

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

Das Konnektom des Cortex cerebri der Ratte

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

vorgelegt von

Jennifer Meinhardt

Einreichung: 2017

Verteidigung: 2018

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Schmitt, Institut für Anatomie der Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl Zilles, JARA Senior Professor an der Rheinisch Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen/Forschungszentrum Jülich
3. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Georg Füllen, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock

„In such systems, the whole is more than the sum of the parts, not in an ultimate, metaphysical sense, but in the important pragmatic sense that, given the properties of the parts and the laws of their interaction, it is not a trivial matter to infer the properties of the whole.“ (Simon 1962, S. 468)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik .....	1
1.1.1 Ein Überblick über Konnektomik und Konnektome .....	2
1.1.2 Kurze Einführung in die Netzwerktheorie .....	4
1.2 Tract-tracing.....	7
1.3 Nicht-Tracer basierte Methoden .....	8
1.3.1 Tract-tracing durch Virus-Stämme .....	8
1.3.2 Axonale Degenerations-Studien und Golgi-Imprägnation .....	8
1.3.3 Digitale Polarisationsmikroskopie .....	9
1.3.4 Laserscanning Photostimulation .....	9
1.3.5 Brainbow .....	9
1.3.6 Knife-edge scanning microscopy.....	9
1.3.7 CLARITY-Methode.....	10
1.3.8 Diffusions-Tensor Magnetresonanztomographie.....	10
1.3.9 Resting-State fMRI .....	10
1.4 Die Regionen des Cortex cerebri der Ratte.....	11
1.4.1 Frontal Kortex.....	11
1.4.2 Parietal Kortex .....	12
1.4.3 Temporal Kortex .....	13
1.4.4 Okzipitaler Kortex .....	13
1.4.5 Cingulärer Kortex .....	14
1.4.6 Der retrospleniale Kortex.....	15
1.4.7 Der orbitofrontale Kortex .....	15

---

1.4.8	Agranular Insular Kortex .....	15
1.4.9	Die parahippokampale Region.....	16
1.4.10	Fragestellungen .....	17
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1	Material .....	18
2.2	NeuroVIISAS.....	19
2.3	Literaturauswertung .....	20
2.4	Tabellen.....	23
2.5	Regionenauswahl für Konnektivitätsanalysen.....	24
2.6	Konventionen zur Bezeichnung von Hirnregionen in dieser Arbeit.....	25
2.7	Visualisierung in Grafiken.....	25
2.8	Graphen und Netzwerke .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
3.1	Ausgewertete Publikationen .....	33
3.2	Neuroontologie der kortikalen Konnektome .....	33
3.3	Konnektivitätsanalyse des C1-Netzwerkes (unilateral).....	34
3.3.1	Konnektivitätsmatrizen .....	34
3.3.2	Sensomotorische und visuospatiale kortikale Pfade.....	35
3.3.3	Eigenschaften der C1-Adjazenzmatrizen.....	40
3.3.4	Beobachtungshäufigkeit, Verifikation und Validität .....	42
3.3.5	Reziproke Verbindungsstrukturen .....	46
3.3.6	Die C1-Distanzmatrix .....	47
3.3.7	Die erweiterte Distanzmatrix .....	48
3.3.8	Connectivity Matching Matrix.....	49
3.3.9	Communicability Matrix.....	50
3.3.10	GTOM Matrix.....	51
3.3.11	Globale Konnektivitätsanalyse .....	52
3.3.12	Lokale Konnektivitätsanalyse.....	56
3.3.13	Motiv-Analyse .....	60

---

3.3.14	Zyklenanalyse .....	63
3.3.15	Hauptkomponentenanalyse lokaler Parameter.....	63
3.3.16	Metrische Multidimensionale Skalierung .....	66
3.3.17	Vulnerabilitätsanalyse.....	66
3.4	Das bilaterale kortikale C1-Netzwerk.....	66
3.4.1	Konnektivitätsmatrizen .....	67
3.4.2	Globale Konnektivitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes .....	69
3.4.3	Lokale Konnektivitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes.....	71
3.4.4	Verteilung lokaler Parameter im bilateralen C1-Netzwerk .....	72
3.4.5	Motivanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes.....	73
3.4.6	Zyklenanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes .....	74
3.4.7	Hauptkomponentenanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes .....	75
3.4.8	Metrische multidimensionale Skalierung des bilateralen C1-Netzwerkes .....	77
3.4.9	Verbindungsmuster der Regionen des bilateralen C1-Netzwerkes .....	77
3.5	Analyse des laminären kortikalen-Netzwerkes C2 .....	79
3.5.1	Lokale Netzwerkparameter des C2-Netzwerkes.....	83
3.5.2	Motiv-Analyse des laminären C2-Netzwerkes .....	83
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>89</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	89
4.2	Kritische Betrachtung der Methodik.....	91
4.3	Kritische Betrachtung der Ergebnisse.....	93
4.4	Kritische Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen.....	94
4.5	Alleinstellungsmerkmale der Konnektomanalyse des Cortex cerebri .....	97
4.6	Ausblick .....	98
4.7	Fazit und Beantwortung der Fragen dieser Arbeit.....	99
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>101</b>
<b>6</b>	<b>Tabellenanhang.....</b>	<b>118</b>
<b>7</b>	<b>Bildanhang.....</b>	<b>150</b>
<b>8</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>162</b>

---

<b>Publikationen</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>XVII</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>XVIII</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>XIX</b>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Zeichnung von Nervenzellen eines Nagetier Kortex von Santiago Ramón y Cajal (Cajal 1909). ..... 2
- Abbildung 2:** Mit steigendem P verändert sich der Graph von einem regulären Graph zu einem zufälligen Graphen. Graphen mit small-world Eigenschaften ordnen sich dazwischen an. Aus: Watts und Strogatz 1998, S. 441. .... 6
- Abbildung 3:** 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 kortikalen Segmentes. Am rechten Rand sind die Bezeichnung der Region mit Synonymen und Abkürzungen sowie Bearbeitungsfunktionen auffindbar. .... 20
- Abbildung 4:** Ausschnitt aus dem Tabellenverarbeitungsprogramm LibreOffice Calc mit einer typischen Auswertung von Konnektivitäten. Vor dem Import in neuroVIISAS wurden die Langnamen-Spalten A und D entfernt. .... 23
- Abbildung 5:** Struktur einer Textdatei, die aus einem Tabellenprogramm exportiert wurde. Diese csv-Textdateien lassen sich in neuroVIISAS einlesen. .... 24
- Abbildung 6:** Die Regionen der C1- und C2-Konnektome sind hierarchisch gegliedert. Diese Gliederung ist hier für C1 in a) dargestellt. Die Dreiecksvisualisierung für C1 dient der Navigation in der komplexen Hierarchie der Gebiete. c) C2-Hierarchie mit d) triangulärer Hierarchie. neuroVIISAS Filtermechanismen erlauben es diese Teilhierarchien aus der gesamten Neuroontologie abzuleiten. .... 26
- Abbildung 7:** Drei Ansichten der kortikalen Regionen des C1-Konnektoms. .... 27
- Abbildung 8:** Regionenauswahl des C1-Netzwerkes. Alle hier dargestellten Regionen weisen mindestens eine Verbindung zu einer anderen Region auf. Die Verbindungshäufigkeiten sind durch die drei rechts dargestellten Farbverläufe kodiert. Jede Region lässt sich noch in Unterregionen gliedern, die hier nicht dargestellt sind. Die zwischen diesen Unterregionen verlaufenden Verbindungen sind jedoch kumulativ in dieser Adjazenzmatrixdarstellung zusammengefasst, so dass sich ein besonders vollständiges Bild der konnektionalen Architektur ergibt... 28
- Abbildung 9:** Adjazenzmatrix der Verbindungshäufigkeiten zwischen Untergebieten ausgewählter zytoarchitektonischer kortikaler Regionen. Laminae ohne Verbindungen innerhalb des C2-Konnektoms wurden entfernt. .... 29
- Abbildung 10:** Darstellung der Konzepte „direkte Kanten“ und „indirekte Kanten“. a) Exemplarische Gebietshierarchie mit den drei Gebieten a, b und c. Die hellgrauen Pfeile stellen die neuronalen Verbindungen zwischen den Gebieten dar. Diese Gebiete und ihre Verbindungen lassen sich in der darunterstehenden Adjazenzmatrix veranschaulichen. b) Die gleiche Hierarchie wie in a) ist hier gezeigt. Die Hierarchie beinhaltet jedoch noch Untergebiete, die in a) verdeckt oder noch nicht „aufgeklappt“ wurden. Hier sind es die Gebiete d und e und deren gestrichelte Hierarchieverbindungen sollen anzeigen, dass sie nicht sichtbar sind. Auch diese nicht aufgeklappten Gebiete können Verbindungen besitzen, z.B. zu dem aufgeklappten Gebiet b. Diese unsichtbaren Verbindungen werden in der darunter abgebildeten Adjazenzmatrixdarstellung als indirekte Verbindungen bezeichnet. Die mittelgraue Verbindung von d nach b und die hellgraue Verbindung von e nach b



werden im übertragenden Sinn als indirekte Kanten in der Adjazenzmatrixdarstellung akkumuliert und wurden mit einer dunkelgrauen quadratischen Fläche ( $d \rightarrow b$ ) und einem hellgrauen Rahmen ( $e \rightarrow b$ ) dargestellt. In den Adjazenzmatrizen werden solche indirekten Verbindungen jedoch mit Zahlenwerten akkumuliert und farbkodiert um besser Verbindungsmuster zu erkennen. Die indirekte Kantenberücksichtigung bietet also eine vollständigere Sicht der Verbindungen einer Knotenauswahl. Zugleich ist diese Darstellung eine Abstraktion und eine Distanzierung von der konkreten Verbindungsbeschreibung einer Publikation. Wichtig ist bei der Analyse von direkten und indirekten Verbindungen, dass die entsprechenden Regionen der Adjazenzmatrizen identisch sind, die Verbindungsinhalte der Matrizen jedoch meist sehr unterschiedlich sein können.... 32

- Abbildung 11:** a) Adjazenzmatrix der direkten Konnektivitäten des C1-Netzwerkes. Die weißen Felder repräsentieren existierende Verbindungen und die schwarzen Felder kennzeichnen eine nicht vorhandene oder nicht identifizierte Konnektivität. b) Adjazenzmatrix der Konnektivitäten, wenn indirekte Verbindungen zwischen den Untergebieten der C1-Gebiete berücksichtigt werden..... 35
- Abbildung 12:** Die Adjazenzmatrix mit S1 und S2 Verbindungen der linken ( $_L$ ) und rechten ( $_R$ ) Hemisphäre auf den Hierarchieleveln 12-15. Es sind nur direkte Verbindungen mit ihren Verbindungsgewichten dargestellt. Es wurde eine vergleichbare Farbkodierung wie in van den Heuvel et al. (2015) verwendet..... 36
- Abbildung 13:** Bedwell et al. (2014) hierarischer sensomotorischer Pfad von S1 und S2 über den perirhinalen Kortex A35 und prefrontalen (orbitofrontaler Kortex) zu den motorischen Arealen M2 und M1. a) Adjazenzmatrix der ROIs und b) orthogonale hierarchische Graphenvisualisierung ..... 37
- Abbildung 14:** Adjazenzmatrix der Gebiete, die mit dem retrosplenialen Kortex verbunden sind. a) Alle indirekten und direkten Verbindungen mit Farb-Kodierung der mittleren Kantenintensität zwischen Untergebieten. b) Filterung der Gebiete, die nach Vogt (2015) den visuell-räumlich-motorischen Verarbeitungspfad bilden. c) Darstellung der Verbindungen von b) im bilateralen hierarchischen Netzwerk mit Kantengewichten. .... 39
- Abbildung 15:** Adjazenzmatrix der häufigsten Verbindungsgewichte indirekter Verbindungen des unilateralen C1-Netzwerkes. Im oberen Bereich sind diverse Verbindungen grau kodiert, was bedeutet, dass diese explizit als nicht existent beschrieben wurden. Eine lokale Verbindungsanhäufung bzw. Cluster befindet sich etwas unterhalb der Mitte der Matrix um die Hauptdiagonale und kennzeichnet die dichten Verbindungen insulärer Gebiete. Dann folgt noch ein etwas weniger dichtes Cluster um die Hauptdiagonale für die sensorischen Gebiete. Die seitlichen Histogramme geben die mittleren Gewichte der Verbindungen wieder. Das untenstehende Histogramm gibt das mittlere Input-Kanten-Gewicht und das rechts stehende Histogramm das mittlere Output-Kanten-Gewicht wieder..... 41
- Abbildung 16:** Beobachtungshäufigkeiten direkter Verbindungen des C1-Netzwerkes. .... 43
- Abbildung 17:** Die Transportrichtungen antero- und retrograd von Tracern, die für den Nachweis von Verbindungen im C1-Netzwerk verwendet wurden, ist hier dargestellt. Höherwertige Verbindung in Hinblick auf deren wirkliche Existenz sind solche, die Werte zwischen 3 und 6 haben. Die Kodierung 7-12 dient für transsynaptische Verbindungen, von denen in diesem Konnektom keine vorliegen..... 44
- Abbildung 18:** Validität bzw. Observation scores der Verbindungen des C1-Netzwerkes. .... 45

<b>Abbildung 19:</b> Gefilterte Verbindungen aus Abbildung 18 mit Validitäten größer und gleich 4. .....	45
<b>Abbildung 20:</b> Graphen zur Visualisierung der gefilterten Verbindungen. ....	45
<b>Abbildung 21:</b> Reziproke Verbindungen und räumliche Distanzen der C1-Regionen. a) Reziprozitätsmatrix mit eingezeichneter Matrixdiagonale. Das blaue Quadrat markiert den Bereich mit insulären Gebieten, die zahlreiche reziproke Verbindungen aufweisen. Im roten Quadrat liegen parietale kortikale Gebiete, die kaum reziproke Verbindungen besitzen. b) Die räumlichen Distanzen sind hier mittels Grautönen dargestellt. Das Maximum von 2356 Pixeln Abstand entspricht einem räumlichen Abstand von 13862 $\mu\text{m}$ . Dicht zusammenliegende Gebiete sind hellgrau und weiter entfernt zueinander liegende Gebiete dunkelgrau kodiert. Die parietalen Kortex-Regionen liegen zwar räumlich dicht zusammen, weisen aber kaum reziproke Verbindungen auf. Die insulären Gebiete liegen ebenfalls dicht zusammen und besitzen zahlreiche reziproke Verbindungen.....	46
<b>Abbildung 22:</b> Distanzmatrix der C1-Gebiete. Die 3 dunkelgrauen Streifen gehören zu Gebieten, die von C1-Regionen keinen Input erhalten. Der überwiegende Teil der Gebiete ist über 2 Verbindungen bzw. eine Zwischenstation erreichbar.....	47
<b>Abbildung 23:</b> Erweiterte Distanzenmatrix des C1-Konnektoms. Für diese und die folgenden Matrizen-Darstellungen wurden Gruppenbezeichnungen von kortikalen Regionen hinzugefügt. ....	49
<b>Abbildung 24:</b> Connectivity Matching Matrix für Input- und Output-Verbindungen. Je heller die Grautöne, desto ähnlicher sind die Verbindungen eines Regionenpaares. ....	50
<b>Abbildung 25:</b> Communicability Matrix des C1-Netzwerkes. Großen Communicability-Werten wurden hellere Grautöne zugeordnet. Diese größeren Werte bedeuten, dass relativ viele Pfade durch ein Paar von Regionen verlaufen und diese Regionen dann eine große Bedeutung für die gesamte Vernetzungsstruktur des Netzwerkes besitzen. ...	51
<b>Abbildung 26:</b> Die GTOM-Matrix der Regionen des C1-Netzwerkes. Hellere blockförmige Bereiche heben sich von der übrigen Matrix bei den parahippokampalen, insulären und somatosensiblen Bereichen ab.....	52
<b>Abbildung 27:</b> Modularitätsanalyse des C1-Netzwerkes. a) Die Modularitätsanalyse ohne Kantenwichtung ergab 4 Module. Die Häufigkeit von Verbindungen in den Modulen und zwischen den Modulen ist in der nebenstehenden Matrix dargestellt. b) Modularitätsanalyse mit gewichteten Verbindungen und nebenstehenden Kantenhäufigkeiten.....	55
<b>Abbildung 28:</b> Modularitätsanalyse des C1-Netzwerkes mit logarithmisch transformierten Verbindungsgewichten. ....	56
<b>Abbildung 29:</b> Darstellung des Katz-Indexes in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen ( $DG_{All}$ ).....	58
<b>Abbildung 30:</b> Darstellung der Betweenness-Zentralität (BC) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen ( $DG_{All}$ ). ....	58
<b>Abbildung 31:</b> Darstellung der Eigenvektor-Zentralität (EC) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen ( $DG_{All}$ ). ....	59

<b>Abbildung 32:</b> Der Shapley-Index (Shapley) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen ( $DG_{All}$ ).....	60
<b>Abbildung 33:</b> a) Motiv-Varianten (bei 3 Knoten ohne Selbstbezüglichkeiten) 3-01: Divergenz, 3-02: Kette, 3-03: Konvergenz, 3-04: Kette mit Reziprozität, 3-05: Divergenz mit Konvergenz, 3-06: Kette mit Reziprozität, 3-07: Kreis, 3-08: Konvergenz mit Reziprozität, 3-09: Doppelte Reziprozität, 3-10: Kreis mit Reziprozität, 3-11: Divergenz mit Reziprozität, 3-12: doppelte Reziprozität mit Konvergenz, 3-13: komplette Reziprozität. b) Motiv-Häufigkeiten bei 1000 Rewiring-Randomisierungen. c) Motiv-Häufigkeiten bei 1000 Rewiring-Randomisierungen mit Konstanthaltung reziproker Verbindungen. ....	61
<b>Abbildung 34:</b> Graphische Visualisierung der Principal-component-analysis des C1-Netzwerkes. Die x-Achse (Zeile eins der <b>Tabelle 9</b> zeigt von links nach rechts ansteigende Werte). In der y-Achse werden von oben nach unten ansteigende Werte (Zeile 2 der <b>Tabelle 9</b> abgebildet. a) PCA-Ebene mit Achsenbezeichnungen von Komponente 1 und 2. b) Verhältnis von Gebietsparametern zum perirhinalen Kortex (Kreis in der Mitte). c) Cg1 als zentrales Gebiet. d) S1J als zentrales Gebiet. ....	65
<b>Abbildung 35:</b> MDS-Diagramm des C1-Netzwerkes. ....	66
<b>Abbildung 36:</b> Adjazenzmatrix der Kantenanzahlen des bilateralen C1-Netzwerkes. Die Verbindungen der aufgeführten C1-Regionen und deren Teilbaum-Gebiete (indirekte Verbindungen) sind hier dargestellt. Die Verbindungshäufigkeiten wurden in insgesamt 6 Klassen eingeteilt (inkl. „No data“ Klasse) und farbkodiert. ....	68
<b>Abbildung 37:</b> Reziprozitätsmatrix des bilateralen C1-Netzwerkes. Gelber Pfeil: reziproke Verbindungen insulärer Gebiete. Roter Pfeil: reziproke Verbindungen visueller Gebiete. Blauer Pfeil: reziproke Verbindungen kontralateraler motorischer und insulärer Gebiete. ....	69
<b>Abbildung 38:</b> Globale Parameter des realen bilateralen C1-Netzwerkes und 7 unterschiedlicher Zufallsnetzwerken in 1000 Randomisierungen. ....	70
<b>Abbildung 39:</b> Modularitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes unter Berücksichtigung der Verbindungsgewichte. Die Module sind von 1-4 bezeichnet (s. Text). ....	70
<b>Abbildung 40:</b> Das bilaterale C1-Netzwerk nach Entfernung aller Gebiete mit weniger als 50 Verbindungen. ....	72
<b>Abbildung 41:</b> 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. ....	73
<b>Abbildung 42:</b> Motivanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes mit 1000 reziproken rewiring Randomisierungen. ....	74
<b>Abbildung 43:</b> Motiv-Häufigkeiten des bilateralen C1-Netzwerkes mit 1000 einfachen rewiring Randomisierung ohne Erhaltung der Anzahl reziproker Verbindungen wie im Originalnetzwerk. ....	74
<b>Abbildung 44:</b> Hauptkomponentenanalyse (PCA) des bilateralen C1-Netzwerkes. Rechtshemisphärische Gebiete sind im Vordergrund dargestellt und linkshemisphärische 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. a) Tabelle der lokalen Parameter und Anordnung der Gebiete in der PCA-Ebene. b) Der perirhinaler Kortex wurde als zentrales Gebiet ausgewählt und hat eine maximale erste Komponente. c) Infralimbischer Kortex. d) Lateraler sekundärer visueller Kortex.....	76
<b>Abbildung 45:</b> MDS des bilateralen C1-Netzwerkes. Die linkshemisphärischen Regionen sind auf der linken Seite des Diagramms angeordnet. ....	77
<b>Abbildung 46:</b> Unterschiedliche Verbindungs-Matrizen des bilateralen C1-Netzwerkes. a) Connectivity matching Matrix für Inputs und Outputs ( $CMI_{All}$ ). b) Generalized topological overlapping measure (GTOM) Matrix. c) Communicability Matrix.....	79
<b>Abbildung 47:</b> Adjazenzmatrix der häufigsten Verbindungsgewichte des bilateralen C2-Netzwerkes. ....	81
<b>Abbildung 48:</b> Connectivity matching Matrix der Inputs und Outputs des bilateralen C2-Netzwerkes. ....	82
<b>Abbildung 49:</b> Motiv-Häufigkeiten im bilateralen laminären C2-Netz und in 1000 reziproken rewiring Randomisierungen. Die Häufigkeiten wurden logarithmisch dargestellt. ..	84
<b>Abbildung 50:</b> Reorganisiertes laminäres Netzwerk. a) Häufigkeiten indirekter Verbindungen kortikaler Laminae. b) Häufigste Gewichte kortikaler Laminae. c) Reziproke Verbindungen. d) Communicability Matrix laminärer Verbindungen. e) Visualisierung gewichteter Verbindungen im bilateralen laminären Netzwerk. Kontralaterale Verbindungen sind gepunktet dargestellt. ....	86
<b>Abbildung 51:</b> Den laminären Unterregionen der kortikalen Regionen wurden 6 funktionelle kortikale Regionen zugeordnet und bilateral dargestellt. a) Adjazenzmatrix der Kantenhäufigkeiten. b) Gewichtete Adjazenzmatrix. c) Reziproke Matrix. d) Distanzmatrix. e) $CMI_{All}$ Matrix der Verbindungsähnlichkeiten. f) GTOM Matrix.	87
<b>Abbildung 52:</b> Das laminäre bilaterale C2-Netzwerk. Kontralaterale Verbindungen wurden mit gepunkteten Linien hervorgehoben. Die Linienfarbe entspricht der Kodierung der Gewicht-Codes. ....	88
<b>Abbildung 53:</b> Validität bzw. Beobachtungswert (observation score) der Verbindungen des bilateralen C1-Netzwerkes.....	150
<b>Abbildung 54:</b> Verbindungsgewichte der bilateralen C1-Adjazenzmatrix. a) direkte Verbindungen zwischen allen sichtbaren C1-Gebieten. b) indirekte Verbindungen zwischen allen Untergebieten der C1-Regionen.....	151
<b>Abbildung 55:</b> Distanzmatrix des bilateralen C1-Netzwerkes.....	152
<b>Abbildung 56:</b> Erweiterte Distanzmatrix, in welche die graphische Distanz, räumliche Distanz und das Verbindungsgewicht der bilateralen C1-Regionen eingeht. Niedrige Werte stehen für einen graphentheoretisch und räumlich geringen Distanzwert, sowie große Verbindungsgewichte. ....	153
<b>Abbildung 57:</b> Communicability Matrix des bilateralen C1-Netzwerkes. ....	154
<b>Abbildung 58:</b> GTOM-Matrix des bilateralen C1-Netzwerkes. ....	155

- Abbildung 59:** Auswahl zytoarchitektonischer Schichten für das C2-Netzwerk. a) Die vollständige Zusammenstellung zytoarchitektonischer Schichten der C1-Regionen ergibt eine dünnbesetzte Adjazenzmatrix. b) Adjazenzmatrix nach Entfernung von zytoarchitektonischen Schichten, zu denen keine Verbindungsinformationen vorliegen. Die Kondensation der Adjazenzmatrix wird sichtbar..... 156
- Abbildung 60:** Reziprozitätsmatrix des bilateralen C2-Netzwerkes..... 157
- Abbildung 61:** GTOM-Matrix des bilateralen C2-Netzwerkes. .... 158
- Abbildung 62:** Oben ist das Ergebnis der hierarchischen Clusterung bezüglich der  $CMI_{All}$ -Matrix abgebildet. Daneben ist die berechnete Hierarchie zu erkennen. Unten wurde die  $CMI_{All}$ -Matrix wiedergegeben, unter Verwendung der Original Sequenz der Regionen, wie sie in der nebenstehenden Hierarchiedarstellung erkennbar ist..... 159
- Abbildung 63:** Streudiagramm der lokalen Parameter des unilateralen laminären C2-Netzwerkes. Die Regionen wurden nach mittleren Rängen der Parameter sortiert. Die Rang-Mittelwerte der Regionen sind mit einer grünen Kennlinie verbunden. Die rote Linie verbindet die Schapley-Werte der Regionen. .... 160
- Abbildung 64:** Streudiagramm der lokalen Parameter des bilateralen laminären C2-Netzwerkes. Die Regionen wurden nach mittleren Rängen der Parameter sortiert. Die Rang-Mittelwerte der Regionen sind mit einer grünen Kennlinie verbunden. Die rote Linie verbindet die Schapley-Werte der Regionen. .... 160
- Abbildung 65:** Die reguläre Konnektivität der zytoarchitektonischen Schichten des bilateralen posteromedialen Barrel-Kortex sind in der Adjazenzmatrixdarstellung der häufigsten Gewichte in der oberen Abbildung zu erkennen. Kontralateralen Verbindungen sind auf dieser Ebene nicht dokumentiert. Unten sind die Verbindungen in einer Netzwerkdarstellung wiedergegeben..... 161

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Liste der verwendeten Literatur-Suchfilter für die ausgewerteten Regionen.....	18
<b>Tabelle 2:</b> Gewichte der Verbindungen und die dazugehörigen Bezeichnungen (Burns 1997). ..	22
<b>Tabelle 3:</b> Regionen des C1-Netzwerkes in alphabetischer Reihenfolge.....	34
<b>Tabelle 4:</b> Verbindungen der Untergebiete (Subr.) des C1-Netzwerkes. Max.: maximale Anzahl von Outdegrees (Out) oder Indegrees (In) aus Teilbäumen. cx: cortex, Pr: Primary, Sc: Secondary, f: field, hl: hindlimb, fl: forelimb, r: region, Subr.: Anzahl der Unterregionen. ....	42
<b>Tabelle 5:</b> Globale Parameter des unilateralen C1-Netzwerkes. Es gibt keine isolierten Knoten (1 Zusammenhangskomponente). Die 7 Randomisierungsmodelle wurden jeweils 100 mal iteriert. Real: reales C1-Netzwerk, APL-SR: average path length – self-references, ASC: Average subgraph centrality, DAC: Directed assortativity coefficient. ....	53
<b>Tabelle 6:</b> Liste ausgewählter lokaler Netzwerkparameter von C1 (sortiert nach DGa). ....	57
<b>Tabelle 7:</b> Die Motive 3-13, syC und syO treten im Original-C1-Netzwerk häufiger auf, als in 1000 rewiring randomisierungen mit Konstanthaltung der Anzahl reziproker Verbindungen. Die Häufigkeiten der Beteiligungen an den Motivbildungen wurden sortiert, um die Ränge der Regionen für die 3 Motive zu bestimmen. Die ersten drei Spalten, mit den grauen Strichbegrenzungen, stellen den ersten Teil der oberen Ränge der Häufigkeiten von Gebietsbeteiligungen an den Motiven dar. Die letzten drei Hauptspalten zeigen die unteren Ränge der Häufigkeiten an Gebietsbeteiligungen. ....	62
<b>Tabelle 8:</b> Zyklenanalyse des C1-Netzwerkes. Die Zahlen 1 bis 6 geben die Anzahl von Knoten in einer zyklischen Verbindung wieder. Die in zwei Teile geteilte Tabelle ist bezüglich der Häufigkeiten des 6er-Zyklus sortiert.....	63
<b>Tabelle 9:</b> Parameter der Hauptkomponentenanalyse (PCA) für das C1-Netzwerk. ....	64
<b>Tabelle 10:</b> Einige globale Parameter des bilateralen laminären kortikalen Originalnetzwerkes und Mittelwerte von 1000 Randomisierungen mit dem Erdős-Renyi (ER), Watts-Strogatz (WS), Barabasi-Albert (BA), modifizierten BA (MBA), modifizierten OHO (MOHO), rewiring (REW) und reziproken rewiring (REC) Zufallsprozessen. ....	80
<b>Tabelle 11:</b> Tract-tracing Substanzen, die in den ausgewerteten Artikeln verwendet wurden. ..	118
<b>Tabelle 12:</b> Zusammenstellung typischer Wichtungsbegriffe (Verbindungsgewichte) ausgewerteten Tract-tracing Publikationen und deren semiquantitative Kodierung. BG: Background. ....	120
<b>Tabelle 13:</b> Beteiligung einzelner Regionen des C1-Netzwerkes an der Bildung von Motiven.	121
<b>Tabelle 14:</b> Vulnerabilitätsanalyse des C1-Netzwerkes. Die Vulnerabilitäten (mittlere Cloeseness) sind absteigend sortiert. ....	123
<b>Tabelle 15:</b> Erster Teil der lokalen Parameter des bilateralen C1-Netzwerkes nach Gesamtzahl der Verbindungen pro Region sortiert . ....	124

- 
- Tabelle 16:** Zweiter Teil der lokalen Parameter des bilateralen C1-Netzwerkes nach Gesamtzahl der Verbindungen pro Region sortiert. .... 128
- Tabelle 17:** Dritter Teil der lokalen Parameter des bilateralen C1-Netzwerkes nach Gesamtzahl der Verbindungen pro Region sortiert. .... 131
- Tabelle 18:** Zyklenanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes. Mittlere Häufigkeiten der Regionen an zyklischen Verbindungen von 1 bis 6 sind wiedergegeben. Der perirhinale Kortex ist beispielsweise im bilateralen C1 Netzwerk im Mittel 49 mal an einem 2er Zyklus beteiligt. .... 134
- Tabelle 19:** Häufigkeiten der Regionen an der Bildung von Motifen im bilateralen C1-Netzwerk. Links und rechtshemisphärische Regionen sind alternierend aufgeführt. Absteigend sortiert wurde nach dem Motif syC. .... 135
- Tabelle 20:** Alle lokalen Parameter wurden für die Regionen des laminären C2-Netzwerkes berechnet. Aus diesem Grund umfasst die Tabelle 12 Seiten. Es wurden nach dem mittleren Rang (AvgRang) über alle lokalen Parameter pro Region aufsteigend sortiert. Je kleiner der Rang ,desto größer ist der normierte lokale Parameter..... 138

