG	Ventralateral periaqueductal gray
RnCa	Red nucleus caudal part	VLSER	Ventrolateral septal region
RnRo	Red nucleus rostral part	VL _{Tg}	Ventrolateral tegmental area
ROC	Red nucleus parvocellular part	VM	Ventromedial thalamic nucleus
RRF	A8 dopamine cells retrorubral group	VMPAG	Ventromedial periaqueductal gray
RveL	Red nucleus ventrolateral part	VMPn	Ventromedial pontine nucleus
s.	Siehe	VMSe	Ventral medial septum
S	Small-worldness	VMTg	Ventromedial mesencephalic tegmentum
S1	Primary somatosensory cortex	VNT	Ventral thalamus
Sc	Scaphoid thalamic nucleus	VOLT	Vascular organ of the lamina terminalis
SC	Subgraph Zentralität	VPAG	Ventral periaqueductal gray
SCO	Subcommissural septum	VPTGA	Ventral pontine tegmentum
SCom	Subcommissural nucleus	VSER	Ventral septal region
SCSep	Supracommissural septum	VTA	Ventral tegmental area
SERAc	Septo-accumbens area	VTg	Ventral tegmental nucleus
SERC	Caudal axis of the septal region	vtg	Ventral tegmental tract and decussation
SERi	Septal region intermediate part	VTqRET	Ventral temporal quadrant of Retina
SERr	Septal region rostral part	VTT	Ventral tenia tecta
SHy	Septohypothalamic nucleus	VTVoRET	Ventral temporoventral octant of retina
SI	Substantia innominate	\bar{w}	Mittleres Gewicht
SM	Nucleus of stria medullaris	Xi	Xiphoid thalamic nucleus
SMT	Submammillothalamic nucleus		

1 Einleitung

Im Jahr 1664 grenzte der englische Anatom Thomas Willis erstmals subkortikale Gebiete als *Corpora striata* von Seitenventrikeln und dem Thalamus ab (*Corpora striata*, Willis 1664, S. 159ff, 167f) (Abbildung 1). Aus dem Corpus striatum und weiteren subkortikalen Kerngebieten wurde der Begriff *Basalganglien* entwickelt (Parent, 1986). Eine zentrale Position hinsichtlich umfangreicher Verbindungen in diesem System nimmt das Corpus striatum ein.

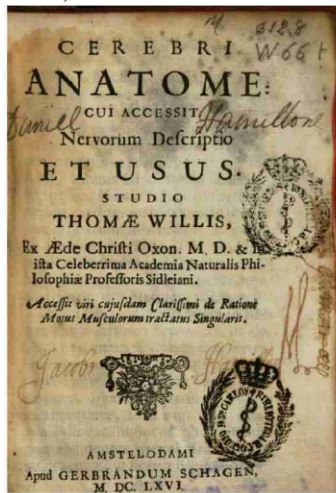
Die neuroanatomische Nomenklatur des Begriffes Basalganglien ist nicht eindeutig und durchläuft eine historische Entwicklung (Lewy, 1942). Im weiteren Sinn werden unter Basalganglien, wie der Begriff auch schon suggeriert, die größeren subkortikalen Neuronenansammlungen unter dem Telencephalon verstanden. Neben dem Nc. caudatus und Putamen, die zusammen das *Striatum* bilden, welches seltener auch als *Neostriatum* bezeichnet wird (bei Rodentia sind Nc. caudatus und Putamen nur als Einheit erkennbar und werden aus diesem Grund auch als Caudatus-Putamen Komplex (CPu) bezeichnet), das *Pallidum* (früher auch als *Paleostriatum* bezeichnet) und dem Claustrum, würde auch das *Corpus amygdaloideum* (Amygdala) gehören, dass auch als *Archistriatum* in der älteren Literatur bezeichnet wird.

Von den unterschiedlichen Gliederungen des kanonischen Systems der Basalganglien der Ratte berücksichtigt die Gliederung von Gerfen (2004) strukturelle, funktionelle, chemoarchitektonische und hodologische Eigenschaften. Daher gehen alle feineren Gliederungen und Hinzufügungen weiterer Regionen in dieser Arbeit von dieser allgemeinen Unterteilung der Basalganglien, die auch von Klinikern genutzt wird, aus (Parent, 1986). Das CPu, der Nc. accumbens (Ac) (ventrales Striatum), der laterale Globus pallidus (LGP), der mediale Globus pallidus (MGP), der Nc. subthalamicus (STh) und die Substantia nigra (SN) stellen die übergeordneten Regionen dieser Einteilung dar. Thalamische Kerngebiete (T), die u.a. Afferenzen aus den Basalganglien erhalten, sind zwar notwendige Komponenten der funktionellen und konnektionalen Basalganglien-Integrität, gehören jedoch nicht zu dem kanonischen System der Basalganglien.

Werden die Basalganglien funktionell hinsichtlich der motorischen Signalverarbeitung betrachtet, so ist es sinnvoll, bestimmte thalamische Kerngebiete und unterschiedliche kortikale Regionen (agranulärer lateraler Kortex) in das Basalgangliennetzwerk zu integrieren (Abbildung 2). Mit dieser Erweiterung können unterschiedliche *Basalganglienschleifen* (Basalganglien-thalamokortikale Schaltkreise) als funktionelle Einheiten betrachtet werden, die ursprünglich für die Basalganglien vom Rhesusaffen von Alexander et al. (1986) vorgeschlagen wurden: motorische, okulomotorische, dorsolaterale prefrontale, laterale orbitofrontale und die anterior cinguläre Basalganglienschleife (Abbildung 3).

Die Basalganglienschleifen sind jedoch nur Vereinfachungen von allen bekannten Verbindungen der einzelnen Regionen der Basalganglien. Die Regionen der Basalganglien

sind untereinander intrinsisch verbunden (Abbildung 4) und verfügen über umfangreiche Verbindungen zu Regionen, die nicht zu den Basalganglien gehören (extrinsischer Output) sowie über zahlreiche Verbindungen von Regionen außerhalb der Basalganglien (extrinsischer Input). Der *direkte* und der *indirekte Pfad* durch die Basalganglien sind zwei Verarbeitungswege, die häufig in der Literatur hervorgehoben werden, um normale Funktionen und Funktionsstörungen zu beschreiben (DeLong, 1990; Alexander und Crutcher, 1990; Albin et al., 1989). Neben dem direkten (CPu→MGP→T), motorikfördernden (D1-Dopaminrezeptoren) und dem indirekten (CPu→LGP→Sth→MGP→T), motorikhemmenden Weg (D2-Dopaminrezeptoren) sind jedoch noch zahlreiche reziproke Verbindungen in Form von Rückkopplungsschleifen bekannt und funktionell notwendig (Abbildung 4), um die Planung und Ausführung von Bewegungsmustern zu verarbeiten. Ausfälle von Verbindungen oder neurochemischen Eigenschaften können zu komplexen Störungen der Lokomotorik wie Hyperkinesien (u.a. Dystonie) und Hypokinesien (u.a. Morbus Parkinson) führen (Gerfen, 2004).



a

Cerebri Anatome. 167

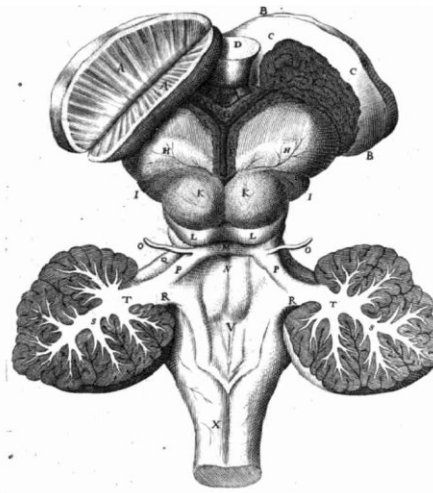
Figura Octava

Medullam oblongatam Capite Ovino exemptam, cum Cerebro abscisso & amoto, cumque Cerebello, & corpore uno striato, per medium dissectis, aliisque praeipue ad Caudicem medullarem pertinentia repraesentat.

- A. A. Corpus striatum in medio dissectum, ut illius striae medullares appareant.
- B. Corpus alterum striatum, integrum, plexu Choroideae obiectum, cum corpori Callosi portione extrema, C. C. eidem cohaerente.
- C. C. Corpori Callosi ora, sive extremitas, corpori striato cohaerens.
- D. Fornix basalis.
- E. Plexus choroideus alio a extra.
- F. Ductus venosus a sinu quarto protensus, qui mox bifidus, utriusque plexus choroideus alio portionem venosam constituit; subter huius ductus principium, fibrae ex vasis sanguiferis valde stipatae, Glandula pinealis delitescit.
- G. Foramen, sive rima ad insula tubulum ducentis.
- H. H. Thalami nervorum opticorum.

I. I.

c



b

168 Cerebri Anatome.

- I. I. Processus medullares, sive transitus viae, quae à Caudice medullari in protuberantias orbiculares ducunt.
- K. K. Protuberantiae orbiculares Natiformes.
- L. L. Protuberantiae minores, Testes dictae.
- M. Commissura processuum, à Testibus in Cerebellum oblique ascendunt.
- N. Foramen inferius ventriculi, protuberantiae orbicularibus subiecti.
- O. Nervi oculorum Optici.
- P. P. Processus medullares à Testibus in Cerebellum protensi.
- Q. Q. Processus alii medullares, qui à Cerebello coerisus medullam oblongatam dimissi, ejus Caudicem circumdant, & protuberantiam annularem constituent.
- R. R. Cerebelli Processus medullares infimi, sive tertii, qui medullari Caudici inferi, ejus Chordeae additionales evadunt.
- S. Cerebelli ramificationes medullares.
- T. T. Utriusque Cerebelli medullae, in quibus tres ejus processus medullares, utriusque ejus pedunculorum constituent, coalescunt.
- V. Scrobs in medullari Caudice quartum ventriculum constituit.
- X. Medullae oblongatae, in spinalem cessurae, extremitas.

CAPUT

d

Abbildung 1: Thomas Willis' *Cerebri Anatome*. a) Titelseite. b) In Abbildung 8 auf Seite 167 ist das Corpus striatum illustriert. Die Legende für Abbildung 8 in *Cerebri Anatome* ist in c) und d) wiedergegeben.

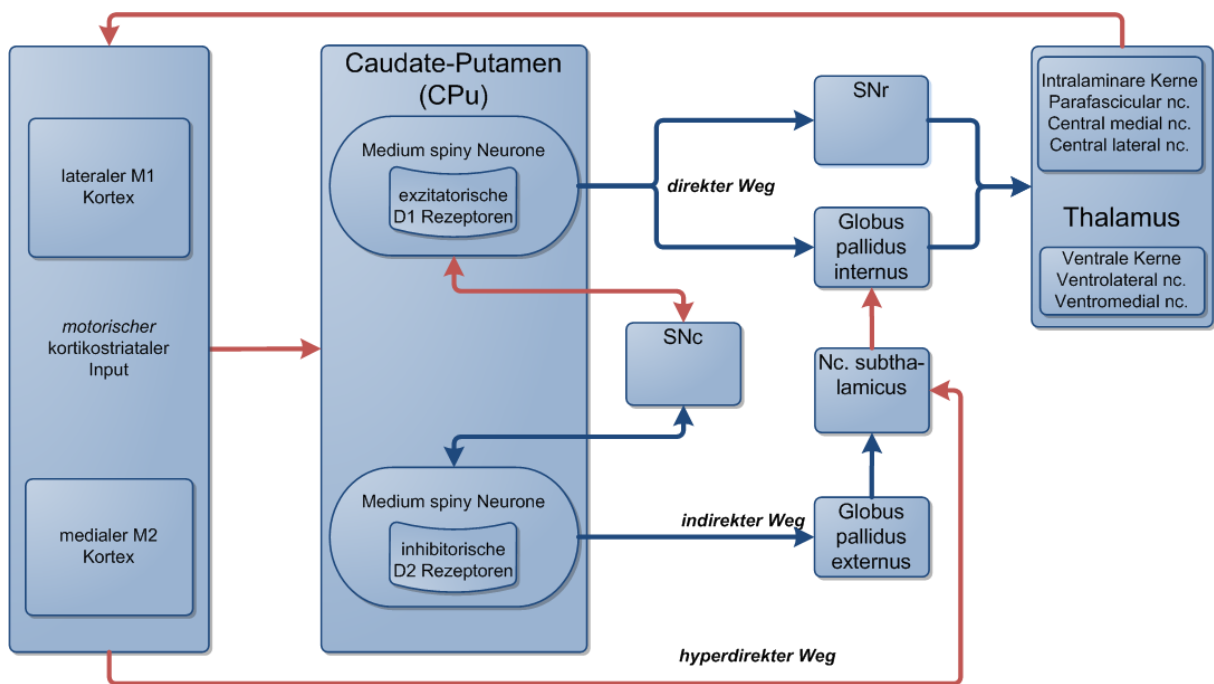


Abbildung 2: Verallgemeinerte Darstellung von Verbindungen der Basalganglien, Neokortex und Thalamus. Der hyperdirekte Weg wird meist im Zusammenhang mit Projektionen aus dem Assoziationskortex beschrieben. SNC: Substantia nigra pars compacta, SNr: Substantia nigra pars reticulata.

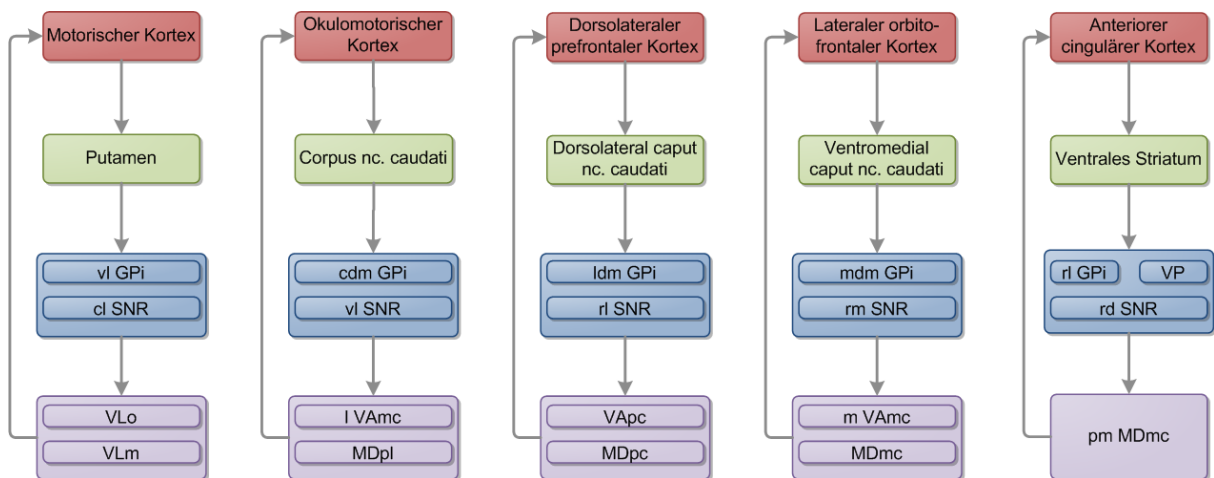


Abbildung 3: Basalganglien-Schleifen mit Einbeziehung von Regionen, die nicht zu den Basalganglien gehören. Kortikale Regionen sind rot markiert, grün: Regionen des Striatums, blau: pallidale und nigrale Regionen, violett: thalamische Gebiete. cdm: caudal dorsomedial, cl: caudolateral, ldm: lateral dorsomedial, m: medial, mdm: medial dorsomedial, rd: rostr dorsal, rl: rostralateral, rm: rostromedial, vl: ventrolateral.

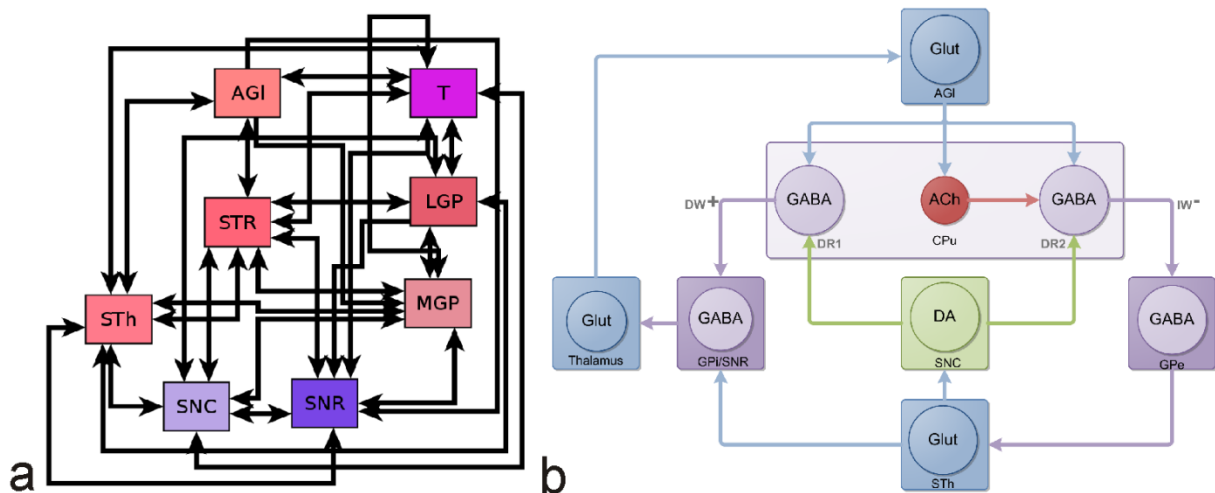


Abbildung 4: Unterschiedliche Darstellungen der intrinsischen Verbindungen der Regionen der Basalganglien. a) In der konnektionalen Darstellung weisen zahlreiche Verbindungen Reziprozitäten (Pfeile mit zwei Pfeilköpfen) auf. b) Vereinfachtes Netzwerk mit Berücksichtigung von Neurotransmitter Effekten (AGI: agranulär lateraler Kortex, DR1: Dopamin Rezeptor 1, DR2: Dopamin Rezeptor 2, DW: direkter Weg mit exzitatorischem Effekt (+), IW: indirekter Weg mit inhibitorischem Effekt (-).

1.1 Konnektom

Der Begriff *Konnektom* umfasst die Gesamtheit an neuronalen Verbindungen in einem neuronalen System wie beispielsweise Nervennetze (Nesseltiere), strangförmige Nervensysteme (Platt- und Fadenwürmer) (Sohn et al., 2011; Varshney et al., 2011; White et al., 1986), Strickleiternervensystemen (Gliederfüßer) und schließlich Nervensystemen von Kopffüßern und Wirbeltieren. Mit dieser allgemeinen Definition können auch Konnektome von strukturellen und funktionellen *Teilsystemen* eines Nervensystems erfasst werden wie beispielsweise das Konnektom der Basalganglien.

Zusammenfassungen von neuronalen Verbindungen zwischen Nervenzellen und Populationen von Nervenzellen werden konventionell in Übersichtspublikationen bzw. Reviews (Felleman und van Essen 1991; Pitkänen, 2000) und Lehrbüchern (Kandel et al., 2000; Squire, 2008) beschrieben und interpretiert.

Erste Arbeiten in denen die Organisation von neuronalen Verbindungen gezielt beschrieben und spezifisch visualisiert wurden, stammen von Bailey et al. (1940, 1951), Felleman und van Essen (1991) sowie Young (1992), der erstmals konnektionale Daten statistisch analysiert hat (Abbildung 5).

Im Jahr 2005 wird der Begriff *Konnektom* von dem Schweizer Neurowissenschaftler Patrick Hagmann (Hagmann et al., 2005) und Olaf Sporns zum ersten Mal verwendet (Sporns, 2011a, b). Der Begriff Konnektom wurde in Analogie zu den Begriffen Proteom (Gesamtheit der Proteine) und Genom eingeführt. Er soll zeigen, dass die Gebiete im Nervensystem über neuronale Verbindungen in Beziehung zueinander stehen, untereinander interagieren und als Gesamtheit betrachtet werden können.

Seit ungefähr 20 Jahren entwickelt sich ein neues Forschungsgebiet (Konnektomik), welches die Struktur, Dynamik (Reijneveld et al., 2007) und Funktion von realen neurobiologischen Netzwerken, im Gegensatz zu künstlichen neuronalen Netzwerken, untersucht.

Methodische Konnektom Forschung entwickelt vor allem statistische und graphenanalytische Verfahren zur Detektion von Gebieten in Konnektomen, die ähnliche Verbindungseigenschaften aufweisen (Community detection) (Kaiser, 2011; Sporns, 2011a, b; Rubinov und Sporns, 2010). Die neuroanatomische Konnektom Forschung generiert Verbindungsdaten mit unterschiedlichen Tracing Verfahren (Swanson, 2000; Thompson und Swanson, 2010). Die Konnektom Forschung der Neuroinformatik untersucht Schnittstellen, Datenaustausch, Visualisierungsmöglichkeiten und Berechnungsmethoden komplexer Konnektomdaten (Stephan et al., 2001; Gerhard et al., 2011; Schmitt et al., 2012).

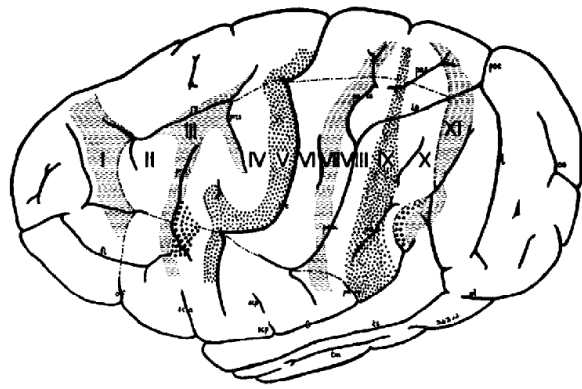
Darüberhinaus haben sich mehrere kompetitive Konnektom-Großprojekte wie das *Human Connectome Project* (<http://www.humanconnectomeproject.org>), *ConnectomeViewer* (<http://connectomeviewer.org/viewer>), *NIH Human Connectome Project RFA* (<http://humanconnectome.org/>), *Brain Connectivity Toolbox* (<http://www.indiana.edu/~cortex/connectivity.html>), *Wormatlas Project* (<http://www.wormatlas.org/>) und *CoCoMac* (<http://www.cocomac.org/cocodat/>) in den vergangenen Jahren entwickelt.

Prinzipiell können Konnektome auf unterschiedlichen Betrachtungsebenen (*Levels*), die meist mit der physikalischen Auflösung von Nervensystemen in Beziehung stehen, untersucht werden (Leergard et al., 2012). Auf der *Mikroskala* lassen sich Synapsen und einzelne spezielle zelluläre Verbindungen darstellen. Auf der Ebene der *Mesoskala* werden neuronale Schaltkreise betrachtet (z.B. Interneuron-Projektionsneuron Schaltkreise des Neokortex oder Schaltkreise von CHAT Interneuronen und GABAergen medium spiny Zellen im Caudatus Putamen Komplex). Große Faserbahnen können auf der *Makroskala* durch nichtinvasive Bildgebungsverfahren auch *in vivo* zur Darstellung gebracht werden (Johansen-Berg und Behrens, 2009; Basser und Özarlan, 2009; Sporns, 2011a, b). Gegenwärtig werden die, wie auch in dieser Arbeit analysierten, Verbindungen zwischen Kerngebieten als Konnektome der Makroskala betrachtet.

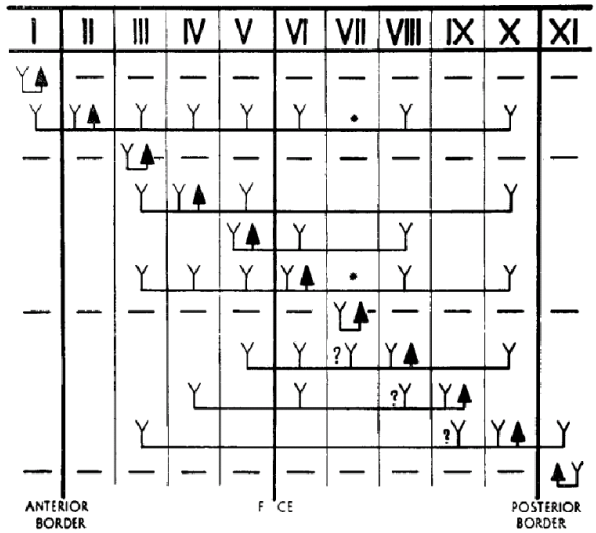
1.2 Tract-Tracing

Die Daten aus denen Konnektome bestehen, können mit Hilfe von Tract-Tracing Experimenten erzeugt werden. In dieser Arbeit wurden ausschließlich publizierte Tract-Tracing Studien im Rahmen einer Metastudie retrospektiv ausgewertet, die in gesunden Ratten durchgeführt wurden.

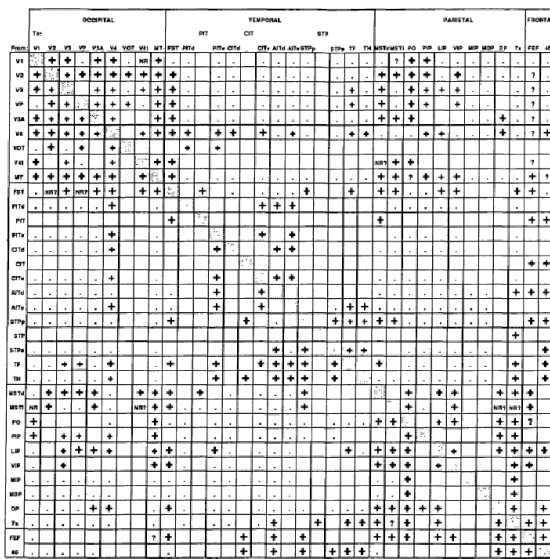
Bei anatomischen Tract-Tracing-Studien werden Tracer in ausgewählte Strukturen des zu untersuchenden Gehirns oder auch peripheren Organen injiziert und können dann nach einer bestimmten Zeit in Gebieten des Zentralnervensystems nachgewiesen werden, die mit dem Injektionsort verbunden sind. Der axonale Transport chemischer Substanzen („Tracer“) kann



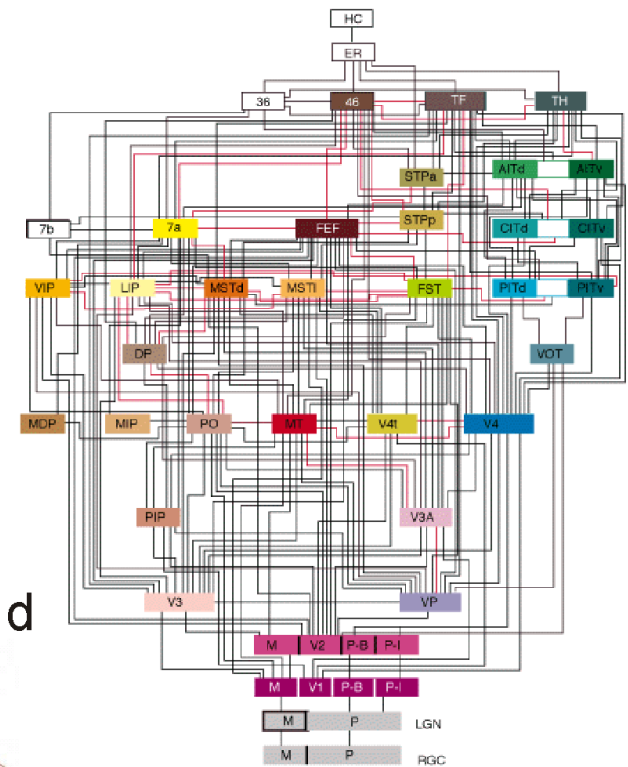
a



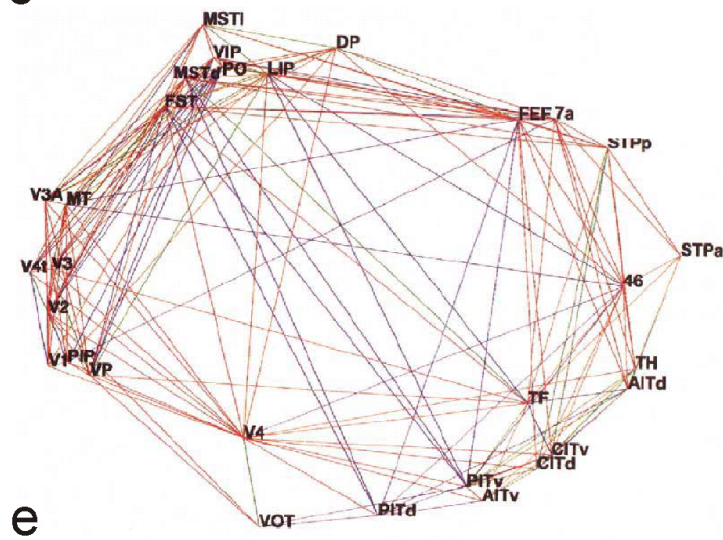
b



c



d



e

Abbildung 5: Die ersten Arbeiten, in denen die Verbindungsstruktur eines neuronalen Systems untersucht wurde. **a)** Bailey (1940) untersuchte die Verbindungen der Hirnregionen von Schimpansen mittels Strychnin-Neurographie, die für die sensible Verarbeitung des Armes verantwortlich sind und unterteilte 11 Gebiete. **b)** Die Verbindungen zwischen diesen Gebieten wurden dann in einem Verbindungsdiagramm dargestellt. **c)** Felleman und van Essen (1991) veröffentlichten diese Verbindungsmatrix des visuellen Kortex des Rhesusaffen und **d)** visualisierten die Verbindungen mit einem orthogonalen Graphen-Layout. **e)** Young (1992) führte erstmals eine nicht-metrische multidimensionale Skalierung von **c)** durch, woraus das abgebildete NMDS Verbindungsdiagramm resultierte.

anterograd, in Richtung der terminalen Synapsen oder auch umgekehrt in retrograde Richtung erfolgen. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, dass Tracer auch in beide Richtungen transportiert werden können (bilateral). Der Nachweis erfolgt beispielsweise bei radioaktiv markierten Aminosäuren über den radioaktiven Zerfall (Autoradiographie) oder andererseits über den optischen Nachweis des Tracers bzw. die Dokumentation seiner Reaktionsprodukte (Zaborszky et al., 2006). Eine wichtige Eigenschaft von Tract-Tracing Experimenten ist die Richtungsspezifität der Tracersubstanzen, so dass in den ausgewerteten Publikationen eindeutige Ursprünge bzw. Regionen der Somata und Ziele bzw. Regionen der axonalen Terminalen beschrieben werden und somit ein indirekter Hinweis auf die Ausbreitung von Aktionspotentialen gegeben wird. Im Folgenden wird diese Richtungsspezifität als *orientierte Verbindung* bezeichnet und abgegrenzt gegenüber Verfahren, die zwar neuronale Verbindungen nachweisen können, aber es nicht erlauben die Richtung der physiologischen Ausbreitung von Aktionspotentialen direkt oder indirekt festzulegen.

Tracersubstanzen lassen sich in physiologische und physikochemische Tracer klassifizieren. Physiologische Tracer werden von einem lebenden Neuron aufgenommen und von ihm transportiert. Grundlage dieser Arbeit waren Publikationen mit physikochemischen Tracern, wobei es sich größtenteils um den Transport von Farbstoffen (Fast Blue) oder indirekt nachweisbaren Tracersubstanzen (PHA-L, WGA, HRP u.a.) nach Injektion in Hirngebiete handelt (Philipp, 2012).

Es existieren drei verschiedene Aufnahmewege für Tracersubstanzen, um in den lebenden Organismus zu gelangen. An erster Stelle steht die Aufnahme der Substanz mittels aktiven Transports über Axone oder Dendriten. Am effizientesten ist hier die Rezeptor-vermittelte-Aufnahme, wofür nur geringe Konzentrationen des Tracers notwendig sind (1-5%). Des Weiteren gibt es die Möglichkeit Stoffe über Vesikel aufzunehmen, welches sehr effizient ist bei längeren Distanzen. Die passive Aufnahme geschieht über einen lokalen Konzentrationsgradienten und bildet somit den zweiten wichtigen Aufnahmeweg. Die Effizienz dieser Methode hängt stark von der Permeabilität der Membran für unprotonierte Stoffe ab. Ein weiteres Aufnahmeverfahren stellt die intrazelluläre Injektion dar, welche sich besonders zur Darstellung der Zellmorphologie eignet (Köbbert, 2000).

1.3 Nicht-Tracer basierte Methoden zur Erfassung von Konnektivitäten

In diesem Abschnitt werden acht Methoden (postläsionale Degeneration, Strychnin-Neuronographie, digitale Polarisationsmikroskopie, knife-edge scanning microscopy, Laserscanning-Photostimulation, Brainbow, Virus basiertes Tract-Tracing, diffusionsgewichtete Kernspintomographie und Traktographie) zusammengefasst, aus denen Daten zur Erzeugung *nicht-orientierter Konnektome* erzeugt werden können.

Als weitere Methode, Konnektivitäten unabhängig von Tracersubstanzen darzustellen, sollen auch *postläsionale Degenerations-Studien* (Läsionsstudien) (Walker, 1938) aufgeführt

werden, die mittels selektiver Silberimprägnation nachgewiesen werden können (Fink und Heimer, 1967; Nauta und Gyax, 1954).

Strychnin ist ein Glycin- und GABA_A-Rezeptor-Antagonist (Klee et al., 1992) und damit ein Disinhibitor lokaler neuronaler Erregung, was eine fokale epileptiforme Aktivität induzieren kann. Da Strychnin polysynaptisch wirkt, ist die *Strychnin-Neuronographie* (Dusser de Barenne und McCulloch, 1938; Dusser de Barenne und McCulloch, 1939) relativ unspezifisch hinsichtlich der Erfassung orientierter struktureller Konnektivitäten (Stephan, 2003).

Die *digitale Polarisationsmikroskopie* (Axer et al., 2011) dient der hochaufgelösten Erfassung von Nervenfasern und erlaubt es über größere Gebiete in dicken histologischen Schnitten (ca. 100 µm) Nervenfaserverläufe zu erfassen (Palm et al., 2010). Die Methode ist ungeeignet, um orientierte strukturelle Konnektivitäten zur Generierung von Konnektomen zu detektieren, da die direkte oder indirekte physiologische Ausbreitungsrichtung von Aktionspotentialen (exakte Somata und axonale Terminalen Lokalisation) nicht visualisiert werden kann.

Ein High-Throughput-Verfahren (KESM: *knife-edge scanning microscopy*) für ultradünne Serienschnitte (50 nm) kann auch als Methode zur Entwicklung von Konnektomen in Betracht kommen. Ziel dieses Ansatzes soll sogar eine *whole brain emulation* sein (Chung et al., 2011; McCormick 2002, McCormick et al. 2004). Im ATLUM-Projekt (Hayworth et al., 2006) (http://www.mcb.harvard.edu/lichtman/ATLUM/ATLUM_web.htm) wurden mit dem KESM-Verfahren inzwischen hochaufgelöste Rekonstruktionen von Faserverläufen generiert. Wie allerdings technische Probleme (räumliche Beziehung zwischen Axon- und Dendritenanschnitten, Schnittverluste beim Trimmen) gelöst werden sollen, die nach einem Messerwechsel im Schneideprozeß entstehen, bleibt offen. Größere Volumina zwischen Kerngebieten wurden mit diesem Verfahren bislang noch nicht rekonstruiert und damit hat diese Methode bislang noch nicht zur Generierung eines partiellen Konnektoms beigetragen.

Die *Laserscanning-Photostimulation* (Farber und Grinvald, 1983; Callaway und Katz, 1993) dient der Untersuchung lokaler Schaltkreise und Echtzeit-Visualisierung von Axonverzweigungen und Dendritenbäumen. Publikationen, die Laserscanning-Photostimulation anwenden, wurden bei der Auswertung im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da lediglich lokale Schaltkreise mit dieser Technik ausgewertet werden können und keine Verbindungen zwischen Neuronen-Populationen weit entfernter Kerngebiete.

Eine weitere Technik zur Visualisierung lokaler Schaltkreise ist die Untersuchung von stochastisch rekombinierten *Brainbow* Transgenen Cre/lox. In transgenen Mäusen können aufgrund der kombinatorischen XFP (fluoreszierende Proteine) Expression dann bis zu 90 unterschiedliche Farben in Neuronen detektiert werden. Auch dieses Verfahren dient jedoch lediglich der Sichtbarmachung lokaler neuronaler Schaltkreise und wurde noch nicht für die Visualisierung von Konnektivitäten zwischen weiter entfernten Neuronenpopulationen eingesetzt (Livet et al. 2007; Lichtman et al. 2008).

Die kürzlich entwickelte *CLARITY*-Methode ersetzt den überwiegenden Teil der Lipide in einem Organsystem und fixiert gleichzeitig, die nicht mehr von Zytoplasmen isolierten Zellkomponenten in einem Nanoporen Hydrogel Medium mit einem räumlich kreuzvernetzten hydrophilen Polymer (Chung et al., 2013). Hiermit lassen sich sämtliche Neurone und deren Verbindungen mit immunhistochemischer Methodik selektiv darstellen, da das Polymer permeabel für Makromoleküle wie konjugierte Antikörper ist. Mittels fluoreszenzmikroskopischer Technik ist es dann möglich, Verbindungen zwischen Zellpopulationen zu detektieren. Bei dieser Methode ist jedoch auch eine aufwendige Zuordnung von Neuronen zur definierten Ursprungs- und Zielgebieten notwendig. Eine automatische Zuordnung ist derzeit aufgrund multipler komplexer Teilprobleme nicht realisierbar: Axon-Dendriten Klassifikation, 3D-Axontracing, Terminalen-Detektion, bildanalytische Registrierung von Atlasgebieten zu Neuronenpopulationen.

Mit *Virus basierten Tract-Tracing* (Loewy, 1998; Geerling et al., 2006) können monosynaptische und polysynaptische neuronale Verbindungen identifiziert werden. Da in Abhängigkeit vom verwendeten Virus nicht immer genau festgelegt werden kann, welche exakte Sequenz von Umschaltungen bei polysynaptischen Projektionen vorliegt und wie stark die anterograde und retrograde Ausbreitung der Viren ist, wurden Arbeiten zum viralen Tract-Tracing nicht ausgewertet.

Mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DWI) (Hagmann et al., 2010; Marcus et al., 2011) ist es möglich makroskopische Faserbündel *in vivo* beim Menschen und häufig verwendeten Kleintieren wie C57BL/6-Mäusen und Wistar-Ratten mit anschließender traktographischer Auswertung darzustellen. Allerdings erlaubt auch dieses Verfahren keine direkte oder indirekte Aussage über die Ausbreitungsrichtung von Aktionspotentialen, so dass DWI-Publikationen bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden (Moldrich et al., 2010).

1.4 Regionen der Basalganglien

1.4.1 Caudatus-Putamen-Komplex (CPu)

Da sich das Striatum bei der Ratte nicht mehr in einen Nc. caudatus und ein Putamen, wie beispielsweise im menschlichen Gehirn, gliedern lässt, werden diese beiden Kerngebiete auch als *Caudatus-Putamen Komplex* (CPu) zusammengefasst (Nieuwenhuys et al., 1998). Das CPu bildet den Eingangskern der Basalganglien. 250 Jahre nach der Erstbeschreibung des Striatums durch Thomas Willis erschienen zu Beginn des 20. Jahrhunderts detaillierte Publikationen zum Striatum (Cajal, 1909; Wilson, 1912). Kinner Wilson prägte den Begriff *extrapyramidalmotorisches System* in Abgrenzung zum Pyramidenbahnsystem. Der Begriff *extrapyramidalmotorisches System* wurde in der Vergangenheit als Synonym für die Basalganglien verwendet. Damit stellte Wilson die motorische Funktion der Basalganglien in den Mittelpunkt, was jedoch nur eine Funktion neben zahlreichen anderen ist (Abbildung 3)

und daher der Begriff *extrapyramidalmotorisches System* nicht mehr verwendet werden sollte (Brodal, 1981).

Am häufigsten wird über Projektionen vom Neokortex, Thalamus und von der Substantia nigra zum CPU berichtet. Efferenzen sendet das CPU über den indirekten Weg zum lateralen Pallidum (Globus pallidus externus) und über den direkten Weg zum medialen Pallidum (Globus pallidus internus = Nucleus entopeduncularis der Nagetiere) (Kawaguchi, 1997; Hauber, 1998) und der Substantia nigra (Pars reticulata) (Gerfen, 2004) (Abbildung 2).

Erkrankungen einzelner Kerngebiete der Basalganglien sind seit langem bekannt (Parkinson, 1817; Huntington, 1872). So führt beispielsweise der Verlust der Dopamin produzierenden Zellen in der Pars compacta der Substantia nigra bei der Parkinson-Krankheit dazu, dass die motorikfördernden Bahnen zum medialen Pallidum und der Substantia nigra pars compacta an Aktivität verlieren und gleichzeitig nimmt die Aktivität der motorikhemmenden Efferenzen zum lateralen Pallidum zu, die den nachfolgend verbundenen Nc. subthalamicus vermindert erregen (Albin et al., 1989). Die Erkrankungen der Basalganglien wie Parkinson Syndrome, Chorea Huntington und Dyskinesien (Oertel et al., 2011) werden nur allgemein dargestellt, da diese nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Zu den motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit gehören der Rigor, die Akinese, der Tremor und die Haltungsinstabilität. Darüber hinaus können zusätzlich noch psychische (u.a. Depressionen), vegetative (u.a. Magen-Darm-Trakt-Störungen) und sensible Störungen (u.a. Dysästhesien) auftreten (Oertel et al., 2011). In Läsionsstudien bei Ratten wurde gezeigt, dass der Ausfall des ventralen Striatums zu depressiven Symptomen führt. Diese treten auch als Begleiterscheinung beim Morbus Parkinson auf (Kuter et al., 2011). Läsionen des medialen und lateralen Striatumsegments der Ratte zeigten neben einer Bewegungsreduktion auch Änderungen der Motivation und der Appetitkonditionierung nach Pawlow (Rogers et al., 2001). Eine Konnektomanalyse wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde, gibt Hinweise auf Regionen, die funktionell bei einem subtotalen Ausfall der Substantia nigra pars compacta betroffen sind. Die Analyse des Basalganglien Konnektom erlaubt es auch einzelne Regionen aus dem Konnektom zu entfernen und die Resultate hinsichtlich Informationsfluss und Netzwerkstabilität zu untersuchen.

Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbare neuro-degenerative Erkrankung, bei der hauptsächlich GABAerge und Enkephalin-haltige Neurone degenerieren. Dies führt zu einer Zerstörung des Ausgangspunktes des indirekten Weges durch die Basalganglien. Die Folge ist, dass der menschliche Globus pallidus internus über den direkten Weg stärker gehemmt wird, was zu einer Disinhibition der thalamischen Zielkerne führt und damit zu einer Übererregung sowohl des Thalamus als auch neokortikaler Zielregionen. Hauptsymptom sind hyperkinetische Bewegungsstörungen vorwiegend der Extremitäten (Albin et al., 1989; Oertel et al., 2011).

Ähnlich wie bei der Parkinson-Krankheit weisen nicht-willkürmotorische Symptome der Huntington-Erkrankungen auch auf die Beteiligung diverser anderer zentraler Regionen hin,

die sich mittels Konnektomanalysen bestimmen und mit experimentellen Befunden vergleichen lassen.

1.4.2 Pallidum

Das Pallidum (=Globus pallidus oder auch Palaeostriatum in der älteren Literatur) teilt sich auf in ein mediales Segment (direkter Weg) und in ein laterales Segment (indirekter Weg). Der mediale Anteil des Pallidums projiziert direkt GABAerg (Hemmung von Bewegungsimpulsen) auf die motorischen Anteile des Thalamus. Der laterale Pallidumanteil leitet seine Efferenzen zum Nucleus subthalamicus, welcher dann glutamaterg (Förderung von Bewegungsimpulsen) auf das mediale Pallidum projiziert (indirekter Weg). Des Weiteren bestehen vom lateralen Segment Projektionen zum medialen Segment und zur Substantia nigra (Gerfen, 2004). Eine Schädigung kann sowohl zu Hypokinesien als auch zu Hyperkinesien führen.

1.4.3 Nucleus subthalamicus

Der Nucleus subthalamicus ist sowohl afferent (laterales Segment) als auch efferent (mediales Segment) mit dem Pallidum verbunden. Inhibitorische Afferenzen erhält er vom lateralen Pallidum und exzitatorische Bahnen verlaufen vom Kortex zum Nucleus subthalamicus. Efferenzen verlaufen hauptsächlich zum lateralen Pallidum, aber es bestehen auch Verbindungen zum medialen Segment und zur Substantia nigra (Gerfen, 2004). Nach einem ischämischen Infarkt in diesem Kerngebiet kann dies beim Menschen zum *Ballismus* führen. Das ballistische Syndrom ist durch das plötzliche Auftreten grober Schleuderbewegungen der Extremitäten gekennzeichnet. Meist ist diese Erkrankung auf eine Körperseite beschränkt und wird dann als *Hemiballismus* bezeichnet. Der Nucleus subthalamicus verliert beim Ballismus seine erregende Wirkung auf das mediale Pallidum und dies resultiert in der Enthemmung des motorischen Thalamusanteils. Zusätzlich verliert sich der Einfluss vom Striatum und dem Nucleus subthalamicus auf die Substantia nigra pars reticulata, was zu schnellen ruckartigen Rückstellbewegungen der Bulbi (Sakkaden) führt (Albin, 1989).

1.4.4 Thalamus

Die gebräuchliche Bezeichnung *Thalamus* bezieht sich in der Regel immer auf den Thalamus dorsalis, welcher ein Teil des Zwischenhirns (Diencephalon) darstellt. Das Diencephalon gliedert sich etagenförmig in Epithalamus, Thalamus dorsalis mit Metathalamus, Hypothalamus und Subthalamus. Der Thalamus besteht aus zwei Kerngruppen beidseits des dritten Ventrikels, die durch Marklamellen voneinander getrennt sind. Die Lamina medullaris interna unterteilt den Thalamus in einen anterioren Kernkomplex (Ncll. anteriores), ein laterales Segment (Ncll. laterales) und ein mediales Segment (Ncll. mediales) (Jones, 2007).

Caudal der Ncll. mediales liegt der posteriore Kernkomplex und der Metathalamus. Die Lamina medullaris externa umspannt den gesamten Thalamus und grenzt an dem Nc. reticularis. Neben dem Einfluss des Thalamus auf die Motorik, steuert er auch viele vegetative Funktionen. Die motorischen Anteile des Thalamus (Nc. ventralis anterior, Nc. ventralis lateralis und Area X) erhalten inhibitorische Afferenzen vom medialen Pallidum (Kamper, 2004). In diesem Kerngebiet kommt es nach einem Infarkt zum sogenannten Thalamussyndrom (Dejerine-Roussy Syndrom) mit starken brennenden einschießenden Schmerzen (Alves und Asfora, 2011). Weiterhin kann es zu vorübergehender Hemiparese, choreatischen Störungen, Hypästhesien, Hyperalgesien, Allodynie und Hemiataxie mit Astereognosie kommen (de la Cruz-Cosme, 2009).

1.4.5 Primär motorischer Cortex

Exzitatorische Afferenzen erhält der primär motorische Kortex (AGI: lateral agranulärer prefrontaler Kortex der Ratte) vom motorischen Anteil des Thalamus (vor allem ventrolaterale (VL), ventroanteriore (VA), centromediale (CM), mediodorsale (MD) und parafasciculäre (PF) Kerngebiete). Er repräsentiert seine kontralaterale Somatotopie und Ausfälle führen zu kontralateralen schlaffen Paresen, welche sich bei zusätzlicher Schädigung der prämotorischen Rindengebiete zu einer spastischen Parese entwickeln können.

1.5 Fragestellungen

Die intrinsischen und extrinsischen Verbindungen der Basalganglien der Ratte wurden bislang noch nicht in einer Metaanalyse von Tract-Tracing-Studien untersucht, in einer Datenbank zusammengefasst und die quantitativen Eigenschaften der Netzwerke oder Teilkonnektome untersucht. Daher sollen mit dieser Arbeit folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie viele Verbindungen des intrinsischen und extrinsischen Basalganglien Konnektoms sind bislang beschrieben worden?
2. Welche ipsi- und kontralateralen Verbindungen der Basalganglien sind in dem Konnektom vorhanden?
3. Welche intrinsischen und extrinsischen Konnektivitäten der Basalganglien dominieren hinsichtlich ihrer Projektionsgewichte?
4. Können die drei in der Literatur beschriebenen Wege (hyperdirekt, direkt, indirekt) auch in dem Konnektom der Basalganglien identifiziert werden?
5. Existieren alternative Routen durch die Basalganglien, die parallel zu den drei bekannten Wegen verlaufen?
6. Wie stark wird das Konnektom der Basalganglien geändert, wenn die Substantia nigra pars compacta aus dem Netzwerk entfernt wird?

2 Material und Methoden

2.1 Material

In dieser Arbeit wurden Publikationen aus der Literaturdatenbank Pubmed (<http://ncbi.nlm.nih.gov>) zu den Regionen CPU, Pallidum, Nc. subthalamicus, Substantia nigra, Thalamus und dem primär motorischen Kortex, in denen Tract-Tracing-Experimente bei der Ratte beschrieben wurden, ausgewertet. Es wurden nur Tract-Tracing Studien der Ratte berücksichtigt, da in diesem Organismus die meisten Publikationen (Juni 2012: 4354) erschienen sind und sich somit das vollständigste und umfangreichste Konnektom entwickeln lässt. In der folgenden Tabelle sind die variablen Teile der Filter und Anzahlen gefundener Publikationen zusammengestellt. Der Konstante Teil der Filter lautet wie folgt:

(AND rat AND brain AND (pathway* OR projection* OR afferent* OR efferent* OR connect*) AND (trace* OR tracing OR retrog* OR anterog*) NOT (virus OR viral))

Dieser wird durch den Operator „AND“ mit dem variablen Teil verknüpft.

Tabelle 1: Liste der verwendeten Literatur-Such-Filter für die ausgewerteten Regionen.

Variabler Filterteil	Anzahl der Publikationen
("primary motor cortex" OR "motor cortex" OR "motoric cortex" OR (M1 AND (motor OR motoric)))	145
(striatum OR neostriatum OR "caudate putamen" OR caudate-putamen OR CPU)	535
(pallid* OR entoped*)	295
(subthal*)	95
(thalam*)	990
(nigra)	395

Mit Hilfe dieser Filter wurden insgesamt 2455 Arbeiten gefunden. Vor Beginn der Auswertung der Publikationen wurden aus dem Suchergebnis noch Läsionsstudien, Transplantatstudien, Entwicklungsstudien, Studien mit Faserbahnen als Injektionsort des Tracers oder auch Arbeiten mit multiplen Rezeptorbindungsreaktionen aussortiert. Des Weiteren wurden auch Publikationen, in denen Experimente mit anderen Spezies, pränatalen und juvenilen Entwicklungsstadien durchgeführt wurden, ausgesondert. Gelegentlich sind Publikationen durch die einzelnen Filter mehrfach selektiert worden, da gleiche Suchbegriffe in unterschiedlichen Publikationen verwendet wurden. Resultat dieser ausgiebigen Vorauswahl sind insgesamt 789 Arbeiten, die zur endgültigen Auswertung selektiert worden (Primär motorischer Kortex: 63; Striatum: 149; Pallidum: 159; Nc. subthalamicus: 27 und Thalamus: 391). Die ausgewählten Arbeiten wurden anschließend aus den digitalen Archiven der entsprechenden Verlage heruntergeladen oder mit Hilfe der Suchmaschine Google gesucht. Publikationen, die nicht im Internet direkt auffindbar waren, wurden über die Unibibliothek als Fernleihe bestellt. Die gesamte Literatur wurde in das Open Source

Literaturprogramm JabRef (<http://jabref.sourceforge.net/>) eingetragen oder auch teilweise direkt aus PubMed importiert. Das Programm JabRef ermöglicht die Speicherung der gesamten Literaturdatenbank als Textdatei im bibtex Format. Diese Datei kann in *neuroVIISAS* eingelesen werden und mit den eingepflegten konnektionalen Daten verbunden werden.

2.2 neuroVIISAS

Das Programm *neuro Visualization Image Information System Analysis and Simulation (neuroVIISAS)* (Schmitt und Eipert, 2012) ist ein generisches Programm zur Integration und Simulation neurowissenschaftlicher Daten, welches für die systematische Erfassung und Analyse struktureller und funktioneller Komponenten von Nervensystemen beliebiger Spezies geeignet ist. Mit *neuroVIISAS* sind umfangreiche Analysen von Konnektivitäten möglich, welche im Programm in Projekt-Form verwaltet werden. In dieser Arbeit wurde das Ratten-Atlas-Projekt (ratFrontal_26_01_2012_atlas.brain) verwendet, in welchem bislang 2020 ausgewertete Tract-Tracing-Publikationen mit 134043 Konnektivitäten enthalten sind. In diesem Projekt wurden bislang verschiedene Gebiete des Zentralnervensystems (u.a. Amygdala (=Archistriatum in der älteren Literatur), Cerebellum, Cortex cerebri, Hirnstamm, Rückenmarkssegmente) ausgewertet. Für die Konnektivitätsanalysen und die damit verbundene Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit war *neuroVIISAS* unerlässlich. Alle in dem Ergebnisteil aufgeführten Abbildungen wurden mit *neuroVIISAS* generiert, so auch die dreidimensionale Visualisierung der Konnektivitäten der Basalganglien.

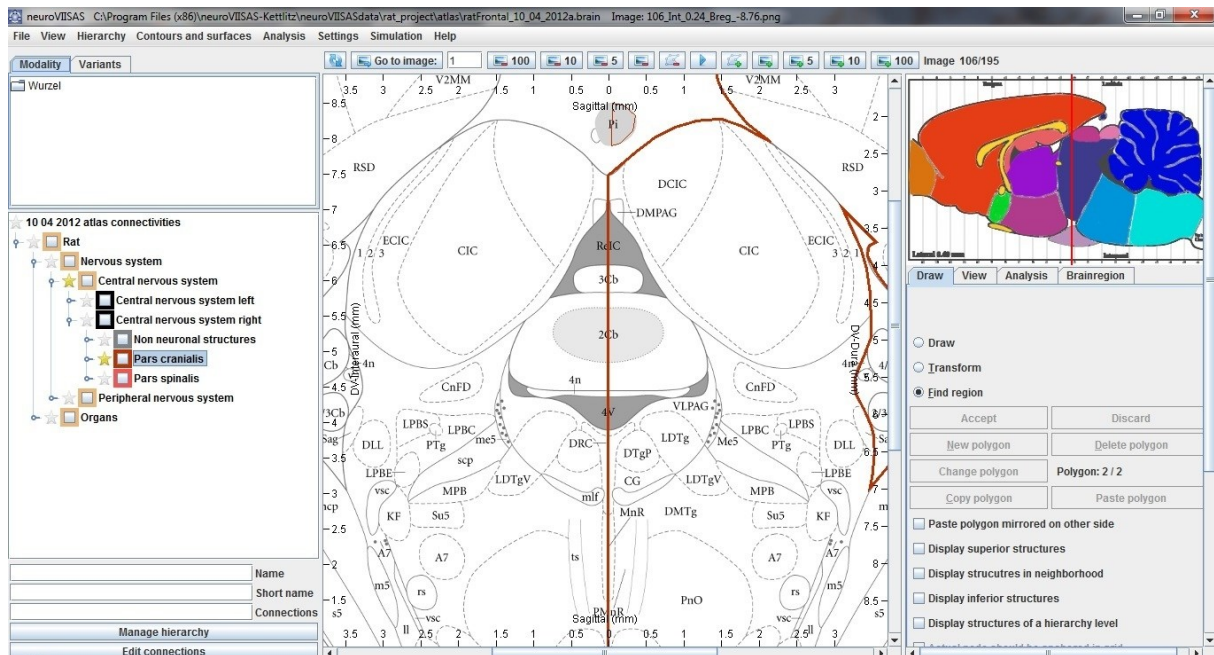


Abbildung 6: Übersicht des zur Auswertung verwendeten Programms *neuroVIISAS*. Im linken Teilfenster ist die Auswahl der neuronalen Gliederung anhand einer Baumstruktur möglich. Mit der darunterliegenden Suchmaske können einzelne Kerngebiete nach Eingabe von Abkürzungen oder Langnamen gesucht werden. Die mittlere Ansicht veranschaulicht die Lage des jeweiligen Hirnsegments.

2.3 Literaturlauswertung

Ausgangspunkt der Auswertung jeder einzelnen Publikation war zunächst die Überprüfung, ob es sich um Experimente mit Injektionen von Tracersubstanzen in das zentrale Nervensystem von adulten Ratten handelt. Publikationen Über Degenerationsstudien, Viral-Tracing, Studien Über Entwicklungsphasen und Experimente mit transgenen Ratten wurden nicht berucktigt.

Im Abschnitt „Material and Methods“ jeder Publikation sind die Informationen zu den Versuchstieren, den verwendeten Tracersubstanzen, dem Tracer-Injektionsort und weiteren Angaben zum genaueren Versuchsaufbau aufgeführt. Die Autoren geben an dieser Stelle meist Informationen Über die Transportrichtung der Tracersubstanzen (anterograd, retrograd, bidirektional). Im Tabellenanhang befindet sich eine tabellarische Überblick Über die beschriebenen Tracer (Tabelle 19).

Die Eigenschaften der Verbindungen zwischen den einzelnen Kerngebieten werden im Abschnitt „Results“ geschildert. Wichtungen von Verbindungen werden bei der Auswertung ebenfalls erfasst. Das Gewicht (weight) der Konnektivitäten wird in den meisten Publikationen semiquantitativ in Gruppen eingeteilt und mit den in Tabelle 2 aufgeführt Begriffen beschrieben. Eine weitere Variante der semiquantitativen Beschreibung ist eine symbolische Klassifikation mit den Zeichen +, ++, +++ oder *, **, ***. Neben Zahlenangaben zur Dichte von axonalen Terminalen bei anterograden oder Perikaryen-Anzahlen bei retrograden Experimenten, wird meist eine Klassifikation in drei Klassen vorgenommen (1: wenig dicht, 2: mittel dicht und 3: große Dichte). Fehlt diese Klassifikation wurde eine solche für die quantitativen Angaben zu axonalen Terminalen und Perikaryen Publikationsintern gemäß der Klassen in Tabelle 2 durchgeführt (Burns, 1997). Verbindungen die vergleichend beschrieben werden, wie beispielsweise eine Verbindung konkret als „dense“ (2,0) beschrieben wird und eine zweite nicht-konkret mit geringfügig stärkerer Dichte, ergibt dies für die zweite Verbindung ein Gewicht von 2,5. Andererseits werden beobachtete Verbindungen, bei denen der Autor keinerlei Angaben zur Konnektivitatsintensitat macht, einem Dichtewert von „-0,5“ zugeordnet. Größtenteils sind die Gewichte der Verbindungen allerdings präzise im Text beschrieben.

Tabelle 2: Gewichte der Verbindungen und die dazugehörigen Bezeichnungen.

<i>Gewicht</i>	<i>Terminus</i>
-3	unknown, not known
-2	fibers of passage
-1	not clear
-0,5	exists
0	not present
0,5	very light
1	light / sparse
1,5	light / moderate
2	moderate / dense
2,5	moderate / strong
3	Strong
4	very strong

Für die Integration unterschiedlichster Verbindungen aus sehr unterschiedlichen Beschreibungen in Tract-Tracing-Publikationen wurde genau geprüft, welche Regionen denen im Ratten-Projekt entsprechen (Synonyme und Überlappungen von Regionen). Zum Beispiel wird in *neuroVIISAS* nach der Nomenklatur „Medial globus pallidus“ verwendet, anstatt „Globus pallidus medialis“. Andererseits ist es mit Hilfe von *neuroVIISAS* möglich den dazugehörigen Kurznamen und synonyme Kurznamen nachzuschlagen, wobei oftmals der in der Literatur gebräuchlichste Kurzname für die Auswertung verwendet wurde. Die gesammelten Informationen, wie exakte Kernbezeichnung, Kurzname und Gewicht der Verbindung wurden im folgenden Schritt in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. In den Excel-Tabellen wurde auf eine Seitenangabe (rechts/links) der einzelnen Kerngebiete verzichtet. Im Vordergrund stand hier die Projektion einzelner Kerne zur kontralateralen Seite, welche gesondert („CONTRA“) in der Excel-Tabelle dokumentiert wurde. Teilweise wiesen einige Kerngebiete viele Alternativnamen auf, wie z.B.:

Medial globus pallidus – Abkürzung: MGP

- Alternativnamen: Medial globus pallidus, Globus pallidus medialis, Internal segment of pallidum of primates, Entopeduncular nucleus, Globus pallidus medial segment, Globus pallidus internal segment, Middle portion of globus pallidus
- Alternativabkürzungen: MGP, GPm, EP, EPN, GPI

2.4 Tabellen

Die Auswertungen der Tract-Tracing Publikationen wurden in standardisierte Tabellen eingetragen, die aus 18 Spalten und einer Kopfzeile aufgebaut sind. Eingeführt wurde diese tabellarische Struktur von Burns (1997). Als zusätzliche Spalten wurden lediglich die Langnamen-Spalten für die Ursprungs- und Zielregionen hinzugefügt (Abbildung 7). Die Tabellen können mit beliebigen Tabellenverarbeitungsprogrammen (OpenOffice calc, Microsoft Excel) ausgefüllt werden und als strukturierte Textdatei (csv Format mit Tabulator als Spaltenseparator) exportiert werden, damit diese Datei in *neuroVIISAS* importiert werden kann.

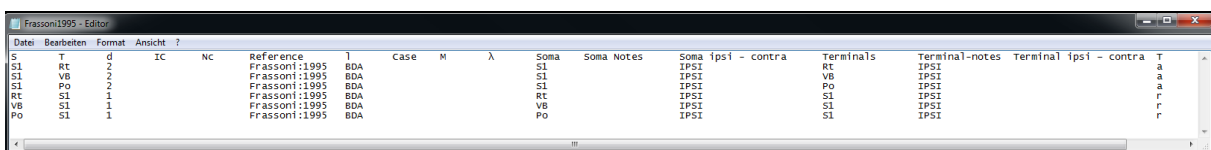
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R		
	Source	S	T	Target	d	IC	Nc	Reference	I	Case	M	A	Soma	Soma N	Soma ipsi	- c	Terminals	Termin	Terminal ipsi	T
1	primary somatosensory cortex	S1	Rt	reticular thalamic nucleus	2			Frassoni:1995	BDA				S1		IPSI		Rt		IPSI	a
2	primary somatosensory cortex	S1	VB	ventrobasal complex	2			Frassoni:1995	BDA				S1		IPSI		VB		IPSI	a
3	primary somatosensory cortex	S1	Po	posterior thalamic nuclear group	2			Frassoni:1995	BDA				S1		IPSI		Po		IPSI	a
4	reticular thalamic nucleus	Rt	S1	primary somatosensory cortex	1			Frassoni:1995	BDA				Rt		IPSI		S1		IPSI	r
5	ventrobasal complex	VB	S1	primary somatosensory cortex	1			Frassoni:1995	BDA				VB		IPSI		S1		IPSI	r
6	posterior thalamic nuclear group	Po	S1	primary somatosensory cortex	1			Frassoni:1995	BDA				Po		IPSI		S1		IPSI	r

Abbildung 7: Ausschnitt aus dem Tabellenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel mit einer typischen Auswertung von Konnektivitäten. Vor dem Import in *neuroVIISAS* wurden die Langnamen-Spalten A und D entfernt.

Die Bedeutung der Begriffe im Tabellenkopf jeder Auswertungstabelle werden im Folgenden erläutert (Philipp, 2012):

- S: Source: Ursprungsregion einer Konnektivität, die Somata der projizierenden Neuronen enthält. In der Spalte vor Source wurde die vom Autor verwendete Bezeichnung der jeweiligen Region zur eindeutigen Identifizierung eingetragen.
- T: Target: Zielregion einer Konnektivität die Axonendigungen der projizierenden Neuronen enthält. In die auf Target folgenden Spalte wurde analog zu Source die vom Autor verwendete Bezeichnung der jeweiligen Region zur eindeutigen Identifizierung eingetragen.
- d: Weight: Gewicht bzw. Dichte der Projektion (siehe Tabelle 2).
- IC: Ipsicontra: Relationen in Hinblick auf Lateralität.
- Nc: nicht definiert.
- Reference: Publikationsschlüssel der bibtex Datei von JabRef.
- I: Tracer: Abkürzung der Tracersubstanz.
- Case: Abbildungsnummer, die die jeweilige Konnektivität dokumentiert.
- M: Animal number: Nummer des Versuchstieres, in welchem eine Konnektivität gefunden wurde.
- λ : Labelling density: Gewicht einer Konnektivität.
- Soma: Eindeutige Abkürzung der Region, die Zellkörper einer Projektion enthält.
- Soma Notes: Kommentare zu der Region, die Zellkörper einer Projektion enthält.
- Soma ipsi – contra: bei ipsilateralen Verbindungen: „IPSI“, bei kontralateralen Verbindungen „CONTRA“.
- Terminals: Eindeutige Abkürzung der Region, die Axonterminale enthält.
- Terminal Notes: Freie Kommentare zu der Region, die Axonterminale einer Projektion enthält.
- Terminals ipsi – contra: bei ipsilateralen Verbindungen: „IPSI“, bei kontralateralen Verbindungen „CONTRA“.
- T: tracer transport: retrograd „r“, anterograd „a“, retrograd und anterograd „a/r“

Für die „csv“-Version werden die Langnamen der Kerngebiete aus der Tabelle entfernt. Für den Datenimport muss ein Tabulatorzeichen als Delimiter eingefügt werden, damit die Abgrenzung der einzelnen Zellelemente möglich wird.



Datei	Bearbeiten	Format	Ansicht	?													
S	T	d	IC	NC	Reference	I	case	M	λ	soma	soma Notes	soma ipsi - contra	Terminals	terminal-notes	terminal ipsi - contra	T	
S1	RE	2			Frassoni:1995	BDA				S1		IPSI	RE	IPSI		a	
S1	VB	2			Frassoni:1995	BDA				S1		IPSI	VB	IPSI		a	
S1	Po	2			Frassoni:1995	BDA				S1		IPSI	Po	IPSI		a	
RE	S1	1			Frassoni:1995	BDA				RE		IPSI	S1	IPSI		r	
VB	S1	1			Frassoni:1995	BDA				VB		IPSI	S1	IPSI		r	
Po	S1	1			Frassoni:1995	BDA				Po		IPSI	S1	IPSI		r	

Abbildung 8: Struktur einer Textdatei, die aus einem Tabellenprogramm exportiert wurde. Diese csv-Textdateien lassen sich in *neuroVIISAS* einlesen.

2.5 Regionenauswahl für Konnektivitätsanalysen

Nach dem Import aller csv-Textdateien der ausgewerteten Tract-Tracing Publikationen in *neuroVHSAS* wurden aus der Neuroontologie des Ratten-Konnektom-Projektes die Regionen der motorischen Basalganglienschleifen in dem Modul *Erweiterte Konnektivitäten-Analyse* zusammengestellt. Alle weiteren Analysen der Verbindungsmatrizen (Adjazenzmatrizen), der extrinsischen Konnektivitäten, der intrinsischen Konnektivitäten, der globalen und lokalen Parameter beziehen sich auf diese Regionenauswahlen.

Die Auswahl von Regionen ist ein wichtiger Schritt vor der Auswertung der Netzwerke, da die quantitativen Netzwerkeigenschaften von der Auswahl von Regionen abhängen. Ausgegangen wird von einem Basalgangliennetzwerk (BG1), das Regionen enthält, denen motorische Funktionen innerhalb den Basalganglien zugeschrieben werden (Squire 2008; Gerfen 2004): SNC, SNR, VA, VL, LGP, MGP, CPu, STh, AGl und AGm. Das Netzwerk BG1 besteht aus kanonischen Komponenten, wobei von der Substantia nigra der kompakte und der retikuläre Teil vom Thalamus das ventrolaterale (VL) und das ventroanteriore (VA) Kerngebiet sowie vom motorischen Kortex der agranuläre laterale (AGl) und agranuläre mediale (AGm) Teil berücksichtigt wurden (Abbildung 9e). Da die letzteren bei Rodentia nicht besonders gut zytoarchitektonisch unterschieden werden können, werden sie häufig auch als VA-VL-Komplex zusammengefasst (Groenewegen und Witter, 2004). Auch wenn VA nur eine Konnektivität aufweist, werden sie in BG1 unterschieden.