## Abkürzungsverzeichnis

A35	<i>Perirhinal cortex</i>	AUDd	<i>dorsaler auditiver Kortex</i>
A36	<i>Ectorhinal cortex</i>	AUDp	<i>primäres auditives Feld</i>
ACC	<i>anteriorer cingulärer Kortex</i>	AUDpo	<i>posteriorer auditiver Kortex</i>
AGl	<i>Lateral agranular prefrontal cortex</i>	AUDv	<i>ventraler auditiver Kortex</i>
AGm	<i>Medial agranular prefrontal cortex</i>	AuV	<i>Secondary auditory cortex ventral area, ventraler auditiver Kortex</i>
AID	<i>Agranular insular cortex dorsal part</i>	AvgDG <sub>nb</sub>	<i>mittlerer Nachbarschaftsgrad</i>
AIP	<i>Agranular insular cortex posterior part</i>	BA	<i>Barabasi-Alber</i>
AIV	<i>Agranular insular cortex ventral part</i>	BAMS	<i>Brain Architecture Management System</i>
APir	<i>Amygdalopiriform transition area</i>	BC	<i>Betweenness Zentralität</i>
APL-SR	<i>average path length - self references</i>	BOLD	<i>blood oxygenation level dependent signal</i>
Area 24	<i>Area 24 des anterioren cingulären Kortex</i>	C	<i>Clusterkoeffizient</i>
Area 24a	<i>Unterarea 24a des anterioren cingulären Kortex</i>	Cg1	<i>Cingulate cortex area 1</i>
Area 24b	<i>Unterarea 24b des anterioren cingulären Kortex</i>	Cg2	<i>Cingulate cortex area 2</i>
Area 25	<i>Area 25 des anterioren cingulären Kortex</i>	CluC <sub>2</sub>	<i>Clusterkoeffizient der zweiten oder indirekten Nachbarn</i>
Area 29	<i>Area 29 des retrosplenialen Kortex</i>	CluC <sub>All</sub>	<i>Gesamtclusterkoeffizient</i>
Area 29a	<i>Unterarea 29a des retrosplenialen Kortex</i>	CMI	<i>Connectivity matching index</i>
Area 29b	<i>Unterarea 29b des retrosplenialen Kortex</i>	CxA	<i>Cortex amygdala transition zone</i>
Area 29c	<i>Unterarea 29c des retrosplenialen Kortex</i>	DAC	<i>Directed assortativity coefficient</i>
Area 30	<i>Area 30 des retrosplenialen Kortex</i>	DG <sub>ALL</sub>	<i>Gesamtzahl vorhandener Konnektivitäten</i>
Area 33	<i>Area 33 des anterioren cingulären Kortex</i>	DI	<i>Dysgranular insular cortex</i>
Area 35	<i>Agranuläre Area des perirhinalen Kortex</i>	DIEnt	<i>Dorsal intermediate entorhinal cortex</i>
Area 36	<i>Dysgranuläre Area 36 des perirhinalen Kortex bzw. Ectorhinal Kortex</i>	DLEnt	<i>Dorsolateral orbital cortex</i>
Area 48	<i>ventralster Part des retrosplenialen Kortex</i>	DLO	<i>Dorsolateral orbital cortex</i>
ASC	<i>Average subgraph centrality</i>	DP	<i>Dorsal peduncular cortex</i>
Au1	<i>Primary auditory cortex, primärer auditiver Kortex</i>	DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>
AuD	<i>Secondary auditory cortex dorsal area, dorsaler auditiver Kortex</i>	DTT	<i>Dorsal tenia tecta</i>
		EC	<i>Eigenvektorzentralität</i>
		Ect	<i>ektorhinale Kortex</i>
		ER	<i>Erdős Renyi</i>
		FL	<i>Forelimb</i>
		Fr1	<i>Frontal cortex 1</i>
		Fr2	<i>frontal cortex 2</i>



Fr3 <i>Frontral cortex area 3, Frontal cortex 3</i>	ParPC <i>kaudaler posteriorer parietaler Kortex</i>
GI <i>Granular insular cortex</i>	ParPD <i>Parietal cortex posterior area dorsal part, dorsale posteriore parietale Kortex</i>
GTOM <i>Generalized topological overlapping measure</i>	ParPR <i>Parietal cortex posterior area rostral part, rostraler posteriorer parietaler Kortex</i>
HL <i>HIIndlimb</i>	ParVC <i>kaudale Part des ventralen parietalen Kortex</i>
IL <i>Infralimbic cortex</i>	ParVR <i>rostrale Part des ventralen parietalen Kortex</i>
KESM <i>knife edge scanning microscopy</i>	PaS <i>Parasubiculum</i>
L <i>Pfadlänge</i>	PCA <i>Principal component analysis</i>
LEnt <i>Lateral entorhinal cortex</i>	PirL <i>Piriform cortex layers</i>
LO <i>Lateral orbital cortex, lateraler orbitofrontaler Kortex</i>	PLCo <i>Posterolateral cortical nucleus</i>
Loc <i>Lokalisationsindex</i>	PLI <i>polarised light imaging</i>
LPtA <i>Lateral parietal association cortex</i>	PMCo <i>Posteromedial cortical nucleus</i>
M1 <i>primärer Motorcortex</i>	Post <i>Postsubiculum</i>
M2 <i>sekundärer Motorcortex</i>	PrL <i>Prelimbic cortex</i>
MBA <i>modifizierten BA</i>	PrS <i>Presubiculum</i>
MCC <i>mid-cingulärer Kortex</i>	PTLp <i>posteriorer parietale Assoziationskortex</i>
MDS <i>Metrische multidimensionale Skalierung</i>	PtPC <i>kaudale posteriore parietale Kortex</i>
MEnt <i>Medial entorhinal cortex</i>	PtPD <i>dorsale posteriore parietale Kortex</i>
MO <i>Medial orbital cortex, medialer orbitofrontaler Kortex</i>	PtPR <i>rostrale posteriore parietale Kortex</i>
MOHO <i>modifizierte OHO</i>	Q <i>Modularitätskoeffizient</i>
MOp <i>primärer somatomotorischer Kortex</i>	REC <i>reziproke rewiring Zufallsprozesse rewiring Zufallsprozesse Siehe</i>
MOs <i>sekundärer somatosensorischer Kortex</i>	RSA <i>agranulärer retrosplenialer Kortex</i>
MPtA <i>Medial parietal association cortex</i>	RSC <i>retrosplenialer Kortex</i>
NeuroVIISAS <i>neuro Visualization Imapemapping Information System for Analysis and Simulation</i>	RSd <i>Retrosplenial dorsal</i>
O2CL <i>lateralen Part es sekundären okzipitalen Kortex</i>	RSG <i>granulärer retrosplenialer Kortex</i>
Oc1B <i>binokularer okzipitaler Kortex</i>	RSGa <i>Retrosplenial granular cortex a region</i>
Oc1M <i>monokularer okzipitaler Kortex</i>	RSGb <i>Retrosplenial granular cortex b region</i>
Oc2L <i>lateraler okzipitaler Kortex</i>	RSGc <i>Retrosplenial granular cortex c region</i>
Oc2LM <i>mediolateraler okzipitaler Kortex</i>	S1 <i>primärer somatosensorischer Kortex</i>
Oc2MM <i>mediomedialer okzipitaler Kortex</i>	S1BF <i>primary somatosensory cortex barrel field</i>
Par1 <i>primärer parietaler Kortex, primärer parietaler Kortex</i>	S1DZ <i>Primary somatosensory cortex dysgranular region</i>
Par2 <i>sekundärer parietaler Kortex, sekundären parietalen Kortex</i>	S1FL <i>primary somatosensory cortex forelimb region</i>
ParP <i>Parietal cortex posterior area, posteriore parietale Kortex</i>	

- S1HL *Primary somatosensory cortex hindlimb region*
- S1J *Primary somatosensory cortex jaw region*
- S1Sh *Primary somatosensory cortex shoulder region*
- S1Tr *Primary somatosensory cortex trunk region*
- S1UL *Primary somatosensory cortex upper lip region*
- S2 *Secondary somatosensory cortex, sekundärer somatosensorischer Kortex*
- SSp *primärer somatosensorischer Kortex, primäre somatosensorische Region*
- SSs *supplementärer somatosensorischer Kortex*
- Te1 *primärer temporaler Kortex*
- Te2 *sekundärer temporaler Kortex*
- Te3 *teritärer temporaler Kortex*
- TeA *Temporal association cortex 1, assoziativer temporaler Kortex*
- TEa *Assoziationsregion des temporalen Kortex*
- TeV *ventraler temporaler Kortex*
- TuO *Olfactory tubercle*
- V1 *Primary visual cortex, primärer visueller Kortex*
- V1B *Primary visual cortex binocular area, binokularer Kortex*
- V1M *Primary visual cortex monocular area, monokularer Kortex*
- V2L *Secondary visual cortex lateral area, lateraler sekundärer visueller Kortex*
- V2M *medialer sekundärer visueller Kortex*
- V2ML *Secondary visual cortex mediolateral area, mediolateraler sekundärer visueller Kortex*
- V2MM *Secondary visual cortex mediodorsal area, mediodorsaler sekundärer visueller Kortex*
- VC<sub>DG</sub> *Variationskoeffizient der Nachbarstufe*
- VIEnt *Ventral intermediate entorhinal cortex*
- VISal *anterolateraler visueller Kortex*
- VISam *anteromedialer visueller Kortex*
- VISli *intermediolateraler visueller Kortex*
- VISll *laterolateraler visueller Kortex*
- VISlla *anteriorer Part des laterolateralen visuellen Kortex*
- VISml *mediolateraler visueller Kortex*
- VISp *primärer visueller Kortex*
- VISpl *posterolateraler visueller Kortex*
- VISpm *posteromedialer visueller Kortex*
- VISrl *rostromedialer visueller Kortex*
- VISx *putativer visueller Kortex*
- VLO *ventrolateraler orbitofrontaler Kortex*
- VO *Ventral orbital cortex, ventraler orbitofrontaler Kortex*
- VTT *Ventral tenia tecta*
- WS *Watts-Strogatz*

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung in die Thematik

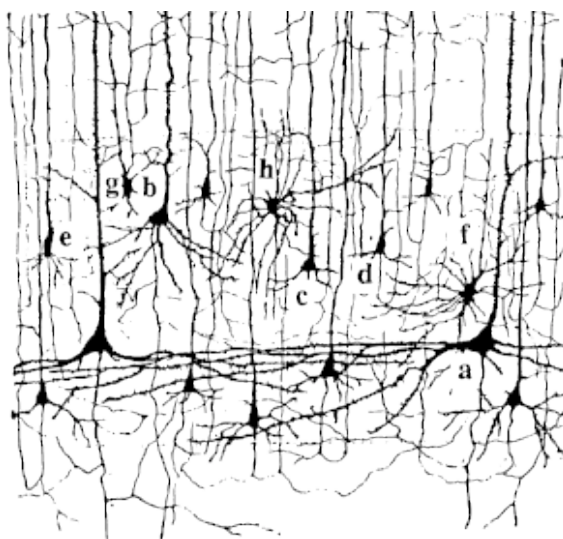
In der vorliegenden Arbeit wird das Konnektom der Hirnrinde der Labormaus mittels Methoden der Konnektomik untersucht. Konnektomik befasst sich mit der Erzeugung und Analyse von Konnektomen, worunter Gesamtheiten von neuronalen Verbindungen von Nervensystemen verstanden werden. Wie in der Genomforschung, der Entschlüsselung der Gesamtheit aller Gene eines Organismus (Collins et al. 1998), wird in der Konnektomforschung versucht sämtliche Verbindungen zwischen Neuronen (zelluläre Ebene) und übergeordneten Einheiten wie Gehirnregionen und/oder Kerngebieten darzustellen. In dieser Arbeit werden die neuronalen Verbindungen der Labormaus erfasst, da in diesem Säugetier die meisten Tract-tracing Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Erforschung von Netzwerkstrukturen durchlief enorme Fortschritte seit 2000, sodass durch eine quantitative Analyse von neuronalen Verbindungen mit Hilfe statistischer und mathematischer Methoden charakteristische konnektionale Muster in Nervensystemen erkannt werden konnten. Es existieren komplexe Netzwerke in vielen Bereichen, zum Beispiel in den Biowissenschaften (biochemische Netzwerke, interzelluläre Signal-Netzwerke, ökologische Netzwerke, neuronale Netzwerke). Ebenfalls existieren Netzwerke in den Sozialwissenschaften (soziale Netzwerke), in der Informatik (webbasierte Hyperlinks) und Publikations- sowie Zitationsnetzwerke (Kas 2011). Die Erforschung von Nervenzellverbindungen besitzt eine große Bedeutung für den neuroanatomischen Aufbau, den elektrophysiologischen Eigenschaften, das Verstehen von neuronaler Dynamik, die Entwicklung des Gehirns und die Visualisierung des Gehirns (Sporns 2011a). Obendrein ist die Erforschung der einzelnen Konnektivitäten und der Komplexität des Gehirns substantiell, um von der klinischen Beobachtung von Krankheiten (z.B. Lähmung von Körperteilen) hin zu sicheren Erklärungen von Ursachen und Wirkungen auf das neuronale Netzwerk (Läsion in den motorischen Gehirnarealen und Bahnen) zu gelangen (Feinberg 2012, S. 16f.). Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass neuronale Netzwerke bzw. Konnektome, nur eine Komponente darstellen, um umfassend die Funktionalitäten von Nervensystemen zu verstehen.

In dieser Dissertation wurden mit Hilfe von formalen Verfahren extrinsische und intrinsische Verbindungen der Großhirnrinde der Ratte untersucht. Hierfür wurde eine weitgehende vollständige Metaanalyse der Tract-tracing Studien der letzten Jahrzehnte bis hin zu aktuellen Publikationen durchgeführt. Die gewonnenen Daten wurden mit dem Programm *neuroVIISAS* (Schmitt und Eipert 2012) ausgewertet und so die Konnektivitäten des Telenzephalons abgebildet. Infolgedessen wurde erstmals ein umfassendes Konnektom mit kontralateralen Verbindungen, gewichtete Verbindungen bis hin zu einzelnen Schichten der Großhirnrinde der Labormaus generiert.

### 1.1.1 Ein Überblick über Konnektomik und Konnektome

Ein Konnektom beschreibt die Gesamtheit aller physischen Verbindungen im Nervensystem. Konnektomik (Hagmann 2005) bezeichnet die Ordnung, Sammlung, bildliche Darstellung und Auswertung der konnektionalen Daten (Sporns 2010). Konnektome sind Netzwerke zwischen Neuronen und Regionen in Nervensystemen. Biochemische Netzwerke und extrazelluläre Signalwege sind ebenfalls essentielle Netzwerke, die auf subzellulärer bzw. molekularer Ebene Interaktionen zwischen Molekülen beschreiben. Auch wenn diese in Neuronen und Gliazellen teilweise bekannt sind, werden sie (bislang) nicht in Konnektomen betrachtet. *Partielle Konnektome* sind in neuronalen Subsystemen definierbar wie z.B. motorisches, limbisches System. „Isolierte Konnektome“ sind solche, die mit serieller Transelektronenmikroskopie auf synaptischer Ebene in kleinvolumigen Gewebeblöcken erfasst werden, ohne Kenntnis der Verbindungen aus dem hochaufgelösten „Konnektomblock“ heraus oder herein (Hua et al. 2015). Konnektome im engeren Sinn sind bislang nur für *Caenorhabditis elegans* bekannt (White et al. 1986). Ein Konnektom einer beliebigen Spezies hilft erheblich das Verständnis über die funktionalen Prozesse verstehen zu lernen und zeigt, wie sich bestimmte neuronale Prozesse aus der konnektionalen Architektur ergeben. Des Weiteren kann damit, wie oben skizziert, ein Schaden auf konnektionaler Ebene und die Wirkung auf das funktionelle System leichter nachvollzogen werden. Durch eine Computersimulation des Nervensystems können diese Abläufe nachgeahmt und vielfältige Aspekte der experimentellen und theoretischen Neuroforschung plastisch dargestellt werden (Sporns et al. 2005).

Den Ursprung der Konnektomforschung findet sich in den Theorien des Anatoms Santiago Ramón y Cajal. Dieser hat Ende des 19. Jahrhunderts/ Anfang des 20. Jahrhunderts die *Neuronen Doktrin* aufgestellt. Seit dieser Doktrin und mit Hilfe der Färbemethode von Golgi (Glickstein 2006) wird das Neuron als strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems angesehen (Cajal 1995). Durch Cajal wurde auch der Begriff der *dynamischen Polarisation* (Nervenzellen können Aktionspotentiale empfangen und weiterleiten) eingeführt (Sabbatini 2003).



**Abbildung 1:** Zeichnung von Nervenzellen eines Nagetier Kortex von Santiago Ramón y Cajal (Cajal 1909).

Ein weiterer Meilenstein in der Erforschung der Funktionen des Nervensystems ist Sherringtons Entdeckung von den elektrophysiologischen Grundlagen der Reflexe (Sherrington 1906).

Auf den genannten Grundlagen basiert ein großer Teil des heutigen Verständnisses der neuronalen Netzwerke. So transportieren Nervenzellen (in der Netzwerktheorie auch *nodes/Knoten* genannt) die Informationen durch elektrischer Leiter (*wires*) entweder via Dendriten zum Zellleib oder via Axonen zu anderen Neuronen (Lichtman und Sanes 2008).

Das neuronale Netzwerk respektive das Konnektom kann auf unterschiedlichen Auflösungsebenen dargestellt werden (Leergaard et al. 2012). Synaptische und zelluläre Verbindungen werden auf der Mikroskala abgebildet (Reus und van den Heuvel 2013b), so wird das Konnektom des *Caenorhabditis elegans* nach White et al. (1986) auf der Mikroskala beschrieben. Auf der Mesoskala werden lokale Schaltkreise zwischen Neuronen Populationen im Nervensystem abgebildet, mit diesen sind die Funktionen des Gehirns genauer darstellbar (Sporns et al. 2005). Um diese lokalen Schaltkreise zu erfassen, können Verfahren des Tract-tracing genutzt werden. Mit der Makroskala lassen sich große Faserverbindungen beschreiben, die zwischen Hirngebieten und anderen Gebieten des Nervensystems liegen (Oh et al. 2014). In einem Netzwerk bedeutet dies, dass die zwei Knoten die verbundenen Gehirnregionen darstellen (Swanson und Bota 2010). Diese können mit optischen invasiven (histologisch) und nichtinvasiven Verfahren sichtbar gemacht werden (Hagmann 2005; Sporns et al. 2005; Schmahmann et al. 2007; van Essen et al. 2013). Ebenfalls sind Verbindungen zwischen Zielregionen durch invasive Tract-tracing Verfahren abbildbar (van den Heuvel et al. 2015). Das hier erfasste Konnektom der Ratte wird aufgrund der Verfügbarkeit von besonders detaillierten Daten in den neurowissenschaftlichen Publikationen umfänglich auf der Makroskala konstruiert. Zudem wurden zahlreiche Tracing-Methoden in den Gehirndimensionen der Laborratte seit Einführung des HRP-Tract-tracing 1972 optimiert und etabliert (LaVail und LaVail 1972).

Als beispielhafter Aufbau für die Konstruktion eines Konnektoms und die graphentheoretische Auswertung soll die Arbeit von White et al. (1986) erwähnt werden: Die Arbeitsgruppe untersuchte und stellte erstmals ein sehr kleines Nervensystem nahezu vollständig auf der Mikroskala (synaptischen und gap-junction Ebene) dar. Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* steht im Mittelpunkt der Untersuchung. Die neuronalen Strukturen des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* wurden mit Hilfe elektronenmikroskopischer Technik kartiert (Lichtman et al. 2008). Der Fadenwurm wurde gewählt, weil er mit 302 Neuronen eine sehr überschaubare Anzahl an Nervenzellen besitzt, die innerhalb der Individuen konstant bleiben und die Anzucht mit Bakterien besiedelten Agarplatten unkompliziert ist (White et al. 1986). Neuere Studien untersuchen das Konnektom des *C. elegans* noch genauer: so lassen sich hier 279 Neuronen (die pharyngalen und zwei weitere ohne Verbindungen wurden ausgeschlossen) und ein Netzwerk von annähernd 3000 Verbindungen dokumentieren. Die Größe des Netzwerkes ist zwar klein, aber dafür umfasst es viele verschiedene Neuronenklassen, die durch Morphologie und Verbindungsmuster eingeteilt werden (Varshney et al. 2011). Das Konnektom besitzt *Small-World* Eigenschaften (Watts und Strogatz 1998). Das Nervensystem weist sechs modulare Strukturen auf der

Mesoskala auf, dort sind die Nervenzellen stärker untereinander verbunden als mit Neuronen außerhalb der Module (Pan et al. 2010). Durch die Anordnung und Verbindungen der Neuronen liegt eine Art der Optimierung der Verdrahtung vor, was die Geschwindigkeit des Informationsaustausches verbessert bzw. die Länge des Verbindungsweges reduziert (Chen et al. 2006). Im Nervensystem des *C. elegans* existieren 11 Mittelpunktsknoten, die untereinander eine Clique (*rich club*) bilden und durch einen hohen Grad an Verbindungen und Effizienz (kurze Pfadwege) gekennzeichnet sind. Diese haben eine höhere Effizienz als reguläre Graphen und eine niedrige als zufällige Graphen. Dagegen verfügt das Konnektom von *C. elegans* über eine niedrigere Clusterbildung als reguläre Graphen und eine höhere als zufällige Graphen. Die Verbindungswege sind eher kurz und das Netzwerk der Nervenzellen, mit Ausnahme der 11 stark verbundenen Knoten, wenig verknüpft. Zahlreiche Motive (Muster von wenigen (ca. 3-4) Knoten umfassenden Untergraphen) sind in dem Konnektom erkennbar. Ein Motiv, was hervorsteht, zeigt Verbindungen von peripheren Knoten über Mittelpunktsknoten und wieder zurück zu peripheren Knoten (Towlson et al. 2013). Weitere umfangreiche Konnektomuntersuchungen wurden bspw. für die Makaken Primatengattung (Felleman und van Essen 1991, van Essen 1992, Young 1992, Young 1993, Stephan et al. 2001, Kötter 2004, Sporns et al. 2007, Honey et al. 2007, Modha und Singh 2010, Elston et al. 2010, Scholtens et al. 2014) und die Katze (Scannell et al. 1995, Scannell et al. 1999, Gómez-Gardeñes et al. 2010, Reus und van den Heuvel 2013a, Beul et al. 2014) erstellt.

### 1.1.2 Kurze Einführung in die Netzwerktheorie

In den letzten Jahrzehnten ist ein neuer Zweig, die Netzwerktheorie, für das weitere Verständnis von Nervensystemen gewachsen. Diese Theorie besagt, dass das Nervensystem ein komplexes Netzwerk darstellt, es dynamischen Prozessen unterliegt und sie beschreibt, wie die Gehirnregionen untereinander auf funktioneller Ebene interagieren (Varela et al. 2001). Im Folgenden wird die Entwicklung der Netzwerktheorie im Zusammenhang mit der Konnektomforschung erläutert.

Der Grundgedanke der Netzwerktheorie und somit auch der Konnektomforschung geht auf einen Mathematiker namens Leonhard Euler zurück. Dies wird häufig als Anfang der Graphentheorie bezeichnet (Reijneveld et al. 2007). Euler befasste sich mit dem Königsberger Brückenproblem, ein Rundgang durch Königsberg, indem jede Brücke nur einmal übertreten werden darf und bewies mit Hilfe eines Graphen, dass dieses Problem nicht lösbar ist (Euler 1736, Hopkins und Wilson 2007). Mit Hilfe von Knoten und Kanten lassen sich ebenso viele andere komplexe Systeme, wie Genom- und Proteindatenbanken, aber auch die Vernetzung des Internets, darstellen (Meunier et al. 2009).

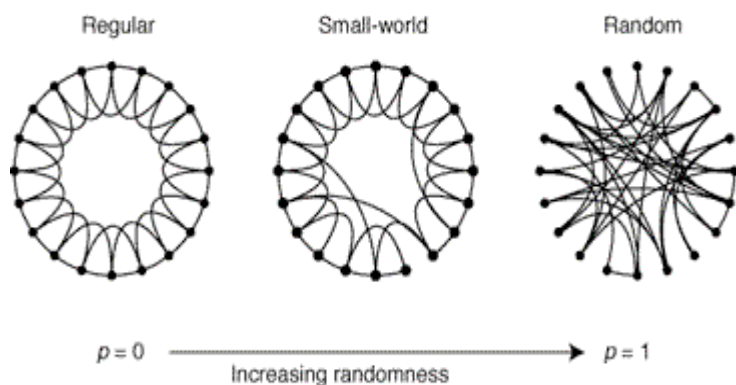
Für die weitere Entwicklung ist die Beschreibung der zufälligen Graphen (*random graphs*) wichtig (Solomonov und Rapoport 1951, Erdős und Rényi 1960). Erdős und Rényi analysierten, wie sich die Struktur des Graphen mit  $n$  Knoten und  $m$  Kanten entwickelt und welche vorhersagbaren Eigenschaften dieser besitzt (Bollobás und Riordan 2003). Deshalb entwickelten sie ein Modell, indem die Anzahl der Knoten vorgegeben ist und anschließend stetig mehr Kanten zwischen den Knotenpaaren

durch zufälliges Auswählen hinzugefügt werden. Es wurde festgestellt, dass sich ab einem gewissen Punkt die Netzwerkeigenschaften signifikant verändern. Außerdem wurden Methoden entwickelt, um Standardeigenschaften für Graphen zu bestimmen (Sporns 2008).

Dieser sprunghafte Übergang bzw. Änderung von Netzwerkeigenschaften bei der Generierung von Graphen wird auch als *phase transition* bezeichnet (Bollobás 1998). Für die Erforschung von realen Netzwerken, wie der neuronalen Konnektivitäten, sind die Strukturen der Zufallsgraphen jedoch zu einfach. So benötigt man für die Beschreibung weitere Informationen, wie eine hochgradige Clusterbildung (*high clustering*) und die Anzahl der Konnektivitäten, die pro Knoten nach dem Potenzgesetz zugewiesen werden (*power law degree*) (Reijneveld et al. 2007). Auch ist ein hoher Clusterkoeffizient, Motive (*motifs*) (Milo et al. 2002) und eine ausgeprägte Modularität (*modularity*) wichtig für die lokale Struktur von Netzwerken. Der Clusterkoeffizient sowie die Motive stehen für die lokale Eingliederung der einzelnen Knoten in das Netzwerk und die Modularität für die Zerlegbarkeit des Netzwerkes in Segmente bzw. Gruppen von Gebieten (Newman und Girvan 2004, Guimerà et al. 2004) und deren gebietsspezifische strukturelle Verbundenheit. Die Modularität lässt sich durch den Modularitätskoeffizienten  $Q$  bestimmen. Dieser stellt die Anzahl der verbundenen Knoten in einem Modul im Vergleich mit einem randomisierten Netzwerk dar. Ein hohes  $Q$  deutet auf eine höhere modulare Struktur hin (Newman 2006). Mit Hilfe der Motivbildung können große Netzwerke in mehrere kleine aufgeteilt werden und damit die lokalen Strukturen günstiger abgebildet werden. Für das menschliche Gehirn sind Clusterbildung (Bildung von Zusammengehörigkeitsstrukturen) und Module in oder zwischen Gehirnregionen wichtig, da dadurch Informationen untereinander ausgetauscht werden und das Gehirn zu einem funktionellen System wird (Sporns 2008). Sporns und Kötter (2004) unterteilen Motive in strukturelle, als anatomisches Grundgerüst mit möglicher Vernetzung mehrerer Regionen, und funktionelle Bausteine, für die Verarbeitung und Weiterleitung von Informationen.

Ein weiteres Element haben viele reale Netzwerke gemeinsam: die Entfernungen zwischen Verbindungen sind in Netzwerken erstaunlich kurz (Reijneveld et al. 2007). So entdeckte Stanley Milgram ein Phänomen, bei dem jeder Mensch über 6 andere Personen miteinander bekannt ist. Dies wird auch als *small-world phenomenon* bezeichnet (Milgram 1967). Die Idee dazu wurde schon früher aufgegriffen, wobei hier nur von fünf Pfadlängen ausgegangen wurde (Karinthy 1929). Die *small worldness* (Humphries und Gurney 2008) wurde auch im neuronalen Netzwerk des Gehirns gefunden (He et al. 2007, Hagmann et al. 2007, Iturria-Medina et al. 2008). Ein bedeutender Fortschritt für die Netzwerkerforschung war eine Veröffentlichung von Watts und Strogatz (1998). Sie untersuchten, ob das *small-world* Phänomen in Gruppen oder Netzwerken existiert. So zeigten sie, dass bei Schauspielern, dem Stromnetz der westlichen USA und dem neuronalen Konnektom vom Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* *small-world* Eigenschaften vorhanden sind: jeder Knoten  $n$  (hier als *vertex* bezeichnet) ist anfangs nur mit seiner unmittelbaren Nachbarkante  $k$  verbunden. Von dieser ringförmigen Struktur ausgehend werden nun durch zufälliges Auswählen  $p$  neue Kanten hinzugefügt. Durch dieses Prozedere entsteht entweder ein regulärer Graph ( $p=0$ ) oder ein zufälliger Graph ( $p=1$ ) (siehe **Abbildung 2**)

Small-World Eigenschaften korrelieren mit einer hohen lokalen und globalen Effizienz für den Informationsaustausch (Bassett et al. 2008). Da bisher über die Graphen von  $0 < p < 1$  relativ wenig bekannt ist, wurden weitere Untersuchungen vorgenommen. Watts und Strogatz suchten nach einem Graphen, der eine große Anzahl an Knoten, aber dafür wenige Verbindungen besitzt. Mit Hilfe des Clusterkoeffizienten  $C$  (Wahrscheinlichkeit, dass der Nachbarknoten von einem Knoten ebenfalls Verbindungen eingeht) und der Pfadlänge  $L$  (Entfernung, die Anzahl der Kanten, zwischen zwei Knoten) lässt sich dies bestimmen. Bei einem regulären Graphen existiert ein hoher Clusterkoeffizient und eine große Pfadlänge, bei einem zufälligen Graphen sind  $C$  und  $L$  niedrig. Ein Graph mit *small-world* Eigenschaften besitzt dagegen ein hohes  $C$  und dafür ein niedriges  $L$ , der Graph oder das Netzwerk besitzen also hochgradige Verbindungen und kurze Pfadlängen (Watts und Strogatz 1998).



**Abbildung 2:** Mit steigendem  $p$  verändert sich der Graph von einem regulären Graph zu einem zufälligen Graphen. Graphen mit small-world Eigenschaften ordnen sich dazwischen an. Aus: Watts und Strogatz 1998, S. 441.

Eine folgende wichtige Entwicklung ist die Entdeckung der skalenfreien Eigenschaften in komplexen Netzwerken. Nach Barabási und Albert wird die Zuteilung von Knoten zu Kanten durch den Grad des zugehörigen Knotens bestimmt. Sie begannen ebenfalls damit, Knoten zufällig mit Kanten zu verbinden. Ein hoher Grad eines Knotens wird durch seine große Anzahl an Kanten definiert. Ein solcher Knoten hat nun die Tendenz, sich mit immer mehr Kanten verbinden zu wollen, dies ist auch in vielen realen Netzwerken (z. B. unter Schauspielern) erkennbar. Die Verbindungen ( $k$ ) werden demnach nach dem Potenzgesetz  $P(k) \sim k^{-\gamma}$  verteilt, was skalenfreie Eigenschaften aufweist (Barabási und Albert 1999, Barabási und Albert 2013). Knoten mit vielen Verbindungen werden auch als Knotenpunkte oder Mittelpunktsknoten (*hubs*) bezeichnet (Barabási und Albert 2013). Zu den Phänomenen, welche eng mit den Konnektor-Hubs assoziiert sind, zählt das Rich-Klub Phänomen. Knoten, die zum Rich-Klub gehören besitzen auch untereinander besonders viele Verbindungen (Colizza et al. 2006, van den Heuvel und Sporns 2013b). Ein Rich-Klub deutet auf die Integration von Informationen von räumlich getrennten funktionellen Systemen hin (van den Heuvel und Sporns 2013a).

Um zu überprüfen, wie stark (*strength*) oder effektiv (*efficiency*) Knoten miteinander verbunden sind oder zur Bestimmung der Pfadlänge von Verbindungen, werden den Kanten Gewichte (Axondichten) zugeordnet und womit eine weitere Analysemöglichkeit von gewichteten Graphen verfügbar ist. Bei ungewichteten Graphen besitzen alle Kanten eine gleiche Wertigkeit (Reijneveld et al. 2007). Gewichtete Graphen werden oftmals zur Beschreibung von komplexen Netzwerken verwendet (Newman



2004, Barrat et al. 2004, Park et al. 2004, Barthélemy et al. 2005). Das Kantengewicht entspricht in neuronalen Konnektomen der relativen Dichte von Axonen.

Die hier in Kürze vorgestellten und einige weitere Eigenschaften von Konnektomen werden im Ergebnisteil speziell für das kortikale Konnektom der Laborratte geprüft.

## 1.2 Tract-tracing

Für die Erstellung der Konnektome können Tract-tracing Publikationen verwendet werden, so wurde für die vorliegende Arbeit eine Metaanalyse von Tract-tracing Studien von gesunden Ratten durchgeführt. Der Vorteil der Methodik ist, dass Tract-tracing zur Gewinnung neuronaler Daten seit 1972 angewendet wird und sehr verlässlich ist (LaVail und LaVail 1972, Wouterlood et al. 1997). Die Tract-tracing Substanzen werden *in vivo* in das Nervensystem injiziert (muskuläre und nicht-neuronale Applikationen sind für diese Arbeit nicht relevant) und verteilen sich nach festgelegten Zeitpunkten in den Gebieten, die Verbindungen aufweisen. In den Zielgebieten werden die Tracer durch die direkte optische Detektion des Tracers selbst oder durch den radioaktiven Zerfall bei radioaktiv markierten aminosäurehaltigen Tracern, was auch als Autoradiographie bezeichnet wird, erkannt (Kamper 2004).