Auf der Grundlage von funktionellen, chemo- und zytoarchitektonischen Daten ist das dorsale Striatum in motorische Prozesse eingebunden und das ventrale Striatum (Nc. accumbens, Grenzregion von CPu und Nc. accumbens) in Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (hippokampale Projektionen) und der Verarbeitung von Emotionen (Amygdala und limbische Kortex Projektionen) (Voorn et al., 2004; Björklund und Lindvall, 1984; Bentivoglio und Morelli, 2005; Frank 2011). Verbindungen zwischen unterschiedlichen Regionen (lateral habenula: Lhb, ventral tegmental area: VTA, accumbens nucleus: Ac, amygdaloid complex: AC, entorhinal cortex: Ent, piriform cortex: Pir, hippocampus: HIPP, mesencephalic reticular formation: MRF), die nicht-motorische Funktionen in den Basalganglien verarbeiten, wurden mit korrespondierenden thalamischen Kernen zu einem weiteren Netzwerk zusammengefasst. Zu diesen Thalamuskernen gehören das ventromediane (VM) Kerngebiet (Groenewegen und Witter, 2004; Gerfen 2004) sowie CM, PF, PC, CL, MDM und MDL (Galvan und Smith, 2011, Smith et al., 2010, 2009; Jones 2007; Gerfen 2004; Parent 1990). Diese Thalamuskern und der mediale Teil des agranulären medialen prefrontalen Kortex (auch als *medial part of motor cortex* bezeichnet (Degos et al., 2008)) wurden BG1 hinzugefügt und bilden das Basalgangliennetzwerk BG2. Das BG2-Netzwerk kann als ein mehrere funktionelle Systeme (Motorik, Arbeitsgedächtnis, Emotionen) verbindendes partielles Konnektom aufgefasst werden. Es weist jedoch noch keine feineren Unterteilungen der Kerngebiete auf. Auch Gebiete mit extrinsischem (außerhalb von BG2 Gebieten liegenden Gebieten) Input oder Output sind in dieser Auswahl noch nicht vorhanden.

Die Blätter (als „Blätter“ werden die Gebiete der Gebietshierarchie bezeichnet, die keine weiteren Untergebiete besitzen) von BG2 lassen sich um 6 weitere Gliederungsstufen sukzessive öffnen („aufklappen“ oder expandieren). Die 464 sehr kleinen Untergebiete weisen dann jedoch nur noch 68 Verbindungen auf und 398 nicht verbundene (isolierte) Gebiete wären vorhanden, so dass eine solche Auswahl von feineren Gliederungen mit kleineren Unterregionen zur Untersuchung des Basalgangliennetzwerkes nicht sinnvoll ist.

Die Konnektivitäten der ausgewerteten Publikationen lassen sich in Bezug zu einer bestehenden Auswahl von Gebieten in zwei Klassen einteilen. Auf der einen Seite stehen die extrinsischen Verbindungen, welche Projektionen zwischen den Gebieten der Basalganglien und anderen Gebieten, die nicht zu den Basalganglien gehören, darstellen. Diese werden nochmals unterteilt in extrinsischen Input (Afferenzen des jeweiligen Kerngebiets) und extrinsischen Output (Efferenzen). Im Gegensatz dazu befinden sich die intrinsischen Verbindungen innerhalb der Basalganglien.

Interessant sind extrinsische Regionen, die in Gebiete von BG2 hineinprojizieren (BG2 Afferenzen) oder extrinsische Gebiete, die Output von BG2 erhalten (BG2 Efferenzen), da mit deren Filterung neue konnektionale Strukturen detektiert werden können. Diese Gebiete wurden mittels einer *konditionierten Expansion* aus dem Konnektom gefiltert, um nur solche Gebiete zu erfassen, die mindestens eine Output- und eine Input-Verbindung haben. Die konditionierte Expansion wurde nicht auf alle Gebiete von BG2 angewendet, sondern nur auf die motorischen Komponenten der Basalganglien, da Regionen wie AC, Ent, Pir, HIPPO und MRF extrem viele Inputs unterschiedlichster Regionen empfangen. Die Bedingungen für die Gebietsselektion sind: linkshemisphärische Gebiete die Input zu oder Output von Gebieten von BG2 haben, die Verbindungen müssen in den Teilbäumen (die feiner unterteilten Gebiete) unter den Gebieten von BG2 liegen und die hinzugefügten Gebiete dürfen sich nur innerhalb oder oberhalb der Hierarchieebene 9 befinden. Die Wahl der 9. Hierarchieebene ergab sich aus dem Vergleich einer Gebietsauswahl von Hierarchieebene 9 und 10. In der 10. Hierarchieebene erscheinen zunehmend Gebietspartitionen, die topographische Unterschiede aufweisen und nicht so sehr funktionelle oder zytoarchitektonische. Nach dieser Vorauswahl von Gebieten wurden noch Gebiete entfernt, die keine Input- oder keine Output-Konnektivität aufwiesen, so dass ausschließlich Gebiete in BG3 vorliegen, die mindestens eine Input- und eine Output-Konnektivität aufweisen (kondensiertes Netzwerk).

Ausgehend von diesen Basisnetzwerken wird die Konnektomstruktur untersucht und um die kontralaterale Seite erweitert.

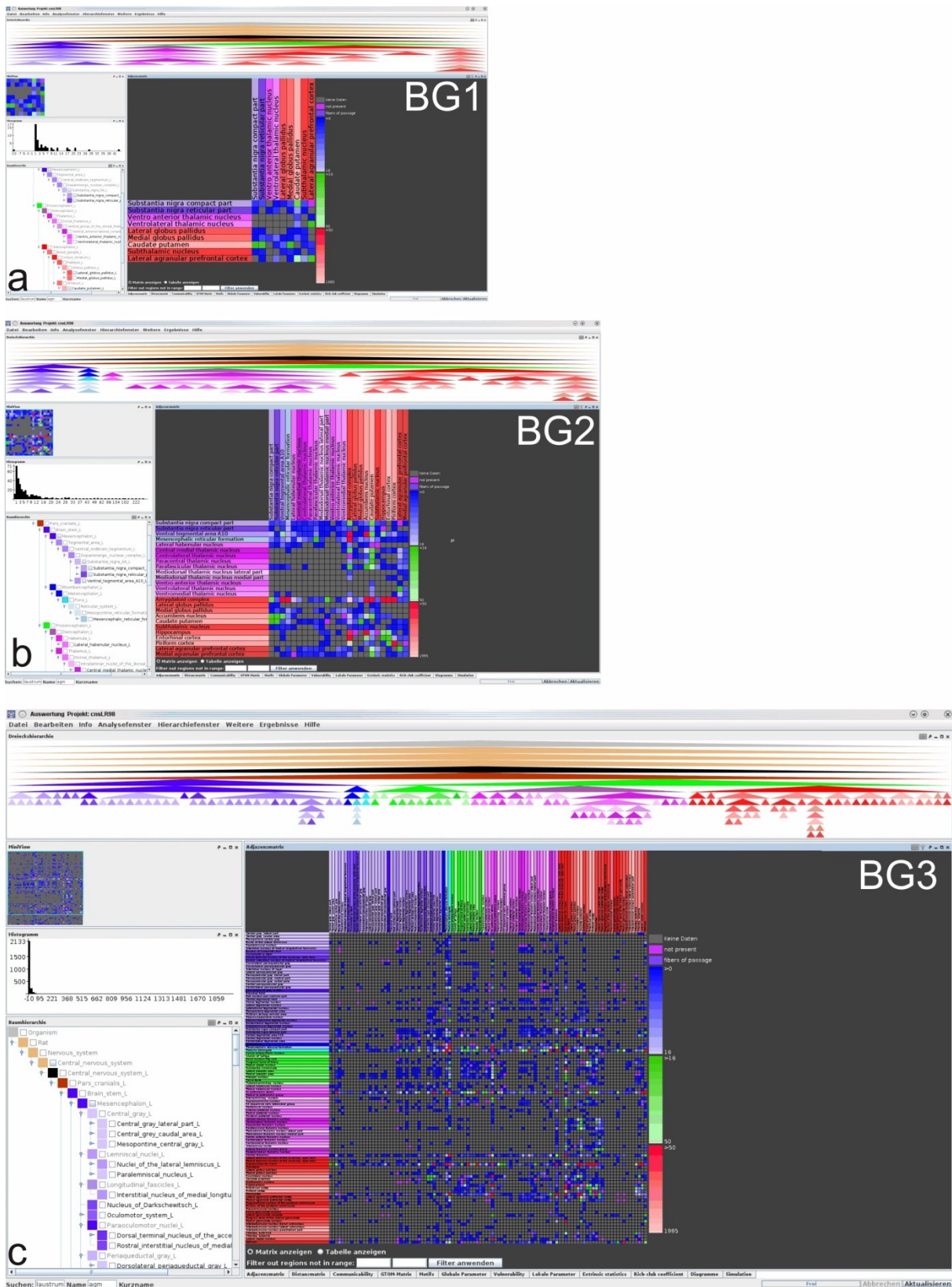


Abbildung 9: Regionenauswahlen der analysierten Netzwerke. Im oberen Bereich der Analyse-Fenster ist die horizontale Gebietshierarchie zu sehen (Details: in der vertikalen Hierarchie im linken unteren Fensterbereich). Die Reihenfolge der nicht expandierten Gebiete entspricht der in der Matrix. Das Histogramm im linken Bereich zeigt die Häufigkeiten der Matrixdaten. a) BG1-Regionen mit motorischen Funktionen. b) Das BG2-Netzwerk enthält zusätzlich zu den BG1-Gebieten Regionen mit nicht-motorischen Funktionen, die Verbindungen zu den Basalganglien aufweisen. Außerdem wurden thalamische Kerngebiete berücksichtigt, zu denen die Regionen mit nicht-motorischen Funktionen Verbindungen aufweisen. c) Das BG3-Netzwerk enthält Regionen, die ausgehend von BG2 mittels konditionierter Expansion hinzugefügt wurden (s. Text).

3 Ergebnisse

3.1 Ausgewertete Publikationen

Die Literatursuche in der PubMed-Datenbank, mit Hilfe der im Material- und Methodenteil definierten Suchfilter (siehe Abschnitt 2.1), lieferte nach einer Filterung 789 Arbeiten. Nach Auswertung (siehe Abschnitt 2.4) der einzelnen Publikationen wurden die Daten in das Programm *neuroVIISAS* eingelesen. Zur weiteren Datenanalyse mit *neuroVIISAS* wurden die gesamten Verbindungsdaten in drei Netzwerken zusammengestellt. Das Netzwerk BG1 umfasst die motorischen Komponenten der Basalganglien (Gerfen, 2010). Zu dem BG1-Netzwerk wurden Gebiete hinzugefügt die Verbindungen mit den Basalganglien aufweisen aber nicht-motorische Funktionen besitzen, woraus sich das BG2-Netzwerk ergibt. Das BG2-Netzwerk wurde schließlich zum BG3-Netzwerk konditioniert expandiert und bezüglich von Inputs und Outputs kondensiert (s. S. 18), um die Subkerngebiete zu berücksichtigen und neue konnektionale Strukturen zu detektieren.

3.2 Neuroontologie der Basalganglien

Zur Veranschaulichung und gezielten Auswertung lassen sich neuronale Netzwerke in Form von Graphen darstellen. In der Graphentheorie ist ein *Graph* eine abstrakte Struktur, die eine Menge von Objekten und deren Verbindungen untereinander beschreibt. Graphen bestehen aus Knoten, die durch Kanten verbunden sein können. Die *Knoten* repräsentieren die entsprechenden Kerngebiete oder Hirnareale des Graphen. Auf der anderen Seite symbolisieren die *Kanten* die einzelnen Konnektivitäten (Axone) zwischen den Knoten, als Übertragungsweg für Aktionspotentiale.

3.3 Konnektivitätsanalyse des BG1-Netzwerkes (unilateral)

Die erste Auswertung erfolgt anhand der Auswahl von Gebieten in BG1. Zu dieser Einteilung gehören folgende Kerngebiete: Substantia nigra pars compacta (SNC) und pars reticulata (SNR), ventrolaterale und ventroanteriore thalamische Kerne (VL, VA), laterales (LGP) und mediales (MGP) Pallidumsegment, Caudatus-putamen Komplex (CPu), lateraler und medialer agranulärer prefrontaler Kortex (primärer motorischer Kortex, AGl und AGm).

3.3.1 Konnektivitätsmatrizen

Der nachfolgende Auswertungsteil wurde mit Hilfe der *Adjazenzmatrix* aus dem erweiterten Analysemodul von *neuroVIISAS* erstellt. Eine Adjazenzmatrix oder Verbindungsmatrix ist eine $n \times n$ Matrix für n Knoten mit Output-Zeilen (Efferenzen) und Input-Spalten (Afferenzen). An Position (i, j) (i : Output-Zeile, j : Input-Spalte) der Adjazenzmatrix steht eine 1 oder 0, wenn der Output-Knoten eine Verbindung zu einem Input-Knoten besitzt (1) oder keine Verbindung besteht (0). Bei einer nicht vorliegenden Verbindung wird eine 0 in das entsprechende Feld eingetragen. Diese Zuordnungen definieren *gerichtete Graphen*.

Adjazenzmatrizen lassen sich in unterschiedliche Kategorien einteilen. Die einfachste Kategorie ist eine *einfache, binäre Adjazenzmatrix*, die Verbindungen als existent (1) oder nicht vorhanden (0) charakterisiert. Für die ersten Untersuchungen der Ergebnisse wurden binäre Adjazenzmatrizen verwendet. Im Unterschied dazu existiert noch die *erweiterte Adjazenzmatrix*, die Gewichte von Verbindungen enthält. Die folgenden Auswertungen im Abschnitt 3.3.1 beziehen sich immer auf die linken Kerne der Basalganglien.

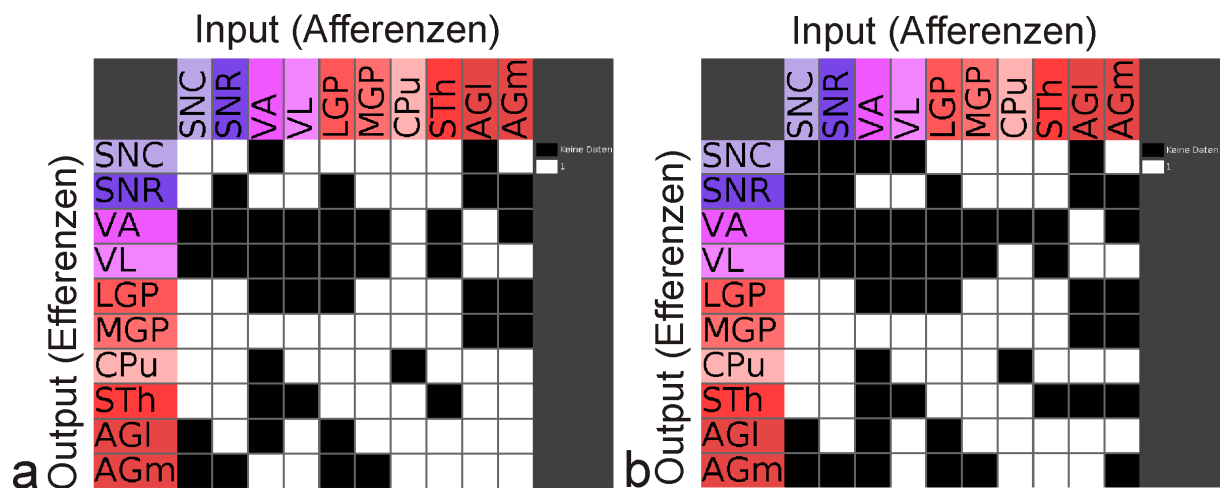


Abbildung 10: a) Adjazenzmatrix der Konnektivitäten in der Basalganglienschleife. Die weißen Felder repräsentieren existierende Verbindungen und die schwarzen Felder kennzeichnen eine nicht vorhandene oder nicht identifizierte Konnektivität. b) Adjazenzmatrix der Konnektivitäten, wenn nur direkte Kanten berücksichtigt werden.

Abbildung 10a zeigt alle Konnektivitäten der Knoten, wohingegen die Abbildung 10b nur die direkten Kanten abbildet. Direkte Verbindungen verlaufen von und zu Blättern. Blätter sind in einer Baumstruktur von neuroanatomischen Gebieten genau solche Knoten, die nicht weiter untergliedert sind. In der Abbildung 10a sind zusätzlich untergeordnete miteinander in Verbindung stehende Hirnareale berücksichtigt. Die Adjazenzmatrizen zeigen, dass es keine Projektionen von VL und VM zu den Gebieten der Basalganglien (wie der SNR, SNC, STh und den Pallidum Gebieten LGP und MGP) gibt. Es existieren lediglich Verbindungen zum Striatum und zum AGI sowie AGm. Ferner fällt auf, dass die Substantia nigra keine Konnektivitäten mit dem lateralen agranulären Kortex (AGI) besitzt aber von SNC direkt zu AGm Verbindungen gefunden wurden. Die Adjazenzmatrix (Abbildung 10a) zeigt, dass keine Efferenzen vom LGP zu VA oder VL bekannt sind. Die Konnektivitäten zum Thalamus verlaufen alle über MGP. Allerdings existieren in beiden Matrizen Verbindungen zur SN und zum CPu. Die direkte Basalganglienschleife (cortico-striato-nigraler Weg über exzitatorische Dopamin 1 Rezeptoren der medium spiny Zellen im CPu) für die Disinhibition thalamischer Gebiete und dem Motorik fördernden Effekt lässt sich in beiden Adjazenzmatrizen (Abbildung 10) rekonstruieren: [AGI, AGm] → [CPu] → [SNR, MGP] → [VA, VL] → [AGI, AGm]. Ebenso die indirekte Basalganglienschleife (cortico-striato-pallido-subthalamo-nigraler Weg über inhibitorische Dopamin 2 Rezeptoren der medium spiny Zellen im CPu)

für die Inhibition thalamischer Gebiete und Motorik hemmenden Effekt: [AGl, AGm]→[CPu]→[LGP]→[STh]→[SNR,MGP]→[VA, VL]→[AGl, AGm]. Die hyperdirekte Schleife (cortico-subthalamo-nigraler Weg) (Bosch et al., 2012; Nambu et al., 2002) für die Inhibition thalamischer Gebiete und spezielle Motorik hemmenden Effekte lässt sich ebenfalls aus den Matrizen rekonstruieren: [AGl, AGm]→[STh]→[SNR, MGP]→[VA, VL]→[AGl, AGm].

Die im BG1-Netzwerk ausgewählten Gebiete folgen alle einer sehr viel feineren Untergliederung, die sich aus der Auswertung der Tract-Tracing Literatur ergibt. Diese feinere Unterteilung ist jedoch nicht in Abbildung 11 dargestellt.

Tabelle 3: Verbindungen der Untergebiete des BG1-Netzwerkes. Max.: maximale Anzahl von Outdegrees oder Indegrees aus Teilbäumen. Loops: Anzahl von Verbindungen innerhalb eines Gebietes. Number of Subregions: Anzahl der Untergebiete. Caudate putamen (CPu) weist z.B. 122 Untergebiete auf. CPu hat die größte Anzahl an Outputs (72), wobei die meisten (21) zur SNR verlaufen. Auch die Anzahl der Inputs ist für CPu mit 135 am größten mit einem Maximum von 43 vom AGl.

Index	Name	Outdegree (Subtree)	Max.	Target	Indegree (Subtree)	Max.	Source	Loops	Number of Subregions
6	Caudate putamen	72	21	Substantia nigra reticular part	135	43	Lateral agranular prefrontal cortex	0	122
8	Lateral agranular prefrontal cortex	71	43	Caudate putamen	32	18	Ventrolateral thalamic nucleus	21	310
0	Substantia nigra compact part	50	28	Caudate putamen	21	17	Caudate putamen	4	16
9	Medial agranular prefrontal cortex	48	28	Caudate putamen	16	7	Ventrolateral thalamic nucleus	6	30
3	Ventrolateral thalamic nucleus	35	18	Lateral agranular prefrontal cortex	29	9	Medial globus pallidus	0	11
5	Medial globus pallidus	29	9	Ventrolateral thalamic nucleus	29	17	Caudate putamen	1	12
1	Substantia nigra reticular part	20	12	Caudate putamen	36	21	Caudate putamen	0	23
7	Subthalamic nucleus	13	3	Medial globus pallidus	34	12	Lateral agranular prefrontal cortex	0	18
2	Ventro anterior thalamic nucleus	6	5	Caudate putamen	6	4	Medial globus pallidus	0	1
4	Lateral globus pallidus	6	2	Subthalamic nucleus	12	7	Caudate putamen	0	1

Allerdings lassen sich allgemeine quantitative Eigenschaften der Verbindungen aus den Untergebieten der ausgewählten Gebiete des BG1-Netzwerkes bestimmen (Tabelle 3).

Das CPu hat den größten Output mit 72 Verbindungen gefolgt von AGl (71), SNC (50) und AGm (48). Die meisten (Maximum) der 72 Output-Verbindungen vom CPu verlaufen zur SNR (21). Von AGl (43), AGm (28) und SNC (28) sowie deren Untergebieten verlaufen die meisten Verbindungen in das CPu bzw. dessen Untergebiete. Die Substantia nigra pars reticulata erhält im Vergleich zu den restlichen Kerngebieten die meisten Inputs (135 Verbindungen), von denen 21 Verbindungen vom CPu kommen (s.o.). Der AGl weist 43 Verbindungen zum CPu auf.

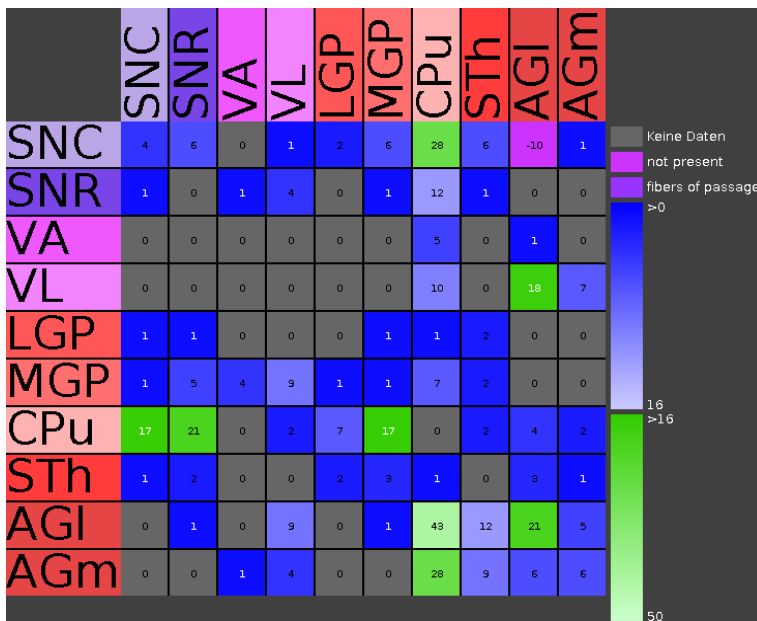


Abbildung 11: Adjazenzmatrix der Verbindungshäufigkeiten des BG1-Netzwerkes. Die Verbindungshäufigkeiten zwischen zwei Gebieten beinhalten auch Verbindungen zwischen nicht sichtbaren (nicht ausgewählten) Untergebieten. So gibt es beispielsweise 48 Verbindungen von AGI zum CPU, was bedeutet, dass 48 Verbindungen von Untergebieten von AGI zu Untergebieten vom CPU bekannt sind. Eine Verbindung von SNC zu AGI wurde als explizit nicht existent beschrieben (Kodierungswert ist -10).

Die Auswertung der selektierten Kerngebiete zeigt, dass viele Konnektivitäten mit größeren mittleren Verbindungsgewichten korrelieren (Verbindungsgewichte sind in Abbildung 12 gezeigt). Relativ zahlreiche Verbindungen zwischen Gebieten, sind in Abbildung 11 mit einem grünen Farbverlauf kodiert worden und somit leicht abgrenzbar zu den weniger häufigen Verbindungen. Häufige Verbindungen mit relativ großen mittleren Gewichten finden sich zwischen den im Folgenden aufgeführten Gebieten. Die meisten Verbindungen (V) (48) gibt es von AGI nach CPU mit einem mittleren Gewicht (\bar{w}) von 2,8. Mit $V=28$ von $AGm \rightarrow CPU$ und $\bar{w}=3,7$ ist der zweite bedeutende motorische Input in die Basalganglien repräsentiert. Die reziproke Verbindung $CPu \leftrightarrow SNC$ setzt sich aus $V=17$ und $V=29$ sowie $\bar{w}=2,8$ und $\bar{w}=3,7$ zusammen. Auch die $CPu \rightarrow SNR$ Verbindungen mit $V=21$ und $\bar{w}=3,6$ sind zahlreich und stark. Ein Teil der direkten Basalganglienschleife stellt die Verbindung $CPu \rightarrow MGP$ dar mit $V=17$ und $\bar{w}=2,7$. Der wichtige motorische Output der Basalganglien ($VL \rightarrow AGI$) zum primär motorischen Kortex findet sich hier mit $V=18$ und $\bar{w}=2,1$. Verbindungen, die auf der Matrixdiagonalen liegen, bedeuten, dass innerhalb des Gebietes zwischen dessen Untergebieten Verbindungen beschrieben wurden (Untergebiete von AGI weisen 21 Verbindungen auf).

Im Gegensatz dazu existieren zwischen den nachfolgenden Kerngebieten relativ selten publizierte sowie schwache *direkte* (*direkt* bezieht sich auf die spezifischen ausgewählten Gebiete ohne Berücksichtigung von Untergebieten) Konnektivitäten: von $MGP \rightarrow SNC$ (4 Publikationen), LGP und $MGP \rightarrow SNR$ (3 und 5 Publikationen) und von $VL \rightarrow AGm$ (1 Publikation).

Projektionen von $VA \rightarrow CPU$ wurden in zwei Publikationen als nicht vorhanden beschrieben (Gewicht „0“). Diese Information wird erst sichtbar, wenn in der Adjazenzmatrix der Verbindungshäufigkeiten, der Mauszeiger auf das entsprechende Matrixfeld bewegt wird: ein Informationsfenster wird geöffnet, das die Verteilung der Gewichte dieser spezifischen

Verbindung anzeigt. Die Verbindung VA→CPU wird in drei Publikationen als schwach (Gewicht „1“) und in zwei Publikationen als mittelstark (Gewicht „2“), bzw. nicht präsent (Gewicht „0“) beschrieben. Ähnliches wurde in zwei Publikationen für die Verbindung zwischen der SNR und der SNC mit einem Gewicht von „0“ (nicht vorhanden) gefunden (Abbildung 12), wobei in einer weiteren Publikation diese Konnektivität mit schwacher Ausprägung beschrieben wurde (Abbildung 11). Dieser Sachverhalt offenbart die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen einiger Publikationen bezüglich der Konnektivitäten.

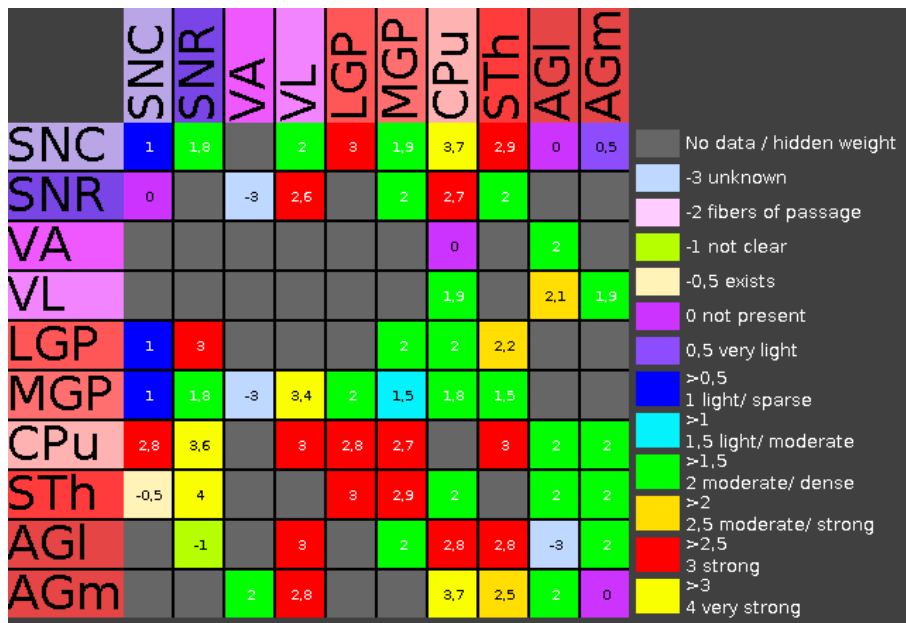


Abbildung 12: Mittelwerte der Gewichte der Verbindungshäufigkeiten der Adjazenzmatrix in Abbildung 11.

Derartige Diskrepanzen treten auf, wenn in unterschiedlichen Publikationen eine spezifische neuronale Verbindung mit unterschiedlichen Gewichtsangaben beschrieben wird. In der Diskrepanzmatrix (Abbildung 13) werden die Diskrepanzen durch eine Farbskala von Dunkelblau (keine Diskrepanz) über Hellblau bis Weiss (Maximalwert: 1) repräsentiert. Zwei maximale Diskrepanzen zeigen sich in den Verbindungen von MGP → SNC und von MGP → CPU. Auch die Verbindung von CPU → MGP und von VL → CPU zeigt maximale Diskrepanzen. Diskrepanzen finden sich auch in dem BG2-Netzwerk: Ein bedeutendes Beispiel ist hier die Verbindung von der Substantia nigra pars reticulata zu den mediodorsalen thalamischen Kerngebieten. Aus den Arbeiten von Krout et al. (2002) und Lechner et al. (1993) geht hervor, dass die Verbindungen nicht vorhanden sind (Gewicht „0“). Auf der anderen Seite haben Ray et al. (1992) und Denian et al. (1992) eine starke Verbindung (Gewicht „3“) nachgewiesen.

Ähnliche Diskrepanzen sind auch bei der Verbindung vom CPU zur VTA aufgefallen. Krzywkowski et al. (1995) geht von einer dichten Projektion (Gewicht „2“) aus, während Streit et al. (1979) keinen Beleg für eine Verbindung zwischen diesen beiden Kerngebieten fanden.

Des Weiteren ist eine Diskrepanz bei der Projektionsbahn von der SNR zum Ac beschrieben worden. Takada et al. (1987) fanden keine Verbindung zwischen diesen Kernen. Im Gegensatz dazu hat Somogyi et al. (1981) eine schwache Konnektivität (Gewicht „1“) nachweisen können.

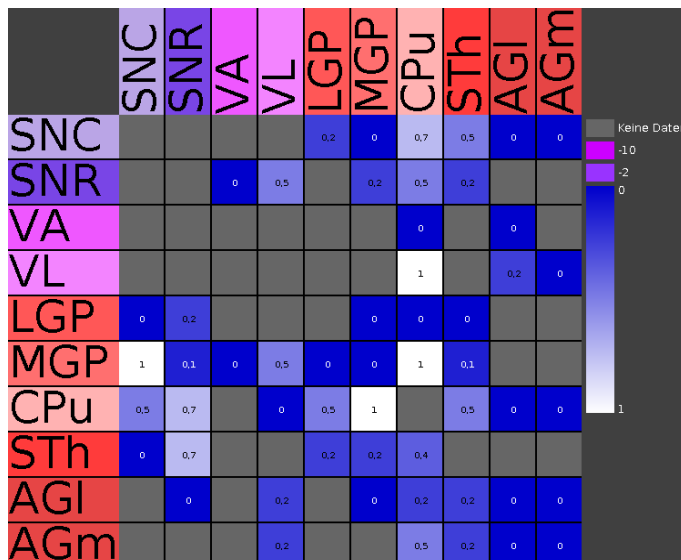


Abbildung 13: Diskrepanz der Gewichte, der ausgewerteten Publikationen des BG1-Netzwerkes. Der Wert 0 bedeutet, dass keine Diskrepanz der Gewichte vorliegt. Der Wert 1 steht für eine maximale Diskrepanz. Ein Wert von 0,5 zeigt, dass relativ viele unterschiedliche positive Gewichte beschrieben wurden. Eine Liste der Gewichte erhält man, wenn der Mauszeiger über einem Matrixfeld bewegt wird.

Die Mittellung der Gewichte der einzelnen Konnektivitäten erfolgt mit der Funktion *Average weight* in *neuroVIISAS*. Der Mittelwert positiver Gewichte wird mit Hilfe verschiedener Blaustufen dargestellt, wobei helle Felder für eine hohe Dichte (entspricht einem hohen mittleren Gewicht) an Konnektivitäten stehen und grüne Abstufungen für negative Gewichte, die nicht eindeutige Gewichtsbeschreibungen kodieren. In dieser Darstellung werden nur direkte Kanten einbezogen (ohne Verbindungen zwischen Subkerngebieten). Ein hohes durchschnittliches Gewicht besitzen die neuronalen Bahnen vom CPu zu VL (3) und LGP (2,3). Darüberhinaus besitzen die Projektionen von AGm zum CPu (3) und AGI zum STh (2,6) ein relativ hohes mittleres Verbindungsgewicht. Verbindungen mit maximaler Diskrepanz zeigen durchgehend mittlere Gewichtswerte, die kleiner als 1 sind. Aber auch die Verbindung STh→CPu, die keine maximale Diskrepanz besitzt, hat ein Gewichtswert von lediglich 0,9 (5 unterschiedliche Publikationen).

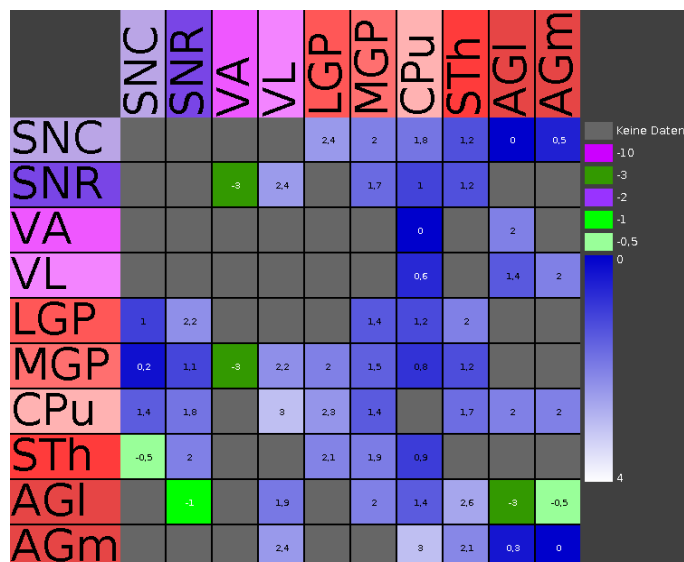


Abbildung 14: Mittlere Gewichte des BG1-Netzwerkes.

Der folgende Abschnitt stellt die Standardabweichungen der Gewichte (Streuung der mittleren Gewichte) dar (Abbildung 15). Die Streuung der Verbindungsgewichte liegt zwischen 0 bis 2,5 (Maximalwert). Helle Felder in der Matrix repräsentieren größere Standardabweichungen (Abbildung 15). Je unterschiedlicher die Gewichtsangaben zu den einzelnen Konnektivitäten der ausgewerteten Publikationen sind, umso größer ist die sich daraus ergebende Standardabweichung. Eine Standardabweichung von 0 ergibt sich, wenn mehrere Publikationen die gleiche Gewichtsangabe enthalten oder wenn es nur eine einzige Gewichtsangabe zu einer Verbindung gibt. Der Großteil der Verbindungen hat eine relativ niedrige Standardabweichung, die kleiner als 1,5 ist. Die Gewichte der Verbindungen zwischen den motorischen Hirnrindenregionen weisen relativ hohe Streuungen auf, da wenige positive aber auch negative Gewichtungen auftreten. Die Projektion von AGI → CPU hat deswegen eine leicht erhöhte Streuung von 1,8, da für diese Verbindung ein negativer und mehrere positive Gewichtseinträge existieren.

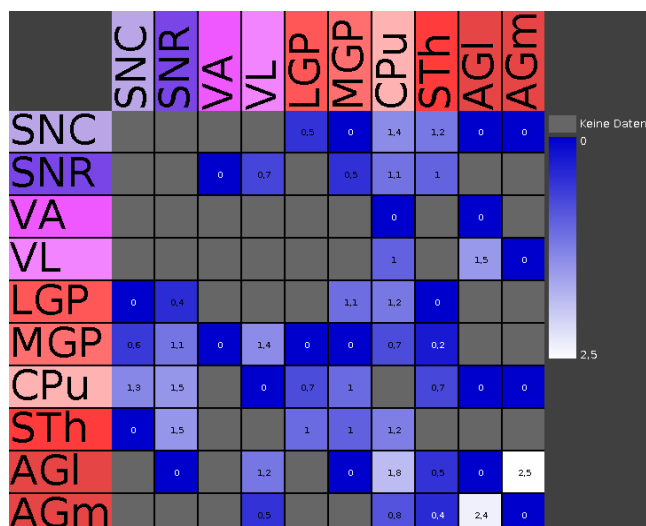


Abbildung 15: Standardabweichung der Gewichte des BG1-Netzwerkes.

Die Darstellung der *Tracing-Methoden* (retrograd, anterograd und Kombinationen) stellt eine weitere Auswertungsmöglichkeit der Verbindungen der BG-Netzwerke dar. In der Adjazenzmatrix werden beispielsweise anterograde (a), retrograde (r), antero- und retrograde (a/r) oder Kombinationen aus den drei Varianten farblich differenziert. Die Validität einer Konnektivität ist deutlich größer, wenn eine spezifische Verbindung durch verschiedene Tracing-Methoden nachgewiesen wurde. Die Projektionen mit der Kodierung 6 und 7 sind besonders zuverlässig. Die direkte Basalganglienschleife ([CPu]→[SNR, MGP]→[VA, VL]) ist durch bidirektionale (anterograd und retrograd) Tracer-Transportwege bestätigt. Die indirekte Basalganglienschleife ([CPu]→[LGP]→[STh]→[SNR, MGP]→[VA, VL]) wurde nicht vollständig durch bidirektionale Tracer-Transportwege ([CPu]→[LGP], [LGP]→[STh]) sondern nur retrograd beschrieben. Die hyperdirekte ([STh]→[SNR, MGP]→[VA, VL]), Basalganglienschleife wiederum ist konsistent bidirektional detektiert worden.

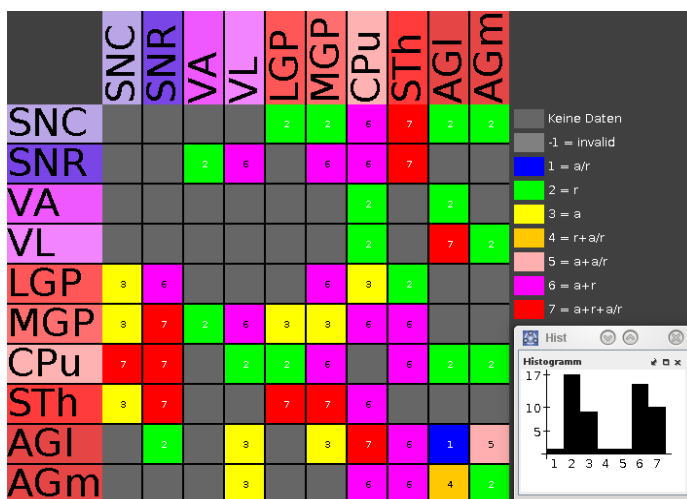


Abbildung 16: Darstellung der Tracing-Methoden. r: retrograd, a: anterograd, a/r: anterograde und retrograde Befunde ohne klare Differenzierung, a+r: anterograde und retrograde Befunde mit klarer Differenzierung, r+a/r: retrograde Befunde in Kombination mit a/r, a+a/r: anterograde Befunde in Kombination mit a/r, a+r+a/r. Im Histogramm ist die Häufigkeit der Tracing-Methoden für das BG1-Netzwerk dargestellt.

Die Darstellung der Anzahl der Publikationen je Konnektivität mit Hilfe der Adjazenzmatrix (Abbildung 17) zeigt, welche Verbindungen schon relativ häufig (helle Blautöne) beschrieben wurden und bei welchen Konnektivitäten (dunklere Felder) noch Tracing-Experimente sinnvoll sein könnten. Den folgenden Verbindungen lagen bei dieser Auswertung relativ viele Publikationen zugrunde: SNC→CPu (31), SNR→CPu (18), CPu→SNR (18), CPu→MGP (11) und STh→SNR (12).

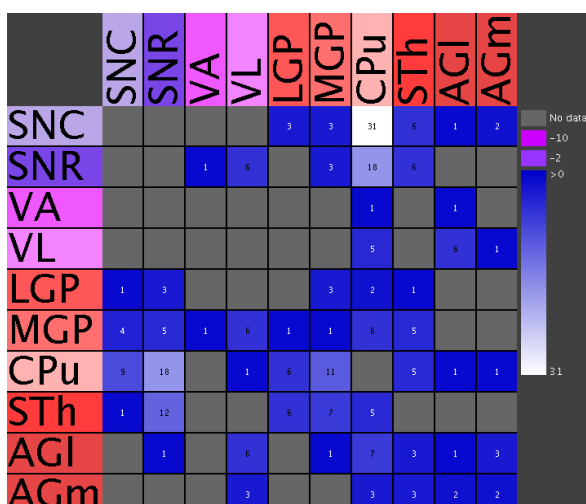


Abbildung 17: Anzahl der Publikationen, in denen spezifische Verbindungen beschrieben werden.

Die Distanzmatrix zeigt die minimale Anzahl von Kanten, um von einem Ursprungs- (Source) zu einem Zielknoten (Target) in dem gerichteten Netzwerk zu gelangen (Abbildung 18). Hellblaue Felder („1“) in der Adjazenzmatrix repräsentieren direkte Verbindungen zwischen diesen Gebieten. Hierbei sind keine Knoten zwischengeschaltet. Je dunkler die Felder, umso mehr Zwischenstationen müssen auf dem Weg von der Quelle zum Zielgebiet passiert werden.

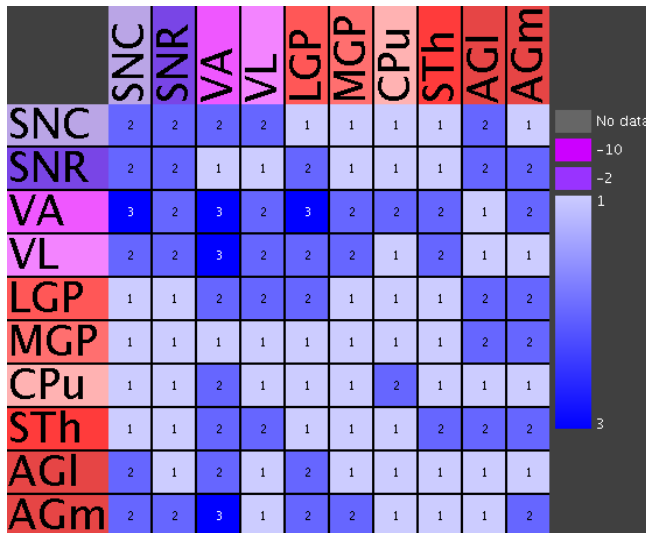


Abbildung 18: Distanzmatrix des BG1-Netzwerkes. Die Zahlen geben an, wie viele Kanten bzw. synaptische Kontakte notwendig sind, um von einer Source-Region zu einer Target-Region zu gelangen. Je dunkler der Blauton desto mehr Kanten sind notwendig bzw. desto größer ist die Distanz zwischen Ursprungs- und Zielgebiet.

Der Großteil (51) der Konnektivitäten in dem vorliegenden Beispiel verläuft auf direktem Weg. Die meisten Wege (44) verlaufen über 1 (Distanz = 2) und lediglich 5 Wege über 2 (Distanz = 3) Zwischenstationen. Die Teilwege der direkten und hyperdirekten Basalganglienschleifen sind alle direkt (Distanz = 1). Bei der indirekten Basalganglienschleife erfolgt die Projektion von STh nicht direkt zu VL oder VA, sondern indirekt über SNR.

Die höchste Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine Konnektivität existiert, besteht, wenn für diese Verbindung eine niedrige Diskrepanz, eine niedrige Standardabweichung, eine hohe Anzahl an Publikationen als Beleg für diese Verbindung vorliegen und diese Verbindung durch verschiedene Tracing-Methoden beschrieben wurde. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Wichtung von positiven Gewichtsinformationen („1“) in Kombination mit Tracing-Methoden, mit denen eine Verbindung detektiert wurde. Ein hohes methodisches Gewicht von „1“ hat eine Verbindung dann, wenn sie sowohl mit einer anterograden als auch mit einer retrograden Methode detektiert wurde. Das Gewicht beträgt „0,5“, wenn eine Verbindung nur mit einer Methode gefunden wurde. Die Matrix, die genau diese Kombination von Wichtungen darstellt, ist die Validitätsmatrix (Abbildung 19). Die maximale Validität von 31 kommt der Verbindung von SNC zum CPu zu. Die wichtige Verbindung aus den Basalganglien hinaus, über VL und dann zu AGI liegt im mittleren Validitätsbereich (6,7). Die Mittelwerte der Validitätswerte der einzelnen Teilwege der direkten Basalganglienschleife beträgt 6,6, der indirekten 6,5 und der hyperdirekten 7,4 (jeweils über SNR und nicht über MGP).

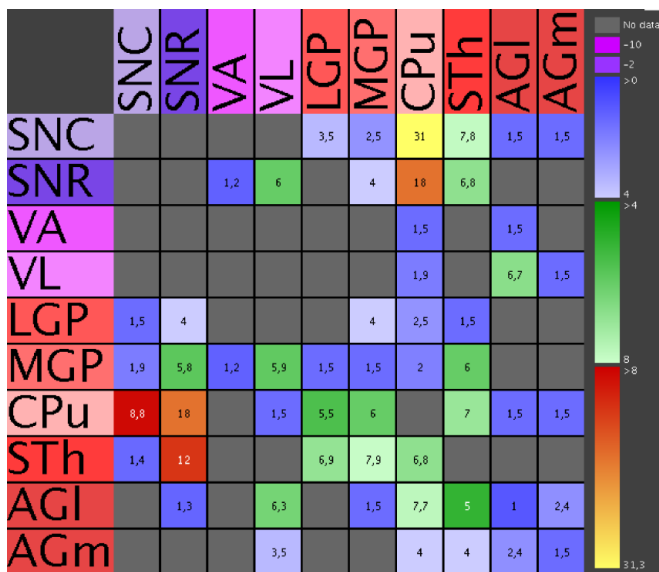


Abbildung 19: Validitäts-Matrix des BGI-Netzwerkes. Die Verbindungen wurden bezüglich der Tract-Tracing Methodik, die eine spezifische Verbindung detektiert hat und in Hinblick auf die Verbindungsgewichte bewertet. Die Summe der Werte für einzelne Verbindungen wird dann in die Validitäts-Matrix eingetragen. Die Verbindung von SNC→CPu hat den größten Wert, gefolgt von STh→SNR, SNR→CPu, CPu→SNR und CPu→SNC.

Als besondere Verbindungen, die nicht in den drei Standardmodellen der Basalganglienschleifen explizit berücksichtigt werden, fanden sich Verbindungen mit relativ geringen Diskrepanzen ($\leq 0,5$) vom CPu→STh (beschrieben in 5 Publikationen, $\bar{w} = 1,7$), die reziproke Verbindung von SNR→STh (beschrieben in 5 Publikationen, $\bar{w} = 1,2$) und die direkten Verbindungen von SNR→VL (beschrieben in 6 Publikationen, $\bar{w} = 2,4$) sowie AGI→STh (beschrieben in 3 Publikationen, $\bar{w} = 2,7$).

3.3.2 Globale Konnektivitätsanalyse

Für Netzwerke können globale (Tabelle 4) und lokale bzw. für Knoten spezifische Parameter berechnet werden, um so das Netzwerk allgemein quantitativ zu charakterisieren und die Eigenschaften einzelner Knoten zu bestimmen.

Tabelle 4: Globale Parameter zu den intrinsischen Konnektivitäten der Basalganglien.

<i>Parameter</i>	<i>BGI-Netzwerk</i>
Isolierte Knoten	0
Zusammenhangskomponenten	1
Reziproke Kanten	22
Heterogenität	0,276
Grad Verteilungs-Entropie	2,025
Durchmesser	3
Durchschnittliche Pfadlänge	1,378
Durchschnittliche Pfadlänge - Selbstbezug	1,7
Zentralität	0,306
Zentrale Punktdominanz	0,817
Mittlere Subgraph Zentralität	37,446
Mittlerer Clusterkoeffizient	0,668
Mittlerer Fluss Koeffizient	0,675

(Fortsetzung von Tabelle 4)

Small-worldness	1,079
Modularität	0,105
Transitivität	0,689
Globale Effizienz	0,811
Harmonisches Mittel	1,233
Vulnerabilität	0,061
Lokale Effizienz	0,824
Gerichteter Assortativitäts Koeffizient	-0,192
Zyklischer Koeffizient	0,125
Mittlere Such Information	3,027
	$\Delta=3,4$
	$\gamma=0,05$
Scale-Free Eigenschaft	$\alpha=0,14$
	$\Delta=3,4$
	$\gamma=74,09$
Exponentielle Approximation	$\alpha=0,14$

Die wichtigsten globalen Netzwerkparameter von BG1 werden im Folgenden vorgestellt. Das BG1-Netzwerk besteht aus 10 Knoten, die über 56 Kanten verbunden sind. 4 Hirngebiete projizieren auf sich selbst (Selbstbezüglichkeit).

Der Parameter *Zusammenhangskomponente* entspricht der Anzahl nicht-verbundener Sub-Netzwerke. Wenn alle Gebiete miteinander verbundenen sind, gibt es nur eine Zusammenhangskomponente. Zerfällt das Netzwerk in mehrere nicht miteinander verbundene Sub- oder Teilnetze, so ist die Anzahl der Zusammenhangskomponenten größer 1. Das BG1-Netzwerk besteht aus einer Zusammenhangskomponente.

Der Terminus *Valenz* gibt die Gesamtzahl der Kanten an, die mit einem Knoten verbunden sind, unabhängig davon, ob es sich bei den Konnektivitäten um Efferenzen oder Afferenzen handelt. Durchschnittlich (mittlerer Grad) hat jedes Kerngebiet im BG1-Netzwerk 11,2 Verbindungen zu anderen Kerngebieten (Philipp, 2012).

Reziproke Kanten sind solche, die zwei Gebiete derart miteinander verbinden, dass eine direkte Verbindung von den beiden Gebieten zueinander bestehen. 22 reziproke Kanten liegen in BG1 vor.

Die *Heterogenität* und die *Grad Verteilungs-Entropie* sind Maße für die Variabilität der Konnektivitäten eines Netzwerks. Eine Heterogenität von 0 bedeutet, dass alle Knoten die gleiche Anzahl von Kanten haben. Dieser Wert ist deutlich höher, wenn einzelne Knoten mehr Kanten aufweisen als andere. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Heterogenität für dieses Netzwerk bei $\approx 0,3$ liegt und damit eine relativ geringe Heterogenität vorliegt.

Die Zahl der Kanten in Relation zum größtmöglichen Wert an Verbindungen ergibt die *Liniendichte*. Sie beträgt bezogen auf diese vorliegende Gebietsauswahl des Netzwerkes $\approx 54\%$. Knapp mehr als die Hälfte aller möglichen Verbindungen existieren in BG1.

Die *durchschnittliche Pfadlänge* ist die Mittelung der kürzesten Pfadlängen von allen geordneten Paaren von verschiedenen Knoten, die durch einen Pfad verbunden sind. Diese hat einen Wert von $\approx 1,4$ Kanten. Die durchschnittliche kürzeste Pfadlänge von einem Knoten zu sich selbst ist 1,7.

Die *Zentralitäts-Komponente* verdeutlicht die Existenz von besonders intensiv verbundenen Knoten. Der Wertebereich für dieses Merkmal reicht von 0 bis 1. Eine ausgeprägte Zentralität haben Netzwerke mit einem Wert von 1 oder geringfügig niedrigerer Abweichung. Der Wert 0 repräsentiert neuronale Netze mit dezentraler Struktur. Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Zentralität für das ausgewertete Netzwerk bei $\approx 0,3$ liegt.

Der *Clusterkoeffizient* gibt den Grad der Vernetzung der direkten Nachbarn eines Knotens an. Der mittlere Clusterkoeffizient ist der Mittelwert der Clusterkoeffizienten über alle Knoten. Er gibt die Anzahl der Verbindungen zwischen angrenzenden Knoten in Relation zur möglichen Kantenzahl wieder und liegt im Bereich zwischen 0 und 1. Der Koeffizient von 1 drückt aus, dass alle möglichen Verbindungen zwischen den Nachbar-Knoten eines Knotens existieren. Andererseits sagt der Wert 0 aus, dass die Nachbarknoten nicht untereinander verbunden sind, außer mit dem jeweiligen betrachteten Knoten. Das BG1-Netzwerk besitzt einen Clusterkoeffizienten von $\approx 0,7$, was darauf hinweist, dass die meisten Gebiete intensiv miteinander verbunden sind.

Das Maß *Small-worldness* (S) ist ein Quotient, welcher den Quotienten (C/L) von Clusterkoeffizient (C) und durchschnittlicher kürzester Pfadlänge (L) zu demselben Quotienten (C_{Rand}/L_{Rand}) eines Erdős-Renyi Netzwerkes in Beziehung ($S=C/L/C_{Rand}/L_{Rand}$) setzt. In der Regel haben Small-world Netzwerke eine Maßzahl von $S > 1$ (Humphries und Gurney, 2008; Stevens et al., 2012). Das analysierte Netzwerk der Basalganglien hat einen Small-worldness Quotienten von $\approx 1,08$.

Die *Modularität* kennzeichnet den Grad der Clusterung in einem Netzwerk. Ein hoher Wert ist verbunden mit einer intensiven Verknüpfung von Gebieten innerhalb eines Clusters aber deutlich weniger Verbindungen zu anderen Clustern. Ist die Modularität hoch, so bestehen relativ wenige Verbindungen zwischen Clustern. In BG1 liegt sie bei $\approx 0,1$, was auf eine geringe Clusterung hinweist bzw. relativ häufige Verbindungen zwischen Clustern.

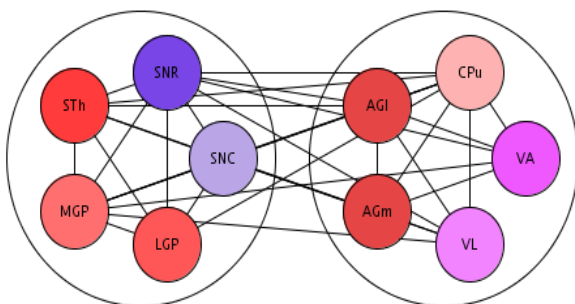


Abbildung 20: Darstellung der Modularität des relativ kleinen BG1-Netzwerkes. Zwei Cluster sind von zwei schwarzen Kreiskonturen umgeben.

Die motorischen Input-Gebiete (AGI, AGm) und Output-Gebiete (VL, VA) sind zusammen mit dem CPU aufgrund der internen Konnektivität zu einem Modul zusammengefasst worden. Die übrigen intrinsischen Gebiete des BG1-Netzwerkes wurden in einem anderen Modul zusammengefasst (Abbildung 20).

Ein *skalenfreies* (Scale-Free Eigenschaft) Netzwerk folgt die Verteilung der Kanten pro Knoten dem Potenzgesetz ($P(k)$). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Knoten genau k Verbindungen aufweist, ist ungefähr proportional zu $1/k$.

$$P(k) = \alpha \cdot k^{-\gamma}$$

Im Gegensatz dazu würde sich ein Zufallsnetzwerk in Form einer Poisson-Verteilung darstellen (Abbildung 21a). Die Zunahme des Exponenten γ lässt die Kurve (Abbildung 21b) flacher verlaufen. Die Logarithmierung dieser Kurve ergibt eine Gerade (Abbildung 21c) (Barabási und Bonabeau, 2004). Die Approximation der Häufigkeit der Pfadlängen des Netzwerkes Basalganglien ergab $\Delta=3,4$, $\gamma=0,05$ und $\alpha=0,14$. Der Wert Δ entspricht dem Fehlerquotienten, welcher für BG1 relativ groß ist (relativ große Abweichung von der Potenzfunktion). Dieser verdeutlicht den Unterschied zwischen dem realen Graphen von BG1 und dem Graphen, der sich mit Hilfe des Potenzgesetzes errechnen lässt. Die anderen beiden Werte (α und γ) werden durch das vorher beschriebene Potenzgesetz ermittelt.

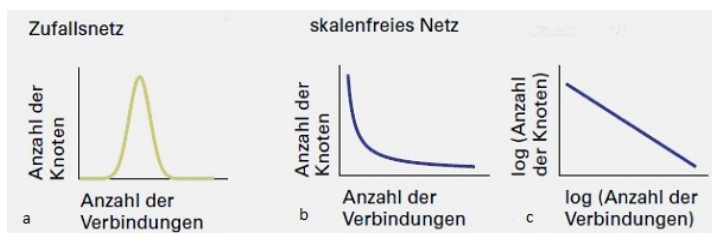


Abbildung 21: a) Zufallsnetzwerk mit Poisson-Verteilung b) Exponentielle Darstellung c) Logarithmische Darstellung des skalenfreien Netzes (modifiziert nach Barabási und Bonabeau, 2004).

3.3.2.1 Vergleich mit Zufallsnetzwerken

Im Folgenden wurde das analysierte reale Netzwerk mit sechs Zufallsnetzwerken verglichen (Abbildung 22). Die Mittelwerte von 10000 Randomisierungen werden berechnet und lassen sich mit dem realen Netzwerk vergleichen. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Werten sind relativ gering. Die Zufallsnetzwerke *Modified BA* und *Rewiring* kommen beim Vergleich mit den übrigen Zufallsnetzwerken bezüglich der Parameter der durchschnittlichen Pfadlänge, dem mittleren Clusterkoeffizienten, der Small-Worldness und der Scale-Free Eigenschaft dem realen Netzwerk am nächsten. Die Scale-Free Eigenschaft und Small-Worldness sind jedoch nicht besonders stark ausgeprägt, da das BG1-Netzwerk relativ klein ist.

Globale Parameter												
Knoten	Kanten	Selbstbezüglichkeiten	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Kontralateral	Avg_DG	Liniendichte	Cy	CyC	Avg_HD		
10	56	4	56	0	0	11,2	62,22%	51	0,51	12		
<input checked="" type="checkbox"/> Randomisierungen <input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi <input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz <input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert <input checked="" type="checkbox"/> Modified BA <input checked="" type="checkbox"/> Modified OHO <input checked="" type="checkbox"/> Rewiring												
Anzahl <input type="text" value="100000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="100000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/>												
Parameter <input type="text" value="0.2"/> <input type="text" value="β"/> <input type="text" value="0.2"/> <input type="text" value="β"/> <input type="text" value="1.0"/> <input type="text" value="β"/>												
Name	Reales Netzwerk	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring					
Isolierte Knoten	0	0	0	0	0,1	0	0					
Zusammenhangskomponenten	1	1	1	1	1	1	1					
Reziproke Kanten	22	17,303	23,333	22,103	22,958	14,135	19,921					
Heterogenität	0,276	0,161	0,094	0,308	0,336	0,157	0,276					
Degree distribution entropy	2,025	1,603	1,264	1,901	1,877	1,543	2,025					
Durchmesser	3	2,321	2,081	2,766	2,618	2,438	2,444					
Durchschnittliche Pfadlänge	1,378	1,382	1,379	1,39	1,361	1,383	1,381					
Durchschnittliche Pfadlänge - Selbstbezug	1,7	1,605	1,6	1,611	1,611	1,621	1,625					
Zentralität	0,306	0,167	0,141	0,281	0,286	0,087	0,248					
Central point dominance	0,817	0,561	0,454	0,739	0,759	0,624	0,795					
Average subgraph centrality	37,446	26,718	27,425	40,565	46,72	25,415	36,685					
Mittlerer Clusterkoeffizient	0,668	0,622	0,584	0,703	0,729	0,612	0,678					
Average flow coefficient	0,675	0,525	0,744	0,569	0,687	0,463	0,603					
Small-worldness	1,077	1	0,941	1,124	1,119	0,984	1,091					
Modularity	0,105	0,048	0,109	0,042	0,035	0,021	0,04					
Transitivity	0,689	0,613	0,593	0,695	0,727	0,621	0,667					
Global Efficiency	0,811	0,81	0,811	0,806	0,788	0,81	0,811					
Harmonic mean	1,233	1,234	1,233	1,242	1,271	1,234	1,234					
Vulnerability	0,061	0,029	0,016	0,068	0,076	0,037	0,059					
Local Efficiency	0,824	0,807	0,783	0,839	0,837	0,802	0,837					
Directed assortativity coefficient	-0,192	-0,097	-0,06	-0,255	-0,273	-0,124	-0,269					
Cyclic coefficient	0,125	0,104	0,101	0,122	0,124	0,106	0,121					
Average search information	3,027	2,965	2,932	3,061	2,955	2,992	2,992					
Scale-Free Eigenschaft	$\Delta=3,4$ $\gamma=0,05$ $\alpha=0,14$	$\Delta=8,9$ $\gamma=-2,42$ $\alpha=0$	$\Delta=5$ $\gamma=-3,86$ $\alpha=0$	$\Delta=3,2$ $\gamma=-0,33$ $\alpha=0,06$	$\Delta=5,5$ $\gamma=-0,2$ $\alpha=0,1$	$\Delta=3,4$ $\gamma=-3,86$ $\alpha=0$	$\Delta=5$ $\gamma=-2,89$ $\alpha=0,14$	$\Delta=3,4$ $\gamma=0,05$ $\alpha=0,14$				
Exponential approximation	$\Delta=3,4$ $\gamma=74,09$ $\alpha=0,14$	$\Delta=8,3$ $\gamma=-4,03$ $\alpha=0,01$	$\Delta=5,2$ $\gamma=-2,89$ $\alpha=0,01$	$\Delta=3$ $\gamma=-23,05$ $\alpha=0,08$	$\Delta=5,7$ $\gamma=-30,9$ $\alpha=0,11$	$\Delta=5,2$ $\gamma=-2,89$ $\alpha=0,01$	$\Delta=3,4$ $\gamma=74,09$ $\alpha=0,14$					

Abbildung 22: Vergleich des realen BG1-Netzwerkes mit 6 unterschiedlichen Zufallsnetzwerken in 10000 Randomisierungen.

3.3.3 Lokale Konnektivitätsanalyse

Neben der globalen Konnektivitätsanalyse sollen nun bestimmte lokale Parameter vorgestellt werden. Es wurden 9 von 42 lokalen Parametern ausgewählt (Tabelle 5). Genaue Parameter Definitionen finden sich u.a. im Supplement von Schmitt et al. (2012a).

Tabelle 5: Liste ausgewählter lokaler Netzwerkparameter von BG1 (sortiert nach DG_{ALL}).

Region	DG_{ALL}	DG_{OUT}	DG_{IN}	Katz	BC	EC	Shapley	Hubness	Authoritativeness
Caudate putamen	17	8	9	8,121	0,178	0,982	-0,221	1	1
Subthalamic nucleus	14	7	7	6,774	0,064	0,928	-0,004	0,874	0,922
Medial globus pallidus	13	7	6	5,998	0,043	0,944	0,072	0,898	0,821
Substantia nigra compact part	12	7	5	5,264	0,021	1	0,144	0,972	0,673
Substantia nigra reticular part	12	6	6	5,998	0,035	0,717	0,122	0,794	0,837
Lateral agranular prefrontal cortex	11	6	5	4,923	0,065	0,865	-0,048	0,871	0,488
Medial agranular prefrontal cortex	10	5	5	5,235	0,043	0,649	0,111	0,62	0,639
Ventrolateral thalamic nucleus	9	3	6	6,01	0,017	0,394	0,229	0,369	0,806
Lateral globus pallidus	9	5	4	4,386	0	0,721	0,2	0,737	0,586
Ventro anterior thalamic nucleus	5	2	3	2,922	0,007	0,292	0,396	0,258	0,362

Die in der Tabelle 5 aufgeführten Kerngebiete sind absteigend nach dem Wert DG_{ALL} sortiert, welcher sich aus der Summe der Werte für DG_{OUT} (Efferenzen) und DG_{IN} (Afferenzen) zusammensetzt. Das Striatum weist mit 27 Konnektivitäten (8 Outputs und 9 Inputs) den höchsten Wert aller Kerngebiete bei der Analyse der lokalen Parameter auf. Anschließend folgt STh (17 Konnektivitäten), MGP (13 Konnektivitäten) und SNC und SNR (je 12 Konnektivitäten). Die mit Abstand wenigsten Verbindungen besitzt VA (2 Outputs und 3 Inputs). Alle auf dieser Ebene beschriebenen Kerngebiete verfügen über Efferenzen und Afferenzen innerhalb des BG1-Netzwerkes.

Der *Katz-Index* gibt einen Hinweis auf die Wichtigkeit eines Knotens innerhalb eines Netzwerkes. Der Katz-Index umfasst die Summe der direkten und indirekten Inputs eines Knotens gewichtet mit α^k (k: Pfadlänge des Inputs, α : liegt zwischen 0 und dem größten

absoluten Eigenwert der Adjazenzmatrix). Ein niedriger Katz-Index sagt aus, dass der jeweilige betrachtete Knoten keine große Bedeutung für das Netzwerk aufweist. Große Werte des Katz-Indexes sind mit großen DG_{ALL} Werten korreliert. Die Gebiete CPu ($\approx 8,1$), STh ($\approx 6,8$), VL, SNR und MGP (≈ 6) nehmen aufgrund ihres relativ großen Katz-Indexes eine besondere Stellung im Netzwerk BG1 ein, unmittelbar gefolgt von SNC, AGm, AGl und LGP. Den mit Abstand niedrigsten Wert für den Katz-Index ($\approx 2,9$) besitzt VA. Diese Tatsache unterstreicht die relativ niedrige Bedeutung von VA für das BG1-Netzwerk. Der unten dargestellte Graph zeigt eine lineare Verteilung für den Katz-Index.

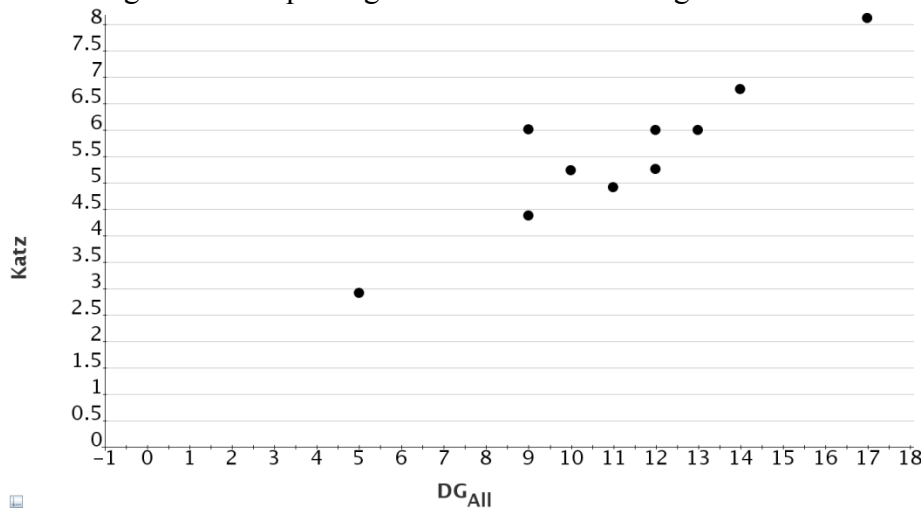


Abbildung 23: Darstellung des Katz-Indexes in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}).

Die *Betweenness-Zentralität* (BC) errechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl der kürzesten Pfade von a nach b über v dividiert durch die Anzahl der kürzesten Pfade von a nach b . Ein hoher Wert repräsentiert die Wichtigkeit eines spezifischen Knotens für das gesamte Netzwerk. Ähnlich der vorangegangenen Auswertung für den Katz-Index haben das Striatum ($BC \approx 0,18$) und die STh ($BC \approx 0,06$) eine große Relevanz für das Netzwerk. Die LGP ($BC 0$) und VA ($BC 0,007$) haben deutlich geringere Bedeutung.

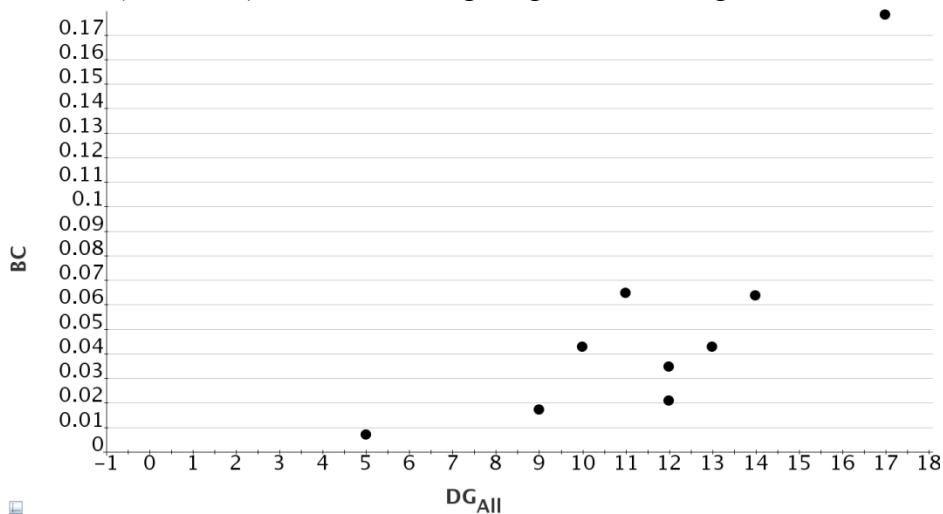


Abbildung 24: Darstellung der Betweenness-Zentralität (BC) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}).

Analog dazu, wurden mit der *Eigenvektorzentralität (EC)* weitere Gebiete mit großer Bedeutung bestimmt (Tabelle 5, Abbildung 25). EC-Werte gegen 1 weisen auf eine besonders große Bedeutung eines Knotens im Netzwerk hin. Das CPu ($\approx 0,98$), MGP ($\approx 0,94$) und STh ($\approx 0,92$) haben die größten EC-Werte. VL ($\approx 0,39$) und VA ($\approx 0,29$) haben die kleinsten EC-Werte. Dies weist bei CPu, MGP und STh im Gegensatz zu VL und VA auf wichtige integrative Funktionen im BG1-Netzwerk hin.

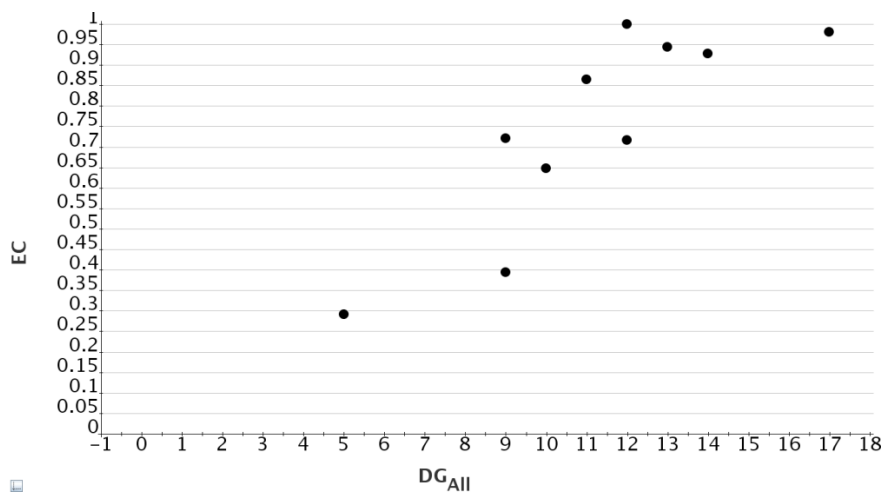


Abbildung 25: Darstellung der Eigenvektor-Zentralität (EC) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}).

Des Weiteren eignet sich auch der *Shapley-Index* zur Beurteilung von Konnektivitäten in einem Netzwerk, welcher aus der mathematischen Spieltheorie stammt. Niedrige Shapley-Werte signalisieren eine große Bedeutung des einzelnen Kerngebiets für das gesamte Netzwerk (Kötter et al. 2007). Das CPu weist im BG1-Netzwerk den kleinsten Shapley-Wert von $-0,221$ auf, gefolgt von AGI mit $-0,048$ und STh mit $-0,004$. Interessanterweise hat VL einen verhältnismäßig hohen Wert von $0,229$. Die niedrigen Werte von CPu, STh und AGI weisen auf die zentrale Bedeutung dieser Gebiete im BG1-Netzwerk hin (Tabelle 5, Abbildung 26).

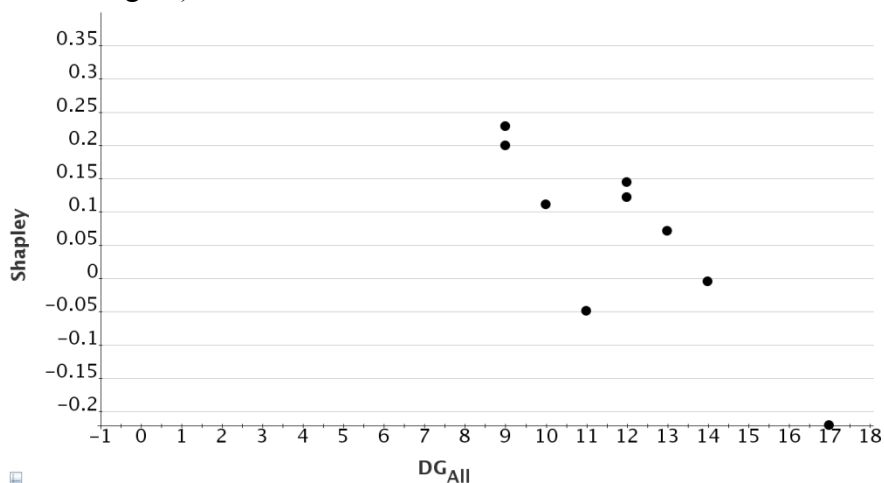


Abbildung 26: Darstellung der Shapley-Index (Shapley) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}).

3.3.4 Einbettung des unilateralen BG1-Netzwerkes

Um die Bedeutung der Gebiete des unilateralen BG1-Netzwerkes im unilateralen Konnektom zu analysieren, wurden mittels eines Filters in einem Netzwerk alle direkten und in einem zweiten Netzwerk alle indirekten Input- und Output-Nachbarn der Teilbäume von BG1-Gebieten bis zur Hierarchieebene 9 der Gebietsgliederung zusammengestellt (Abbildung 27). Das direkte Nachbarschafts-Netzwerk von BG1 ist sehr komplex (95 Gebiete, 1616 Verbindungen) (die Verbindungen von und zu spinalen Gebieten und dem peripheren Nervensystem sowie kontralaterale Gebiete wurden nicht berücksichtigt), spiegelt jedoch die Konnektivität von BG1 realistischer wieder. Noch größer ist das indirekte Nachbarschafts-Netzwerk von BG1 (278 Gebiete, 2365 Verbindungen).

Die Parameter Betweenness Zentralität (BC), Eigenvektor Zentralität (EC), Page Rank Zentralität (PRC), Subgraph Zentralität (SC), Hubness (Hub), Autoritativeness (Aut), Radialität Output (RAD_{out}) und Radialität Input (RAD_{in}) wurden ausgewählt, da sie die Bedeutung von Gebieten in Netzwerken widerspiegeln (Tabelle 6). Die Parameter wurden absteigend für das BG1-Netzwerk, das direkte und das indirekte Nachbar-Netzwerk von BG1 sortiert, so dass sich drei unterschiedliche Rangfolgen der Gebiete (pro Netzwerk eine Rangfolge) bzgl. der Parameter ergeben. Wenn die BC für ein Gebiet groß ist, dann verlaufen viele kürzeste Pfade durch dieses Gebiet. Im BG1-Netzwerk ist BC maximal für das CPU. Im direkten Nachbar Netzwerk von BG1 ($BG1_D$) verlaufen durch AGI die meisten kürzesten Pfade und das CPU hat nur noch Rang 4. Im indirekten Nachbar Netzwerk von BG1 ($BG1_I$) liegt das CPU wieder an erster Stelle. In $BG1_I$ befindet sich nun aber SNC an zweiter Stelle, gefolgt von AGI. Die Gebiete CPU, AGI, SNC und STh haben bzgl. von BC in den drei Netzwerken gemeinsam, dass sie alle in dem oberen Bereich der Rangfolge liegen. Interessant ist, das LGP in $BG1_D$ den dritten Rang einnimmt aber in BG1 lediglich den letzten.

Die EC gibt an wie viele Verbindungen zu wichtigen Gebieten (ein wichtiges Gebiet lässt sich wiederum durch hohe Zentralitätswerte charakterisieren, die häufig stark mit relativ großen Input- und Output-Degrees korrelieren) existieren. SNC liegt bei allen drei Netzwerken diesbezüglich auf Rang 1. In $BG1_D$ und $BG1_I$ liegt jeweils die SNR auf dem 2. Rang aber in BG1 das CPU. In allen drei Netzwerken nimmt MGP Rang 3 ein. Anders als bei dem EC Parameter befinden sich die kortikalen Gebiete AGI und AGM nicht unter den Gebieten des oberen Teils der Rangfolgen von EC.

Die PRC berechnet wie viele Verbindungen von wichtigen Gebieten auftreten. CPU, STh, AGI, SNC und VL liegen hier im oberen Bereich der Rangfolge der drei Netzwerke. Für das CPU stellt dies eine wichtige funktionelle Bestätigung dar, da es als erste Input-Station der Basalganglien fungiert. Das SNR liegt bzgl. PRC im unteren Bereich der Rangfolge im Gegensatz zum EC.

Eine große SC bedeutet, dass ein Gebiet Verbindungen in zahlreichen Untergraphen des Netzwerkes besitzt. Hier befinden sich CPU und SNC auf Rang 1 und STh und CPU auf Rang 2. In dem oberen Bereich der Rangfolge liegen auch MGP, SNR, AGI und STh.

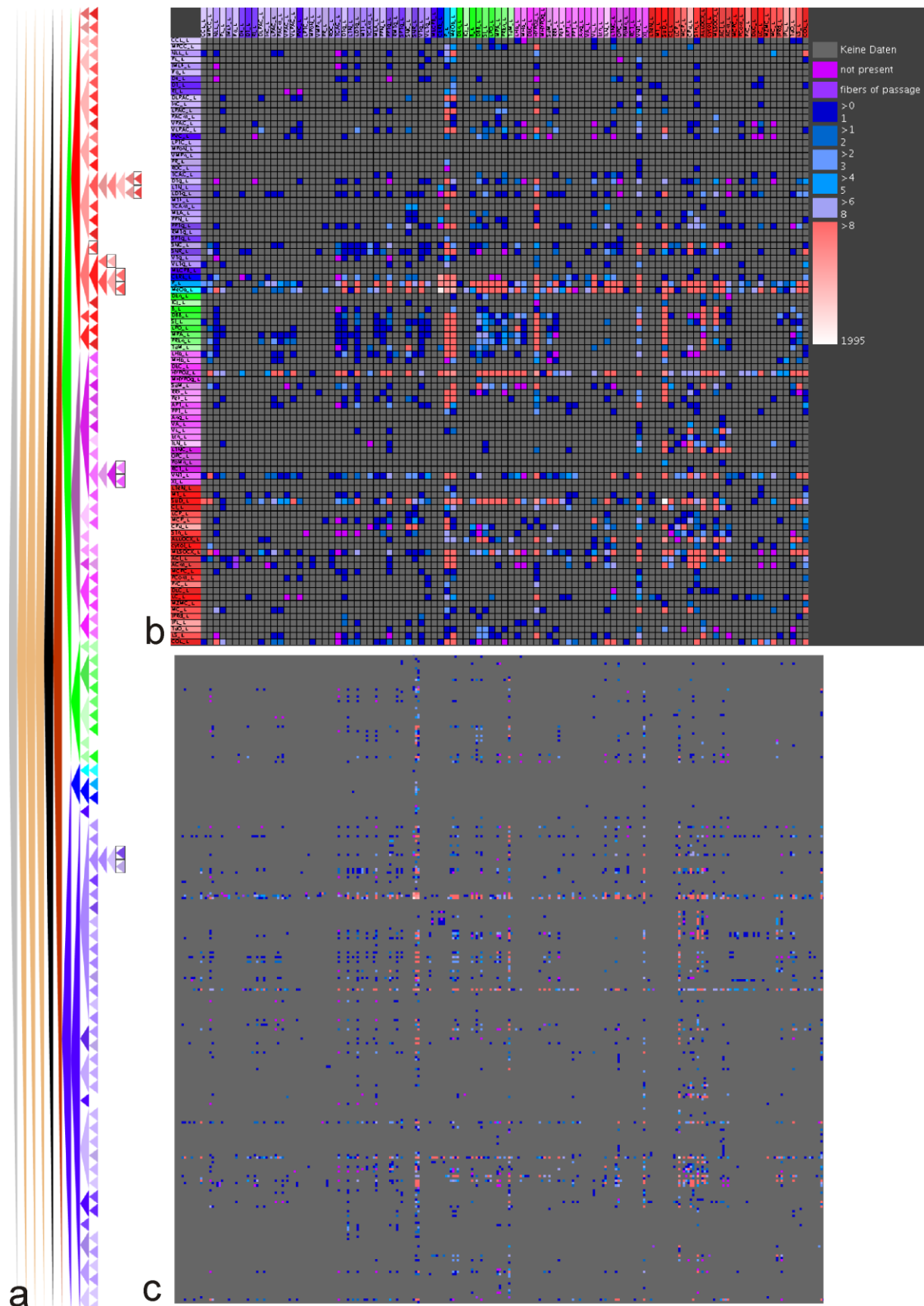


Abbildung 27: Direkte (1. Nachbarn) und indirekte (2. Nachbarn) der in a) BG1 ausgewählten Gebiete (mit schwarzen Rechtecken markiert) wurden ausgewählt, so dass BG1 einmal in b) das direkte Nachbar Netzwerk eingebettet ist. b) BG1 eingebettet in ein Netzwerk mit direkten Nachbarn von BG1. c) BG1 eingebettet in ein Netzwerk mit indirekten und direkten Nachbarn von BG1.

Tabelle 6: Das BG1-Netzwerk wurde derart in ein „umgebendes“ Netzwerk eingebettet, dass alle direkten Input- und Output-Gebiete im „Direkt“ Netzwerk enthalten sind und in einer zweiten Variante alle indirekten Input- und Output-Nachbarn (Indirekt). Die kursiv Beschrifteten zeigen die Rangfolge eines Parameters mit absteigender Sortierung an (größter Wert: Rang 1 für entsprechendes Gebiet; kleinster Wert: Rang 10 für entsprechendes Gebiet). So hat z.B. das CPu bzgl. seiner Betweenness Zentralität (BC) im BG1-Netzwerk den Rang 1, im direkten Nachbar Netzwerk hat es nur noch Rang 4 und im indirekten Nachbar Netzwerk hat es Rang 1. Die Subgraph Zentralitäts-Werte (SC) wurden normiert. EC: Eigenvektor Zentralität, PRC: Page Rank Zentralität, Hub: Hubness, Aut: Autoritativeness, RAD_{out} : Radialität des Outputs, RAD_{in} : Radialität des Inputs.

Region	BG1 BC	Direct BC	Indirect BC	<i>BG1</i> <i>BC</i>	<i>Direct</i> <i>BC</i>	<i>Indirect</i> <i>BC</i>	BG1 EC	Direct EC	Indirect EC	<i>BG1</i> <i>EC</i>	<i>Direct</i> <i>EC</i>	<i>Indirect</i> <i>EC</i>
SNC	0,02083	0,00002	0,0071	CPu	AGI	CPu	1	0,68	0,602	SNC	SNC	SNC
SNR	0,03472	0,00011	0,0051	AGI	AGm	SNC	0,717	0,579	0,514	CPu	SNR	SNR
VA	0,00694	0,00114	1E-05	STh	LGP	AGI	0,292	0,064	0,055	MGP	MGP	MGP
VL	0,01736	0,00697	0,0003	MGP	CPu	STh	0,394	0,237	0,211	STh	CPu	CPu
LGP	0	0,02064	2E-05	AGm	STh	SNR	0,721	0,163	0,139	AGI	AGm	AGm
MGP	0,04282	0,0085	0,002	SNR	MGP	AGm	0,944	0,482	0,428	LGP	AGI	AGI
CPu	0,17824	0,02062	0,0088	SNC	VL	MGP	0,982	0,48	0,425	SNR	STh	STh
STh	0,06366	0,02035	0,0059	VL	VA	VL	0,928	0,399	0,353	AGm	VL	VL
AGI	0,06481	0,03206	0,0061	VA	SNR	LGP	0,865	0,4	0,353	VL	LGP	LGP
AGm	0,04282	0,02778	0,0029	LGP	SNC	VA	0,649	0,437	0,39	VA	VA	VA

Region	BG1 PRC	Direct PRC	Indirect PRC	<i>BG1</i> <i>PRC</i>	<i>Direct</i> <i>PRC</i>	<i>Indirect</i> <i>PRC</i>	BG1 SC	Direct SC	Indirect SC	<i>BG1</i> <i>SC</i>	<i>Direct</i> <i>SC</i>	<i>Indirect</i> <i>SC</i>
SNC	0,51	0,468	0,23	CPu	STh	CPu	0,592	1	1	CPu	SNC	SNC
SNR	0,59	0,323	0,16	AGI	CPu	STh	0,557	0,705	0,7028	STh	STh	CPu
VA	0,354	0,11	0,054	STh	SNC	SNC	0,118	0,026	0,0252	MGP	SNR	SNR
VL	0,624	0,341	0,17	VL	AGI	AGI	0,31	0,331	0,3317	SNC	AGI	STh
LGP	0,417	0,206	0,103	AGm	AGm	AGm	0,426	0,14	0,1351	SNR	AGm	AGm
MGP	0,6	0,288	0,142	MGP	VL	VL	0,639	0,467	0,5032	AGI	CPu	MGP
CPu	1	0,589	0,293	SNR	SNR	SNR	1	0,504	0,8166	LGP	MGP	AGI
STh	0,695	0,59	0,279	SNC	MGP	MGP	0,796	0,825	0,648	AGm	VL	VL
AGI	0,716	0,444	0,219	LGP	LGP	LGP	0,477	0,656	0,466	VL	LGP	LGP
AGm	0,623	0,351	0,174	VA	VA	VA	0,392	0,541	0,5502	VA	VA	VA

Region	BG1 Hub	Direct Hub	Indirect Hub	<i>BG1</i> <i>Hub</i>	<i>Direct</i> <i>Hub</i>	<i>Indirect</i> <i>Hub</i>	BG1 Aut	Direct Aut	Indirect Aut	<i>BG1</i> <i>Aut</i>	<i>Direct</i> <i>Aut</i>	<i>Indirect</i> <i>Aut</i>
SNC	0,972	0,747	0,604	CPu	SNC	SNC	0,673	0,637	0,556	CPu	CPu	CPu
SNR	0,794	0,676	0,543	SNC	SNR	SNR	0,837	0,488	0,426	STh	STh	STh
VA	0,258	0,067	0,053	MGP	MGP	MGP	0,362	0,186	0,162	SNR	SNC	SNC
VL	0,369	0,231	0,187	STh	CPu	CPu	0,806	0,58	0,509	MGP	VL	VL
LGP	0,737	0,17	0,133	AGI	AGm	AGm	0,586	0,333	0,296	VL	AGm	AGm
MGP	0,898	0,508	0,409	SNR	AGI	AGI	0,821	0,429	0,376	SNC	SNR	SNR
CPu	1	0,502	0,406	LGP	STh	STh	1	0,688	0,597	AGm	MGP	AGI
STh	0,874	0,385	0,31	AGm	VL	VL	0,922	0,664	0,576	LGP	AGI	MGP
AGI	0,871	0,415	0,335	VL	LGP	LGP	0,488	0,429	0,383	AGI	LGP	LGP
AGm	0,62	0,456	0,374	VA	VA	VA	0,639	0,493	0,439	VA	VA	VA

Region	BG1 RAD_{out}	Direct RAD_{out}	Indirect RAD_{out}	<i>BG1</i> <i>RAD_{out}</i>	<i>Direct</i> <i>RAD_{out}</i>	<i>Indirect</i> <i>RAD_{out}</i>	BG1 RAD_{in}	Direct RAD_{in}	Indirect RAD_{in}	<i>BG1</i> <i>RAD_{in}</i>	<i>Direct</i> <i>RAD_{in}</i>	<i>Indirect</i> <i>RAD_{in}</i>
SNC	2,77778	3,24468	3,1552	CPu	SNC	SNC	2,556	3,117	3,0758	CPu	AGI	CPu
SNR	2,66667	3,24468	3,148	SNC	SNR	SNR	2,667	3,011	3,0144	STh	STh	STh
VA	2,22222	2,61702	2,5487	MGP	CPu	MGP	2,333	2,745	2,8014	SNR	SNC	SNC
VL	2,33333	2,85106	2,8628	STh	STh	CPu	2,667	3,043	3,0505	VL	VL	VL
LGP	2,55556	2,79787	2,7256	SNR	MGP	AGm	2,444	2,894	2,9567	MGP	SNR	AGm
MGP	2,77778	3,04255	3,0939	AGI	AGm	AGI	2,667	3,011	3	SNC	MGP	AGI
CPu	2,88889	3,09574	3,0758	LGP	AGI	STh	3	2,979	3,1155	AGI	AGm	SNR
STh	2,77778	3,08511	3,0072	AGm	VL	VL	2,778	3,191	3,0939	AGm	CPu	MGP
AGI	2,66667	3	3,0108	VL	LGP	LGP	2,556	3,202	3,0289	LGP	LGP	LGP
AGm	2,55555	3,04255	3,0758	VA	VA	VA	2,556	3,011	3,0325	VA	VA	VA

Der Parameter Hub hat eine ähnliche Bedeutung wie EC und RAD_{out} (Output), insofern Gebiete, die eine große Hubness besitzen, viele Verbindungen haben zu (Output) Gebieten, die eine große Autoritativeness haben. Ähnliches gilt für Aut und dessen Ähnlichkeit mit PRC und Rad_{in} bzgl. des Input-Charakters dieser Parameter. Die Rangfolge der Gebiet bzgl. Hub ist somit auch der Rangfolge von EC relativ ähnlich. Nur CPU, SNC und SNR liegen in den oberen beiden Rängen an nahezu gleichen Positionen. Nur bei BG1 sind die Ränge von CPU und SNC von Hub im Vergleich zu EC vertauscht. Für RAD_{out} haben die Gebiete sogar exakt die gleiche Rangfolge wie bei Hub. Das CPU befindet sich auf Rang 1 und das STh auf Rang 2 bei Aut (Authoritativeness) und ist somit der Rangfolge von Rad_{in} sehr ähnlich. Bei letzterem Parameter liegt allerdings AGI im BG1_D auf dem 1. Rang.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die Rangfolge von Gebieten bzgl. der Zentralitätsmaße in den drei Netzwerken ändert. Für ähnliche Parameter ähneln sich auch die Rangfolgen der Gebiete bei unterschiedlichen Netzwerken. Nicht so sehr VL oder VA fungieren als hochrangige Output-Gebiete (Hub, EC, RAD_{out}) der Netzwerke, sondern SNC und SNR.

3.3.5 Motiv-Analyse

Die Analyse von *Motiven* ermöglicht es, die Häufigkeit von elementaren Verbindungsmustern mit zufälligen Netzwerken zu vergleichen. Bei Motiven handelt es sich um kleine Verschaltungen (Subgraphen), die in einem Netzwerk auftreten können. 13 unterschiedliche Motive (Abbildung 28) lassen sich maximal generieren, wenn drei Knoten mit gerichteten Verbindungen betrachtet werden und Selbstbezüglichkeiten nicht berücksichtigt werden. Im Folgenden werden die Motiv-Häufigkeiten mit denen von randomisierten Netzwerken verglichen.

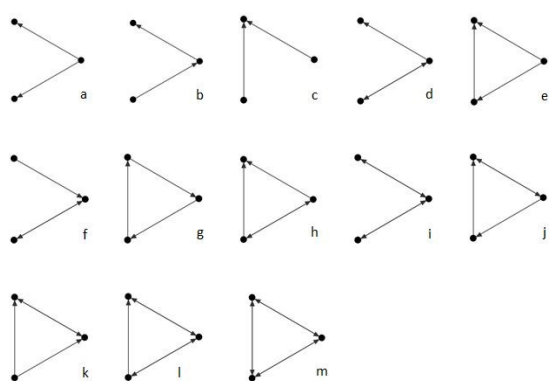


Abbildung 28: Motiv-Varianten (bei 3 Knoten ohne Selbstbezüglichkeiten) a) Divergenz, b) Kette, c) Konvergenz, d) Kette mit Reziprozität, e) Divergenz mit Konvergenz, f) Kette mit Reziprozität, g) Kreis, h) Konvergenz mit Reziprozität, i) Doppelte Reziprozität, j) Kreis mit Reziprozität, k) Divergenz mit Reziprozität, l) doppelte Reziprozität mit Konvergenz, m) komplette Reziprozität (nach Philipp, 2012).

Die 13 Motive kommen in unterschiedlicher Häufigkeit beim untersuchten Netzwerk vor. Das Motiv mit der kompletten Reziprozität (Motiv 3-13) kommt 23-mal vor und ist am häufigsten. An zweiter Stelle folgt das Motiv mit kettenartiger Reziprozität (Motiv 3-04: 17). Das Kreis-Motiv (Motiv 3-07: 2) und Motive mit der einfachen Konvergenz (Motiv 3-03: 3) und Divergenz sind dagegen eher selten realisiert.

Tabelle 7: Motiv Ergebnisse des BG1-Netzwerkes mit 1000 Erdős-Rényi- und 1000 Rewiring-Netzwerk Simulationen. Das Aussehen der Motive mit entsprechenden Motiv-Bezeichnungen siehe Abbildung 29. Kanten: Anzahl der Kanten im Motiv, fl: Häufigkeit des Motivs, p-Wert: Wahrscheinlichkeit, dass Motiv im Zufallsgraphen häufiger ist als im Originalgraphen, z-Wert: $(fl-MW)/\sigma$, MW: Mittelwert, σ : Standardabweichung.

Motiv	Kanten	Erdős-Rényi					Rewiring				
		fl	p-Wert	z-Wert	MW	σ	p-Wert	z-Wert	MW	σ	
3-01	2	2	0,765	-0,45633	2,723	1,58438	0,832	-0,64992	2,913	1,40479	
3-02	2	3	0,922	-1,16272	5,528	2,17422	0,95	-1,39287	6,442	2,47116	
3-03	2	3	0,526	0,152637	2,754	1,61167	0,225	1,113365	1,688	1,17841	
3-04	3	17	0,026	2,153763	9,597	3,43724	0,008	2,623715	10,16	2,60699	
3-05	3	0	1	-1,96185	9,779	4,98459	1	-1,60446	3,858	2,40454	
3-06	3	13	0,17	1,09989	9,383	3,28851	0,041	1,848401	8,397	2,49026	
3-07	3	2	0,765	-0,59424	3,338	2,25161	0,623	-0,1483	2,236	1,59132	
3-08	4	4	0,954	-1,36567	8,153	3,04099	0,686	-0,25568	4,436	1,70526	
3-09	4	14	0,09	1,521278	7,732	4,12022	0,316	0,538368	11,558	4,53593	
3-10	4	6	0,991	-2,14074	16,104	4,71987	0,931	-1,27844	10,299	3,36268	
3-11	4	3	0,975	-1,63711	7,952	3,02485	0,701	-0,26045	3,424	1,62795	
3-12	5	13	1	-3,30993	24,894	3,59343	0,999	-3,54133	26,498	3,81156	
3-13	6	23	0	6,486432	6,186	2,59218	0	3,765024	13,64	2,48604	

Der Vergleich mit einem randomisierten Netzwerk gibt Anhaltspunkte für eine nicht-zufällige Häufung bestimmter Motive. Die Zufallsnetzwerke nach Erdős-Rényi und dem Rewiring-Verfahren wurden 1000 Mal randomisiert (Abbildung 29). Die schwarzen Punkte (Motiv-Häufigkeit pro Simulation) und roten Quadrate kennzeichnen die mittlere Häufigkeit der Motive im randomisierten Netzwerk. Als Extremwerte werden Punkte außerhalb des roten Quadrates bezeichnet, die seltener auftreten. Die kräftigen blauen Punkte in der Grafik repräsentieren die Häufigkeiten für das reale Netzwerk der einzelnen Motive. Blaue außerhalb des roten Bereichs liegende Punkte weisen auf eine signifikante Abweichung hin. 5 Motive (3-02, 3-06, 3-10, 3-11, 3-12) kommen signifikant seltener im realen BG1-Netzwerk vor und das Motiv 3-05 tritt gar nicht auf. 3 Motive kommen signifikant häufiger vor, u.a. das vollständig reziproke Motiv 3-13 (Abbildung 29a).

Die graphische Visualisierung anhand des randomisierten Netzwerks vom Typ Rewiring (Abbildung 29b) zeigt geringere Abweichungen im Vergleich zur *Erdős-Rényi* Randomisierung. Es ergibt sich jedoch ein ähnliches Muster an Motiv-Verteilungen, wobei das Motiv 3-06 tendenziell seltener in Randomisierungen auftritt als im realen BG1-Netzwerk.

Die 10 Gebiete von BG1 lassen sich bestimmten Motiven zuordnen (Tabelle 8). Das CPU ist 14 Mal und STh 12 Mal an der Bildung des komplett reziproken Motivs 3-13 beteiligt. SNC, MGP und AGm sind jeweils 7 Mal an der Bildung des Motivs 3-04. Das Motiv 3-06 tritt auch häufiger im realen BG1-Netzwerk auf als in 1000 randomisierten Rewiring-Netzwerken. Hier sind SNC, VA, VL und AGI mehr als 4 Mal beteiligt.

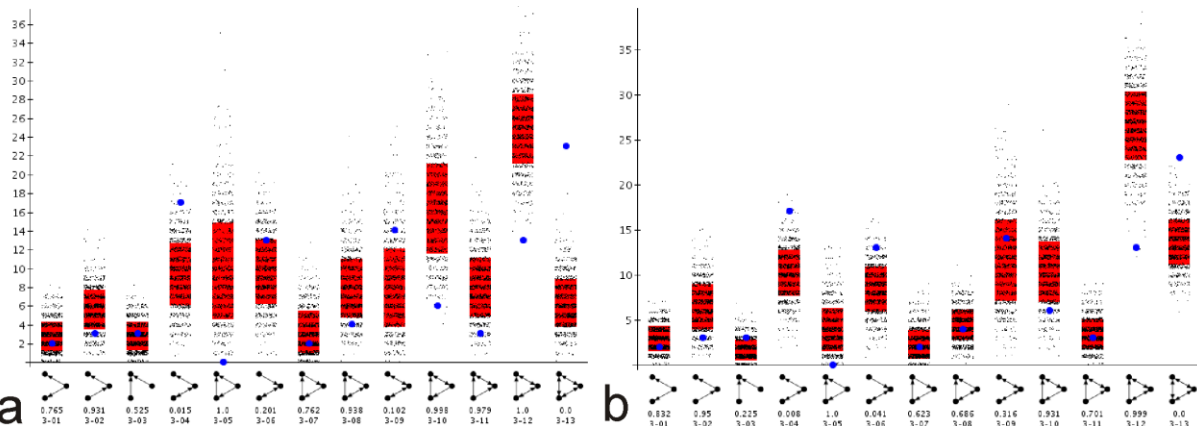


Abbildung 29: Graphischer Vergleich der Häufigkeiten der 13 Motive nach 1000 Randomisierungen vom a) Typ Erdős-Rényi und b) vom Typ Rewiring.

Tabelle 8: Häufigkeit von Gebieten an der Bildung von Motiven.

Langname	3-01	3-02	3-03	3-04	3-05	3-06	3-07	3-08	3-09	3-10	3-11	3-12	3-13
Substantia nigra compact part	0	1	0	7	0	5	0	2	2	0	1	4	9
Substantia nigra reticular part	1	2	2	5	0	2	1	3	2	2	1	7	6
Ventro anterior thalamic nucleus	2	2	2	7	0	6	2	1	0	4	1	0	0
Ventrolateral thalamic nucleus	2	1	0	6	0	5	0	3	4	2	1	3	3
Lateral globus pallidus	0	2	1	4	0	2	0	0	5	0	0	4	6
Medial globus pallidus	1	0	1	7	0	3	1	3	2	2	1	4	9
Caudate putamen	0	0	0	0	0	4	0	0	7	3	1	7	14
Subthalamic nucleus	0	0	0	6	0	2	0	0	8	0	0	4	12
Lateral agranular prefrontal cortex	0	0	1	2	0	7	2	0	5	3	2	4	5
Medial agranular prefrontal cortex	0	1	2	7	0	3	0	0	7	2	1	2	5

3.3.6 Zyklanalyse

Die Zyklanalyse (*CycleCount*) ermittelt die Anzahl der Zwischenstationen, über die Knoten zu sich selbst zurückprojizieren. In Tabelle 9 ist die Häufigkeit von Zyklen für die Zyklengrößen 1 bis 10 aufgeführt. Eine Zyklusgröße von 1 bedeutet, dass es eine Verbindung innerhalb des Gebietes gibt und 2 bedeutet, dass es eine Zwischenstation gibt bzw. 2 Kanten oder Verbindungen notwendig sind, um zum Ausgangsgebiet wieder zurückzukommen.

Die größte Zahl von Zyklen weist das CPU gefolgt von STh auf. Die Häufigkeiten für Zyklen nehmen mit zunehmender Zyklusgröße bis 8 zu und nimmt dann wieder ab. Die Anzahl der Zyklen der Zyklusgröße 10, die auch der Anzahl der Gebiete in BG1 entspricht, ist mit 1138 konstant. Die Häufigkeiten von Zyklen von SNC und SNR sind sehr ähnlich. Die Reihenfolge der Regionen bezüglich Zyklushäufigkeiten ist der Reihenfolge der lokalen Parameter DG_{All} und Katz-Index ähnlich.

Tabelle 9: Zyklusanalyse des BG1-Netzwerkes. Die Zykluszahl steht im Spaltenkopf. Sortiert wurde nach der Häufigkeit des Auftretens der Zyklen.

<i>Region</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Caudate putamen	0	8	38	143	442	1112	2195	3211	2858	1138
Subthalamic nucleus	0	7	28	114	380	997	2036	3041	2776	1138
Medial globus pallidus	1	5	25	99	335	912	1935	2982	2770	1138
Lateral agranular prefrontal cortex	1	4	19	74	281	855	1939	3025	2815	1138
Substantia nigra reticular part	0	4	22	91	313	854	1830	2880	2741	1138
Substantia nigra compact part	1	5	22	90	308	848	1832	2868	2705	1138
Medial agranular prefrontal cortex	1	4	14	56	220	691	1639	2728	2747	1138
Ventrolateral thalamic nucleus	0	3	11	49	193	609	1445	2391	2425	1138
Lateral globus pallidus	0	4	16	61	205	588	1371	2372	2489	1138
Ventro anterior thalamic nucleus	0	0	6	23	93	304	774	1462	1837	1138

3.3.7 Hauptkomponentenanalyse lokaler Parameter

Mit der *Principal-component-analysis* (Hauptkomponentenanalyse, PCA) bestimmter lokaler Parameter ist es möglich, konnektionale Muster bezüglich einer gewählten Region in Relation zu den übrigen Regionen eines Netzwerkes zu untersuchen. Grundsätzlich werden im Vektorraum der Parameter, die Hauptrichtungen (Hauptkomponenten) bestimmt, in denen die Punktwolke der Daten die größten Ausdehnungen hat. Die zwei einflussreichsten Richtungen können dann in der Ebene visualisiert werden. Mit diesem Vorgehen lassen sich einzelne Regionen und ihre lokale Bedeutung im Netzwerk charakterisieren (Echtermeyer et al., 2011). Das Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse lässt sich visualisieren, um die Nachbarknoten ersten und zweiten Grades hervorzuheben bzw. ihre Beziehung zueinander zu klären. In der Tabelle 10 befinden sich die sechs verschiedenen Komponenten zu denen folgende Kriterien gehören: Gesamtzahl vorhandener Konnektivitäten (DG_{ALL}), mittlerer Nachbarschaftsgrad ($AvgDG_{nb}$), Gesamtclusterkoeffizient ($CluC_{All}$), Clusterkoeffizient der zweiten oder indirekten Nachbarn ($CluC_2$), Variationskoeffizient der Nachbarstufe (VC_{DG}) und Lokalisationsindex (Loc). Die Ausprägung der Parameter und dessen Anteil an Komponenten ist für sechs Dimensionen aufgeführt. Die Lokalisation der Gebiete in Hinblick auf die entscheidenden Komponenten (Hauptkomponenten, Tabelle 10) werden in Abbildung 30 in der PCA-Ebene dargestellt. Diese zwei Achsen werden durch die Werte der ersten und zweiten Zeile von Tabelle 10 bestimmt. Die erste Zeile stellt die Werte der x-Achse dar und die y-Achse wird durch die Werte der zweiten Achse repräsentiert. Die in den Zeilen aufgeführten Werte dienen als Faktoren zur Errechnung, der zur graphischen Darstellung notwendigen Zahlenwerte.

Tabelle 10: Parameter der Hauptkomponentenanalyse (PCA) für das BG1-Netzwerk.

Komponente	DG_{All}	$AvgDG_{nb}$	$CluC_{All}$	$CluC_2$	VC_{DG}	Loc	Share [%]
1	0,435	-0,49	-0,424	-0,281	0,348	0,437	63,539
2	-0,343	-0,217	-0,347	0,548	0,554	-0,328	24,524
3	0,391	0,056	0,426	0,68	0,116	0,433	8,408
4	-0,278	0,17	0,5	-0,386	0,685	0,16	2,746
5	-0,672	-0,366	0,029	0,085	-0,288	0,569	0,626
6	0,111	-0,74	0,516	-0,054	-0,084	-0,405	0,157

Der DG_{ALL} -Wert bildet die Summe aus den Afferenzen und Efferenzen des jeweiligen Kerngebiets. Der Average neighbor degree ($AvgDG_{nb}$) beschreibt die durchschnittliche Anzahl an Nachbarknoten.

Der Quotient aus der Anzahl der Kanten zwischen allen Nachbarn und der maximal möglichen Anzahl berechnet den Gesamtclusterkoeffizient ($CluC_{All}$). Davon abgeleitet ergibt sich der Clusterkoeffizient von indirekten oder zweiten Nachbarn ($CluC_2$), welcher der Quotient der Anzahl der Kanten zwischen allen Nachbarn zweiten Grades und der maximal möglichen Anzahl ist. Der Lokalisationsindex (Loc) errechnet sich aus der Anzahl der Kanten im Subgraphen des Referenzknotens und dessen direkten Nachbarn dividiert durch die Anzahl aller, diesen Subgraphen berührenden Kanten ($Loc(i) = Nint(i) / [Nint(i) + Next(i)]$), $Nint$: Anzahl der Kanten zwischen den ersten Nachbarn plus Anzahl der Kanten zwischen ersten Nachbarn und dem Referenzknoten, $Next$: Anzahl der Kanten von ersten und zweiten Nachbarn) (da Fortuna Costa et al., 2009). Der Anteil einer Komponente an der Gesamtinformation wird durch den Share-Wert angegeben. Für die Komponente 1 beträgt der Share-Wert $\approx 63,5\%$. Die Werte der Parameter geben den Beitrag an, den der Parameter zu der Komponente hat (Faktor mit dem der Parameter multipliziert wird).

Die Abbildung 30a visualisiert mit Hilfe verschiedener Graustufen die Dichte von Regionen in der PCA-Ebene. Hellere Bereiche signalisieren eine große Dichte an benachbart liegenden Kerngebieten. Im Gegensatz dazu ist das Ausmaß an vorhandenen Knoten in dunkleren Bereichen geringer.

Für das CPU (Abbildung 30e) ergibt sich, dass es direkte Verbindungen zu allen übrigen Gebieten hat und diese untereinander relativ häufig verbunden sind. AGI (Abbildung 30c) hat weniger direkte Verbindungen zu den übrigen Gebieten, die auch nicht so häufig miteinander verbunden sind. Stattdessen gibt es 2. Nachbarn mit zahlreichen Verbindungen zu 1. Nachbarn von AGI. SNC (Abbildung 30b) steht im Mittelpunkt der PCA-Ebene was für ein ausgewogenes Verhältnis von Verbindungen unter dessen 1. Nachbarn und von 2. zu 1. Nachbarn spricht. LGP (Abbildung 30d) liegt am linken Rand der PCA-Ebene und hat relativ wenig 1. Nachbarn, die jedoch häufig untereinander verbunden sind. Die 2. Nachbarn von LGP sind häufiger mit 1. Nachbarn von LGP verbunden als untereinander.

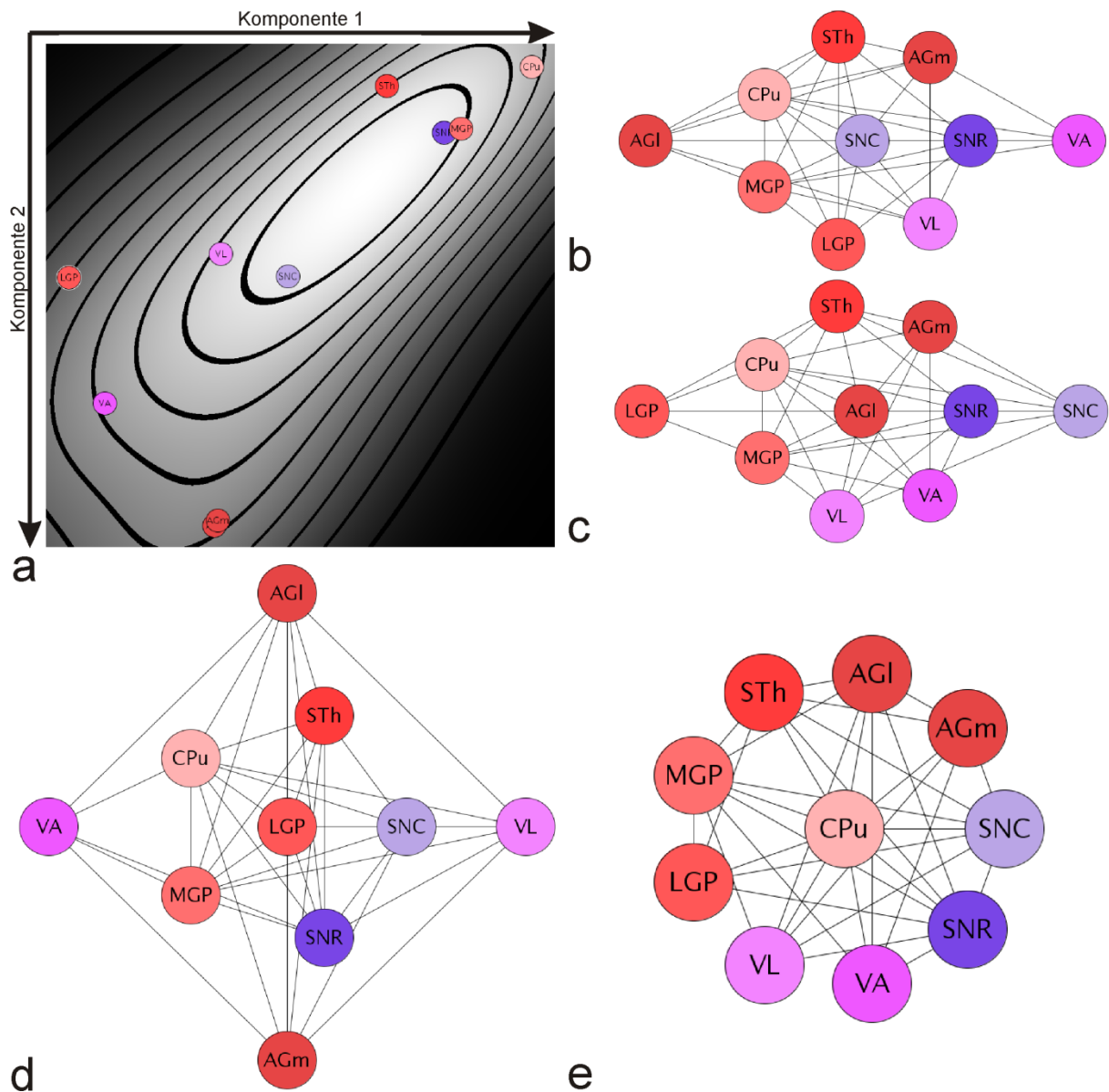


Abbildung 30: Grafische Visualisierung der Principal-component-analysis des BG1-Netzwerkes. Die x-Achse (Zeile eins der Tabelle 10 zeigt von links nach rechts ansteigende Werte. In der y-Achse werden von oben nach unten ansteigende Werte (Zeile zwei der Tabelle 10) abgebildet. a) PCA-Ebene mit Achsenbezeichnungen von Komponente 1 und 2. b) Verhältnis von Gebietsparametern zu SNC (Kreis in der Mitte). c) AGI als zentrales Gebiet. d) STh als zentrales Gebiet und e) CPU als zentrales Gebiet.

3.3.8 Connectivity Matching Matrix

Mit Hilfe des *Connectivity Matching Index (CMI)* lassen sich Aussagen zur Ähnlichkeit von Konnektivitätsmustern treffen. Die unten aufgeführte CMI-Matrix visualisiert bestehende Gemeinsamkeiten zwischen einzelnen Hirnarealen, dabei werden Afferenzen und Efferenzen gleichzeitig betrachtet. Auf einer Skala von null bis eins werden die Ähnlichkeiten der Verbindungen von zwei Gebieten berechnet. Die helleren Felder symbolisieren einen hohen Grad an Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Verbindungseigenschaften und die dunkleren Felder das Gegenteil. Den größten Grad an Ähnlichkeit besitzen interessanterweise die Verbindungen von MGP und SNR (95%), also zwei Gebiete, die zwar neuroanatomisch

disjunkt sind, aber funktionell häufig zusammengefasst werden. Auch CPu und STh sind sehr ähnlich (88%) sowie MGP und SNC (85%) sind relativ ähnlich bezüglich ihrer konnektionalen Muster.

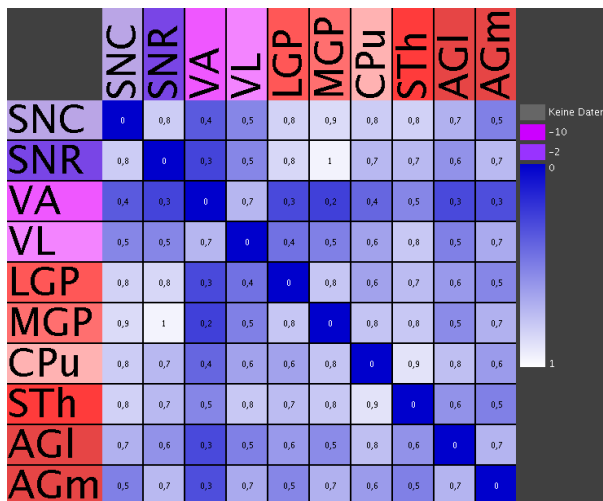


Abbildung 31: Connectivity Matching Index (CMI) für Afferenzen und Efferenzen (unilateral) des BG1-Netzwerkes. Helle Blautöne zeigen Gebietspaare, deren Inputs und Outputs besonders große Ähnlichkeit besitzen.

Geringe Ähnlichkeiten finden sich für VA, da hier relativ wenige Konnektivitäten in der Literatur beschrieben werden. Allerdings ist die Ähnlichkeit von VA und VL mit 71% relativ groß. Andere Gebiete mit geringer konnektionaler Ähnlichkeit sind LGP und VL (44%), AGI und VL (50%) sowie MGP und VL (50%).

3.3.9 Metrische Multidimensionale Skalierung

Die Unterschiede der Verbindungen von Regionen können auch mit der metrischen multidimensionalen Skalierung (MDS) berechnet und dargestellt werden. Wenn der Unterschied der Verbindungen zweier Regionen klein ist (oder die Ähnlichkeit groß), werden sie dicht zusammen im MDS-Diagramm positioniert (Abbildung 32). Aus der MDS geht hervor, dass VA und VL allein im oberen rechten Quadranten des Diagramms liegen und somit ähnlicher miteinander sind als zu anderen Gebieten des BG1-Netzwerkes. Das gleiche gilt für AGI und AGm im unteren rechten Quadranten. SN, GP und CPu Gebiete bilden im oberen und unteren linken Quadranten eine Gruppierung, während STh im oberen Bereich des oberen linken Quadranten liegt und am wenigsten Ähnlichkeit mit den anderen Gebieten aufweist.

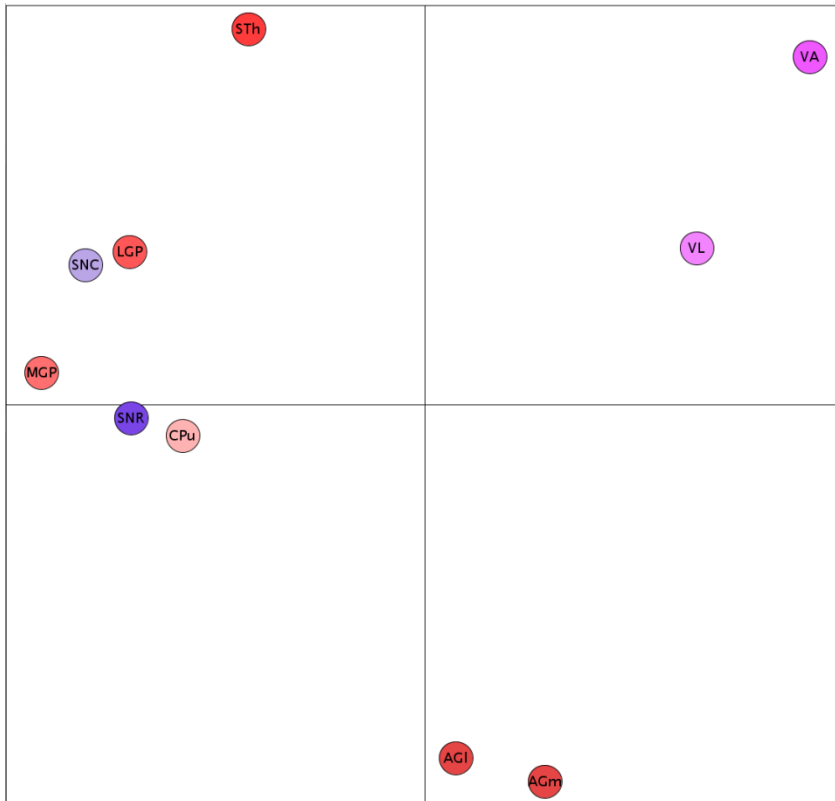


Abbildung 32: MDS-Diagramm der Kerngebiete vom BG1-Netzwerk.

3.3.10 Communicability Matrix

Die *Communicability* (Estrada und Hatano, 2008) berücksichtigt sowohl direkte und indirekte Verbindungen von Source- zu Target-Gebieten. Ein großer Communicability-Wert bedeutet, dass es relativ viele Wege zwischen zwei Gebieten gibt. Ein kleiner Communicability-Wert bedeutet, dass es weniger Wege zwischen zwei Gebieten gibt. Aus dem Communicability-Wert kann nicht geschlossen, ob besonders viele lange oder kurze Wege vorliegen. Relativ viel Information kann zwischen zwei Gebieten übertragen werden, für deren Verbindungen ein großer Communicability-Wert berechnet wurde.

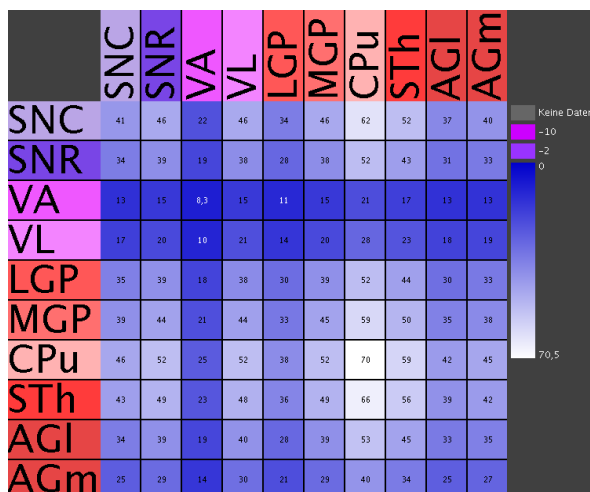


Abbildung 33: Communicability-Matrix des BG1-Netzwerkes. Zwischen Untergebieten des CPu gibt es besonders viele Wege (Communicability-Wert: 70). VA ist mit den übrigen Gebieten über wenige Wege verbunden. Vielen Wegen zu VL stehen wenige abgehende Wege gegenüber.

3.4 Das bilaterale BG1-Netzwerk

Im folgenden Auswertungsteil wird das BG1-Netzwerk bilateral betrachtet. Zusätzlich zu der bereits ausgewerteten unilateralen Ebene (Abschnitt 3.3) wird in diesem Abschnitt besonderes Augenmerk auf die kontralateralen Verbindungen gelegt.

3.4.1 Konnektivitätsmatrizen

Aus den Matrizendarstellungen des bilateralen BG1-Netzwerkes in Abbildung 35 geht hervor, dass unilaterale Verbindungen häufiger auftreten und größere mittlere Gewichte aufweisen als kontralaterale Verbindungen. Kontralaterale BG1-Gebiete sind grundsätzlich von ipsilateralen Gebieten zu erreichen, aber die Distanzen sind deutlich größer als die bei ipsilateralen Pfaden. Auch die Validitäten kontralateraler Verbindungen sind im Mittel größer als die der ipsilateralen. Die kontralaterale Verbindung $AGI_R \rightarrow AGI_L$ fällt durch 38 Verbindungen aus den jeweiligen AGI_R Untergebieten zu den entsprechenden Untergebieten von AGI_L bei einer relativ hohen Validität von 4,7 auf. Weiterhin sollte die deutlich schwächere kontralaterale Verbindung von $SNC_R \rightarrow CPU_L$ mit einer Validität von 4 und von $SNR_R \rightarrow CPU_L$ erwähnt werden. Die kontralateralen Verbindungen von $VL_R \rightarrow CPU_L$ und $VL_R \rightarrow AGI_L$ sowie zwischen den motorischen Rindenfeldern $AGm_R \rightarrow AGm_L$ und $AGI_R \rightarrow AGm_L$ weisen keine Diskrepanzen auf und haben stets positive Gewichte.

Die Verbindungen mit geringer Validität lassen sich aus dem bilateralen BG1-Netzwerk filtern und die verbleibenden Kanten erlauben eine übersichtliche Darstellung in Abbildung 34.

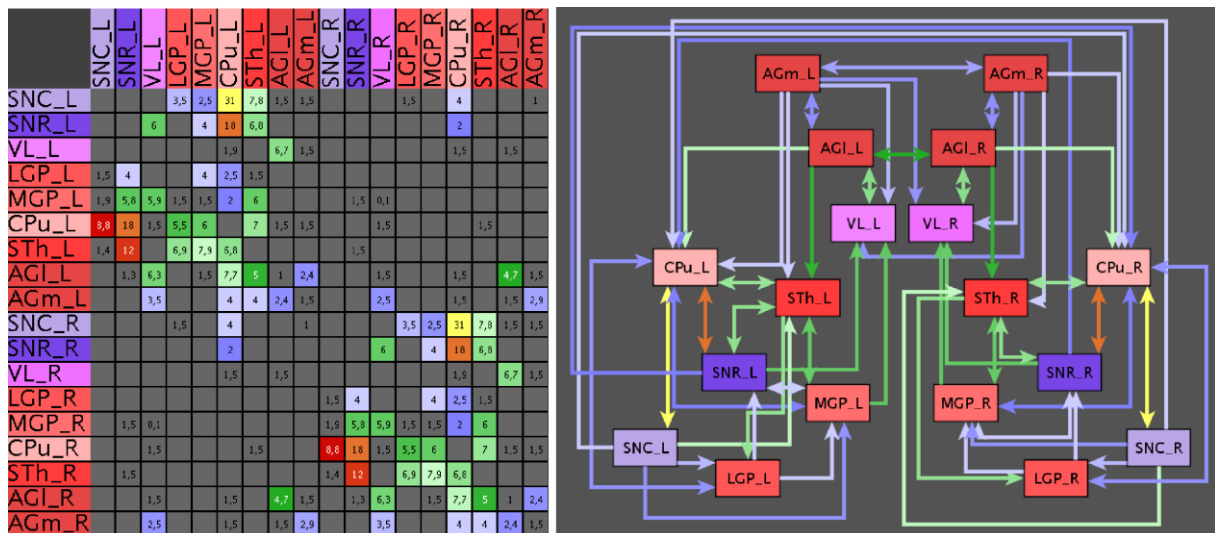


Abbildung 34: Die gefilterte Validitätsmatrix zeigt nur noch Farb-markierte Werte, die in der orthogonalen Graphen-Visualisierung verwendet werden. Die übrigen Werte sind gefiltert worden, da sie zu geringe Validitätswerte besitzen. Die Kantenfarbe entspricht den Validitäts-Farbzugehörigkeiten.

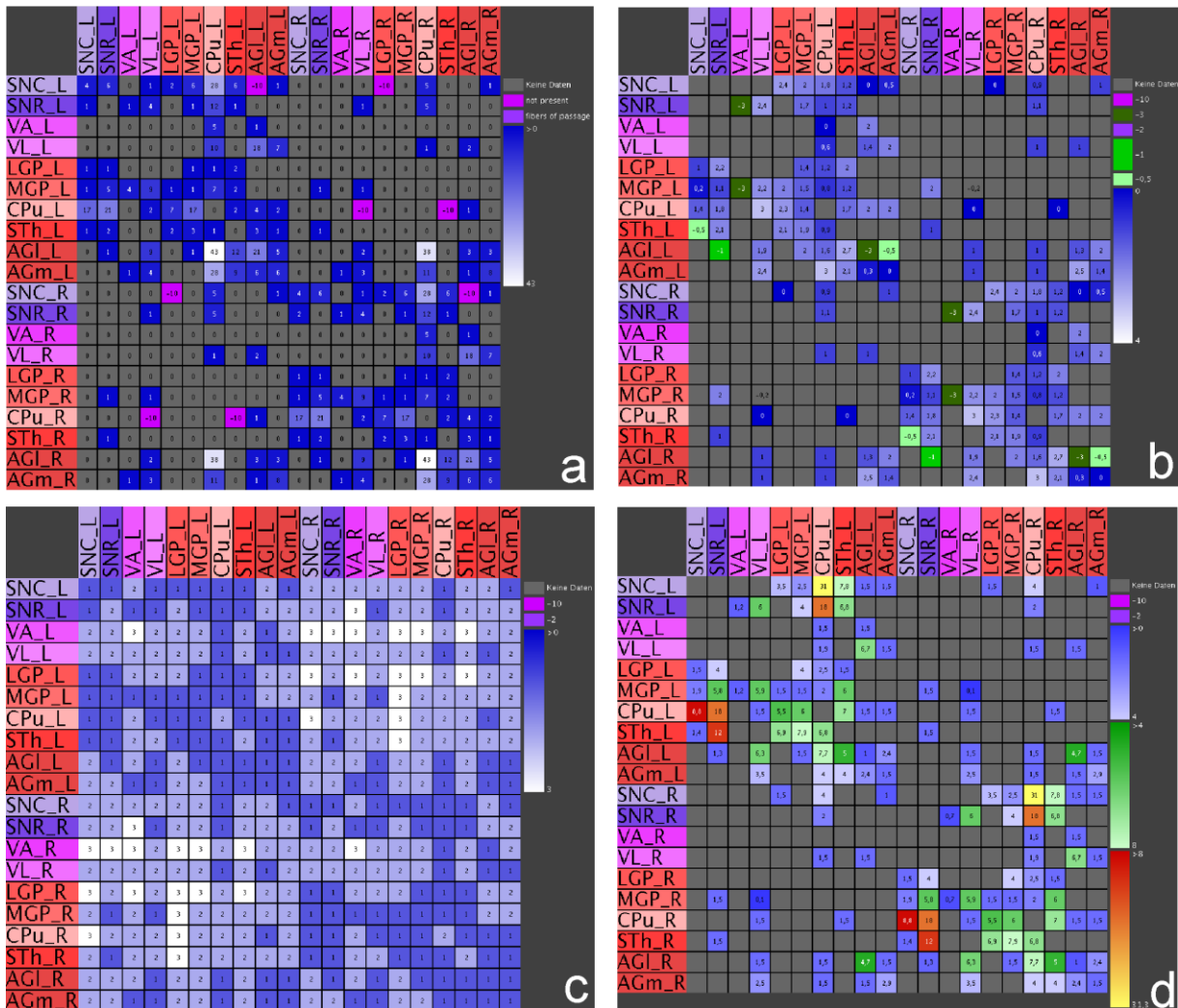


Abbildung 35 a) Adjazenzmatrix der Kantenanzahlen des bilateralen BG1-Netzwerkes. **b)** Mittlere Gewichte. **c)** Distanzmatrix. Deutlich erkennbar sind die größeren interhemisphärischen Distanzen (hellere Blautöne). **d)** Validitätsmatrix.

3.4.2 Globale Konnektivitätsanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes

Für die Berechnung der globalen Parameter liegen 18 Gebiete mit 138 Verbindungen zugrunde, von denen 58 kontralateral verlaufen. Die Liniendichte von $\approx 45,1\%$ besagt, dass fast die Hälfte aller möglichen Verbindungen im bilateralen BG1-Netzwerk realisiert wurden. Der mittlere Grad bzw. die Valenz beträgt ≈ 15 , womit jedes Gebiet durchschnittlich ungefähr 15 Verbindungen aufweist. Die bilaterale Analyse (Abbildung 36) kann direkt mit der unilateralen Analyse verglichen werden (Abbildung 22).

Im Vergleich zum unilateralen BG1-Netzwerk ist die durchschnittliche Pfadlänge beim bilateralen BG1-Netzwerk mit $\approx 1,6$ um $\approx 0,3$ Kanten größer. Der mittlere Clusterkoeffizient unterscheidet sich mit $0,566$ kaum vom unilateralen BG1-Netzwerk. Der Fehlerwert Δ der Scale-Free Eigenschaft ist jedoch doppelt so groß im Vergleich mit dem unilateralen BG1-Netzwerk. Der Small-Worldness Parameter ist etwas erhöht (unilateral: $1,077$, bilateral: $1,22$).

Dies spricht für eine lokal größere Anzahl von verbundenen Gebieten. Die Modularität beträgt 0,275 und ist damit ungefähr doppelt so groß wie bei dem unilateralen BG1-Netzwerk (0,105).

Knoten	Kanten	Selbstbezüglichkeiten	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Kontralateral	Avg_DG	Liniendichte	Cy	CyC	Avg_HD
18	138	8	51	51	36	15,333	45,098%	129	0,398	12
Randomisierungen		<input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi	<input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz	<input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert	<input checked="" type="checkbox"/> Modified BA	<input checked="" type="checkbox"/> Modified OHO	<input checked="" type="checkbox"/> Rewiring			
Anzahl	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000			
Parameter	0.2	β	0.2	β	1.0	β				
Name	Reales Netzwerk	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring			
Isolierte Knoten	0	0	0	0	0,318	0	0			
Zusammenhangskomponenten	1	1	1	1	1	1	1			
Reziproke Kanten	52	31,05	54,56	45,853	50,487	31,593	32,162			
Heterogenität	0,213	0,176	0,088	0,375	0,46	0,185	0,213			
Degree distribution entropy	1,677	2,044	1,544	2,371	2,498	2,072	1,677			
Durchmesser	3	2,956	3	2,956	3,166	2,954	2,972			
Durchschnittliche Pfadlänge	1,601	1,561	1,583	1,562	1,558	1,56	1,559			
Durchschnittliche Pfadlänge - Selbstbezug	1,556	1,565	1,556	1,562	1,581	1,567	1,578			
Zentralität	0,228	0,206	0,135	0,385	0,347	0,256	0,252			
Central point dominance	0,751	0,536	0,434	0,817	0,769	0,559	0,609			
Average subgraph centrality	145,021	116,531	123,355	256,896	513,582	117,317	131,345			
Mittlerer Clusterkoeffizient	0,566	0,451	0,518	0,542	0,615	0,461	0,462			
Average flow coefficient	0,651	0,417	0,627	0,546	0,568	0,437	0,427			
Small-worldness	1,224	1	1,134	1,201	1,367	1,023	1,026			
Modularity	0,275	0,093	0,206	0,09	0,072	0,094	0,091			
Transitivity	0,576	0,447	0,544	0,515	0,62	0,449	0,459			
Global Efficiency	0,717	0,723	0,72	0,721	0,684	0,724	0,724			
Harmonic mean	1,395	1,382	1,389	1,387	1,464	1,382	1,382			
Vulnerability	0,051	0,016	0,01	0,048	0,051	0,016	0,02			
Local Efficiency	0,773	0,714	0,739	0,761	0,764	0,718	0,72			
Directed assortativity coefficient	-0,064	-0,055	-0,007	-0,253	-0,211	-0,069	-0,079			
Cyclic coefficient	0,104	0,077	0,094	0,096	0,105	0,077	0,079			
Average search information	4,101	3,791	3,935	3,906	3,716	3,795	3,795			
Scale-Free Eigenschaft	$\Delta=6,8$ $\gamma=0,14$ $\alpha=0,22$	$\Delta=5,1$ $\gamma=0,24$ $\alpha=0,18$	$\Delta=9,8$ $\gamma=-0,33$ $\alpha=0,05$	$\Delta=2,8$ $\gamma=-0,05$ $\alpha=0,07$	$\Delta=1,1$ $\gamma=0,79$ $\alpha=0,05$	$\Delta=4,3$ $\gamma=0,14$ $\alpha=0,85$	$\Delta=6,8$ $\gamma=0,14$ $\alpha=0,22$			
Exponential approximation	$\Delta=6,7$ $\gamma=49,44$ $\alpha=0,21$	$\Delta=5$ $\gamma=37,83$ $\alpha=0,15$	$\Delta=9,8$ $\gamma=-308,84$ $\alpha=0,12$	$\Delta=2,8$ $\gamma=197,65$ $\alpha=0,08$	$\Delta=1,1$ $\gamma=-365,84$ $\alpha=0,22$	$\Delta=4,3$ $\gamma=19,29$ $\alpha=0,22$	$\Delta=6,7$ $\gamma=49,44$ $\alpha=0,21$			

Abbildung 36: Globale Parameter des realen bilateralen BG1-Netzwerkes und 6 unterschiedlichen Zufallsnetzwerken in 10000 Randomisierungen. Diese Parameter können direkt mit der in Abbildung 22 gezeigten Tabelle des unilateralen BG1-Netzwerkes verglichen werden.

Die Modularitätsanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes ergab 3 Module (Abbildung 37). 2 Modulen wurden gleiche Regionen unterschiedlicher Hemisphären zugeordnet, da die Verbindungen zwischen diesen Regionen innerhalb eines Moduls zahlreicher sind, als zwischen den Modulen. Das dritte Modul beinhaltet aber Regionen aus beiden Hemisphären, die jedoch nur kortikale oder thalamische Zugehörigkeit haben. Somit liegt eine andere Modulstruktur des bilateralen BG1-Netzwerkes im Vergleich zum unilateralen vor (Abbildung 20).

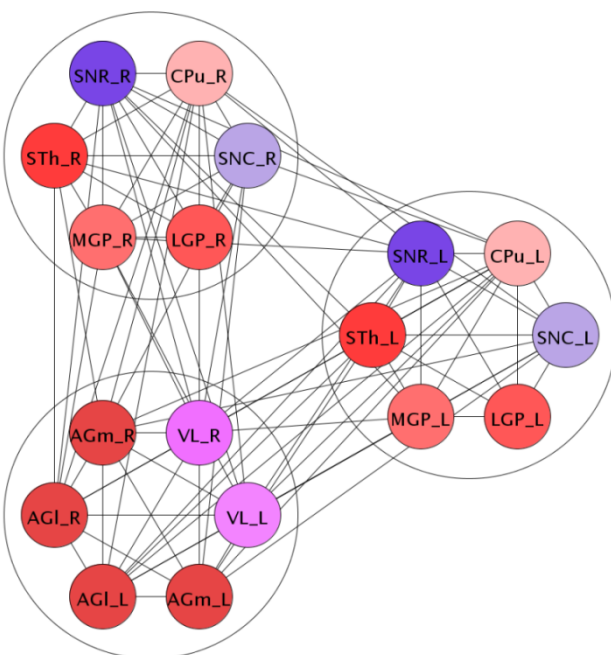


Abbildung 37: Die Modularitätsanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes ergibt drei Module. Das Suffix **_R** bedeutet rechts- und **_L** linkshemisphärisch. Das Modul mit den kortikalen Regionen AGI und AGm sowie der thalamischen Output Region VL der Basalganglien liegen in einem Seiten-unabhängigen Modul. Die beiden anderen Module enthalten die gleichen intrinsischen Regionen der Basalganglien jeweils der rechten oder linken Hemisphäre.

3.4.3 Lokale Konnektivitätsanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes

Die gleichen lokalen Parameter wie die des unilateralen BG1-Netzwerkes der 9 links- und 9 rechtshemisphärischen Regionen des bilateralen BG1-Netzwerkes (Abbildung 38, Abbildung 34b) wurden berechnet und in Tabelle 11 zusammengefasst. Im bilateralen BG1-Netzwerk hat das CPU die meisten Inputs und Outputs (22) und den kleinsten Shapley-Wert (-0,154), was mit dem größten Katz-Index einhergeht. Die Eigenvektorzentralität (EC) beträgt hingegen lediglich 0,797, womit der Rang für dieses Maß 3 ist. Auch die *Hubness* oder *hub centrality* von 0,682 ist nicht maximal für das CPU, dafür jedoch die *Authoritativeness* oder *authority centrality* (Kleinberg, 1999). Regionen wie das CPU, die eine große Authoritativeness haben, sind mit vielen Gebieten verbunden, die ihrerseits eine große Hubness aufweisen. Regionen, die eine große Hubness besitzen, sind wiederum mit vielen Regionen verbunden, die über eine große Authoritativeness verfügen. Die Interpretation dieser rekursiven Definition kann schwierig werden, da häufig Regionen, die eine große Hubness haben zugleich auch eine große Authoritativeness besitzen können. Meist geht eine große Authoritativeness mit einer größeren Anzahl von Inputs einher und Regionen mit großer Hubness haben häufig zahlreiche Verbindungen zu Regionen mit großer Authoritativeness (Newman, 2012). Aus dem Vergleich der lokalen Parameter des unilateralen und bilateralen BG1-Netzwerkes geht hervor, dass AGI eine deutlich größere Bedeutung in dem bilateralen Netzwerk einnimmt.