Es werden zwei Arten von Markierungssubstanzen unterschieden, physiologische und physikochemische. Physiologische Tracersubstanzen werden meist in einer lebenden Nervenzelle aufgenommen und weitertransportiert (Philipp 2012). Physikochemische Tracer können ebenfalls vom Perikaryon aufgenommen werden und aktiv oder passiv (lipophile Tracer) transportiert werden und bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit, hierbei handelt sich vor allem um Farbstoffe oder indirekt nachweisbare Substanzen (Kettlitz 2013). Die Tracer werden durch verschiedene Verfahren eingebracht: Hochdruck Einspritzung/*high pressure application* (z.B. Dextran-Amin), per Iontophorese (z.B. Biozytin) oder mit Hilfe von Farbkristallen (z.B. Dil). Die Aufnahme der Tracer in die Axone oder Dendriten erfolgt entweder über aktiven Transport, passiven Transport (Diffusion) oder intrazelluläre Injektion. Die Metaanalyse bezieht sich auf Tracer mit aktiven Transportmechanismen, da diese sehr effektiv ist (Köbbert et al. 2000). So werden für die neuronale Verknüpfung Makromoleküle entweder Rezeptor vermittelt oder via vesikulärer Endozytose aufgenommen und weitertransportiert. Retrograde Tract-tracing Experimente nutzen den retrograden Transport (Transport von Axonterminalen oder terminalen Synapsen hin zum Perikaryon) und anterograde Tract-tracing Untersuchungen den anterograden Transport (vom Perikaryon in Richtung terminale Synapse). Ein Tracer kann auch in beide Richtungen projizieren, in dem Fall wird der Transport als *bidirektional* bezeichnet (Lanciego und Wouterlood 2011). Fluoro-Gold ist ein Beispiel für einen ausschließlich retrograden Tracer, radioaktiv markierte Aminosäuren werden nur anterograd und Biozytin oder WGA-HRP bidirektional transportiert.

Die Richtung des Tracer Transportes ist essentiell für das Auffinden der Afferenzen und Efferenzen von Hirnregionen, so lassen sich damit die exakten Ziel- und Projektionsgebiete und indirekt die gerichtete Weiterleitung der Aktionspotentiale bestimmen. Dies wird als orientierte Verbindung bezeichnet. So haben nicht-orientierte Verbindungen den Nachteil bloß Konnektivitäten zwischen Regionen

darstellen zu können, aber sie erlauben keine Rückschluss auf die Richtung der Ausbreitung von Aktionspotentialen (Kettlitz 2013). Ausführliche Übersichtsarbeiten über Tract-tracing Methoden sind in den Veröffentlichungen von Watts und Strogatz (1998), Köbbert et al. (2000), Vercelli et al. (2000), Lichtman und Sanes (2008) und Arenkiel (2015) zu finden. Eine vollständige Liste aller in den ausgewerteten Publikationen verwendeten Tracer befindet sich im Tabellenanhang unter **Tabelle 11**.

### **1.3 Nicht-Tracer basierte Methoden**

Nicht-Tracer basierte Methoden für die Identifizierung der Konnektivitäten werden vorgestellt. Bei manchen ist kein oder lediglich ein ungenügender Richtungsweg der Verbindungen darstellbar und sie werden hier als nicht-orientierte Methoden bezeichnet. Andere Verfahren sind schwierig validierbar (axonale und Degeneration) und schwierig steuerbar bzgl. der Spezifität (virales Tract-tracing).

#### **1.3.1 Tract-tracing durch Virus-Stämme**

Neurotrope Viren besitzen günstige Eigenschaften, um neuronale Verbindungen bestimmen zu können. Durch Virus basiertes Tract-tracing werden entweder monosynaptische, multisynaptische oder transneurone Verbindungen dargestellt (Callaway 2008). Nach transsynaptischer Übertragung werden sie im Empfänger Neuron repliziert und es lassen sich über die entstandene Infektion die Konnektivitäten quantifizieren (Kuypers und Ugolini 1990, Loewy 1998). Zwei Virus Klassen werden für transsynaptische Verbindungen detektiert, Rhabdoviridae (bspw. Rabies-Virus) und Herpesviridae (Ugolini 2010). Rabies-Viren werden retrograd (Kelly und Strick 2000, Ugolini 2008) und Herpes-Viren anterograd und/oder retrograd (LaVail et al. 1997) transportiert. Diese Methode wird durch die mangelnde Spezifität bei polysynaptischen Verschaltungen, die inkongruente Ausbreitungsgeschwindigkeit und die bei einigen Viren vorkommende Induktion zum Zelltod der Nervenzellen limitiert (Callaway 2008).

#### **1.3.2 Axonale Degenerations-Studien und Golgi-Imprägnation**

Ein weiteres Verfahren sind Läsionsstudien, in denen definierten Gehirnstrukturen durch Substanzen (Lundberg et al. 1994) oder mechanisch (Pearson et al. 1987, O'Reilly et al. 2013) Verletzungen zugeführt werden, so dass es zu einer retrograden Degeneration kommt. Die verletzten Axone können beispielsweise mittels einer Silberlösung sichtbar gemacht werden (Nauta 1950, Fink und Heimer 1967). Die Technik lässt nur begrenzt Aussagen zur Konnektionalität zu, da nur läsionierte Nervenzellen dargestellt werden und durch Ungenauigkeiten in der Auswertung lediglich variable zeitliche sowie strukturelle Beobachtungen möglich sind (Cowan et al. 1972).

Mit Hilfe der Golgi-Technik (Das et al. 2013) wird zwar nur ein Prozent aller Neurone eines histologischen Schnittes gefärbt und dünne myelinisierte Axone werden ebenfalls nicht markiert, dafür werden die Neuronen aber vollständig dargestellt. Diese Technik eignet sich nicht zur vollständigen Erfassung von neuronalen Verbindungen in Schnittserien.

### 1.3.3 Digitale Polarisationsmikroskopie

Mit Hilfe der digitalen Polarisationsmikroskopie (*polarised light imaging/PLI*) wird eine hochaufgelöste Darstellung von postmortalen humanen Gehirnen, aber auch Nervensystemen anderer Organismen, möglich (Axer et al. 2000, Axer et al. 2001). Die Technik nutzt die optischen Eigenschaften anisotropen Gewebes (z.B. Myelinscheide) (Campos Vidal et al. 1980). Nach Überarbeitung der Methode ist der dreidimensionale Verlauf kurzer und langer Projektionen in 100 µm dicken Gehirnschnitten abbildbar (Palm et al. 2010, Axer et al. 2011). Die 3D-Polarisationsmikroskopie ist durch fehlende Wiedergabe der Richtungsorientierung zu den jeweiligen Kern- und Zielgebiete limitiert.

### 1.3.4 Laserscanning Photostimulation

Bei der Laserscanning Photostimulation werden mit Hilfe einer Lichtquelle und dem erregenden Neurotransmitter Glutamat lokale Schaltkreise und synaptische Verbindungen lokalisiert und hochaufgelöst sichtbar gemacht. Die physiologische Funktionsweise der neuronalen Verknüpfung wird durch anfangs inaktiviertes Glutamat, welches durch kurze Impulse ultravioletter Bestrahlung aktiviert wird, limitiert (Callaway und Katz 1993, Katz und Dalva 1994). Diese Technik stellt leider keine längeren Projektionen zwischen Kerngebieten dar und wird deshalb in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet.

### 1.3.5 Brainbow

Eine neuere Methode zur Visualisierung von neuronalen Netzwerkstrukturen sind genetisch markierte Nervenzellen, die durch über 90 Farben sichtbar gemacht werden können. In Brainbow Transgenen wird Cre/lox-Rekombination verwendet, um zwischen drei oder mehr fluoreszierenden Proteinen (XFPs) auszuwählen. Mit Hilfe der Brainbow Kopien in der transgenetisch veränderten Maus, der Drosophila-Fliege (Hampel et al. 2011) oder dem Zebrafisch (Pan et al. 2011) werden damit eine zufällige Auswahl an fluoreszierenden Proteinen (Farben) ermittelt, mit denen die individuellen Neuronentypen und lokale Schaltkreise dargestellt werden. Die Brainbow-Methodik ist für Konnektivitäten zwischen großen Kerngebieten nur eingeschränkt nutzbar und wird infolgedessen nicht in dieser Arbeit verwendet (Livet et al. 2007, Lichtman et al. 2008, Cai et al. 2013).

### 1.3.6 Knife-edge scanning microscopy

Das Knife-edge scanning microscopy (KESM) ist ein hochauflösendes Verfahren für die vollständige Erfassung zellulärer Systeme eines Organismus und räumlich hochaufgelöste Repräsentationen zu generieren (Mayerich et al. 2008, Chung et al. 2011). So werden über längere Zeiträume (ca. 100 Stunden) mit einer Auflösung von 300 nm die vollständigen Gehirnstrukturen kleinster Bereiche (1 mm<sup>3</sup>) des Mausgehirns abgebildet. KESM setzt sich aus dem Positionierungstisch, dem Elektronenmikroskop, Diamantmesser für das Zuschneiden der Gehirnböcke, dem Abbildungssystem und einem Computer für die Berechnung des späteren Modells zusammen (McCormick 2002, McCormick und Mayerich 2004). Die Grenzen des Verfahrens werden durch den Zuschnitt der Böcke (Verschnitt von

Zwischenräumen) und noch unausgereifte Färbetechniken für die En-Bloc Präparate gebildet. Hochaufgelöste bis auf die synaptische Ebene abgebildete räumliche Rekonstruktionen von kleinen Blockförmigen Gewebeproben sind an den sechs Flächen der würfelförmigen Probe abgeschnitten. Damit fehlt die Konnektivität außerhalb der Probe, womit lediglich ein synaptisch isoliertes Konnektom beschrieben werden kann.

### 1.3.7 CLARITY-Methode

Die von Karl Deisseroth entwickelte Methode Clarity ist zur detaillierten Darstellung insbesondere von dem Gehirn, aber auch Organsystemen, geeignet (Underwood 2013). Mit ihr lassen sich Konnektivitäten zwischen Kerngebieten, lokale Schaltkreise, Verbindungen zwischen einzelnen Nervenzellen und sogar subzelluläre Strukturen, wie Proteine und Neurotransmitter abbilden. Postmortal wird dem Gehirn der Lipidgehalt entzogen und durch Hydrogele (bspw. Acrylamid) und Formaldehyd ersetzt. Das Gewebe wird anschließend immunhistochemisch gefärbt und mittels fluoreszierender Technik sichtbar gemacht, um damit 3D Aufnahmen erzeugen zu können. Da Clarity ein noch relativ junges Verfahren ist, ist weitere Forschung über den Nutzen und die Grenzen notwendig. Unklar ist, wie groß der Verlust der strukturellen Verbindungen ist und zudem treten Gewebeschäden auf. So werden etwa acht Prozent aller Proteine durch diese Methodik eliminiert (Chung et al. 2013, Chung und Deisseroth 2013).

### 1.3.8 Diffusions-Tensor Magnetresonanztomographie

Mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging*/DTI) werden die Diffusionsbewegung und der Richtungsweg von Wasserstoffmolekülen gemessen und visualisiert (Basser et al. 1994). Durch eine freiere Diffusionsbewegung entlang longitudinaler Nervenfasern lässt sich auf die axonale Ausbreitung schließen (Basser und Özarslan 2009). Das menschliche neuronale Netzwerk wird mit dieser nicht-invasiven in vivo Methodik auf der Makroskala abbildbar gemacht (Gong et al. 2009, Craddock et al. 2013). Einschränkend sind die fehlende Darstellung, in welche Richtung (anterograd/retrograd) weitergeleitet wird und relativ niedrige Bildauflösung, mit der nur größere Faserbahnen rekonstruierbar sind (Mori und Zhang 2006).

### 1.3.9 Resting-State fMRI

Mit dem Resting-State fMRI kann die Funktionsweise des Gehirns unter Ruhebedingungen im lebenden Organismus dargestellt werden, so lassen sich damit Interaktionen zwischen Gehirnregionen beim Menschen untersuchen. Die Technik basiert auf der Messung der Änderung des Blutstroms (Blood Oxygenation Level-Dependent Signal, kurz BOLD), welche mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie sichtbar gemacht wird (Biswal et al. 1995, Biswal et al. 1997). Durch das Resting-State fMRI können neurologische Krankheiten wie Alzheimer, Schizophrenie und psychotische Störungen diagnostiziert werden (Koch et al. 2012, Agosta et al. 2012, Binnewijzend et al. 2012, Hopt-

man et al. 2012, Argyelan et al. 2015). Nachteil dieser Methodik ist die fehlende Darstellung der Verbindungen auf neuronaler Ebene und der exakten Anatomie auf der Makroskala (Smith et al. 2013). Ferner variieren die Untersuchungsergebnisse zwischen den Individuen (Harrison et al. 2015). Werden DTI und fMRI kombiniert, können Richtungsinformationen geschätzt werden (Kunath 2008).

## **1.4 Die Regionen des Cortex cerebri der Ratte**

Die in diesem Kapitel beschriebene Regionenauswahl und das in dieser Arbeit untersuchte Konnektom beziehen sich auf die Veröffentlichungen von Paxinos (2004) und Paxinos (2015). Wesentlich sind hier die Kapitel nach Palomero-Gallagher und Zilles (2004), Palomero-Gallagher und Zilles (2015), Vogt (2015) und Cappaert et al. (2015). Im Folgenden werden die Regionen des Isokortizes: der frontale Kortex, der parietale Kortex, der temporale Kortex und okzipitale Kortex sowie die Zwischenregionen zwischen Isokortex und Allokokortex, dem Mesokortex (Palomero-Gallagher und Zilles 2015): der cinguläre Kortex, der retrospleniale Kortex, die orbitofrontalen kortikalen Gebiete, insuläre Kortizes, der perirhinale Kortex und die parahippokampalen Gebiete (Palomero-Gallagher und Zilles 2004, Cappaert et al. 2015) ausführlicher vorgestellt und Begriffs- sowie Gebietsunterschiede zu anderen Autoren erläutert.

Da in dieser Arbeit auch auf das laminäre Konnektom eingegangen wird, wird dieses im folgenden Abschnitt kurz beschrieben. Der Isokortex ist aus fünf bis sechs Schichten aufgebaut, welche parallel zur Gehirnoberfläche verlaufen. Die Schichten sind mit römischen Ziffern (I-VI) von der Oberfläche bis zum Übergang der Substantia alba angeordnet (Palomero-Gallagher und Zilles 2015, S. 602).

### **1.4.1 Frontal Kortex**

Der frontale Kortex wird in die motorischen Felder frontaler Kortex 1 (Fr1), frontaler Kortex 2 (Fr2) und frontaler Kortex 3 (Fr3) unterteilt (Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Der frontale Kortex 1 beinhaltet den primären motorischen Kortex und der frontale Kortex 3 untersteht dem Fr1 als sein somatotopisches Areal (Hall und Lindholm 1974, Donoghue und Wise 1982, Neafsey et al. 1986, Palomero-Gallagher und Zilles 2015, S. 603). Frontaler Kortex 2 repräsentiert drei Areale im Gehirn: den primär prämotorischen Kortex, das ergänzende motorische Feld (supplementär motorischer Kortex) und die frontalen Augenfelder (Wise et al. 1979, Neafsey und Sievert 1982, Neafsey et al. 1986, Palomero-Gallagher und Zilles 2015, S. 603). Die vorgestellte Gliederung nach Palomero-Gallagher und Zilles (2015), auf welcher zugleich die Nomenklatur des Konnektoms dieser Arbeit basiert, weist Unterschiede im Vergleich zu weiteren Atlanten auf. Das Feld Fr1 wird bei dem Atlas von Paxinos und Watson (2013) als primärer Motorkortex (M1) bezeichnet. Das Äquivalent zu Fr2 ist der sekundäre Motorkortex (M2). Der Fr3 behält seine Bezeichnung im Atlas von Paxinos und Watson (2013), besitzt aber eine kleinere Ausdehnung im Gegensatz zu dem Fr3 von Palomero-Gallagher und Zilles (2015). Hier wird der Fr3 mit einer Ausdehnung bis zu einem Bregma von -0,12, was dem Hindlimb des primären somatosensorischen Kortex von Paxinos und Watson (2013) entspricht, beschrieben. In

dem Atlas von Swanson (2004) wird Fr1 und Fr2 als primärer somatomotorischer (MOp) und sekundärer somatomotorischer (MOs) Kortex benannt. Fr3 ist bei Swanson (2004) keine eigenständige Region und wird dem MOp und der primären somatosensorischen Region (SSp) zugeordnet. Fr3 verfügt dagegen aber über eine größere Ähnlichkeit, in Hinblick auf die agranuläre Architektur (Zilles und Wree 1995a) und die neurochemische Beschaffenheit (Palomero-Gallagher und Zilles 2004), zu den frontalen Feldern. Deswegen wird Fr3 zu den frontalen Regionen zugeordnet (Zilles und Wree 1995a, Palomero-Gallagher und Zilles 2015). In dem Atlas von Zilles (1985) wird der frontale Kortex in gleicher Weise wie bei Palomero-Gallagher und Zilles (2015) bezeichnet.

### 1.4.2 Parietal Kortex

Der parietale Kortex wird in einen ventralen, posterioren und anterioren Teil unterteilt, welcher die größte Fläche einnimmt (Palomero-Gallagher und Zilles 2015).

Der ventrale parietale Kortex wird nochmals in einen rostralen (ParVR) und kaudalen (ParVC) Teil aufgegliedert. Der rostrale Teil wird dorsal vom primären parietalen Kortex (Par1) und ventral vom agranulären insulären Kortex begrenzt. Der kaudale Part ordnet sich zwischen dem sekundären parietalen Kortex (Par2) und gleichermaßen ventral angrenzend an den agranulären insulären Kortex an (Palomero-Gallagher und Zilles 2015, S. 611). Im Atlas von Paxinos und Watson (2013) werden die Regionen divergierend beschrieben, sie gehören dort dem anterioren parietalen Kortex an und werden durch unterschiedliche Zytoarchitektonik definiert. So werden sie in eine granuläre und dysgranuläre insuläre Region untergliedert. Nach Swanson (2004) entsprechen die gustatorischen und viszerale Areale den Regionen ParVR und ParVC. Im Atlas von Zilles (1985) entspricht der gustatorische Kortex dem ventralen parietalen Kortex.

Der posteriore parietale Kortex (ParP) wird in drei Unterfelder gruppiert, dem dorsalen posterioren parietalen (ParPD), rostralen posterioren parietalen (ParPR) und dem kaudalen posterioren parietalen (ParPC) Feld. Begrenzt wird er vom anterioren parietalen Kortex und dem lateralen Teil des sekundären okzipitalen Kortex, O2CL (Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Paxinos und Watson (2013) unterteilen den posterioren parietalen Kortex in gleicher Weise, jedoch werden die Unterfelder mit den Kurznamen PtPD, PtPR und PtPC abgekürzt. Bei Swanson (2004) wird der ParP als posteriorer parietaler Assoziationskortex (PTLp) bezeichnet. Anfangs wurde der ParP bei dem Atlas von Zilles (1985) nicht als eigenständige Region erkannt und dem sekundären okzipitalen Kortex zugeordnet. Später wurden Teile des O2CL als autonome Region definiert und als posteriorer parietaler Kortex bezeichnet (Palomero-Gallagher und Zilles 2004).

Der anteriore parietale Kortex wird in die vier Regionen primärer parietaler Kortex (Par1), sekundärer parietaler Kortex (Par2), Hintergliedmaßen-Region (Hindlimb, HL) und Vordergliedmaßen-Region (Forelimb, FL) unterteilt (Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Diese Gliederung basiert auf der von Zilles (1985). Die drei Regionen Par1, HL und FL werden dem primären somatosensorischen Kortex (S1) zugeordnet. Par2 entspricht dem sekundären somatosensorischen Kortex (S2) (Zilles und Wree

1995a). Nach dem Atlas von Paxinos und Watson (2013) wird Par2 in den primären somatosensorischen Kortex mit einer großer Anzahl weiterer Unterregionen unterteilt. Hierzu gehören der sekundäre somatosensorische Kortex und zwei dysgranuläre Areale, welche in ein einfaches dysgranuläres und ein orales dysgranuläres unterschieden werden. Die Unterregionen des S1 beinhalten die Hindlimb- und Forelimb-Regionen und weitere somatotopische Felder. Bei Swanson (2004) weist die anteriore parietale Region zwei große Felder auf, den primären somatosensorischen (SSp) mit nicht näher bezeichneten Unterfeldern und den supplementären somatosensorischen (SSs) Kortex.

### 1.4.3 Temporal Kortex

Der temporale Kortex wird in den primären (Te1), sekundären (Te2), tertiären (Te3) und ventralen (TeV) temporalen Kortex aufgegliedert (Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Im Mittelpunkt befindet sich Te1, die übrigen Regionen umgeben diese Region (Zilles und Wree 1995a). Die Organisation von Paxinos und Watson (2013) weist deutliche Unterschiede auf. In ihrem Atlas wird der temporale Kortex zwar in einen ebenfalls zentral gelegenen primären auditiven (Au1) und darum parallel verlaufende Regionen, dem dorsalen auditiven (AuD), ventralen auditiven (AuV) und assoziativen temporalen Kortex (TeA) unterteilt, jedoch ist die Ausdehnung des temporalen Kortex hier kleiner. Des Weiteren wurde ein dysgranuläres Areal, der ektorhinale Kortex (Ect), identifiziert, welches topographisch dem TeV von Palomero-Gallagher und Zilles (2015) entspricht. Im Atlas von Swanson (2004) entspricht diese Region der Assoziationsregion des temporalen Kortex (TEa). Der Kortex setzt sich weiterhin aus dem primären (AUDp) und den sekundären Feldern, dem dorsalen (AUDd), dem ventralen (AUDv) und dem posterioren (AUDpo) auditiven Kortex zusammen. Unterschiede bestehen bei AUDd und AUDv. AUDd entspricht nach Palomero-Gallagher und Zilles (2015) dem dorsalen Segment von Te2 und dem dorsalen Rand vom rostralen Segment von Te3. AUDv ist überlagert mit dem ventralen Teil und einem kleinen Stück vom rostralen Teil von Te3. AUDpo besitzt die gleiche Position wie der kaudale Part von Te2. Die Aufteilung nach Palomero-Gallagher und Zilles (2015) wurde bereits von Zilles (1985) vorgeschlagen. Auch die Anordnung mit dem zentralen Te1 und den umspannenden sekundären sowie tertiären Regionen ist ähnlich (Zilles und Wree 1995a). TeV lagert sich ventral an diese Formation an (Palomero-Gallagher und Zilles 2015).

### 1.4.4 Okzipitaler Kortex

Der okzipitale Kortex wird in fünf Untergebiete eingeteilt. Den primären Kortexgebieten: monokularer (Oc1M) und binokularer (Oc1B) okzipitaler Kortex und den sekundären Gebieten: lateraler (Oc2L) und mediomedialer (Oc2MM) und mediolateraler (Oc2LM) Kortex (Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Die Aufteilung von Zilles (1985) ist ähnlich und wurde von Palomero-Gallagher und Zilles (2004) modifiziert und aktualisiert. In diesem Atlas existieren ebenso fünf Areale, welche mit den gleichen Kurznamen benannt werden. Auch der Atlas von Paxinos und Watson (2013) weist Ähnlichkeiten auf und wird in sechs Felder untergliedert. Der okzipitale Kortex unterteilt sich in einen pri-

mären visuellen Kortex (V1), welcher einen monokularen (V1M) und einen binokularen (V1B) Kortex besitzt und einen sekundären visuellen Kortex, welcher einen lateralen (V2L) und einen medialen (V2M) Kortex aufweist. V2M ist keine eigenständige Region und wird wiederum in ein laterales (V2ML) und ein mediales (V2MM) Segment aufgeteilt. Oc1M und Oc1B bilden das Äquivalent zu V1M und V1B, wobei bei Paxinos und Watson (2013) das rostrale Ende der Felder den primären visuellen Kortex (V1) bilden. Oc2L entspricht V2L, Oc2ML V2ML und Oc2MM V2MM. In beiden Darstellungen verlaufen die Felder parallel zueinander und bilden bandförmige Strukturen am hinteren Ende des zerebralen Kortex (Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Swanson (2004) definiert die Grenzen und die Organisation des okzipitalen Kortex abweichend von den vorher genannten Atlanten. In seinem Atlas besitzt die dorsolaterale Grenze des okzipitalen Kortex eine größere Ausdehnung, die mediale Reichweite ist minimal größer. Zudem gliedert Swanson (2004) den okzipitalen Kortex in 11 kortikale Gebiete: den primären (VISp), anterolateralen (VISal), anterioren Part des laterolateralen (VISlla), laterolateralen (VISll), intermediolateralen (VISli), mediolateralen (VISml), rostromedialen (VISrl), posterolateralen (VISpl), anteromedialen (VISam), posteromedialen (VISpm) und den putativen (VISx) visuellen Kortex. Fernerhin besitzt sein posteriorer parietaler Kortex rostrale Anteile von den Feldern Oc1M, Oc1B, Oc2MM und Oc2ML (Zilles 1985, Palomero-Gallagher und Zilles 2004, Palomero-Gallagher und Zilles 2015). Verglichen mit der Gliederung nach Palomero-Gallagher und Zilles (2015) und dieser Arbeit entspricht der rostrale Part des VISpm von Swanson (2004) dem zentralen Anteil von Oc2MM und der kaudale Anteil von VISpm Fragmenten von Oc1M und Oc1B. Des Weiteren kongruiert der posteriore visuelle Kortex mit Arealen von Oc1M, Oc1B und Oc2ML. VISam hingegen kann den rostralen Teil von Oc2MM und Oc2ML zugeordnet werden. Der kaudale Teil von VISal entspricht dem rostralen Teil von Oc2L. Der posteriore parietale Kortex von Palomero-Gallagher und Zilles (2015) weist Anteile von dem rostralen Teil von VISal und VISrl auf. Ferner umfasst Oc2L die Felder VISll, VISli, VISlm, VISpl und VISx von Swanson (2004).

### 1.4.5 Cingulärer Kortex

Der cinguläre Kortex wird in drei kortikale Gebiete, dem anterioren cingulären Kortex (ACC), mid-cingulären Kortex (MCC) und retrosplenialen Kortex (RSC) unterteilt (Vogt et al. 2004, Paxinos und Watson 2013, Vogt und Paxinos 2014, Vogt 2015). Die weitere Klassifikation des cingulären Kortex basiert auf der von Vogt (2015), auf dieser gründet sich auch die Einteilung für das hier vorgestellte Konnektom.

Der anteriore cinguläre Kortex wird wiederum in vier Areale aufgegliedert: Areal 24, 25, 32 und 33 (Vogt 2015). Areal 24 wird nochmals in die Unterareale 24a und 24b unterteilt (Paxinos und Watson 2013). Das Areal 32 wird in ein dorsales und ventrales Segment parzelliert (Paxinos und Watson 2013, Vogt und Paxinos 2014, Vogt 2015). Das anteriore liegende Areal 25 befindet sich unter dem Genu des Corpus callosum und grenzt an das Areal 33. Oberhalb des Areals 25 ist das unterteilte Areal 32 benachbart. Die Unterareale 24a und 24b befinden sich neben dem Areal 32 und oberhalb des Areals



33 (Paxinos und Watson 2013). Die Region 33 scheint außerdem einen Teil des mid-cingulären Kortex zu okkupieren (Vogt 2015). Areal 33 (Paxinos und Watson 2013, Vogt und Paxinos 2014) entspricht bei Swanson (2004) dem infralimbischen Kortex (ILA).

Der mid-cinguläre Kortex (MCC) besitzt ebenfalls die Felder 24a' und 24b'. Um zu kennzeichnen, dass es sich um unterschiedliche Regionen im Vergleich zu dem Areal 24 im ACC handelt, wurde der Apostroph hinzugefügt. Der MCC weist zum ACC deutliche Unterschiede, zytologisch, wie größere Nervenzellen (Paxinos und Watson 2013), abweichende Stoffwechseleigenschaften und Rezeptor-Aktivitäten (Vogt et al. 2001, Vogt 2009, Palomero-Gallagher et al. 2009) und ein differentes Bild der Konnektivitäten (Shibata 1993, Vertes und Hoover 2008) auf (Vogt 2015).

#### **1.4.6 Der retrospleniale Kortex**

Der retrospleniale Kortex (RSC) unterteilt sich in das Areal 29, welche in drei Unterfelder 29a, 29b und 29c organisiert ist und ein Areal 30 (Vogt 2015). 29c und 30 gliedern sich abermals in einen posterioren und anterioren Part auf (Vogt und Paxinos 2014). Der posteriore Part von 29c und 30 schließt sich an das Splenium des Corpus Callosum an (Paxinos und Watson 2013, Vogt 2015). Die Region 29a besitzt die ventralste Position des RSC und grenzt an das Postsubikulum, welches auch als Areal 48 bezeichnet wird (Vogt 2015).

Palomero-Gallagher und Zilles (2004) teilen den retrosplenialen Kortex in ein granuläres retrospleniales (RSG) und ein agranuläres retrospleniales (RSA) Gebiet ein. Der RSG entspricht den Gebieten 29a, 29b und 29c nach Vogt (2015). In einer älteren Publikation von Vogt und Gabriel (1993) wurde, zusätzlich zu den Gebieten 29a, 29b und 29c, die Area 29d mit aufgeführt. Diese ist in der aktuellen Publikation nun nicht mehr vorhanden und der agranuläre retrospleniale Kortex scheint nach bildlicher Darstellung der Area 30 nach Vogt (2015) gleichzukommen (Palomero-Gallagher und Zilles 2015, Palomero-Gallagher und Zilles 2004).

#### **1.4.7 Der orbitofrontale Kortex**

Der orbitofrontale Kortex wird in vier Untergebiete, dem medialen orbitalen Gebiet (MO), dem ventralen orbitalen Gebiet (VO), dem ventrolateralen orbitalen Gebiet (VLO) und dem lateralen orbitalen Gebiet (LO), gegliedert. Die Gebiete liegen, wie es der Name bereits andeutet, innerhalb des frontalen Kortex in den medialen, lateralen und basalen Bereichen (Palomero-Gallagher und Zilles 2004).

#### **1.4.8 Agranular Insular Kortex**

Der agranuläre insuläre Kortex wird in die drei Gebiete, dem ventralen, dem dorsalen und posterioren Gebiet unterteilt und befindet sich um den Sulcus rhinalis (Palomero-Gallagher und Zilles 2004, Zilles und Wree 1995b).

### 1.4.9 Die parahippokampale Region

Die Unterteilung der parahippokampalen Region erfolgt nach Kjonigsen et al. (2011), Boccara et al. (2015) und Cappaert et al. (2015). Zu dieser Region gehören: der entorhinale Kortex, das Presubikulum, das Parasubikulum, der perirhinale und postrhinale Kortex. Die parahippokampale Region ist, wie die isokortikalen Gebiete, ebenfalls in sechs Schichten aufgegliedert. Es werden der entorhinale Kortex, das Presubiculum und das Parasubiculum zu den periallokortikalen Strukturen gezählt, einer Region zwischen dem Allokortex mit einer dreier Schichtung und dem Isokortex mit sechs Schichten (Stephan 1975, Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015).

Der entorhinale Kortex nimmt den größten Anteil der parahippokampalen Region ein und ist gleichzeitig der zentrale Teil, der von den restlichen Regionen umgeben wird. Des Weiteren grenzt er lateral an den piriformen Kortex, dorsolateral an den Sulcus rhinalis und medial an den periamygdaloiden Kortex und den posterioren kortikalen Nucleus der Amygdala. Der entorhinale Kortex wird in mehrere Felder untergliedert (Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015). Nach Brodmann (1909) wurde er in das laterale Feld 28a und das mediale Feld 28b unterteilt. Aktuellere Publikationen differenzieren noch weitere Felder, die dem medialen und lateralen Teil zugeordnet werden können (Krettek und Price 1977, Wyss 1981, Ruth et al. 1982, Ruth et al. 1988, Insausti et al. 1997). So gehören das dorsolaterale, das dorsale intermediäre und das ventrale intermediäre entorhinale Feld zum lateralen entorhinalen Kortex. Das kaudale und mediale entorhinale Feld werden hingegen dem medialen entorhinalen Kortex zugeordnet (Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015).

Das Presubikulum grenzt mit einer großen Fläche an das Subikulum. Auf der anderen Seite liegt es dem Parasubikulum flächig an. Ein kleiner Teil grenzt kaudal an den entorhinalen Kortex und dorsal an den retrosplenialen Kortex. Von einigen Autoren wird das Presubikulum in zwei Gebiete unterteilt (Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015). So unterteilt es Krieg (1946) in einen dorsalen und ventralen Teil, diese Darstellung wird auch von Boccara et al. (2015) übernommen. Cappaert et al. (2015) unterscheiden zwischen einem septalen und temporalen Teil. Es gibt noch zahlreiche weitere Untergliederungen bzw. Nomenklaturen: Der dorsale bzw. septale Teil wird auch als Postsubikulum oder Brodmann Area 48 und der ventrale bzw. temporale Teil als das eigentliche presubikale Gebiet oder Brodmann Area 27 bezeichnet (Brodmann 1909, Rose und Woolsey 1948, Swanson und Cowan 1977, Vogt und Miller 1983, van Groen und Wyss 1990, Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015).

Das Parasubikulum liegt zwischen dem entorhinalen Kortex, genauer dem medialen entorhinalen Kortex und Presubikulum. Ein kleiner Teil grenzt lateral an den postrhinalen Kortex (Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015).

Der postrhinale Kortex liegt dem Sulcus rhinalis an. Er grenzt ventral an den entorhinalen Kortex und teilweise an das Parasubikulum. Dorsal wird er vom temporalen Kortex und kaudal vom okzipitalen Kortex begrenzt. Rostral nähert er sich dem perirhinalen Kortex an.

Der perirhinale Kortex befindet sich rostral des Sulcus rhinalis (Boccara et al. 2015, Cappaert et al. 2015). Es werden ein Areal 35 und ein Areal 36 unterschieden (Brodmann 1909). Areal 35 wird auch

als agranulär und Areal 36 als dysgranulär bzw. ektorhinaler Kortex (Palomero-Gallagher und Zilles 2015) bezeichnet (Cappaert et al. 2015). Beide Areale werden kaudal vom postrhinalen Kortex und rostral vom insulären Kortex begrenzt. Areal 35 befindet sich innerhalb des Sulcus rhinalis und grenzt ventral den entorhinalen Kortex. Die ventral gelegene Area 36 grenzt dorsal an den temporalen Assoziationskortex (Cappaert et al. 2015). Burwell (2001) untergliedert die Area 35 nochmals in einen ventralen und dorsalen Teil und Area 36 in einen dorsalen, ventralen und posterioren Teil. Deacon et al. (1983), Burwell et al. (1995), Burwell (2001), Kealy und Commins (2011), Boccara et al. (2015) und Cappaert et al. (2015) definieren den postrhinalen und perirhinalen Kortex als eigenständige Gebiete.

In der Definition von Palomero-Gallagher und Zilles (2004) hingegen gehört der postrhinale Kortex als kaudaler Part und die Areale 35 und 36 als rostrale Gebiete zum perirhinalen Kortex. Hier grenzt der als ausschließlich perirhinal bezeichnete Kortex an den kaudalen Teil des Sulcus rhinalis. Rostral wird er vom insulären Kortex, ventral vom entorhinalen Kortex und dorsal vom temporalen Kortex umgeben.

#### **1.4.10 Fragestellungen**

Im Folgenden werden konkrete quantitative Fragestellungen sowie qualitative Fragen vorgestellt, die mit dieser Arbeit beantwortet werden. Die Grundlagen zur Beantwortung der Fragen werden im Ergebnisteil erläutert und die direkte Beantwortung der Fragen erfolgt nach der Diskussion der konnektionalen Befunde:

1. Wie viele Verbindungen existieren im Konnektom des Cortex cerebri (C1-Konnektom) der Labormaus?
2. Wie viele ipsilaterale und kontralaterale Konnektivitäten wurden in dem kortikalen Netzwerk beschrieben?
3. Welche besonders bedeutsamen kortikalen Projektionspfade wurden in dem Konnektom gefunden?
4. Welche Konnektivitäten sind besonders valide hinsichtlich ihrer Existenz?
5. Warum ist die Betrachtung kontralateraler Verbindungen von Bedeutung?
6. Welche Regionen weisen die meisten Input- und Output-Verbindungen auf?
7. Welche intrinsischen und extrinsischen Verbindungen sind besonders intensiv verbunden?
8. Welche Regionen sind besonders stark untereinander verbunden?
9. Sind Regionen besonders bedeutsam für das Netzwerk hinsichtlich der Erreichbarkeit der Regionen?
10. Wie sieht das laminäre Konnektom (C2-Konnektom) aus?
11. Wie sehen die reorganisierten C2-Netzwerke aus?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

Um das Konnektom der Ratte zu vervollständigen, wurde in den Literaturdatenbanken, hauptsächlich PubMed (<http://ncbi.nlm.nih.gov>), nach Veröffentlichungen zum Thema Tract-tracing Studien der Ratte recherchiert. Es wurden vorher verschiedene Kriterien festgelegt, um eine quantifizierbare Auswertung der Studien zu liefern (Schmitt et al. 2012a). Gesucht wurde nach Studien, die als Versuchstiere gesunde und nicht genveränderte Laborratten verwendeten. Überwiegend wurde die Wistarratte (*Rattus norvegicus forma domestica*) eingesetzt. Es wurden ausschließlich Tract-tracing Studien des ZNS der Ratte berücksichtigt, da zu diesem Organismus die meisten Publikationen (März 2015: 6841) mit zytoarchitektonischen, chemoarchitektonischen und hodologischen Merkmalen erschienen sind und sich somit das vollständigste und umfangreichste Konnektom entwickeln lässt (Schmitt und Eipert 2012, Bota et al. 2015).

Unter den folgenden Suchbegriffen (siehe folgenden Kasten) wurden bis März 2015 Publikationen zum Thema Cerebral Cortex heruntergeladen und ausgewertet: Mit Hilfe dieser Filter wurden insgesamt 2400 Arbeiten gefunden.

(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-Suchfilter für die ausgewerteten Regionen.

Variabler Filterteil	Anzahl der Publikationen
(cortex OR isocort* OR neocort*)	2400
(hippo* OR parahippo*)	872

Vor Beginn der Auswertung der Publikationen wurden aus dem Suchergebnis noch Läsionsstudien, Transplantationsstudien, 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. Auch wurden solche Publikationen nicht bearbeitet, die bereits ausgewertet worden sind.

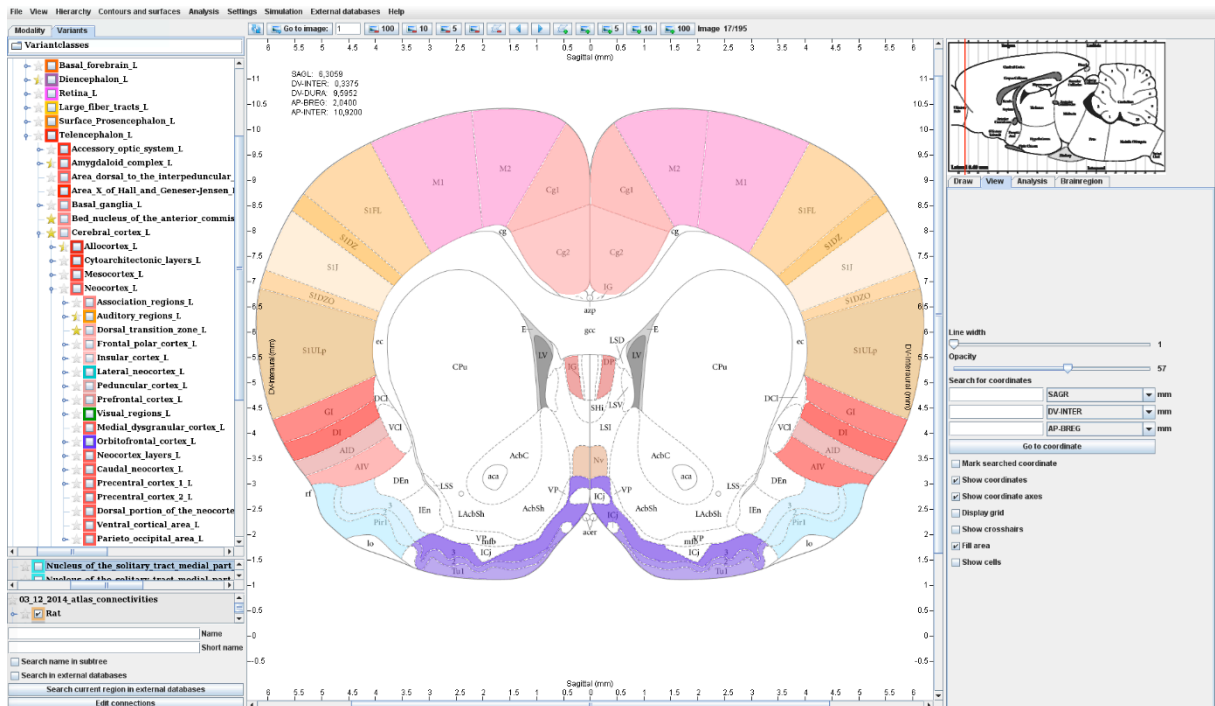
Resultat dieser ausgiebigen Vorauswahl sind insgesamt 378 Arbeiten über die Großhirnrinde. Diese bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Die ausgewählten Arbeiten wurden anschließend aus den digitalen Archiven der entsprechenden Verlage heruntergeladen oder mit Hilfe einer Suchmaschine recherchiert. Publikationen, die nicht im In-

ternet direkt auffindbar waren, wurden über die Universitätsbibliothek mittels Fernleihe bestellt. Die heruntergeladenen Publikationen wurden gespeichert und mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms *JabRef* (JabRef Development Team 2015) sortiert. Durch *JabRef* lassen sich die Dateien in das *BibTex* Format übersetzen und mit dem von Schmitt und Eipert entwickelten Programm *neuroVIISAS* importieren, sodass jede Konnektivität in *neuroVIISAS* mit den Literaturstellen der passenden Studien in *Jabref* verbunden und damit hinsichtlich ihrer experimentellen Beobachtung eindeutig identifizierbar ist.

## 2.2 NeuroVIISAS

*neuroVIISAS* (**neuro** Visualization, **I**magemapping, **I**nformation System for **A**nalysis and **S**imulation) ist ein für jede Spezies anwendbares generisches neurowissenschaftliches Programm, mit dem man strukturelle und funktionelle Aspekte des Nervensystems darstellen, untersuchen und damit Verbindungen eines Konnektoms in 3D abbilden kann (Schmitt und Eipert 2012). Ein Vorteil von *neuroVIISAS* liegt in der Möglichkeit einer Ontologie-Generierung, womit eine Gliederung des peripheren oder zentralen Nervensystems, hier des Kortex erstellt werden kann (siehe **Abbildung 3**). Mit *neuroVIISAS* sind umfangreiche Analysen von Konnektivitäten möglich, welche im Programm in Projekt-Form verwaltet werden. In diesem Projekt wurden zum jetzigen Zeitpunkt alle Gebiete des Zentralnervensystems der Ratte, inklusive der vorliegenden Arbeit, ausgewertet. Neuere Konnektivitätsanalysen befassen sich mit der Amygdala (Schmitt et al. 2012a) und den Basalganglien Konnektom (Schmitt et al. 2014) und zeigen, dass *neuroVIISAS* ein umfassendes Programm für die Erzeugung und Analyse von Konnektomen ist. Alle in dem Ergebnisteil aufgeführten Abbildungen wurden mit *neuroVIISAS* generiert, so auch die dreidimensionale Visualisierung der Konnektivitäten der kortikalen Regionen.



**Abbildung 3:** 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 kortikalen Segmentes. Am rechten Rand sind die Bezeichnung der Region mit Synonymen und Abkürzungen sowie Bearbeitungsfunktionen auffindbar.

Ausgangspunkt dieser Abhandlung ist das Ratten-Atlas-Projekt (*ratFrontal\_05\_03\_2015\_atlas.brain*), in welchem bislang 5652 ausgewertete Tract-tracing-Publikationen mit 537793 ipsi- und kontralateralen Konnektivitäten enthalten sind (Stand 9.3.2015). So wurden die ausgewerteten Daten der Tract-tracing Studien über die Großhirnrinde und vorhandener Gehirnkartierung zusammengefügt (Basis ist hier der Ratten-Atlas von Paxinos und Watson (2007)). Außerdem wurde das Netzwerk der analysierten Tract-tracing Studien bildlich dargestellt und eine Simulation der vorhandenen Konnektivitäten integriert. Das entstandene Konnektom wurde weiterhin mit graphentheoretischen Ansätzen untersucht und es wurden globale und lokale Netzwerkfunktionen sichtbar gemacht, so wurde unter anderem nach möglichen vorhandenen Motiven oder *small-world* Phänomenen gesucht (Schmitt und Eipert 2012). Die genaue Beschreibung und Analyse findet im Ergebnisteil statt.

Das Programm ist frei zugänglich und auf der Internetseite <http://neuroviisas.med.uni-rostock.de/versions/> abrufbar, sodass es auch von anderen Arbeitsgruppen verwendet werden kann.

### 2.3 Literaturlauswertung

Der Anfang 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 berücksichtigt. Da das Geschlecht der Ratte für die Analyse nicht von Bedeutung war, wurde es vernachlässigt.

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).

Ein beispielhafter Aufbau für den Material- und Methodenteil ist: Beschreibung der gewählten Versuchstiere, Art, Menge, Injektionsort und Transportrichtung der Tracer, Länge der Überlebenszeit der Tiere nach Injektion, Postfixation und Zuschnitt der Gehirne, Auffindung und Sichtbarmachung der Tracer mit immunzytochemischen und immunhistochemischen Verfahren und Färbung der Gehirnschnitte (z.B. Aparicio 2010).

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 der im Tabellenanhang dargestellten

**Tabelle 12** aufgeführten 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: geringe Dichte, 2: mittlere Dichte und 3: große Dichte).

Fehlt diese Klassifikation, wurde eine solche für die quantitativen Angaben zu axonalen Terminalen und Perikaryen Publikationsintern gemäß den Klassen in **Tabelle 2** durchgeführt (Burns 1997). Wenn z.B. relativ starke bzw. dichte Verbindungen beschrieben wurden, entspricht dies dem Wert 3 (*strong*) in der Tabelle. Mit den Gewichtungen in Abbildungen oder der Darstellung mit Symbolen wurde gleichermaßen verfahren. Wurde die gleiche Verbindung zwischen zwei Kerngebieten in einer Publikation mehrmals erwähnt, wurden die Dichtewerte zusammengefasst: die eine Verbindung wurde als dicht beschrieben, so wurde ihr wieder der Wert 3 (*strong*) zugewiesen. Die andere als wenig dicht bezeichnet, ergab diese Verbindung einen Wert von 1 (*light/sparse*). Die beiden Werte wurden zusammengezählt und der Mittelwert daraus gebildet, infolgedessen wurde eine Gewichtung von 2 (*moderate/dense*) für die Verbindung ermittelt. Diese Vorgehensweise kann bei den entsprechenden Projektionen beliebig fortgeführt werden.

Bei Konnektivitäten, die ohne Wichtung angegeben waren, wurde der Wert -0,5 (*exists*) verwendet. Wenn Zweifel bestand, ob Verbindungen tatsächlich existieren, wurde der Wert -3 (*unknown, not known*) gewählt. Bei Unklarheiten zu welchen Hirngebieten die Verbindung zählte oder es widersprüchliche Aussagen über die Konnektivität gab, wurde der Wert -1 (*not clear*) eingesetzt. Der Terminus für den Wert -2 (*fibers of passage*) wurde gewählt, wenn es Nervenfasern gab, die nur die graue

Substanz oder weiße Substanz des Gehirn passieren und dort keine Axonendigungen oder Perikaryen besitzen (Cajal 1894). Größtenteils sind die Gewichte der Verbindungen allerdings präzise im Text beschrieben.

**Tabelle 2:** Gewichte der Verbindungen und die dazugehörigen Bezeichnungen (Burns 1997).

<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 uneinheitlichen 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* die Nomenklatur „Lateral agranular prefrontal cortex“ anstatt „Primary motor cortex“ verwendet. 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 (siehe Beispiel unten im Kasten). Die gesammelten Informationen, wie exakte Kernbezeichnung, Kurzname und Gewicht der Verbindung wurden im folgenden Schritt in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

Teilweise wiesen einige Kerngebiete viele Alternativnamen auf, wie beispielsweise:

Lateral agranular prefrontal cortex – Abkürzung: AGI

Alternativnamen: Primary motor area, Lateral agranular cortex, First motor cortex, Brodmann area 4, Area gigantopyramidalis, Cranial motor cortex, Area 4 of Krieg, Lateral agranular field of the motor cortex, Primary somatomotor area

Alternativabkürzungen: Agl, M1, MOp, PrCl, Prc2, BA4

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.



## 2.4 Tabellen

Die Daten der ausgewerteten Publikationen wurden in eine Tabelle übertragen. Die Tabelle wurde mit einem beliebigen Tabellenkalkulationsprogramm (LibreOffice Calc, OpenOffice calc, Microsoft Excel) nach der Vorlage von Burns (1997) entworfen.

Hinzugefügt wurde die Langnamenbezeichnung für die einzelnen kortikalen Regionen. Diese Tabelle (**Abbildung 4**) enthält die obligaten Größen der Konnektivitäten für die Übertragung in das Programm *neuroVIISAS*.

1	Description of source	Source	Target	Description of target	Weight	Lesspsl	NC	Reference	Tracer	Case	Animal	Labeling	Soma	SomaNote	Laterality	Terminal	Terminahote	Terminatic	Transport	Direction	Modality	Page	Annotation	Collator	Date		
2		VR1L2	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VR1L2		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f							Mainhardt	16-05-2014	
3		VR1L3	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VR1L3		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
4		VR1L4	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VR1L4		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
5		VR1L5py	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VR1L5py		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
6		VR1L6	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VR1L6		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
7		VLL2	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLL2		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
8		VLL3	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLL3		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
9		VLL4	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLL4		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
10	pyramidal cells of layer IV	VR1B2a	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLL5py		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
11	nonpyramidal cells of layer IV	VR1B2a	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLL5py		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
12		VR1L4	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLL6		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
13		VLM2	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLM2		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
14		VLM3	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLM3		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
15		VLM4	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLM4		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
16	pyramidal cells of layer V	VR1B2a	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VLM5py		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
17		VML6	VR1B2a		3			Hughes 1990	HRP				VML6		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
18		VR1B2aL2	VR1B2a		4			Hughes 1990	HRP				VR1B2aL2		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
19		VR1B2aL3	VR1B2a		4			Hughes 1990	HRP				VR1B2aL3		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
20		VR1B2aL4	VR1B2a		4			Hughes 1990	HRP				VR1B2aL4		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
21	pyramidal cells of layer V	VR1B2aL5py	VR1B2a		4			Hughes 1990	HRP				VR1B2aL5py		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
22		VR1B2aL6	VR1B2a		4			Hughes 1990	HRP				VR1B2aL6		CONTRA	VR1B2a	IPSI	f								Mainhardt	16-05-2014
23		VR1B2a	VLL3		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL2	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
24		VR1B2a	VLL3		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL3	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
25		VR1B2a	VLL4		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL4	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
26		VR1B2a	VLL5		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL5	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
27		VR1B2a	VLL6		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL6	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
28		VR1B2a	VLL2		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL2	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
29		VR1B2a	VLL3		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL3	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
30		VR1B2a	VLL4		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL4	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
31		VR1B2a	VLL5		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL5	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
32		VR1B2a	VLL6		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLL6	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014
33		VR1B2a	VLM2		-0.5			Hughes 1990	WGA+HRP				VR1B2a		CONTRA	VLM2	IPSI	a								Mainhardt	16-05-2014

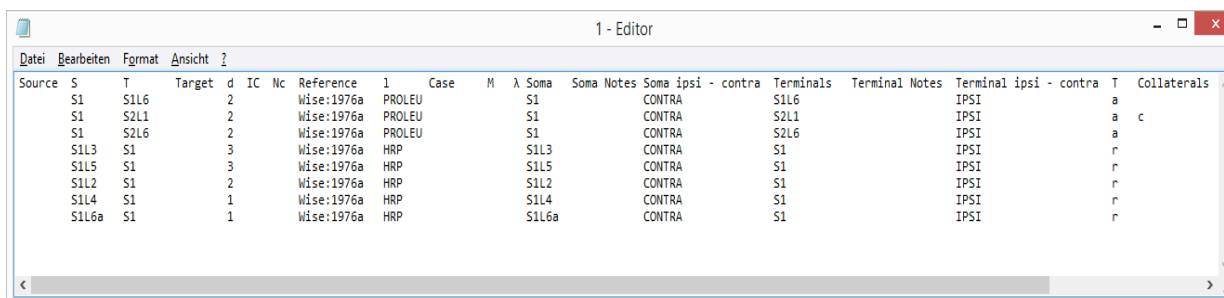
**Abbildung 4:** Ausschnitt aus dem Tabellenverarbeitungsprogramm LibreOffice Calc mit einer typischen Auswertung von Konnektivitäten. Vor dem Import in *neuroVIISAS* wurden die Langnamen-Spalten A und D entfernt.

Die Beschriftung am Kopf der einzelnen Spalten wird durch die Auflistung nach Philipp (2012) erläutert. Der Punkt 1. source, Punkt 4. target und 20.- 24. wurden neu eingefügt:

1. *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.
2. *S*: Für *neuroVIISAS* definierter Kurzname einer Ursprungsregion einer Konnektivität, die Perikaryen der weitergeleiteten Nervenzellen aufweist.
3. *T*: Für *neuroVIISAS* definierter Kurzname einer Terminationsregion einer Konnektivität, die Axonterminale der weitergeleiteten Nervenzellen aufweist.
4. *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.
5. *d*: Gewicht der Projektion (vgl. Tab. 1).
6. *IC*: Ipsicontra: Mehr – weniger – Relationen in Hinblick auf Lateralität,  $i > c$ ,  $c > i$ .
7. *Nc*: nicht bestimmt.
8. *Reference*: Publikationsschlüssel der bibtex Datei von JabRef.
9. *I*: Abkürzung des verwendeten Tracers.
10. *Case*: Abbildungsnummer, die die jeweilige Konnektivität dokumentiert.
11. *M*: Nummer des Versuchstieres, in welchem eine Konnektivität gefunden wurde.
12.  $\lambda$ : Dichte einer Konnektivität.
13. *Soma*: Für *neuroVIISAS* definierter Kurzname einer Ursprungsregion einer Konnektivität, die Perikaryen der weitergeleiteten Nervenzellen aufweist.
14. *Soma Notes*: Kommentare zu der Region, die Zellkörper einer Projektion enthält.

15. *Soma ipsi – contra*: Lateralisierung der Konnektivitäten, bei ipsilateralen Verbindungen wurde *IPSI* gewählt und bei kontralateralen Verbindungen *CONTRA*.
16. *Terminals*: Für *neuroVIISAS* definierter Kurzname einer Terminationsregion einer Konnektivität, die Axonterminale der weitergeleiteten Nervenzellen aufweist.
17. *Terminal Notes*: Freie Kommentare zu der Region, die Axonterminale einer Projektion enthält.
18. *Terminals ipsi – contra*: Lateralisierung der Konnektivitäten, bei ipsilateralen Verbindungen wurde *IPSI* gewählt und bei kontralateralen Verbindungen *CONTRA*.
19. *Transport-direction/T*: Richtung der Tracer Projektionen: anterograd *a*, retrograd *r*, bidirektional *a/r*
20. *Modality: C*: Axon colateral (Information über die Anwesenheit von Kolateralen (Seitenzweige, die aus einem Axon der Zielregion stammen, erleichtern die Kontaktaufnahme eines Neurons mit anderen Nervenzellen (Bähr 2014)), *P*: Pathway.
21. *Page*: Seite in Publikation, auf der eine Verbindung beschrieben wird.
22. *Annotation*: Freies Anmerkungs- oder Kommentarfeld für eine Verbindung.
23. *Collator*: Nachname der Person, die die Verbindung aus einer Publikation ausgewertet hat.
24. *Date*: Datum, an dem die Verbindung in die Tabelle eingetragen wurde.

Die Daten der Tabellenkalkulierungsprogramms wurden in das .csv Format für den Transfer in *neuroVIISAS* übertragen und können mit einem Bearbeitungsprogramm für Dateien (Editor) geöffnet werden. Zur Abgrenzung der Spalten wurde die Tabulatortaste als Delimiter benutzt. In diesem Format (**Abbildung 5**) wurden die Werte in *neuroVIISAS* integriert.



Source	S	T	Target	d	IC	Nc	Reference	l	Case	M	λ	Soma	Soma Notes	Soma ipsi - contra	Terminals	Terminal Notes	Terminal ipsi - contra	T	Collaterals
S1	S1L6			2			Wise:1976a	PROLEU				S1	CONTRA	S1L6	S1L6	IPSI		a	
S1	S2L1			2			Wise:1976a	PROLEU				S1	CONTRA	S2L1	S2L1	IPSI		a	c
S1	S2L6			2			Wise:1976a	PROLEU				S1	CONTRA	S2L6	S2L6	IPSI		a	
S1L3	S1			3			Wise:1976a	HRP				S1L3	CONTRA	S1	S1	IPSI		r	
S1L5	S1			3			Wise:1976a	HRP				S1L5	CONTRA	S1	S1	IPSI		r	
S1L2	S1			2			Wise:1976a	HRP				S1L2	CONTRA	S1	S1	IPSI		r	
S1L4	S1			1			Wise:1976a	HRP				S1L4	CONTRA	S1	S1	IPSI		r	
S1L6a	S1			1			Wise:1976a	HRP				S1L6a	CONTRA	S1	S1	IPSI		r	

**Abbildung 5:** 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 *neuroVIISAS* wurden aus der Neuroontologie des Ratten-Konnektom-Projektes die Regionen des hülsenförmig aufgebauten Cortex cerebri in dem Modul *Erweiterte Konnektivitäten-Analyse* zusammengestellt. Die charakteristisch hülsenförmige Verteilung der Regionen lässt sich mittels einer 3D-Rekonstruktion veranschaulichen. Alle weiteren Analysen der Verbindungsmatrizen (Adjazenzmatrizen), der extrinsischen Konnektivitäten, der intrinsischen Konnektivitäten, der globalen und lokalen Parameter beziehen sich auf diese Regionenauswahlen. Als intrinsische Konnektivitäten wurden Verbindungen klassifiziert, die innerhalb der Großhirnrinde existieren und als extrinsische Konnektivitäten, die zwischen dem Kortex und den übrigen Gebieten projizieren.

Die Auswahl von Regionen ist ein wichtiger Schritt vor der Auswertung der Netzwerke, da die quantitativen Netzwerkeigenschaften von der Auswahl der Regionen abhängen. Ausgegangen wird von einem kortikalen Netzwerk (C1), das nur Regionen enthält, die in dem Atlas von Paxinos und Watson

(2007) die Gesamtheit des Cortex cerebri bilden, liegen (**Abbildung 6, Abbildung 7**). Die hippokampalen Regionen Subikulum, Dentate gyrus, CA1-CA3 wurden nicht in dem kortikalen Konnektom C1 berücksichtigt. Die parahippokampalen Regionen PRh (A35), Ect (A36), LEnt, MEnt, Post und PaS sind jedoch in C1 enthalten. C1 setzt sich aus 65 Regionen zusammen. Von diesen verbleiben 63 Regionen, da Regionen ohne Verbindungen entfernt wurden, wobei ein hierarchisch höherliegendes Gebiet der entfernten Regionen Verbindungen zu C1 Regionen aufweist (**Abbildung 8**). Navicular nucleus, basal forebrain, caudomedial entorhinal cortex und primary somatosensory cortex oral dysgranular region besitzen keine Verbindungen zu den C1 Regionen, die miteinander verbunden sind. Die 63 Regionen sind auf den Hierarchieebenen 9 bis 15 verteilt, wobei der überwiegende Teil auf den Hierarchieebenen 11-13 liegen.

Das Netzwerk C2 ist bis zur Ebene der zytoarchitektonischen Schichten erweitert worden (**Abbildung 9**). Es wurden nur 158 Regionen in C2 belassen, die Verbindungen innerhalb von C2 besitzen. 148 zytoarchitektonische Schichten ohne Verbindungen innerhalb des C2 Konnektoms wurden entfernt.

Die Regionen des C1- und laminären C2-Netzwerkes werden in den Tabellen im Ergebnisteil aufgeführt. Ausgehend von diesen Basisnetzwerken wird die Konnektomstruktur untersucht und um die kontralaterale Seite erweitert.

## 2.6 Konventionen zur Bezeichnung von Hirnregionen in dieser Arbeit

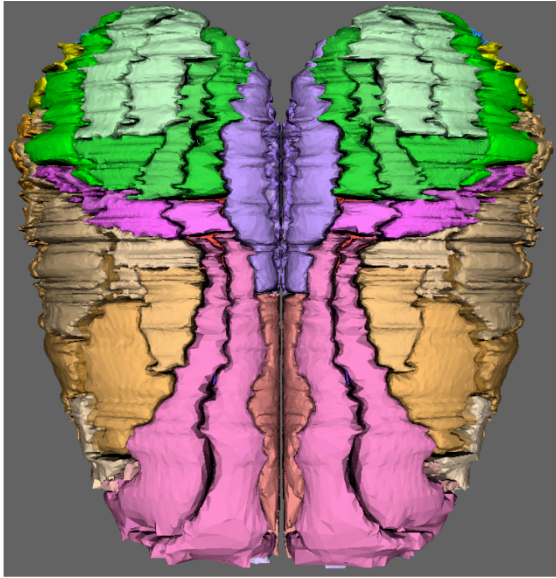
Es wurden häufig die angloamerikanischen Gebietsbezeichnungen verwendet, die auch in der Originalliteratur benutzt wurden. Dieses Vorgehen reduziert die Bildung neuer Begriffe für bereits im Englischen bezeichnete Regionen und erlaubt eine direkte Recherche, der hier verwendeten Begriffe in Literaturdatenbanken und neuroanatomischen Datenbanken wie Neurolex, Braininfo und BAMS. In den Netzwerkpräsentationen von laminären Untergebieten, wie Lamina molecularis des entorhinalen Kortex, wurde eine andere (Leerzeichen freie) Schreibweise für Abkürzungen, als in dem vorliegenden Text, verwendet. Eine Gebietsabkürzung mit Laminarbezeichnung wird durch eine Gebietsabkürzung gefolgt von einer römischen Ziffer der entsprechenden Lamina beschrieben. In dem hier gewählten Beispiel also als „Ent I“ notiert.

## 2.7 Visualisierung in Grafiken

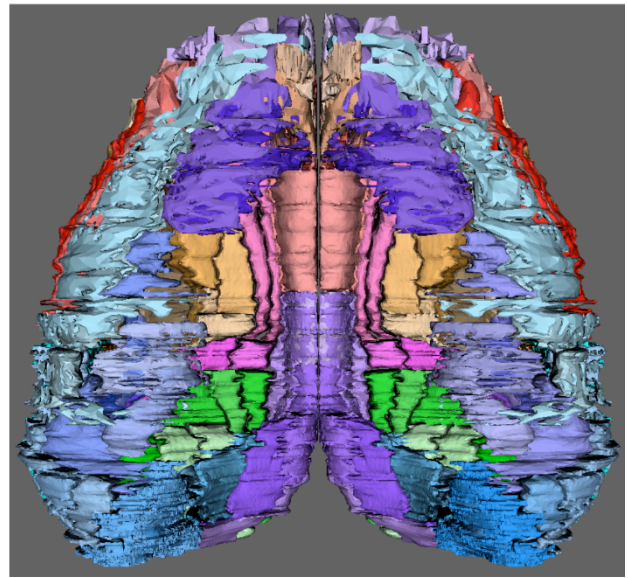
Zahlreiche Abbildungen in dieser Arbeit wurden in WORD als eps-Grafiken eingebettet, so dass es in der pdf-Version dieser Arbeit möglich ist, sehr kleine Details interaktiv mit einem pdf-Viewer darzustellen. Die eps-Einbettung führt jedoch in der Bildschirmanzeige der WORD Version zu einer relativ grobkörnigen Ansicht dieser Grafiken.