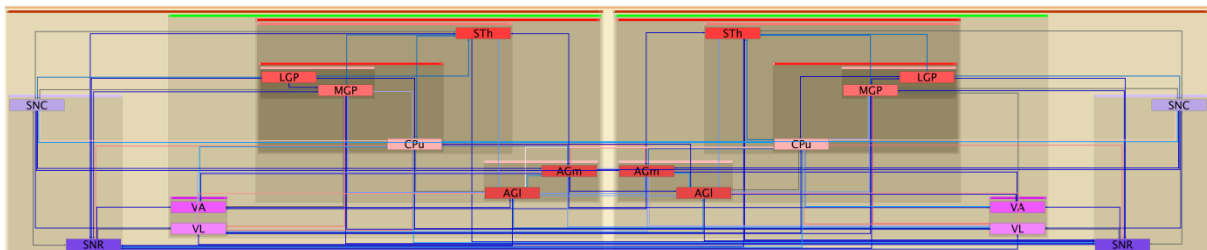


Abbildung 38: Das bilaterale BG1-Netzwerk mit Visualisierung von links-rechtshemisphärischer Symmetrie, hierarchischer Gebietsanordnung und farbkodierter Kantenzahl (Kodierungs-Farbschlüssel siehe Abbildung 27) mit orthogonalen Verbindungs-Layout. Auf der linken Seite befinden sich die linkshemisphärischen Gebiete und auf der rechten Seite die rechtshemisphärischen. Bereits bei dem niedrig aufgelösten BG1-Netzwerk wird die konnektionale Komplexität erkennbar.

Dies lässt sich darauf zurückführen, dass der Output von AGI in Untergebiete der ausgewählten Regionen mit 117 Verbindungen am größten ist, während die übrigen Regionen wie CPU (73) oder AGm (70) deutlich weniger Output-Verbindungen haben. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die Netzwerkstruktur deutlich ändert bei Einbeziehung von kontralateralen Regionen.

Tabelle 11: Lokale Parameter des bilateralen BG1-Netzwerkes. Die Regionen sind wie in Tabelle 5 nach DG_{All} absteigend sortiert. Linkshemisphärisch: [L], rechtshemisphärisch: [R].

<i>Region</i>	DG_{All}	DG_{Out}	DG_{In}	<i>Katz</i>	<i>BC</i>	<i>EC</i>	<i>Shapley</i>	<i>Hubness</i>	<i>Authoritativeness</i>
Caudate putamen [L]	22	9	13	12,613	0,129	0,797	-0,154	0,682	1
Caudate putamen [R]	22	9	13	12,613	0,129	0,797	-0,154	0,682	1
Lateral agranular prefrontal cortex [L]	18	10	8	10,12	0,048	1	-0,059	1	0,602
Lateral agranular prefrontal cortex [R]	18	10	8	10,12	0,048	1	-0,059	1	0,602
Medial agranular prefrontal cortex [L]	16	8	8	8,651	0,02	0,847	0,063	0,848	0,666
Medial agranular prefrontal cortex [R]	16	8	8	8,651	0,02	0,847	0,063	0,848	0,666
Substantia nigra reticular part [L]	15	7	8	7,256	0,05	0,588	0,088	0,694	0,583
Substantia nigra reticular part [R]	15	7	8	7,256	0,05	0,588	0,088	0,694	0,583
Subthalamic nucleus [L]	15	8	7	6,783	0,028	0,696	-0,004	0,627	0,54
Subthalamic nucleus [R]	15	8	7	6,783	0,028	0,696	-0,004	0,627	0,54
Ventrolateral thalamic nucleus [L]	15	5	10	10,331	0,018	0,534	0,143	0,54	0,836
Ventrolateral thalamic nucleus [R]	15	5	10	10,331	0,018	0,534	0,143	0,54	0,836
Medial globus pallidus [L]	14	8	6	5,801	0,019	0,685	0,089	0,697	0,444
Medial globus pallidus [R]	14	8	6	5,801	0,019	0,685	0,089	0,697	0,444
Substantia nigra compact part [L]	14	9	5	4,661	0,026	0,85	0,133	0,841	0,324
Substantia nigra compact part [R]	14	9	5	4,661	0,026	0,85	0,133	0,841	0,324
Lateral globus pallidus [L]	9	5	4	3,83	0	0,434	0,2	0,403	0,298
Lateral globus pallidus [R]	9	5	4	3,83	0	0,434	0,2	0,403	0,298

3.4.4 Verteilung lokaler Parameter im bilateralen BG1-Netzwerk

Die Verteilung von Katz-Index, Betweenness-Zentralität, Eigenvektor-Zentralität und Shapley-Werten in Abhängigkeit von Degree All-Werten (DG_{All}) ist in Abbildung 39 wiedergegeben. Die Verteilungen ähneln denen des unilateralen BG1-Netzwerkes (Abbildung 23 bis Abbildung 26). Mit zunehmenden DG_{All} (Summe der Inputs und Outputs einer Region) nehmen der Katz-Index, die Betweenness-Zentralität (BC) und die Eigenvektorzentralität zu. Umgekehrt ist es für den Shapley-Wert: je kleiner der Wert desto größer ist der DG_{All} . Diese Parameter kennzeichnen die Bedeutung von Gebieten in dem Netzwerk. Je mehr Verbindungen ein Gebiet aufweist, desto bedeutender wird es für das Netzwerk. Dieses Prinzip gilt sowohl für das kleinere unilaterale BG1-Netzwerk als auch für das doppelt so große bilaterale BG1-Netzwerk.

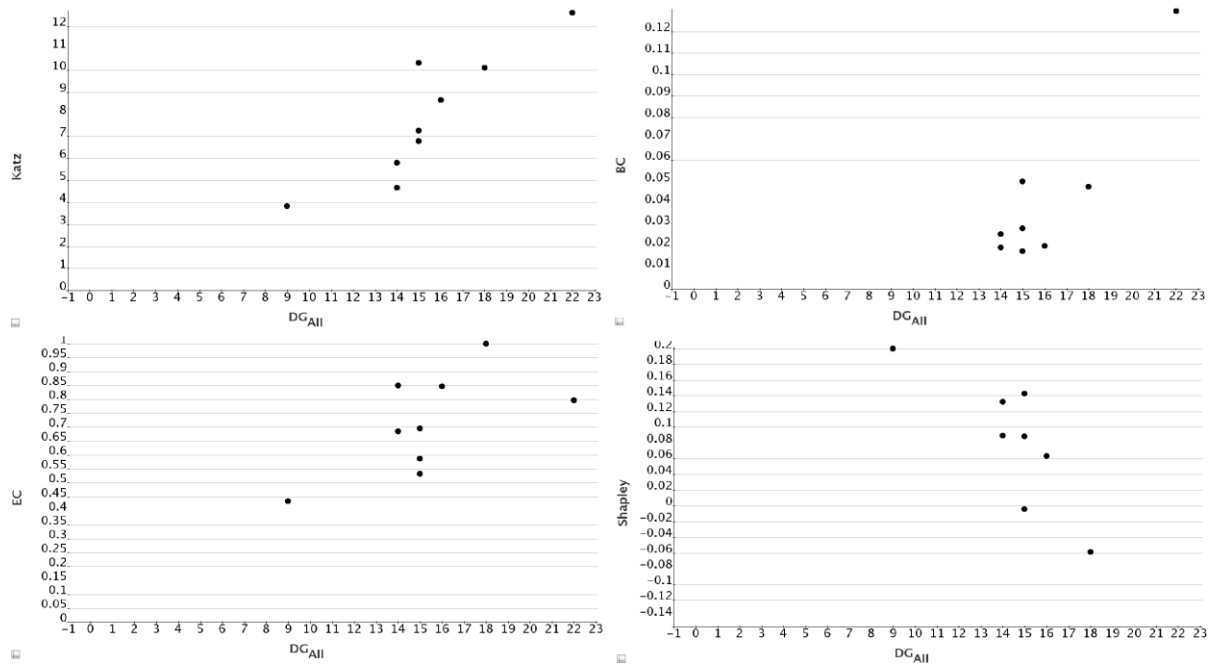


Abbildung 39: Auf der Ordinate sind die lokalen Parameter Katz-Index, Betweenness-Zentralität (BC), Eigenvektor-Zentralität (EC) und Shapley-Wert aufgetragen. Auf der Abszisse ist der lokale Parameter Degree All (DG_{All}) aufgetragen.

3.4.5 Motivanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes

Die *Motivanalyse* des bilateralen Netzwerkes von BG1 gibt Hinweise auf die Häufigkeiten unterschiedlicher Schaltkreise. Wie auch bei der Motivanalyse des unilateralen BG1-Netzwerkes werden 13 verschiedene Motivvarianten (Abbildung 28) betrachtet und auch die Kriterien zur Motivauswahl, wie in Abschnitt 3.3.3 bereits beschrieben, sind gleich geblieben. Die Motive mit einfach reziproken Ketten (3-04, 3-06) kommen am häufigsten im bilateralen BG1-Netzwerk vor (Abbildung 40, Tabelle 12). Dann folgen noch die doppelt reziproke Kette (3-09) und das vollständig reziproke Motiv (3-13). Das deutlich häufigere Auftreten von Motiv 3-13 im uni- und bilateralen Netzwerk geht auf die fast doppelt so vielen reziproken Verbindungen (Abbildung 36) im Vergleich zu Randomisierungen zwischen Untergebieten aber auch zwischen Blättern der Gebietshierarchie zurück. Das Kreismotiv tritt im realen bilateralen BG1-Netzwerk nicht auf. Deutlich seltener als in Rewiring-Randomisierungen sind konvergente (3-03), divergente (3-01) und Ketten Motive (3-02) im realen Netzwerk zu finden. Das CPU ist auch bei dem bilateralen BG1-Netzwerk am häufigsten an der Bildung des vollständig reziproken Motivs 3-13 beteiligt. Dem CPU folgt dann der AGI und der STh bzgl. der Häufigkeit bei der Bildung von 3-13 (Tabelle 14). Hier ist ein deutlicher Unterschied zu erkennen, da AGI im unilateralen Netzwerk deutlich seltener an der Bildung von 3-13 beteiligt ist. Das zirkuläre Motiv 3-07 ist im bilateralen BG1-Netzwerk (Abbildung 40) nicht vorhanden, dafür jedoch im unilateralen (Abbildung 29). Der Grund hierfür ist die Entfernung von VA aus dem bilateralen Netzwerk. Das Motiv 3-05 tritt im unilateralen Netzwerk nicht auf, dafür jedoch im bilateralen. Die kontralateralen Verbindungen sind der Grund für das Auftreten von Motiv 3-05 im bilateralen Netzwerk.

Tabelle 12: Motiv Ergebnisse des bilateralen BG1-Netzwerkes mit 1000 Rewiring-Netzwerk Simulationen. Das Aussehen der Motive mit entsprechenden Motiv-Bezeichnungen siehe Abbildung 29. Kanten: Anzahl der Kanten im Motiv, fl: Häufigkeit des Motivs, p-Wert: Wahrscheinlichkeit, dass ein Motiv im Zufallsgraphen häufiger ist als im Originalgraphen, z-Wert: $(fl-MW)/\sigma$, MW: Mittelwert, σ : Standardabweichung.

Motiv	Kanten	fl	p-Wert	z-Wert	Mittelwert	Σ
3-01	2	4	1	-5,21	38,23	6,57
3-02	2	16	1	-6,06	87,25	11,76
3-03	2	30	1	-2,79	48,06	6,48
3-04	3	88	0,003	2,63	65,51	8,56
3-05	3	12	1	-3,32	67,10	16,57
3-06	3	98	0,055	1,59	82,92	9,49
3-07	3	0	1	-3,21	23,47	7,32
3-08	4	14	0,999	-2,43	26,43	5,11
3-09	4	54	0,026	2,28	32,75	9,32
3-10	4	22	1	-5,02	60,94	7,76
3-11	4	12	1	-4,27	33,19	4,96
3-12	5	42	0,964	-1,79	54,44	6,96
3-13	6	60	0	17,66	8,18	2,93

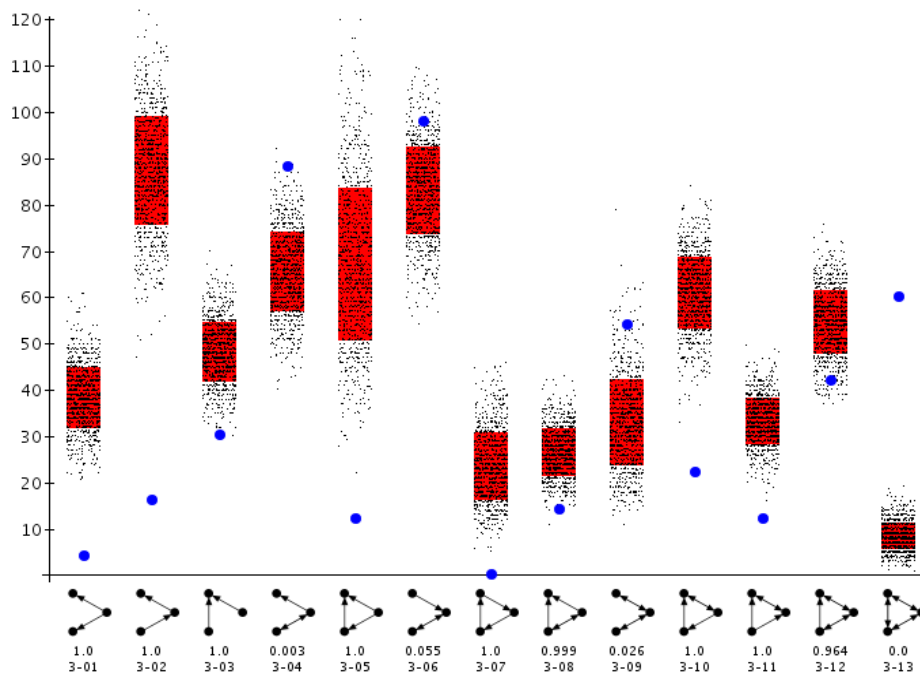


Abbildung 40: Motiv-Häufigkeiten von 13 Motiven nach 1000 Randomisierungen vom Typ Rewiring.

Tabelle 13: Häufigkeit der Beteiligung von Regionen des bilateralen BG1-Netzwerkes an Motiven.

Region	3-01	3-02	3-03	3-04	3-05	3-06	3-07	3-08	3-09	3-10	3-11	3-12	3-13
Substantia nigra compact part [L]	0	1	4	17	3	23	0	3	3	1	3	4	9
Substantia nigra reticular part [L]	1	6	11	21	3	21	0	5	3	6	2	7	6
Ventrolateral thalamic nucleus [L]	4	6	8	14	5	18	0	5	7	7	3	8	6
Lateral globus pallidus [L]	0	3	3	8	0	5	0	0	6	0	0	4	6
Medial globus pallidus [L]	1	2	7	16	2	15	0	4	3	4	1	4	9
Caudate putamen [L]	0	2	1	15	3	24	0	2	15	7	3	12	17
Subthalamic nucleus [L]	0	2	2	15	0	10	0	1	15	1	0	4	12
Lateral agranular prefrontal cortex [L]	0	1	3	10	0	16	0	0	18	5	1	10	15
Medial agranular prefrontal cortex [L]	0	1	6	16	2	15	0	1	11	2	5	10	10
Substantia nigra compact part [R]	0	1	4	17	3	23	0	3	3	1	3	4	9
Substantia nigra reticular part [R]	1	6	11	21	3	21	0	5	3	6	2	7	6
Ventrolateral thalamic nucleus [R]	4	6	8	14	5	18	0	5	7	7	3	8	6
Lateral globus pallidus [R]	0	3	3	8	0	5	0	0	6	0	0	4	6
Medial globus pallidus [R]	1	2	7	16	2	15	0	4	3	4	1	4	9
Caudate putamen [R]	0	2	1	15	3	24	0	2	15	7	3	12	17
Subthalamic nucleus [R]	0	2	2	15	0	10	0	1	15	1	0	4	12
Lateral agranular prefrontal cortex [R]	0	1	3	10	0	16	0	0	18	5	1	10	15
Medial agranular prefrontal cortex [R]	0	1	6	16	2	15	0	1	11	2	5	10	10

3.4.6 Zyklenanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes

Die Zyklenanalyse (Tabelle 14) des bilateralen BG1-Netzwerkes zeigt stets symmetrische Häufigkeiten für links- und korrespondierende rechtshemisphärische Gebiete. Hemisphärische Asymmetrien der Zyklen wurden nicht gefunden. Im Vergleich mit dem unilateralen BG1-Netzwerk ist die Häufung von Zyklen des primär motorischen Kortex (AGl, AGm) auffällig. STh ist im unilateralen BG1-Netzwerk an zweiter Stelle der Zyklenhäufigkeiten. Im bilateralen Fall ist STh allerdings erst an fünfter Stelle nach CPu, AGl, AGm, VL und SNR zu finden. Durch LGP und SNC verlaufen am wenigsten Zyklen.

Tabelle 14: Die Zyklenhäufigkeiten sind absteigend nach ihrer Häufigkeit sortiert, wobei die Verbindungsanzahlen in den Spalten 1 bis 10 zu finden sind. [L]: linkshemisphärisch, [R]: rechtshemisphärisch.

Region	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Caudate putamen [L]	0	9	53	288	1508	7677	36834	162152	643746	2284097
Caudate putamen [R]	0	9	53	288	1508	7677	36834	162152	643746	2284097
Lateral agranular prefrontal cortex [L]	1	8	45	250	1357	6911	32524	140541	553443	1969803
Lateral agranular prefrontal cortex [R]	1	8	45	250	1357	6911	32524	140541	553443	1969803
Medial agranular prefrontal cortex [L]	1	6	32	186	1039	5446	26386	117063	471321	1709327
Medial agranular prefrontal cortex [R]	1	6	32	186	1039	5446	26386	117063	471321	1709327
Ventrolateral thalamic nucleus [L]	0	4	27	167	947	4969	23979	106405	429919	1565556
Ventrolateral thalamic nucleus [R]	0	4	27	167	947	4969	23979	106405	429919	1565556
Substantia nigra reticular part [L]	0	4	25	145	799	4314	21939	102374	430506	1616153
Substantia nigra reticular part [R]	0	4	25	145	799	4314	21939	102374	430506	1616153
Subthalamic nucleus [L]	0	7	29	148	748	3865	19720	94144	406612	1564703
Subthalamic nucleus [R]	0	7	29	148	748	3865	19720	94144	406612	1564703
Substantia nigra compact part [L]	1	5	23	120	633	3331	16955	80473	347985	1351095
Substantia nigra compact part [R]	1	5	23	120	633	3331	16955	80473	347985	1351095
Medial globus pallidus [L]	1	5	26	126	632	3301	16943	81427	355416	1387038
Medial globus pallidus [R]	1	5	26	126	632	3301	16943	81427	355416	1387038
Lateral globus pallidus [L]	0	4	16	64	267	1301	6838	34549	159565	664188
Lateral globus pallidus [R]	0	4	16	64	267	1301	6838	34549	159565	664188

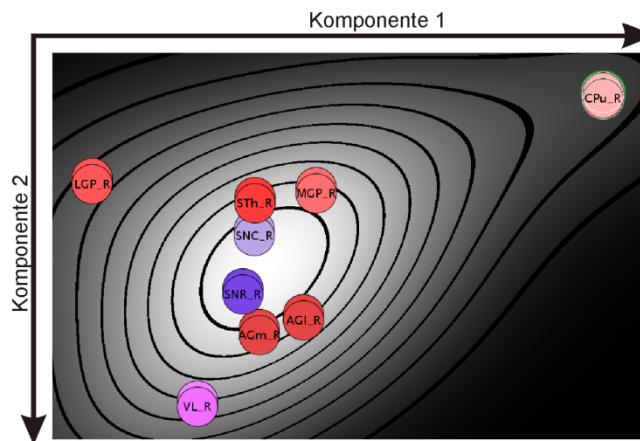
3.4.7 Hauptkomponentenanalyse des bilateralen BG1-Netzwerkes

Die Hauptkomponentenanalyse (PCA) wurde für die sechs lokalen Parameter DG_{All} , $AvgDG_{nb}$, $CluC_{All}$, $CluC_2$, VC_{DG} und Loc des bilateralen BG1-Netzwerkes durchgeführt. Hiermit können Unterschiede zwischen der unilateralen und bilateralen Netzwerkarchitektur von BG1 erkannt werden. Der Parameter mit dem größten absoluten Beitrag für die erste Komponente ist nach Tabelle 15 die Locality (Loc) und für die zweite Komponente die mittlere Anzahl von Verbindungen der Nachbarknoten ($AvgDG_{nb}$).

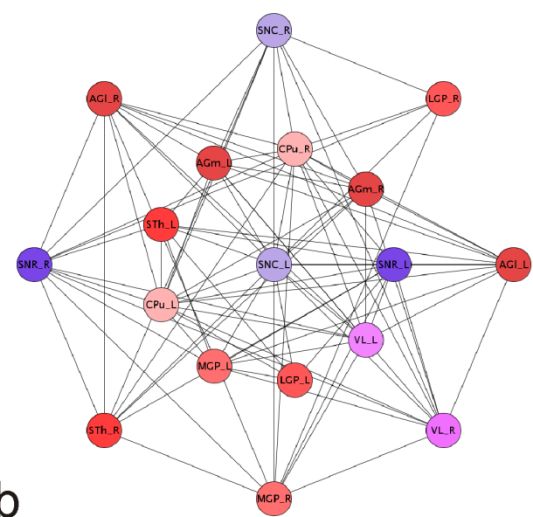
Tabelle 15: Parameter der Hauptkomponentenanalyse (PCA) für das bilaterale BG1-Netzwerk.

Komponente	DG_{All}	$AvgDG_{nb}$	$CluC_{All}$	$CluC_2$	VC_{DG}	Loc	Share [%]
1	0,54	-0,207	-0,331	0,368	-0,355	0,542	50,601
2	0,137	0,71	-0,065	-0,518	-0,416	0,174	27,638
3	0,222	-0,029	-0,755	-0,333	0,499	-0,14	19,004
4	0,083	0,513	0,198	0,333	0,633	0,423	1,871
5	-0,751	-0,118	-0,3	-0,103	-0,036	0,566	0,73
6	-0,264	0,418	-0,432	0,603	-0,221	-0,396	0,156

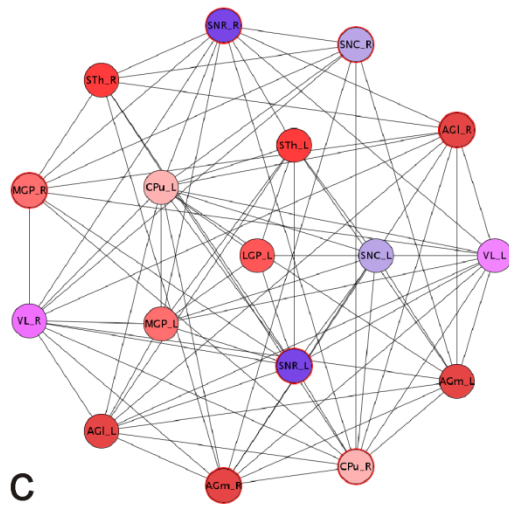
In der PCA-Ebene in Abbildung 41a sind die rechtshemisphärischen Gebiete im Vordergrund gezeigt und als Kreissegment dahinter die linkshemisphärischen. SNC liegt wie bei dem unilateralen BG1-Netzwerk wieder nah im Zentrumsbereich. SNC hat relativ viele direkte Nachbarn, die stark untereinander verbunden sind, sowie zahlreiche indirekte Nachbarn, die ebenfalls relativ häufig miteinander verbunden sind. Das CPu weist am meisten direkte Nachbarn auf, die sehr häufig untereinander verbunden sind. Dafür existieren deutlich weniger indirekte Nachbarn (kleine zweite Komponente) (Abbildung 41e). Bei LGP gibt es mehr indirekte als direkte Nachbarn und diese sind weniger untereinander verbunden, dafür stärker mit zweiten Nachbarn (Abbildung 41e). Bei AGI gibt es ein vergleichbares Verbindungsmuster wie bei SNC (Abbildung 41e). VL hingegen zeigt ein anderes konnektionales Muster (Abbildung 41f). Es gibt deutlich mehr indirekte als direkte Nachbarn. Die indirekten Nachbarn besitzen sehr viel mehr Verbindungen zu den direkten Nachbarn als untereinander.



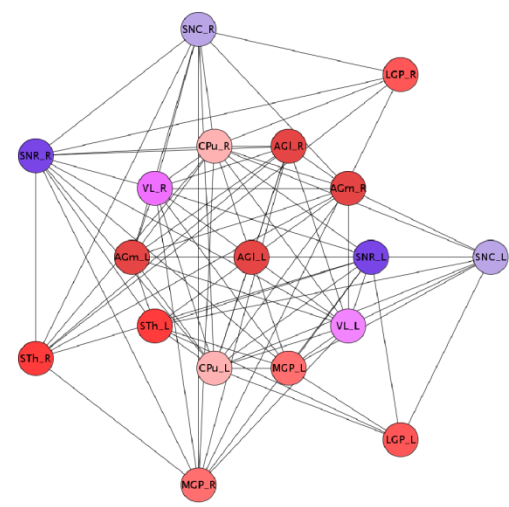
a



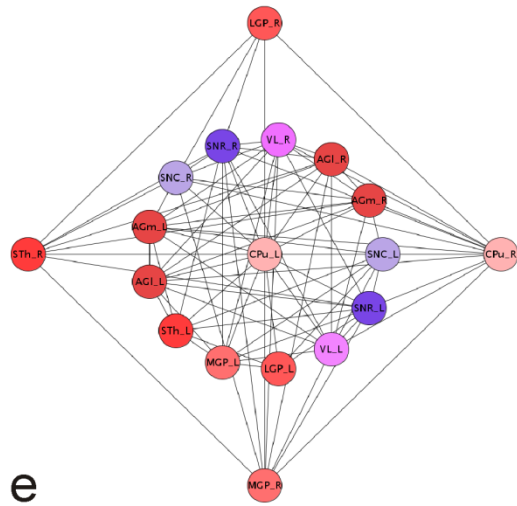
b



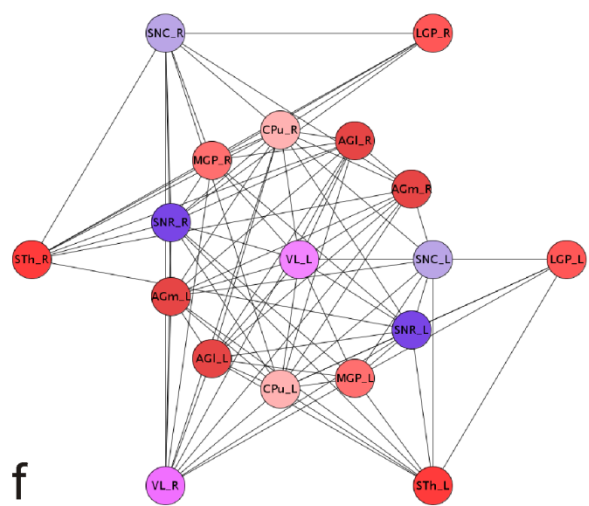
c



d



e



f

Abbildung 41: Hauptkomponentenanalyse (PCA) des bilateralen BG1-Netzwerkes. Rechtshemipärische Gebiete sind im Vordergrund dargestellt und linkshemipärische als Kreissegment. Die konnektionalen Beziehungen sind für ausgewählte Gebiete wiedergegeben. Im Mittelpunkt befindet sich das jeweils ausgewählte Gebiet, um welches die direkten (ersten) Nachbarn in Form eines inneren Kreises angeordnet sind und dann die indirekten (zweiten) Nachbarn auf dem äußeren Kreis.

3.4.8 Metrische Multidimensionale Skalierung des bilateralen BG1-Netzwerkes

Die Ähnlichkeiten der Verbindungen der Regionen im bilateralen BG1-Netzwerk sind mit der metrischen multidimensionalen Analyse (MDS) untersucht worden. Die wichtigste Input-Region (CPu) der Basalganglien und die wichtigste Output-Region (VL) sowie die motorischen Kortextareale sind in den unteren Quadranten angeordnet worden (Abbildung 42). Input, Output und kortikale Gebiete weisen somit eine derart große konnektionale Ähnlichkeit auf, dass sie vom MDS Verfahren relativ dicht zusammen positioniert wurden und somit als Gruppe betrachtet werden können. Die links- und rechtshemisphärische Symmetrie spiegelt sich in der Anordnung der Gebiete durch die MDS wieder. Regionen, die intrinsische Verbindungen in den Basalganglien aufweisen sind in die oberen Quadranten positioniert worden.

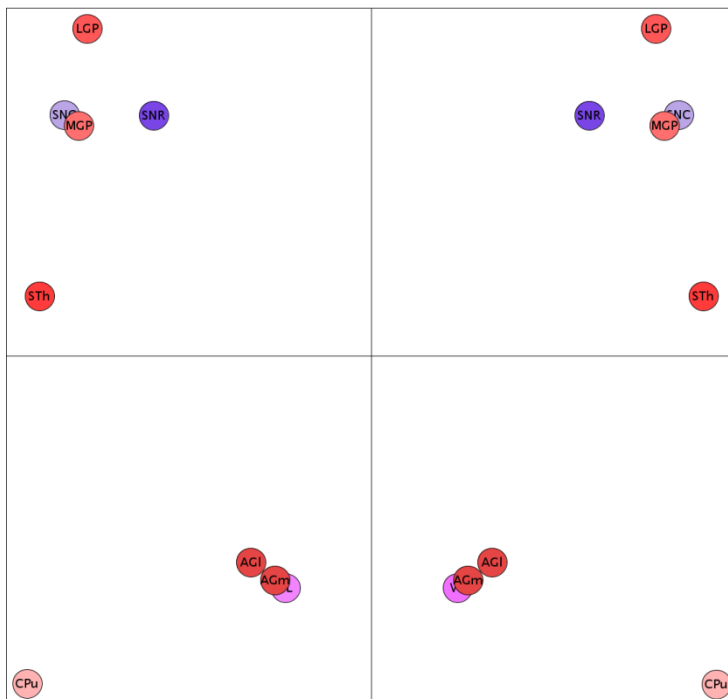


Abbildung 42: MDS-Analyse des bilateralen BG1-Netzwerkes. VL ist teilweise verdeckt durch AGm in den unteren Quadranten. In den linken Quadranten sind die linkshemisphärischen Gebiete positioniert worden und in den rechten Quadranten die rechtshemisphärischen. Das CPu, AGI und AGm sind wie bei der unilateralen MDS in den unteren Quadranten lokalisiert. Im Gegensatz zum unilateralen Netzwerk findet sich VL deutlich dichter an AGI und AGm.

3.4.9 Verbindungsmuster der Regionen des bilateralen BG1-Netzwerkes

Ähnliche Muster von Inputs und Outputs von zwei Regionen lassen sich mit Hilfe des *Connectivity Matching Index (CMI)* in Form der CMI_{all} Matrix vergleichen (Abbildung 43b). Die Verbindungen von Gebieten innerhalb einer Hemisphäre haben hellere Blautöne und größere CMI_{all} Werte, womit Inputs und Outputs zweier Regionen der gleichen Hemisphäre (z.B. STh_L und MGP_L: 0,8) ähnlicher sind als die gleicher Regionen in unterschiedlichen Hemisphären (z.B. STh_L und MGP_R: 0,1). Maximale Werte von 0,8 finden sich für die intrahemisphärischen Gebiete STh, MGP, SNR, AGI und AGm.

Die Verbindungen eines Knotens zu direkten und weiter entfernten Nachbarn, lässt sich ebenfalls für zwei Gebiete ermitteln und in Form einer Matrix vergleichen. Das *Generalized*

topological overlapping measure (GTOM) (Yip und Horvath, 2007) lässt sich für jedes mögliche Paar von Gebieten in der GTOM-Matrix bestimmen (Abbildung 43a). Die Verbindungen von Gebieten innerhalb einer Hemisphäre haben helle Blautöne und größere GTOM-Werte, womit Inputs und Outputs zweier Regionen der gleichen Hemisphäre (z.B. CPu_L und MGP_L: 0,9) ähnlicher sind als die gleicher Regionen in unterschiedlichen Hemisphären (z.B. CPu_L und MGP_R: 0,6). Maximale Werte von 0,9 finden sich für die intrahemisphärischen Gebiete CPu, MGP und STh.

Die gewichtete Summe aller Wege zwischen zwei Gebieten wird mit der *Communicability*-Berechnung bestimmt (Estrada und Hatano, 2008). Je mehr Wege – unter Berücksichtigung der Weglängen - zwischen zwei Gebieten existieren, desto größer ist die Communicability sämtlicher direkter und indirekter Verbindungen zwischen zwei Gebieten. Auch für dieses Maß eignet sich die Matrix-Darstellung in Abbildung 43c. Besonders große Communicability-Werte finden sich für das CPu (helle Blautöne in der CPu-Spalte), VL, AGl und AGm. Für die Input-Spalte des LGP sind die Communicability Werte relativ klein, da relativ wenige Wege durch LGP verlaufen.

Der zweithöchste Communicability Wert von 284 ergibt sich für das Gebietspaar AGl_L und CPu_R also eine interhemisphärische Gebietskombination. In der GTOM- (0,6) und CMI_{All}-Matrix (0,4) lagen die Werte für diese Gebietskombinationen jedoch im mittleren Bereich. Dies bedeutet, dass zwar relativ viele Wege interhemisphärisch zwischen AGl_L und CPu_R verlaufen, die Ähnlichkeiten von Entfernungen der Nachbarschaftsverbindungen (GTOM) und Ähnlichkeit der Inputs und Outputs dieses Gebietspaares jedoch im mittleren Wertebereich liegt.

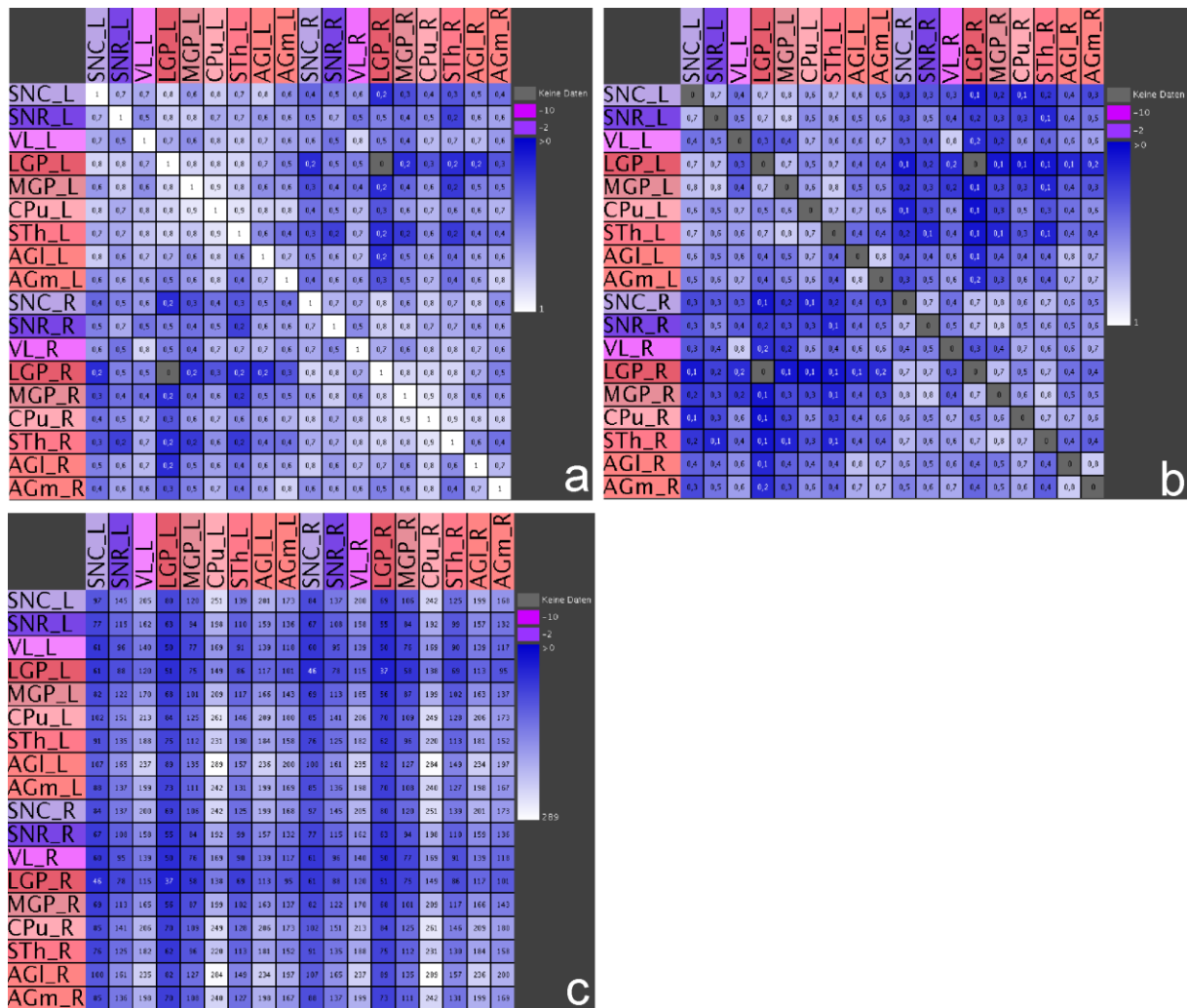


Abbildung 43: Unterschiedliche Verbindungs-Matrizen des bilateralen BG1-Netzwerkes. **a)** Generalized topological overlapping measure (GTOM) Matrix. **b)** Connectivity matching Matrix für Inputs und Outputs (CMI_{All}). **c)** Communicability Matrix.

3.5 Analyse des BG2-Netzwerkes

Das BG2-Netzwerk enthält zusätzlich zu den BG1-Gebieten auch nicht-motorische Regionen der Basalganglien. Es bietet eine relativ vollständige Zusammenstellung auf einer nicht zu detaillierten Gebietsunterteilung von Regionen, die Inputs von und Outputs zu Kernregionen der Basalganglien besitzen.

Die Matrix der Verbindungsanzahlen zwischen Teilbäumen in Abbildung 44 zeigt einen dichtbesetzten Matrix-Bereich für die Regionen SNC, SNR, VTA und MRF. Thalamische Kerngebiete (CM bis VM) weisen hingegen kaum Verbindungen untereinander und mit mesencephalen Regionen auf. Die meisten Publikationen beschreiben die Verbindung von der SNC zum CPu (31) mit einem Maximalwert der Validität. Zahlreiche Verbindungen verlaufen vom AC (Amygdaloid Complex) und der MRF (Abbildung 44a) mit teilweise großen Verbindungsgewichten (Abbildung 44b). Auffallend ist auch, dass das CPu besonders viele direkte Input-Verbindungen besitzt (Abbildung 44a, b). Zahlreiche Input- und Output-Verbindungen in Teilbäume besitzen AC und CPu. Die Validitäten der Verbindungen von

VTA zu AC, Ac und CPU sind besonders groß. Ebenso die Verbindungen von SNR und SNC zum CPU und von PF zum CPU und STh weisen große Validitäten auf.

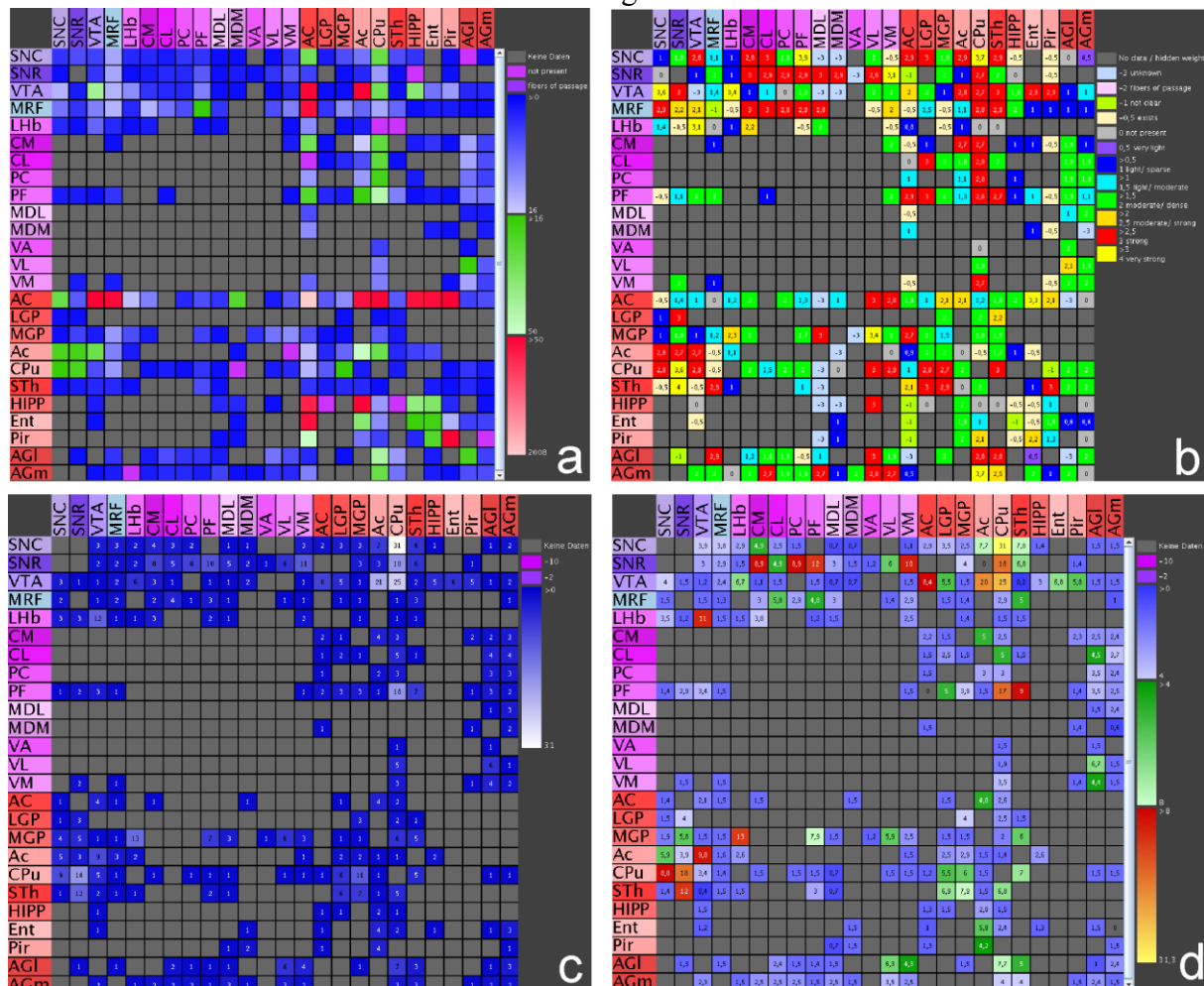


Abbildung 44: Abgeleitete Adjazenzmatrizen des BG2-Netzwerkes. **a)** Mittlere Anzahl von Verbindungen zwischen den Teilbäumen der in der Matrix eingetragenen Gebiete. **b)** Mittlere Gewichte der in a) aufgeführten Verbindungen. **c)** Anzahl der Publikationen, die direkte Verbindungen zwischen Gebiete (nicht zwischen Teilbäumen der Gebiete wie sie in a) und b) verwendet wurden) beschreiben. **d)** Validität der direkten Verbindungen.

Das BG2-Netzwerk besteht aus 25 Gebieten, die durch 224 direkte Verbindungen miteinander in Kontakt stehen (Abbildung 45). Die mittlere Anzahl der Verbindungen pro Gebiet beträgt ≈ 18 und die Liniendichte $\approx 37\%$, womit die Adjazenzmatrix von BG2 dünner besetzt ist, als die von BG1. 69 reziproke Kanten kommen in BG2 vor. Die durchschnittliche Pfadlänge beträgt $\approx 1,74$ und der mittlere Clusterkoeffizient ist 0,527. Der Small-Worldness Parameter von $\approx 1,34$ spricht für eine Small-World Struktur des BG2-Netzwerkes. Zugleich ist die Abweichung von einer Skalen-freien Nachbarschaftsverteilung mit einem Δ von 1,7 relativ klein, was für eine Scale-free Eigenschaft von BG2 spricht. Die Rewiring Netzwerke sind dem BG2-Netzwerk am ähnlichsten. Dann folgen jedoch das Barabasi-Albert Modell und die in *neuroVIISAS* entwickelte Modifikation des ursprünglichen BA Modells (Modified BA).

Globale Parameter										
Knoten	Kanten	Selbstbezüglichkeiten	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Kontralateral	Avg_DG	Liniendichte	Cy	CyC	Avg_HD
25	224	5	224	0	0	17,92	37,333%	205	0,328	11,2
Randomisierungen <input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi <input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz <input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert <input checked="" type="checkbox"/> Modified BA <input checked="" type="checkbox"/> Modified OHO <input checked="" type="checkbox"/> Rewiring										
Anzahl <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/> <input type="text" value="10000"/>										
Parameter <input type="text" value="0.2"/> <input type="text" value="0.2"/> <input type="text" value="0.2"/> <input type="text" value="1.0"/> <input type="text" value="0.2"/> <input type="text" value="0.2"/>										
Name	Reales Netzwerk	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring			
Isolierte Knoten	0	0	0	0,402	0,535	0	0			
Zusammenhangskomponenten	1	1	1	1	1	1	1			
Reziproke Kanten	69	41,668	85,134	70,64	76,973	55,277	55,896			
Heterogenität	0,461	0,178	0,101	0,447	0,529	0,223	0,461			
Degree distribution entropy	2,865	2,248	1,837	2,647	2,811	2,432	2,865			
Durchmesser	4	3,004	3,003	3,112	3,411	3,001	3,593			
Durchschnittliche Pfadlänge	1,738	1,645	1,706	1,635	1,659	1,651	1,705			
Durchschnittliche Pfadlänge	1,84	1,82	1,8	1,809	1,86	1,805	1,918			
Zentralität	0,389	0,201	0,13	0,405	0,371	0,28	0,402			
Central point dominance	0,727	0,53	0,461	0,828	0,788	0,601	0,808			
Average subgraph centrality	1188,861	306,056	343,693	1274,742	3118,662	367,702	1077,013			
Mittlerer Clusterkoeffizient	0,527	0,373	0,484	0,49	0,565	0,412	0,523			
Average flow coefficient	0,472	0,378	0,663	0,503	0,517	0,461	0,407			
Small-worldness	1,336	1	1,249	1,319	1,5	1,1	1,351			
Modularity	0,116	0,109	0,251	0,101	0,086	0,139	0,084			
Transitivity	0,51	0,371	0,519	0,473	0,571	0,392	0,497			
Global Efficiency	0,668	0,684	0,673	0,659	0,636	0,683	0,674			
Harmonic mean	1,496	1,463	1,485	1,519	1,575	1,465	1,484			
Vulnerability	0,049	0,011	0,009	0,041	0,052	0,014	0,051			
Local Efficiency	0,74	0,668	0,708	0,714	0,73	0,689	0,74			
Directed assortativity coeffic...	-0,256	-0,041	0,076	-0,223	-0,187	-0,055	-0,229			
Cyclic coefficient	0,094	0,064	0,091	0,085	0,097	0,07	0,091			
Average search information	4,513	4,221	4,453	4,146	4,102	4,261	4,485			
Scale-Free Eigenschaft	$\Delta=1,7$ $\gamma=-0,06$ $\alpha=0,04$	$\Delta=5,3$ $\gamma=-0,39$ $\alpha=0,02$	$\Delta=5,2$ $\gamma=-1,91$ $\alpha=0$	$\Delta=2,4$ $\gamma=0,29$ $\alpha=0,13$	$\Delta=2,5$ $\gamma=-0,02$ $\alpha=0,05$	$\Delta=2,6$ $\gamma=0,49$ $\alpha=0,27$	$\Delta=1,7$ $\gamma=-0,06$ $\alpha=0,04$			
Exponential approximation	$\Delta=1,7$ $\gamma=-427,73$ $\alpha=0,05$	$\Delta=5,4$ $\gamma=-102,2$ $\alpha=0,06$	$\Delta=5,2$ $\gamma=-9,7$ $\alpha=0,02$	$\Delta=2,3$ $\gamma=50,88$ $\alpha=0,09$	$\Delta=2,4$ $\gamma=111,02$ $\alpha=0,07$	$\Delta=2,5$ $\gamma=30,93$ $\alpha=0,12$	$\Delta=1,7$ $\gamma=-427,73$ $\alpha=0,05$			

Abbildung 45: Globale Parameter des BG2-Netzwerkes und 10000 Simulationen für die 6 Randomisierungs-Methoden.

Die Modularitäts-Analyse von BG2 ergibt 3 Module (Abbildung 46). Aus den realisierten Konnektivitäten des BG2-Netzwerkes kann mit der Modularitätsanalyse abgeleitet werden, dass AGI, CPu, VL und SNR u.a. in einem Modul liegen. Interessant ist, dass diese Gebiete Gemeinsamkeiten in Hinblick auf wichtige Input- und Output-Regionen der Basalganglien besitzen. SNC und STh liegen zusammen mit LGP und MGP in einem weiteren Modul, das Regionen beinhaltet, die für interne Verschaltungen in den Basalganglien bekannt sind.

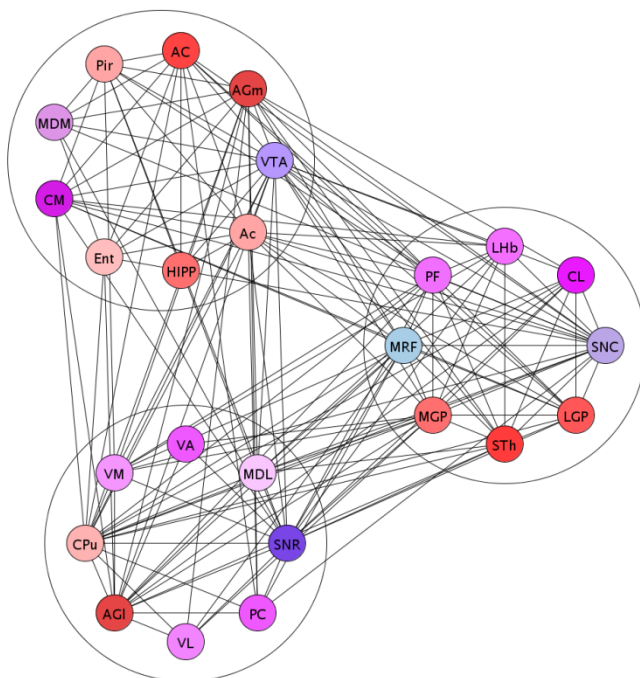


Abbildung 46: Modularitätsanalyse von BG2. VA und VL sind dem unteren Modul zugeordnet, in dem sich auch das CPu und AGI befinden. Regionen, die eher intern Gebiete verbinden, liegen in dem rechten Modul und Gebiete mit Gedächtnisfunktionen und Emotionsverarbeitung im oberen Modul.

Tabelle 16: Absteigend (DG_{All}) sortierte lokale Parameter des unilateralen BG2-Netzwerkes.

<i>Region</i>	<i>DG_{All}</i>	<i>DG_{Out}</i>	<i>DG_{In}</i>	<i>Katz</i>	<i>BC</i>	<i>EC</i>	<i>Shapley</i>	<i>Hub</i>	<i>Aut</i>
Caudate putamen	35	17	18	16,61	0,104	0,826	-0,331	0,885	1
Ventral tegmental area A10	33	21	12	11,701	0,106	1	-0,645	1	0,78
Substantia nigra compact part	27	17	10	10,509	0,047	0,716	-0,096	0,864	0,64
Substantia nigra reticular part	27	17	10	10,711	0,064	0,698	-0,188	0,821	0,62
Medial agranular prefrontal cortex	27	13	14	12,571	0,099	0,522	-0,351	0,647	0,72
Medial globus pallidus	25	13	12	12,247	0,045	0,709	-0,13	0,675	0,81
Mesencephalic reticular formation	24	14	10	11,04	0,024	0,728	-0,003	0,765	0,72
Lateral agranular prefrontal cortex	24	12	12	10,338	0,096	0,631	-0,679	0,654	0,54
Parafascicular thalamic nucleus	23	14	9	10,016	0,021	0,76	0,01	0,763	0,66
Subthalamic nucleus	21	10	11	11,951	0,019	0,598	0,006	0,568	0,79
Accumbens nucleus	20	9	11	9,209	0,075	0,524	-0,101	0,477	0,61
Amygdaloid complex	17	7	10	7,986	0,045	0,358	-0,037	0,379	0,5
Ventromedial thalamic nucleus	16	6	10	10,855	0,007	0,33	0,136	0,318	0,77
Lateral globus pallidus	16	5	11	11,273	0,007	0,334	0,145	0,306	0,73
Central medial thalamic nucleus	15	7	8	8,481	0,009	0,31	0,151	0,357	0,59
Lateral habenular nucleus	14	8	6	6,422	0,004	0,481	0,161	0,447	0,45
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	13	2	11	11,712	0,008	0,108	0,293	0,1	0,77
Centrolateral thalamic nucleus	12	6	6	6,473	0,003	0,341	0,208	0,363	0,49
Paracentral thalamic nucleus	11	5	6	6,931	0,005	0,269	0,209	0,267	0,47
Piriform cortex	11	4	7	6,836	0,008	0,102	0,3	0,184	0,41
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	10	3	7	6,006	0,005	0,092	0,233	0,129	0,44
Ventrolateral thalamic nucleus	9	3	6	7,094	0,001	0,186	0,247	0,179	0,45
Entorhinal cortex	9	8	1	1,131	0	0,38	0,5	0,386	0,1
Hippocampus	6	2	4	3,193	0	0,083	0,391	0,088	0,28
Ventro anterior thalamic nucleus	3	1	2	2,22	0	0,059	0,571	0,043	0,15

Die lokalen Parameter des BG2-Netzwerkes (Tabelle 16) werden wie zuvor auch für die direkten Verbindungen berechnet. Aus diesem Grund finden sich auch deutlich weniger Verbindungen für den entorhinalen Kortex und den Hippokampus als in der Teilbaum-basierten Adjazenzmatrix (Abbildung 44a). Im BG2-Netzwerk nimmt die VTA eine bedeutende Position ein (Shapley -0,645). Interessant ist, dass dieses Gebiet deutlich mehr Outputs (21) als Inputs (12) hat. AGI ist die Region mit dem kleinsten Shapley-Wert von -0,679 und für diesen Parameter die wichtigste Region im BG2-Netzwerk. CPu und AGm haben beide niedrige Shapley-Werte (-0,331, -0,351) und sind damit ebenfalls besonders wichtige Netzwerk-Komponenten von BG2. Nicht alle Regionen, die einen niedrigen Shapley-Wert haben, müssen zugleich einen besonders großen Katz-Index oder eine große Betweenness-Zentralität aufweisen. So beträgt der Katz-Index von AGI lediglich 10,34, während der Shapley-Index der kleinste Wert unter allen Regionen ist. Die Diagramme lokaler Parameter in Abhängigkeit vom DG_{All} sind mit denen vom BG1 vergleichbar (Abbildung 23 und Abbildung 26), bis auf die Betweenness-Zentralität. Gebiete mit DG_{All} Werten von 5 bis 22 haben alle relativ geringe BC-Werte unter 0,01 im Vergleich zu BG1.

Dies liegt an den in BG2 hinzugekommenen Regionen, die überdurchschnittlich viele Verbindungen mit anderen Regionen des BG2-Netzwerkes aufweisen.

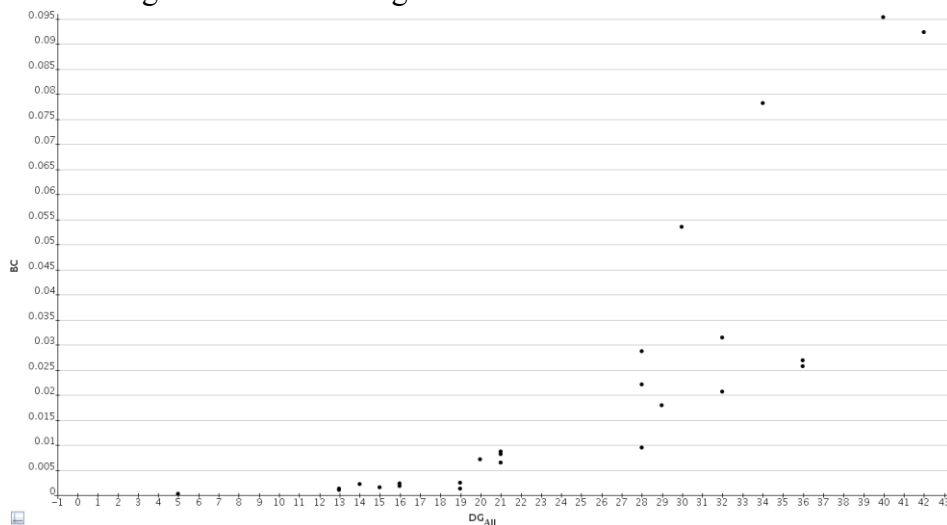


Abbildung 47: Betweenness-Zentralität (BC) und Degree All (DG_{All}) zeigen eine Änderung in der Verteilung im Vergleich zu dem entsprechenden Diagrammen des BG1-Netzwerkes in Abbildung 24 und Abbildung 39.

Auch die Häufigkeitsverteilungen der Motive (Abbildung 48) weisen Ähnlichkeiten mit dem BG1-Netzwerk auf. Die Motive 3-09 und 3-13 kommen wieder häufiger im realen BG2-Netzwerk vor als in den Rewiring-Simulationen. Das zirkuläre Motiv 3-07 kommt nun 5-mal im realen BG2-Netzwerk vor, ist jedoch immer noch deutlich seltener als in Rewiring-Simulationen. Die detaillierte Analyse zeigt, das SNR an drei unterschiedlichen zirkulären Motiven beteiligt ist und MGP an zwei zirkulären Motiven.

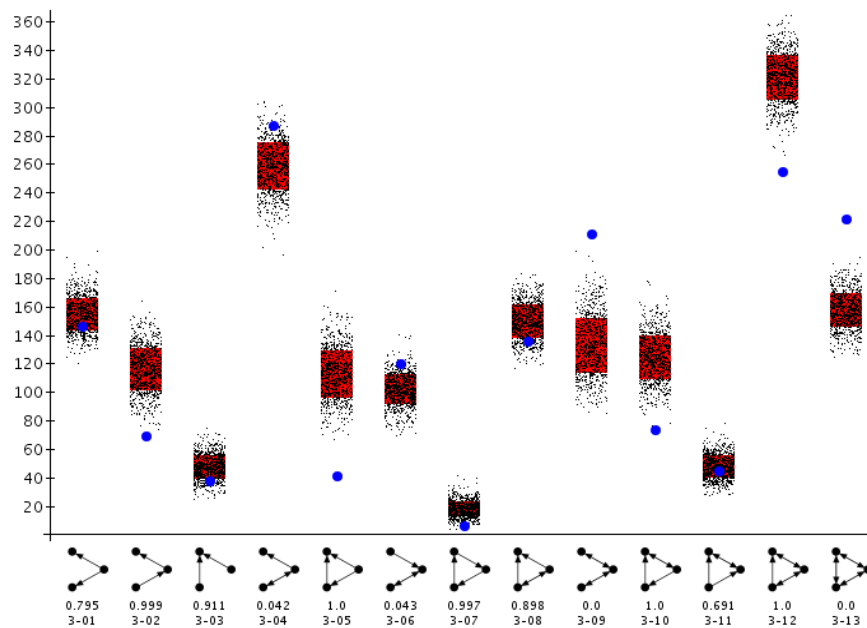


Abbildung 48: Häufigkeitsverteilungen der Motive des unilateralen BG2-Netzwerkes mit 1000 Rewiring-Simulationen.

An dem vollständig

reziproken Motiv 3-13 sind am häufigsten die Regionen AC, CPu, MRF und VTA beteiligt.

Tabelle 17: Zyklusanalyse des uni- und bilateralen BG2-Netzwerkes. Die Zyklenhäufigkeiten wurden absteigend sortiert. Die Zahlen in den Spaltenköpfen geben die Größe der berechneten Zyklen an. L: linkshemisphärische Regionen.

<i>L Regionen unilaterales BG2</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>L Regionen bilaterales BG2</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Amygdaloid complex	1	20	224	2479	25737	Amygdaloid complex	1	27	423	7147	120117
Caudate putamen	0	18	206	2303	24178	Mesencephalic reticular formation	1	22	382	6676	113094
Mesencephalic reticular formation	1	14	174	1961	20744	Caudate putamen	0	21	315	5387	91402
Ventral tegmental area A10	1	13	164	1847	19687	Medial agranular prefrontal cortex	1	21	291	5105	85785
Subthalamic nucleus	0	12	134	1570	16761	Ventral tegmental area A10	1	18	297	5030	85172
Substantia nigra reticular part	0	11	138	1545	16668	Lateral agranular prefrontal cortex	1	22	231	3790	63656
Medial agranular prefrontal cortex	1	15	129	1508	16308	Parafascicular thalamic nucleus	0	14	189	3312	56755
Substantia nigra compact part	1	11	129	1474	15881	Substantia nigra reticular part	0	13	198	3259	55422
Parafascicular thalamic nucleus	0	10	123	1426	15255	Substantia nigra compact part	1	13	190	3142	53208
Accumbens nucleus	1	10	121	1375	15035	Subthalamic nucleus	0	14	185	3045	50866
Lateral agranular prefrontal cortex	1	13	116	1336	14564	Accumbens nucleus	1	11	163	2639	44851
Medial globus pallidus	1	10	117	1322	14310	Medial globus pallidus	1	11	152	2334	38571
Central medial thalamic nucleus	0	5	66	790	8764	Central medial thalamic nucleus	0	8	119	2233	38085
Entorhinal cortex	1	8	66	739	8138	Entorhinal cortex	1	11	124	1995	34213
Lateral habenular nucleus	1	7	63	712	7879	Lateral habenular nucleus	1	9	116	1930	33181
Ventromedial thalamic nucleus	0	6	58	700	7710	Hippocampus	1	9	117	1911	32854
Hippocampus	1	5	51	590	6557	Ventromedial thalamic nucleus	0	8	97	1839	30918
Piriform cortex	1	5	50	583	6435	Piriform cortex	1	7	87	1540	26924
Lateral globus pallidus	0	4	47	513	5739	Paracentral thalamic nucleus	0	6	58	1113	18439
Centrolateral thalamic nucleus	0	3	39	459	5122	Centrolateral thalamic nucleus	0	4	57	982	16271
Paracentral thalamic nucleus	0	4	34	418	4586	Ventrolateral thalamic nucleus	0	4	40	796	13119
Mediodorsal thalamic nucleus lateral	0	3	26	348	3856	Mediodorsal thalamic nucleus lateral	0	4	37	730	12006
Ventrolateral thalamic nucleus	0	3	19	262	2896	Lateral globus pallidus	0	4	47	596	9086
Mediodorsal thalamic nucleus medial	0	4	22	231	2530	Mediodorsal thalamic nucleus medial	0	4	26	368	5898
Ventro anterior thalamic nucleus	0	0	6	61	660	Ventro anterior thalamic nucleus	0	0	7	99	1402

Die uni- und bilaterale Zyklusanalyse (Tabelle 17) zeigt, dass die Rangfolge der Gebiete bzgl. der Zyklenhäufigkeiten von der ein- oder beidseitigen Hemisphärenauswahl abhängig ist. AC und CPu weisen die meisten zyklischen Verbindungen auf. Im bilateralen BG2-Netzwerk ist MRF jedoch das Gebiet mit den zweithäufigsten Zyklen und CPu das dritthäufigste. AGm hat ebenfalls mehr Zyklen im bilateralen Netzwerk und steht einen Rang höher als VTA im Vergleich zur unilateralen Auswahl.

Die Hauptkomponentenanalyse des unilateralen BG2-Netzwerkes (Abbildung 49) zeigt eine Gruppe von Regionen (AC, CPu, VTA, MRF) mit einer stark ausgeprägten ersten Komponente und minimalen zweiten Komponente in der oberen rechten Ecke des PCA-Diagramms (Abbildung 49d). Diese 4 Gebiete haben viele erste Nachbarn, die stark miteinander verbunden sind und weniger 2. Nachbarn, die nicht miteinander verbunden sind. Eine weitere Gruppe liegt im Zentrum des PCA-Diagramms (Pir, Ent, LHb, LGP, CL, VM). Diese 6 Gebiete haben ähnlich viele erste und zweite Nachbarn die in gleichen Verhältnissen zueinander Verbindungen aufweisen (Abbildung 49b). Im rechten unteren Bereich des PCA-Diagramms liegen SNC, MGP, AGm und SNR, die relativ viele erste Nachbarn haben und relativ wenige zweite Nachbarn. Die ersten Nachbarn sind stark miteinander verbunden und die zweiten Nachbarn sind im Verhältnis zu den ersten Nachbarn seltener untereinander und mit ersten Nachbarn verbunden (Abbildung 49c). Für AGl, Ac und HIPP gibt es etwas mehr zweite Nachbarn als für die zuletzt beschriebene Gruppe, so das schon eine intensivere

Vernetzung mit konnektional weiter entfernten Gebieten vorliegt (Abbildung 49e), aber eine nicht so starke wie für die zentral gelegene Gruppe um Ent.

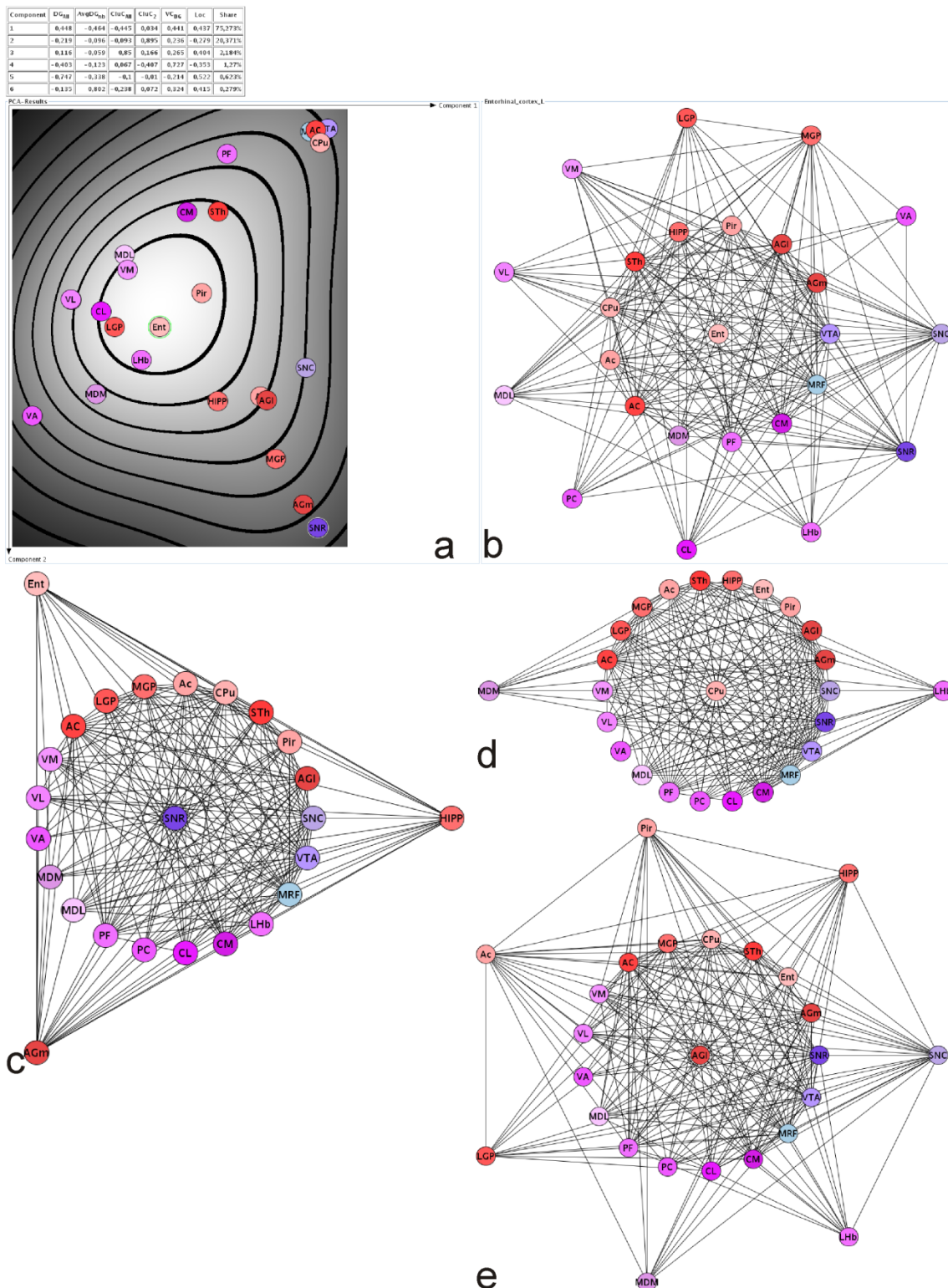


Abbildung 49: Hauptkomponentenanalyse des unilateralen BG2-Netzwerkes. **a)** Variablentabelle und PCA-Ebene: Entorhinal cortex (Ent) ist markiert und in **b)** wird die entsprechende Verteilung von direkten (ersten) und indirekten (zweiten) Nachbarn von Ent dargestellt. **c)** Direkte und indirekte Nachbarn von SNR. **d)** Direkte und indirekte Nachbarn von CPU. **e)** Direkte und indirekte Nachbarn von AGI.