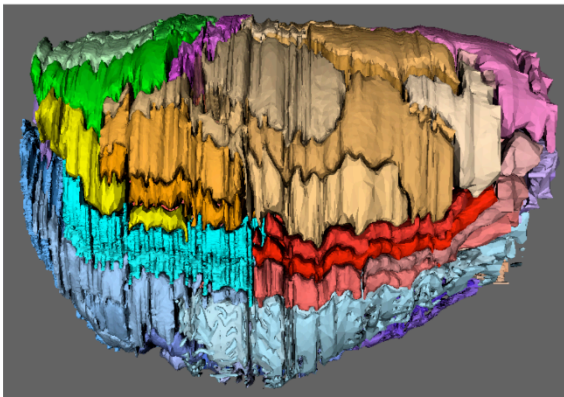
**Abbildung 6:** Die Regionen der C1- und C2-Konnektome sind hierarchisch gegliedert. Diese Gliederung ist hier für C1 in a) dargestellt. Die Dreiecksvisualisierung für C1 dient der Navigation in der komplexen Hierarchie der Gebiete. c) C2-Hierarchie mit d) triangulärer Hierarchie. *neuroVISAS* Filtermechanismen erlauben es diese Teilhierarchien aus der gesamten Neuroontologie abzuleiten.



Dorsal, oben

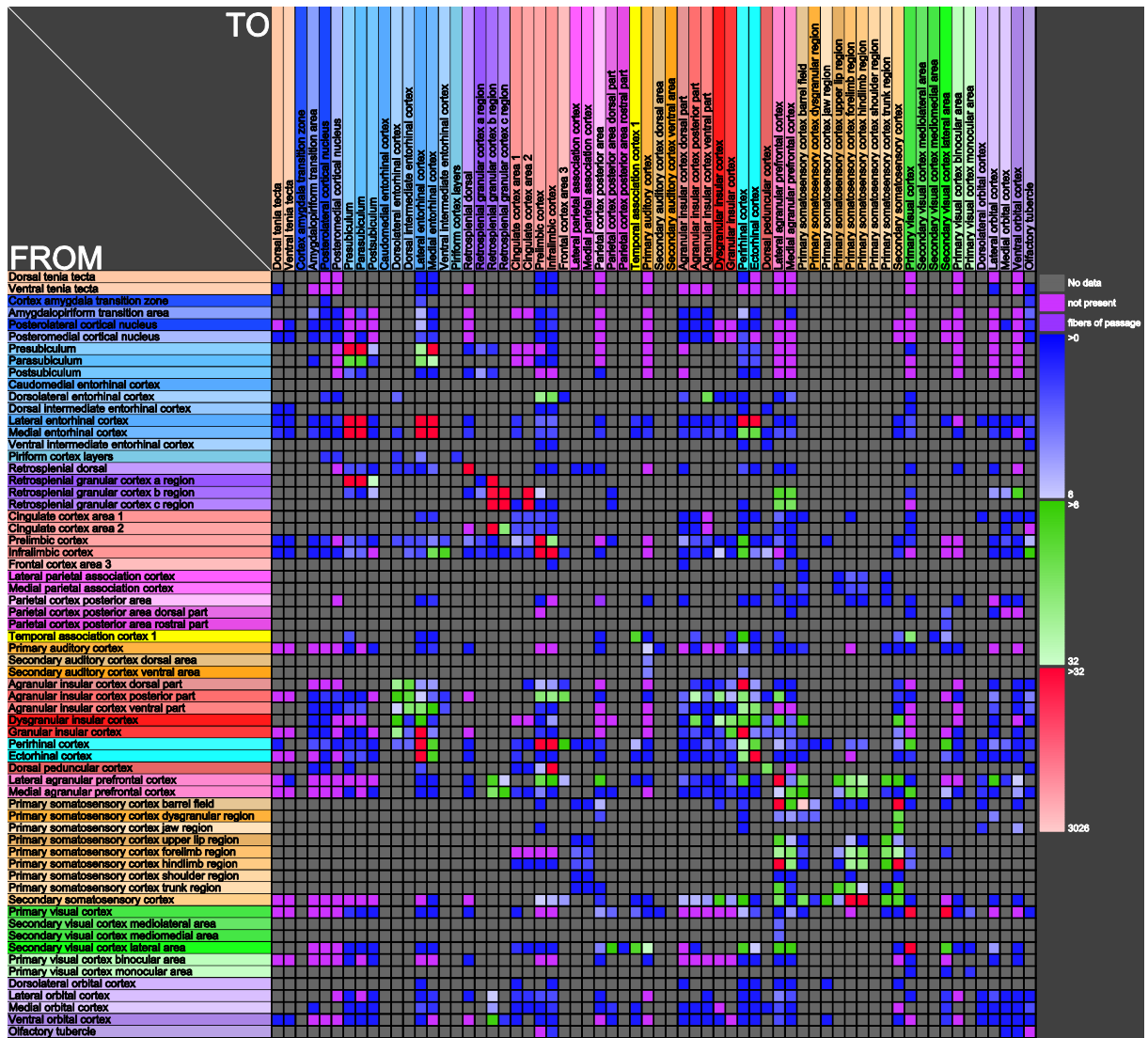


Ventral, unten

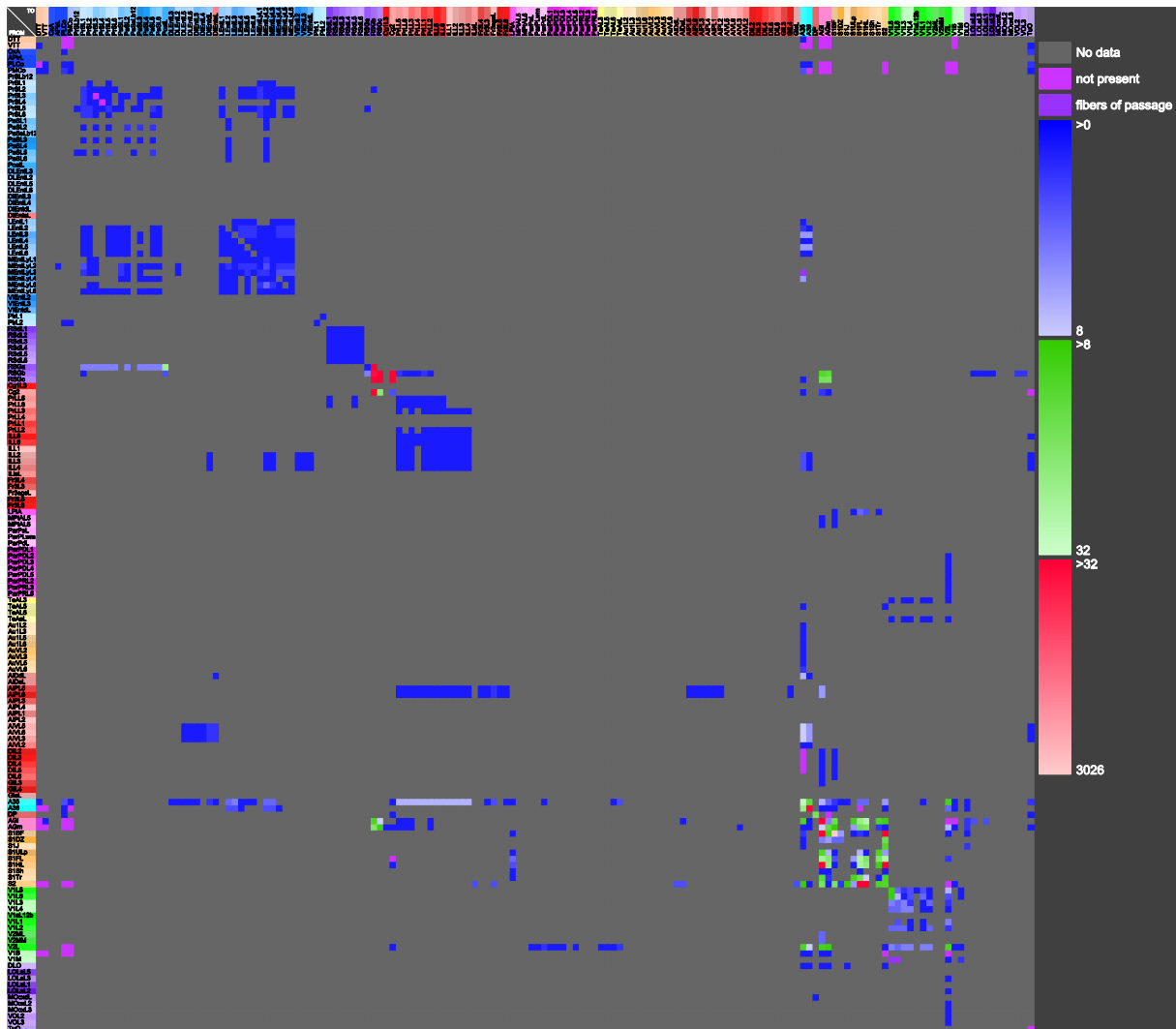


Sagittal

**Abbildung 7:** Drei Ansichten der kortikalen Regionen des C1-Konnektoms.



**Abbildung 8:** Regionenauswahl des C1-Netzwerkes. Alle hier dargestellten Regionen weisen mindestens eine Verbindung zu einer anderen Region auf. Die Verbindungshäufigkeiten sind durch die drei rechts dargestellten Farbverläufe kodiert. Jede Region lässt sich noch in Unterregionen gliedern, die hier nicht dargestellt sind. Die zwischen diesen Unterregionen verlaufenden Verbindungen sind jedoch kumulativ in dieser Adjazenzmatrixdarstellung zusammengefasst, so dass sich ein besonders vollständiges Bild der konnektionalen Architektur ergibt.



**Abbildung 9:** Adjazenzmatrix der Verbindungshäufigkeiten zwischen Untergebieten ausgewählter zytoarchitektonischer kortikaler Regionen. Laminae ohne Verbindungen innerhalb des C2-Konnektoms wurden entfernt.

## 2.8 Graphen und Netzwerke

Zur Veranschaulichung und gezielten Auswertung lassen sich Verbindungen von Nervensystemen 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* des Graphen (Vertex, Vertices) repräsentieren die entsprechenden Kerngebiete oder Hirnareale. Des Weiteren symbolisieren die *Kanten* die einzelnen Konnektivitäten (Axone) zwischen den Knoten, als Übertragungsweg für Aktionspotentiale. Durch die Verwendung von anterograden und retrograden Tracern lassen sich Ursprünge (Perikaryen) und Ziele (Axonterminalen) erfassen und somit in dem Graphen als gerichtete Verbindungen darstellen. Graphen, die aus gerichteten Verbindungen aufgebaut sind, werden als *Digraphen* oder *gerichtete Graphen* bezeichnet. Die ordinalskalierten Kantengewichte entsprechen Schätzungen von axonalen Dichten. *Eine* gerichtete Verbindung zwischen zwei neuroanatomischen Gebieten wird somit durch *mehrere* Axone repräsentiert. Graphen, in denen zwei Knoten durch mehrere Kanten (entsprechenden Axonen) verbunden sind, bezeichnet man als *Multigraphen*, die auch Schleifen oder Selbstreferenzen

aufweisen dürfen. Ein Digraph mit gewichteten Kanten wird in der Graphentheorie als *Netzwerk* bezeichnet. Die im Folgenden analysierten Konnektome sind also im Hinblick auf die Graphentheorie *Netzwerke* (Diestel 2010).

Neuronen sind häufig aus Axonen und Dendriten aufgebaut, deren Enden außerhalb des Gebietes liegen, in welchem das Perikaryon des Neurons sich befindet. „Außerhalb des Gebietes“ muss immer in Bezug auf die gerade angewendete räumliche Auflösung betrachtet werden. Für diese Betrachtung ist die räumliche Auflösung von Gebieten gemeint, wie sie im stereotaktischen Atlas (Paxinos und Watson 2007, Paxinos und Watson 2013) verwendet wird. Soweit bekannt, wurde bislang in noch keiner konnektionalen Publikation klar definiert, wie sich die im graphentheoretischen Sinn punktförmigen Ursprünge und Ziele von Verbindungen in Hinsicht auf die bisweilen gebietsübergreifende Morphologie von Neuronen definieren lassen. So liegen die Somata von großen Pyramidenzellen häufig in der Lamina 5, aber die dendritischen Endigungen dieser Zellen in den Laminae 1-3. Wo befindet sich nun ein solches Neuron bezüglich aller seiner Fortsätze: in Lamina 5 oder in einer anderen Schicht? Hier wurde eine eindeutige Zuordnung von Ursprung und Ziel Verbindung für das Axon-Initialsegment festgelegt, womit eine kleine umschriebene subzelluläre Struktur betrachtet wird, die eindeutig nur einer Region zugeordnet wird. In einem ganz anderen Bereich der Quantifizierung von biologischen Einheiten in räumlichen Stichproben in Form histologischer Schnitte wird eine solche kleinste eindeutig unterscheidbare Einheit als *charakteristischer Punkt* bezeichnet (Stereologie). Ursprünge und Ziele von Verbindungen werden als charakteristische Punkte betrachtet, die eindeutig neuroanatomischen Gebieten zugeordnet werden können.

Weiterhin soll die Gerichtetheit einer neuronalen Verbindung eindeutig definiert werden, da zwei Betrachtungsweisen möglich sind. Zum einen kann der Ursprung einer neuronalen Verbindung ausschließlich strukturell definiert werden, insofern die Verbindung ihren Ursprung dort hat, wo sich der charakteristische Punkt befindet und von hier aus die Verbindung zu einem Zielgebiet verläuft. Die Verbindungsdefinition bezieht sich also allein auf den räumlichen Verlauf von dem charakteristischen Punkt zu mindestens einem Ende des Axons oder zu den Endigungen mindestens zweier Kolateralen, die selbstverständlich auch in unterschiedlichen Regionen terminieren können. Die zweite Betrachtung von Gerichtetheit kann ausschließlich bezüglich der Ausbreitung eines Aktionspotentials unter normalen *in vivo* Bedingungen, also nicht in einem artifiziellen experimentellen System wie z.B. Dickschnitten für intrazelluläre Ableitungen vorgenommen werden. In diesem Fall ist die Gerichtetheit über die Ausbreitungsrichtung vom charakteristischen Punkt zu den Axonterminalen definiert. Meist entspricht die strukturelle Definition der neuronalen Gerichtetheit im ZNS der funktionellen Gerichtetheit. Bei der Auswertung von Publikationen waren die Beschreibungen von Verbindungen häufig uneindeutig, wodurch eine einheitliche Interpretation erschwert wurde. Daher ist eine eindeutige Definition wichtig. Da die Gerichtetheit bzw. Orientierung neuronaler Verbindungen in einem direkten Zusammenhang mit der neuronalen Dynamik in Netzwerken steht und diese vor allem durch die Ausbreitungsrichtung von Aktionspotentialen bestimmt wird, wurde die funktionelle Gerichtetheit einer neuronalen Verbindung als Definition für Ursprung und Ziel einer Verbindung festgelegt. Eine Ausnahme, die jedoch

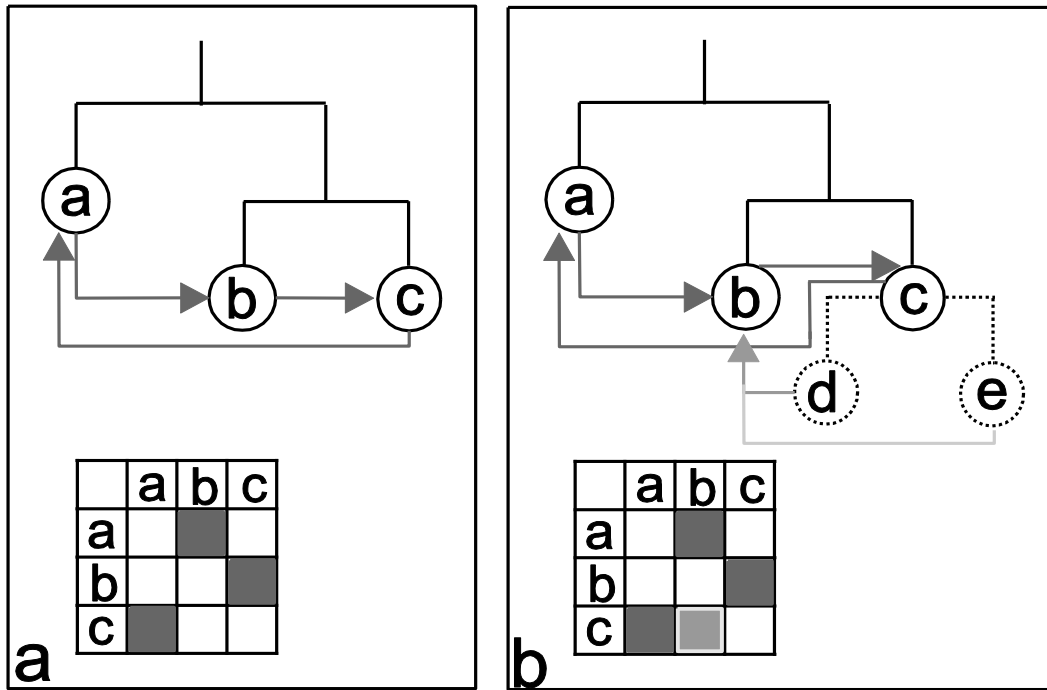


nicht für diese Arbeit relevant ist, gilt für das periphere Nervensystem hinsichtlich transganglionärer Verbindungen, deren Ursprung nicht somanah ist, sondern somafern in der Körperperipherie und deren Ziel häufig ebenfalls nicht somanah liegt, sondern somafern im Zentralnervensystem auf spinaler oder supraspinaler Ebene.

Im Folgenden werden einfache aber häufig verwendete Begriffe, die selten eindeutig in Lehrbüchern der Neuroanatomie und Neurobiologie definiert werden, erklärt. Sie sind bei der Beschreibung von Konnektomen wichtig und können bisweilen unterschiedlich verstanden werden: unilateral, bilateral, ipsilateral und kontralateral. Unilateral bedeutet eine Verbindung oder strukturell sowie funktionell (sensorisches Sprachzentrum) definierte Region existiert nur in einer Hemisphäre des ZNS. Bilaterale Verbindung bedeutet, eine Verbindung, die in beiden Hemisphären gleiche Regionen verbindet und zusätzlich Verbindungen von einer Ursprungsregion A der linken Hemisphäre zu einer Zielregion B in der rechten Hemisphäre (erster kontralateraler Anteil der bilateralen Verbindung) besitzt und des Weiteren eine Verbindung von der Ursprungsregion A der rechten Hemisphäre zu einer Zielregion B in der linken Hemisphäre (zweiter kontralateraler Anteil der bilateralen Verbindung) besitzt.

Ipsilateral ähnelt zwar dem Begriff unilateral, aber wird meist im Zusammenhang mit der Applikation von Tracern oder experimentell eingesetzten Substanzen verwendet. Der Begriff *ipsilateral* bezeichnet eine Verbindung oder die Applikation einer Substanz oder die Beobachtung eines Effektes innerhalb einer Hemisphäre. Mit *kontralateral* wird die Verbindung einer Hemisphäre zur gegenüberliegenden Hemisphäre bezeichnet bzw. allgemeiner auch die Applikation von Substanzen und funktionelle Ereignisse und deren Effekte in der gegenüberliegenden Hemisphäre. Diese Begriffe setzen eine strukturelle Symmetrie des ZNS voraus.

Die Gliederung der kortikalen Regionen wird als azyklischer Graph dargestellt (**Abbildung 10**). Die Beziehungen der Regionen in dieser Hierarchie wird durch Kantenattribute definiert („Teil von“, „benachbart zu“, „eingeschlossen von“, die zugleich eine Eigenschaft von Ontologien (Konzepte zur Wissensdarstellung) sind. Die neuronalen Verbindungen werden ebenfalls als Graph dargestellt und lassen sich graphentheoretisch und statistisch untersuchen. Der Graph des neuronalen Netzwerkes ist jedoch zyklisch und repräsentiert eine andere Wissenskategorie. Neuronale Verbindungen zwischen den in **Abbildung 10** dargestellten Enden, die auch als Blätter bezeichnet werden, werden im Folgenden als „direkte Verbindungen“ bezeichnet. Häufig sind die Blätter aber noch weiter neuronatomisch oder funktionell unterteilt. Diese nicht aufgeklappten Blätter sind unsichtbar. Eine wichtige Visualisierungseigenschaft von *neuroVIISAS* besteht darin, diese verdeckten neuronalen Verbindungen in den sichtbaren Blättern zuzuordnen bzw. zu akkumulieren. Diese zusammengefassten Verbindungen von Untergebieten werden im Folgenden als „indirekte Verbindungen“ bezeichnet. Nahezu alle graphenanalytischen und statistischen Funktionen können auf direkte oder indirekte Verbindungsrepräsentationen in *neuroVIISAS* angewendet werden. Diese Eigenschaft erlaubt besonders komplexe Verbindungsarchitekturen auf hochaufgelösten Beschreibungsebenen zu reduzieren, um allgemeine Verbindungsprinzipien zu erkennen und zu visualisieren.



**Abbildung 10:** Darstellung der Konzepte „direkte Kanten“ und „indirekte Kanten“. a) Exemplarische Gebietshierarchie mit den drei Gebieten a, b und c. Die hellgrauen Pfeile stellen die neuronalen Verbindungen zwischen den Gebieten dar. Diese Gebiete und ihre Verbindungen lassen sich in der darunterstehenden Adjazenzmatrix veranschaulichen. b) Die gleiche Hierarchie wie in a) ist hier gezeigt. Die Hierarchie beinhaltet jedoch noch Untergebiete, die in a) verdeckt oder noch nicht „aufgeklappt“ wurden. Hier sind es die Gebiete d und e und deren gestrichelte Hierarchieverbindungen sollen anzeigen, dass sie nicht sichtbar sind. Auch diese nicht aufgeklappten Gebiete können Verbindungen besitzen, z.B. zu dem aufgeklappten Gebiet b. Diese unsichtbaren Verbindungen werden in der darunter abgebildeten Adjazenzmatrixdarstellung als indirekte Verbindungen bezeichnet. Die mittelgraue Verbindung von d nach b und die hellgraue Verbindung von e nach b werden im übertragenden Sinn als indirekte Kanten in der Adjazenzmatrixdarstellung akkumuliert und wurden mit einer dunkelgrauen quadratischen Fläche ( $d \rightarrow b$ ) und einem hellgrauen Rahmen ( $e \rightarrow b$ ) dargestellt. In den Adjazenzmatrizen werden solche indirekten Verbindungen jedoch mit Zahlenwerten akkumuliert und farbkodiert um besser Verbindungsmuster zu erkennen. Die indirekte Kantenberücksichtigung bietet also eine vollständigere Sicht der Verbindungen einer Knotenauswahl. Zugleich ist diese Darstellung eine Abstraktion und eine Distanzierung von der konkreten Verbindungsbeschreibung einer Publikation. Wichtig ist bei der Analyse von direkten und indirekten Verbindungen, dass die entsprechenden Regionen der Adjazenzmatrizen identisch sind, die Verbindungsinhalte der Matrizen jedoch meist sehr unterschiedlich sein können.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ausgewertete Publikationen

Die Literatursuche in der PubMed-Datenbank lieferte, mit Hilfe der im Material- und Methodenteil definierten Suchfilter (siehe Abschnitt 2.1), nach einer Filterung 378 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 zwei Netzwerken zusammengestellt. Das Netzwerk C1 enthält alle kortikalen Regionen mit Ausnahme der Regionen der hippocampalen Formation. Das C2-Netzwerk stellt eine verfeinerte Version des C1-Netzwerkes dar, insofern alle zytoarchitektonischen Schichten, die Verbindungen untereinander aufweisen, sichtbar gemacht wurden.

### 3.2 Neuroontologie der kortikalen Konnektome

Eine Ontologie wird als „[...] eine explizite Spezifikation einer Konzeptualisierung“ charakterisiert (Gruber 1993). Die Konzeptualisierung steht für ein vereinfachtes Modell eines Systems, welches zu einer bestimmten Intention angefertigt wird. Eine Ontologie definiert also ein Wissensgebiet basierend auf einer bereits vorhandenen Nomenklatur, den dort existierenden Relationen und möglichen Erweiterungen. So benötigen Computer oder Automaten eine Datenbank über Definitionen und deren Zusammenhänge, um Suchanfragen und Befehle auszuführen, die sich auf gespeichertes Wissen oder Metadaten beziehen (Hesse 2002, S. 477). Bei der Generierung einer Ontologie wird auf Metadaten zurückgegriffen, diese werden durch einen Wissensprozess erzeugt. Zuerst werden Dokumente mit dem benötigten Wissen erstellt oder falls vorhanden aus Datenbanken heruntergeladen, anschließend ausgewertet, in ein externes Programm exportiert und dort analysiert (Staab 2002, S. 8).

Durch Hinzufügen weiterer Relationen, neuen Definitionen und Verschiebungen von Kategorien innerhalb des Wissensgebietes, sind sie einer reinen Taxonomie (strenge Klassifikationsordnung von beispielsweise der Einteilung von Lebewesen in Kategorien nach festgelegten Kriterien) überlegen. Angesichts dessen werden sie auch zur Gliederung in den Neurowissenschaften verwendet (Larson und Martone 2009). Nach einer Definition von Woodward (2014) bedeutet Ontologie, die grundlegenden Eigenschaften eines Forschungsaspektes zu bestimmen und das gesammelte Wissen sinnvoll zu klassifizieren. Dahingehend wird auch die Neuroontologie der Ratte für die aktuelle Arbeit genutzt, mit ihrer Hilfe werden die gewonnenen Metadaten für die spätere Analyse integriert und somit die Ontologie durch eine neue Informationskategorie erweitert.

Zur Visualisierung und exakten Auswertung der neuronalen Verbindungen wurden Graphen verwendet. Als Graphen werden netzartige Gebilde bezeichnet, die sich durch Knoten (*nodes*) und die verbindenden Kanten (*edges*) definieren (Tittmann 2011). In der Konnektomik werden die Nervenzellen als Knoten und die Verbindungen der Nervenzelle als Kanten bezeichnet (Koch und Laurent 1999). In der

vorliegenden Arbeit stellen die Knoten die einzelnen Gehirnregionen bzw. Laminae und die Kanten die Verbindungen zwischen den Knoten dar.

### 3.3 Konnektivitätsanalyse des C1-Netzwerkes (unilateral)

Die erste Auswertung erfolgt anhand der Auswahl von 63 Gebieten in C1 (Filterdatei: cortex-envelope.xml). Zu dieser Auswahl gehören die in **Tabelle 3** aufgeführten Regionen. Diese Regionen sind alle in dem stereotaktischen Atlas von Paxinos und Watson (2007) und Paxinos und Watson (2013) eindeutig identifiziert und stellen den Ausgangspunkt für die nachfolgenden Analysen des detaillierten C2-Konnektom dar.

**Tabelle 3:** Regionen des C1-Netzwerkes in alphabetischer Reihenfolge.

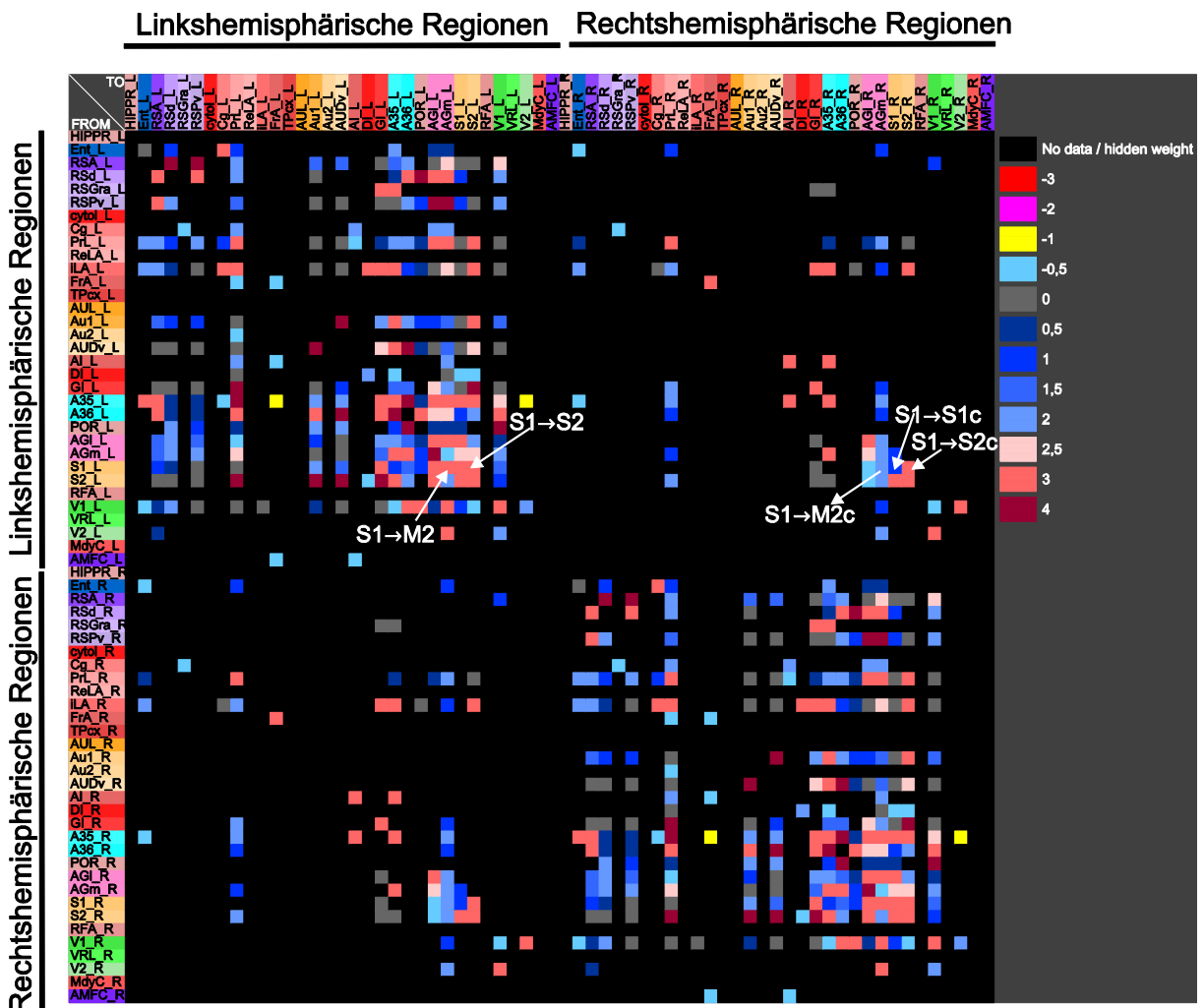
Region	Abk.	Region	Abk.
Agranular insular cortex dorsal part	AID	Posterolateral cortical nucleus	PLCo
Agranular insular cortex posterior part	AIP	Posteromedial cortical nucleus	PMCo
Agranular insular cortex ventral part	AIV	Postsubiculum	Post
Amygdalopiriform transition area	APir	Prelimbic cortex	PrL
Cingulate cortex area 1	Cg1	Presubiculum	PrS
Cingulate cortex area 2	Cg2	Primary auditory cortex	Au1
Cortex amygdala transition zone	CxA	Primary somatosensory cortex barrel field	S1BF
Dorsal intermediate entorhinal cortex	DIEnt	Primary somatosensory cortex dysgranular region	S1DZ
Dorsal peduncular cortex	DP	Primary somatosensory cortex forelimb region	S1FL
Dorsal tenia tecta	DTT	Primary somatosensory cortex hindlimb region	S1HL
Dorsolateral entorhinal cortex	DLEnt	Primary somatosensory cortex jaw region	S1J
Dorsolateral orbital cortex	DLO	Primary somatosensory cortex shoulder region	S1Sh
Dysgranular insular cortex	DI	Primary somatosensory cortex trunk region	S1Tr
Ectorhinal cortex	A36	Primary somatosensory cortex upper lip region	S1ULp
Frontal cortex area 3	Fr3	Primary visual cortex	V1
Granular insular cortex	GI	Primary visual cortex binocular area	V1B
Infralimbic cortex	IL	Primary visual cortex monocular area	V1M
Lateral agranular prefrontal cortex	AGl	Retrosplenial dorsal	RSd
Lateral entorhinal cortex	LEnt	Retrosplenial granular cortex a region	RSGa
Lateral orbital cortex	LO	Retrosplenial granular cortex b region	RSGb
Lateral parietal association cortex	LPtA	Retrosplenial granular cortex c region	RSGc
Medial agranular prefrontal cortex	AGm	Secondary auditory cortex dorsal area	AuD
Medial entorhinal cortex	MEnt	Secondary auditory cortex ventral area	AuV
Medial orbital cortex	MO	Secondary somatosensory cortex	S2
Medial parietal association cortex	MPtA	Secondary visual cortex lateral area	V2L
Olfactory tubercle	TuO	Secondary visual cortex mediolateral area	V2ML
Parasubiculum	PaS	Secondary visual cortex mediomedial area	V2MM
Parietal cortex posterior area	ParP	Temporal association cortex 1	TeA
Parietal cortex posterior area dorsal part	ParPD	Ventral intermediate entorhinal cortex	VIEnt
Parietal cortex posterior area rostral part	ParPR	Ventral orbital cortex	VO
Perirhinal cortex	A35	Ventral tenia tecta	VTT
Piriform cortex layers	PirL		

#### 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



von Zakiewicz et al. 2014) beschrieben auf, da die zugrundeliegende Publikation ausgewertet wurde.

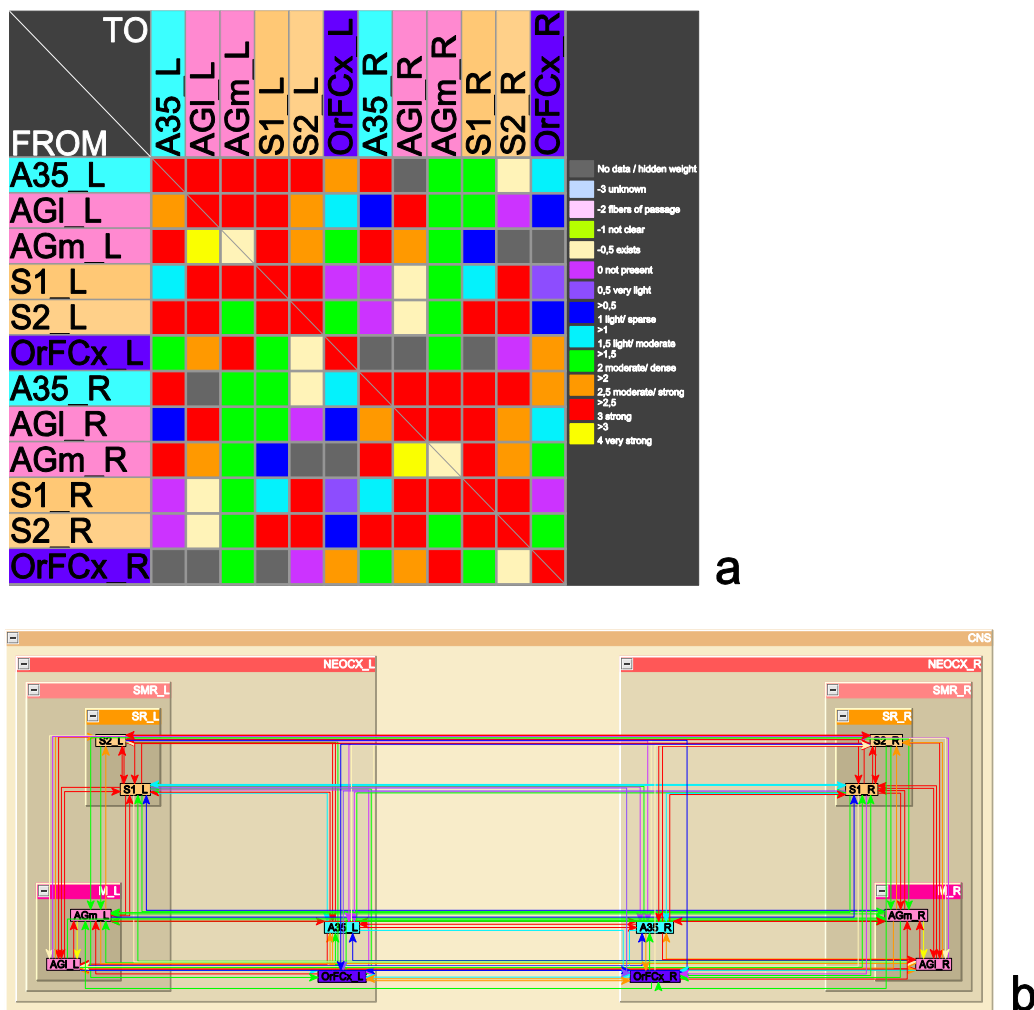


**Abbildung 12:** Die Adjazenzmatrix mit S1 und S2 Verbindungen der linken (\_L) und rechten (\_R) Hemisphäre auf den Hierarchieleveln 12-15. Es sind nur direkte Verbindungen mit ihren Verbindungsgewichten dargestellt. Es wurde eine vergleichbare Farbkodierung wie in van den Heuvel et al. (2015) verwendet.

Die Konnektom Datenbank des Ratten Konnektom Projektes in *neuroVIISAS* stellt jedoch zusätzliche Informationen zu diesen Verbindungen bereit. Auch in 4 anderen Publikationen wurden dieselben Verbindungen von S1→S2 beobachtet. Ferner wurden die anderen Verbindungen in 1-3 anderen Publikationen beschrieben. Somit sind die von Zakiewicz et al. (2014) beobachteten Verbindungen durch andere Arbeitsgruppen ebenfalls beobachtet und damit indirekt bestätigt worden.

Bedwell et al. (2014) beschreiben einen hierarchischen Pfad von sensorischen Arealen über den prefrontalen Kortex zu motorischen Arealen, wobei Assoziationsareale wie der perirhinale Kortex zwischen dem sekundären sensorischen und dem prefrontalen Kortex geschaltet sind (S1→S2→Assoziationskortex→PFC→M2→M1). Der sensomotorische Pfad wird als hierarchisch-funktionell (Fuster 2001, Botvinick 2008) und zugleich sequentiell verstanden. Da bis auf den perirhinalen Kortex kein anderes Assoziationsareal in Bedwell et al. (2014) erwähnt wird, soll auch dieses

nur als Assoziationsareal hier berücksichtigt werden. Die Literatur zu Assoziationsarealen ist umfangreich und erlaubt sogar funktionelle Differenzierungen zwischen unterschiedlichen Typen von Assoziationsarealen (z.B. posteriorer parietaler Kortex (Rosenberg-Lee et al. 2011), die im Wesentlichen über ihre Modalitäten definiert sind (Pandya und Yeterian 1985) und daher auch als polysensorische, multisensorische heteromodale und „crossmodale“ Kortizes bezeichnet werden. Als prefrontales Areal werden die orbitofrontalen Unterregionen (Brown und Bowman 2002, Uylings et al. 2003) angesehen. Dieser komplexe Pfad kann im Konnektom der Ratte rekonstruiert werden. Die Adjazenzmatrix der indirekten Verbindungen mit Verbindungsgewichten ist in **Abbildung 13** dargestellt. Aus der Adjazenzmatrix geht auch hervor, dass auf der kontralateralen Seite durch die Verbindung von  $S1 \rightarrow S2_c$  ein vollständig kontralateraler Pfad vorliegt.

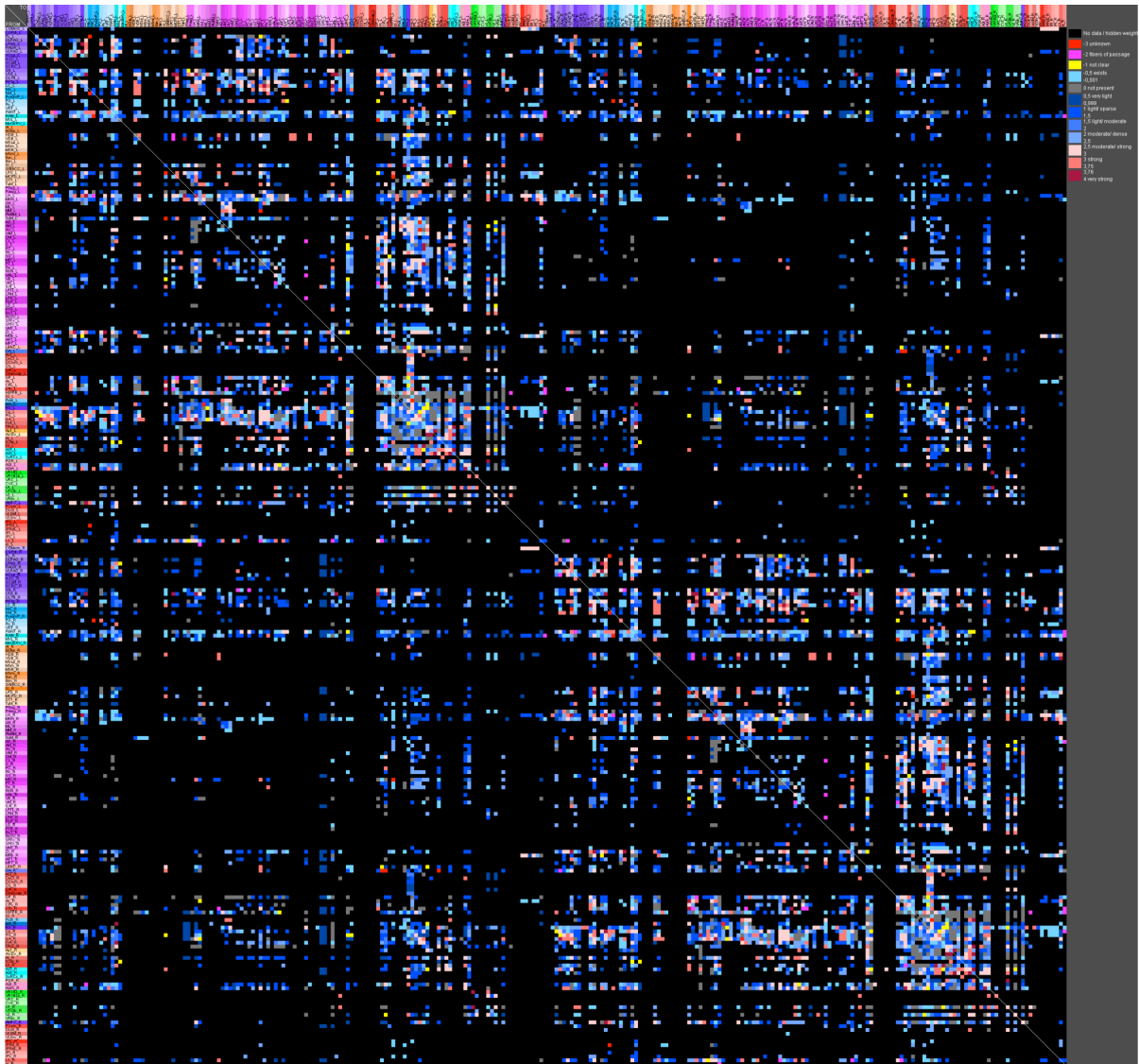


**Abbildung 13:** Bedwell et al. (2014) hierarchischer sensorischer Pfad von S1 und S2 über den perirhinalen Kortex A35 und prefrontalen (orbitofrontalen Kortex) zu den motorischen Arealen M2 und M1. a) Adjazenzmatrix der ROIs und b) orthogonal hierarchische Graphenvisualisierung.

Für die visuell-räumlich-motorische Koordination kommt dem retrosplenialen Kortex (RS) eine wichtige Funktion zu (Vogt 2015). Die Untergebiete von RS erhalten Afferenzen vom Postsubiculum, der primären und sekundären Sehrinde und weisen Efferenzen zum primären (AGI) und sekundären motorischen Kortex (AGm) auf. Diese Konnektivität lässt sich nicht mehr auf den relativ niedrig aufgelö-

ten Hierarchieebenen von C1 mit direkten Verbindungen rekonstruieren. Daher wurden die Adjazenzmatrix der indirekten Verbindungen von und zu Untergebieten des retrosplenialen Kortex erzeugt (**Abbildung 14**). Alle von Vogt (2015) erwähnten Verbindungen konnten im Konnektom wieder gefunden werden. Darüber hinaus zeigt sich jedoch eine auffallend dichte kontralaterale Konnektivität zwischen RS, V1, V2, Post, AGI und AGm, die nicht von Vogt (2015) beschrieben wurde und die zeigt, wie wichtig eine kontralaterale Untersuchung von Konnektivitäten ist.

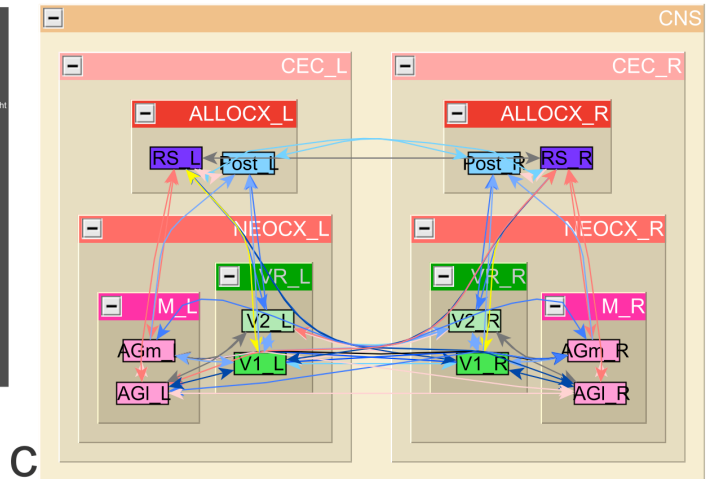




a



b



c

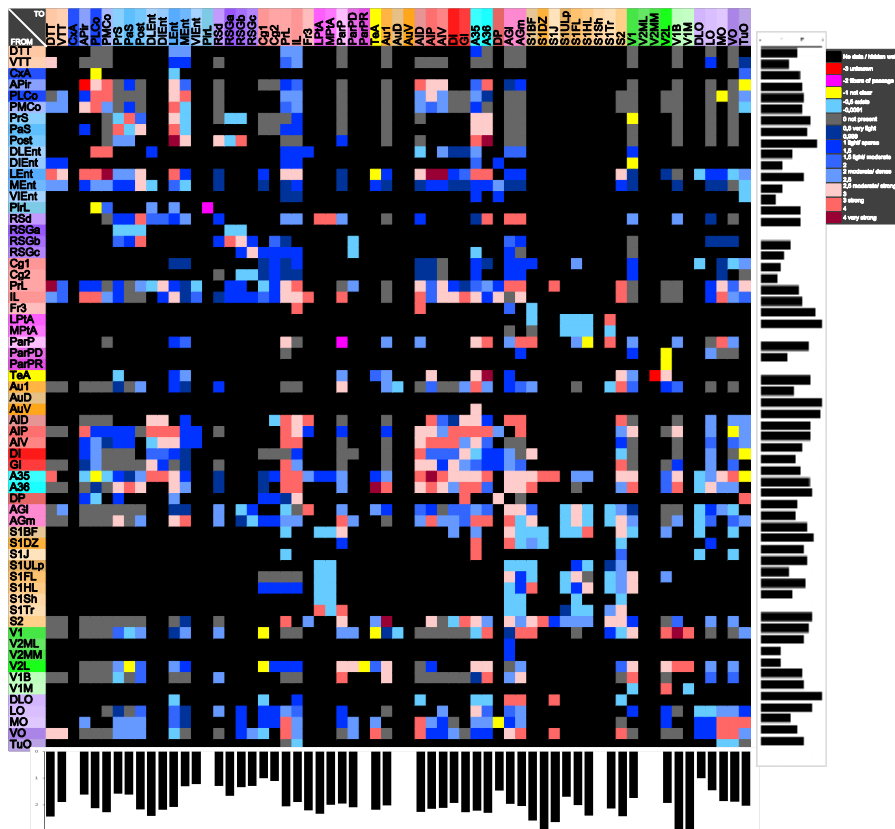
**Abbildung 14:** Adjazenzmatrix der Gebiete, die mit dem retrosplenialen Kortex verbunden sind. a) Alle indirekten und direkten Verbindungen mit Farb-Kodierung der mittleren Kantenintensität zwischen Untergebieten. b) Filterung der Gebiete, die nach Vogt (2015) den visuell-räumlich-motorischen Verarbeitungspfad bilden. c) Darstellung der Verbindungen von b) im bilateralen hierarchischen Netzwerk mit Kantengewichten.

### 3.3.3 Eigenschaften der C1-Adjazenzmatrizen

Von den 63 Regionen des C1-Netzwerkes sind 60 Regionen durch 684 *direkte* Verbindungen miteinander verbunden. Werden auch die Verbindungen zwischen Untergebieten der 63 Regionen berücksichtigt, so sind 927 *kumulierte* Verbindungen zwischen 63 Regionen bekannt. Im Folgenden wird das C1-Netzwerk mit den detaillierteren Verbindungen zwischen Untergebieten, die auch als indirekte Verbindungen bezeichnet werden, untersucht, da sich für die einzelnen Regionen und deren Bedeutung im Netzwerk ein vollständigeres Bild ergibt.

Die Liniendichte des C1-Konnektoms beträgt 23,7% bei einer mittleren Anzahl von 29,4 Verbindungen pro Gebiet. 343 reziproke Verbindungen liegen im C1-Konnektom vor und damit mehr als in Zufallsmodellen gleicher Verbindungs- und Regionenanzahl.

Die Adjazenzmatrix der häufigsten Gewichte indirekter Verbindungen zeigt zwei dichter besetzte Matrixbereiche auf (**Abbildung 15**). Ein Verbindungs-Cluster befindet sich im Bereich insulärer kortikaler Gebiete und das zweite Cluster liegt in sensorischen Arealen. Typisch für diese beiden Bereiche mit häufigen Verbindungen ist die Lage im Bereich der Hauptdiagonalen der Matrix, was bedeutet, dass die Gebiete innerhalb eines Clusters untereinander besonders stark verbunden sind. Taenia tecta, subikuläre Regionen und Gebiete des superficial amygdaloid complex weisen etwas mehr grau kodierte Verbindungen auf, die explizit in den Publikationen als nicht existent beschrieben wurden.



**Abbildung 15:** Adjazenzmatrix der häufigsten Verbindungsgewichte indirekter Verbindungen des unilateralen C1-Netzwerkes. Im oberen Bereich sind diverse Verbindungen grau kodiert, was bedeutet, dass diese explizit als nicht existent beschrieben wurden. Eine lokale Verbindungsanhäufung bzw. Cluster befindet sich etwas unterhalb der Mitte der Matrix um die Hauptdiagonale und kennzeichnet die dichten Verbindungen insulärer Gebiete. Dann folgt noch ein etwas weniger dichtes Cluster um die Hauptdiagonale für die sensorischen Gebiete. Die seitlichen Histogramme geben die mittleren Gewichte der Verbindungen wieder. Das untenstehende Histogramm gibt das mittlere Input-Kanten-Gewicht und das rechts stehende Histogramm das mittlere Output-Kanten-Gewicht wieder.

Die im C1-Netzwerk ausgewählten Gebiete folgen alle einer sehr viel feineren Untergliederung, die sich aus der Auswertung der Tract-tracing Literatur ergibt. Die Verbindungshäufigkeiten bezüglich der Efferenzen und Afferenzen wurden in **Tabelle 4** zusammengefasst. Die Gebiete wurden hinsichtlich ihrer Efferenzen sortiert, so dass die Ränge der Regionen ersichtlich werden. Der perirhinale Kortex hat den umfangreichsten Output (367) gefolgt von LEEnt (302) und AGI (225) sowie MEEnt (220). Das Maximum dieser Output Verbindungen wird in der folgenden Spalte von **Tabelle 4** angegeben und dem entsprechenden Zielgebiet zugeordnet. In den folgenden Spalten werden dann die Werte für die Afferenzen wiedergegeben. Hier steht der ectorhinale Kortex mit 394 Input-Verbindungen an erster Stelle gefolgt von LEEnt (385) und S1 (305).

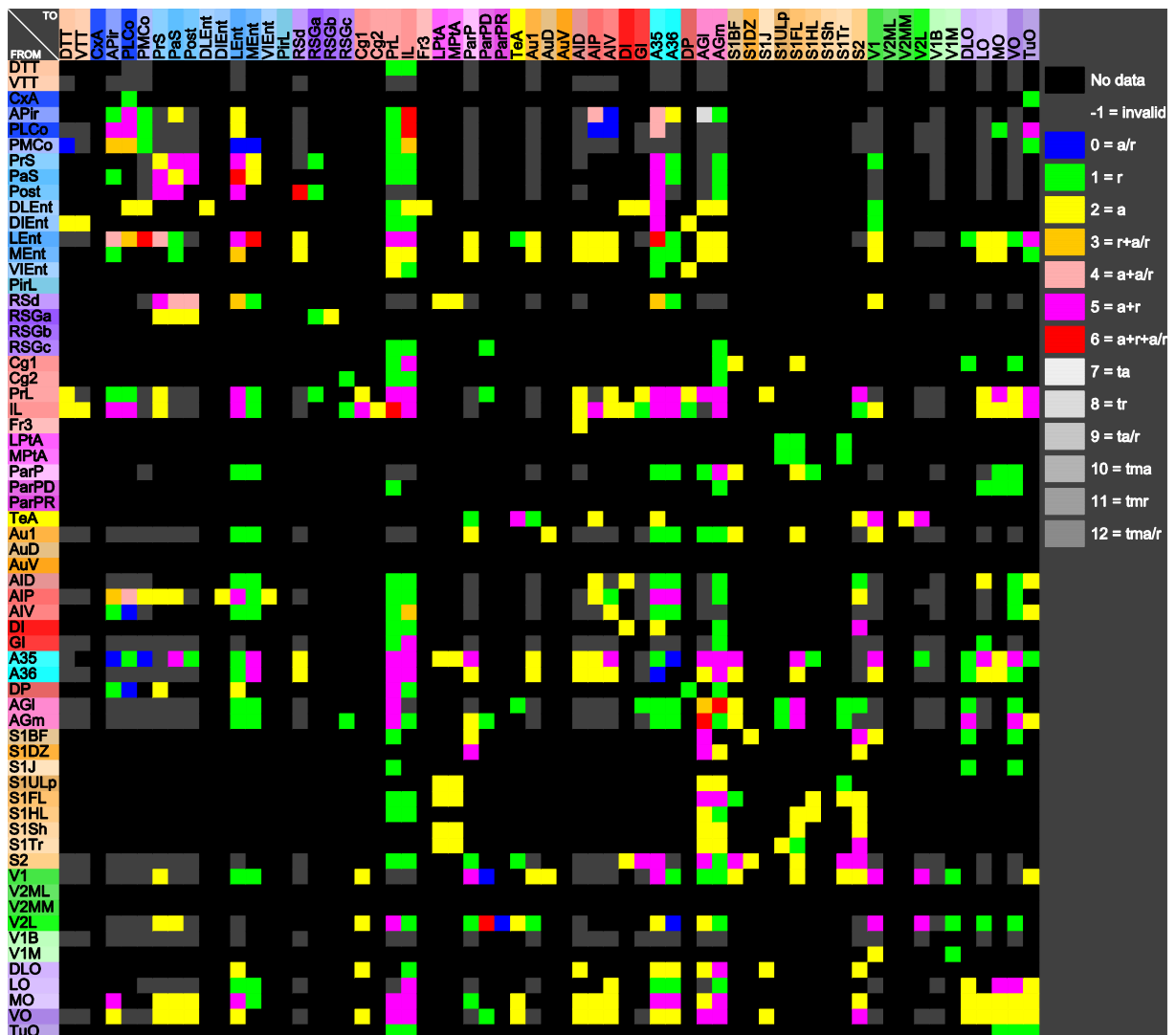
**Tabelle 4:** Verbindungen der Untergebiete (Subr.) des C1-Netzwerkes. Max.: maximale Anzahl von Outdegrees (Out) oder Indegrees (In) aus Teilbäumen. cx: cortex, Pr: Primary, Sc: Secondary, f: field, hl: hindlimb, fl: forelimb, r: region, Subr.: Anzahl der Unterregionen.

Region	Out	Max	Target	In	Max	Source	Subr.
Perirhinal cx.	367	98	Lateral entorhinal cx.	385	64	Lateral entorhinal cx.	111
Lateral entorhinal cx.	302	69	Ectorhinal cx.	394	98	Perirhinal cx.	188
Lateral agranular prefrontal cx.	225	28	Pr. somatosensory cx. hl. r.	305	45	Pr. somatosensory cx. barrel f.	537
Medial entorhinal cx.	220	50	Parasubiculum	282	100	Presubiculum	236
Retrosplenial granular cx. b r.	220	75	Cingulate cx. a. 2	237	82	Retrosplenial granular cx. c r.	377
Sc. somatosensory cx.	217	38	Pr. somatosensory cx. hl. r.	229	59	Pr. somatosensory cx. barrel f.	104
Agranular insular cx. posterior part	215	24	Infralimbic cx.	56	18	Dysgranular insular cx.	46
Presubiculum	181	100	Medial entorhinal cx.	161	38	Retrosplenial granular cx. a r.	143
Sc. visual cx. lateral a.	167	46	Pr. visual cx.	88	41	Pr. visual cx.	60
Retrosplenial granular cx. c r.	165	82	Retrosplenial granular cx. b r.	108	65	Retrosplenial granular cx. b r.	116
Infralimbic cx.	159	43	Prelimbic cx.	227	55	Perirhinal cx.	84
Granular insular cx.	157	49	Perirhinal cx.	62	21	Dysgranular insular cx.	72
Pr. somatosensory cx. hl. r.	152	39	Lateral agranular prefrontal cx.	127	38	Sc. somatosensory cx.	34
Medial agranular prefrontal cx.	149	20	Retrosplenial granular cx. b r.	166	23	Pr. somatosensory cx. hl. r.	117
Retrosplenial granular cx. a r.	144	41	Retrosplenial granular cx. b r.	20	6	Postsubiculum	72
Pr. somatosensory cx. barrel f.	143	59	Sc. somatosensory cx.	77	19	Sc. somatosensory cx.	1195
Dysgranular insular cx.	142	21	Granular insular cx.	65	24	Agranular insular cx. posterior part	82
Ectorhinal cx.	142	69	Lateral entorhinal cx.	187	69	Lateral entorhinal cx.	44
Agranular insular cx. ventral part	137	26	Perirhinal cx.	52	18	Dorsolateral entorhinal cx.	13
Pr. somatosensory cx. fl. r.	137	28	Sc. somatosensory cx.	143	34	Sc. somatosensory cx.	55
Agranular insular cx. dorsal part	136	44	Perirhinal cx.	49	7	Sc. somatosensory cx.	35
Prelimbic cx.	124	24	Infralimbic cx.	242	61	Perirhinal cx.	75
Pr. visual cx.	91	41	Sc. visual cx. lateral a.	128	46	Sc. visual cx. lateral a.	164
Cingulate cx. a. 2	90	52	Retrosplenial granular cx. b r.	135	75	Retrosplenial granular cx. b r.	96
Dorsolateral entorhinal cx.	78	25	Prelimbic cx.	90	25	Agranular insular cx. dorsal part	33
Parasubiculum	76	29	Medial entorhinal cx.	190	50	Medial entorhinal cx.	79
Pr. somatosensory cx. trunk r.	69	18	Pr. somatosensory cx. fl. r.	73	20	Pr. somatosensory cx. fl. r.	10
Temporal association cx. 1	57	22	Pr. visual cx.	32	13	Sc. visual cx. lateral a.	248
Dorsal peduncular cx.	55	37	Infralimbic cx.	21	7	Infralimbic cx.	28
Pr. somatosensory cx. upper lip r.	49	13	Lateral agranular prefrontal cx.	45	12	Pr. somatosensory cx. trunk r.	7
Lateral orbital cx.	43	8	Retrosplenial granular cx. b r.	57	10	Lateral agranular prefrontal cx.	39
Medial orbital cx.	42	6	Retrosplenial granular cx. b r.	26	6	Retrosplenial granular cx. b r.	18
Pr. somatosensory cx. dysgranular r.	41	17	Sc. somatosensory cx.	9	6	Pr. somatosensory cx. barrel f.	47
Ventral orbital cx.	41	10	Retrosplenial granular cx. b r.	50	12	Retrosplenial granular cx. b r.	8
Amygdalopiriform transition a.	32	7	Lateral entorhinal cx.	17	3	Perirhinal cx.	13
Retrosplenial dorsal	31	4	Medial entorhinal cx.	20	5	Prelimbic cx.	16
Cingulate cx. a. 1	28	4	Lateral agranular prefrontal cx.	33	7	Prelimbic cx.	17
Pr. auditory cx.	26	6	Perirhinal cx.	53	31	Sc. visual cx. lateral a.	133
Pr. somatosensory cx. jaw r.	23	13	Sc. somatosensory cx.	13	9	Sc. somatosensory cx.	19
Posterolateral cortical nucleus	22	7	Lateral entorhinal cx.	23	3	Perirhinal cx.	12
Postermidial cortical nucleus	20	3	Lateral entorhinal cx.	13	2	Lateral entorhinal cx.	6
Postsubiculum	20	6	Retrosplenial granular cx. a r.	61	31	Retrosplenial granular cx. a r.	42
Parietal cx. posterior a.	19	2	Medial entorhinal cx.	51	11	Lateral agranular prefrontal cx.	18
Medial parietal association cx.	13	3	Pr. somatosensory cx. barrel f.	12	3	Pr. somatosensory cx. fl. r.	23
Pr. visual cx. binocular a.	12	1	Presubiculum	12	1	Medial entorhinal cx.	14
Piriform cx. layers	11	5	Lateral entorhinal cx.	0	0		12
Lateral parietal association cx.	10	4	Pr. somatosensory cx. fl. r.	13	4	Pr. somatosensory cx. fl. r.	7
Sc. auditory cx. ventral a.	10	5	Pr. auditory cx.	0	0		9
Dorsolateral orbital cx.	10	1	Lateral entorhinal cx.	14	2	Lateral agranular prefrontal cx.	17
Ventral tenia tecta	7	1	Dorsal tenia tecta	9	1	Posterolateral cortical nucleus	7
Dorsal intermediate entorhinal cx.	7	1	Dorsal tenia tecta	71	21	Agranular insular cx. ventral part	31
Parietal cx. posterior a. dorsal part	7	4	Sc. visual cx. lateral a.	20	9	Sc. visual cx. lateral a.	6
Cortex amygdala transition zone	6	3	Lateral entorhinal cx.	0	0		4
Frontal cx. a. 3	6	3	Lateral agranular prefrontal cx.	45	18	Agranular insular cx. posterior part	16
Pr. somatosensory cx. shoulder r.	6	1	Lateral parietal association cx.	0	0		0
Dorsal tenia tecta	5	1	Lateral entorhinal cx.	10	2	Medial entorhinal cx.	4
Ventral intermediate entorhinal cx.	5	1	Prelimbic cx.	20	12	Infralimbic cx.	11
Sc. auditory cx. dorsal a.	5	5	Pr. auditory cx.	2	1	Pr. auditory cx.	7
Sc. visual cx. mediolateral a.	4	4	Lateral agranular prefrontal cx.	0	0		0
Sc. visual cx. mediomedial a.	4	4	Lateral agranular prefrontal cx.	1	1	Temporal association cx. 1	0
Olfactory tubercle	4	2	Infralimbic cx.	54	9	Infralimbic cx.	41
Parietal cx. posterior a. rostral part	3	3	Sc. visual cx. lateral a.	1	1	Sc. visual cx. lateral a.	8
Pr. visual cx. monocular a.	2	1	Pr. visual cx.	5	4	Pr. visual cx.	33

### 3.3.4 Beobachtungshäufigkeit, Verifikation und Validität

Die Häufigkeit mit der direkte Verbindungen in den ausgewerteten Publikationen beobachtet wurden, zeigt zugleich wie wahrscheinlich die wirkliche Existenz der Verbindung ist, da bei den Beobachtungen von Ursprüngen und Zielen axonaler Verbindung auch falsch positive sowie falsch negative Be-





**Abbildung 17:** Die Transportrichtungen antero- und retrograd von Tracern, die für den Nachweis von Verbindungen im C1-Netzwerk verwendet wurden, ist hier dargestellt. Höherwertige Verbindung in Hinblick auf deren wirkliche Existenz sind solche, die Werte zwischen 3 und 6 haben. Die Kodierung 7-12 dient für transsynaptische Verbindungen, von denen in diesem Konnektom keine vorliegen.

Aus der Matrix geht hervor, dass die Verbindung vom perirhinalen zum prefrontalen Kortex, sowie  $V1 \rightarrow V2$  und  $V2 \rightarrow V1$  jeweils mit antero- und retrograden Tracern nachgewiesen wurden und daher zuzüglich ihrer häufigen Beobachtungen zuverlässig hinsichtlich ihrer Existenz sind.

Beobachtungshäufigkeiten und die Verifikation von Verbindungen mittels antero- und retrograden Tracern wurden in ein spezielles Maß der Validität bzw. des „Observation scores“ zusammengefasst (**Abbildung 18**). Dieser lässt sich filtern (**Abbildung 19**), um nur die besonders zuverlässigen Verbindungen zu erhalten und zu visualisieren (**Abbildung 20**).