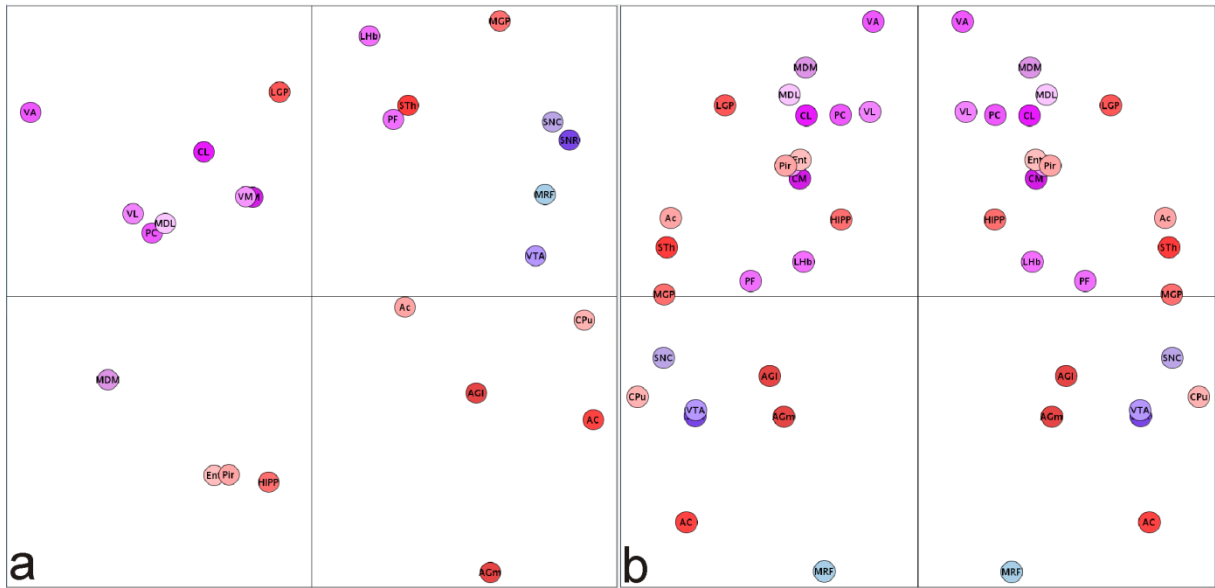


Abbildung 50: Metrische multidimensionale Skalierung des **a)** unilateralen und **b)** bilateralen BG2-Netzwerkes. Die linkshemisphärischen Gebiete in **b)** sind in den linken beiden und die rechtshemisphärischen Gebiete in den rechten beiden Quadranten dargestellt.

Die metrische multidimensionale Skalierung des uni- und bilateralen BG2-Netzwerkes zeigt, dass der überwiegende Teil thalamischer Gebiete und LGP im linken oberen Quadranten liegt. Mesenzephalische Gebiete zusammen mit Lhb, PF, STh und MGP liegen hingegen im oberen rechten Quadranten. Limbische Gebiete wie HIPP, Ent und Pir liegen mit MDM im linken unteren Quadranten und eine Gruppe kortikaler AGI und AGM sowie das CPU, Ac und AC befinden sich im unteren rechten Quadranten. Somit spiegelt sich eine gewisse strukturelle und funktionelle Ordnung in der MDS-Analyse wieder, die sich aus der konnektionalen Architektur ergibt.

Das bilaterale BG2-Netzwerk zeigt in der Distanzmatrix (Abbildung 51a) ein charakteristisches Muster von Gebieten, die lediglich über 2 oder 3 Kanten erreicht werden können. Hierzu gehören die meisten thalamischen Gebiete (Abbildung 51a). In der Communicability Matrix (Abbildung 51d) fallen thalamische Gebiete mit Ausnahme von PF durch relativ niedrige Werte auf. Die Input- und Output-Verbindungsmuster von thalamischen Gebietspaaren haben dagegen in der CMI_{All} Matrix (Abbildung 51c) relativ große Werte. Mesenzephalische Gebiete hingegen verfügen über einen großen Anteil direkter Verbindungen und relativ großer GTOM-Werte. Auch die CMI_{All}-Werte mesenzephalischer Verbindungen sind groß, was auf ähnliche Verbindungsmuster hinweist. Die Communicability-Werte mesenzephalischer Output-Verbindungen sind relativ groß, womit viele Wege durch diese Gebiete verlaufen und damit viele Information über diese Gebiete transferiert werden können. Kontralaterale Distanzen sind aber auch für diese Gruppe von Gebieten größer, wobei die kontralaterale Communicability interessanterweise relativ große Werte aufweist.

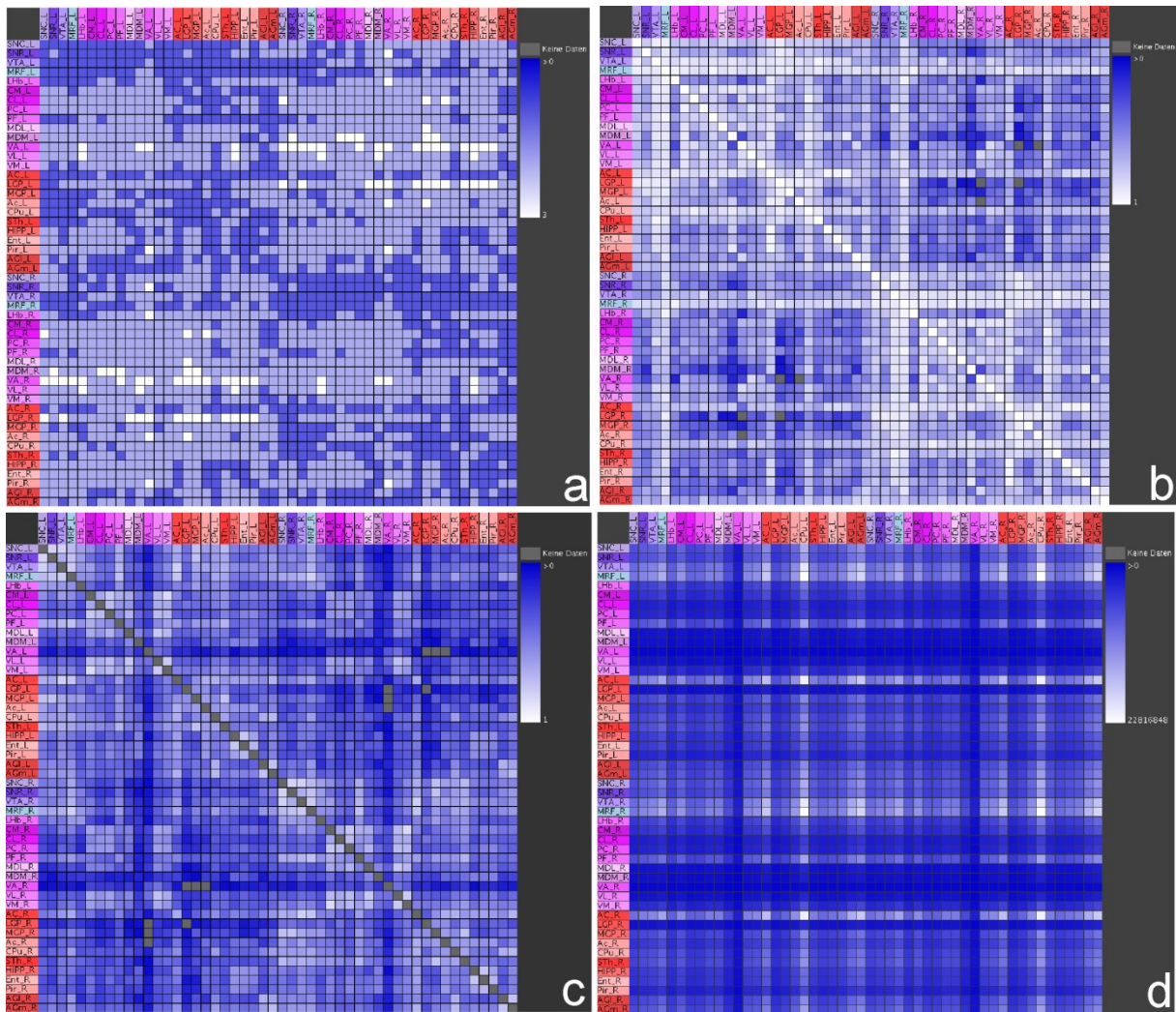


Abbildung 51: Verbindungsmatrizen des bilateralen BG2-Netzwerkes. **a)** Distanzmatrix. **b)** GTOM Matrix. **c)** Connectivity matching all Matrix. **d)** Communicability Matrix.

3.6 Analyse des BG3-Netzwerkes

Das BG3-Netzwerk enthält alle Regionen des BG2-Netzwerkes sowie alle Input- und Output-Regionen, die Verbindungen zu den motorischen Gebieten des BG2-Netzwerkes besitzen. Es wurde mittels einer konditionierten Expansion mit der multiparametrischen Gebietsfilter-Methode von *neuroVIISAS* erzeugt. Hierbei wurden Gebiete des Rückenmarkes und des peripheren Nervensystems aus der Gebietsauswahl entfernt und anschließend eine Kondensierung des Netzwerkes durchgeführt, damit jede Region im Netzwerk mindestens einen Input und einen Output besitzt. Das Netzwerk umfasst dann 84 Gebiete und 1453 Verbindungen mit einem mittleren Verbindungsgrad von $\approx 34,6$ und einer Liniendichte von $\approx 1\%$ (Abbildung 52). Die durchschnittliche Pfadlänge von $\approx 1,9$ wird auch von den Randomisierungsmodellen erreicht. Der mittlere Clusterkoeffizient von 0,479 ist jedoch für das reale BG3-Netzwerk größer als bei den Randomisierungsmodellen. Die Small-worldness ist ebenfalls mit $\approx 2,2$ maximal im Vergleich mit den Simulationen. Der Fehlerkoeffizient für die Scale-Free Eigenschaft beträgt lediglich 0,8, womit das BG3-Netzwerk eine skalenfreie

Verteilung von Nachbarschaften besitzt. Nach dem Rewiring-Modell ähnelt das BG3-Netzwerk besonders dem modifizierten Barabasi-Albert-Modell.

Knoten	Kanten	Selbstbezügli...	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Kontralateral	Avg_DG	Liniendichte	Cy	CyC	Avg_HD
84	1453	29	1453	0	0	34,595	20,841%	1399	0,198	9,6

Randomisierungen		<input checked="" type="checkbox"/> Erdos Renyi	<input checked="" type="checkbox"/> Watts-Strogatz	<input checked="" type="checkbox"/> Barabasi-Albert	<input checked="" type="checkbox"/> Modified BA	<input checked="" type="checkbox"/> Modified OHO	<input checked="" type="checkbox"/> Rewir
Anzahl	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Parameter	0.2	β	0.2	β	1.0	β	

Name	Reales Netzwerk	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring
Isolierte Knoten	0	0	0	1,437	1,436	0	0
Zusammenhangsk...	1	1	1	1,014	1,001	1	1
Reziproke Kanten	387	151,422	519,988	359,969	389,278	393,878	290
Heterogenität	0,702	0,15	0,075	0,61	0,675	0,322	0,702
Degree distribution...	3,848	2,885	2,285	3,615	3,841	3,371	3,848
Durchmesser	4	3	3,001	4,443	4,062	3,755	3,98
Durchschnittliche P...	1,927	1,812	1,945	1,896	1,905	1,955	1,89
Durchschnittliche P...	1,762	1,672	1,655	1,701	1,754	1,655	1,794
Zentralität	0,612	0,135	0,071	0,402	0,393	0,249	0,617
Central point domi...	0,956	0,494	0,479	0,846	0,843	0,721	0,956
Average subgraph ...	215795044,111	386702,576	431149,668	139479127,672	735212005,535	2184998,829	160505054,065
Mittlerer Clusterkoe...	0,479	0,209	0,407	0,342	0,407	0,362	0,448
Average flow coeffic...	0,392	0,312	0,615	0,39	0,403	0,49	0,33
Small-worldness	2,161	1	1,818	1,568	1,858	1,609	2,061
Modularity	0,155	0,114	0,357	0,101	0,096	0,27	0,088
Transitivity	0,416	0,208	0,463	0,362	0,414	0,327	0,383
Global Efficiency	0,582	0,601	0,579	0,541	0,551	0,577	0,588
Harmonic mean	1,718	1,665	1,728	1,849	1,815	1,733	1,701
Vulnerability	0,034	0,002	0,003	0,018	0,02	0,006	0,036
Local Efficiency	0,725	0,565	0,643	0,603	0,647	0,672	0,708
Directed assortati...	-0,197	-0,012	0,093	-0,11	-0,108	0,084	-0,245
Cyclic coefficient	0,085	0,037	0,083	0,061	0,072	0,061	0,08
Average search inf...	6,895	6,074	6,624	5,793	6,045	6,467	6,736
Scale-Free Eigens...	$\Delta=0,8$ $\gamma=0,09$ $\alpha=0,02$	$\Delta=2,3$ $\gamma=0,24$ $\alpha=0,08$	$\Delta=4,5$ $\gamma=-0,82$ $\alpha=0$	$\Delta=1$ $\gamma=0,06$ $\alpha=0,02$	$\Delta=0,7$ $\gamma=-0$ $\alpha=0,02$	$\Delta=1,2$ $\gamma=0,62$ $\alpha=0,21$	$\Delta=0,8$ $\gamma=0,09$ $\alpha=0,02$
Exponential approxi...	$\Delta=0,7$ $\gamma=262,54$ $\alpha=0,02$	$\Delta=2,3$ $\gamma=74,1$ $\alpha=0,06$	$\Delta=4,6$ $\gamma=-75,48$ $\alpha=0,03$	$\Delta=1$ $\gamma=154,09$ $\alpha=0,02$	$\Delta=0,7$ $\gamma=-3872,34$ $\alpha=0,02$	$\Delta=1,2$ $\gamma=59,31$ $\alpha=0,04$	$\Delta=0,7$ $\gamma=262,54$ $\alpha=0,02$

Abbildung 52: Globale Parameter des BG3-Netzwerkes mit 1000 Iterationen pro Randomisierungsmodell.

Sobald die Anzahl der Regionen einer Verbindungsmatrix steigt (z.B. ab 50 Gebieten) werden die Matrizen unübersichtlich. Um Regionen mit besonders ausgeprägten Eigenschaften wie Anzahl der Verbindungen, mittleres Gewicht oder Anzahl der Publikationen direkt zu erkennen, wurden die Tabellendarstellungen der Matrizen mit Sortierfunktionalität angewendet. Die Anzahl der Verbindungen zwischen Teilbäumen der ausgewählten Gebiete in BG3 sind in Abbildung 53a dargestellt. Besonders zahlreiche Output-Verbindungen (Tabelle 22) haben die Regionen der Teilbäume VTA (348), MRF (340), des ventralen Thalamus (302), HIPP (250) und Ac (223). CPu (137) und SNC (149), SNR (108) und AGI (129) sind Kernregionen der Basalganglien, die im BG3-Netzwerk die meisten Output-Verbindungen aus ihren Teilbäumen zu Teilbäumen anderer Regionen von BG3 besitzen. Die meisten Input-Verbindungen (Tabelle 23) verlaufen zu SNR (470) (vor allem zu Untergebieten von PF (45)), laterale thalamische Kerngruppe (395), VTA (335) und Ac (236) sowie CPu (127). Werden nur die direkten Verbindungen der ausgewählten Regionen betrachtet (Tabelle 24), so verfügt VTA über den umfangreichsten Output von 47 Verbindungen, gefolgt von LDTg (39) und SNR (33). Auch die direkten Input-Verbindungen zu VTA (32), LDTg (32) und PPTg (32) sowie CPu (29) verlaufen zu Gebieten, die besonders viele Output-Verbindungen besitzen. Die mittleren Output (Tabelle 25) und Input-Verbindungsgewichte (Tabelle 26) der Gebiete des BG3-Netzwerkes wurden berechnet, um Gebiete mit besonders stark gewichteten Verbindungen zu bestimmen.

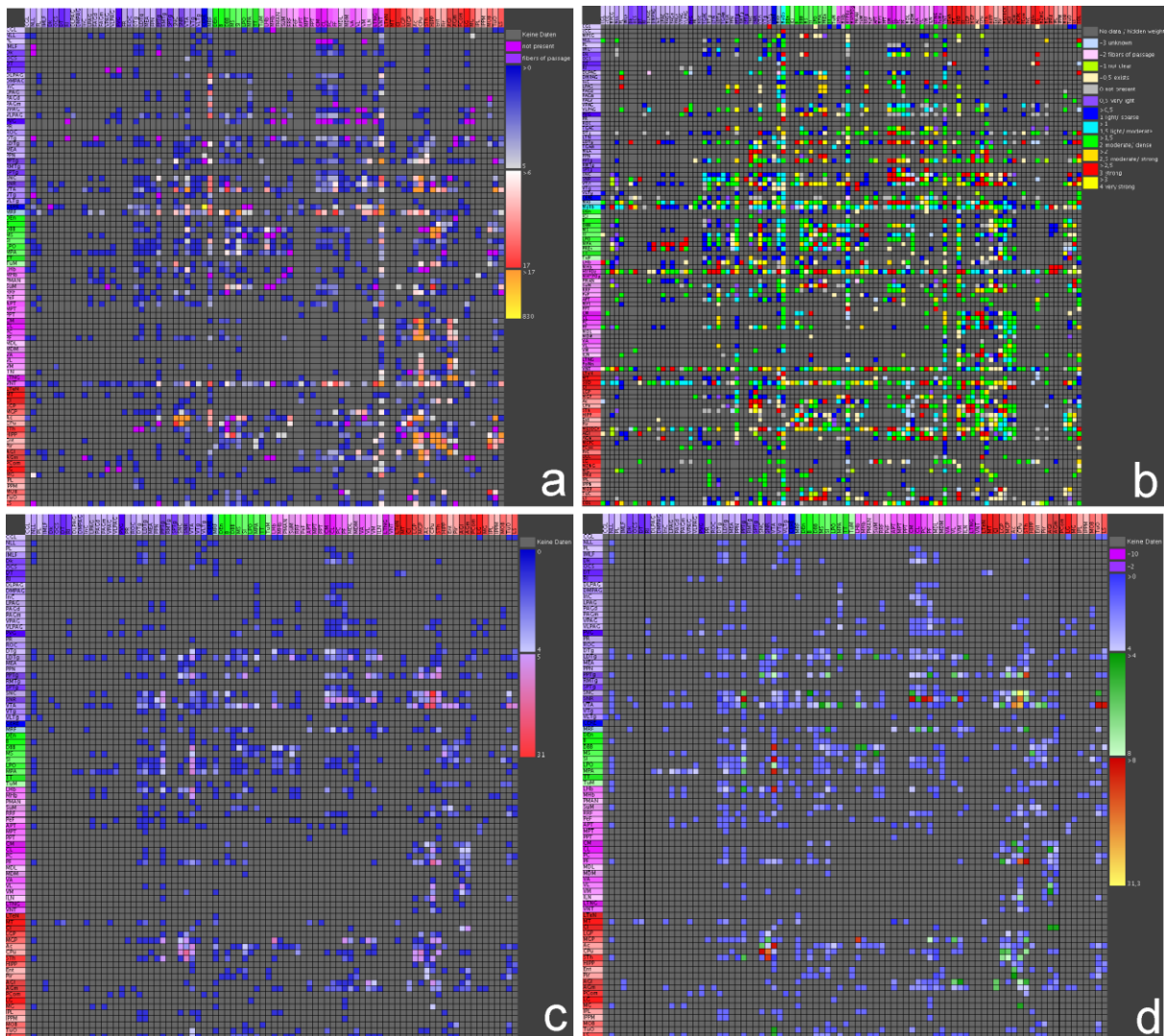


Abbildung 53: **a)** Anzahl der Kanten zwischen den Teilbäumen des BG3-Netzwerkes. **b)** Maximale Gewichte der Verbindungen zwischen Teilbäumen der Gebiete. **c)** Anzahl der Publikationen, die direkte Verbindungen dokumentieren. **d)** Validität direkter Verbindungen.

Unter den 10 Gebieten mit dem stärksten Output- Verbindungsgewichten befindet sich das CPu (2,229) und VTA (2,231). VL, VTA, CPu und SNR hatten Input-Gewichte von mehr als 2,2 und gehören mit zu den 10 Gebieten mit den stärksten Input-Gewichten. Die Validitäten der Verbindungen von BG3 sind in Abbildung 53d in Matrixform wiedergegeben. SNR, VTA, PPTg, SNC, CPu, PF, STh und AGI sind die Regionen mit den höchsten Output-Validitäten (Tabelle 27). Die höchsten Input-Validitäten fanden sich bei CPU, SNR, VTA, STh, Ac, MGP und LGP (Tabelle 28). Regionen mit hohen Output-Validitäten haben meist auch relativ hohe Input-Validitäten. Eine Ausnahme stellt z.B. PPTg dar.

Die Modularitätsanalyse zeigt 5 Gruppen von Gebieten in Abbildung 54. In Gruppe 1 befinden sich vor allem thalamische Gebiete, AGI, AGm, CPu, STh und SNR (thalamisch-isokortikale Gruppe). In Gruppe 2 fallen HIPP, Pir, Ent und Ac auf (limbische Gruppe), die auch funktionell verwandt sind. Die Gruppen 3 und 4 grenzen sich vor allem durch mesenzephalische Gebiete von den anderen Gruppen ab (mesenzephalische Gruppe). Gruppe 5 weist

Gebiete unterschiedlicher Systeme auf, jedoch keine isokortikalen Regionen (Gruppe mit funktionell unterschiedlichen Gebieten). Auffallend ist, dass LDTg nahezu mit jedem Gebiet innerhalb der Gruppe und mit zahlreichen Gebieten der großen Gruppen 1, 2 und 3 verbunden ist (Abbildung 54b).

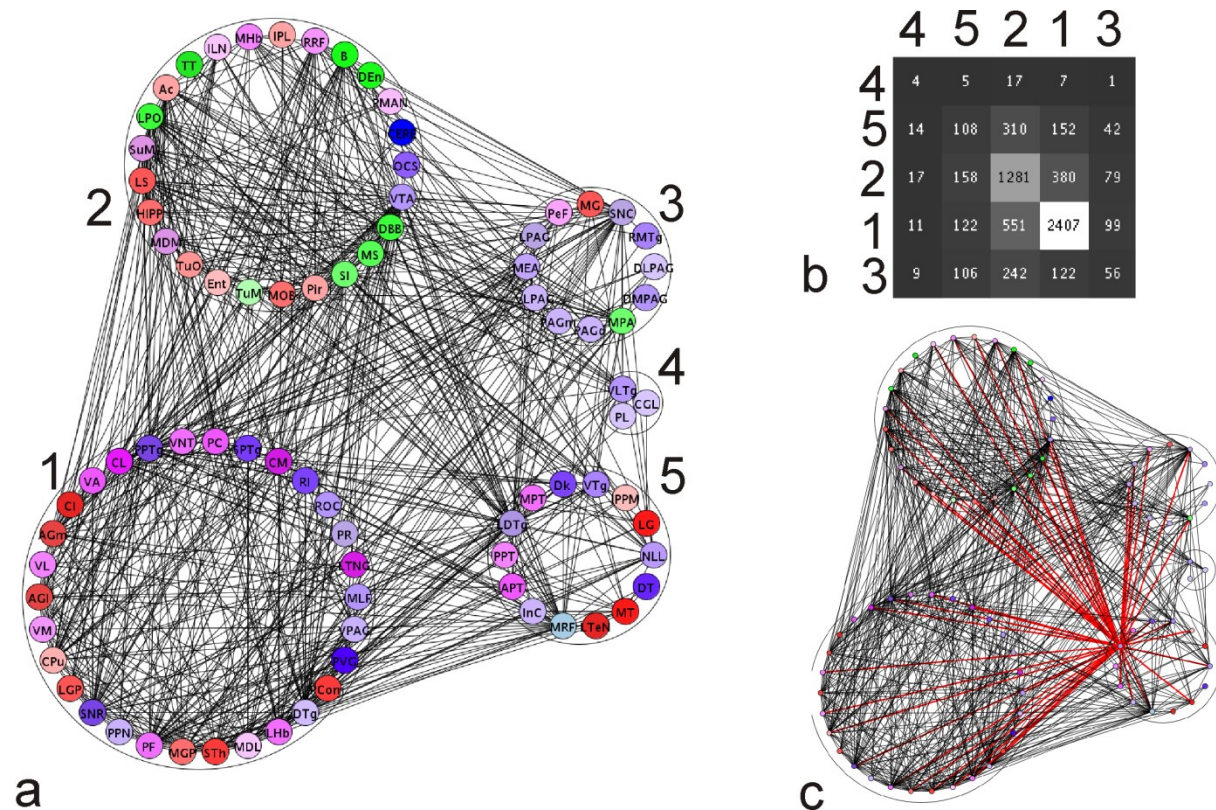


Abbildung 54: Modularitätsanalyse des unilateralen BG3-Netzwerkes. **a)** Zeigt die Module 1 bis 5. **b)** Eine hierarchische Modularitätsanalyse in Matrixdarstellung gibt Auskunft über die Anzahl von Verbindungen innerhalb der Module (auf der Matrixdiagonalen) und zwischen den Modulen. Die Anzahl der Verbindungen entspricht den Verbindungen zwischen den Unterregionen bzw. Teilbäumen also nicht direkten Verbindungen zwischen den „Blättern“ der Hierarchieauswahl. Die Zahlen vor den Matrixzeilen und über den Matrixspalten entsprechen der Modulnummerierung in a). **c)** Rot hervorgehobene Verbindungen von LDTg in Modul 5, die von und zu den großen Modulen 1-3 verlaufen und nahezu jedes Gebiet in Modul 5 verbinden.

In der lokalen Konnektivitätsanalyse hat auch LDTg den kleinsten Shapley-Wert von -2,152 aber nicht die meisten Verbindungen (71), die VTA (79) besitzt (zweitniedrigster Shapley-Wert: -1,89) (Tabelle 29). Die MPA befindet sich bzgl. ihrer Anzahl direkter Verbindungen (42) auf Rang 11 aber bzgl. ihres Shapley Wertes auf Rang 3 (-1,854). PPTg, SI, SNC und MRF sind mesenzepale und tegmentale Gebiete die mehr als 50 Verbindungen aufweisen aber nicht die niedrigsten Shapley-Werte. Der Shapley-Wert von MRF ist relativ niedrig (-1,396) und dann folgen schon die motorischen Rindengebiete AGI (-0,964), AGm (-0,924), SNR (-0,884) und VTA (-0,848) mit weiteren Kerngebieten der Basalganglien. Auch für die Betweenness-Zentralität und Eigenvektor-Zentralität haben die schon aufgeführten Gebiete die größten Werte: VTA, LDTg, MPA, PPTg, MRF und SI.

Die semiquantitativen Wichtungen von Verbindungen, die in der Tract-Tracing Literatur häufig angewendet werden, können auch für die Berechnung einiger lokaler Parameter

verwendet werden (Tabelle 30). Die Gebiete VTA, LDTg, PPTg verbleiben an den ersten drei Rängen, dann aber folgt das CPu, SNR und SNC auf dem 4.-6. Rang. In der nicht gewichteten Version befanden sich auf diesen Rängen SI, SNC und MRF. Die Verbindungsgewichte tragen also dazu bei, bestimmte Kerngebiete der Basalganglien auf einen höheren Rang in der Abfolge lokaler Netzwerkparameter zu setzen.

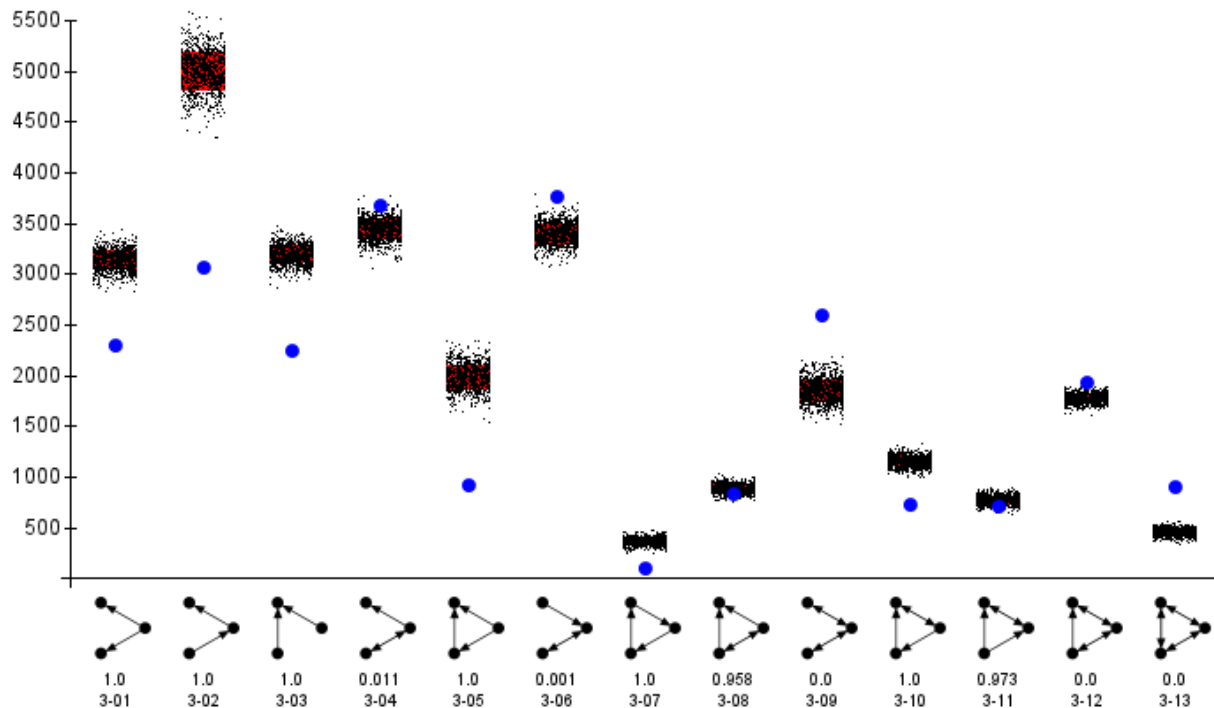


Abbildung 55: Vergleich der Motiv-Analyse des BG3-Netzwerkes mit 1000 Rewiring-Simulationen.

Die Motiv-Analyse des BG3-Netzwerkes (Abbildung 55) zeigt das gleiche Resultat wie bei dem BG2-Netzwerk, mit einer Ausnahme: Das Motiv 3-12 tritt signifikant seltener auf. Auch das vollständig reziproke Motiv 3-13 kommt signifikant häufiger im realen Netzwerk als in 1000 Rewiring-Simulationen vor. Das zirkuläre Motiv 3-07 ist wieder signifikant seltener gefunden worden, als in den Simulationen. Die reziproken Kanten der Motive scheinen teilweise eine Bedingung für das signifikant häufigere Auftreten von Motiven im realen Netzwerk zu sein.

Aus der Tabelle 31 der Beteiligungen von Gebieten an der Bildung von Motiven geht hervor, dass VTA am häufigsten an der Bildung von 3-13 mitwirkt (80). LDTg, SNR, PPTg sind am häufigsten an der Bildung von den Motiven 3-04 und 3-13 beteiligt.

Die Zyklenanalyse des unilateralen und bilateralen Netzwerkes ergibt Unterschiede der Zyklenhäufigkeiten und der Rangfolge von Gebieten im uni- und bilateralen Fall (Tabelle 32). VTA ist im unilateralen BG3-Netzwerk am häufigsten an Zyklen beteiligt und LDTg an zweiter Stelle, gefolgt von PPTg, SI und CPu. Im bilateralen BG3-Netzwerk hingegen steht LDTg an erster Stelle, gefolgt von VTA, PPTg, DTg und PF. Die Änderung der Rangfolge von VTA und LDTg wird durch den größeren Anteil kontralateraler Verbindungen von LDTg

($Lat_{All}=0,552$ bedeutet, dass 55,2% ipsilaterale und 44,8% kontralaterale Verbindungen vorliegen) im Vergleich zu VTA ($Lat_{All}=0,638$) bewirkt. Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung von kontralateralen Verbindungen geht noch aus der Anzahl von unilateralen 2er Zyklen von LDTg (23) und bilateralen (40) hervor. Dieser Zuwachs von 17 Zyklen im bilateralen Netzwerk kann nur durch das Hinzukommen von kontralateralen Verbindungen erklärt werden. DTg hat auch einen relativ hohen Anteil kontralateraler Verbindungen ($Lat_{All}=0,558$), wobei das Cerebellum mehr kontralaterale als ipsilaterale Verbindungen besitzt ($Lat_{All}=0,467$).

Die Hauptkomponentenanalyse des unilateralen BG3-Netzwerkes hat ergeben, dass die erste Komponente vor allem durch DG_{All} und $CluC_{All}$ (Cluster Koeffizient) bestimmt wird. Die zweite Komponente hingegen wird vor allem durch VC_{DG} (Variationskoeffizient der Nachbarschaftsgrade) bestimmt. Ent liegt wie im Fall des BG2-Netzwerkes wieder zentral in der PCA-Ebene. Das Verhältnis von Verbindungen zwischen 1. Nachbarn, zwischen 2. Nachbarn und zwischen 1. und 2. Nachbarn ist ausgeglichen. AGI hat eine leicht stärker ausgeprägte 2. Komponente und ähnelt dem lokalen konnektionalen Muster von Ent. Bei SNR ist die erste Komponente stärker ausgeprägt als bei Ent. Auch hier ähneln sich die Verbindungsmuster, da SNR im Bereich, des zweiten Dichteringes in der PCA in der Nähe des Zentrums liegt. Für das CPU ist die zweite Komponente schwächer ausgeprägt aber dafür die erste Komponente stärker als bei Ent. Das CPU liegt an der Grenze zum zweiten Ring im oberen rechten Quadranten des PCA-Diagramms. Die direkten Nachbarn weisen eine etwas stärkere Verbindung untereinander auf im Vergleich zu AGI.

Die metrische multidimensionale Skalierung (MDS) des uni- und bilateralen BG3-Netzwerkes (Abbildung 57) zeigt eine Anhäufung von Gebieten in den beiden linken Quadranten des MDS-Diagramms. In dem oberen linken Quadranten in Abbildung 57a liegen alle Gebiete, die notwendig sind für die motorischen Funktionen der Basalganglien (CPU, AGI, AGm, MGP, LGP, VA, VL, STh, SNC, SNR). Aber auch zahlreiche mesenzephal, rhombenzephal und weitere diencephale Regionen sind in den oberen linken Quadranten zugeordnet worden. Limbische Gebiete (HIPP, Ent, Pir, MOB, Ac) finden sich im linken unteren Quadranten. LDTg und MRF liegen zusammen mit PPTg und VNT im oberen rechten Quadranten. VTA und SI liegen allein im rechten unteren Quadranten. Auch hier scheinen funktionell verwandte Gebiete auch konnektionale Ähnlichkeit zu haben, was mit Hilfe der MDS berechnet und dargestellt werden kann.

Die Distanzmatrix (Abbildung 58a) des unilateralen BG3-Netzwerkes zeigt, dass jedes Gebiet von jedem anderen Gebiet über 4 oder weniger Verbindungen erreicht werden kann. Die meisten Gebiete können über 2 Verbindungen erreicht werden. Ipsilaterale Verbindungen haben häufiger kürzeste Distanzen, die 1 betragen. In der GTOM-Matrix (Abbildung 58a) wird die Ähnlichkeit von Inputs und Outputs zweier Regionen quantitativ dargestellt. Hohe GTOM-Werte ergeben sich für die Untergebiete der Tegmental area und des Basal Forebrain.

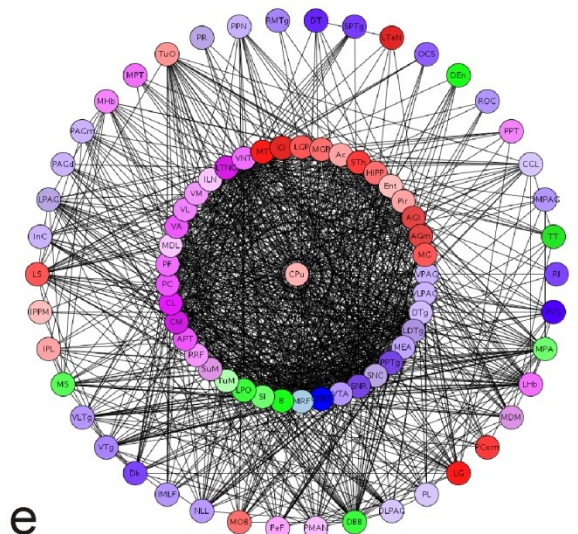
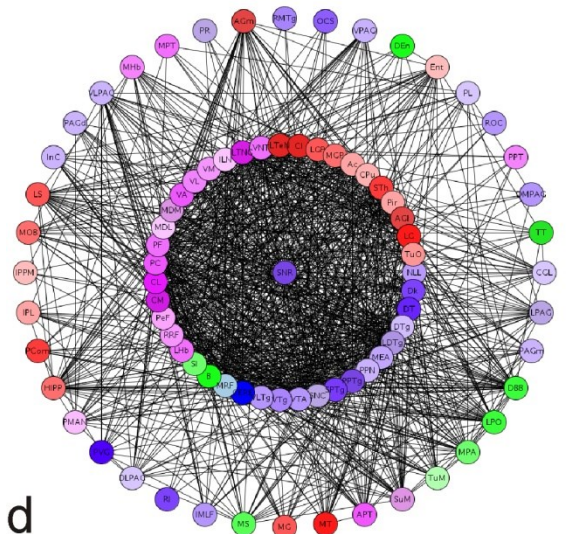
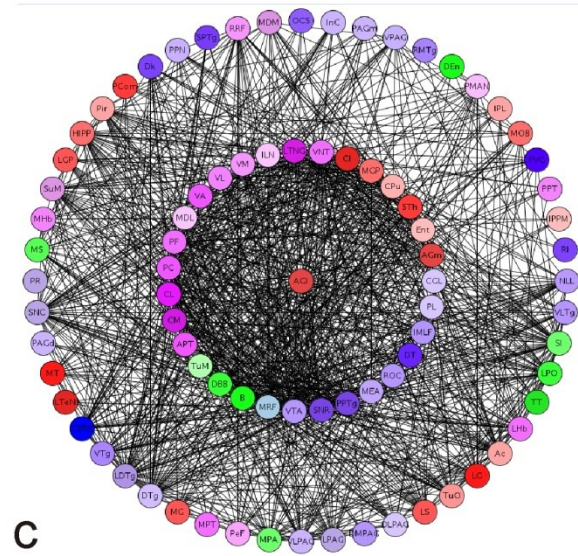
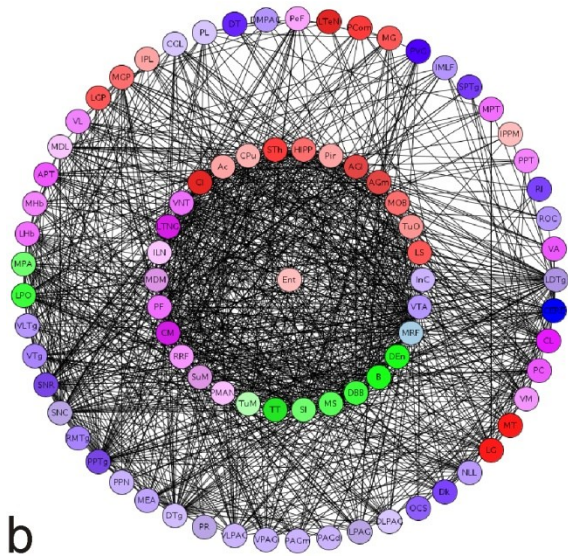
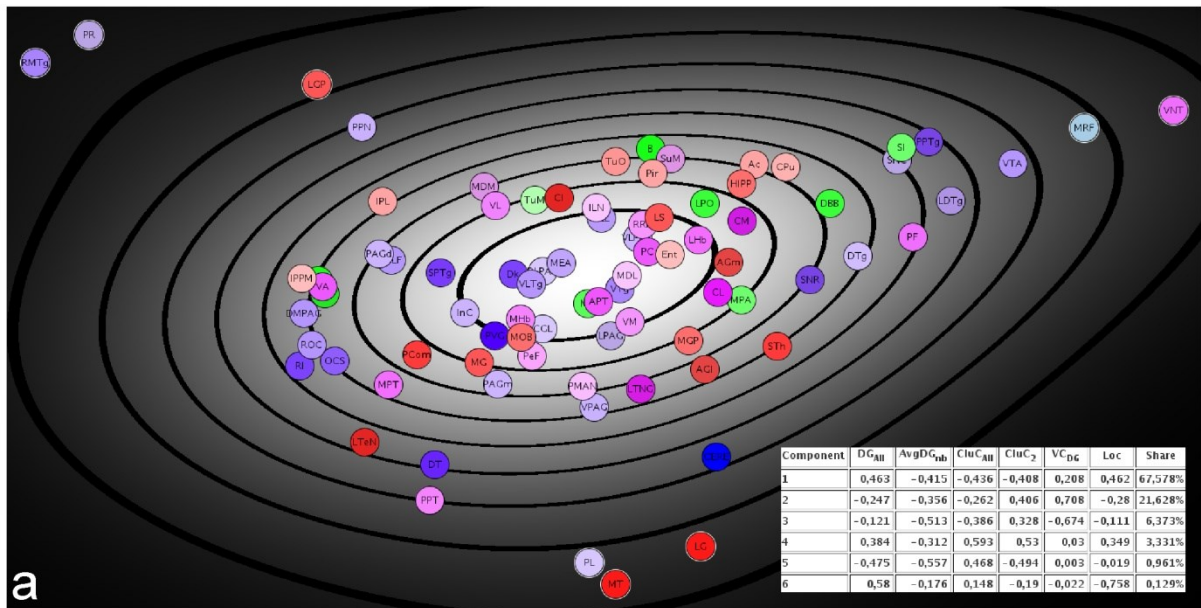


Abbildung 56: Hauptkomponentenanalyse von 6 lokalen Nachbarschaftsparametern des unilateralen BG3-Netzwerkes. **a)** PCA-Ebene mit der Parametertabelle. **b)** Nachbarschafts-Diagramm von Ent., **c)** AGI, **d)** SNR, **e)** CPU.

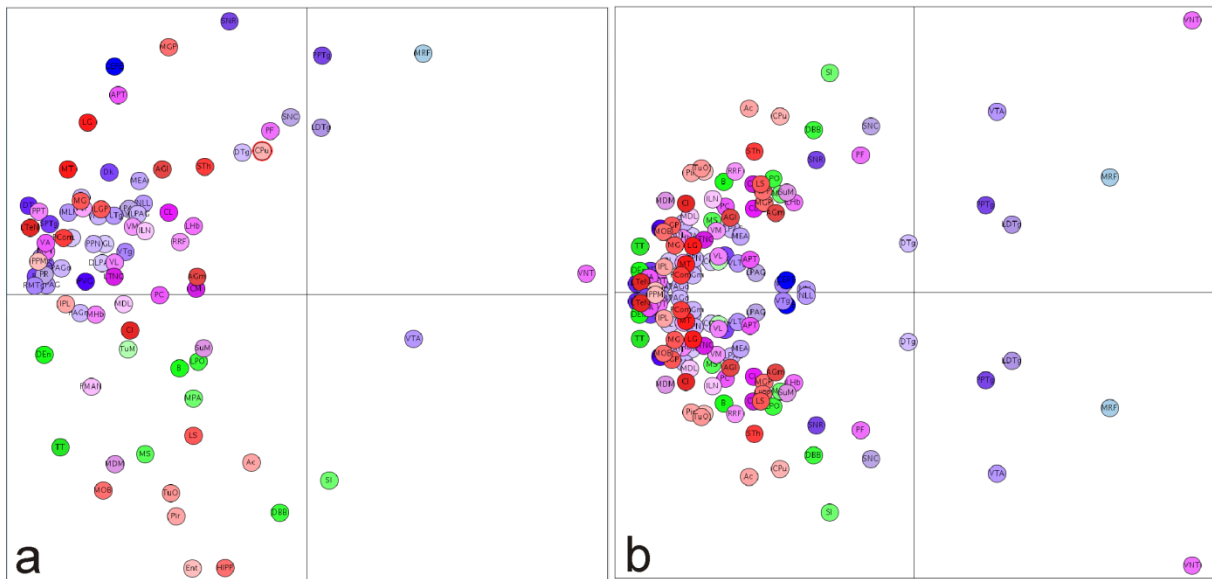


Abbildung 57: Metrische multidimensionale Skalierung des BG3-Netzwerkes. **a)** Unilaterale Gebiete. **b)** Bilaterale Gebiete.

Einzelne Gebiete wie MRF und ventral thalamus bilden helle Zeilen oder Streifen-Muster in der GTOM-Matrix. Die CMI_{All} Matrix weist mehrere blockförmige Bereiche (Tegmental area, Cerebellum, Basal forebrain, diencephale Untergebiete, Basalganglien und kortikale Gebiete) mit relativ großen CMI_{All} Werten bzw. hellen Blautönen auf. Das PAG hingegen hat nur kleine CMI_{All} Werte. In der Communicability Matrix (Abbildung 58d) zeigen sich vergleichbare Muster wie in der CMI_{All} Matrix. Auch hier weisen die Untergebiete der Basalganglien und kortikale Gebiete besonders große Communicability-Werte auf, was bedeutet, dass viele Pfade zwischen den korrespondierenden Gebietspaaren verlaufen.

3.7 Pfadanalyse

3.7.1 Intrinsische Pfade

Im Folgenden wird geprüft, ob der direkte, indirekte und hyperdirekte Weg durch die Basalganglien in dem Konnektom gefunden werden kann. Im Unterkapitel Konnektivitätsmatrizen zu Beginn des Ergebnis-Abschnittes wurden bereits einige Pfade auf der Grundlage der Adjazenzmatrix rekonstruiert. Hier sollen bekannte Pfade (Pfad: Verbindung zwischen einer Ursprungs- und einer Zielregion, an der mindestens zwei Regionen beteiligt sind) mit der Methode der Pfadanalyse bestätigt werden und mögliche neue Pfade charakterisiert werden. Wichtig hierbei ist, dass Pfade zu gleichen Zielgebieten, die nicht in den etablierten Verbindungsmodellen beschrieben werden, im Konnektom häufig neben mehreren parallel existierenden Pfaden vorkommen. Im ersten Schritt wird der *direkte Weg* vom Striatum über das mediale Pallidumsegment (MGP) zum Thalamus untersucht. Danach wird der *indirekte Weg* über das laterale Pallidumsegment (LGP) betrachtet und an-

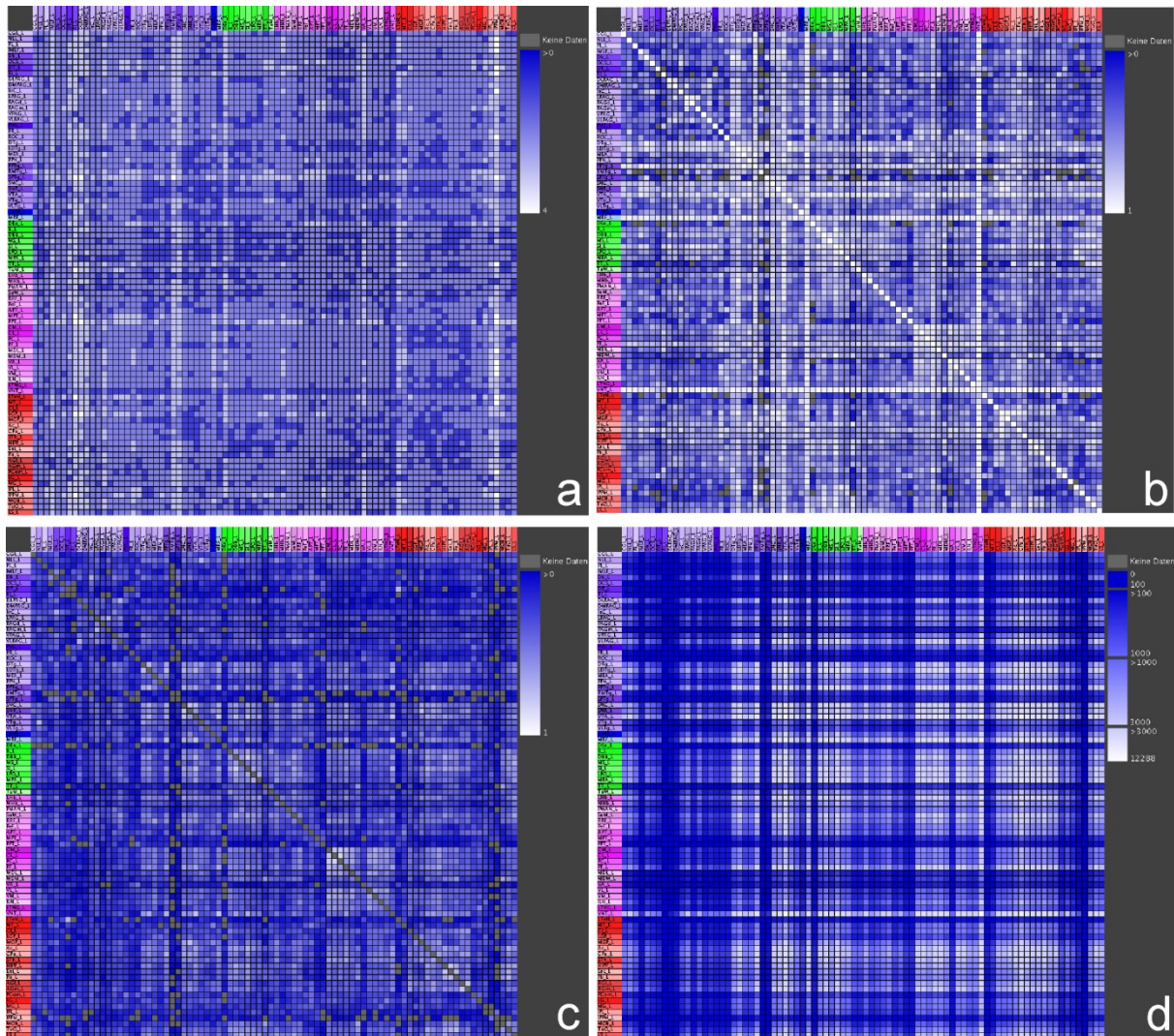


Abbildung 58: Verbindungsmatrizen des unilateralen BG3-Netzwerkes. **a)** Distanzmatrix. **b)** GTOM Matrix. **c)** CMI_{All} Matrix. **d)** Communicability Matrix.

schließlich wird auf den *hyperdirekten Weg* eingegangen. Letzterer verläuft vom lateralen agranulären prefrontalen Kortex über den Nucleus subthalamicus (STh) zum medialen Pallidumsegment. Die folgenden Thalamuskerngebiete wurden für die Pfadanalyse als Zielknoten nach ihrer Bedeutung selektiert: parafasciculäre thalamische Kerne (PF), centromediale thalamische Kerne (CM), centrolaterale thalamische Kerne (CL), ventrolaterale thalamische Kerne (VL) und die ventromedialen thalamischen Kerne (VM). In der Tabelle 18 sind die kürzesten und größtmöglichen Pfadlängen (maximal drei) zu den jeweiligen Zielkerngebieten des Thalamus aufgeführt. Ursprung ist in jedem Fall immer das Striatum.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die direkten und indirekten Pfade durch die Basalganglien in dem vorliegenden Konnektom rekonstruiert werden können. Besonders interessant ist jedoch, dass es sehr viele parallele Wege mit gleichen Ursprungs- und Zielregionen gibt, die teilweise kürzer sein können als der vergleichbare direkte oder indirekte Weg (3. Spalte in Tabelle 18).

Der *direkte Weg* in der Basalganglienschleife wird durch die Abbildung 59 mit dem parafasciculären thalamischen Kerngebiet im Thalamus gezeigt. Die Grafik veranschaulicht,

Tabelle 18: Übersicht über die Anzahl der existierenden Pfade bezüglich des direkten und indirekten Weges. Es existiert beispielsweise (PF-Zeile der Tabelle) ein kürzester Pfad vom CPU zu PF über MGP (CPU → MGP → PF) und bereits 6 Pfade vom CPU über LGP zu PF. Die Anzahl der Pfade, die nicht zwingenderweise durch MGP oder LGP laufen müssen aber begrenzt wurden auf eine Länge von 3 Verbindungen von CPU zu PF (ohne die Freiheit in Teilbäumen über oder untergeordnete Regionen als Umschaltstellen zu verwenden) betragen 1409, wobei z.B. auch eine direkte Verbindung vom CPU zu PF gefunden wurde.

Zielknoten	Anzahl der Konnektivitäten		
	direkter Weg (über MGP)	indirekter Weg (über LGP)	maximale Pfadlänge von drei Kanten
	kürzeste Pfadlänge	kürzeste Pfadlänge	
PF	1	6	1409
CM	23	4	2233
CL	21	5	2083
VL	1	4	883
VM	1	6	1007

dass die Verbindung zwischen dem CPU und dem medialen Pallidumsegment MGP von 11 Autoren beschrieben wurde. Des Weiteren sind alle abgebildeten neuronalen Verbindungen reziprok (dicke Linien), womit interessanterweise der gesamte direkte Weg reziprok ist. Die roten Linien zwischen den Kerngebieten entsprechen starken Verbindungen mit einem Gewicht von drei (strong). Grüne Striche symbolisieren ein Verbindungsgewicht von zwei (moderate/dense). Das mittlere Gewicht für alle enthaltenen Konnektivitäten beträgt 2,5. Eine noch größere Verbindungsintensität (durchschnittliches Gewicht von drei) besitzt der direkte Weg mit den ventrolateralen thalamischen Kernen.

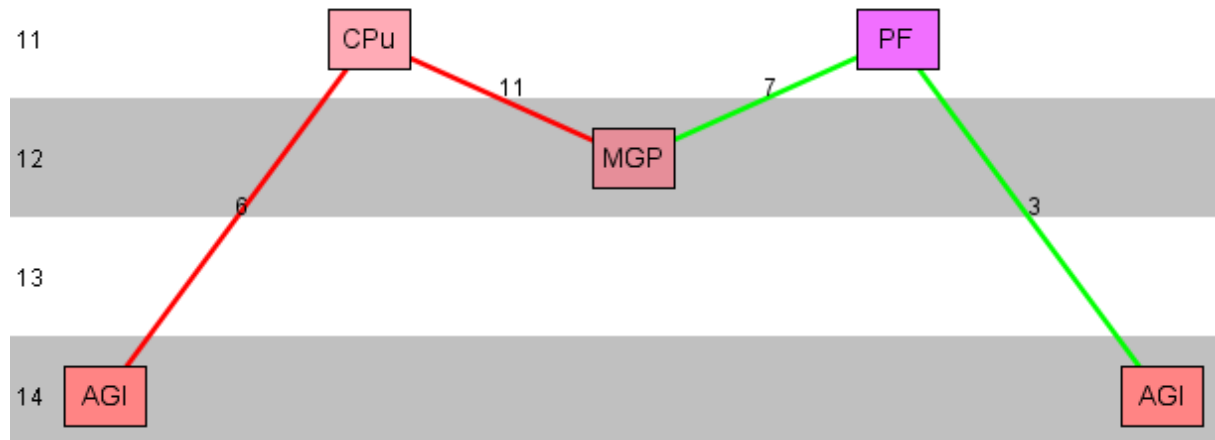


Abbildung 59: Konnektivitätsübersicht des direkten Weges der Basalganglien mit dem parafasciculären thalamischen Kerngebiet (PF) als kortikal efferenter Kern. Die Zahlen auf der linken Seite des Pfaddiagramms geben die hierarchischen Ebenen an, der die Gebiete zugeordnet wurden. Die Farb-Kodierung der mittleren Verbindungsgewichte entsprechen den Kodierungen in der Abbildung 44 und Abbildung 53b. Die Linien sind alle dick dargestellt, was bedeutet, dass die Verbindungen reziprok sind.

Die Pfadanalyse ermöglicht die gezielte Suche von Verbindungen zwischen einer Ursprungs- und einer Zielregion, die bestimmte Kriterien erfüllt wie beispielsweise Anzahl der Verbindungen und maximale Verbindungsgewichte. Mit diesem Vorgehen lässt sich die Frage beantworten, ob es auch andere Verbindungen und Pfade im Konnektom gibt, als die etablierten Projektionen im direkten, indirekten und hyperdirekten Weg. Im Folgenden werden Pfade gefiltert, die maximal zwei Konnektivitäten (in neuroVIISAS „maximale

Pfadlänge“: 2) und maximale Verbindungsgewichte (wird in neuroVIISAS durch Sortierung der mittleren Gewichte \bar{w} erreicht) aufweisen. Eine Verbindung, die in den etablierten Verbindungsmodellen der Basalganglien keine Beachtung findet aber funktionell interessant ist, verläuft reziprok und direkt zwischen STh und CPu. Diese Verbindung wurde in 5 Publikationen beschrieben und weist ein mittleres Gewicht von 2,5 auf.

Für den ersten Teil des Weges von AGI (in neuroVIISAS: „Quelle“) zum CPu (in neuroVIISAS „Ziel“) wurden neben der etablierten direkten Verbindung von AGI zu CPu weitere Verbindungen über den medialen agranulären motorischen Kortex (AGm) (AGI→AGm→CPu), über die Substantia nigra (SN) (AGI→SN→CPu) und über die mesencephalic reticular formation (MRF) (AGI→MRF→CPu), die alle ein starkes mittleres Verbindungsgewicht (Gewicht „strong“) aufweisen, gefunden. Auch eine kontralaterale Rückprojektion (AGI links → AGI rechts → CPu links) wurde mit einem mittleren Verbindungsgewicht gefunden. Interessant sind auch Pfade, die umgekehrt zu den etablierten Wegen der Basalganglien verlaufen: AGI→VL→CPu und AGI→VM→CPu.

Vom CPu aus können neuronale Verbindungen zum MGP (wichtiger Abschnitt des direkten Weges der Basalganglien) durch folgende Knoten als Zwischenstation verlaufen: SNR, STh und SNC. Bis auf SNC weisen alle genannten Wege ein mittleres Verbindungsgewicht von 3 auf (Gewicht „strong“). Die direkte Verbindung vom CPu zum STh und weiter vom STh zum MGP muss hier wieder als ein interessanter Pfad hervorgehoben werden.

Beim anschließenden Teil des Weges von MGP zum Thalamus wurden die bisher berücksichtigten fünf Subkerne (PF, CM, CL, VL und VM) des gesamten Thalamusgebiets bezüglich ihrer Konnektivitäten betrachtet. Die Verbindung zum parafasciculären thalamischen Kerngebiet kann unter anderem über die pontinen reticulären Nuclei (PRN) und die SNR verlaufen. Die Verbindungen von MGP zu CL sind auch über die laterale Habenula (LHb), den lateralen Hypothalamus und die pedunculopontinen tegmentalen Kerne (PPTg) mit starken Verbindungsgewichten von 3 realisiert. Die centrolateralen thalamischen Kerne können von MGP auch über den lateralen Hypothalamus ($\bar{w}=3$), pedunculopontinen tegmental nucleus (PPTg), pontine reticular nucleus (PRN) und SNR mit einem $\bar{w}=2,5$ erreicht werden. Die ventrolateralen thalamischen Kerne (VL) sind auch über nicht etablierte Wege vom MGP erreichbar. Das CPu ($\bar{w}=2,5$) und die SNR ($\bar{w}=2,5$) bilden bei beiden eine Umschaltmöglichkeit. Darüber hinaus ist das MGP auch über den medial amygdaloid nucleus (Me) ($\bar{w}=3$) und das pedunculopontine tegmentale Kerngebiet ($\bar{w}=2,5$) erreichbar. Die ventromedialen thalamischen Kerne (VM) sind von MGP über SNR ($\bar{w}=2,5$) und die zona incerta ($\bar{w}=2,25$) erreichbar.

Des Weiteren ist auch der primär motorische Kortex bei der Suche nach alternativen Projektionsbahnen durch seine dichte Vernetzung aufgefallen. Die centrolateralen- und centromedialen thalamischen Kerngebiete besitzen alternativ auch intensive Verschaltungen über den rostralen Anteil des Claustrums. Im Gegensatz dazu haben die ventrolateralen- und ventromedialen thalamischen Kerne Kontakt mit dem visuellen System. Dies wird durch ihre

gelegentliche Umschaltung im ventralen- und medialen orbitalen Kortex deutlich. Im Großen und Ganzen fällt abermals auf, dass die Substantia nigra pars reticulata konnektional eine große Bedeutung besitzt, aufgrund ihrer häufigen Funktion als zentrale Umschaltstelle.

Wird die Pfadanalyse nach dem Kriterium der kürzesten Pfadlängen durchgeführt, so ergeben sich deutlich weniger Pfadvarianten (siehe Tabelle 18). So existieren zu PF, VL und VM außer der Projektion über das mediale Pallidumsegment keine weiteren Verknüpfungsvarianten. Im Gegensatz dazu existieren zahlreiche andere Pfade auf dem Weg zu CM und CL. Mögliche Zwischenknoten auf dem Weg zu den centrolateralen thalamischen Kerngebieten können neben dem medialen Pallidumsegment außerdem der LH, PRN, LGP, PPTg oder SNR u.a. sein. Das centromediale thalamische Kerngebiet ist von MGP über den lateralen Teil des lateralen habenulären Kerns (LHbL), LH, PPTg, Me und SNR erreichbar.

Der *indirekte Weg* verläuft vom CPu über das laterale Pallidumsegment (LGP) und dann vom Nc. subthalamicus (STh) zum MGP und von dort schließlich zu bestimmten thalamischen Unterkernen. Ähnlich wie bei dem direkten Weg besitzen die Verbindungen zwischen den einzelnen Kerngebieten ein relativ großes mittleres Gewicht von 2,583. Verbindungen mit größeren Gewichten existieren zwischen AGI und CPu (strong) bzw. zwischen LGP und CPu (strong), welche jeweils durch sechs unterschiedliche Autoren beschrieben wurden. Alle in Abbildung 60 aufgeführten Verbindungen sind reziprok (auch der indirekte Weg ist somit wie der direkte Weg vollständig reziprok), eine Eigenschaft, die für den indirekten Weg der Basalganglien bislang noch nicht beschrieben wurde.

Es wurden wieder Verbindungen gefiltert mit maximaler Pfadlänge 2 und Gewichten $\geq 2,5$, wobei Verbindungen, die bereits bei Analysen des direkten Pfades betrachtet wurden, nicht aufgeführt werden.

Die Projektion vom CPu zum LGP kann auch über SNC, STh und VTA u.a. erfolgen. Eine etwas geringere Intensität weisen die Verbindungen zwischen LGP und STh auf. Hier dienen u.a. das CPu, SNR und PPTg als Verbindung von LGP zu STh. Die Verbindung von STh zum MGP ist über SNR ($\bar{w}=3$) oder CPu ($\bar{w}=2,5$) realisiert. Besonders interessant sind die Verbindungen über den pontine reticular nucleus oral part (PnO) ($\bar{w}=3$) und peribrachialen nucleus (PBR) ($\bar{w}=2,5$), da zum PnO auch eine direkte Verbindung von AGI verläuft und PnO weiter zum Cerebellum projiziert. Schließlich soll noch eine Verbindung von STh über den cingulären Kortex (Cg) ($\bar{w}=2,5$) und den frontalen cortex (Fr2) ($\bar{w}=2,5$) zum MGP erwähnt werden.

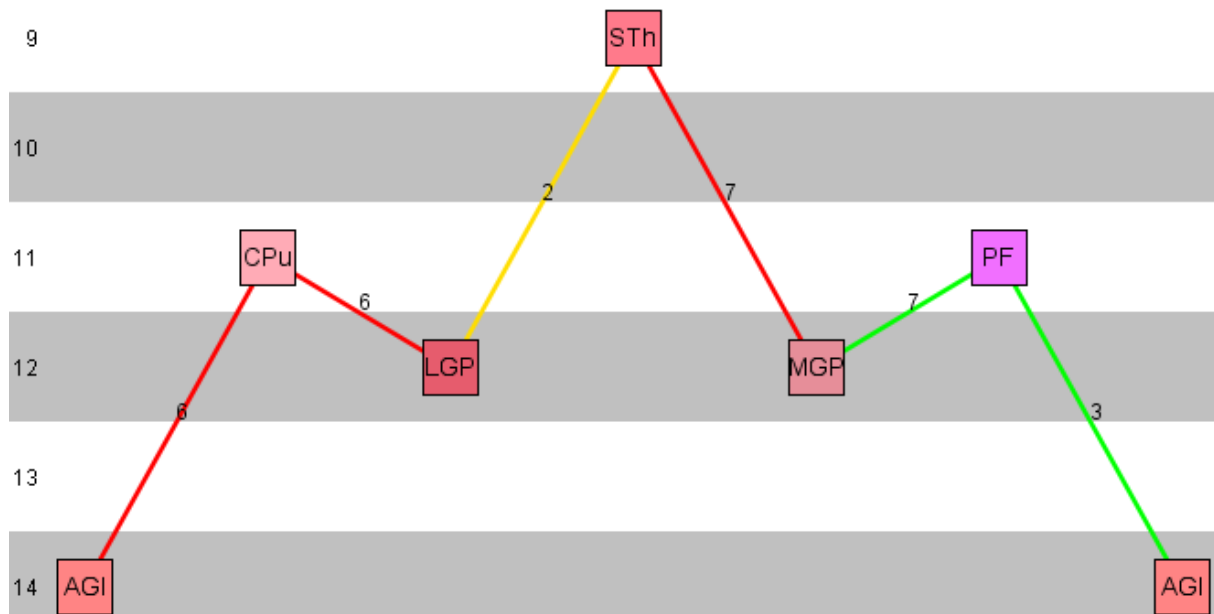


Abbildung 60: Pfaddiagramm des indirekten Weges zum parafasciculären thalamischen Kerngebiet (PF).

Auch der *hyperdirekte Weg* ist durch stärker gewichtete Verbindungen im Konnektom wiederzufinden ($\bar{w}=2,5$). Bis auf die Verbindung von AGI zu STh sind alle Konnektivitäten reziprok (Abbildung 61). Die einzige nicht reziproke Verbindung ist im Vergleich mit den übrigen Verbindungen des hyperdirekten Pfades nur von zwei Autoren belegt, was die Reliabilität von AGI zu STh reduziert. Wird die maximale Pfadlänge auf 2 beschränkt, finden sich Verbindungen von AGI zu STh über das dorsale Raphe-Kerngebiet (DR) ($\bar{w}=3$), die mesenzephalere retikuläre Formation (MRF) ($\bar{w}=3$), die kontralateralen parvicellulären retikulären Kerne (PCRt) ($\bar{w}=2,5$) und über den primären somatosensorischen Kortex (S1) ($\bar{w}=2,5$). Im Gegensatz zu dem direkten und indirekten Weg ist der hyperdirekte Weg nicht vollständig reziprok.

Ferner fand sich, dass das mittlere Verbindungsgewicht von direktem, indirektem und hyperdirektem Weg der Basalganglien immer dann mit 3,0 am höchsten ist, wenn VL als Ziel eines Pfades gewählt wird.

Bei der Beschränkung der *maximalen Pfadlänge* auf drei Kanten ergeben sich 1409 weitere Verbindungsmöglichkeiten. Besonders stark mit $\bar{w}=3,5$ ist der Weg vom CPU über SNR zu PF ausgebildet. Über die gleiche Intensität verfügt auch der Pfad über die peripallidale Region (PePa) zu PF. Bei allen weiteren Pfaden liegen zwei Knoten zwischen CPU und PF, wie bei dem Pfad über den STh und die SNR zum Thalamus. Für die Pfade zu den thalamischen CM Kernen gelten vergleichbare Verbindungs-Sequenzen. Als stärkste Verknüpfung ($\bar{w}=3,67$) zu den CL Kernen fand sich die Verbindung über die VTA und den deep mesencephalic nucleus (DpMe). Des Weiteren existiert ein \bar{w} in der gleichen Größenordnung (3,5) über SNR, welche über nur ein weiteres Gebiet verbunden ist. Ein größeres \bar{w} von 3,5 haben die Pfade vom CPU zu thalamischen VL Gebieten, die über MGP oder die SNR verlaufen. Auch der Pfad mit einem \bar{w} von 3,5 zu den thalamischen VM Kernen wird in der SNR umgeschaltet. Ein Pfad

mit geringfügig schwächeren \bar{w} von 3,33 wird in STh umgeschaltet. Die Pfadanalyse hat gezeigt, dass die SNR in den Pfaden mit dem höchsten mittleren Gewicht die bedeutendste Region darstellt.

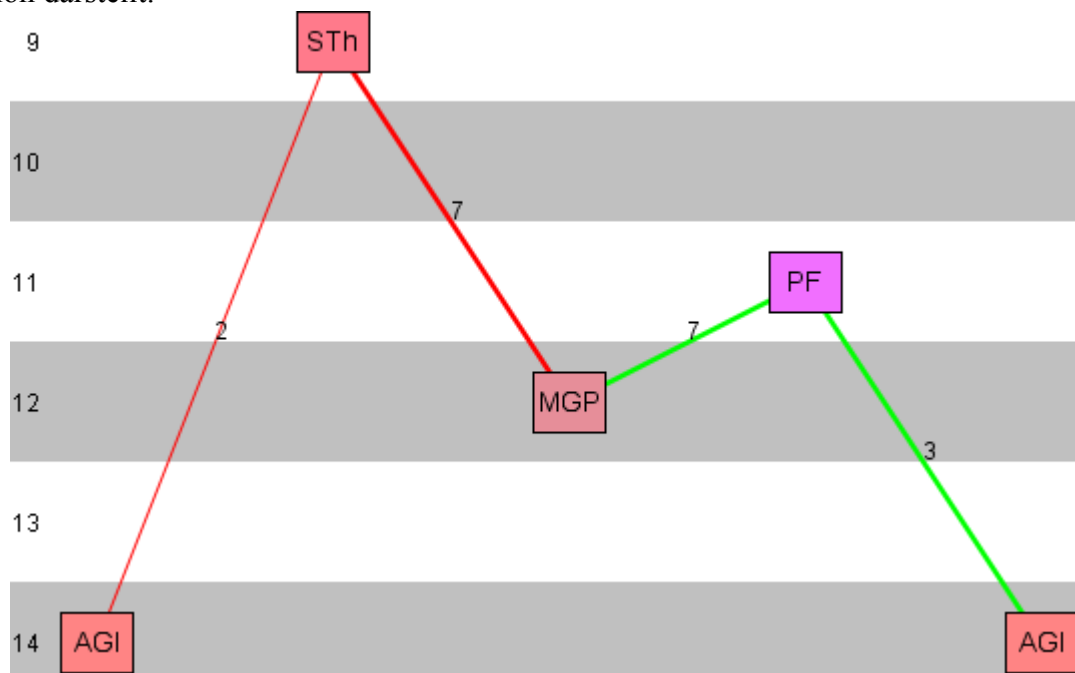


Abbildung 61: Konnektivitätsübersicht vom hyperdirekten Weg mit dem parafasciculären thalamischen Kerngebiet (PF).

3.7.2 Extrinsische Pfade

Die quantitativen Eigenschaften der extrinsischen Verbindungen des BG1- und BG2-Netzwerkes werden vergleichend beschrieben, da Gebiete von BG2, die nicht zu den Kerngebieten der Basalganglien gehören deutlich umfangreichere Anzahlen von Verbindungen aufweisen können. Das CPU hat im BG1-Netzwerk mit 320 Input-Verbindungen die meisten extrinsischen Konnektivitäten gefolgt von VL mit 299 und AGm mit 222 (Tabelle 33). Der primär motorische Kortex (AGl) hat mit 611 Verbindungen die meisten extrinsischen Outputs, danach folgt AGm mit 521, SNC mit 200 und SNR mit 199. Extrinsische Gebiete des BG2-Netzwerkes sind solche Gebiete, die nicht zum BG2-Netzwerk gehören. In Tabelle 34 sind die Anzahlen von Afferenzen und Efferenzen der einzelnen Gebiete des BG2-Netzwerkes zusammengefasst. Die meisten Afferenzen (Summe der ipsilateralen und kontralateralen Inputs) besitzt CL mit 706 afferenten Kanten gefolgt von Ac mit 616 und CM mit 548. Im Gegensatz dazu verfügen die MGP (52), LGP (32) und VA (24) über die wenigsten afferenten Verbindungen. Der primär motorische Kortex (AGl) besitzt mit 598 Verbindungen die meisten Efferenzen gefolgt von MRF mit 531, AGm mit 497 und VTA mit 303. Bei den efferenten Verbindungen weisen MDM mit 14, VA mit 6 und LGP mit 4 die wenigsten Konnektivitäten auf. Des Weiteren sind in der Tabelle 34 noch Informationen zur Konnektivitätsanzahl von Teilbäumen bzw. Unterkerngebieten der einzelnen Regionen der

Basalganglien aufgeführt. MRF bekommt in seine zahlreichen Untergebiete 5946 extrinsische Verbindungen, AC hat 4442 und das CPU erhält 1199 Konnektivitäten. Die wenigsten afferenten Verbindungen (32) besitzt auch hier LGP. Im Vergleich zur Anzahl direkter efferenter Verbindungen verfügt AC über 3785, MRF über 3335 und AGI über 1036 Verbindungen LGP hat mit 5 die wenigsten extrinsischen Efferenzen. Ferner ist aus Tabelle 34 zu entnehmen, dass bei allen Kerngebieten durchschnittlich etwa drei bis viermal so viele ipsilateral gelegene Konnektivitäten (Afferenzen und Efferenzen) im Gegensatz zu den nach kontralateral verlaufenden neuronalen Projektionen existieren.

Im BG2-Netzwerk kommt dem CPU lediglich ein mittlerer Rang in Bezug auf die Anzahl von Input-Verbindungen zu. Im BG1-Netzwerk hingegen besitzt das CPU die meisten Input-Verbindungen. Dieser Unterschied kommt durch das Auftreten von Regionen in BG2 zustande, die deutlich mehr Input-Verbindungen als das CPU besitzen wie z.B. einige thalamische Gebiete (CL, CM, PC) und Ac.

Im BG2-Netzwerk lässt sich eine thalamische Input-Gruppe, die aus CL, CM und PC besteht, erkennen und eine Output-Gruppe, die sich aus AGI, MRF, AGm, VTA, SNR und SNC zusammensetzt. Auffallend ist das umgekehrte Afferenzen-Efferenzen-Verhältnis von 491 Afferenzen und 531 Efferenzen bei MRF (Tabelle 34).

Die Funktion *Konnektivitätsvisualisierung* wurde angewendet, um gezielt efferente und afferente Gebiete zu filtern. Danach lassen sich die konnektionalen Eigenschaften von deren übergeordneten Regionen in der *Tabellenhierarchie*-Darstellung untersuchen und gezielt die konnektionale Bedeutung von CL, CM und PC im BG2-Netzwerk bestimmen. CL weist besonders viele kortikale Output-Verbindungen auf und erhält die meisten Afferenzen aus den 4 großen spinalen Abschnitten (cervicale, thorakale, lumbale und sakrale Segmente). Kortikale Afferenzen zu CL kommen vor allem aus dem prefrontalen Kortex und limbischen Regionen. Die meisten Efferenzen von CL ziehen zum CPU, zum prefrontalen, limbischen, Assoziations- und visuellen Kortex. Ebenso wie CL stammen die meisten Afferenzen aus den 4 Rückenmarksabschnitten; ferner kommen umfangreichere Afferenzen aus dem Hypothalamus, der Pons, tegmental area und medulla oblongata. Die meisten Efferenzen aus CM ziehen in Rindenregionen und die Basalganglien. Afferenzen aus dem Vorderhirn erhält CM vom prefrontalen Kortex, Pallidum und der extended Amygdala während die meisten Efferenzen zum Striatum verlaufen und desweiteren zum prefrontalen, limbischen und insulären Kortex. Die umfangreichsten Afferenzen zu PC haben Ihren Ursprung im Rückenmark, der Medulla oblongata und der tegmental area. Der prefrontale Kortex weist die meisten Verbindungen zu PC auf, während die umfangreichsten Efferenzen von PC zum CPU gefolgt vom prefrontalen Kortex verlaufen. Die allgemeinen konnektionalen Eigenschaften von thalamischen Gebieten zeigen Gemeinsamkeiten vor allem bezüglich der spinalen Afferenzen auf und mehr Unterschiede in Hinblick auf kortikale und subkortikale Efferenzen. Die extrinsischen Verbindungen von CPU, STh und SNC werden im Folgenden untersucht. Striatale Afferenzen stammen wie zuvor schon aufgeführt aus prefrontalen Gebieten wie AGI

und AGm. Zahlreiche Afferenzen kommen jedoch auch von intralaminären Kernen des Thalamus, limbischen Rindengebieten, dem insulären Kortex und dem Assoziationskortex sowie der VTA und dem deep amygdaloid complex. Als besondere Region, die zahlreiche Afferenzen vom CPu erhält, müssen wieder die intralaminären thalamischen Kerne genannt werden. Der STh erhält vor allem Afferenzen von motorischen prefrontalen und limbischen Rindenregionen. Außerdem finden sich Afferenzen aus dem retikulären System und intralaminären thalamischen Kernen. Die Efferenzen sind eher gering ausgeprägt und ziehen vor allem zum Pallidum, dopaminergen Kernen, dem retikulären System und motorischen Regionen. Die umfangreichsten Afferenzen zu SNC stammen aus Ac und der central extended amygdala group, gefolgt von CPu und VTA. Die umfangreichsten Efferenzen ziehen von SNC zu CPu, zum Pallidum und zur mesopontinen retikulären Formation.

Im Folgenden werden die extrinsischen Verbindungen der Basalganglien zum *Cerebellum*, zum *Spinal cord* und zu den *pontinen Kernen (PG)* untersucht. Die abgeleitete Adjazenzmatrix der Kantenhäufigkeiten zwischen Teilbäumen der Gebietsauswahl ist in Abbildung 62 dargestellt. Vom Cerebellum wurden cerebellar cortex (CERC), central cerebellar nuclei (CERcn), deep cerebellar nuclei (DNC), dorsolateral protuberance (DLPr), interstitial cell groups (CERic) und flocculonodular lobe (CEREFL) als Hierarchieblätter ausgewählt, da diese Gebiete und/oder deren Untergebiete Verbindungen über PG oder direkt zu anderen Gebieten des BG2-Netzwerkes aufweisen. Als spinale Abschnitte wurden die cervikalen (Cseg), thorakalen (Tseg), lumbalen (Lseg) und sakralen Segmente (Sseg) aber keine coccygealen Segmente ausgewählt. Letztere bilden eine blockartige Belegung der Matrixelemente, da die Konnektivität von und zu spinalen Segmenten häufig relativ regulär in Tract-Tracing Publikationen beschrieben wird. Der kontralaterale Bereich der Matrix ist wieder etwas schwächer besetzt als der ipsilaterale. Bis auf eine Verbindung existieren keine Verbindungen aus dem cerebellären Kortex zu Gebieten des BG2-Netzwerkes. Die cerebellären Efferenzen verlaufen über Kleinhirnkerne wie DNC und CERcn direkt zu thalamischen Gebieten (CM, PF, VL) und PG. Von PG dann weiter in thalamische Gebiete, spinale Segmente oder AGl. Direkte Verbindungen von BG2-Gebieten zu kortikalen oder nukleären Kleinhirnbereichen gibt es nicht. Aus der Pfadanalyse ergibt sich, dass Verbindungen aus den BG2-Gebieten zum Kleinhirn vor allem über die untere Olive (IO) realisiert sind, die von nigralen (Abbildung 67) und thalamischen (Abbildung 68) Untergebieten u.a. erreichbar ist.

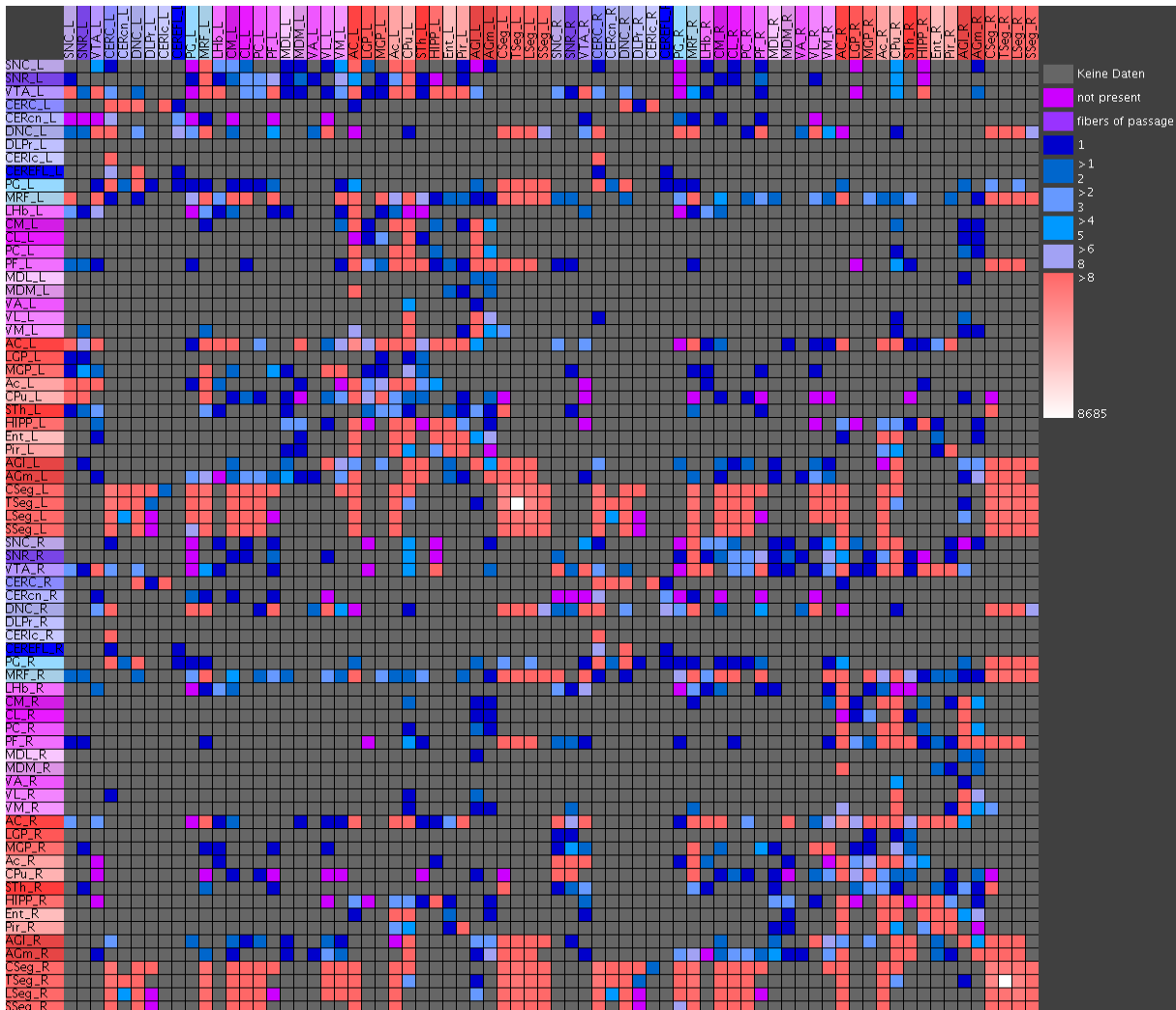


Abbildung 62: Abgeleitete Adjazenzmatrix der Verbindungen zwischen Teilbäumen bzw. Untergebieten der dargestellten Gebietsauswahl des bilateralen BG2-Netzwerkes, das um folgende extrinsische Regionen ergänzt wurde: sechs cerebelläre Gebiete (CERC, CERcn, DNC, DLPr, CERlc, CEReFL), pontine Kerne (PG) und vier spinale Abschnitte (CSeq, TSeq, LSeq, SSeq).

3.7.3 Vulnerabilitätsanalyse

Mittels der Vulnerabilitätsanalyse lässt sich die „Verletzbarkeit“ von Verbindungen bestimmen. Ist die Verletzbarkeit einer Verbindung groß, so ist zugleich auch die Bedeutung dieser Verbindung groß für das Netzwerk. Im Folgenden wird die *Vulnerabilität* des uni- und bilateralen BG1-Netzwerkes untersucht. Zwischen der Vulnerabilität von Verbindungen und bestimmten Erkrankungen des Nervensystems kann ein Zusammenhang hergestellt werden, insofern die Entfernung einer Verbindung aus dem Konnektom einer neuronalen Läsion dieser Verbindung entspricht. In der Abbildung 63 sind mit Hilfe einer Vulnerabilitätsmatrix die Vulnerabilitäten der einzelnen Konnektivitäten für das unilaterale BG1-Netzwerk dargestellt. Die weißen Felder symbolisieren eine hohe Vulnerabilität für eine Konnektivität. Den höchsten Wert von 1,0 besitzen die Verbindungen von VL und VA zum CPU, ferner vom CPU zu SNC und LGP und von AGm zu VA. Beim Ausfall der Verbindung vom CPU zum LGP kann es zur Chorea Huntington kommen oder es wird eine Bewegungsarmut beim

betroffenen Patienten hervorgerufen. Die hochvulnerable reziproke Verbindung vom CPU zur SNC ist sehr gut untersucht und ist beim M. Parkinson massiv reduziert, bedingt durch den Verlust an dopaminergen Neuronen in der SNC. Eine höhere Vulnerabilität von 0,8 besitzt noch die Verbindung von VL zu AGm.

Die Entfernung der SNC hat nur geringe strukturelle Auswirkungen auf das Netzwerk bezüglich der Verschaltungen, da der Regionen-bezogene „Significance“ Parameter der Vulnerabilitätsanalyse im unilateralen BG1-Netzwerk einen Wert von 1,286 (mittlere Closeness des BG1-Netzwerkes wird um 1,286% reduziert, wenn SNC aus dem Netzwerk entfernt werden würde) und im bilateralen BG1-Netzwerk von lediglich 0,007 aufweist. Interessant sind in diesem Zusammenhang die erheblichen motorischen Störungen bei einem Verlust von ca. 90% dopaminergener Neuronen der SNC, was sich eher in der hohen Vulnerabilität der reziproken CPU-SNC-Verbindung widerspiegelt, als in der Bedeutung des Knotens oder der Region SNC. Viel stärkere Auswirkungen hätte die Entfernung des CPU, was zu einer Verkleinerung des mittleren Closeness um 5,41% führen würde.

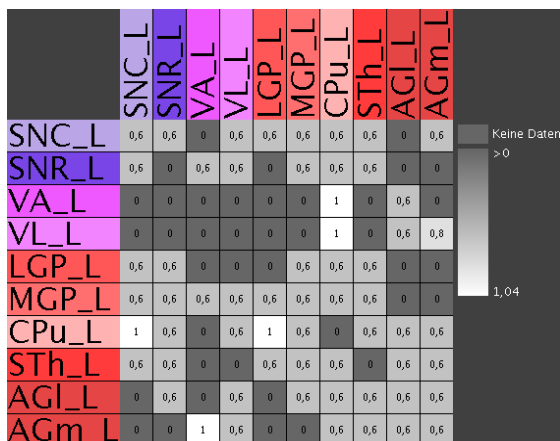


Abbildung 63: Übersicht der Vulnerabilität der Verbindungen des unilateralen BG1-Netzwerkes.

Auf den höchsten Signifikanz-Wert des CPU von 5,41 folgen SNR (1,646), MGP (1,527), VTA (1,527) und SNC (1,527). Eine relativ geringe Bedeutung für die untersuchte Basalganglienschleife besitzen abermals die ventrolateralen (-1,807) und die ventromedialen (-5,157) thalamischen Kerngebiete.

Die Abbildung 64 zeigt die Vulnerabilitäten der ipsi- und kontralateralen Gebiete des BG1-Netzwerkes. Relativ große Verbindungs-Vulnerabilitäten von 0,6 und 0,7 finden sich für die Verbindungen vom CPU zum SNC und zum LGP. Größere kontralaterale Verbindungs-Vulnerabilitäten von 0,4 ergeben sich für die Verbindungen von SNR, SNC und AGI zum CPU. Die Vulnerabilitätswerte für andere Verbindungen sind deutlich niedriger. Auch für das bilaterale BG1-Netzwerk hat das CPU die größte Signifikanz von 2,98 gefolgt von AGI mit 1,561, AGm mit 1,155 und SNR mit 0,682.

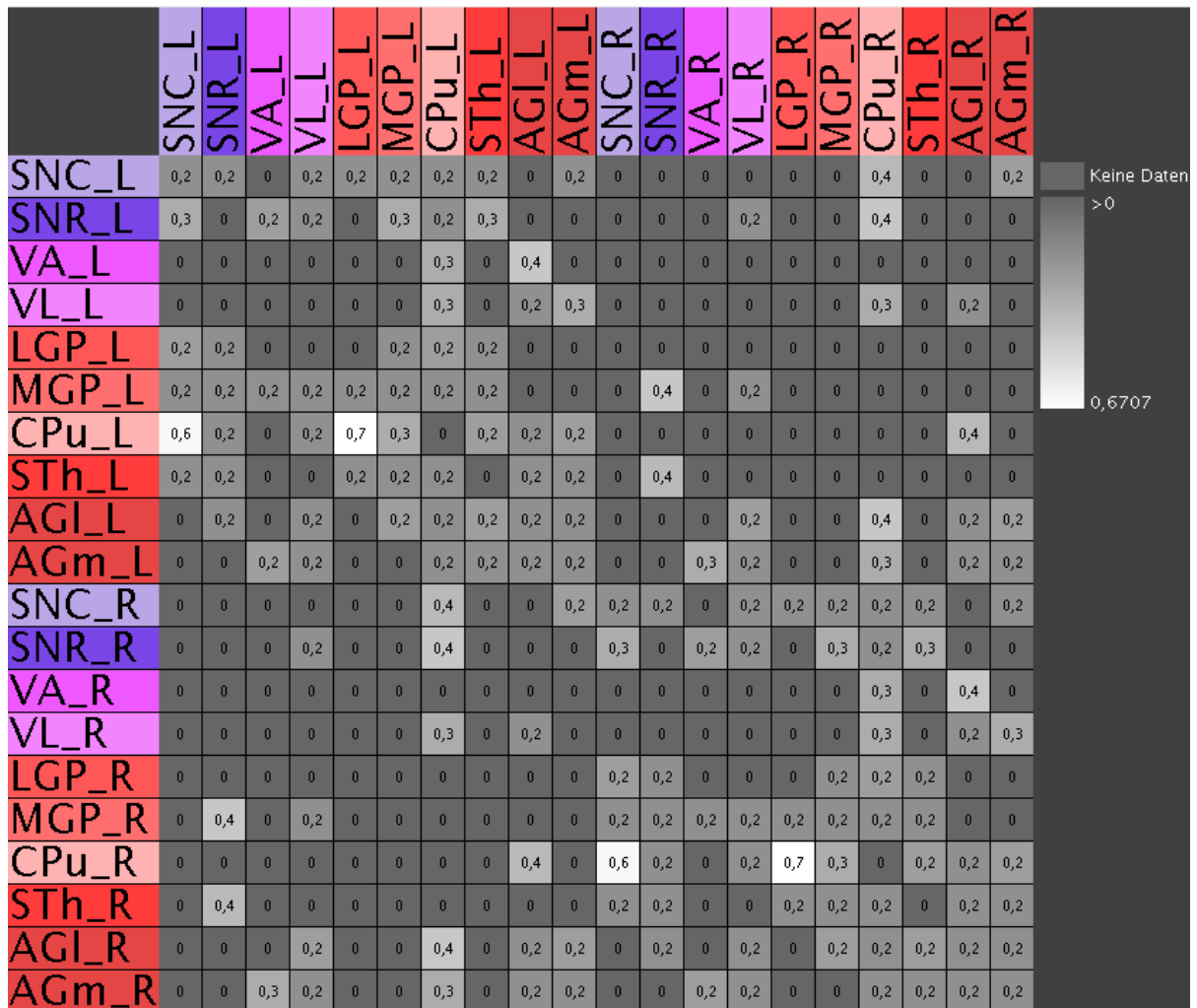


Abbildung 64: Übersicht der Vulnerabilität der Verbindungen des bilateralen BG1-Netzwerkes. Die „_L“ und „_R“ Suffixe kennzeichnen wieder die linke bzw. rechte Hemisphäre. Ipsilaterale Verbindungen haben insgesamt größere Vulnerabilitäten als kontralaterale.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen zusammengefasst und kritisch betrachtet. Ferner wird auf die Schlussfolgerungen anderer Arbeitsgruppen eingegangen. Abschließend werden die eingangs formulierten Fragestellungen beantwortet und ein Ausblick entwickelt.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden die drei Netzwerke BG1, BG2 und BG3 ausgewertet. BG1 enthält Regionen der Basalganglien mit motorischer Funktion. Funktionell gesehen, besteht das BG2-Netzwerk aus motorischen und nicht-motorischen Gebieten der Basalganglien und BG3 ist das konditioniert expandierte BG2-Netzwerk mit extrinsischen Gebieten, die zu motorischen Gebieten von BG2 Projektionen aufweisen oder die Projektionen von motorischen BG2-Gebieten erhalten (siehe S. 18ff).

Die kompletten Verbindungsdaten aus der Literaturlauswertung finden sich in allen drei Netzwerken wieder. Das umfangreichste Netzwerk ist das BG3-Netzwerk, da neben den intrinsischen auch die extrinsischen Verbindungen enthalten sind. Das BG3-Netzwerk wurde kondensiert, so dass nur Regionen enthalten sind, die mindestens eine Afferenz und eine Efferenz besitzen. BG3 wurde sowohl unilateral als auch bilateral untersucht.

Das kanonische BG1-Netzwerk besteht lediglich aus 10 Knoten und 56 Kanten. Es wurde als Ausgangspunkt verwendet, auf dem die weiteren Untersuchungen aufbauen. Im bilateralen BG1-Netzwerk erhöht sich die Knotenzahl auf 20 und die Kantenanzahl auf 150 von denen 38 Verbindungen kontralateral verlaufen. Die Tatsache, dass es sich bei dem bilateralen BG1-Netzwerk um zwei komplex verknüpfte bihemisphärische Netzwerke handelt, wird durch die Zusammenhangskomponente von eins belegt. In dem unilateralen Netzwerk sind die Kerngebiete auf relativ kurzen Wegen miteinander verbunden, was die durchschnittliche Pfadlänge von 1,378 zeigt. Im Gegensatz dazu steigt dieser Wert beim bilateralen Netzwerk nur moderat auf 1,689 an. Die Zentralität von 0,306 (bilateral 0,246) (Wertebereich 0 bis 1) deutet auf eine dezentralere Netzwerkstruktur hin, mit einer intensiven Vernetzung, welche durch einen Clusterkoeffizienten von 0,668 (bilateral 0,538) erfasst wird. Zusätzlich besitzt das BG1-Netzwerk eine Small-worldness Eigenschaft (Small-Worldness unilateral: 1,09, bilateral: 1,298), welche auf eine dichte Verknüpfung einzelner Knoten in einem kleinen gesonderten Netzwerk hinweist aber aufgrund der kleinen Netzwerkgröße (Lima-Mendez und van Helden, 2009) nur eingeschränkt aussagefähig ist. Des Weiteren existiert ein überaus schwacher Grad an Modularität im unilateralen BG1-Netzwerk von lediglich 0,105 und im bilateralen von 0,266.

In dieser Arbeit wurde erstmals ein Einbettungsansatz angewendet (Vlachos et al., 2012), um nicht nur die Netzwerke BG1, BG2 und BG3 isoliert zu betrachten, sondern die Veränderungen der Parameter von BG1 zu erkennen, wenn BG1 in ein Konnektom „eingebettet“ wird, welches ausschließlich aus BG1 Regionen und Regionen die einen

direkten Input von BG1 erhalten sowie einen direkten Output zu BG1-Regionen senden. Anders formuliert, welche quantitativen Bedeutungen haben eigentlich die BG1-Regionen in einem „umgebenden“ Netzwerk. Dieses Konzept wurde schließlich um die Einbettung von BG1 in ein Netzwerk von direkten und indirekten Nachbarn von BG1 erweitert. Die Einbettungsanalyse zeigt u.a., dass der primär motorische Kortex (AGl) nur im Netzwerk mit direkten Nachbarn von BG1 den höchsten Rang für lediglich zwei Parameter (BC, Rad_{in}) einnimmt. Stattdessen kommt dem CPU und dem SNC am häufigsten ein erster Rang in der gesamten Rangfolge der BG1-Gebiete zu. Dies bedeutet, dass diesen Regionen auch im eingebetteten BG1-Netzwerk eine besonders wichtige konnektionale Bedeutung zukommt. Besondere konnektionale Bedeutung besitzen auch SNR, STh und MGP, die auf den Rängen 2 und 3 bei den meisten Parametern auftreten. Für die thalamischen Gebiete VL und VA muss festgestellt werden, dass ihnen eine schwächere Output-Bedeutung in den eingebetteten Netzwerken zukommt als SNC und SNR.

Die MDS-Analyse (Abbildung 32) visualisiert Ähnlichkeit und Unähnlichkeit der Verbindungsmuster einzelner Regionen der BG-Netzwerke. Knoten mit ähnlichen Merkmalen liegen dichter zusammen, wohingegen konnektional unähnliche Regionen weiter voneinander entfernt liegen. Besonders auffällig sind hierbei die Unterschiede zwischen den einzelnen Unterkerngebieten des Thalamus. Die VL und VA verfügen über einen deutlichen Abstand in der MDS-Grafik zu den kortikalen Gebieten AGl und AGm, welche ihrerseits wiederum dicht zusammenliegen. Die Verteilung der BG1-Gebiete in der MDS-Ebene kann funktionell interpretiert werden, insofern die kortikalen Gebiete relativ dicht zusammen im unteren rechten Quadranten liegen, die wichtigen thalamischen Output-Kerne relativ dicht zusammen im oberen rechten Quadranten, CPU und SNR als Input- und Modulationsregionen dicht zusammen im oberen linken Quadranten liegen und wichtige Relaisgebiete im unteren linken Quadranten relativ weit entfernt von den zuvor aufgeführten Gebieten positioniert sind. Eine Ausnahme stellt MGP dar, welcher dicht am SNR liegt.

4.2 Kritische Betrachtung der Literaturlauswertung

Die Auswertung von begutachteter (peer-reviewed) Tract-Tracing Literatur wurde durchgeführt, um genaue (Richtung und Auflösung von Verbindungen) Angaben über Verbindungen der Basalganglien zu erhalten. Dieses retrospektive Vorgehen ist anerkannt und wird in anderen Projekten ebenfalls erfolgreich durchgeführt (Felleman und van Essen, 1991; Stephan et al., 2000, 2001; Sugar et al., 2011; Bota et al., 2012).

Trotz der Akzeptanz, Konnektome auf der Grundlage von Literaturlauswertungen zu generieren, sind mit diesem Vorgehen Probleme verbunden, die hier erläutert werden müssen. In einigen Publikationen (z.B. Peschanski et al., 1987) wurde beispielsweise Kainsäure in bestimmte Kerngebiete injiziert, solche sogenannten Läsionsstudien wurden nicht in die Literaturlauswertung mit einbezogen. In die Auswertung wurden nur Publikationen

berücksichtigt, in denen sich Befunde über *adulte Laborratten* fanden. Tract-Tracing Publikationen mit anderen Organismen (z.B. Kuenzle, 2009) wurden nicht ausgewertet. Das Geschlecht spielte als Ausschlusskriterium keine Rolle. Hierbei wurde auch von der Auswertung von Tract-Tracing Experimenten in Embryonen (z.B. Erzurumlu und Jhaveri, 1992) und neonatalen Tieren (z.B. Galazo et al., 2008) abgesehen. Außerdem wurden Arbeiten (Rehkämper et al., 1994) mit phylogenetisch verwandten Nagern, wie z.B. Blindmäuse (*Spalax ehrenbergi*) nicht ausgewertet. Aus der Literaturlauswahl wurden ebenso Experimente mit Transplanten oder neuropharmakologische Untersuchungen jeglicher Art ausgesondert (z.B. Thanos, 1997).

Obwohl einheitliche Kriterien der Literaturlauswahl beachtet wurden, ist die Vergleichbarkeit von Tract-Tracer Publikationen Einschränkungen unterlegen, die die exakte Lokalisation (Diffusion des Tracers in Nachbargebiete) des Injektionsortes, die Applikationsart (Geschwindigkeit der Injektion, Druckinjektion, Iontophorese und Kombinationen) und den Tracer selber (Konzentration, Volumen, Konjugation) betreffen. Auch die Beurteilung und Interpretation von axonalen Terminalen bei anterograden und Perikaryen bei retrograden sowie gemeinsamen Terminalen und Perikaryen Darstellungen bei bidirektionalem Tracer-Transport kann zwischen Studien sehr variabel sein. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Überlebenszeit der untersuchten Tiere nach Applikation des Tracers. Eine verlängerte Wirkdauer kann zur Folge haben, dass mehr Projektionsbahnen markiert werden bzw. zum Teil auch Konnektivitäten dadurch ein größeres semiquantitatives Gewicht zugewiesen wird (s.S. 15). Befunde, die Injektionen in Faserbahnen oder Tracer-Lokalisationen in „fibers of passage“ oder „bypassing fibers“ wurden nicht erfasst. Missverständliche Angaben zu Projektionsbahnen speziell von Nachbarregionen wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt (z.B. Cho et al., 2004). Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte keine Auswertung von Publikationen mit Injektionsorten, die nicht den Kerngebieten der Basalganglienschleife zugehörig sind (z.B. Injektion in Haarfollikel, Sharp et al., 1988). Außerdem sind die Beschreibungen der Zielknoten der einzelnen Konnektivitäten nicht immer eindeutig und direkt interpretierbar dokumentiert. Eine direkt interpretierbare Dokumentation wäre beispielsweise eine tabellarische Übersicht mit explizierter Angabe zur Lokalisation von Perikaryen (sources), axonalen Terminalen (targets) und einem semiquantitativen Gewicht (Brett-Green et al., 2003).

Aus diesen Problemen der Auswertung ergeben sich weitere Schwierigkeiten bei der Analyse der extrahierten Konnektivitäten. Beispielsweise ist die Verbindung von SNR zu den MD thalamischen Kerngebieten in zwei Publikationen von Lechner et al. (1993) und Krout et al. (2002) als nicht präsent beschrieben. Marani et al. (2008) beschreiben aber diese Verbindung als vorhanden (Gewicht „-0,5“). Im Gegensatz dazu haben Groenewegen et al. (1997) diese Verbindung explizit nicht beobachtet. Arbeiten von Deniau et al. (1992), Cebrian et al. (2005) und Ray et al. (1992) berichten von dichten bis starken Verbindungsintensitäten. Ferner traten bei folgenden Projektionen Diskrepanzen auf: CPu zur VTA, CPu zu MD, MGP zur SNC und

vom CPU zum MGP. Mit Hilfe der Diskrepanzenanalyse (Abbildung 13) in *neuroVIISAS* und der Reliabilitätsberechnung lassen sich jedoch diskrepante Verbindungen aus der Netzwerkanalyse ausschließen oder nur Verbindungen einschließen, die eine besonders große Validität (Abbildung 19) besitzen. Nauta et al. (1974) haben drei Verbindungen vom PF, der VTA und der SNC jeweils zum kontralateralen CPU als nicht vorhanden (Gewicht „0“) dokumentiert, die von anderen Autoren teilweise sogar als intensiv (Gewicht „3“) beschrieben wurden. Da die Publikation von Nauta et al. (1974) aus der Anfangsphase (Kristensson et al. 1971, Kristensson und Olsson 1971a, 1971b) der Tract-Tracing Methodik stammt, können hier auch technische Probleme der Experimente zu diesen Widersprüchen beitragen. Ein Vorteil der hier durchgeführten Auswertungsstrategie ist, dass die Qualität von Verbindungen erstmals in Form eines Spektrums zwischen besonders widersprüchlich bis besonders zuverlässig vorliegt und gefiltert werden kann.

Ferner kann das von Kamper (2004) beschriebene *Parzellierungsproblem* zu der Entstehung von Diskrepanzen führen. Regionen lassen sich unterschiedlich strukturell und/oder funktionell und/oder hodologisch und/oder neurochemisch unterteilen, was bei der Betrachtung unterschiedlicher Tract-Tracing Studien zu Überlappungen und Einschließungen von Regionen führen kann. Die genaue Zuordnung der Regionen, die Definition räumlich-ontologischer Relationen (Baldock und Burger, 2008; Bowden et al., 2007; Bowden und Dubach, 2005) und deren Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Publikationen erschwert retrospektive konnektionale Studien maßgeblich. Die Entwicklung der *Objektiven Relationalen Transformation* (ORT) stellt ein Lösungsansatz für dieses Problem bereit. Voraussetzung für die Umsetzung ist die Verfügbarkeit von „Intermap Relations“, welche den Vergleich verschiedener Hirngebiete gestatten. Die Beziehungen zwischen bestimmten Hirnarealen lassen sich durch einen *Relation Code* definieren. Die folgenden fünf Relationen zwischen zwei Hirnarealen sind möglich: identisch (RC = „I“), ein Areal ist größer als das andere (RC = „L“), beide Areale überlappen sich (RC = „O“), ein Areal ist Subareal des anderen (RC = „S“) oder beide Areale liegen getrennt zueinander (RC = „D“) (Kamper, 2004). Eine konsequente Anwendung dieser Relationen setzt jedoch die Bereitstellung der notwendigen Informationen durch die Tract-Tracing Publikation voraus. Diese Informationen sind jedoch nur selten direkt oder explizit verfügbar, so dass sie manchmal aus Abbildungen und Beschreibungen im Text abgeleitet oder besser interpretiert werden müssen, was wiederum zu zahlreichen Fehlerinterpretationen führen kann. Daher wurde auf ein solches Vorgehen verzichtet.

4.3 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Problematisch erwies sich bei der Auswertung der zahlreichen Tract-Tracing Publikationen die Verwendung unterschiedlicher Nomenklaturen zur Bezeichnung der einzelnen Kerngebiete. Durch die schrittweise Auswertung der Arbeiten wurde die bestehende

Gliederung der Kerngebiete kontinuierlich durch neue Unterkerngebiete erweitert. Bisweilen konnten in den Publikationen keine eindeutigen topographischen Definitionen und Abgrenzungen zu neuen Gebieten gefunden werden oder es waren nur sehr dürftige Angaben verfügbar. Teilweise existieren für diverse Gebiete mehrere Bezeichnungen (Synonyme) und gleiche Akronyme für unterschiedliche Gebiete. Dies kann zur Reduplikation von Gebieten mit unterschiedlichen Bezeichnungen aber gleicher Lokalisation meist auf einer relativ kleinen Hierarchieebene führen. Die Präzision kann jedoch durch die Auswahl übergeordneter Regionen und damit Zusammenfassung der reduplizierten Regionen erhöht werden („zuklappen“ von Teilbäumen). Mit diesem Vorgehen haben Gebietsauswahlen auf einer kleinen Hierarchiestufe eine große Zuverlässigkeit oder Präzision und solche auf tieferen Hierarchiestufen eine entsprechend abnehmende Zuverlässigkeit. Die Gebietsauswahlen des BG1-, BG2- und BG3-Netzwerkes sind jedoch nicht durch einfaches Aufklappen bzw. Erweiterung der Hierarchiestufen entwickelt worden, sondern in Abhängigkeit von funktionellen Kriterien (nicht-motorische Gebietsauswahl in BG2) und der Untersuchung des Verhältnisses von intrinsischer zu extrinsischer Konnektivität im BG3-Netzwerk. Nachfolgend wird erläutert, dass diese speziellen Gebietsauswahlen direkte Auswirkungen auf die berechneten lokalen und globalen Parameter haben. Hierzu werden das BG2- und BG3-Netzwerk verglichen. Die Zusammensetzung und Generierung der Netzwerke wurde in Kapitel 2.5 (s. S. 18) behandelt. Das Netzwerk BG2 umfasst 25 Knoten, die durch 304 Kanten verbunden sind. Durch Hinzufügen spezieller Regionen, weitere Aufklappung und anschließende Kondensation besitzt das Netzwerk BG3 104 Knoten, die mit 2318 Kanten verbunden sind. Die *Heterogenität* als Maßstab für die Variabilität der Konnektivitäten beträgt bei BG2 0,386 und bei BG3 0,787. Dies bedeutet, dass jeder Knoten in BG2 über eine ähnlichere Anzahl von Kanten verfügt als in BG3. Darüber hinaus hat die *Liniendichte* beim BG3 Netzwerk um ca. 50 Prozent abgenommen (21,64%, BG2: 50,66%). Des Weiteren hat sich vergrößert die *durchschnittliche Pfadlänge* bei BG2 von 1,5 auf 1,86 bei BG3. Die Zielknoten sind im BG2-Netzwerk auf kürzeren Wegen zu erreichen. Die *Modularität* in BG2 ist mit 0,096 im Gegensatz zu 0,126 beim BG3-Netzwerk ähnlich klein. Der *Clusterkoeffizient* als Verbindungsmaß ist bei dem BG2-Netzwerk etwas größer (0,641) als beim BG3 Netzwerk mit 0,575. Eine interessante Eigenschaft (Kleine-Welt-Eigenschaft) der Netzwerke lässt sich mit der *Small-worldness* berechnen. Ist der Wert größer als 1 ist die Kleine-Welt-Eigenschaft eines Netzwerkes stärker ausgeprägt und die Knoten des Netzwerkes umfassen einen Verbund aus vielen Knoten, die über zahlreiche Konnektivitäten in einer Clusterung innerhalb eines größeren Netzwerkes verbunden sind. Der Wert für die Small-worldness Eigenschaft ergibt sich aus dem Quotienten aus der durchschnittlichen Pfadlänge und dem mittleren Clusterkoeffizienten im Verhältnis zu einem randomisierten Netzwerk. Die Kleine-Welt-Eigenschaft des BG2-Netzwerkes beträgt 1,249 und die des BG3-Netzwerkes 2,575. Die *Skalenfreiheit* als weitere Eigenschaft eines Netzwerkes besagt, dass die Konnektivitätszahl pro Knoten nach einer Potenzfunktion ($P(k)=\alpha \cdot k^{-\gamma}$) verteilt ist. Nach der

Potenzfunktion bildet die Kurve für ein Zufallsnetzwerk die Poisson-Verteilung ab. Der Verlauf des Graphen ist zunehmend flacher bei ansteigenden Exponenten γ (Barabási und Bonabeau, 2004). Für das BG2-Netzwerk ergeben sich $\Delta=2,5$, $\gamma=-0,03$ und $\alpha=0,05$ während für das BG3-Netzwerk $\Delta=0,6$, $\gamma=0,12$ und $\alpha=0,02$ betragen. Die geringere Differenz (Abweichung der Verteilung zur Potenzfunktion) $\Delta=0,6$ bei BG3 im Vergleich zu BG2 spricht bei BG3 für mehr Skalenfreiheit als bei BG2. Eine viermal geringere Knotenanzahl und 7,6-mal geringere Kantenzahl von BG2 im Vergleich zu BG3 weist auf die Abhängigkeit von Netzwerkkomplexität und Skalenfreiheit hin, woraus sich ergibt, dass die Beurteilung von Skalenfreiheit bei kleinen Netzwerken problematisch ist.

Die Literaturlauswertung der Konnektivitäten hat auch gezeigt, dass einzelne Kerngebiete (CPu, SNC, AGm) mit einer großen Anzahl an neuronalen Verbindungen in der Gesamtzahl der Publikationen deutlich zahlreicher auftraten als abgesondert liegende Knoten (VA, LGP, Ac) mit wenigen Konnektivitäten.

4.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen

Bisher wurde noch kein Konnektom der Basalganglien bei der Ratte erstellt. Es gibt jedoch eine Vielzahl an Übersichtsarbeiten über Verbindungen (Joel und Weiner, 2000), Zytoarchitektonik (Gerfen, 2004), Chemoarchitektonik (Gerfen, 2004) und Neurophysiologie (Baev et al., 2002; Gittis et al., 2010; McCormick, 2010) der Basalganglien. Mit dieser Arbeit wurden die Verbindungen sämtlicher funktionell motorischer und nicht-motorischer Gebiete der Basalganglien sowie wichtige extrinsische Gebiete erfasst und integriert analysiert. Da dieser Ansatz erstmalig durchgeführt wurde, ist ein direkter Vergleich mit ähnlichen Arbeiten nicht möglich. Daher können lediglich Vergleiche mit Arbeiten erfolgen, die sich mit den Konnektivitäten einzelner Kerngebieten der Basalganglien und deren extrinsischer Afferenzen und Efferenzen beschäftigen.

In der Übersichtsarbeit von Haber and Calzavara (2009) wurde gezeigt, dass Kerne der Basalganglien in diverse funktionelle Schleifen zum zerebralen Kortex integriert sind. Zu ihnen gehören die Projektionen vom anterioren cingulären Kortex und orbitalen frontalen Kortex zum rostralen ventromedialen Striatum, welche dem Belohnungssystem (reward) zugeordnet werden. Die für das Arbeitsgedächtnis und das strategische Planen nötigen Konnektivitäten verlaufen vom dorsolateralen prefrontalen Kortex zu den dorsalen und rostralen Striatumanteilen. In den dorsalen und lateralen Segmenten des Striatums enden neuronale Verknüpfungen vom dorsalen und rostralen prämotorischen Kortex, die für die Beobachtung und Planung von Handlungen notwendig sind.

Die CM und PF Kerne des Thalamus besitzen ausgeprägte Konnektivitäten zum Assoziationskortex. Vom lateralen Anteil des CM bestehen umfangreiche Verbindungen zum primären motorischen und sensorischen Kortex. Die medialen Anteile des PF haben hauptsächlich Verbindungen zu limbischen Arealen wie dem ventralen Striatum. Im Gegensatz dazu sind weiter lateral gelegene intralaminäre thalamische Kerne eher mit dem

dorsolateralen Striatum verbunden, das wiederum mit kortikalen Assoziationsregionen und sensomotorischen kortikalen Arealen verbunden ist. Die ventroanterioren- und ventrolateralen thalamischen Kerne verfügen über reziproke Verbindungen zum prämotorischen, cingulären und motorischen Kortex (Haber and Calzavara, 2009).

Darüber hinaus werden in dieser Publikation reziproke Verknüpfungen zwischen den zentralen Anteilen von MD und dem lateralen und orbitalen PFC hervorgehoben, die in dem generierten Konnektom mittels Pfadanalyse nachvollzogen werden können. Reziproke Verbindungen zwischen dem primären motorischen Kortex und dem oralen Anteil des ventroposterolateralen thalamischen Kerngebiets werden ebenfalls betont und lassen sich im Konnektom wiederfinden. Ferner wird auf Verbindungen vom supplementären motorischen Kortex (Fr2) zum oralen Teil von VL hingewiesen, die im Konnektom als reziprok realisiert sind. Der caudale Abschnitt von VL besitzt im Gegensatz dazu Verbindungen zum präsupplementären und caudalen cingulären Kortex. Das von Haber and Calzavara (2009) herausgearbeitete Prinzip von reziproken kortikothalamischen und nicht-reziproken Relais-Verbindungen von kortikalen Arealen über bestimmte Regionen des CPu zu thalamischen Kernen lässt sich mit der Pfad-analytischen Methode in *neuroVIISAS* nachvollziehen.

In der Übersichtsarbeit von Parent aus dem Jahre 1990 wurde erstmals das Konzept des direkten und indirekten Pfades der Basalganglien auf der Grundlage von extrinsischen und intrinsischen Konnektivitäten vorgestellt. Diese Pfade als auch der hyperdirekte Pfad wurden auf Seite 75f auch in dem generierten Konnektom nachgewiesen. Von Parent (1990) wird hervorgehoben, dass sich das Striatum in einen sensomotorischen, assoziativen und limbischen Teil gliedert. Auch aus den hier generierten Konnektom geht hervor, dass der ventrale Anteil des Striatums ausgeprägte Konnektivitäten zum limbischen System besitzt. Auf der anderen Seite sind neuronale Projektionen vom Nc. caudatus des Primaten zu den assoziativen Anteilen des temporalen, parietalen, prefrontalen und cingulären Kortex beschrieben. Die sensomotorischen Fasern projizieren hingegen zum Putamen. Des weiteren wird noch näher auf die Efferenzen des Globus pallidus zur lateralen Habenula, zu den pedunculopontinen tegmentalen Kernen, dem ventralen- und centromedialen thalamischen Kerngebieten eingegangen (Parent, 1990).

Galvan and Smith (2011) unterscheiden Projektionen von PF und CM zum CPu (CM/PF-striatal system) von striatalen Konnektivitäten mit anderen thalamischen Gebieten. Das zuerst genannte Projektions-System wird weiter gegliedert in eine rostrale (centralmediale-, paracentrale und centrolaterale thalamische Kerngebiete) und eine caudale Gruppe (centromedianer- und parafasciculärer Thalamusanteil). Der rostrale Anteil des PF Kerns weist intensive Verbindungen zum ventralen Striatum (limbischen System) auf, während die caudalen und dorsolateralen Anteile von PF zum CPu projizieren und den assoziativen Teil des Striatums ausmachen. Ferner werden Konnektivitäten zwischen dem sensorimotorischen Striatum („post-commissural putamen“) und dem medialen Anteil von CM abgegrenzt. Der laterale Anteil projiziert zum primär motorischen Kortex.

Das menschliche Konnektom wird u.a. intensiv von Olaf Sporns (Sporns et al., 2011a, b; Sporns, 2012) und Patric Hagmann (Hagmann et al., 2007) untersucht. Hier wird insbesondere die nichtinvasive Magnetresonanztomographie im Gegensatz zur Tract-Tracing Methodik angewendet. Inzwischen werden konnektionale Komponenten der menschlichen Basalganglien mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie (DTI) untersucht. So wurden neuronale Projektionen vom Thalamus zum frontalen Kortex bzw. prefrontalen Kortex *in vivo* nachgewiesen (Kamali et al., 2010).

4.5 Alleinstellungsmerkmale der Konnektomanalyse der Basalganglien

Über den Aufbau und die Funktion der Basalganglien und ihrer Kerngebiete liegen zahlreiche Publikationen vor. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde jedoch noch keine umfassende Konnektom-Generierung und -Analyse bei der Ratte durchgeführt. Es sind lediglich Übersichtsarbeiten verfügbar, die jedoch wie oben gezeigt nur Teilaspekte der Konnektivität der Basalganglien untersuchen. Mit der vorliegenden Dissertation wurde ein intrinsisches Konnektom der Basalganglien mit wichtigen extrinsischen konnektionalen Komponenten für einen Organismus erstellt, der am häufigsten für neuroanatomische Tract-Tracing Studien verwendet wird. Die komplexe Analyse (Matrizen, globale und lokale Parameter, Motive, multivariante Statistik) eines (1) bilateralen und (2) hierarchischen Konnektoms ist bislang nur mit dem generisch-integrativen Ansatz von *neuroVIISAS* möglich. Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit ist die Untersuchung der konnektionalen Unterschiede ipsi- und kontralateraler Gebietsfilterungen. Bislang reduzierten sich die Auswertungen zu Konnektivitäten nur auf ipsilaterale Hirnareale (Kamper, 2004). Darüber wurden sämtliche im Ergebnisteil und dem Anhang abgebildete Visualisierungen mit *neuroVIISAS* erzeugt. Außerdem sind mit Hilfe des Programms parallelisierte (multithreading) Vergleiche mit optimierten (gerichteten) Zufallsnetzwerken realisierbar. Schließlich wurden metrische multidimensionale Skalierung (MDS) und die Hauptkomponentenanalyse (Principal-component-analysis, PCA) verwendet, um die konnektionalen Eigenschaften der einzelnen Knoten zueinander auszuwerten.

4.6 Ausblick

Weitere Komponenten wie Hippocampus, Kleinhirn, Großhirnrinde und peripheres Nervensystem des Konnektoms der Ratte würden wichtige Daten zur Vervollständigung des Konnektomprojektes zur Verfügung stellen. Lokale Schaltkreise und die Berücksichtigung von Kollateralen in der quantitativen graphentheoretischen Analyse wären ebenfalls von großer Bedeutung. Eine weitere interessante Auswertungsmöglichkeit wäre die Verarbeitung von exzitatorischen und inhibitorischen Effekten einzelner Kerngebiete auf ihre Projektionszielgebiete. Allerdings ist diesbezüglich der Informationsgehalt in den Tract-Tracing-Publikation begrenzt. Diskutiert werden könnte auch den Diffusionseffekt von

Tracer-Injektionen in den Adjazenzmatrizen zu modellieren. Topographische Verbindungsgewichte direkter Nachbargebiete um eine zentrale injizierte Region könnten mittels der Gauss-Funktion gewichtet werden. Auch die Distanzmatrix könnte, mit Euklidischen Distanzen berechnet werden, für die Gebiete, deren Konturen bekannt sind und geschätzt werden für Gebiete ohne Konturen.

Daneben ist es auch vorstellbar Simulationen mit Konnektomdaten durchzuführen. Mit Hilfe dynamischer Modelle ist es möglich Ausfälle einzelner Kerngebiete nachzuahmen, um die Behinderung des Informationsflusses zu veranschaulichen und damit die Entstehung spezifischer Krankheiten zu erklären (Läsionssimulationen). Außerdem ist es vorstellbar zufällig gewichtete Graphen zu erstellen und diese mit realen Netzwerken in Simulationen zu vergleichen.

4.7 Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit

In der Einleitung wurden Fragen formuliert, die an dieser Stelle als Ergebnis der durchgeführten Auswertungen beantwortet werden.

1. Wie viele Verbindungen des intrinsischen und extrinsischen Basalganglien Konnektoms sind bislang beschrieben worden?

Das BG1-Netzwerk mit den kanonischen motorischen Gebieten der Basalganglien besteht aus 10 Gebieten bzw. Knoten, die durch 56 Kanten miteinander verbunden sind. Das bilaterale BG1-Netzwerk besteht u.a. aus 38 kontralateralen Verbindungen. In dem ipsilateralen BG1-Netzwerk gibt es 1542 ipsi- und kontralaterale Afferenzen von und 1869 ipsi- und kontralaterale Efferenzen zu extrinsisch gelegenen Regionen.

Das BG2-Netzwerk besteht aus 25 Knoten, die mit 304 Kanten verbunden sind. Das bilaterale BG2-Netzwerk besitzt 264 kontralaterale Verbindungen. Dem gegenüber stehen 5842 ipsi- und kontralaterale Afferenzen von und 3406 ipsi- und kontralaterale Efferenzen zu extrinsisch gelegenen Kerngebieten.

2. Welche ipsi- und kontralateralen Verbindungen der Basalganglien sind in dem Konnektom vorhanden?

Im BG1-Netzwerk sind 349 kontralaterale und 1193 ipsilaterale extrinsische Afferenzen realisiert. 529 kontralaterale und 1340 ipsilaterale extrinsische Efferenzen sind in BG1 vorhanden. Im BG2-Netzwerk finden sich 2081 kontralaterale und 3761 ipsilaterale extrinsische Afferenzen. 1101 kontralaterale und 2305 ipsilaterale extrinsische Efferenzen lassen sich in BG2 bestimmen.

3. Welche intrinsischen und extrinsischen Konnektivitäten der Basalganglien dominieren hinsichtlich ihrer Projektionsgewichte?

Bezüglich ihres Projektionsgewichtes dominieren bei den intrinsischen Konnektivitäten die Projektionen vom Striatum zur Substantia nigra (pars compacta und pars reticulata). Des Weiteren ist die Verbindung von AGI zu VL ebenfalls sehr stark ausgebildet. Die meisten extrinsischen Projektionen (Efferenzen) von den Basalganglien haben ihren Ursprung in den Kernen AGI, AGm, MRF, VTA und SNR.

4. Können die drei in der Literatur beschriebenen Wege (hyperdirekt, direkt, indirekt) auch in dem Konnektom der Basalganglien identifiziert werden?

Nach umfangreicher Literaturlauswertung lassen sich alle drei Pfade durch diverse antero- und retrograde Experimente belegen. Dies zeigt einen hohen Grad an Reziprozität und demonstriert so eine hohe Bedeutung fürs Netzwerk. Darüber hinaus beträgt das mittlere Gewicht der angesprochenen Wege 2,5, was einer großen Verbindungsintensität entspricht.

5. Existieren alternative Routen durch die Basalganglien, die parallel zu den drei bekannten Wegen verlaufen?

Neben den drei Hauptpfaden haben sich für die Projektion von AGI zu CPu beispielsweise als alternative Umschaltstationen AGm und SN ergeben. Des Weiteren werden bei der Projektion von CPu zu MGP einige Konnektivitäten in SNR, STh und SNC umgeschaltet. Speziell beim indirekten Weg wurden bei der Projektion von CPu zu LGP auch Umschaltungen in SNC, STh und VTA beobachtet. Alle hier genannten Alternativwege verfügen über große mittlere Verbindungsgewichte um 3.

6. Wie stark wird das Konnektom der Basalganglien geändert, wenn die Substantia nigra pars compacta aus dem Netzwerk entfernt wird?

Mit der Vulnerabilitätsanalyse wurde gezeigt, dass die Entfernung der Substantia nigra pars compacta nur geringfügige Auswirkungen auf die Netzintegrität hat.

5 Literaturverzeichnis

Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12: 366-375.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9: 357-381.

Alexander GE, Crutcher ME (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13: 266-271.

Alves RV, Asfora WT (2011) Deep brain stimulation for Dejerine-Roussy syndrome: case report. *Minim Invasive Neurosurg.* 54: 183-186.

Axer M, Amunts K, Grassel D, Palm C, Dammers J, Axer H, Pietrzyk U, Zilles K (2011) A novel approach to the human connectome: ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage* 54: 1091-1101.

Baev KV, Greene KA, Marciano FF, Samanta JE, Shetter AG, Smith KA, Stacy MA, Spetzler RF (2002) Physiology and pathophysiology of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops: theoretical and practical aspects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 771-804.

Bailey P, De Barenne JCD, Garol HW, McCulloch WS (1940) Sensory cortex of chimpanzee. *J Neurophysiol* 3: 469-485.

Bailey P, von Bonin H (1951) *The isocortex of man*. Urbana, University of Illinois Press.

Baldock RA, Burger A (2008) Anatomical Ontologies: Linking Names to Places in Biology. In: Burger A, Davidson D, Baldock R (Hrsg.) (2008) *Anatomy Ontologies for Bioinformatics*. Computational Biology Series 6: 197-211. DOI: 10.1007/978-1-84628-885-2_10.

Barabási AL, Bonabeau E (2004) Skalenfreie Netze. *Spektrum der Wissenschaft* Juli 2004: 62-69.

Basser PJ, Özarslan E (2009) Introduction to diffusion MR. In: Johansen-Berg H, Behrens TE (Hrsg.) (2009) *Diffusion MRI - From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Academic Press, 3-10.

Bentivoglio M, Morelli M (2005) The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. In: Björklund A, Hökfelt T (Hrsg.) *Handbook of chemical neuroanatomy*. Volume 21: Dopamine, S. 1-107, Elsevier, Amsterdam.

Björklund A, Lindvall O (1984) Dopamine-containing systems in the CNS. In: Björklund A, Hökfelt T (Hrsg.) *Handbook of chemical neuroanatomy*. Volume 2: Classical transmitters in the CNS, Part 1, S. 102-108, Elsevier, Amsterdam.

Bosch C, Mailly P, Degos B, Deniau JM, Venance L (2012) Preservation of the hyperdirect pathway of basal ganglia in a rodent brain slice. *Neuroscience* 215: 31-41.

- Bota M, Dong HW, Swanson LW (2012). Combining collation and annotation efforts toward completion of the rat and mouse connectomes in BAMS. *Front. Neuroinform.* 6: 2
- Bowden DM, Dubach M (2005) Neuroanatomical Nomenclature and Ontology. In: Koslow SH, Subramaniam S (Hrsg.) (2005) *Databasing the Brain*. Wiley-Liss: 27-45.
- Bowden DM, Dubach M, Park J (2007) Creating Neuroscience Ontologies. In: Crasto CJ (Hrsg.) (2007) *Neuroinformatics (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press, Totowa 401: 67-87.
- Brett-Green B, Fifkova E, Larue DT, Winer JA, Barth DS (2003) A multisensory zone in rat parietotemporal cortex: intra- and extracellular physiology and thalamocortical connections. *J Comp Neurol* 460: 223-237.
- Brodal A (1981) *Neurological anatomy*. Oxford University Press, 3. Aufl.. New York, Oxford. S. 183, 264, 271.
- Brookhart JM, Mountcastle VB (1981) *Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System. Volume 2: Motor Control. Part 2*. American Physiological Society, Williams & Wilkins Company, Baltimore, Maryland.
- Burns G (1997) *Neural connectivity of the rat: Theory, methods and applications*. Dissertation, Magdalen College, Oxford.
- Callaway EM, Katz LC (1993) Photostimulation using caged glutamate reveals functional circuitry in living brain slices. *Proc Natl Acad Sci* 90: 7661-7665.
- Cajal, SYR (1909) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Vol. 2. S. 504-515. Paris: Maloine.
- Cebrian C, Parent A, Prensa L (2005) Patterns of axonal branching of neurons of the substantia nigra pars reticulata and pars lateralis in the rat. *J Comp Neurol* 492: 349-369.
- Cho RH, Segawa S, Mizuno A, Kaneko T (2004) Intracellularly labeled pyramidal neurons in the cortical areas projecting to the spinal cord. I. Electrophysiological properties of pyramidal neurons. *Neurosci Res* 50:381-394.
- Chung JR, Sung C, Mayerich D, Kwon J, Miller DE, Huffman T, Keyser J, Abbott LC, Choe Y (2011) Multiscale exploration of mouse brain microstructures using the knife-edge scanning microscope brain atlas. *Front Neuroinform* 5: 29.
- Chung K, Wallace J, Kim SY, Kalyanasundaram S, Andalman AS, Davidson TJ, Mirzabekov JJ, Zalocusky KA, Mattis J, Denisin AK, Pak S, Bernstein H, Ramakrishnan C, Grosenick L, Gradinaru V, Deisseroth K. Chung K, Wallace J, Kim SY, Kalyanasundaram S, Andalman AS, Davidson TJ, Mirzabekov JJ, Zalocusky KA, Mattis J, Denisin AK, Pak S, Bernstein H, Ramakrishnan C, Grosenick L, Gradinaru V, Deisseroth K (2013) Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature*. doi: 10.1038/nature12107. [Epub ahead of print]
- Da Fortuna Costa L, Rodrigues FA, Hilgetag CC, Kaiser M (2009) Beyond the average: Detecting global singular nodes from local features in complex networks. *EPL* 87: 18008.

de la Cruz-Cosme C, Márquez-Martínez M, Hamad-Cueto O, Rodríguez-Bailón I, Heras-Pérez JA, Romero-Acebal M (2009) Déjerine-Roussy syndrome of an ischaemic origin in an adolescent with patent foramen ovale. *Rev Neurol* 49:21-24.

Degos B, Deniau J-M, Cam JL, Maily P, Maurice N (2008) Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *Eur J Neurosci* 27: 2599-2610.

DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13: 281-285.

Deniau JM, Kita H, Kitai ST (1992) Patterns of termination of cerebellar and basal ganglia efferents in the rat thalamus. Strictly segregated and partly overlapping projections. *Neurosci Lett* 144: 202-206.

Dusser de Barenne JG, McCulloch WS (1938) Functional organization in the sensory cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 1: 69-85.

Dusser de Barenne JG, McCulloch WS (1939) Physiological delimitation of neurones in the central nervous system. *Am J Neurophysiol* 127: 621-628.

Echtermeyer C, da Fontoura Costa L, Rodrigues F, Kaiser M (2011) Automatic Network Fingerprinting through Single-Node Motifs. *PLoS ONE* 6: e15765.

Erzurumlu RS, Jhaveri S (1992) Emergence of connectivity in the embryonic rat parietal cortex. *Cereb Cortex*. 2: 336-352.

Estrada E, Hatano N (2008) Communicability in complex networks. *Phys Rev E* 77: 036111.

Farber IC, Grinvald A (1983) Identification of presynaptic neurons by laser photostimulation. *Science* 222: 1025-1027.

Felleman DJ, Van Essen DC (1991) Distributed hierarchical processing in primate visual cortex. *Cereb Cortex* 1: 1-47.

Fink RP, Heimer L (1967) Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain Res* 4: 369-374.

Frank MJ (2011) Computational models of motivated action selection in corticostriatal circuits. *Curr Opin Neurobiol* 21: 381-386.

Galvan A, Smith Y (2011) The primate thalamostriatal systems: Anatomical organization, functional roles and possible involvement in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 1: 179-189.

Galazo MJ, Martinez-Cerdeno V, Porrero C, Clasca F (2008) Embryonic and postnatal development of the layer I-directed ("matrix") thalamocortical system in the rat. *Cereb Cortex* 18: 344-363.

Gerhard S, Daducci A, Lemkaddem A, Meuli R, Thiran J and Hagmann P (2011). The connectome viewer toolkit: an open source framework to manage, analyze and visualize connectomes. *Front Neuroinform* 5: 3.

- Geerling JC, Mettenleiter TC, Loewy AD (2006) Viral tracers for the analysis of neural circuits. In: Zaborszky L, Wouterlood FG, Lanciego JL (Hrsg.) (2006) Neuroanatomical Tract-Tracing 3, Molecules, Neurons, and Systems. S. 263-303, Springer.
- Gerfen CR (2004) Basal Ganglia. In: Paxinos G (Ed.) The rat nervous system. 3rd Ed. Elsevier USA: 455-508.
- Gerfen CR, Bolam JP (2010) The neuroanatomical organization of the basal ganglia. In: Hrsg.: Steiner H, Tseng KY, Handbook of basal ganglia structure and function. Academic Press, London.
- Gittis AH, Nelson AB, Thwin MT, Palop JJ, Kreitzer AC (2010) Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *J Neurosci.* 30:2223-2234.
- Groenewegen H, Wright C, Uylings H (1997) The anatomical relationships of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *J Psychopharmacol* 11: 99-106.
- Groenewegen HJ, Witter MP (2004) Thalamus. In: Paxinos G (Ed.) The rat nervous system. 3rd Ed. Elsevier USA: 407-453.
- Haber SN, Calzavara R (2009) The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull* 78: 69-74.
- Hagmann P (2005) From Diffusion MRI to Brain Connectomics. Dissertation, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.
- Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, Thiran P, Wedeen VJ, Meuli R, Thiran JP (2007) Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PLoS One* 2: e597.
- Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Gerhard S, Grant PE, Wedeen V, Meuli R, Thiran JP, Honey CJ, Sporns O (2010) MR connectomics: Principles and challenges. *J Neurosci Methods* 194: 34-45.
- Hauber W (1998) Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Prog Neurobiol* 56: 507-540.
- Hayworth KJ, Kasthuri N, Schalek R, Lichtman JW (2006) Automating the collection of ultrathin serial sections for large volume TEM reconstructions. *Microsc Microanal* 12: 86-87.
- Humphries MD, Gurney K. (2008) Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence. *PLoS One* 3(4): e0002051.
- Huntington G (1872) On Chorea. *Med Surg Rep Phil* 26: 317-321.
- Hu B, Senatorov V, Mooney D (1994) Lemniscal and non-lemniscal synaptic transmission in rat auditory thalamus. *J Physiol.* 479: 217-231.
- Joel D, Weiner I (2000) The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 96: 451-474.

- Johansen-Berg H, Behrens TE (Hrsg.) (2009) Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Academic Press.
- Jones EG (2007) The thalamus. Bde. 1 und 2, 2. Aufl., Cambridge University Press.
- Kamali A, Kramer LA, Hasan KM (2010) Feasibility of prefronto-caudate pathway tractography using high resolution diffusion tensor tractography data at 3T. *J Neurosci Methods*, 191: 249-254.
- Kamper L (2004) Analyse und Computersimulation der Organisation und funktionellen Bedeutung thalamo-präfrontaler Projektionen. Medizinische Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science. McGraw-Hill Medical, 4. Aufl..
- Kaiser M (2011) A tutorial in connectome analysis: topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage* 57: 892-907.
- Kaiser M, Martin R, Andras P, Young MP (2007) Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *Eur J Neurosci* 25: 3185-3192.
- Kawaguchi Y (1997) Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res* 27: 1-8.
- Klee MR, Shirasaki T, Nakaye T, Akaike N, Melikov EN (1992) Interaction of strychnine and bicuculline with GABA- and glycine-induced chloride currents in isolated CA1 neurons. In: *Epilepsy and Inhibition*. Speckmann EJ, Gutnick MJ. München, Urban & Schwarzenberg: 93-106.
- Kleinberg JM (1999) Authoritative sources in a hyperlinked environment. *J ACM* 46: 604-632.
- Knook HL (1965) The fibre-connections of the forebrain: a critical review of the hodology of the telencephalon and diencephalon with the adjacent mesencephalon, especially with regard to the basal ganglia, based on acute and chronic experiments in the rat. Assen, The Netherlands: Van Gorcum & Comp.
- Köbber C, Apps R, Bechmann I, Lanciego JL, Mey J, Thanos S (2000) Current concepts in neuroanatomical tracing. *Prog Neurobiol* 62: 327-351.
- Kötter R, Reid AT, Krumnack A, Wanke E, Sporns O (2007) Shapley Ratings in Brain Networks. *Front Neuroinf* 1:2.
- Kristensson K, Olsson Y (1971a) Uptake and retrograde transport of peroxidase in hypoglossal neurons. Electron microscopical localization in the neuronal perikaryon. *Acta Neuropathol* 19: 1-9.
- Kristensson K, Olsson Y (1971b) Retrograde axonal transport of protein. *Brain Res* 29: 363-365.