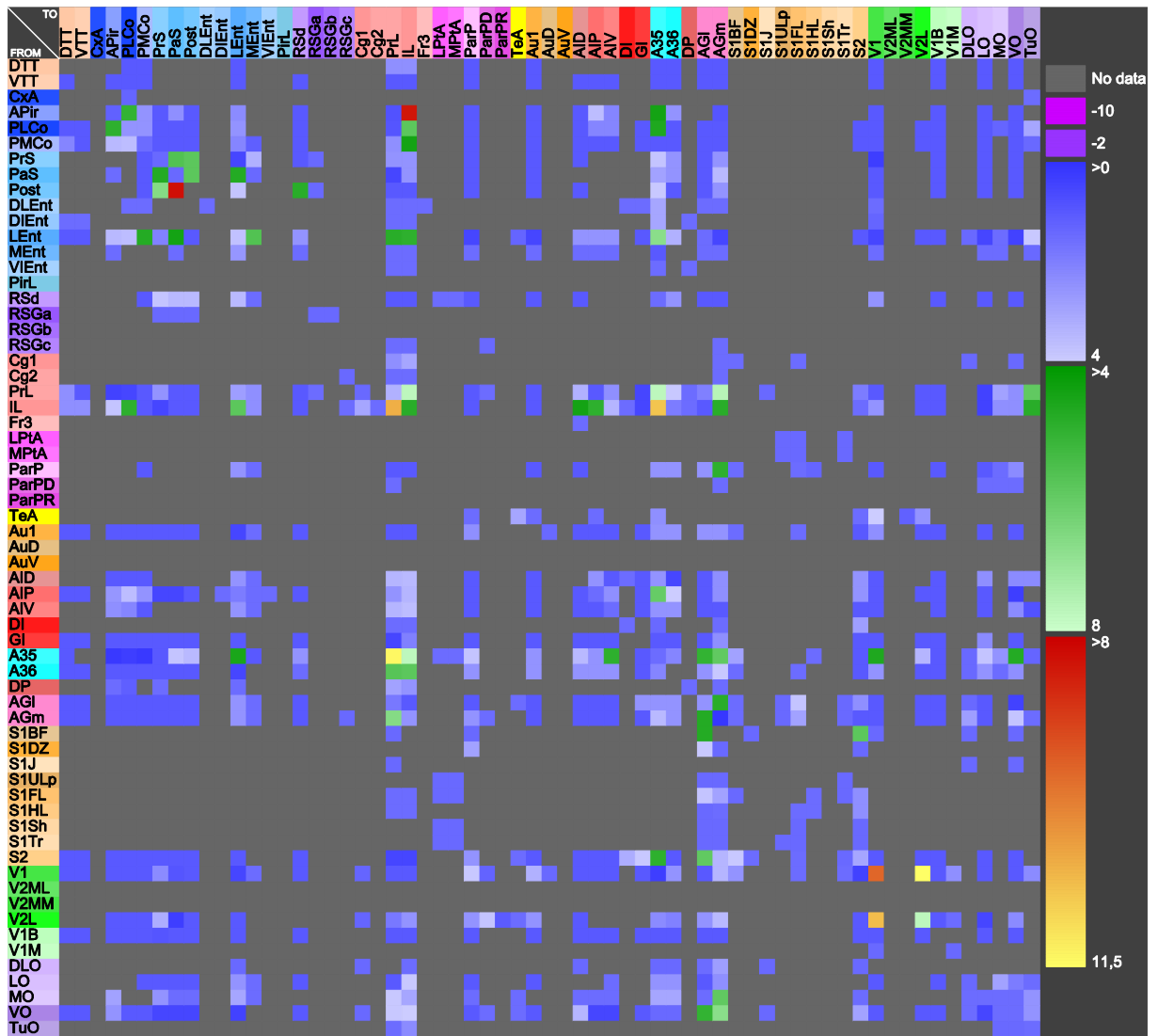


Abbildung 18: Validität bzw. Observation scores der Verbindungen des C1-Netzwerkes.

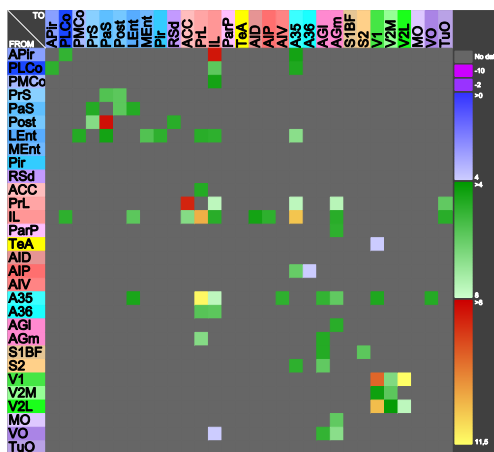


Abbildung 19: Gefilterte Verbindungen aus Abbildung 18 mit Validitäten größer und gleich 4.

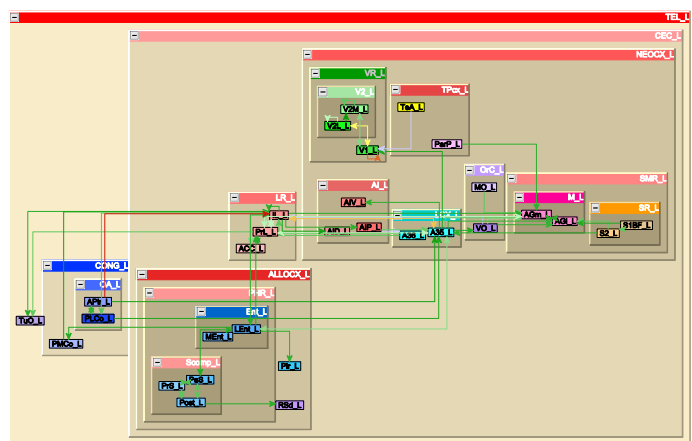
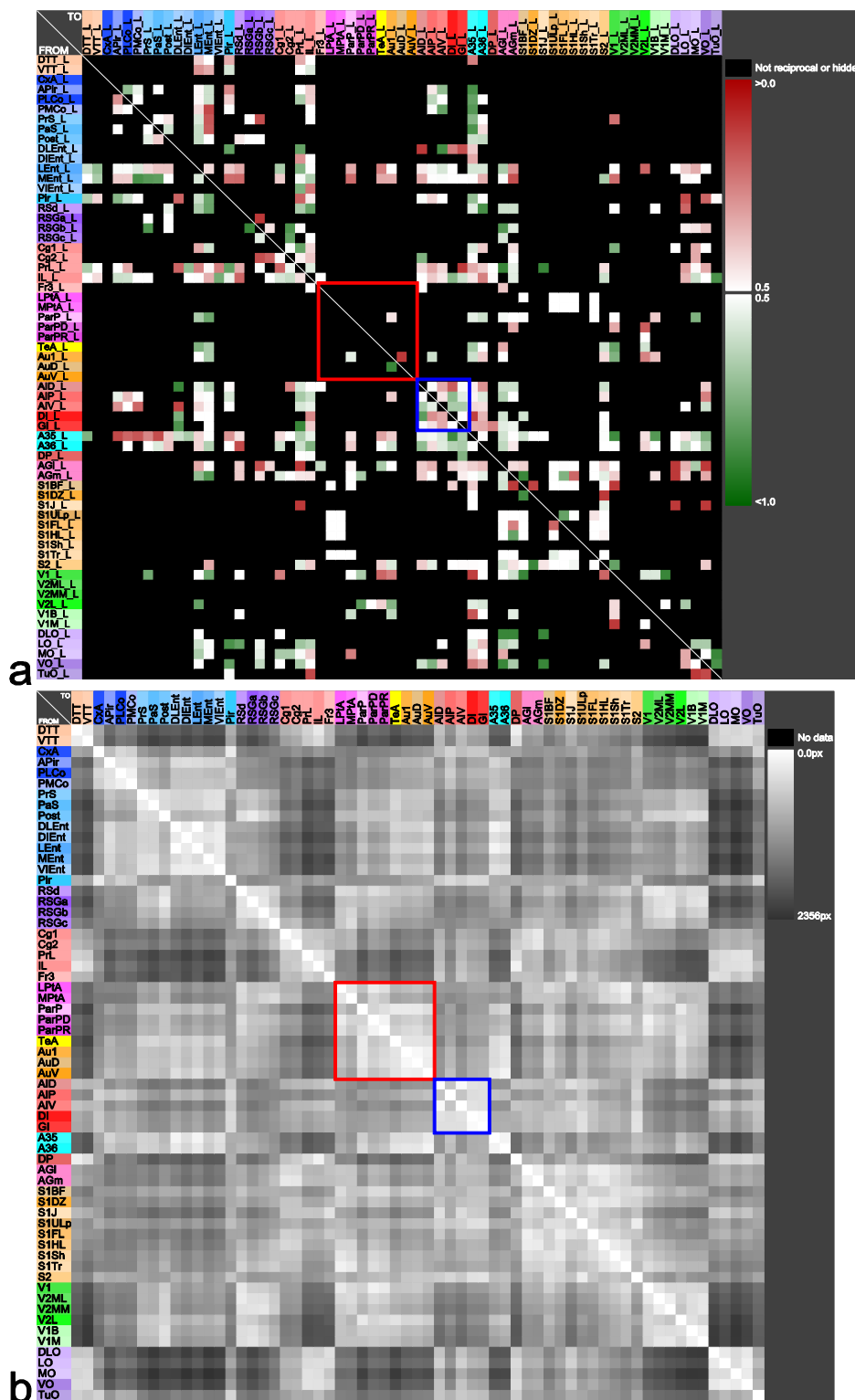


Abbildung 20: Graphen zur Visualisierung der gefilterten Verbindungen.

### 3.3.5 Reziproke Verbindungsstrukturen

Aus der Matrix der reziproken Verbindungen des C1-Netzwerkes geht hervor, dass nicht alle bekannten Verbindungen der C1-Gebiete in reziproker Form vorliegen (**Abbildung 21**). Ferner wird auch deutlich, dass die beiden Teilverbindungen (Hinverbindung und Rückverbindung) derselben reziproken Verbindung nicht immer die identischen Verbindungsgewichte besitzen. Die Reziprozitätsmatrix zeigt eine Häufung von reziproken Verbindungen im Bereich der insulären Rindenfelder, A35, A36, AGI und AGm. Häufig weisen die Gebiete mit Verbindungen um die Hauptdiagonale auch topologische Beziehungen auf, insofern sie direkt benachbarte Regionen sind oder der räumliche Abstand zwischen den Regionenoberflächen gering ist.

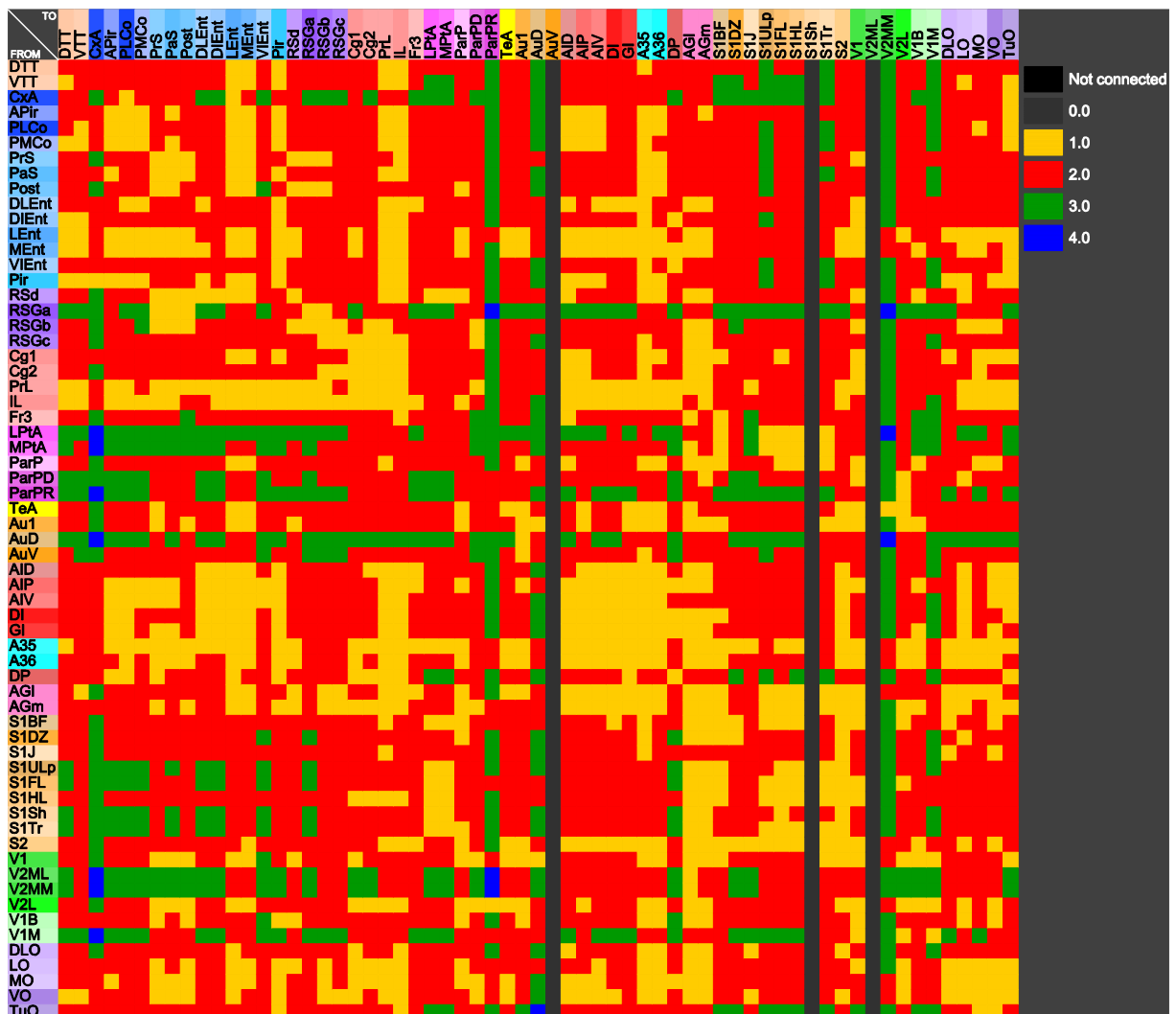


**Abbildung 21:** Reziproke Verbindungen und räumliche Distanzen der C1-Regionen. a) Reziprozitätsmatrix mit eingezeichneter Matrixdiagonale. Das blaue Quadrat markiert den Bereich mit insulären Gebieten, die zahlreiche reziproke Verbindungen aufweisen. Im roten Quadrat liegen parietale kortikale Gebiete, die kaum reziproke Verbindungen besitzen. b) Die räumlichen Distanzen sind hier mittels Grautönen dargestellt. Das Maximum von 2356 Pixeln Abstand entspricht einem räumlichen Abstand von 13862  $\mu\text{m}$ . Dicht zusammenliegende Gebiete sind hellgrau und weiter entfernt zueinander liegende Gebiete dunkelgrau kodiert. Die parietalen Kortex Regionen liegen zwar räumlich dicht zusammen, weisen aber kaum reziproke Verbindungen auf. Die insulären Gebiete liegen ebenfalls dicht zusammen und besitzen zahlreiche reziproke Verbindungen.



### 3.3.6 Die C1-Distanzmatrix

Die Distanzmatrix gibt die kürzesten Wege zwischen zwei C1-Regionen wieder. Die Wege entsprechen der Anzahl von Verbindungen zwischen den beiden Gebieten. Da die drei Gebiete secondary visual cortex mediolateral area, secondary auditory cortex ventral area und primary somatosensory shoulder region keine Afferenzen von anderen C1-Regionen erhalten, sind in der Distanzmatrix die entsprechenden Spalten schwarz gefärbt. Der überwiegende Teil der Gebiete ist über zwei Verbindungen erreichbar, gefolgt von direkt verbundenen Gebieten. Seltener finden sich Verbindungen über drei Kanten bzw. zwei Zwischenstationen und 13 Gebiete sind so weit voneinander entfernt im Graphen, dass mindestens vier Verbindungen bzw. drei Zwischenstationen notwendig sind, um sie miteinander zu verbinden (**Abbildung 22**). Vor allem Verbindungen zu CxA, V2MM und ParPR sind länger im Vergleich zu anderen C1-Regionen.



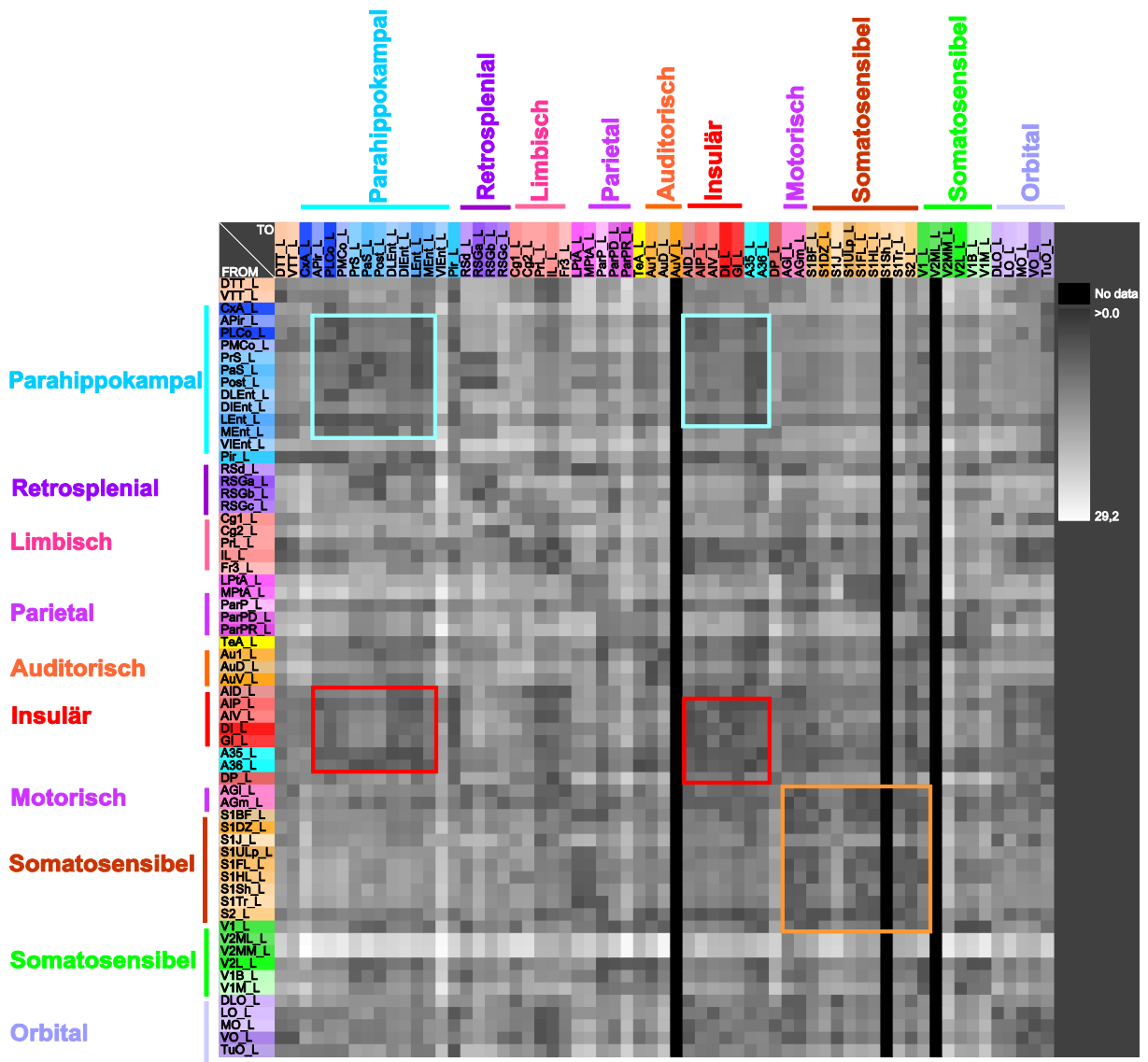
**Abbildung 22:** Distanzmatrix der C1-Gebiete. Die 3 dunkelgrauen Streifen gehören zu Gebieten, die von C1-Regionen keinen Input erhalten. Der überwiegende Teil der Gebiete ist über 2 Verbindungen bzw. eine Zwischenstation erreichbar.

### 3.3.7 Die erweiterte Distanzmatrix

Die erweiterte Distanzmatrix kombiniert die räumliche Distanz mit der graphentheoretischen Distanz und dem Verbindungsgewicht, bzw. den Verbindungsgewichten sofern die graphentheoretische Distanz größer als 1 ist. Um die Zahlenbereiche der räumlichen Distanz und der Gewichte aufeinander abzustimmen bzw. fein einzustellen, dient eine Anpassungsformel:  $F1 * D + F2 / W + S$  (F1: Faktor zur Anpassung des Wertebereichs der räumlichen Distanz D, F2: Faktor zur Anpassung der Verbindungsgewichte, S: Faktor zur Anpassung der graphentheoretischen Distanz). Räumlich dicht zusammenliegende Regionen, die über eine direkte Verbindung mit großem Gewicht wie z.B. 3 oder 4 verbunden sind, lassen sich mit dieser Matrixdarstellung besser von Verbindungen zwischen Regionen abgrenzen, die räumlich weit entfernt sind, direkt verbunden und ein geringes Verbindungsgewicht besitzen. Für die Berechnung wurde ein F1 von 0,0004 gewählt ( $F1=10/(\text{maximale räumliche Distanz})$ ),  $F2=2$ ,  $S=1$ ).

In **Abbildung 23** sind 5 Bereiche in der Matrix hervorgehoben, die relativ geringe erweiterte Distanzen aufweisen. Hierzu gehören die parahippokampalen Gebiete und deren intrinsische Konnektivität um die Hauptdiagonale (blauer Bereich oben links). Dann die parahippokampale Output-Konnektivität zu insulären Gebieten, A35 und A36 (blauer Bereich oben rechts) und dann das umgekehrte Muster der insulären Output Konnektivität mit parahippokampalen Gebieten (rotes Gebiet unten links). Die intrinsische insuläre Konnektivität um die Hauptdiagonale (rotes rechts Gebiet) weist ebenfalls geringe erweiterte Distanzen auf. Das orange Gebiet schließt die somatosensorische Konnektivität ein, die intrinsisch ist und um die Hauptdiagonale liegt. Auch für diese Konnektivitäten gelten relativ kleine erweiterte Distanzwerte, so dass eine lokal intensive Netzwerkstruktur vorliegt bzw. lokal dichtverbundene Regionen erkennbar sind.

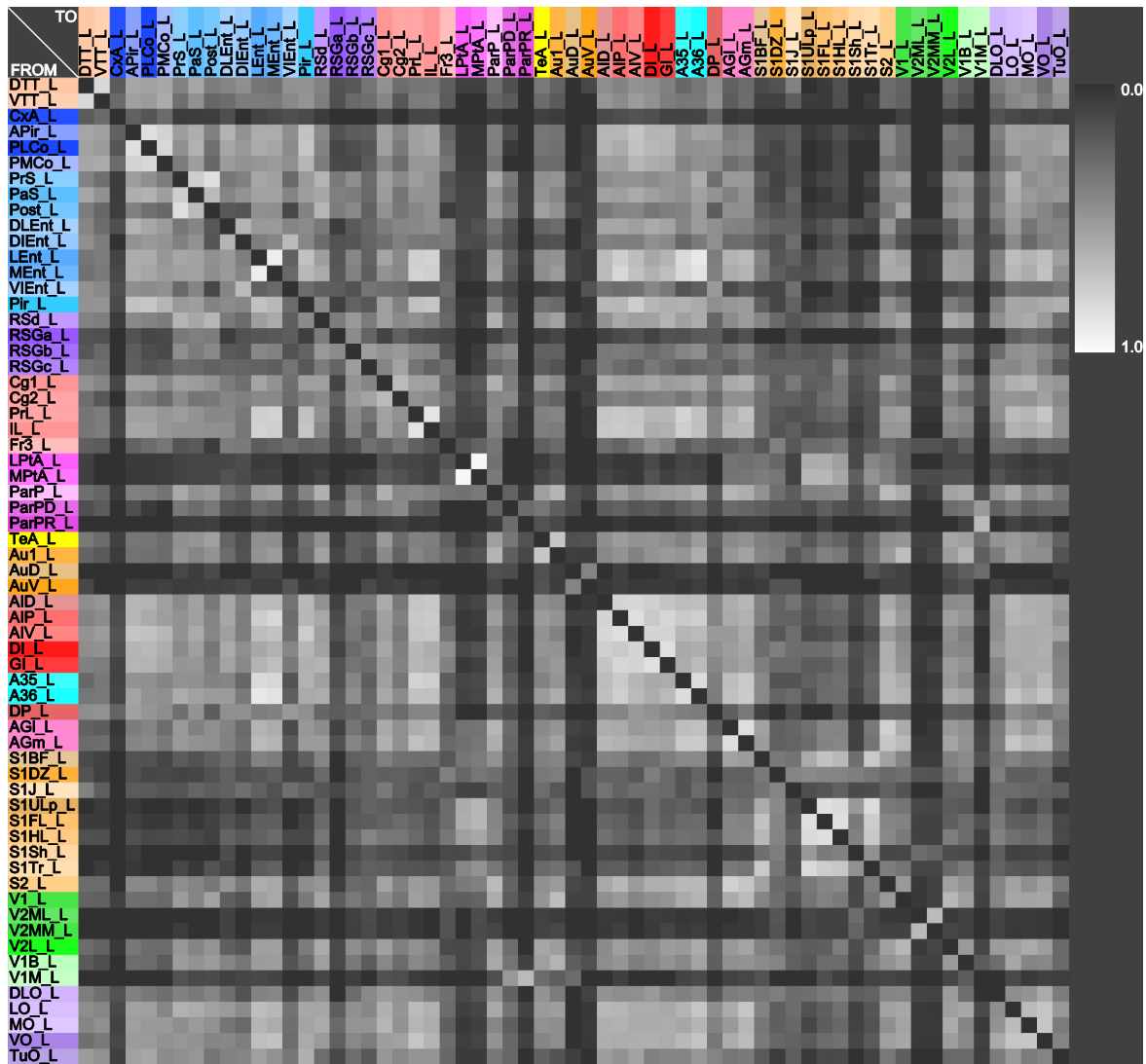
Auffallend sind die relativ großen erweiterten Distanzen von V2ML und V2MM zu den meisten anderen C1-Gebieten. Des Weiteren fällt die relativ hell kodierte Spalte der erweiterten Distanzmatrix von VLEnt auf. Die meisten C1-Gebiete sind von VLEnt aus relativ weit entfernt.



**Abbildung 23:** Erweiterte Distanzenmatrix des C1-Konnektoms. Für diese und die folgenden Matrizen-Darstellungen wurden Gruppenbezeichnungen von kortikalen Regionen hinzugefügt.

### 3.3.8 Connectivity Matching Matrix

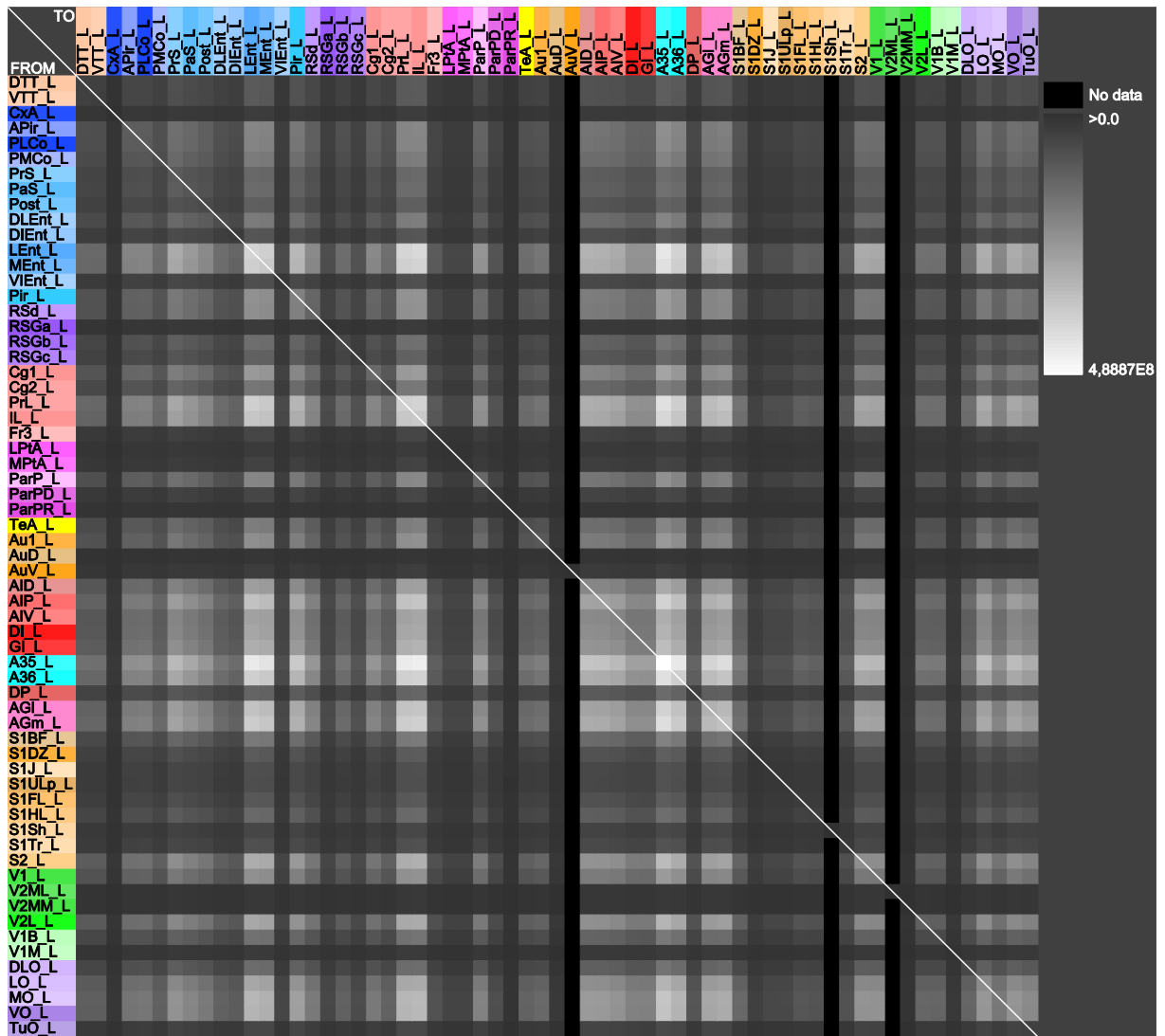
Die Connectivity Matching Matrix lässt sich jeweils für Input-, Output oder beide Verbindungstypen zusammen berechnen. In **Abbildung 24** ist die Connectivity Matching Matrix für Input und Output Verbindungen zusammen wiedergegeben. Der Maximalwert von 1 wird erreicht, wenn die Verbindungen eines Regionepaares jeweils identisch sind. Je größer die Übereinstimmung von Verbindungen im Vergleich mit einer anderen Region sind, desto größer ist der Connectivity Matching Wert. In der Matrix sind wieder Bereiche erkennbar, die relativ hohe Connectivity Matching Werte besitzen (AID, AIP, AIV, DI, GI, A35, A36, DP, AGI, AGm) und parahippokampale Regionen. Die intrinsischen insulären Verbindungen zwischen den entsprechenden Regionepaaren weisen die höchsten Connectivity Matching Werte auf.



**Abbildung 24:** Connectivity Matching Matrix für Input- und Output-Verbindungen. Je heller die Grautöne, desto ähnlicher sind die Verbindungen eines Regionepaares.

### 3.3.9 Communicability Matrix

Die Summe der Verbindungen, die durch ein Paar von Regionen verläuft und damit als Parameter genutzt werden kann, der die Bedeutung von Regionepaaren für Pfade des Netzwerkes oder die globale Bedeutung von Regionepaaren für Verbindungen im Netzwerk widerspiegelt, wird in der Communicability Matrix dargestellt (**Abbildung 25**). Bereiche mit größeren Werten finden sich wieder für insuläre Regionepaare sowie zwischen insulären Gebieten, restrosplenialen Regionen und limbischen Rindenfeldern. Die parahippokampalen Regionen zeigen untereinander keine überdurchschnittlichen Werte auf. Allerdings finden sich größere Communicability Werte zwischen parahippokampalen und limbischen Regionen.