- Kristensson K, Olsson Y, Sjöstrand J, (1971) Axonal uptake and retrograde transport of exogenous proteins in the hypoglossal nerve. *Brain Res* 32: 399–406.
- Krout K, Belzer R, Loewy A (2002) Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 448: 53-101.
- Krywkowski P, Jacobowitz DM, Lamour Y (1995) Calretinin-containing pathways in the rat forebrain. *Brain Res* 705: 273-294.
- Künzle H (2009) Tracing thalamo-cortical connections in tenrecA further attempt to characterize poorly differentiated neocortical regions, particularly the motor cortex. *Brain Res.* 1253: 35-47.
- Kuter K, Kolasiewicz W, Gołombiowska K, Dziubina A, Schulze G, Berghauzen K, Wardas J, Ossowska K (2011) Partial lesion of the dopaminergic innervation of the ventral striatum induces "depressive-like" behavior of rats. *Pharmacol Rep* 63: 1383-1392.
- Lechner J, Leah JD, Zimmermann M (1993) Brainstem peptidergic neurons projecting to the medial and lateral thalamus and zona incerta in the rat. *Brain Res* 603: 47-56.
- Leergaard TB, Hilgetag CC, Sporns O (2012) Mapping the connectome: multi-level analysis of brain connectivity. *Front Neuroinform* 6: 14.
- Lewy GH (1942) Historical introduction. In: *The basal ganglia and their diseases*, Res. Publ., *Ass Nerv Ment Dis* 21: 1-20.
- Lichtman JW, Livet J, Sanes JR. (2008) A technicolour approach to the connectome. *Nat Rev Neurosci* 9: 417-422.
- Lima-Mendez G, van Helden J (2009) The powerful law of the power law and other myths in network biology. *Mol BioSyst* 5: 1482-1493.
- Livet J, Weissman TA, Kang H, Draft RW, Lu J, Bennis RA, Sanes JR, Lichtman JW (2007) Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature* 450: 56-62.
- Loewy AD (1998) Viruses as transneuronal tracers for defining neural circuits. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 679-684.
- Marani E, Heida T, Lakke EAJF, Usunoff KG (2008) The subthalamic nucleus. Part I: development, cytology, topography and connections. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 198: 1-113.
- Marcus DS, Harwell J, Olsen T, Hodge M, Glasser MF, Prior F, Jenkinson M, Laumann T, Curtiss SW, Van Essen DC (2011) Informatics and data mining tools and strategies for the human connectome project. *Front Neuroinform.* 5: 4.
- McCormick BH (2002) Brain tissue scanner enables brain microstructure surveys. *Neurocomputing* 44: 1113-1118.

- McCormick BH, Koh W, Choe Y, Abbott LC, Keyser J, Mayerich D, Melek Z, Doddapaneni P (2004) Construction of anatomically correct models of mouse brain networks. *Neurocomputing*, 58-60: 379-386.
- McCormick DA (2010) Thalamocortical Networks. In: Shepherd G, Grillner S, *Handbook of Brain Microcircuits*, S. 87-97, Oxford University Press.
- Miller R (2008) *A theory of the basal ganglia and their disorders*. CRC Press, Boca Raton.
- Moldrich RX, Pannek K, Hoch R, Rubenstein JL, Kurniawan ND, Richards LJ (2010) Comparative mouse brain tractography of diffusion magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 51: 1027-1036.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 43: 111-117.
- Nauta WJH, Gygax PA (1954) Silver impregnation of degenerating axons in the CNS. A modified technique. *Stain Technol* 29: 91-93.
- Nauta HJ, Pritz MB, Lasek RJ (1974) Afferents to the rat caudoputamen studied with horseradish peroxidase. An evaluation of retrograde neuroanatomical research method. *Brain Res* 67: 219-238.
- Newman MEJ (2012) *Networks. An Introduction*. Oxford University Press, Oxford.
- Nieuwenhuys R, Ten Donkelaar HJ, Nicholson C (1998) *The central nervous system of vertebrates*. Volume 3, S. 1903ff. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New-York.
- Oertel WH, Deuschl G, Poewe W (2011) *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Thieme, Stuttgart.
- Palm C, Axer M, Grassel D, Dammers J, Lindemeyer J, Zilles K, Pietrzyk U, Amunts K (2010) Towards Ultra-high resolution fibre tract mapping of the human brain – Registration of polarised light images and reorientation of fibre vectors. *Front Hum Neurosci* 23: 4-9.
- Parent A (1986) *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. Wiley, New York.
- Parent A (1990) Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 13: 254-258
- Parkinson J (1817) *An Essay on the shaking palsy*. London.
- Peschanski M, Besson JM. (1987) Structural alteration and possible growth of afferents after kainate lesion in the adult rat thalamus. *J Comp Neurol* 258: 185-203.
- Philipp K (2012) *Das Amygdala Konnektom der Ratte*. Medizinische Dissertation. Universität Rostock.
- Pitkänen A (2000) Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: Aggleton JP (Hrsg) *The amygdala: a functional analysis*. Oxford, 31-115.

- Prescott TJ, Gurney K, Redgrave P (2003) Basal Ganglia. In: Arbib MA (Ed.) The handbook of brain theory and neural networks. 2. Aufl., MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Ray JP, Russchen FT, Fuller TA, Price JL (1992) Sources of presumptive glutamatergic/aspartatergic afferents to the mediodorsal nucleus of the thalamus of the rat. *J Comp Neurol* 320: 435-456.
- Rehkämper G, Necker R, Nevo E (1994) Functional anatomy of the thalamus in the blind mole rat *Spalax ehrenbergi*: an architectonic and electrophysiologically controlled tracing study. *J Comp Neurol* 347: 570-584.
- Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, Stam CJ (2007) The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol* 118: 2317-2331.
- Rogers RD, Baunez C, Everitt BJ, Robbins TW (2001) Lesions of the medial and lateral striatum in the rat produce differential deficits in attentional performance. *Behav Neurosci*. 115: 799-811.
- Rubinov M, Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52: 1059-1069.
- Schmitt O, Eipert P (2012) neuroVIISAS: Approaching Multiscale Simulation of the Rat Connectome. *Neuroinformatics* 10: 243-267.
- Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Kettlitz R, Fuellen G, Wree A (2012a) The intrinsic connectome of the rat amygdala. *Front Neural Circuits* 6: 81.
- Sharp FR, Gonzalez MF, Morgan CW, Morton MT, Sharp JW (1988) Common fur and mystacial vibrissae parallel sensory pathways: 14 C 2-deoxyglucose and WGA-HRP studies in the rat. *J Comp Neurol*. 270: 446-469.
- Smith Y, Raju D, Nanda B, Pare J-F, Galvan A, Wichmann T (2009) The thalamostriatal systems: Anatomical and functional organization in normal and parkinsonian rats. *Brain Res Bull* 78: 60-68.
- Smith Y, Galvan A, Raju D, Wichmann T (2010) Anatomical and functional organization of the thalamostriatal systems. In: Hrsg.: Steiner H, Tseng KY, Handbook of basal ganglia structure and function. Academic Press, London.
- Sohn Y, Choi MK, Ahn YY, Lee J, Jeong J (2011) Topological cluster analysis reveals the systemic organization of the *Caenorhabditis elegans* connectome. *PLoS Comput Biol* 7: e1001139.
- Somogyi P, Bolam JP, Totterdell S, Smith AD (1981) Monosynaptic input from the nucleus accumbens--ventral striatum region to retrogradely labelled nigrostriatal neurones. *Brain Res* 217: 245-263.
- Sporns O (2011a) The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci* 1224: 109-125.
- Sporns O (2011b) Networks of the brain. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London.

Sporns O (2012) *Discovering the human connectome*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London.

Squire LR (2008) *Fundamental neuroscience*. Elsevier Academic Press, 3. Aufl..

Steiner H, Tseng K (2010) *Handbook of basal ganglia structure and function*. In: Hrsg.: Steiner H, Tseng KY, *Handbook of basal ganglia structure and function*. Academic Press, London.

Stephan KE, Zilles K, Kötter R (2000) Coordinate-independent mapping of structural and functional data by objective relational transformation (ORT). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355: 37–54.

Stephan KE, Kamper L, Bozkurt A, Burns GA, Young MP, Kötter R (2001) Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356: 1159–1186.

Stephan KE (2003) *Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns*. Medizinische Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Stephan KE (2004) *Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns*. Medizinische Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Stevens AA, Tappon SC, Garg A, Fair DA (2012) Functional brain network modularity captures inter- and intra-individual variation in working memory capacity. *PLoS One* 7: e30468.

Streit P, Knecht E, Cuenod M (1979) Transmitter-specific retrograde labeling in the striato-nigral and raphe-nigral pathways. *Science* 205: 206-308.

Swanson LW (2000) Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res* 886: 113-164.

Sugar J, Witter MO, van Strien NM, Cappaert BL (2011) The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Front Neuroinf* 5: 7.

Takada M, Li ZK, Hattori T. (1987) A note on the projections of pars compacta neurons within pars reticulata of the substantia nigra in the rat. *Brain Res Bull* 18: 285-290.

Thanos S (1997) Neurobiology of the regenerating retina and its functional reconnection with the brain by means of peripheral nerve transplants in adult rats. *Surv Ophthalmol* 42 Suppl 1: S5-S26.

Thompson RH, Swanson LW (2010) Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 15235-15235.

Varshney LR, Chen BL, Paniagua E, Hall DH, Chklovskii DB (2011) Structural properties of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network. *PLoS Comp Biol* 7: e1001066.

Vlachos I, Aertsen A, Kumar A (2012) Beyond statistical significance: implications of network structure on neuronal activity. *PLoS Comput Biol.* 8: e1002311.

Voorn P, Vanderschuren LJMJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CMA (2004) Putting a spin on the dorsal–ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* 27: 468-474.

Walker AE (1938). *The Primate Thalamus*. Chicago, University of Chicago Press.

White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S (1986). The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Phil Trans Royal Soc B* 314: 1–340.

Willis T (1664) *Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus*. Amsterdam.

Wilson SAK (1912) An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. *Brain* 36: 427-492.

Yip A, Horvath S (2007) Gene network interconnectedness and the generalized topological overlap measure. *BMC Bioinformatics* 8: 22.

Young MP (1992) Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature* 358: 152-155.

Zaborsky L, Wouterlood FG, Lanciengo JL (2006) *Neuroanatomical tract-tracing 3. Molecules, neurons and systems*. Springer, Singapur.

6 Tabellen- und Bildanhang

Tabelle 19: Tract Tracing Substanzen, die in den ausgewerteten Artikeln verwendet wurden.

<i>Abkürzung</i>	<i>Tracing Substanz</i>	<i>Transportrichtung</i>
ADE	[³ H]adenosine	retrograd
AF	Alexa Fluor nonconjugated	retrograd
AF-CTB	Alexa Fluor conjugated CTB	retrograd
AMM	C14 labelled Aminoacid mix	anterograd
ASP	D-[³ H]aspartate	retrograd
BDA 3k / BD	Biotinylated Dextran Amine 3000 MW	retrograd
BDA10k / BD	Biotinylated Dextran Amine 10000 MW = Dextran Biotin	anterograd
BIO	Biocytin	anterograd/retrograd
BIS	Bisbenzamide	retrograd
B-WGA	Biotin-wheat germ agglutinin	retrograd
CHOL	[³ H]Choline	retrograd
CLC	Cobaltic lysine complex	anterograd
COL	Coumarin latex spheres	retrograd
CT, CTX, CTB, CTb	Cholera toxin subunit B	retrograd
CT-HRP	Cholera toxin subunit B conjugated with horseradish peroxidase	anterograd/retrograd
CTB488	Cholera toxin subunit B conjugated with Alexa 488	retrograd
CVS	Challenge virus strain of rabies virus	retrograd
DA3kDA	Dextran amin 3000 Mw	anterograd
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol	retrograd
DiA	4-(4-(dihexadecylamino)styryl)-N-methylpyridiniumiodide	retrograd
DiI	Lipophilic carbocyanine tracer	anterograd
DIL	Diocetadecyl-3,3,3,3-tetramethylindocarbocyanine perchlorat	anterograd/retrograd
DR	Doxorubicin = Adriamycin (neurotoxic antibiotic)	retrograd
DTX	Dextran tetramethyl-rhodamine	anterograd
DY	Diamidino Yellow	retrograd
EB	Evans Blue	retrograd
FB	Fast blue	retrograd
FCM	Fluorescein-coated microspheres	retrograd
FDA	Dextran amin conjugated fluorescein	anterograd
FE	Fluoro-Emerald	retrograd
FG	Fluorogold	retrograd
FGr, FL-Gr	Fluoro-Green	retrograd
FR, FL-Re	Fluoro-Red	retrograd
FLB	Fluorescein labeled latex beads, Fluorescent latex microspheres	retrograd
FITC	Fluorescein-isothiocyanate conjugated microspheres	retrograd
FRub	Fluoro-Ruby	anterograd/retrograd
GAB	[³ H]GABA	retrograd
GB	Granular Blue	retrograd
GLY	[³ H]Glycin	retrograd
GOLD	Colloquial gold	retrograd
HRP	Horseradish peroxidase	retrograd
HRP-lectin	Horseradish peroxidase lectin	retrograd
ID	Iron dextran	retrograd
LEU	[³ H]Leucin	anterograd
[³ H]MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	retrograd
MIX	[³ H]Prolin -[³ H]Leucin -[³ H]Lysine	anterograd
MN2Cl	Mangan Chlorid	anterograd
MR	Micro Ruby = Mini Ruby	retrograd
NB	Neurobiotin	anterograd/retrograd
[¹²⁵ I]NT	Tyr3-Neurotensin	retrograd
NY	Nuclear yellow	retrograd
PRI	Primuline	retrograd
PI	Propidium iodide	retrograd
PHA-L	Phaseolus vulgaris leukoagglutinin	anterograd
PHA-P	Phaseolus vulgaris leukoagglutinin P-Form	anterograd
PHA-E	Phaseolus vulgaris leukoagglutinin E-Form	anterograd
PRO	[³ H]Prolin = tritiated prolin	anterograd
PROLEU	[³ H]Prolin and [³ H]Leucin mixture	anterograd
[³ H]Pro,Leu,Lys,Hist,Tyro	3H-cocktail	anterograd

RB	Rhodamine-labeled latex beads (Luma-Fluor), Rhodamine-labeled fluorescent latex microspheres	retrograd
ReB	RetroBeads	retrograd
RCM	Rhodamine-coated microspheres	retrograd
RDA	Rhodamine-dextran-amine, Rhodamine-conjugate dextran	anterograd/retrograd
RFL	Radiofrequency lesion	anterograd
RHO-D	D"(tetramethylrhodamine-dextran)	anterograd
RHO-L	Rhodamine latex sphere, Rhodamine latex microspheres (Lumafluor)	retrograd
SEL	Selenium tracing	retrograd
SITS	4-acetamido-4-isothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid	retrograd
SOSE	Sodium selenium (Na ₂ SeO ₃)	retrograd
TB	True Blue	retrograd
TMR-DA	Tetramethylrhodamine dextran amine	retrograd
TRITC	Tetramethylrhodamine isothiocyanate conjugated microspheres	retrograd
VASO	Vasopressin efferents of SCh and Pa	anterograd
WGA-HRP	Wheat germ agglutinin horseradish peroxidase	retrograd
WGA-Au-HRP	Wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase coupled with gold	retrograd

Tabelle 20: Zusammenstellung typischer Wichtungs-Begriffe (Verbindungsgewichte) ausgewerteten Tract-Tracing Publikationen und deren semiquantitative Kodierung. BG: Background.

0	0,5	1	2	3	4
absence of terminal labeling	few faintly labeled	a few labeled	an accumulation of	a significant number of	a very large number of
absent	few, if any, labeled cells	a number of	an appreciable number	clearly visible at lower power magnification	dense collection of
almost free of label	extremely lightly	a small path of labeling	certain number	clumps of labeled fibers	extremely intense
clearly tend to avoid	just greater BG	conspicuous	fair projection	considerable number of	heavy localised clumps of innervation
completely free of labeled cells	minimal	did not projects strongly	labelled cells are prominent	crowded with terminal-like labeling	numerous intensely labelled
devoid of labeled fibers	much lighter	diffuse projections	mid level	dense fields of	very dense
devoid of reaction product	occasionally	diffusely distributed	moderate	dense labeling	strikingly dense
largely devoid of fibers	occasional labbeled	discrete collection of	moderately dense	especially prominent	
largely free of innervation	only sparsely	discrete population of labeled cells	moderately heavy	extensive labeling	
negligible	rare	disperse fibers	moderate proportion of labeled	fibers are very concentrated	
negligible quantity of labeled cells	receive very little label	distinct groups of neurons	relative significantly	fibers heavily fill	
neither injection site produced sign. labeling	relative free of label	few	several labeled	filled with densely labeled cells	
nil	scant	few scattered	their numbers are more modest	heaviest terminal labeling	
no labeling	scanty innervated	gave rise to less labeling		heavy labeled	
remains void of labelled fibers	some disperse fibers	label was seen in patches		high density	
totally unlabelled	very light	label was reliably found		high concentration of terminals	
unlabeled	very lightly	light density of		high proportion of labeled neurons	
	very little fiber labelling	light projection		important contingent	
	very minor labeling	lightly labeled		impressive number of	
	very modest	limited number of		intense terminal label	
	very rarely	low		labeled fibrs were concentrated	
	very sparse	minor projection		labelling was strong	
	very scarce	modest projection		large numbers of	
		occasional labbeled		large proportion of labeled neurons	
		only a minor portion		many intensively labeled	
		paucity of stained elements		massive input	
		relatively few		most numerous	
		scant		most richly supplied area	
		scarce		much greater density	
		scattered		numerous labeled	
		significant contralateral label		produced pronounced labeling	
		slightly more pronounced		produce substantial numbers of	
		smal sliver show terminal labeling		profuse axonal labeling	
		small number of		prominent accumulation of	
		small population of lightly neurons		prominent aggregation	
		some		prominent axonal labeling	
		some disperse labeling		prominent group of labeled cells	
		some labeled		prominent terminal field	
		sometimes		prominent terminal-like	
		sparse		relative high density of	
		weak		relative numerous	
		weak axonal label		relative prominent collection of labeled cells	
				relative prominent labeling	
				rich source	
				richly supplies efferents	
				significant portion	
				sizable numbers of neurons	
				strong bundle of	
				strong labeling was	
				substantial number of	
				substantial projection of	
				substantial retrograd labeling	

Tabelle 21: BG3-Kerngebiete, die nicht mindestens einen Input und einen Output aufweisen. Diese Gebiete wurden aus der Gebietsauswahl entfernt, um ein kondensiertes BG3-Netzwerk zu erhalten.

<i>Region ohne Input</i>	<i>Region ohne Output</i>
Substantia nigra reticular compacta border region	Nigrostriatal bundle
Substantia nigra caudal part	Substantia nigra rostral part
Ventral tegmental area A10 anteroposterior part	Substantia nigra rostrocaudal part
Ventral tegmental area A10 caudomedial part	Substantia nigra ventral part
Ventral tegmental area A10 caudoventromedial	Substantia nigra caudolateral part
Ventral tegmental area A10 dorsal part	Substantia nigra A9 dorsal part
Ventral tegmental area A10 dorsolateral part	Ventral peribrachial nucleus
Ventral tegmental area A10 middle part	Ventral tegmental area A10 rostrocaudal part
Ventral tegmental area A10 parabrachial division	Ventral tegmental area A10 rostrolateral part
Ventral tegmental area A10 paranigral division	Ventral tegmental area anterior part
Ventral tegmental area A10 ventral part	Ventral tegmental area posterior part
Ventral tegmental area caudodorsomedial part	Ventral tegmental relay zone
Ventral tegmental area rostral part	Ventral tegmental area A10 anterior part
Ventral tegmental tail	Ventral tegmental area A10 rostroventral part
Angular thalamic nucleus	Ventral tegmental area A10 principal subnucleus
Ethmoid thalamic nucleus	Ventral tegmental area dorsal tegmental transition
Rostrocaudal thalamic nucleus	Ventral tegmental area supramammillary region
Sublenticular subcommissural extrapallidal area	Habenular commissure
Central accumbens	Acoustic thalamic nuclei
Dorsal accumbens	External medullary lamina
Ventrolateral accumbens	Intermedioventral thalamic commissure
Accumbens nucleus posterior part	Internal medullary lamina
Subthalamic nucleus dorsolateral part	Interoanteroventral thalamic nucleus
Posterior part of the lateral agranular prefrontal cortex	Intramedullary thalamic area
Caudomedial part of lateral agranular prefrontal cortex	Lateral thalamic nuclear group
Lateral agranular prefrontal cortex posteromedial part	Medial thalamic zone
Ventral tegmental area A10 caudal part	Nucleus of the stria medullaris
Ventral tegmental area A10 ventromedial part	Oval paracentral thalamic nucleus
	Paraxiphoid nucleus of thalamus
	Posterior parathalamic nuclei
	Scaphoid thalamic nucleus
	Supraoculomotor periaqueductal gray
	Ventral reuniens thalamic nucleus
	Xiphoid thalamic nucleus
	Mediolateral thalamic nucleus
	Posterior group
	Caudal thalamus
	Accumbens nucleus ventral regions
	Anterior accumbens
	Caudolateral accumbens nucleus
	Dorsolateral accumbens
	Posteromedial accumbens
	Ventromedial accumbens
	Accumbens nucleus rostromedial part
	Accumbens nucleus posterolateral part
	Accumbens nucleus anteromedial part
	Accumbens nucleus posterolateral part
	Accumbens nucleus anteromedial part
	Accumbens nucleus anterolateral part
	Accumbens nucleus caudoventral part
	Accumbens nucleus mediolateral part
	Dorsomedial accumbens nucleus
	Periaccumbens area
	Anterior striatum
	Anteromedial striatum
	Caudate putamen anteromedian
	Caudoventral striatum
	Cell bridges of the ventral striatum

Mediodorsal striatum
Mediolateral striatum
Midventral striatum
Subcallosal streak
Ventral anterior striatum
Ventral caudal striatum
Anteroventral segment of the striatum
Anterior posterior part of caudate putamen
Parasubthalamic nucleus
Subthalamic nucleus caudal part
Subthalamic nucleus rostral part
Subthalamic nucleus dorsomedial part
Subthalamic nucleus dorsal part
Subthalamic nucleus central part
Subthalamic nucleus anterior part
Neck motor cortex
Medial part of lateral agranular prefrontal cortex
Lateral agranular prefrontal cortex rostrocaudal part
Lateral agranular prefrontal cortex rostrolateral part
Trunk region of the lateral agranular frontal cortex

Tabelle 22: Verbindungshäufigkeiten (Out) von Gebieten der Teilbäume, die in der Spalte „Region“ aufgeführt sind (absteigend bzgl. „Out“ sortiert) für das BG3-Netzwerk. Max: Maximale Anzahl von Verbindungen von „Region“ zu „Ziel“ und die Anzahl der Inputs (In) zu „Region“ mit dem Input Maximum „Max“ aus der Ursprungsregion „Ursprung“.

Region	Out	Max	Ziel	In	Max	Ursprung
Ventral tegmental area A10	348	58	Accumbens nucleus	159	29	Accumbens nucleus
Mesencephalic reticular formation	340	42	Ventral thalamus	266	15	Ventral thalamus
Ventral thalamus	302	16	Lateral thalamic nuclear group	395	42	Mesencephalic reticular formation
Hippocampus	250	86	Accumbens nucleus	236	50	Diagonal band of Broca
Accumbens nucleus	223	29	Ventral tegmental area A10	335	86	Hippocampus
Diagonal band of Broca	179	50	Hippocampus	136	23	Mesencephalic reticular formation
Entorhinal cortex	174	35	Accumbens nucleus	192	33	Hippocampus
Parafascicular thalamic nucleus	149	45	Caudate putamen	127	17	Mesencephalic reticular formation
Substantia nigra compact part	149	28	Caudate putamen	116	21	Accumbens nucleus
Caudate putamen	137	21	Substantia nigra reticular part	470	45	Parafascicular thalamic nucleus
Lateral agranular prefrontal cortex	129	43	Caudate putamen	146	19	Lateral thalamic nuclear group
Pedunculopontine tegmental nucleus	127	20	Ventral thalamus	90	11	Mesencephalic reticular formation
Cerebellum	116	22	Ventral thalamus	20	6	Ventral tegmental area A10
Supramammillary nucleus	113	17	Hippocampus	32	5	Hippocampus
Substantia nigra reticular part	108	13	Mesencephalic reticular formation	84	21	Caudate putamen
Medial agranular prefrontal cortex	102	28	Caudate putamen	91	22	Lateral thalamic nuclear group
Substantia innominata	89	11	Ventral thalamus	135	26	Mesencephalic reticular formation
Medial globus pallidus	88	12	Mesencephalic reticular formation	66	17	Caudate putamen
Piriform cortex	87	23	Entorhinal cortex	70	14	Entorhinal cortex
Central medial thalamic nucleus	86	26	Caudate putamen	73	14	Mesencephalic reticular formation
Laterodorsal tegmental nucleus	84	8	Ventral thalamus	51	4	Ventral tegmental area A10
Lateral thalamic nuclear group	78	22	Caudate putamen	93	16	Ventral thalamus
Ventrolateral periaqueductal gray	76	14	Mesencephalic reticular formation	8	2	Ventral thalamus
Medial septal nucleus	71	41	Hippocampus	51	16	Hippocampus
Dorsal tegmental nucleus	71	7	Ventral thalamus	47	3	Ventral tegmental area A10
Tuberomammillary nucleus	70	12	Substantia nigra compact part	17	4	Pedunculopontine tegmental nucleus
Medial preoptic area	66	7	Diagonal band of Broca	45	5	Mesencephalic reticular formation
Centrolateral thalamic nucleus	64	26	Caudate putamen	82	13	Ventral thalamus
Paracentral thalamic nucleus	60	20	Caudate putamen	68	7	Ventral thalamus
Dorsolateral periaqueductal gray	57	14	Mesencephalic reticular formation	5	3	Ventrolateral periaqueductal gray
Medial geniculate nucleus	56	25	Caudate putamen	22	8	Ventral thalamus
Lateral septal nucleus	54	8	Accumbens nucleus	97	27	Hippocampus
Lateral preoptic area	53	10	Lateral habenular nucleus	42	12	Accumbens nucleus
Subthalamic nucleus	51	6	Pedunculopontine tegmental nucleus	108	12	Lateral agranular prefrontal cortex
Lateral habenular nucleus	51	8	Ventral tegmental area A10	64	11	Ventral tegmental area A10
Anterior pretectal nucleus	50	14	Ventral thalamus	25	5	Ventral thalamus
Olfactory bulb A16	49	10	Accumbens nucleus	102	33	Entorhinal cortex
A8 dopamine cells retrorubral group	48	8	Accumbens nucleus	44	12	Accumbens nucleus
Intralaminar nuclei	41	13	Caudate putamen	52	10	Mesencephalic reticular formation
Ventrolateral thalamic nucleus	39	18	Lateral agranular prefrontal cortex	65	10	Cerebellum
Clastrum	39	9	Entorhinal cortex	44	8	Lateral agranular prefrontal cortex
Ventromedial thalamic nucleus	38	13	Lateral agranular prefrontal cortex	77	11	Medial globus pallidus
Basal nucleus Meynert	37	7	Entorhinal cortex	44	7	Mesencephalic reticular formation
Lateral periaqueductal gray	33	13	Mesencephalic reticular formation	22	4	Mesencephalic reticular formation
Lateral geniculate complex	30	5	Lateral thalamic nuclear group	34	5	Ventral thalamus
Premammillary nucleus	29	6	Ventral thalamus	24	6	Ventral thalamus
Ventral periaqueductal gray	26	3	Mesencephalic reticular formation	6	1	Periventricular gray matter
Medial habenular nucleus	24	5	Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	12	3	Diagonal band of Broca
Olfactory tubercle	23	3	Diagonal band of Broca	127	28	Ventral tegmental area A10
Nucleus of Darkschewitsch	22	3	Paracentral thalamic nucleus	6	2	Ventral tegmental area A10
Perifornical nucleus	22	3	Mesencephalic reticular formation	5	2	Ventral thalamus
Peduncularpontine nucleus	20	7	Subthalamic nucleus	11	2	Substantia nigra reticular part
Nuclei of the lateral lemniscus	19	5	Medial geniculate nucleus	31	7	Medial geniculate nucleus
Midbrain extrapyramidal area	19	4	Subthalamic nucleus	21	3	Mesencephalic reticular formation
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	18	2	Mesencephalic reticular formation	6	1	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract
Dorsomedial periaqueductal gray	17	8	Mesencephalic reticular formation	2	1	Medial preoptic area
Periaqueductal gray medial part	16	12	Mesencephalic reticular formation	17	4	Mesencephalic reticular formation
Ventrolateral tegmental area	14	3	Ventral thalamus	25	5	Ventral thalamus
Central gray lateral part	14	1	Ventrolateral tegmental area	11	2	Mesencephalic reticular formation
Periventricular gray matter	14	3	Diagonal band of Broca	8	1	Dorsolateral periaqueductal gray
Periaqueductal gray dorsal part	13	4	Mesencephalic reticular formation	3	1	Laterodorsal tegmental nucleus
Tenia tecta	12	4	Ventral thalamus	23	6	Hippocampus
Interstitial nucleus of Cajal	12	3	Paracentral thalamic nucleus	10	3	Ventral tegmental area A10
Nucleus of the posterior commissure	12	5	Ventral thalamus	8	1	Ventral periaqueductal gray

Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	11	2	Dorsal tegmental nucleus	8	5	Medial habenular nucleus
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	10	1	Dorsal tegmental nucleus	2	1	Lateral agranular prefrontal cortex
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	9	2	Ventral thalamus	33	5	Olfactory bulb A16
Ventral tegmental nucleus	9	4	Mesencephalic reticular formation	29	3	Mesencephalic reticular formation
Dorsal endopiriform nucleus	9	3	Substantia innominata	5	4	Piriform cortex
Subpeduncular tegmental nucleus	9	2	Central medial thalamic nucleus	1	1	Substantia nigra reticular part
Lateral globus pallidus	8	2	Subthalamic nucleus	30	7	Caudate putamen
Ventro anterior thalamic nucleus	7	5	Caudate putamen	8	4	Medial globus pallidus
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	6	2	Lateral agranular prefrontal cortex	49	10	Ventral thalamus
Paralemniscal nucleus	6	3	Ventral thalamus	19	4	Mesencephalic reticular formation
Medial pretectal nucleus	6	1	Paralemniscal nucleus	3	1	Laterodorsal tegmental nucleus
Interpeduncular nucleus paramedian part	6	3	Dorsal tegmental nucleus	1	1	Medial habenular nucleus
Oculomotor system	5	4	Ventral tegmental area A10	6	2	Ventromedial thalamic nucleus
Posterior pretectal nucleus	4	1	Anterior pretectal nucleus	6	3	Ventral thalamus
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	4	1	Mesencephalic reticular formation	5	1	Substantia nigra reticular part
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	3	1	Dorsal tegmental nucleus	1	1	Ventral periaqueductal gray
Red nucleus parvicellular part	2	1	Ventral thalamus	7	4	Cerebellum
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	2	1	Mesencephalic reticular formation	6	2	Lateral geniculate complex
Preubral field	2	1	Ventral tegmental area A10	3	1	Pedunculopontine tegmental nucleus
Rostromedial tegmental nucleus	2	1	Substantia nigra compact part	2	2	Lateral habenular nucleus

Tabelle 23: Verbindungshäufigkeiten (Out) von Gebieten der Teilbäume, die in der Spalte „Region“ aufgeführt sind (absteigend bzgl. „In“ sortiert) für das BG3-Netzwerk. Max: Maximale Anzahl von Verbindungen von „Region“ zu „Ziel“ und die Anzahl der Inputs (In) zu „Region“ mit dem Input-Maximum „Max“ aus der Ursprungsregion „Ursprung“.

Region	Out	Max	Ziel	In	Max	Ursprung
Caudate putamen	137	21	Substantia nigra reticular part	470	45	Parafascicular thalamic nucleus
Ventral thalamus	302	16	Lateral thalamic nuclear group	395	42	Mesencephalic reticular formation
Accumbens nucleus	223	29	Ventral tegmental area A10	335	86	Hippocampus
Mesencephalic reticular formation	340	42	Ventral thalamus	266	15	Ventral thalamus
Hippocampus	250	86	Accumbens nucleus	236	50	Diagonal band of Broca
Entorhinal cortex	174	35	Accumbens nucleus	192	33	Hippocampus
Ventral tegmental area A10	348	58	Accumbens nucleus	159	29	Accumbens nucleus
Lateral agranular prefrontal cortex	129	43	Caudate putamen	146	19	Lateral thalamic nuclear group
Diagonal band of Broca	179	50	Hippocampus	136	23	Mesencephalic reticular formation
Substantia innominata	89	11	Ventral thalamus	135	26	Mesencephalic reticular formation
Parafascicular thalamic nucleus	149	45	Caudate putamen	127	17	Mesencephalic reticular formation
Olfactory tubercle	23	3	Diagonal band of Broca	127	28	Ventral tegmental area A10
Substantia nigra compact part	149	28	Caudate putamen	116	21	Accumbens nucleus
Subthalamic nucleus	51	6	Pedunculopontine tegmental nucleus	108	12	Lateral agranular prefrontal cortex
Olfactory bulb A16	49	10	Accumbens nucleus	102	33	Entorhinal cortex
Lateral septal nucleus	54	8	Accumbens nucleus	97	27	Hippocampus
Lateral thalamic nuclear group	78	22	Caudate putamen	93	16	Ventral thalamus
Medial agranular prefrontal cortex	102	28	Caudate putamen	91	22	Lateral thalamic nuclear group
Pedunculopontine tegmental nucleus	127	20	Ventral thalamus	90	11	Mesencephalic reticular formation
Substantia nigra reticular part	108	13	Mesencephalic reticular formation	84	21	Caudate putamen
Centrolateral thalamic nucleus	64	26	Caudate putamen	82	13	Ventral thalamus
Ventromedial thalamic nucleus	38	13	Lateral agranular prefrontal cortex	77	11	Medial globus pallidus
Central medial thalamic nucleus	86	26	Caudate putamen	73	14	Mesencephalic reticular formation
Piriform cortex	87	23	Entorhinal cortex	70	14	Entorhinal cortex
Paracentral thalamic nucleus	60	20	Caudate putamen	68	7	Ventral thalamus
Medial globus pallidus	88	12	Mesencephalic reticular formation	66	17	Caudate putamen
Ventrolateral thalamic nucleus	39	18	Lateral agranular prefrontal cortex	65	10	Cerebellum
Lateral habenular nucleus	51	8	Ventral tegmental area A10	64	11	Ventral tegmental area A10
Intralaminar nuclei	41	13	Caudate putamen	52	10	Mesencephalic reticular formation
Laterodorsal tegmental nucleus	84	8	Ventral thalamus	51	4	Ventral tegmental area A10
Medial septal nucleus	71	41	Hippocampus	51	16	Hippocampus
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	6	2	Lateral agranular prefrontal cortex	49	10	Ventral thalamus
Dorsal tegmental nucleus	71	7	Ventral thalamus	47	3	Ventral tegmental area A10
Medial preoptic area	66	7	Diagonal band of Broca	45	5	Mesencephalic reticular formation
A8 dopamine cells retrorubral group	48	8	Accumbens nucleus	44	12	Accumbens nucleus

Clastrum	39	9	Entorhinal cortex	44	8	Lateral agranular prefrontal cortex
Basal nucleus Meynert	37	7	Entorhinal cortex	44	7	Mesencephalic reticular formation
Lateral preoptic area	53	10	Lateral habenular nucleus	42	12	Accumbens nucleus
Lateral geniculate complex	30	5	Lateral thalamic nuclear group	34	5	Ventral thalamus
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	9	2	Ventral thalamus	33	5	Olfactory bulb A16
Supramammillary nucleus	113	17	Hippocampus	32	5	Hippocampus
Nuclei of the lateral lemniscus	19	5	Medial geniculate nucleus	31	7	Medial geniculate nucleus
Lateral globus pallidus	8	2	Subthalamic nucleus	30	7	Caudate putamen
Ventral tegmental nucleus	9	4	Mesencephalic reticular formation	29	3	Mesencephalic reticular formation
Anterior pretectal nucleus	50	14	Ventral thalamus	25	5	Ventral thalamus
Ventrolateral tegmental area	14	3	Ventral thalamus	25	5	Ventral thalamus
Premammillary nucleus	29	6	Ventral thalamus	24	6	Ventral thalamus
Tenia tecta	12	4	Ventral thalamus	23	6	Hippocampus
Medial geniculate nucleus	56	25	Caudate putamen	22	8	Ventral thalamus
Lateral periaqueductal gray	33	13	Mesencephalic reticular formation	22	4	Mesencephalic reticular formation
Midbrain extrapyramidal area	19	4	Subthalamic nucleus	21	3	Mesencephalic reticular formation
Cerebellum	116	22	Ventral thalamus	20	6	Ventral tegmental area A10
Paralemniscal nucleus	6	3	Ventral thalamus	19	4	Mesencephalic reticular formation
Tuberomammillary nucleus	70	12	Substantia nigra compact part	17	4	Pedunculopontine tegmental nucleus
Periaqueductal gray medial part	16	12	Mesencephalic reticular formation	17	4	Mesencephalic reticular formation
			Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	12	3	Diagonal band of Broca
Medial habenular nucleus	24	5	Subthalamic nucleus	11	2	Substantia nigra reticular part
Pedunculopontine nucleus	20	7	Subthalamic nucleus	11	2	Mesencephalic reticular formation
Central gray lateral part	14	1	Ventrolateral tegmental area	10	3	Ventral tegmental area A10
Interstitial nucleus of Cajal	12	3	Paracentral thalamic nucleus	10	3	Ventral tegmental area A10
Ventrolateral periaqueductal gray	76	14	Mesencephalic reticular formation	8	2	Ventral thalamus
Periventricular gray matter	14	3	Diagonal band of Broca	8	1	Dorsolateral periaqueductal gray
Nucleus of the posterior commissure	12	5	Ventral thalamus	8	1	Ventral periaqueductal gray
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	11	2	Dorsal tegmental nucleus	8	5	Medial habenular nucleus
Ventro anterior thalamic nucleus	7	5	Caudate putamen	8	4	Medial globus pallidus
Red nucleus parvicellular part	2	1	Ventral thalamus	7	4	Cerebellum
Ventral periaqueductal gray	26	3	Mesencephalic reticular formation	6	1	Periventricular gray matter
Nucleus of Darkschewitsch	22	3	Paracentral thalamic nucleus	6	2	Ventral tegmental area A10
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	18	2	Mesencephalic reticular formation	6	1	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract
Oculomotor system	5	4	Ventral tegmental area A10	6	2	Ventromedial thalamic nucleus
Posterior pretectal nucleus	4	1	Anterior pretectal nucleus	6	3	Ventral thalamus
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	2	1	Mesencephalic reticular formation	6	2	Lateral geniculate complex
Dorsolateral periaqueductal gray	57	14	Mesencephalic reticular formation	5	3	Ventrolateral periaqueductal gray
Perifornical nucleus	22	3	Mesencephalic reticular formation	5	2	Ventral thalamus
Dorsal endopiriform nucleus	9	3	Substantia innominata	5	4	Piriform cortex
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	4	1	Mesencephalic reticular formation	5	1	Substantia nigra reticular part
Periaqueductal gray dorsal part	13	4	Mesencephalic reticular formation	3	1	Laterodorsal tegmental nucleus
Medial pretectal nucleus	6	1	Paralemniscal nucleus	3	1	Laterodorsal tegmental nucleus
Prerubral field	2	1	Ventral tegmental area A10	3	1	Pedunculopontine tegmental nucleus
Dorsomedial periaqueductal gray	17	8	Mesencephalic reticular formation	2	1	Medial preoptic area
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	10	1	Dorsal tegmental nucleus	2	1	Lateral agranular prefrontal cortex
Rostromedial tegmental nucleus	2	1	Substantia nigra compact part	2	2	Lateral habenular nucleus
Subpeduncular tegmental nucleus	9	2	Central medial thalamic nucleus	1	1	Substantia nigra reticular part
Interpeduncular nucleus paramedian part	6	3	Dorsal tegmental nucleus	1	1	Medial habenular nucleus
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	3	1	Dorsal tegmental nucleus	1	1	Ventral periaqueductal gray

Tabelle 24: Anzahl der direkten (nicht aus Teilbäumen von Gebieten und zu Teilbäumen von Gebieten) Output- und Input-Verbindungen des BG3-Netzwerkes. Im linken Teil der Tabelle wurde absteigend nach Anzahl der Outputs sortiert und im linken Teil nach Anzahl der Inputs.

Region	Out	In	Region	Out	In
Ventral tegmental area A10	47	32	Ventral tegmental area A10	47	32
Laterodorsal tegmental nucleus	39	32	Laterodorsal tegmental nucleus	39	32
Substantia nigra reticular part	33	16	Pedunclopontine tegmental nucleus	31	32
Pedunclopontine tegmental nucleus	31	32	Caudate putamen	21	29
Substantia nigra compact part	31	22	Substantia innominata	30	27
Substantia innominata	30	27	Dorsal tegmental nucleus	23	27
Mesencephalic reticular formation	27	24	Parafascicular thalamic nucleus	22	27
Medial preoptic area	26	16	Subthalamic nucleus	15	27
Lateral preoptic area	26	9	Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	2	25
Dorsal tegmental nucleus	23	27	Mesencephalic reticular formation	27	24
Medial globus pallidus	23	15	Substantia nigra compact part	31	22
Parafascicular thalamic nucleus	22	27	Centrolateral thalamic nucleus	8	22
Diagonal band of Broca	22	16	Ventral tegmental nucleus	3	22
Caudate putamen	21	29	Medial agranular prefrontal cortex	21	20
Medial agranular prefrontal cortex	21	20	Paracentral thalamic nucleus	10	20
Lateral septal nucleus	21	13	Central medial thalamic nucleus	9	19
Lateral habenular nucleus	20	17	Olfactory tubercle	8	19
Accumbens nucleus	18	18	Accumbens nucleus	18	18
Supramammillary nucleus	17	11	Nuclei of the lateral lemniscus	6	18
A8 dopamine cells retrorubral group	16	15	Lateral habenular nucleus	20	17
Tuberomammillary nucleus	16	3	Lateral agranular prefrontal cortex	15	17
Subthalamic nucleus	15	27	Piriform cortex	9	17
Lateral agranular prefrontal cortex	15	17	Ventromedial thalamic nucleus	6	17
Basal nucleus Meynert	13	16	Substantia nigra reticular part	33	16
Entorhinal cortex	13	9	Medial preoptic area	26	16
Medial habenular nucleus	13	8	Diagonal band of Broca	22	16
Anterior pretectal nucleus	13	7	Basal nucleus Meynert	13	16
Ventral periaqueductal gray	13	5	Medial septal nucleus	12	16
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	13	4	Mediodorsal thalamic nucleus medial part	3	16
Ventrolateral periaqueductal gray	13	3	Medial globus pallidus	23	15
Perifornical nucleus	13	1	A8 dopamine cells retrorubral group	16	15
Medial septal nucleus	12	16	Midbrain extrapyramidal area	10	15
Nucleus of Darkschewitsch	11	3	Ventrolateral tegmental area	8	14
Paracentral thalamic nucleus	10	20	Hippocampus	3	14
Midbrain extrapyramidal area	10	15	Lateral septal nucleus	21	13
Central medial thalamic nucleus	9	19	Lateral globus pallidus	6	13
Piriform cortex	9	17	Ventrolateral thalamic nucleus	5	12
Periventricular gray matter	9	4	Supramammillary nucleus	17	11
Centrolateral thalamic nucleus	8	22	Lateral periaqueductal gray	7	11
Olfactory tubercle	8	19	Periaqueductal gray medial part	2	10
Ventrolateral tegmental area	8	14	Lateral preoptic area	26	9
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	8	2	Entorhinal cortex	13	9
Central gray lateral part	8	1	Intralaminar nuclei	6	9
Lateral periaqueductal gray	7	11	Olfactory bulb A16	5	9
Peduncularpontine nucleus	7	8	Medial habenular nucleus	13	8
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	7	2	Peduncularpontine nucleus	7	8
Nuclei of the lateral lemniscus	6	18	Clastrum	4	8
Ventromedial thalamic nucleus	6	17	Anterior pretectal nucleus	13	7
Lateral globus pallidus	6	13	Ventral periaqueductal gray	13	5
Intralaminar nuclei	6	9	Nucleus of the posterior commissure	6	5
Nucleus of the posterior commissure	6	5	Lateral geniculate complex	2	5
Medial geniculate nucleus	6	1	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	13	4
Ventrolateral thalamic nucleus	5	12	Periventricular gray matter	9	4
Olfactory bulb A16	5	9	Interstitial nucleus of Cajal	5	4
Interstitial nucleus of Cajal	5	4	Tenia tecta	1	4
Dorsolateral periaqueductal gray	5	1	Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	1	4
Periaqueductal gray dorsal part	5	1	Tuberomammillary nucleus	16	3
Clastrum	4	8	Ventrolateral periaqueductal gray	13	3
Subpeduncular tegmental nucleus	4	1	Nucleus of Darkschewitsch	11	3
Interpeduncular nucleus paramedian part	4	1	Cerebellum	1	3

Ventral tegmental nucleus	3	22	Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	8	2
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	3	16	Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	7	2
Hippocampus	3	14	Oculomotor system	2	2
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	3	1	Posterior pretectal nucleus	2	2
Dorsal endopiriform nucleus	3	1	Prerubral field	1	2
Medial pretectal nucleus	3	1	Premammillary nucleus	1	2
Ventral thalamus	3	1	Ventro anterior thalamic nucleus	1	2
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	2	25	Perifornical nucleus	13	1
Periaqueductal gray medial part	2	10	Central gray lateral part	8	1
Lateral geniculate complex	2	5	Medial geniculate nucleus	6	1
Oculomotor system	2	2	Dorsolateral periaqueductal gray	5	1
Posterior pretectal nucleus	2	2	Periaqueductal gray dorsal part	5	1
Dorsomedial periaqueductal gray	2	1	Subpeduncular tegmental nucleus	4	1
Rostromedial tegmental nucleus	2	1	Interpeduncular nucleus paramedian part	4	1
Lateral thalamic nuclear group	2	1	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	3	1
Tenia tecta	1	4	Dorsal endopiriform nucleus	3	1
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	1	4	Medial pretectal nucleus	3	1
Cerebellum	1	3	Ventral thalamus	3	1
Prerubral field	1	2	Dorsomedial periaqueductal gray	2	1
Premammillary nucleus	1	2	Rostromedial tegmental nucleus	2	1
Ventro anterior thalamic nucleus	1	2	Lateral thalamic nuclear group	2	1
Paralemniscal nucleus	1	1	Paralemniscal nucleus	1	1
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	1	1	Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	1	1
Red nucleus parvicellular part	1	1	Red nucleus parvicellular part	1	1

Tabelle 25: Die Gewichte (Tabelle 20) der Verbindungen vom BG3-Netzwerk. Es wurde nach MW > 0 Out absteigend sortiert. OUT: Anzahl der Output- Verbindungen mit einem Verbindungsgewicht > 0. IN: Anzahl der Input-Verbindungen mit einem Verbindungsgewicht > 0. MW > 0 Out: Mittelwert der Output-Verbindungsgewichte, die größer Null sind. MW > 0 In: Mittelwert der Input-Verbindungsgewichte, die größer Null sind.

Region	OUT	IN	MW>0 Out	MW >0 In
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	2	4	3,0000	2,7500
Rostromedial tegmental nucleus	2	1	2,5000	3,0000
Midbrain extrapyramidal area	12	18	2,4438	1,3955
Lateral periaqueductal gray	12	17	2,3822	1,4274
Tenia tecta	4	5	2,3400	1,7125
Interstitial nucleus of Cajal	9	5	2,2639	1,7889
Ventral tegmental nucleus	4	25	2,2500	1,6654
Ventral tegmental area A10	47	35	2,2308	2,3209
Caudate putamen	23	31	2,2286	2,2397
Medial habenular nucleus	11	7	2,1918	1,8780
Nucleus of Darkschewitsch	16	4	2,1563	2,2500
Peduncularpontine nucleus	7	4	2,1295	1,7143
Periaqueductal gray dorsal part	7	3	2,1107	1,6667
Centrolateral thalamic nucleus	11	30	2,0880	2,1304
Medial agranular prefrontal cortex	26	23	2,0703	1,5398
Lateral habenular nucleus	19	16	2,0655	1,5079
Pedunculo pontine tegmental nucleus	35	37	2,0435	1,6819
Laterodorsal tegmental nucleus	40	33	2,0303	1,6500
Olfactory bulb A16	8	13	2,0203	1,8210
Substantia nigra reticular part	33	16	2,0005	2,2229
Posterior pretectal nucleus	3	2	2,0000	2,3929
Ventral thalamus	58	58	1,9970	1,8147
Subthalamic nucleus	16	32	1,9786	1,8992
Mesencephalic reticular formation	48	41	1,9670	1,5435
A8 dopamine cells retrorubral group	19	19	1,9653	1,9962
Medial preoptic area	30	20	1,9653	2,0484
Dorsomedial periaqueductal gray	5	2	1,9604	2,0000
Lateral agranular prefrontal cortex	19	23	1,9529	1,6991

Intralaminar nuclei	14	14	1,9414	1,7728
Subpeduncular tegmental nucleus	6	1	1,9405	3,0000
Piriform cortex	10	16	1,9205	2,1191
Substantia nigra compact part	32	24	1,8851	1,8384
Lateral geniculate complex	11	14	1,8667	1,9025
Medial septal nucleus	12	18	1,8254	2,1059
Accumbens nucleus	18	27	1,8252	1,6573
Ventrolateral periaqueductal gray	24	6	1,8214	2,1667
Ventrolateral thalamic nucleus	7	17	1,7792	2,3691
Ventromedial thalamic nucleus	8	20	1,7781	2,3292
Hippocampus	15	16	1,7735	1,3314
Lateral preoptic area	27	12	1,7714	2,1374
Dorsal tegmental nucleus	28	33	1,7647	1,3660
Lateral septal nucleus	19	15	1,7565	2,1586
Lateral globus pallidus	7	13	1,7500	2,1896
Medial pretectal nucleus	4	3	1,7500	1,6667
Periventricular gray matter	9	7	1,7469	1,7857
Nucleus of the posterior commissure	7	5	1,7054	1,9000
Anterior pretectal nucleus	19	10	1,6827	1,9127
Parafascicular thalamic nucleus	30	30	1,6790	1,9832
Paracentral thalamic nucleus	11	23	1,6679	1,7853
Medial globus pallidus	24	16	1,6634	2,0753
Clastrum	10	19	1,6587	1,6664
Central medial thalamic nucleus	14	28	1,6559	1,9065
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	9	4	1,6508	1,5000
Supramammillary nucleus	24	14	1,6487	1,7915
Central gray lateral part	11	5	1,6364	2,0000
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	4	16	1,6256	1,9143
Basal nucleus Meynert	17	21	1,6252	1,8352
Diagonal band of Broca	34	28	1,5956	1,8715
Perifornical nucleus	15	3	1,5944	1,9722
Medial geniculate nucleus	8	4	1,5537	1,9559
Cerebellum	16	4	1,5093	1,4861
Paralemniscal nucleus	4	15	1,5000	1,8000
Red nucleus parvicellular part	2	4	1,5000	1,6667
Ventro anterior thalamic nucleus	2	2	1,5000	2,0000
Substantia innominata	31	34	1,4819	1,8742
Periaqueductal gray medial part	3	14	1,4735	1,3087
Dorsolateral periaqueductal gray	17	3	1,4670	1,4667
Olfactory tubercle	7	23	1,4603	1,5595
Lateral thalamic nuclear group	9	20	1,4471	1,6938
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	12	4	1,4163	2,7500
Entorhinal cortex	14	19	1,3703	1,5868
Ventral periaqueductal gray	17	5	1,3676	1,8000
Tuberomammillary nucleus	17	7	1,3562	1,3571
Nuclei of the lateral lemniscus	11	21	1,3539	1,0794
Interpeduncular nucleus paramedian part	4	1	1,2813	3,0000
Dorsal endopiriform nucleus	4	1	1,2500	3,0000
Prerubral field	2	2	1,2500	2,0000
Premammillary nucleus	15	5	1,2222	1,9739
Ventrolateral tegmental area	10	16	1,2000	1,5625
Oculomotor system	2	4	1,0801	1,2500
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	10	2	1,0500	1,0000
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	3	1	1,0000	1,0000
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	2	11	0,7500	1,5615
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	0	4	0,0000	2,0000

Tabelle 26: Die Gewichte (Tabelle 20) der Verbindungen vom BG3-Netzwerk. Es wurde nach MW > 0 IN absteigend sortiert. OUT: Anzahl der Output-Verbindungen mit einem Verbindungsgewicht > 0. IN: Anzahl der Input-Verbindungen mit einem Verbindungsgewicht > 0. MW > 0 Out: Mittelwert der Output-Verbindungsgewichte, die größer Null sind. MW > 0 In: Mittelwert der Input-Verbindungsgewichte, die größer Null sind.

Region	OUT	IN	MW>0 Out	MW>0 In
Subpeduncular tegmental nucleus	6	1	1,9405	3,0000
Dorsal endopiriform nucleus	4	1	1,2500	3,0000
Interpeduncular nucleus paramedian part	4	1	1,2813	3,0000
Rostromedial tegmental nucleus	2	1	2,5000	3,0000
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	12	4	1,4163	2,7500
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	2	4	3,0000	2,7500
Posterior pretectal nucleus	3	2	2,0000	2,3929
Ventrolateral thalamic nucleus	7	17	1,7792	2,3691
Ventromedial thalamic nucleus	8	20	1,7781	2,3292
Ventral tegmental area A10	47	35	2,2308	2,3209
Nucleus of Darkschewitsch	16	4	2,1563	2,2500
Caudate putamen	23	31	2,2286	2,2397
Substantia nigra reticular part	33	16	2,0005	2,2229
Lateral globus pallidus	7	13	1,7500	2,1896
Ventrolateral periaqueductal gray	24	6	1,8214	2,1667
Lateral septal nucleus	19	15	1,7565	2,1586
Lateral preoptic area	27	12	1,7714	2,1374
Centrolateral thalamic nucleus	11	30	2,0880	2,1304
Piriform cortex	10	16	1,9205	2,1191
Medial septal nucleus	12	18	1,8254	2,1059
Medial globus pallidus	24	16	1,6634	2,0753
Medial preoptic area	30	20	1,9653	2,0484
Central gray lateral part	11	5	1,6364	2,0000
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	0	4	0,0000	2,0000
Dorsomedial periaqueductal gray	5	2	1,9604	2,0000
Prerubral field	2	2	1,2500	2,0000
Ventro anterior thalamic nucleus	2	2	1,5000	2,0000
A8 dopamine cells retrorubral group	19	19	1,9653	1,9962
Parafascicular thalamic nucleus	30	30	1,6790	1,9832
Premammillary nucleus	15	5	1,2222	1,9739
Perifornical nucleus	15	3	1,5944	1,9722
Medial geniculate nucleus	8	4	1,5537	1,9559
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	4	16	1,6256	1,9143
Anterior pretectal nucleus	19	10	1,6827	1,9127
Central medial thalamic nucleus	14	28	1,6559	1,9065
Lateral geniculate complex	11	14	1,8667	1,9025
Nucleus of the posterior commissure	7	5	1,7054	1,9000
Subthalamic nucleus	16	32	1,9786	1,8992
Medial habenular nucleus	11	7	2,1918	1,8780
Substantia innominata	31	34	1,4819	1,8742
Diagonal band of Broca	34	28	1,5956	1,8715
Substantia nigra compact part	32	24	1,8851	1,8384
Basal nucleus Meynert	17	21	1,6252	1,8352
Olfactory bulb A16	8	13	2,0203	1,8210
Ventral thalamus	58	58	1,9970	1,8147
Paralemniscal nucleus	4	15	1,5000	1,8000
Ventral periaqueductal gray	17	5	1,3676	1,8000
Supramammillar nucleus	24	14	1,6487	1,7915
Interstitial nucleus of Cajal	9	5	2,2639	1,7889
Periventricular gray matter	9	7	1,7469	1,7857
Paracentral thalamic nucleus	11	23	1,6679	1,7853
Intralaminar nuclei	14	14	1,9414	1,7728
Peduncularpontine nucleus	7	4	2,1295	1,7143
Tenia tecta	4	5	2,3400	1,7125
Lateral agranular prefrontal cortex	19	23	1,9529	1,6991

Lateral thalamic nuclear group	9	20	1,4471	1,6938
Pedunculo-pontine tegmental nucleus	35	37	2,0435	1,6819
Red nucleus parvicellular part	2	4	1,5000	1,6667
Periaqueductal gray dorsal part	7	3	2,1107	1,6667
Medial pretectal nucleus	4	3	1,7500	1,6667
Clastrum	10	19	1,6587	1,6664
Ventral tegmental nucleus	4	25	2,2500	1,6654
Accumbens nucleus	18	27	1,8252	1,6573
Laterodorsal tegmental nucleus	40	33	2,0303	1,6500
Entorhinal cortex	14	19	1,3703	1,5868
Ventrolateral tegmental area	10	16	1,2000	1,5625
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	2	11	0,7500	1,5615
Olfactory tubercle	7	23	1,4603	1,5595
Mesencephalic reticular formation	48	41	1,9670	1,5435
Medial agranular prefrontal cortex	26	23	2,0703	1,5398
Lateral habenular nucleus	19	16	2,0655	1,5079
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	9	4	1,6508	1,5000
Cerebellum	16	4	1,5093	1,4861
Dorsolateral periaqueductal gray	17	3	1,4670	1,4667
Lateral periaqueductal gray	12	17	2,3822	1,4274
Midbrain extrapyramidal area	12	18	2,4438	1,3955
Dorsal tegmental nucleus	28	33	1,7647	1,3660
Tuberomammillary nucleus	17	7	1,3562	1,3571
Hippocampus	15	16	1,7735	1,3314
Periaqueductal gray medial part	3	14	1,4735	1,3087
Oculomotor system	2	4	1,0801	1,2500
Nuclei of the lateral lemniscus	11	21	1,3539	1,0794
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	10	2	1,0500	1,0000
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	3	1	1,0000	1,0000

Tabelle 27: Die Validitäten der Output- und Input-Verbindungen sind nach den mittleren Output-Validitäten (MW Out) absteigend sortiert. Ventral tegmental area A10 hat eine Validitäts-Summe aller Outputs von 175,6 mit einem Mittelwert von 3,74. Der Output mit maximaler Validität verläuft zu Caudate putamen. Die Input-Validitäts-Summe von VTA beträgt 130,3 und der Mittelwert 3,83. Die Verbindung mit der maximalen Validität zu VTA kommt aus dem lateral habenular nucleus und beträgt 11,5.

Region	Val Out	MW Out	Max Out	Ziel	Val In	MW In	Max In	Ursprung
Substantia nigra reticular part	128,6	3,9	18,4	Caudate putamen	63	3,94	18,4	Caudate putamen
Ventral tegmental area A10	175,6	3,74	25,2	Caudate putamen	130,3	3,83	11,5	Lateral habenular nucleus
Pedunculopontine tegmental nucleus	112,4	3,51	14	Subthalamic nucleus	92,9	2,58	8,8	Substantia nigra reticular part
Substantia nigra compact part	114,9	3,48	31,3	Caudate putamen	56,5	2,57	8,8	Caudate putamen
Caudate putamen	71,6	3,41	18,4	Substantia nigra reticular part	179,6	5,61	31,3	Substantia nigra compact part
Parafascicular thalamic nucleus	73,5	3,34	17,8	Caudate putamen	74,25	2,65	12,8	Substantia nigra reticular part
Subthalamic nucleus	60,45	3,18	12,8	Substantia nigra reticular part	99,35	3,55	14	Pedunculopontine tegmental nucleus
Lateral agranular prefrontal cortex	46,7	3,11	7,7	Caudate putamen	48	2,67	6,7	Ventrolateral thalamic nucleus
Clastrum	12,2	3,05	4,5	Lateral agranular prefrontal cortex	23,5	2,94	6	Lateral agranular prefrontal cortex
Medial globus pallidus	68,4	2,97	13,5	Lateral habenular nucleus	52,4	3,28	7,9	Subthalamic nucleus
Diagonal band of Broca	67,3	2,93	10,8	Ventral tegmental area A10	31,3	1,74	3,9	Ventral tegmental area A10
Intralaminar nuclei	17	2,83	7,2	Caudate putamen	16	1,78	4,7	Laterodorsal tegmental nucleus
Centrolateral thalamic nucleus	21,7	2,71	5	Caudate putamen	58,4	2,43	5,8	Mesencephalic reticular formation
Accumbens nucleus	58,4	2,65	9,8	Ventral tegmental area A10	72,5	3,45	20,9	Ventral tegmental area A10
Ventrolateral thalamic nucleus	13,1	2,62	6,7	Lateral agranular prefrontal cortex	41,6	2,97	6,3	Lateral agranular prefrontal cortex
Mesencephalic reticular formation	68,2	2,53	5,8	Centrolateral thalamic nucleus	45,8	1,7	3,8	Substantia nigra compact part
Lateral globus pallidus	15	2,5	4	Substantia nigra reticular part	42,9	3,06	6,9	Subthalamic nucleus
Lateral habenular nucleus	59,5	2,48	11,5	Ventral tegmental area A10	55,15	2,9	13,5	Medial globus pallidus
Central medial thalamic nucleus	22,3	2,48	5	Accumbens nucleus	57,6	2,74	8,9	Substantia nigra reticular part
Laterodorsal tegmental nucleus	97	2,43	7,8	Ventral tegmental area A10	61,7	1,87	4	Medial preoptic area
Medial preoptic area	69,5	2,4	10,8	Ventral tegmental area A10	38,1	2,38	4,6	Ventral tegmental area A10
Ventromedial thalamic nucleus	13,8	2,3	4,4	Lateral agranular prefrontal cortex	46,9	2,35	10,7	Substantia nigra reticular part
Dorsomedial periaqueductal gray	4,4	2,2	2,9	Medial preoptic area	3	3	3	Medial preoptic area
Medial agranular prefrontal cortex	57,1	2,2	6	Clastrum	40,35	1,75	4,5	Clastrum
Paracentral thalamic nucleus	21,7	2,17	3,5	Lateral agranular prefrontal cortex	43,6	2,08	8,9	Substantia nigra reticular part
Ventral thalamus	6,5	2,17	3,5	Caudate putamen	1,5	1,5	1,5	Pedunculopontine tegmental nucleus
Medial septal nucleus	32,3	2,15	5,6	Hippocampus	38,3	2,25	4,4	Ventral tegmental area A10
Substantia innominata	63,7	2,12	8,9	Ventral tegmental area A10	67,65	2,51	6,9	Pedunculopontine tegmental nucleus
Lateral periaqueductal gray	14,8	2,11	3	Centrolateral thalamic nucleus	19	1,73	4	Medial preoptic area
Peduncularpontine nucleus	14,8	2,11	4	Medial globus pallidus	14,1	1,76	3,6	Substantia nigra reticular part
Interstitial nucleus of Cajal	10,5	2,1	3	Central medial thalamic nucleus	7,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus

A8 dopamine cells retrorubral group	33,9	1,99	3,4	Caudate putamen	27,4	1,61	2,5	Diagonal band of Broca
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	5,9	1,97	2,9	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	2,4	2,4	2,4	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract
Nucleus of Darkschewitsch	25,4	1,95	4	Centrolateral thalamic nucleus	4,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Medial geniculate nucleus	11,7	1,95	4,6	Caudate putamen	7,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray
Oculomotor system	3,9	1,95	2,4	Ventral tegmental area A10	3	1,5	1,5	Ventral tegmental area A10
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	3,9	1,95	2,4	Medial agranular prefrontal cortex	36,1	1,44	3,4	Laterodorsal tegmental nucleus
Ventrolateral periaqueductal gray	25	1,92	3,9	Medial preoptic area	7	2,33	4	Medial preoptic area
Supramammillary nucleus	32,5	1,91	3,8	Entorhinal cortex	27,5	2,29	5,1	Laterodorsal tegmental nucleus
Entorhinal cortex	24,35	1,87	5,8	Accumbens nucleus	24,4	2,71	6,8	Ventral tegmental area A10
Lateral preoptic area	47,8	1,84	7,5	Ventral tegmental area A10	17,6	1,76	3,9	Accumbens nucleus
Hippocampus	10,9	1,82	2,8	Accumbens nucleus	34,5	2,3	5,6	Medial septal nucleus
Piriform cortex	19,9	1,81	4,2	Accumbens nucleus	38,5	2,26	5,8	Ventral tegmental area A10
Olfactory tubercle	19,6	1,78	4,5	Ventral tegmental area A10	55,8	2,43	9,2	Ventral tegmental area A10
Olfactory bulb A16	8,9	1,78	2,9	Piriform cortex	19,1	1,91	3,9	Substantia innominata
Tuberomammillary nucleus	28,2	1,76	2,4	Piriform cortex	4,4	1,47	1,5	Entorhinal cortex
Subpeduncular tegmental nucleus	7	1,75	2,5	Centrolateral thalamic nucleus	1,5	1,5	1,5	Substantia nigra reticular part
Medial pretectal nucleus	5,2	1,73	2,4	Lateral geniculate complex	1,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	22,2	1,71	2,9	Mesencephalic reticular formation	7,3	1,83	2,9	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract
Lateral septal nucleus	39,25	1,71	5	Ventral tegmental area A10	34,4	2,46	9,7	Ventral tegmental area A10
Basal nucleus Meynert	21,8	1,68	2,5	Pedunclopontine tegmental nucleus	35,5	2,22	4,2	Substantia nigra compact part
Nucleus of the posterior commissure	10	1,67	3	Subthalamic nucleus	5,4	1,08	1,5	Ventral periaqueductal gray
Periaqueductal gray dorsal part	9,9	1,65	2,4	Parafascicular thalamic nucleus	3	3	3	Medial preoptic area
Anterior pretectal nucleus	21,2	1,63	3	Subthalamic nucleus	11,7	1,67	3,8	Mesencephalic reticular formation
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	12,9	1,61	2,4	Laterodorsal tegmental nucleus	3	1,5	1,5	Lateral agranular prefrontal cortex
Ventral periaqueductal gray	26,7	1,57	2,9	Parafascicular thalamic nucleus	10,5	1,75	3	Medial preoptic area
Dorsal tegmental nucleus	46,7	1,56	3	Medial septal nucleus	40,2	1,44	2,6	Lateral habenular nucleus Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus
Periventricular gray matter	27,8	1,54	2,4	Medial septal nucleus	7,5	1,5	1,5	Lateral periaqueductal gray
Midbrain extrapyramidal area	15	1,5	1,5	Substantia nigra compact part	22,5	1,5	1,5	Medial septal nucleus
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	12	1,5	1,5	Dorsal tegmental nucleus	3	1,5	1,5	Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus
Nuclei of the lateral lemniscus	9	1,5	1,5	Dorsal tegmental nucleus	34,3	1,49	1,5	Medial habenular nucleus
Interpeduncular nucleus paramedian part	6	1,5	1,5	Dorsal tegmental nucleus	1,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	4,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray	4,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray
Periaqueductal gray medial part	4,5	1,5	1,5	Medial preoptic area	15	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Rostromedial tegmental nucleus	3	1,5	1,5	Substantia nigra compact part	1,5	1,5	1,5	Lateral habenular nucleus

Ventro anterior thalamic nucleus	3	1,5	1,5	Caudate putamen	2,4	1,2	1,2	Substantia nigra reticular part
Lateral thalamic nuclear group	3	1,5	1,5	Caudate putamen	1,4	1,4	1,4	Mesencephalic reticular formation
Prerubral field	1,5	1,5	1,5	Ventral tegmental area A10	2,9	1,45	1,5	Medial globus pallidus
Red nucleus parvocellular part	1,5	1,5	1,5	Subthalamic nucleus	1,5	1,5	1,5	Medial agranular prefrontal cortex
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	1,5	1,5	1,5	Mesencephalic reticular formation	6,9	1,73	2,4	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract
Medial habenular nucleus	22,3	1,49	2,4	Medial septal nucleus	24,6	1,76	4,7	Diagonal band of Broca
Perifornical nucleus	19,3	1,48	1,5	Lateral periaqueductal gray	1,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Dorsolateral periaqueductal gray	7,4	1,48	1,5	Centrolateral thalamic nucleus	1,5	1,5	1,5	Medial preoptic area
Dorsal endopiriform nucleus	5,9	1,48	1,5	Ventral tegmental area A10	1,4	1,4	1,4	Piriform cortex
Posterior pretectal nucleus	2,9	1,45	1,5	Subthalamic nucleus	3	1,5	1,5	Anterior pretectal nucleus
Lateral geniculate complex	2,9	1,45	1,5	Lateral preoptic area	11,6	1,93	2,4	Pedunculopontine tegmental nucleus
Central gray lateral part	12,7	1,41	1,5	Tenia tecta	1	1	1	Ventrolateral tegmental area
Premammillary nucleus	2,8	1,4	1,5	Ventral tegmental area A10	5,9	1,48	1,5	Dorsal tegmental nucleus
Tenia tecta	1,4	1,4	1,4	Mediodorsal thalamic nucleus medial part	5,9	1,48	1,5	Central gray lateral part
Paralemniscal nucleus	4	1,33	1,5	Central medial thalamic nucleus	1	1	1	Ventrolateral tegmental area
Ventral tegmental nucleus	6	1,2	1,5	Nuclei of the lateral lemniscus	37,5	1,7	3	Substantia nigra compact part
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	3,35	1,12	1,4	Substantia innominata	22,9	1,27	1,5	Ventral periaqueductal gray
Ventrolateral tegmental area	8,3	1,04	1,3	Accumbens nucleus	15,2	1,09	2,5	Medial preoptic area
Cerebellum	0,7	0,7	0,7	Ventromedial thalamic nucleus	5,5	1,83	2,5	Ventral tegmental area A10

Tabelle 28: Die Validitäten der Output- und Input-Verbindungen sind nach mittleren Input-Validitäten (MW In) absteigend sortiert.

Region	Val Out	MW Out	Max Out	Ziel	Val In	MW In	Max In	Ursprung
Caudate putamen	71,6	3,41	18,4	Substantia nigra reticular part	179,6	5,61	31,3	Substantia nigra compact part
Substantia nigra reticular part	128,6	3,9	18,4	Caudate putamen	63	3,94	18,4	Caudate putamen
Ventral tegmental area A10	175,6	3,74	25,2	Caudate putamen	130,3	3,83	11,5	Lateral habenular nucleus
Subthalamic nucleus	60,45	3,18	12,8	Substantia nigra reticular part	99,35	3,55	14	Pedunculopontine tegmental nucleus
Accumbens nucleus	58,4	2,65	9,8	Ventral tegmental area A10	72,5	3,45	20,9	Ventral tegmental area A10
Medial globus pallidus	68,4	2,97	13,5	Lateral habenular nucleus	52,4	3,28	7,9	Subthalamic nucleus
Lateral globus pallidus	15	2,5	4	Substantia nigra reticular part	42,9	3,06	6,9	Subthalamic nucleus
Periaqueductal gray dorsal part	9,9	1,65	2,4	Parafascicular thalamic nucleus	3	3	3	Medial preoptic area
Dorsomedial periaqueductal gray	4,4	2,2	2,9	Medial preoptic area	3	3	3	Medial preoptic area
Ventrolateral thalamic nucleus	13,1	2,62	6,7	Lateral agranular prefrontal cortex	41,6	2,97	6,3	Lateral agranular prefrontal cortex
Claustrum	12,2	3,05	4,5	Lateral agranular prefrontal cortex	23,5	2,94	6	Lateral agranular prefrontal cortex
Lateral habenular nucleus	59,5	2,48	11,5	Ventral tegmental area A10	55,15	2,9	13,5	Medial globus pallidus

Central medial thalamic nucleus	22,3	2,48	5	Accumbens nucleus	57,6	2,74	8,9	Substantia nigra reticular part
Entorhinal cortex	24,35	1,87	5,8	Accumbens nucleus	24,4	2,71	6,8	Ventral tegmental area A10
Lateral agranular prefrontal cortex	46,7	3,11	7,7	Caudate putamen	48	2,67	6,7	Ventrolateral thalamic nucleus
Parafascicular thalamic nucleus	73,5	3,34	17,8	Caudate putamen	74,25	2,65	12,8	Substantia nigra reticular part
Pedunculopontine tegmental nucleus	112,4	3,51	14	Subthalamic nucleus	92,9	2,58	8,8	Substantia nigra reticular part
Substantia nigra compact part	114,9	3,48	31,3	Caudate putamen	56,5	2,57	8,8	Caudate putamen
Substantia innominata	63,7	2,12	8,9	Ventral tegmental area A10	67,65	2,51	6,9	Pedunculopontine tegmental nucleus
Lateral septal nucleus	39,25	1,71	5	Ventral tegmental area A10	34,4	2,46	9,7	Ventral tegmental area A10
Centrolateral thalamic nucleus	21,7	2,71	5	Caudate putamen	58,4	2,43	5,8	Mesencephalic reticular formation
Olfactory tubercle	19,6	1,78	4,5	Ventral tegmental area A10	55,8	2,43	9,2	Ventral tegmental area A10
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	5,9	1,97	2,9	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	2,4	2,4	2,4	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract
Medial preoptic area	69,5	2,4	10,8	Ventral tegmental area A10	38,1	2,38	4,6	Ventral tegmental area A10
Ventromedial thalamic nucleus	13,8	2,3	4,4	Lateral agranular prefrontal cortex	46,9	2,35	10,7	Substantia nigra reticular part
Ventrolateral periaqueductal gray	25	1,92	3,9	Medial preoptic area	7	2,33	4	Medial preoptic area
Hippocampus	10,9	1,82	2,8	Accumbens nucleus	34,5	2,3	5,6	Medial septal nucleus
Supramammillar nucleus	32,5	1,91	3,8	Entorhinal cortex	27,5	2,29	5,1	Laterodorsal tegmental nucleus
Piriform cortex	19,9	1,81	4,2	Accumbens nucleus	38,5	2,26	5,8	Ventral tegmental area A10
Medial septal nucleus	32,3	2,15	5,6	Hippocampus	38,3	2,25	4,4	Ventral tegmental area A10
Basal nucleus Meynert	21,8	1,68	2,5	Pedunculopontine tegmental nucleus	35,5	2,22	4,2	Substantia nigra compact part
Paracentral thalamic nucleus	21,7	2,17	3,5	Lateral agranular prefrontal cortex	43,6	2,08	8,9	Substantia nigra reticular part
Lateral geniculate complex	2,9	1,45	1,5	Lateral preoptic area	11,6	1,93	2,4	Pedunculopontine tegmental nucleus
Olfactory bulb A16	8,9	1,78	2,9	Piriform cortex	19,1	1,91	3,9	Substantia innominata
Laterodorsal tegmental nucleus	97	2,43	7,8	Ventral tegmental area A10	61,7	1,87	4	Medial preoptic area
Cerebellum	0,7	0,7	0,7	Ventromedial thalamic nucleus	5,5	1,83	2,5	Ventral tegmental area A10
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	22,2	1,71	2,9	Mesencephalic reticular formation	7,3	1,83	2,9	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract
Intralaminar nuclei	17	2,83	7,2	Caudate putamen	16	1,78	4,7	Laterodorsal tegmental nucleus
Peduncularpontine nucleus	14,8	2,11	4	Medial globus pallidus	14,1	1,76	3,6	Substantia nigra reticular part
Lateral preoptic area	47,8	1,84	7,5	Ventral tegmental area A10	17,6	1,76	3,9	Accumbens nucleus
Medial habenular nucleus	22,3	1,49	2,4	Medial septal nucleus	24,6	1,76	4,7	Diagonal band of Broca
Medial agranular prefrontal cortex	57,1	2,2	6	Claustrum	40,35	1,75	4,5	Claustrum
Ventral periaqueductal gray	26,7	1,57	2,9	Parafascicular thalamic nucleus	10,5	1,75	3	Medial preoptic area
Diagonal band of Broca	67,3	2,93	10,8	Ventral tegmental area A10	31,3	1,74	3,9	Ventral tegmental area A10
Lateral periaqueductal gray	14,8	2,11	3	Centrolateral thalamic nucleus	19	1,73	4	Medial preoptic area
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	1,5	1,5	1,5	Mesencephalic reticular formation	6,9	1,73	2,4	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract
Ventral tegmental nucleus	6	1,2	1,5	Nuclei of the lateral lemniscus	37,5	1,7	3	Substantia nigra compact part

Mesencephalic reticular formation	68,2	2,53	5,8	Centrolateral thalamic nucleus	45,8	1,7	3,8	Substantia nigra compact part
Anterior pretectal nucleus	21,2	1,63	3	Subthalamic nucleus	11,7	1,67	3,8	Mesencephalic reticular formation
A8 dopamine cells retrorubral group	33,9	1,99	3,4	Caudate putamen	27,4	1,61	2,5	Diagonal band of Broca
Midbrain extrapyramidal area	15	1,5	1,5	Substantia nigra compact part	22,5	1,5	1,5	Lateral periaqueductal gray
Periaqueductal gray medial part	4,5	1,5	1,5	Medial preoptic area	15	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Periventricular gray matter	27,8	1,54	2,4	Medial septal nucleus	7,5	1,5	1,5	Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus
Medial geniculate nucleus	11,7	1,95	4,6	Caudate putamen	7,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray
Interstitial nucleus of Cajal	10,5	2,1	3	Central medial thalamic nucleus	7,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Nucleus of Darkschewitsch	25,4	1,95	4	Centrolateral thalamic nucleus	4,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	4,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray	4,5	1,5	1,5	Ventral periaqueductal gray
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	12,9	1,61	2,4	Laterodorsal tegmental nucleus	3	1,5	1,5	Lateral agranular prefrontal cortex
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	12	1,5	1,5	Dorsal tegmental nucleus	3	1,5	1,5	Medial septal nucleus
Oculomotor system	3,9	1,95	2,4	Ventral tegmental area A10	3	1,5	1,5	Ventral tegmental area A10
Posterior pretectal nucleus	2,9	1,45	1,5	Subthalamic nucleus	3	1,5	1,5	Anterior pretectal nucleus
Perifornical nucleus	19,3	1,48	1,5	Lateral periaqueductal gray	1,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Dorsolateral periaqueductal gray	7,4	1,48	1,5	Centrolateral thalamic nucleus	1,5	1,5	1,5	Medial preoptic area
Subpeduncular tegmental nucleus	7	1,75	2,5	Centrolateral thalamic nucleus	1,5	1,5	1,5	Substantia nigra reticular part
Ventral thalamus	6,5	2,17	3,5	Caudate putamen	1,5	1,5	1,5	Pedunculo-pontine tegmental nucleus
Interpeduncular nucleus paramedian part	6	1,5	1,5	Dorsal tegmental nucleus	1,5	1,5	1,5	Medial habenular nucleus
Medial pretectal nucleus	5,2	1,73	2,4	Lateral geniculate complex	1,5	1,5	1,5	Laterodorsal tegmental nucleus
Rostromedial tegmental nucleus	3	1,5	1,5	Substantia nigra compact part	1,5	1,5	1,5	Lateral habenular nucleus
Red nucleus parvocellular part	1,5	1,5	1,5	Subthalamic nucleus	1,5	1,5	1,5	Medial agranular prefrontal cortex
Nuclei of the lateral lemniscus	9	1,5	1,5	Dorsal tegmental nucleus	34,3	1,49	1,5	Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus
Premammillary nucleus	2,8	1,4	1,5	Ventral tegmental area A10	5,9	1,48	1,5	Dorsal tegmental nucleus
Tenia tecta	1,4	1,4	1,4	Mediodorsal thalamic nucleus medial part	5,9	1,48	1,5	Central gray lateral part
Tuberomammillary nucleus	28,2	1,76	2,4	Piriform cortex	4,4	1,47	1,5	Entorhinal cortex
Prerubral field	1,5	1,5	1,5	Ventral tegmental area A10	2,9	1,45	1,5	Medial globus pallidus
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	3,9	1,95	2,4	Medial agranular prefrontal cortex	36,1	1,44	3,4	Laterodorsal tegmental nucleus
Dorsal tegmental nucleus	46,7	1,56	3	Medial septal nucleus	40,2	1,44	2,6	Lateral habenular nucleus
Dorsal endopiriform nucleus	5,9	1,48	1,5	Ventral tegmental area A10	1,4	1,4	1,4	Piriform cortex
Lateral thalamic nuclear group	3	1,5	1,5	Caudate putamen	1,4	1,4	1,4	Mesencephalic reticular formation
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	3,35	1,12	1,4	Substantia innominata	22,9	1,27	1,5	Ventral periaqueductal gray
Ventro anterior thalamic nucleus	3	1,5	1,5	Caudate putamen	2,4	1,2	1,2	Substantia nigra reticular part
Ventrolateral tegmental area	8,3	1,04	1,3	Accumbens nucleus	15,2	1,09	2,5	Medial preoptic area

Nucleus of the posterior commissure	10	1,67	3	Subthalamic nucleus	5,4	1,08	1,5	Ventral periaqueductal gray
Central gray lateral part	12,7	1,41	1,5	Tenia tecta	1	1	1	Ventrolateral tegmental area
Paralemniscal nucleus	4	1,33	1,5	Central medial thalamic nucleus	1	1	1	Ventrolateral tegmental area

Tabelle 29: Lokale Parameter des BG3-Netzwerkes (unter Berücksichtigung von direkten Verbindungen aber nicht Verbindungen zwischen Teilbäumen der Gebiete) absteigend sortiert nach DG_{All} .

<i>Region</i>	DG_{All}	DG_{Out}	DG_{In}	<i>Katz</i>	<i>BC</i>	<i>EC</i>	<i>Shapley</i>	<i>Hub</i>	<i>Aut</i>
Ventral tegmental area A10	79	47	32	33,71	0,133	1	-1,89	1	0,997
Laterodorsal tegmental nucleus	71	39	32	30,27	0,116	0,841	-2,152	0,853	1
Pedunculopontine tegmental nucleus	63	31	32	31,56	0,081	0,693	-1,293	0,713	0,98
Substantia innominata	57	30	27	30,45	0,062	0,589	-0,665	0,712	0,906
Substantia nigra compact part	53	31	22	23,3	0,028	0,635	-0,479	0,786	0,739
Mesencephalic reticular formation	51	27	24	24,09	0,073	0,647	-1,396	0,629	0,751
Dorsal tegmental nucleus	50	23	27	24,72	0,054	0,519	-0,786	0,52	0,878
Caudate putamen	50	21	29	30	0,037	0,534	-0,673	0,515	0,858
Substantia nigra reticular part	49	33	16	19,89	0,048	0,637	-0,884	0,763	0,571
Parafascicular thalamic nucleus	49	22	27	25,35	0,042	0,607	-0,377	0,59	0,789
Medial preoptic area	42	26	16	14,88	0,083	0,616	-1,854	0,549	0,437
Subthalamic nucleus	42	15	27	27,67	0,039	0,444	-0,674	0,409	0,843
Medial agranular prefrontal cortex	41	21	20	23,9	0,058	0,35	-0,924	0,429	0,595
Diagonal band of Broca	38	22	16	17,58	0,018	0,511	-0,178	0,457	0,596
Medial globus pallidus	38	23	15	18,41	0,026	0,568	-0,414	0,557	0,562
Lateral habenular nucleus	37	20	17	17,98	0,023	0,533	-0,514	0,507	0,677
Accumbens nucleus	36	18	18	19,31	0,035	0,522	-0,228	0,392	0,535
Lateral preoptic area	35	26	9	10,01	0,02	0,6	-0,054	0,635	0,291
Lateral septal nucleus	34	21	13	14,02	0,023	0,432	-0,127	0,486	0,452
Lateral agranular prefrontal cortex	32	15	17	19,32	0,033	0,328	-0,964	0,338	0,398
A8 dopamine cells retrorubral group	31	16	15	15,83	0,007	0,395	0,005	0,417	0,564
Centrolateral thalamic nucleus	30	8	22	20,93	0,014	0,236	0,121	0,214	0,745
Paracentral thalamic nucleus	30	10	20	19,78	0,014	0,259	0,062	0,24	0,682
Basal nucleus Meynert	29	13	16	19,91	0,01	0,337	0,064	0,347	0,62
Medial septal nucleus	28	12	16	17,41	0,015	0,257	-0,05	0,244	0,635
Supramammillary nucleus	28	17	11	12,08	0,005	0,386	0,032	0,416	0,445
Central medial thalamic nucleus	28	9	19	21,09	0,008	0,191	0,121	0,208	0,744
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	27	2	25	26,74	0,003	0,04	0,304	0,037	0,87
Olfactory tubercle	27	8	19	20,8	0,009	0,204	0,037	0,193	0,627
Piriform cortex	26	9	17	18,66	0,024	0,133	-0,402	0,171	0,538
Midbrain extrapyramidal area	25	10	15	15,93	0,008	0,292	0,111	0,246	0,62
Ventral tegmental nucleus	25	3	22	21,91	0,001	0,15	0,259	0,108	0,836
Nuclei of the lateral lemniscus	24	6	18	19,77	0,005	0,181	0,255	0,171	0,747
Ventromedial thalamic nucleus	23	6	17	20,58	0,015	0,157	-0,306	0,139	0,695
Ventrolateral tegmental area	22	8	14	14,11	0,041	0,18	-0,848	0,127	0,522
Entorhinal cortex	22	13	9	9,395	0,006	0,297	0,086	0,29	0,318
Medial habenular nucleus	21	13	8	8,768	0,017	0,322	-0,343	0,289	0,341
Anterior pretectal nucleus	20	13	7	7,002	0,019	0,265	0,001	0,311	0,174
Tuberomammillary nucleus	19	16	3	2,232	0,003	0,306	0,306	0,386	0,054
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	19	3	16	17,54	0,013	0,064	-0,185	0,076	0,595
Lateral globus pallidus	19	6	13	16,41	0,002	0,209	0,116	0,171	0,471
Lateral periaqueductal gray	18	7	11	10,73	0,003	0,184	0,318	0,181	0,41
Ventral periaqueductal gray	18	13	5	4,241	0,015	0,23	-0,022	0,299	0,159
Ventrolateral thalamic nucleus	17	5	12	14,63	0,002	0,164	0,135	0,144	0,485
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	17	13	4	4,604	0,023	0,23	-0,307	0,225	0,14
Hippocampus	17	3	14	13,86	0,013	0,069	-0,146	0,061	0,46
Ventrolateral periaqueductal gray	16	13	3	2,099	0,001	0,317	0,387	0,315	0,109
Peduncularpontine nucleus	15	7	8	9,808	0,002	0,24	0,158	0,168	0,38
Intralaminar nuclei	15	6	9	11,76	0,001	0,137	0,32	0,15	0,437
Nucleus of Darkschewitsch	14	11	3	4,106	0	0,224	0,323	0,319	0,169
Perifornical nucleus	14	13	1	1,6	0,014	0,352	0,15	0,261	0,064
Olfactory bulb A16	14	5	9	9,876	0,003	0,073	0,223	0,094	0,325
Periventricular gray matter	13	9	4	3,741	0,003	0,207	0,251	0,21	0,103
Periaqueductal gray medial part	12	2	10	10,34	0,002	0,041	0,415	0,029	0,39
Clastrum	12	4	8	9,754	0,001	0,102	0,256	0,107	0,334
Nucleus of the posterior commissure	11	6	5	4,882	0,003	0,133	0,192	0,122	0,152

Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	10	8	2	1,758	0,001	0,242	0,399	0,222	0,04
Central gray lateral part	9	8	1	0,922	0,001	0,152	0,495	0,125	0,01
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	9	7	2	2,473	0,001	0,163	0,476	0,225	0,058
Interstitial nucleus of Cajal	9	5	4	5,208	0	0,106	0,408	0,141	0,204
Lateral geniculate complex	7	2	5	3,459	0,001	0,072	0,503	0,04	0,116
Medial geniculate nucleus	7	6	1	0,396	0	0,131	0,671	0,148	0,02
Dorsolateral periaqueductal gray	6	5	1	0,954	0	0,105	0,5	0,132	0,041
Periaqueductal gray dorsal part	6	5	1	0,954	0	0,155	0,5	0,127	0,041
Subpeduncular tegmental nucleus	5	4	1	1,165	0	0,043	0,586	0,114	0,058
Tenia tecta	5	1	4	3,787	0	0,004	0,583	0,022	0,105
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	5	1	4	3,14	0	0,039	0,582	0,028	0,119
Interpeduncular nucleus paramedian part	5	4	1	0,697	0	0,126	0,586	0,131	0,022
Oculomotor system	4	2	2	2,267	0	0,098	0,433	0,066	0,092
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	4	3	1	0,522	0	0,055	0,5	0,038	0,017
Cerebellum	4	1	3	3,327	0	0,009	0,587	0,026	0,117
Dorsal endopiriform nucleus	4	3	1	1,113	0	0,099	0,563	0,086	0,013
Medial pretectal nucleus	4	3	1	1,6	0	0,091	0,5	0,071	0,064
Posterior pretectal nucleus	4	2	2	1,145	0	0,042	0,433	0,038	0,04
Ventral thalamus	4	3	1	1,655	0	0,071	0,578	0,081	0,054
Dorsomedial periaqueductal gray	3	2	1	0,954	0	0,051	0,5	0,044	0,041
Prerubral field	3	1	2	2,757	0	0,06	0,583	0,037	0,096
Rostromedial tegmental nucleus	3	2	1	1,084	0	0,097	0,583	0,065	0,038
Premammillary nucleus	3	1	2	2,285	0	0,004	0,584	0,017	0,076
Ventro anterior thalamic nucleus	3	1	2	2,267	0	0,02	0,577	0,015	0,1
Lateral thalamic nuclear group	3	2	1	1,341	0	0,051	0,58	0,047	0,047
Paralemniscal nucleus	2	1	1	0,922	0	0,011	0,5	0,02	0,01
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	2	1	1	0,507	0	0,031	0,67	0,033	0,023
Red nucleus parvocellular part	2	1	1	1,333	0	0,026	0,67	0,032	0,032

Tabelle 30: Lokale Parameter des BG3-Netzwerkes unter Berücksichtigung (Verwendung von direkten Verbindungen aber nicht Verbindungen zwischen Teilbäumen der Gebiete) der semiquantitativen Gewichte (Tabelle 20). Es wurde absteigend nach DG_{All} sortiert.

<i>Region</i>	DG_{All}	DG_{Out}	DG_{In}	<i>Katz</i>	<i>BC</i>	<i>EC</i>
Ventral tegmental area A10	46,125	26,25	19,88	17,983	0,182	1
Laterodorsal tegmental nucleus	34,375	20,75	13,63	13,922	0,089	0,731
Pedunculopontine tegmental nucleus	30,5	16,875	13,63	13,901	0,044	0,61
Caudate putamen	29,875	12,375	17,5	15,899	0,063	0,523
Substantia nigra reticular part	26,125	16,625	9,5	10,023	0,04	0,488
Substantia nigra compact part	25,75	15,125	10,63	11,194	0,01	0,519
Substantia innominata	24,625	11	13,63	14,154	0,027	0,407
Mesencephalic reticular formation	24,125	14,875	9,25	10,083	0,039	0,569
Parafascicular thalamic nucleus	23,25	10,25	13	12,211	0,016	0,448
Medial preoptic area	22,5	13,25	9,25	7,756	0,072	0,528
Subthalamic nucleus	21,625	7,5	14,13	13,88	0,021	0,37
Dorsal tegmental nucleus	19,75	10,5	9,25	10,308	0,021	0,366
Medial agranular prefrontal cortex	19	11	8	9,595	0,027	0,332
Medial globus pallidus	18,25	10	8,25	8,768	0,013	0,359
Lateral habenular nucleus	17,625	10,625	7	8,013	0,016	0,481
Centrolateral thalamic nucleus	17,375	4,375	13	10,651	0,02	0,21
Accumbens nucleus	17,375	8,75	8,625	8,941	0,021	0,443
Diagonal band of Broca	16,5	8,625	7,875	8,265	0,006	0,333
Lateral preoptic area	16,5	12	4,5	5,027	0,01	0,518
Lateral septal nucleus	16,5	9,75	6,75	6,858	0,01	0,315
Lateral agranular prefrontal cortex	15,625	8,25	7,375	8,151	0,015	0,308
A8 dopamine cells retrorubral group	15,5	8,125	7,375	6,864	0,004	0,318

Medial septal nucleus	15	6	9	8,221	0,011	0,248
Central medial thalamic nucleus	14,625	4,5	10,13	10,134	0,003	0,172
Paracentral thalamic nucleus	13,5	4,375	9,125	9,334	0,001	0,205
Basal nucleus Meynert	13,25	5,125	8,125	9,287	0,005	0,21
Piriform cortex	13,25	4,375	8,875	8,722	0,013	0,098
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	13	0,75	12,25	12,711	0,001	0,028
Ventromedial thalamic nucleus	12,5	3	9,5	9,801	0,011	0,134
Midbrain extrapyramidal area	12,375	6,75	5,625	6,319	0,003	0,34
Olfactory tubercle	12,25	3,25	9	9,441	0,003	0,145
Supramammillary nucleus	12	7	5	5,207	0,001	0,251
Medial habenular nucleus	10,75	7	3,75	4,186	0,012	0,314
Ventral tegmental nucleus	10,25	1,5	8,75	9,653	0,002	0,134
Ventrolateral thalamic nucleus	10	2,375	7,625	7,737	0,004	0,139
Lateral globus pallidus	10	2,875	7,125	8,118	0	0,157
Entorhinal cortex	10	4,875	5,125	4,796	0,002	0,198
Ventrolateral periaqueductal gray	9,625	7,625	2	1,322	0,001	0,334
Anterior pretectal nucleus	8,875	5,625	3,25	3,025	0,011	0,179
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	8,5	1,5	7	7,763	0,005	0,049
Lateral periaqueductal gray	8	4,5	3,5	4,144	0,001	0,215
Ventrolateral tegmental area	8	2,5	5,5	5,447	0,018	0,084
Peduncularpontine nucleus	7,875	4,125	3,75	4,371	0,001	0,216
Intralaminar nuclei	7,875	3,625	4,25	5,087	0,001	0,137
Hippocampus	7,5	1,5	6	5,989	0,005	0,053
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	7,25	4,75	2,5	2,118	0,011	0,12
Ventral periaqueductal gray	6,875	4,625	2,25	1,985	0,007	0,134
Olfactory bulb A16	6,625	2,5	4,125	4,4	0,002	0,045
Nuclei of the lateral lemniscus	6,5	2	4,5	6,517	0,001	0,094
Nucleus of Darkschewitsch	6,5	4,75	1,75	1,973	0,001	0,133
Clastrum	6,5	2,5	4	4,704	0,004	0,116
Tuberomammillary nucleus	6,125	5,375	0,75	0,84	0	0,145
Perifornical nucleus	5,625	5,375	0,25	0,453	0,011	0,221
Periventricular gray matter	5,375	3,75	1,625	1,475	0,001	0,125
Nucleus of the posterior commissure	5,125	2,75	2,375	2,391	0,004	0,079
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	4,5	3,5	1	0,799	0	0,174
Periaqueductal gray dorsal part	3,875	3,125	0,75	0,596	0	0,165
Interstitial nucleus of Cajal	3,75	2	1,75	2,215	0	0,062
Periaqueductal gray medial part	3,75	0,75	3	3,889	0	0,018
Central gray lateral part	3,5	3,25	0,25	0,324	0	0,093
Lateral geniculate complex	3	0,75	2,25	1,766	0	0,041
Medial geniculate nucleus	2,75	2,25	0,5	0,255	0	0,089
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	2,5	1,75	0,75	0,338	0	0,046
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	2,5	0,5	2	1,612	0	0,033
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	2,375	1,875	0,5	0,753	0	0,077
Dorsolateral periaqueductal gray	2,25	2	0,25	0,359	0	0,076
Subpeduncular tegmental nucleus	2,25	1,5	0,75	0,7	0	0,03
Tenia tecta	2,25	0,5	1,75	1,787	0	0,003
Interpeduncular nucleus paramedian part	2,125	1,375	0,75	0,433	0	0,053
Rostromedial tegmental nucleus	2	1,25	0,75	0,608	0	0,118
Dorsomedial periaqueductal gray	1,875	1,125	0,75	0,596	0	0,051
Cerebellum	1,75	0,5	1,25	1,483	0	0,008
Medial pretectal nucleus	1,75	1,5	0,25	0,453	0	0,071
Posterior pretectal nucleus	1,75	0,75	1	0,639	0	0,021
Ventral thalamus	1,75	1,25	0,5	0,665	0	0,057
Prerubral field	1,5	0,5	1	1,174	0	0,058
Premammillary nucleus	1,5	0,5	1	1,006	0	0,003
Ventro anterior thalamic nucleus	1,5	0,5	1	1,055	0	0,018

Dorsal endopiriform nucleus	1,375	0,875	0,5	0,507	0	0,032
Lateral thalamic nuclear group	1,25	0,75	0,5	0,549	0	0,039
Oculomotor system	1	0,5	0,5	0,789	0	0,046
Paralemniscal nucleus	0,75	0,5	0,25	0,324	0	0,005
Red nucleus parvicellular part	0,75	0,5	0,25	0,387	0	0,022
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	0,5	0,25	0,25	0,271	0	0,011

Tabelle 31: Beteiligung der Gebiete des BG3-Netzwerkes an den 13 gerichteten 3er Motiven. Das pro Region häufigste Motiv ist 3-04, nach dem die Tabelle sortiert wurde.

Langname	Kurzname	3-01	3-02	3-03	3-04	3-05	3-06	3-07	3-08	3-09	3-10	3-11	3-12	3-13
Ventral tegmental area A10	VTA	148	81	45	377	20	192	1	111	192	45	12	175	80
Laterodorsal tegmental nucleus	LDTg	108	143	68	300	47	202	3	75	151	32	54	148	41
Substantia nigra reticular part	SNR	168	82	113	200	59	118	8	41	47	38	12	74	27
Pedunculopontine tegmental nucleus	PPTg	99	150	103	198	59	219	18	54	99	51	66	103	33
Substantia innominata	SI	91	124	72	196	82	147	18	40	73	53	46	116	24
Mesencephalic reticular formation	MRF	92	165	110	177	39	168	12	49	68	36	26	70	26
Medial preoptic area	MPA	54	93	68	176	38	112	9	28	84	21	18	48	9
Substantia nigra compact part	SNC	126	149	121	174	74	139	7	58	56	39	39	71	32
Dorsal tegmental nucleus	DTg	112	164	125	157	61	171	7	41	61	32	30	63	18
Medial agranular prefrontal cortex	AGm	73	111	35	140	28	162	7	17	67	32	28	35	16
Diagonal band of Broca	DBB	86	136	62	139	35	93	10	43	33	22	9	57	11
Medial globus pallidus	MGP	64	89	70	139	14	111	3	34	45	23	17	43	32
Caudate putamen	CPu	42	85	66	124	22	219	7	25	76	32	35	76	43
Lateral habenular nucleus	LHb	84	133	84	121	45	90	6	45	46	20	15	51	14
Parafascicular thalamic nucleus	PF	66	198	150	120	54	195	9	36	53	35	26	73	28
Subthalamic nucleus	STh	51	104	114	111	29	169	5	33	46	34	18	50	32
Ventral tegmental nucleus	VTg	142	66	107	110	46	14	0	18	25	2	20	29	3
Ventromedial thalamic nucleus	VM	106	92	31	110	17	69	1	29	30	4	6	23	5
Ventrolateral tegmental area	VLTg	95	55	30	110	12	65	5	11	36	11	4	10	1
Midbrain extrapyramidal area	MEA	96	93	52	107	17	68	3	15	46	9	9	27	6
Accumbens nucleus	Ac	63	178	67	107	37	96	28	15	34	47	19	40	9
Medial septal nucleus	MS	89	103	43	105	30	50	3	23	42	10	11	32	7
Supramammillar nucleus	SuM	79	79	71	101	32	86	5	19	25	20	15	29	8
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	MDL	161	101	142	99	52	36	0	59	12	9	6	5	1
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	MDM	119	57	37	99	21	30	0	20	21	5	13	9	1
Olfactory tubercle	TuO	87	105	64	98	34	62	8	15	28	23	14	24	3
Piriform cortex	Pir	85	99	62	98	31	58	7	18	15	19	15	11	2
Lateral septal nucleus	LS	95	132	77	97	57	85	14	29	32	17	15	36	8
Central medial thalamic nucleus	CM	136	127	81	94	40	66	7	30	24	17	15	22	2
Paracentral thalamic nucleus	PC	117	124	105	92	32	84	9	12	48	17	13	24	4
Nuclei of the lateral lemniscus	NLL	133	117	85	89	52	22	3	27	15	17	11	22	1
Centrolateral thalamic nucleus	CL	130	115	133	89	35	70	4	21	38	25	20	20	2
Peduncularpontine nucleus	PPN	54	53	27	86	7	48	4	5	29	9	3	11	3
Lateral globus pallidus	LGP	46	83	18	84	9	57	4	4	25	9	9	23	9
A8 dopamine cells retrorubral group	RRF	95	99	90	81	43	83	4	17	45	34	12	30	9
Intralaminar nuclei	ILN	91	73	44	81	25	37	6	11	12	11	4	5	0
Ventrolateral thalamic nucleus	VL	72	41	12	81	5	50	0	4	58	6	8	14	4
Periaqueductal gray medial part	PAGm	91	56	21	78	11	6	0	10	9	3	1	3	0
Lateral agranular prefrontal cortex	AGl	43	103	44	77	9	148	12	10	29	30	17	26	12
Lateral preoptic area	LPO	137	167	119	74	79	84	19	28	20	18	37	28	4
Olfactory bulb A16	MOB	67	55	23	73	11	29	2	6	11	4	4	6	1
Basal nucleus Meynert	B	79	171	70	72	53	77	15	29	32	27	11	35	3
Medial habenular nucleus	MHb	67	110	54	72	38	59	4	9	18	13	7	17	1
Entorhinal cortex	Ent	36	61	58	72	16	63	4	14	34	14	9	17	4
Clastrum	Cl	56	38	25	68	5	23	0	2	35	2	2	8	2
Hippocampus	HIPP	104	56	35	64	21	31	4	16	6	9	5	5	0

Lateral periaqueductal gray	LPAG	95	111	77	63	30	35	3	14	9	16	4	3	0
Ventral periaqueductal gray	VPAG	64	75	114	57	21	66	0	6	3	5	9	0	1
Interstitial nucleus of Cajal	InC	42	36	53	56	5	30	0	5	9	3	1	3	0
Anterior pretectal nucleus	APT	45	86	100	55	23	70	3	5	14	11	12	5	0
Nucleus of the posterior commissure	PCom	14	27	21	52	1	50	0	3	17	1	1	2	2
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	MT	37	65	54	47	8	47	0	5	34	4	4	5	1
Nucleus of Darkschewitsch	Dk	38	33	105	35	16	64	0	9	26	1	2	6	1
Cerebellum	CERE	31	22	11	32	3	5	0	0	0	0	0	0	0
Periventricular gray matter	PVG	13	49	57	32	9	63	0	9	10	2	1	2	2
Prerubral field	PR	23	37	3	25	0	26	0	1	0	2	0	0	0
Lateral geniculate complex	LG	34	50	23	23	6	14	2	0	0	1	0	0	0
Tenia tecta	TT	31	26	14	23	2	2	0	2	0	1	0	0	0
Tuberomammillary nucleus	TuM	57	73	113	22	26	94	0	6	5	3	19	4	0
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	LTeN	38	23	11	22	3	12	0	2	0	1	0	0	0
Oculomotor system	OCS	8	15	9	22	1	17	0	0	26	0	0	1	0
Ventrolateral periaqueductal gray	VLPAG	55	79	99	21	28	74	3	3	11	2	15	1	0
Ventro anterior thalamic nucleus	VA	31	10	7	21	0	9	2	1	0	0	0	0	0
Medial pretectal nucleus	MPT	0	12	18	17	1	19	0	0	21	0	0	1	0
Premammillary nucleus	PMAN	24	22	11	16	0	2	1	1	0	0	0	0	0
Ventral thalamus	VNT	11	23	32	16	1	25	0	0	0	2	3	0	0
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	IPL	8	80	62	16	6	68	2	2	1	2	12	1	0
Perifornical nucleus	PeF	40	119	53	15	17	69	0	2	16	3	9	6	0
Dorsolateral periaqueductal gray	DLPAG	6	20	67	15	0	25	0	1	12	0	0	0	0
Dorsomedial periaqueductal gray	DMPAG	0	4	17	14	0	7	0	0	12	0	0	0	0
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	IMLF	19	60	99	13	7	45	2	1	0	6	8	0	0
Subpeduncular tegmental nucleus	SPTg	22	18	63	12	4	15	0	0	0	0	0	0	0
Lateral thalamic nuclear group	LTNG	13	19	18	12	0	23	1	0	0	1	1	0	0
Posterior pretectal nucleus	PPT	8	6	14	12	0	14	0	1	2	0	1	0	0
Red nucleus parvicellular part	ROC	7	12	14	12	1	11	0	0	0	0	0	0	0
Periaqueductal gray dorsal part	PAGd	4	38	41	11	1	41	0	3	12	0	1	0	0
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	DT	0	14	10	8	1	14	0	2	2	0	0	0	0
Central gray lateral part	CGL	13	58	40	6	7	35	0	1	5	1	1	0	0
Rostromedial tegmental nucleus	RMTg	11	46	11	6	0	37	0	0	0	2	1	0	0
Dorsal endopiriform nucleus	DEn	4	38	19	5	1	40	3	0	0	0	1	0	0
Interpeduncular nucleus paramedian part	IPPM	8	45	53	3	2	39	0	0	0	0	5	0	0
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	RI	10	15	14	2	0	12	0	0	0	0	0	0	0
Paralemniscal nucleus	PL	0	0	0	2	0	8	0	0	5	0	0	0	0
Medial geniculate nucleus	MG	19	42	64	1	4	39	0	0	0	0	3	0	0

Tabelle 32: Zyklusanalyse des unilateralen (linke Tabellenseite) und des bilateralen BG3-Netzwerkes (rechte Tabellenseite). Die Tabellen wurden mittels der 5er Zyklus-Häufigkeiten sortiert.

<i>L Regionen unilaterales BG3</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>L Regionen bilaterales BG3</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Ventral tegmental area A10	1	28	381	5418	73475	Laterodorsal tegmental nucleus	1	40	701	16091	342419
Laterodorsal tegmental nucleus	1	23	265	3899	54703	Ventral tegmental area A10	1	37	644	14037	301039
Pedunculopontine tegmental nucleus	1	18	238	3589	50185	Pedunculopontine tegmental nucleus	1	28	577	12952	280485
Substantia innominata	0	16	235	3276	46195	Dorsal tegmental nucleus	1	20	382	8539	185669
Caudate putamen	0	17	201	2859	40354	Parafascicular thalamic nucleus	0	15	291	6693	145721
Substantia nigra compact part	0	13	181	2651	37728	Substantia innominata	0	19	330	6706	143055
Mesencephalic reticular formation	1	13	170	2616	37067	Substantia nigra compact part	0	17	290	6219	134503
Parafascicular thalamic nucleus	0	11	173	2593	36817	Caudate putamen	0	19	260	5372	112811
Substantia nigra reticular part	0	12	174	2439	34904	Substantia nigra reticular part	0	13	241	4911	106663
Subthalamic nucleus	0	11	153	2187	30843	Mesencephalic reticular formation	1	15	226	4729	101439
Dorsal tegmental nucleus	1	12	138	2036	28665	Medial agranular prefrontal cortex	0	18	227	4715	99851
Accumbens nucleus	0	7	133	1905	27689	Lateral habenular nucleus	1	11	196	4359	93809
Medial globus pallidus	1	11	133	1878	26607	Subthalamic nucleus	0	13	210	4246	90867
Lateral habenular nucleus	1	8	105	1631	23366	Medial globus pallidus	1	12	180	3761	81835
Medial agranular prefrontal cortex	0	12	106	1611	23336	Medial preoptic area	1	14	153	3600	78117
Diagonal band of Broca	1	9	111	1580	22674	Nuclei of the lateral lemniscus	1	5	146	3206	72644
Medial preoptic area	1	13	96	1436	20427	Lateral septal nucleus	0	9	152	3122	66781
Basal nucleus Meynert	0	4	83	1280	19096	Lateral agranular prefrontal cortex	1	17	179	3056	60466
Lateral preoptic area	0	4	73	1164	16972	Supramammillar nucleus	0	8	147	2797	59386
Lateral agranular prefrontal cortex	1	9	92	1179	16784	Diagonal band of Broca	1	10	148	2776	58419
A8 dopamine cells retrorubral group	0	6	86	1147	16702	Accumbens nucleus	0	7	144	2606	55272
Lateral septal nucleus	0	6	83	1119	15942	Basal nucleus Meynert	0	4	108	2491	55021
Paracentral thalamic nucleus	0	5	58	926	13367	Ventral tegmental nucleus	1	6	123	2496	54911
Centrolateral thalamic nucleus	0	4	53	895	12654	Paracentral thalamic nucleus	0	8	101	2473	50859
Midbrain extrapyramidal area	0	5	51	824	12323	Centrolateral thalamic nucleus	0	6	96	2427	50539
Supramammillar nucleus	0	6	70	871	12256	Lateral preoptic area	0	5	103	2240	48898
Olfactory tubercle	0	5	61	823	11769	Medial septal nucleus	0	6	94	1971	42966
Medial septal nucleus	0	6	59	823	11704	Midbrain extrapyramidal area	0	5	68	1606	36592
Central medial thalamic nucleus	0	4	50	792	11622	Ventrolateral thalamic nucleus	0	7	67	1787	36163
Lateral globus pallidus	0	5	54	678	9618	Ventrolateral tegmental area	0	12	78	1682	35964
Ventromedial thalamic nucleus	0	5	38	650	9241	Central medial thalamic nucleus	0	6	69	1642	34838
Nuclei of the lateral lemniscus	1	2	44	600	9020	A8 dopamine cells retrorubral group	0	6	95	1571	32625
Medial habenular nucleus	0	3	36	545	7829	Ventromedial thalamic nucleus	0	7	61	1527	31170
Entorhinal cortex	0	5	43	525	7442	Olfactory tubercle	0	5	67	1176	23839
Piriform cortex	0	5	41	531	7406	Lateral periaqueductal gray	0	1	38	1036	23240
Ventral tegmental nucleus	1	3	37	514	7332	Anterior pretectal nucleus	1	4	41	1047	22468

Peduncularpontine nucleus	0	4	30	467	6802	Entorhinal cortex	0	7	52	919	18933
Ventrolateral tegmental area	0	6	28	456	6720	Piriform cortex	0	6	46	915	18586
Ventrolateral thalamic nucleus	0	5	28	459	6304	Medial habenular nucleus	0	3	44	872	18584
Lateral periaqueductal gray	0	1	22	356	5369	Peduncularpontine nucleus	0	4	36	835	18423
Intralaminar nuclei	0	1	22	338	5009	Lateral globus pallidus	0	5	54	821	16084
Anterior pretectal nucleus	1	3	19	330	4756	Nucleus of Darkschewitsch	0	3	26	657	14416
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	0	3	16	220	3094	Clastrum	0	6	37	641	13384
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	0	2	16	220	3057	Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	0	3	20	502	10316
Hippocampus	0	2	18	199	2800	Intralaminar nuclei	0	1	24	499	10309
Nucleus of Darkschewitsch	0	2	9	170	2539	Hippocampus	0	3	30	499	10066
Clastrum	0	3	14	168	2515	Perifornical nucleus	0	1	24	469	9713
Medial terminal nucleus of the accessory optic tract	0	3	11	183	2470	Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	0	3	26	495	9045
Ventral periaqueductal gray	0	2	7	178	2441	Nucleus of the posterior commissure	0	5	11	398	8085
Olfactory bulb A16	0	2	14	155	1991	Tuberomammillary nucleus	0	4	13	392	7762
Periventricular gray matter	1	3	8	129	1877	Interstitial nucleus of Cajal	0	3	17	292	6596
Tuberomammillary nucleus	0	2	7	130	1711	Ventral periaqueductal gray	0	2	7	271	5513
Interstitial nucleus of Cajal	0	1	6	104	1573	Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	0	0	9	220	4986
Nucleus of the posterior commissure	0	4	7	106	1532	Ventrolateral periaqueductal gray	0	1	9	215	4986
Perifornical nucleus	0	1	9	109	1422	Mediodorsal thalamic nucleus medial part	0	3	16	255	4913
Ventrolateral periaqueductal gray	0	1	6	89	1401	Olfactory bulb A16	0	3	19	251	4694
Interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	0	0	8	90	1301	Periventricular gray matter	1	3	8	174	3845
Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	0	1	5	79	1137	Periaqueductal gray medial part	0	1	7	130	3032
Periaqueductal gray medial part	0	1	6	74	1095	Central gray lateral part	0	2	6	146	2624
Lateral geniculate complex	0	0	3	37	553	Medial pretectal nucleus	0	1	5	108	2349
Prerubral field	0	0	2	34	498	Lateral geniculate complex	0	0	5	98	2235
Ventral thalamus	0	0	2	28	398	Interpeduncular nucleus lateral subnucleus	0	1	5	104	2127
Central gray lateral part	0	1	1	27	370	Periaqueductal gray dorsal part	0	1	0	74	1722
Dorsal endopiriform nucleus	0	0	3	24	340	Cerebellum	0	1	2	64	1634
Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	0	0	1	20	339	Prerubral field	0	0	2	50	1025
Periaqueductal gray dorsal part	0	1	0	18	307	Dorsolateral periaqueductal gray	0	1	0	42	864
Oculomotor system	0	1	1	19	303	Interpeduncular nucleus paramedian part	0	0	0	30	749
Rostromedial tegmental nucleus	0	0	2	20	297	Dorsal endopiriform nucleus	0	0	3	33	669
Interpeduncular nucleus paramedian part	0	0	0	14	216	Oculomotor system	0	1	2	27	629
Medial pretectal nucleus	0	1	1	13	216	Ventral thalamus	0	0	2	33	628
Lateral thalamic nuclear group	0	0	2	17	202	Lateral thalamic nuclear group	0	0	2	28	591
Subpeduncular tegmental nucleus	0	0	0	18	186	Rostromedial tegmental nucleus	0	0	2	25	557
Dorsolateral periaqueductal gray	0	1	0	13	161	Lateral terminal nucleus of the accessory optic tract	0	0	1	20	451
Ventro anterior thalamic nucleus	0	0	2	11	144	Subpeduncular tegmental nucleus	0	0	0	20	294
Red nucleus parvicellular part	0	0	0	9	129	Dorsomedial periaqueductal gray	0	1	0	16	234

Cerebellum	0	0	0	6	105	Red nucleus parvicellular part	0	0	0	11	224
Posterior pretectal nucleus	0	1	0	4	84	Ventro anterior thalamic nucleus	0	0	2	11	204
Medial geniculate nucleus	0	0	0	3	47	Posterior pretectal nucleus	0	1	0	10	196
Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	0	1	0	2	40	Medial geniculate nucleus	0	0	0	5	149
Tenia tecta	0	0	1	4	39	Premammillary nucleus	0	0	1	6	127
Premammillary nucleus	0	0	1	2	29	Paralemniscal nucleus	0	2	2	20	108
Dorsomedial periaqueductal gray	0	1	0	2	26	Dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract	0	2	0	2	51
Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	0	0	0	4	21	Tenia tecta	0	0	1	4	44
Paralemniscal nucleus	0	1	0	0	0	Rostral interstitial nucleus of medial longitudinal fasciculus	0	0	0	4	40

Tabelle 33: Extrinsische Verbindungen des BG1-Netzwerkes. Die 6 Spalten, die auf die Regionen-Spalte folgen, zeigen direkte Verbindungen ohne Berücksichtigung von Verbindungen ihrer Unterbaum-Regionen an. Die Gebiete sind absteigend nach der Anzahl der direkten Inputs sortiert.

Region	Input contra	Input ipsi	Input Summe	Output contra	Output ipsi	Output Summe	Unter- baum Input contra	Unter- baum Input ipsi	Unter- baum Input Summe	Unter- baum Output contra	Unter- baum Output ipsi	Unter- baum Output Summe
Caudate putamen	64	256	320	28	66	94	433	1135	1568	30	164	194
Ventrolateral thalamic nucleus	96	203	299	10	37	47	117	227	344	10	39	49
Medial agranular prefrontal cortex	70	152	222	114	407	521	77	213	290	177	522	699
Substantia nigra compact part	27	138	165	41	159	200	42	201	243	46	237	283
Subthalamic nucleus	24	137	161	30	67	97	37	204	241	41	104	145
Lateral agranular prefrontal cortex	21	91	112	249	362	611	48	439	487	425	647	1072
Substantia nigra reticular part	14	81	95	41	158	199	14	105	119	64	220	284
Medial globus pallidus	11	79	90	16	74	90	12	85	97	16	106	122
Lateral globus pallidus	10	44	54	0	4	4	10	44	54	0	5	5
Ventro anterior thalamic nucleus	12	12	24	0	6	6	15	14	29	0	6	6

Tabelle 34: Extrinsische Verbindungen des BG2-Netzwerkes. Die 6 Spalten, die auf die Regionen-Spalte folgen, zeigen direkte Verbindungen ohne Berücksichtigung von Verbindungen ihrer Unterbaum-Regionen an. Die Gebiete sind absteigend nach der Anzahl der direkten Inputs sortiert.

Region	Input contra	Input ipsi	Input Summe	Output contra	Output ipsi	Output Summe	Unter- baum Input contra	Unter- baum Input ipsi	Unter- baum Input Summe	Unter- baum Output contra	Unter- baum Output ipsi	Unter- baum Output Summe
Centrolateral thalamic nucleus	326	380	706	10	60	70	340	400	740	10	95	105
Accumbens nucleus	268	348	616	3	66	69	360	711	1071	9	274	283
Central medial thalamic nucleus	238	310	548	17	64	81	248	327	575	17	93	110
Paracentral thalamic nucleus	206	235	441	10	52	62	209	336	545	10	60	70
Mesencephalic reticular formation	201	290	491	227	304	531	2645	3301	5946	983	2352	3335
Amygdaloid complex	140	246	386	8	35	43	882	3560	4442	805	2980	3785
Ventrolateral thalamic nucleus	96	195	291	10	37	47	117	216	333	10	39	49
Ventromedial thalamic nucleus	85	144	229	37	47	84	91	202	293	39	59	98
Parafascicular thalamic nucleus	80	162	242	28	114	142	112	318	430	106	250	356
Ventral tegmental area A10	71	199	270	120	183	303	119	374	493	171	407	578
Medial agranular prefrontal cortex	70	110	180	114	383	497	77	144	221	177	478	655
Caudate putamen	64	206	270	28	48	76	433	766	1199	30	111	141
Entorhinal cortex	33	104	137	34	54	88	107	532	639	57	412	469
Substantia nigra compact part	27	93	120	41	112	153	42	124	166	46	144	190
Subthalamic nucleus	24	114	138	30	50	80	37	169	206	41	73	114
Lateral agranular prefrontal cortex	21	68	89	249	349	598	48	357	405	425	611	1036
Lateral habenular nucleus	20	90	110	30	75	105	31	135	166	36	95	131
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	20	75	95	2	17	19	20	75	95	2	17	19
Hippocampus	19	90	109	22	13	35	166	617	783	123	431	554
Piriform cortex	15	92	107	23	48	71	70	206	276	53	124	177
Substantia nigra reticular part	14	58	72	41	122	163	14	67	81	64	159	223
Ventro anterior thalamic nucleus	12	12	24	0	6	6	15	14	29	0	6	6
Medial globus pallidus	11	41	52	16	48	64	12	46	58	16	57	73
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	10	77	87	1	14	15	10	77	87	1	14	15
Lateral globus pallidus	10	22	32	0	4	4	10	22	32	0	5	5

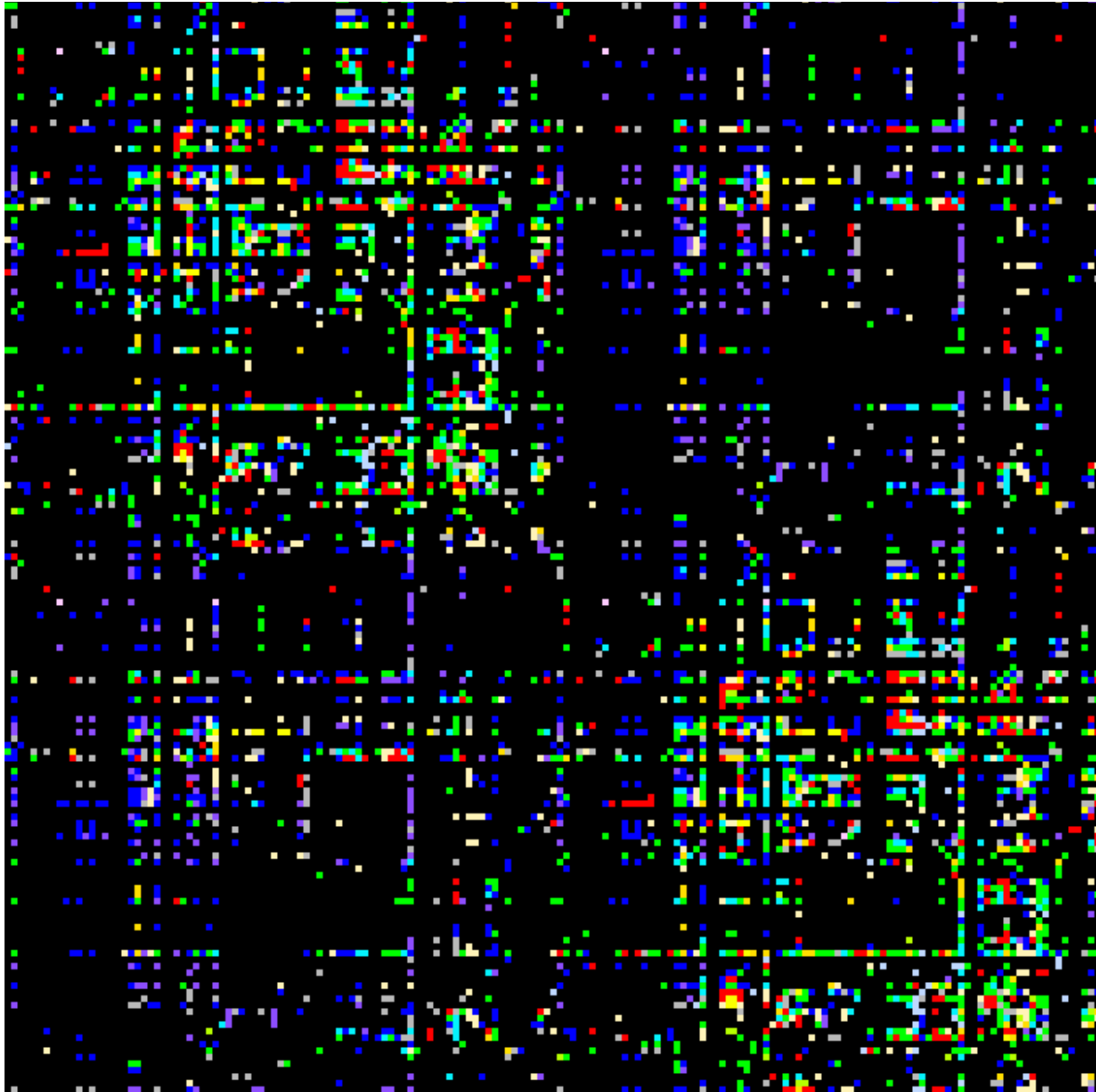


Abbildung 65: Bilaterales BG3-Netzwerk der Verbindungen mit mittleren Verbindungsgewichten zwischen Unterbäumen einzelner Gebiete. Ipsilaterale Verbindungen sind häufiger (dichter besetzter oberer linker (linkshemisphärische Gebiete) und unterer rechter Quadrant (rechtshemisphärische Gebiete)).

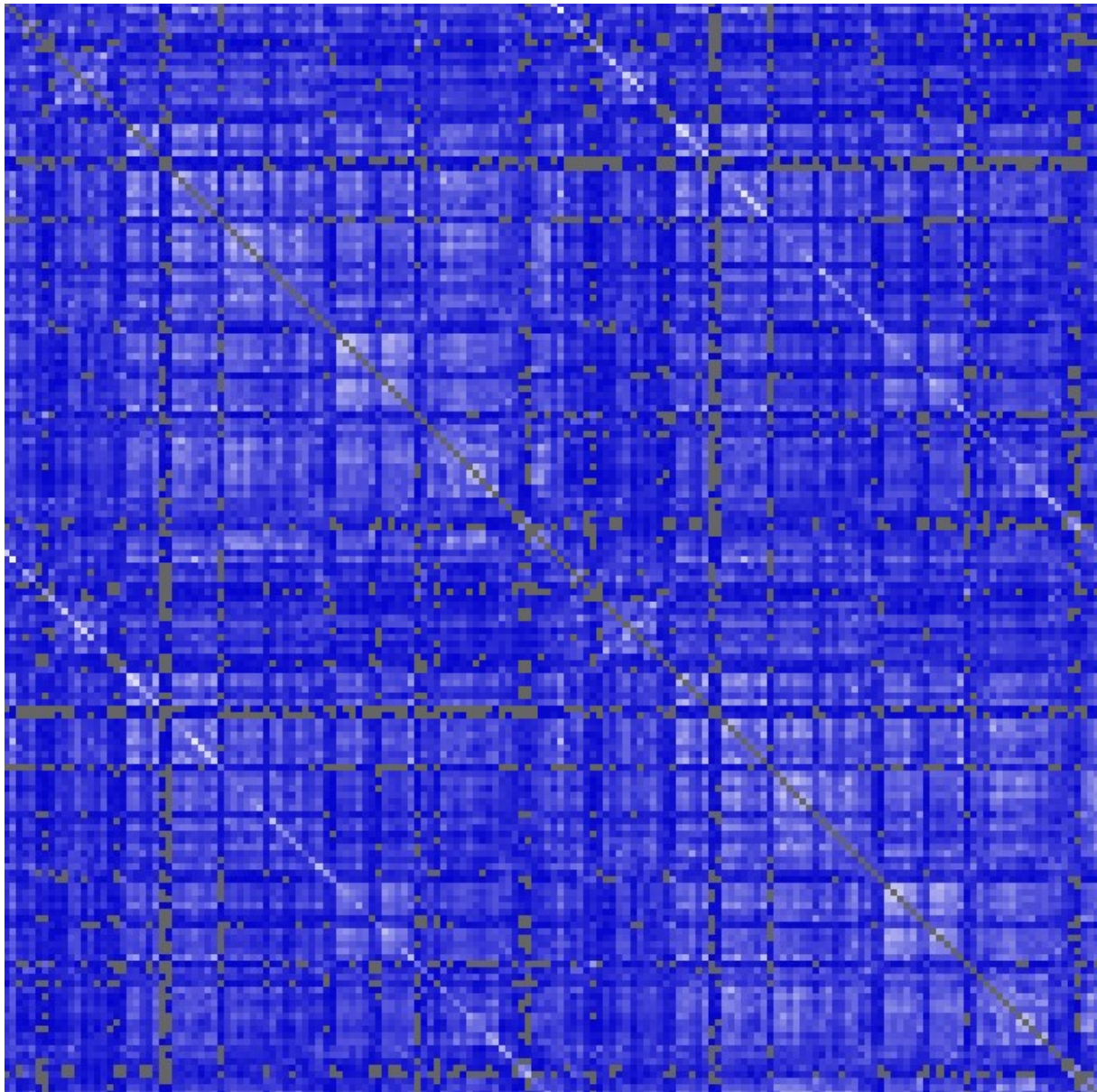


Abbildung 66: In der Connectivity matching all Matrix des bilateralen BG3-Netzwerkes (vergleichbar mit Abbildung 65) wird sichtbar, dass ipsilateralen Gebiete hellere Blautöne zugeordnet wurden, da ihre CMI_{All} – Werte größer sind und somit die Verbindungsmuster der entsprechenden Gebietspaare mehr übereinstimmen. Es gibt jedoch auch kontralaterale Gebietskombinationen mit auffallend hohen CMI_{All} –Werten. Hierzu gehören Untergebiete der Tegmental area und des Thalamus. Auffallend sind auch die Nebendiagonalen in dem oberen rechten und unteren linken Quadranten.

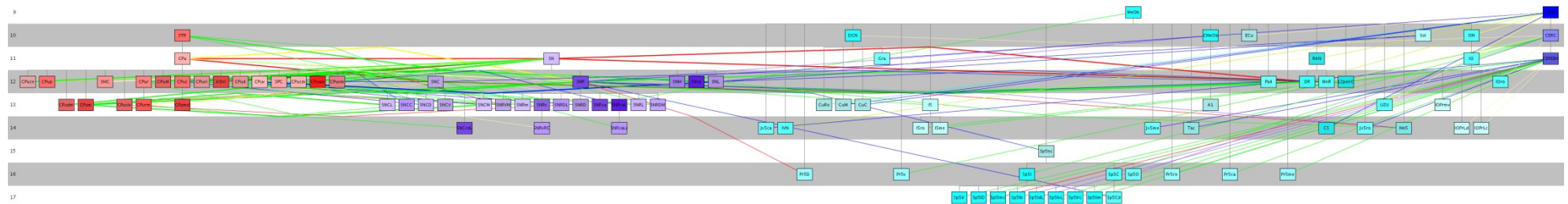


Abbildung 67: Pfadanalyse über Teilbäume vom CPU zum Cerebellum. Die violetten Gebiete sind Untergebiete von SN, die mit türkisen Gebieten der Medulla oblongata u.a. der unteren Olive verbunden sind und von hieraus Verbindungen zum Cerebellum bestehen.



Abbildung 68: Pfadanalyse über Teilbäume vom CPU zum Cerebellum. Die rosa-farbenen Gebiete sind Untergebiete des Thalamus. So hat die Zona incerta direkte Verbindungen zur unteren Olive und die anderen dargestellten thalamischen Untergebiete Verbindungen zu Untergebieten der Medulla oblongata (türkis). Ganz rechts in dunkelblau sind einige cerebelläre Untergebiete dargestellt.

7 Thesen

1. Die hierarchische Gliederung von Gebieten der Basalganglien konnte innerhalb des gesamten Konnektoms der Ratte umgesetzt werden und es ließen sich drei Gebietsauswahlen als Grundlage für entsprechend drei Netzwerke speichern und für spätere Analysen in *neuroVIISAS* aufrufen.
2. Es wurde das BG1-Netzwerk mit 10 Gebieten und 56 Verbindungen sowie das BG2-Netzwerk mit zusätzlichen nicht-motorischen Regionen bestehend aus 20 Gebieten und 150 Verbindungen erzeugt. Aus dem BG2-Netzwerk wurde das BG3-Netzwerk abgeleitet und alle extrinsischen afferenten und efferenten Gebiete hinzugefügt, so dass BG3 aus 104 Gebieten und 2318 Verbindungen besteht.
3. In der vorliegenden Metastudie des Konnektoms der Basalganglien der Ratte wurden 789 *peer-reviewed* Publikationen ausgewertet. Die Auswertung bestand aus der Identifikation von Verbindungsangaben von dokumentierten Tract-Tracing Experimenten bei normalen adulten Laborratten und der Interpretation von indirekten Angaben zu Verbindungen sowie der Kodierung von Verbindungsdichten mittels semiquantitativer Information. Die tabellarischen Verbindungsdaten konnten in *neuroVIISAS* zu den bestehenden Rattenkonnektom-Daten hinzugefügt werden.
4. Die globale Analyse des BG2-Netzwerkes ergab ein skalenfreies Netzwerk mit einer Kleine-Welt-Eigenschaft.
5. Die prinzipiellen Pfade (direkt, indirekt, hyperdirekt) lassen sich alle mit relativ hohen mittleren Verbindungsgewichten aus dem Konnektom der Ratte rekonstruieren.
6. Aus der Distanzmatrix ergibt sich, dass die meisten Gebiete in dem BG2-Netzwerk über direkte Verbindungen (317) erreichbar sind. Ein weiterer Anteil über indirekte Verbindungen (310) mit 2 Kanten und wenige Gebiete (10 Verbindungen) mit 3 Kanten.
7. Das Striatum hat den kleinsten Shapley-Wert im BG2-Netzwerk, gefolgt vom primär motorischen Kortex, der Amygdala, dem sekundären motorischen Kortex und der Substantia nigra pars compacta. Niedrige Shapley-Werte bedeuten, dass das Gebiet eine besonders wichtige Bedeutung für die Netzwerkintegrität hat. Die Substantia nigra pars compacta nimmt diesbezüglich nur eine mittlere Stellung ein.
8. Aus der metrischen multidimensionalen Analyse ergab sich, dass kortikale und thalamische Regionen relativ unähnlich bezüglich ihrer Konnektivitäten sind, aber kortikale Regionen untereinander besonders ähnlich sind.

9. Das vollständig reziproke Motiv kommt im realen BG2-Netzwerk deutlich häufiger vor als in 1000 Rewiring-Randomisierungen. Hingegen treten einfache konvergente und divergente Motive sowie das Kettenmotiv und das Kreismotiv deutlich seltener im BG2-Netzwerk auf als in 1000 Rewiring-Randomisierungen.
10. Die Vulnerabilitätsanalyse ergab, dass mit der Entfernung der Substantia nigra pars compacta (vergleichbar mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom) aus dem BG2-Netzwerk dies nur geringe Auswirkungen auf die gesamte Netzwerkintegrität hat (die mittlere Pfadlänge nimmt schwach (1%) zu), was als Hinweis auf eine besonders starke lokale Funktion dieses Gebietes gedeutet werden kann.
11. Die Hauptkomponentenanalyse hat in BG3 gezeigt, dass der primär motorische Kortex und der sekundär motorische Kortex zusammen mit dem Nc. subthalamicus und der Substantia nigra pars reticulata ein relativ ausgewogenes Verhältnis von Verbindungen zwischen direkten und indirekten Nachbarn haben. Andere Verbindungs-Verhältnisse liegen bei der ventral tegmental area und der mesencephalen retikulären Formation vor. Hier liegen nur wenige Verbindungen unter den indirekten Nachbarn vor aber besonders zahlreiche Verbindungen zwischen den direkt verbundenen Gebieten.
12. Mit der Modularitätsanalyse von BG3 konnten funktionelle Gruppen von Gebieten automatisch klassiert werden: thalamisch-isokortikale Gruppe, limbische Gruppe, mesenzepale Gruppe, Gruppe mit unterschiedlichen funktionellen Gebieten.
13. Wird das BG1-Netzwerk in Netzwerke mit direkten oder indirekten Input- und Output-Nachbarn eingebettet, so haben CPU und SNC die größte konnektionale Bedeutung und SNC sowie SNR größere Bedeutung als Output-Regionen als VL und VA.

8 Publikationen

Abstracts:

1. Schmitt O, Philipp K, **Kettlitz R**, Eipert P, Wree A (2012) The connectome of the rat amygdaloid complex. 107. Annual Meeting of the Anatomical Society, 23.3.-26.3.2012, Frankfurt.
2. Schmitt O, Eipert P, **Kettlitz R**, Philipp K, Wree A (2012) Quantitative network features of the basal ganglia and connectome based population simulations. Bernstein Conference München, 12.9.-14.9.2012.
3. Schmitt O, Eipert P, Philipp K, **Kettlitz R**, Wree A (2012) The intrinsic and extrinsic connectome of subregions of the basal ganglia. Neuroinformatics 2012 München, 10.9.-12.9.2012.
4. Schmitt O, Eipert P, Klünker A-K, **Kettlitz R**, Morawska P, Wree A (2013) The connectome of the spinal cord of the rat. T26-8D, 10th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society 2013.
5. Schmitt O, Eipert P, Philipp K, **Kettlitz R**, Wree A (2012) Connectomes of the rat nervous system. Neuroinformatics 2012 Workshop in Macroconnectomes Construction, München, 10.9.-12.9.2012.
6. Schmitt O, Eipert P, Klünker A-K, **Kettlitz R**, Morawska P, Meinhardt J, Wree A (2013) Properties of the intrinsic and extrinsic uni- and bilateral connectome of the spinal cord of the rat. INCF Congress, 20.8.-27.8.2013, Stockholm.

Paper:

1. Schmitt O, Eipert P, Philipp K, **Kettlitz R**, Fuellen G, Wree A (2012) The intrinsic connectome of the rat amygdala. Front Neural Circuits 6: 81.
2. Schmitt O, Eipert P, **Kettlitz R**, Wree A (2013) The connectome of the basal ganglia of the rat. Plos Comput Biol, eingereicht.

9 Erklärung

Die Dissertation wurde bisher weder vorher noch gleichzeitig in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe, bis auf die Personen denen in der Danksagung (Kapitel 11) gedankt wird, verfasst und andere als die von mir angegebenen Hilfsmittel und Quellen nicht benutzt habe. Die in den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

Ich erkläre, dass ich noch kein Promotionsverfahren an einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Rostock, den

10 Lebenslauf

11 Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Professor Oliver Schmitt für die sehr engagierte Betreuung der Arbeit, der Literaturlauswertung, Konnektomanalyse und Konnektomvisualisierung.

Diese Analyse der Konnektomdaten in dieser Arbeit ist insbesondere durch die umfangreiche Hilfsbereitschaft von Herrn Dipl.-Math. Peter Eipert ermöglicht worden. Herrn Dipl.-Math. Peter Eipert bin ich zu besonderem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Andreas Wree für die Unterstützung dieser Arbeit.

Abschließend möchte mich noch herzlich bei meiner Mutter bedanken, die mir durch ihre Unterstützung meinen bisherigen Bildungsweg ermöglicht hat.