**Abbildung 25:** Communicability Matrix des C1-Netzwerkes. Großen Communicability-Werten wurden hellere Grautöne zugeordnet. Diese größeren Werte bedeuten, dass relativ viele Pfade durch ein Paar von Regionen verlaufen und diese Regionen dann eine große Bedeutung für die gesamte Vernetzungsstruktur des Netzwerkes besitzen.

### 3.3.10 GTOM Matrix

Das generalized topological overlapping measure (GTOM) gibt die Anzahl gleicher Nachbarregionen wieder, die ein Paar von Regionen gemeinsam haben. Hierbei werden nur die tatsächlich existierenden Verbindungen dieser beiden Regionen berücksichtigt. Die GTOM-Werte sind zwischen 0 und 1 normiert. Die Matrix hat Ähnlichkeit mit der Connectivity Matching Matrix und weist ein ähnliches Muster von blockartigen Bereichen mit relativ großen GTOM-Werten auf. Die parahippokampalen Gebiete haben große GTOM-Werte untereinander sowie zu insulären Gebieten. Dann zeigen sich Blöcke großer GTOM-Werte für die insulären Regionen und für somatosensorische Rindengebiete (**Abbildung 26**).

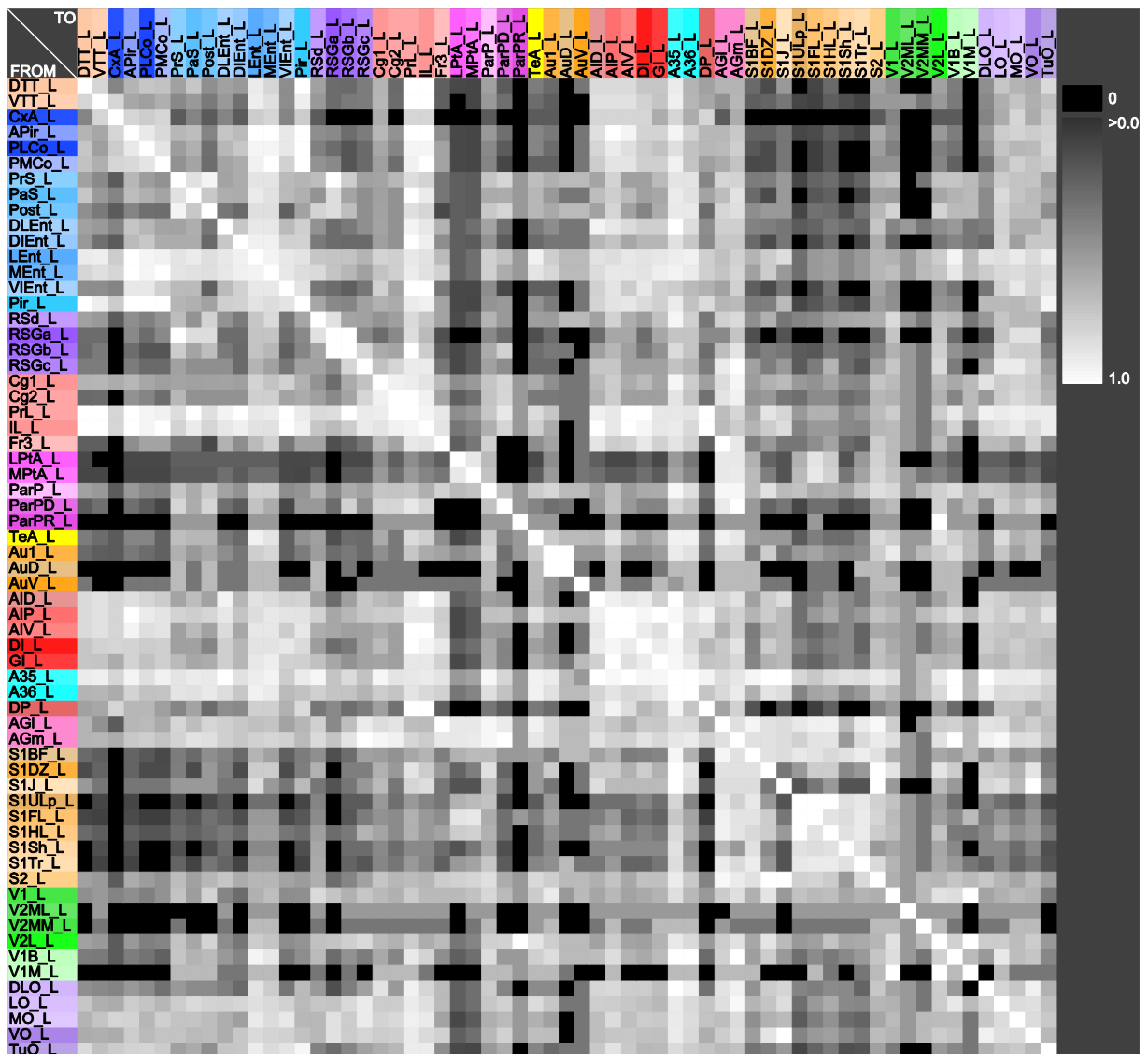


Abbildung 26: Die GTOM-Matrix der Regionen des C1-Netzwerkes. Hellere blockförmige Bereiche heben sich von der übrigen Matrix bei den parahippokampalen, insulären und somatosensiblen Bereichen ab.

### 3.3.11 Globale Konnektivitätsanalyse

Einige allgemeine Parameter, die das C1-Netzwerk beschreiben, wurden zu Beginn der Darstellung der Adjazenzmatrizen bereits aufgeführt. Das aus 63 Regionen bestehende Netzwerk verfügt über 971 Verbindungen (kumulierte Verbindungen) dieser Gebiete sowie den darunterliegenden Untergebieten. Betrachtet man lediglich die 63 Regionen ohne ihre Unterregionen so finden sich 727 Verbindungen (direkte Verbindungen). Die Definition der Parameter und der in **Tabelle 5** aufgeführten Parameter wurde in Schmitt und Eipert (2012) und Schmitt et al. (2014) veröffentlicht und von Philipp (2012) sowie Kettlitz (2013) ausführlicher beschrieben.

Um die Frage zu beantworten wie zufällig die Verbindungen in einem Netzwerk vorliegen, kann das Originalnetzwerk mit zufällig erzeugten Netzwerken verglichen werden. Es gibt diverse Verfahren zufällige Netzwerke zu erzeugen, da bestimmte Eigenschaften dieser zufälligen Netzwerke mit speziellen Parametern der Verfahren gesteuert werden können, wie z.B. die Tendenz wenige Regionen mit vielen Verbindungen zu generieren oder alle Regionen mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu Verbindun-

gen. Das einfachste zufällige Netzwerk ist das Erdős-Rényi (ER) Netzwerk. Alle zufälligen Netzwerke sollen genauso viele Knoten und Verbindungen enthalten wie das Originalnetzwerk. Dem Originalnetzwerk am ähnlichsten sind zufällige Rewiring und Rewiring-Reziproke Netzwerke. Bei Letzterem wird die Anzahl reziproker Verbindungen ebenfalls konstant gehalten. Für das C1-Konnektom hat sich herausgestellt, dass die Anzahl reziproker Verbindungen besonders groß ist bzw. die Häufigkeit von reziproken Verbindungen in ER-Netzwerken deutlich geringer ist. Dies ist eine interessante Eigenschaft, die nur mit bestimmten Zufallsgeneratoren angenähert werden kann: Watts-Strogatz, modifiziertes OHO-Netzwerk und natürlich das reziproke Rewiring Netzwerk. Die Modularität beträgt 0,196 und ist größer als bei Rewiring und Reciprocal rewiring Netzwerkrandomisierungen aber kleiner als im Watts-Strogatz (0,337) Randomisierungsmodell, da hier Gruppenbildungen algorithmisch generiert werden. Die Rewiring-Randomisierung erzeugt die ähnlichsten Netzwerke, wenn sie mit realen Netzwerken verglichen werden. Der Modularitätsparameter wurde über 100 Rewiring-Randomisierungen gemittelt und beträgt 0,086. Somit ist die Modularität im realen Netzwerk hochgradig different von der Rewiring-Randomisierung.

Ein zentraler globaler Parameter eines Netzwerkes ist die mittlere Pfadlänge, die angibt wieviel Kanten im Durchschnitt erforderlich sind, um von einem Knoten zu einem beliebigen anderen Knoten zu gelangen. Sie beträgt 1,89 und der mittlere Clusterkoeffizient ist 0,601 für die Berechnung von Verbindungen zwischen Untergebieten. Im ER-Netzwerk beträgt der mittlere Clusterkoeffizient lediglich 0,243. Die Small-Worldness ist ein Koeffizient von Pfadlänge und Clusterkoeffizient des Originalnetzwerkes und des randomisierten Netzwerkes.

**Tabelle 5:** Globale Parameter des unilateralen C1-Netzwerkes. Es gibt keine isolierten Knoten (1 Zusammenhangskomponente). Die 7 Randomisierungsmodelle wurden jeweils 100 mal iteriert. Real: reales C1-Netzwerk, APL-SR: average path length – self-references, ASC: Average subgraph centrality, DAC: Directed assortativity coefficient.

Unilateral	Real	Erdős-Rényi	Watts-Strogatz	Barabasi-	Mod. BA	Mod. OHO	Rewiring	Reciprocal
Reciprocal edges	343	88	335,04	223,16	255,02	325,54	229,17	343
Heterogeneity	0,703	0,159	0,08	0,522	0,617	0,47	0,703	0,703
Degree distribution entropy	3,634	2,78	2,178	3,151	3,606	3,224	3,634	3,634
Diameter	4	3	3,01	3,02	4,01	3,76	3,94	3,92
Average path length	1,891	1,787	1,906	1,807	1,859	1,931	1,836	1,841
APL - SR	1,339	1,381	1,365	1,372	1,413	1,365	1,41	1,125
Centrality	0,474	0,156	0,084	0,39	0,379	0,262	0,49	0,474
Central point dominance	0,896	0,424	0,481	0,828	0,822	0,765	0,886	0,887
ASC [ $\cdot 10^6$ ]	25,541	0,038	0,044	1,405	8,429	2,392	15,334	17,323
Average cluster coefficient	0,601	0,241	0,42	0,349	0,417	0,421	0,514	0,497
Average flow coefficient	0,551	0,307	0,623	0,408	0,419	0,572	0,378	0,542
Small-worldness	2,321	1	1,631	1,428	1,66	1,613	2,071	1,998
Modularity	0,196	0,129	0,337	0,113	0,101	0,24	0,086	0,109
Transitivity	0,525	0,24	0,472	0,357	0,425	0,457	0,456	0,454
Global Efficiency	0,556	0,615	0,595	0,611	0,57	0,591	0,564	0,564
Harmonic mean	1,798	1,627	1,681	1,635	1,754	1,693	1,772	1,774
Vulnerability	0,037	0,003	0,004	0,013	0,022	0,011	0,032	0,037
Local Efficiency	0,765	0,589	0,653	0,649	0,655	0,697	0,724	0,698
DAC	-0,159	0,009	0,1	-0,1	-0,11	0,206	-0,25	-0,247
Cyclic coefficient	0,134	0,135	0,143	0,14	0,136	0,143	0,134	0,131
Average search information	5,726	5,681	6,172	5,912	5,655	6,173	5,49	5,593
Knotty-centredness	0,694	0,121	0,111	0,54	0,501	0,548	0,657	0,663
	$\Delta=0,9$	$\Delta=2,6$	$\Delta=5,3$	$\Delta=1,5$	$\Delta=0,9$	$\Delta=1,2$	$\Delta=0,9$	$\Delta=0,9$
Scale-Free property	$\gamma=0,08$	$\gamma=-1,18$	$\gamma=-0,52$	$\gamma=0,61$	$\gamma=-0,06$	$\gamma=0,8$	$\gamma=0,08$	$\gamma=0,08$
	$\alpha=0,03$	$\alpha=0$	$\alpha=0,01$	$\alpha=0,22$	$\alpha=0,02$	$\alpha=0,42$	$\alpha=0,03$	$\alpha=0,03$
	$\Delta=0,9$	$\Delta=2,6$	$\Delta=5,3$	$\Delta=1,4$	$\Delta=0,9$	$\Delta=1,3$	$\Delta=0,9$	$\Delta=0,9$
Exponential approximation	$\gamma=249,83$	$\gamma=-27,87$	$\gamma=-232,84$	$\gamma=54$	$\gamma=-1165,3$	$\gamma=42,76$	$\gamma=249,83$	$\gamma=249,83$
	$\alpha=0,02$	$\alpha=0,02$	$\alpha=0,06$	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,02$	$\alpha=0,06$	$\alpha=0,02$	$\alpha=0,02$

Die Small-Worldness Eigenschaft des Originalnetzwerkes beträgt 2,3 und ist damit größer als bei den zufälligen Netzwerken. Dies bedeutet, dass das Originalnetzwerk eine spezifische Struktur bezüglich der gemittelten Verbindungsanordnung aufweist, die auf eine relativ starke Gruppenbildung hinweist. Diese Tendenz konnte bereits in den Matrizendarstellungen (erweiterte Distanzmatrix, Communicability Matrix, GTOM Matrix) in Form von blockartigen größeren Expressionen der entsprechenden Matrixwerte gesehen werden.

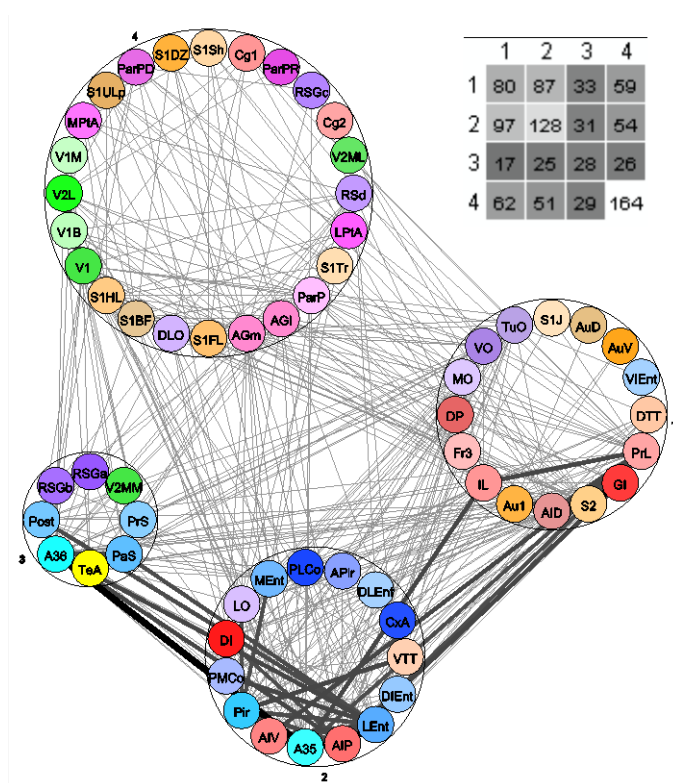
Die Modularitätsanalyse erzeugt eine Gruppierung von Regionen in Abhängigkeit von der Anzahl oder dem Gewicht, der sie verbindenden Kanten. Somit werden Regionen zu einem Modul zusammengefasst, wenn diese untereinander stärker verbunden sind als zu Regionen in anderen Modulen (**Abbildung 27**). Die Modularitätsanalyse ohne Berücksichtigung von Kantengewichten ergab 168 Verbindungen innerhalb von Modul 1. In Modul 1 liegen Verbindungen von limbischen, retrosplenialen, orbitalen Kortexarealen vor, sowie einzelne Regionen, wie S1J, A35 und Pir, sowie die beiden taenialen Regionen (**limbisch-orbitales Modul**). In Modul 2 liegen 56 intrinsische Verbindungen und das Modul setzt sich hauptsächlich aus insulären Gebieten zusammen (**insuläres Modul**). Modul 3 besitzt 131 intrinsische Verbindungen und wird aus visuellen, auditorischen, entorhinalen, parahippokampalen und temporalen Regionen gebildet (**visuell-auditorisches Modul**). Das Modul 4 ist aus 93 intrinsischen Verbindungen aufgebaut und setzt sich hauptsächlich aus somatosensiblen, motorischen, parietalen und sekundär visuellen Arealen zusammen (**sensomotorisches Modul**).

Die gewichtete Modularitätsanalyse ergab andere Verbindungshäufigkeiten in den Modulen. Das größte Modul 1 setzt sich aus insulären und entorhinalen Gebieten sowie Gebieten der Amygdala zusammen. Das Modul 2 beinhaltet visuelle, auditorische, parahippokampale und retrospleniale Regionen und ist mit dem visuell-auditorischen Modul der ungewichteten Analyse vergleichbar. Das Modul 3 enthält limbische und orbitale Gebiete, die im ungewichteten Modul 1 lagen. Das Modul 4 ist dann wieder mit dem sensomotorischen Modul aus der ungewichteten Analyse vergleichbar. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das visuell-auditorische Modul und das sensomotorische Modul mit der gewichteten als auch ungewichteten Modularitätsanalyse detektiert wurde.

Die semiquantitativen Gewichte wurden logarithmisch transformiert, um eine realistische Dichteschätzung der Verbindungen für die gewichtete Modularitätsanalyse zu verwenden (Schmitt et al. 2015). Das Ergebnis sind wiederum 4 Module und ist in **Abbildung 28** wiedergegeben. Die Gruppierung weist stärkere Unterschiede zu den beiden vorher vorgestellten Varianten der Modularitätsanalyse auf. Auditorische, orbitale und einige somatosensible Areale finden sich in Modul 1 wieder. Modul 2 besitzt amygdaläre, insuläre und parahippokampale Regionen. Weitere parahippokampale Regionen sind in Modul 3 mit temporalen und parietalen Regionen zu finden. Interessanterweise wurden visuelle, sensomotorische u.a. Regionen dem größten Modul 4 mit 164 intrinsischen Verbindungen zugeordnet.







**Abbildung 28:** Modularitätsanalyse des C1-Netzwerkes mit logarithmisch transformierten Verbindungsgewichten.

### 3.3.12 Lokale Konnektivitätsanalyse

Zusätzlich zur globalen Konnektivitätsanalyse sollen nun die konnektionalen Eigenschaften spezifischer Regionen des C1-Netzwerkes mittels lokaler Parameter vorgestellt werden. Es wurden 10 von 42 lokalen Parametern ausgewählt (**Tabelle 6**). Genaue Parameter Definitionen finden sich u.a. im Supplement von Schmitt et al. (2012a).

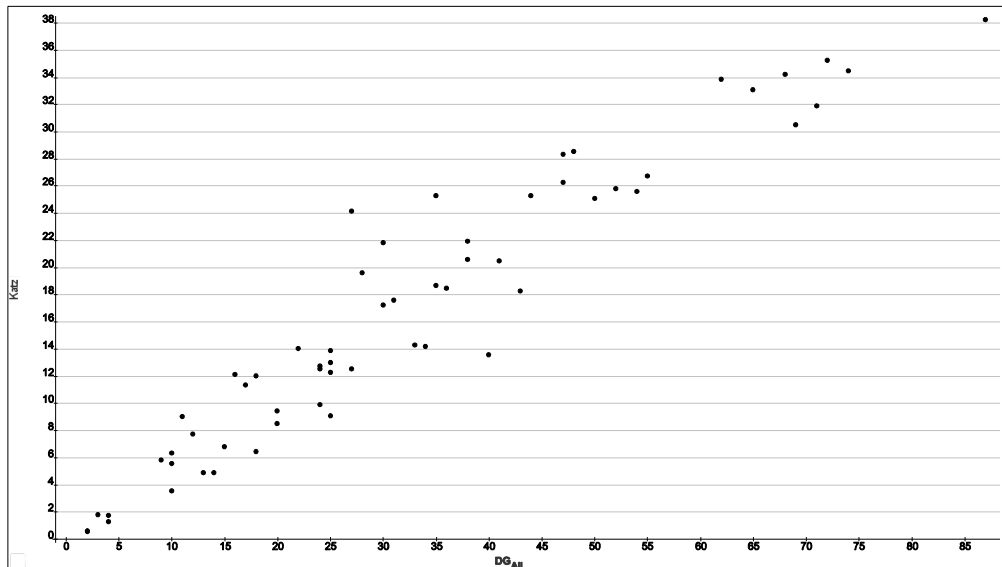
Die in der **Tabelle 6** aufgeführten C1-Regionen sind absteigend nach dem Wert  $DG_a$  sortiert, welcher sich aus der Summe der Werte für  $DG_o$  (Efferenzen) und  $DG_i$  (Afferenzen) zusammensetzt.

Der perirhinale Kortex besitzt die meisten Input und Output Verbindungen von und zu Untergebieten der restlichen C1-Regionen. Über 74 Verbindungen verfügt der prelimbische Kortex und 72 Verbindungen besitzt der infralimbische Kortex. Danach folgen dann der mediale agranuläre prefrontale Kortex (71) und der laterale agranuläre prefrontale Kortex (69).

Der *Katz-Index* gibt einen Hinweis auf die Wichtigkeit eines Knotens innerhalb eines Netzwerkes. Er umfasst die Summe der direkten und indirekten Inputs eines Knotens gewichtet mit  $\alpha^k$  ( $k$ : Pfadlänge des Inputs,  $\alpha$ : 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 perirhinaler Kortex ( $\approx 38,3$ ), infralimbischer Kortex ( $\approx 35,3$ ), prelimbischer Kortex ( $\approx 34,5$ ), LEnt ( $\approx 34,2$ ) und ectorhinaler Kortex ( $\approx 33,9$ ) kommen aufgrund ihres relativ großen Katz-Indexes eine große Bedeutung im Netzwerk C1 zu. Den mit Abstand niedrigsten Wert für den Katz-Index ( $\approx 0,6$ ) besitzt das mediomediale Untergebiet des sekundären visuellen Kortex. Der unten dargestellte Graph (**Abbildung 29**) zeigt eine lineare Verteilung für den Katz-Index.

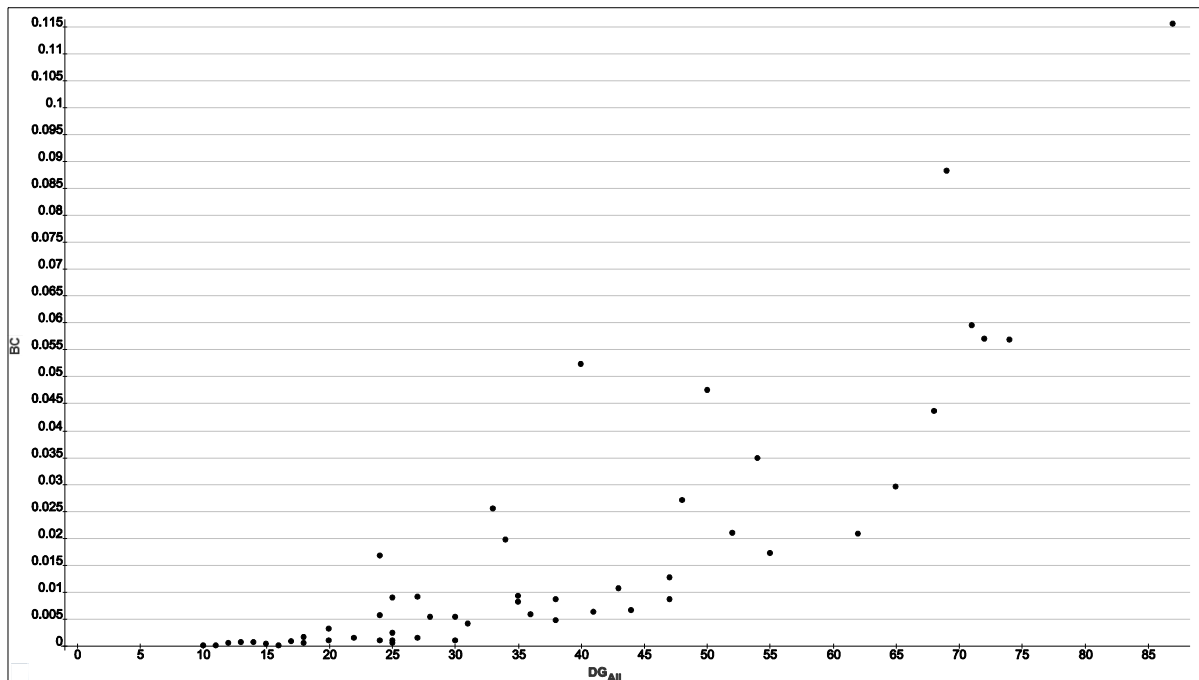
**Tabelle 6:** Liste ausgewählter lokaler Netzwerkparameter von C1 (sortiert nach DGa).

Region	Rec	DGa	DGo	DGi	Katz	BC	EC	Shapley	Hub	Auth
Perirhinal cortex	39	87	45	42	38,2639	0,1156	1,0000	-0,5654	1,0000	1,0000
Prelimbic cortex	31	74	37	37	34,4903	0,0570	0,8542	-0,4017	0,8828	0,9240
Infraorbital cortex	32	72	35	37	35,2474	0,0570	0,8112	-0,4529	0,8222	0,9055
Medial agranular prefrontal cortex	30	71	35	36	31,9304	0,0596	0,8381	-0,3791	0,8493	0,8786
Lateral agranular prefrontal cortex	28	69	31	38	30,5356	0,0883	0,7833	-0,6913	0,7338	0,8497
Lateral entorhinal cortex	32	68	34	34	34,2425	0,0437	0,8839	-0,3870	0,8900	0,8850
Medial entorhinal cortex	30	65	34	31	33,1133	0,0297	0,8558	-0,3472	0,8742	0,8486
Ectorhinal cortex	30	62	31	31	33,8598	0,0209	0,8542	-0,3157	0,8355	0,8744
Agranular insular cortex posterior part	19	55	31	24	26,7697	0,0173	0,7807	-0,1184	0,8130	0,7359
Secondary somatosensory cortex	23	54	27	27	25,5992	0,0350	0,6724	-0,2463	0,6417	0,6968
Ventral orbital cortex	19	52	29	23	25,8238	0,0211	0,7095	-0,1500	0,7341	0,6641
Primary visual cortex	18	50	23	27	25,1196	0,0476	0,5093	-0,2789	0,5312	0,6611
Piriform cortex	18	48	20	28	28,5445	0,0271	0,5177	-0,5861	0,5236	0,7413
Agranular insular cortex dorsal part	18	47	21	26	28,3438	0,0087	0,5875	-0,0904	0,6152	0,7597
Lateral orbital cortex	15	47	23	24	26,3022	0,0128	0,6365	-0,0574	0,6496	0,7139
Agranular insular cortex ventral part	18	44	23	21	25,2873	0,0067	0,6116	-0,0642	0,6332	0,6796
Medial orbital cortex	14	43	28	15	18,2951	0,0107	0,7213	-0,0427	0,7586	0,4480
Granular insular cortex	15	41	24	17	20,4863	0,0064	0,6806	-0,0114	0,6936	0,5457
Secondary visual cortex lateral area	12	40	25	15	13,5792	0,0524	0,6409	-0,6201	0,6562	0,3632
Parietal cortex posterior area	12	38	17	21	21,9560	0,0087	0,4635	-0,0151	0,4539	0,5954
Dysgranular insular cortex	15	38	22	16	20,6238	0,0049	0,6298	-0,0062	0,6377	0,5439
Cingulate cortex area 1	12	36	19	17	18,4681	0,0059	0,5588	0,0147	0,5641	0,5083
Presubiculum	11	35	11	24	25,3154	0,0083	0,2937	0,0617	0,3064	0,6831
Retrosplenial dorsal	13	35	20	15	18,7105	0,0093	0,5081	0,0187	0,5551	0,4559
Primary somatosensory cortex barrel field	13	34	17	17	14,2139	0,0199	0,3894	-0,0376	0,3653	0,3638
Primary auditory cortex	12	33	19	14	14,3007	0,0256	0,5043	-0,4281	0,4963	0,3821
Posterolateral cortical nucleus	11	31	15	16	17,5993	0,0042	0,4460	0,0647	0,4508	0,4763
Amygdalopiriform transition area	11	30	15	15	17,2549	0,0012	0,4554	0,0713	0,4817	0,4640
Parasubiculum	9	30	10	20	21,8350	0,0055	0,3123	0,1151	0,3356	0,5822
Postsubiculum	9	28	10	18	19,6037	0,0055	0,2451	0,1005	0,2720	0,5159
Retrosplenial granular cortex b region	11	27	15	12	12,5371	0,0092	0,3327	0,0413	0,3543	0,3092
Olfactory tubercle	4	27	4	23	24,1550	0,0016	0,1217	0,2125	0,1181	0,6453
Posteromedial cortical nucleus	9	25	15	10	12,3096	0,0006	0,3999	0,1315	0,4390	0,3181
Cingulate cortex area 2	9	25	12	13	12,9888	0,0025	0,3708	0,1003	0,3491	0,3698
Primary somatosensory cortex hindlimb region	9	25	14	11	9,0868	0,0091	0,2980	0,1021	0,3014	0,2173
Primary visual cortex binocular area	7	25	13	12	13,9145	0,0011	0,3467	0,1480	0,3859	0,3875
Dorsolateral entorhinal cortex	7	24	14	10	12,5689	0,0011	0,4051	0,1481	0,4073	0,3334
Temporal association cortex 1	8	24	14	10	12,7408	0,0169	0,4131	-0,1913	0,3911	0,3531
Primary somatosensory cortex forelimb region	9	24	11	13	9,9165	0,0058	0,2118	0,1049	0,1995	0,2539
Dorsolateral orbital cortex	7	22	10	12	14,0553	0,0016	0,3151	0,1480	0,3220	0,3718
Dorsal peduncular cortex	3	20	11	9	9,4504	0,0011	0,2764	0,2240	0,3059	0,2718
Primary somatosensory cortex trunk region	9	20	9	11	8,5225	0,0032	0,1644	0,1144	0,1675	0,2079
Ventral tenia tecta	5	18	8	10	12,0557	0,0006	0,2159	0,2056	0,2555	0,3030
Primary somatosensory cortex upper lip region	9	18	9	9	6,4529	0,0016	0,1543	0,1256	0,1598	0,1568
Dorsal intermediate entorhinal cortex	3	17	8	9	11,3596	0,0009	0,1941	0,2538	0,2188	0,3069
Dorsal tenia tecta	6	16	6	10	12,1543	0,0002	0,2170	0,1928	0,2270	0,3063
Retrosplenial granular cortex c region	5	15	9	6	6,8318	0,0005	0,2613	0,2030	0,2558	0,1773
Medial parietal association cortex	5	14	6	8	4,8823	0,0007	0,0883	0,2067	0,0877	0,1326
Lateral parietal association cortex	5	13	5	8	4,8823	0,0007	0,0537	0,2092	0,0513	0,1326
Parietal cortex posterior area dorsal part	3	12	4	8	7,7474	0,0006	0,1157	0,2603	0,1120	0,2317
Frontal cortex area 3	3	11	4	7	9,0281	0,0002	0,1134	0,2681	0,1232	0,2322
Ventral intermediate entorhinal cortex	2	10	6	4	5,5669	0,0000	0,1579	0,3105	0,1921	0,1453
Primary somatosensory cortex dysgranular region	3	10	7	3	3,5761	0,0000	0,2206	0,2767	0,2182	0,0926
Primary somatosensory cortex jaw region	5	10	5	5	6,3260	0,0001	0,1566	0,2070	0,1565	0,1652
Retrosplenial granular cortex a region	3	9	4	5	5,8274	0,0000	0,0546	0,2714	0,0895	0,1217
Primary somatosensory cortex shoulder region	0	6	6	0	0,0000	0,0000	0,1168	1,0000	0,1260	0,0000
Cortex amygdala transition zone	0	4	3	1	1,3057	0,0000	0,0640	0,5721	0,0859	0,0241
Primary visual cortex monocular area	2	4	2	2	1,7809	0,0000	0,0531	0,3335	0,0438	0,0548
Secondary auditory cortex dorsal area	1	3	1	2	1,8135	0,0000	0,0222	0,5000	0,0164	0,0474
Parietal cortex posterior area rostral part	1	2	1	1	0,6299	0,0000	0,0283	0,5000	0,0155	0,0303
Secondary auditory cortex ventral area	0	2	2	0	0,0000	0,0000	0,0663	1,0000	0,0592	0,0000
Secondary visual cortex mediomedial area	0	2	1	1	0,5919	0,0000	0,0345	0,6665	0,0364	0,0180
Secondary visual cortex mediolateral area	0	1	1	0	0,0000	0,0000	0,0345	1,0000	0,0364	0,0000



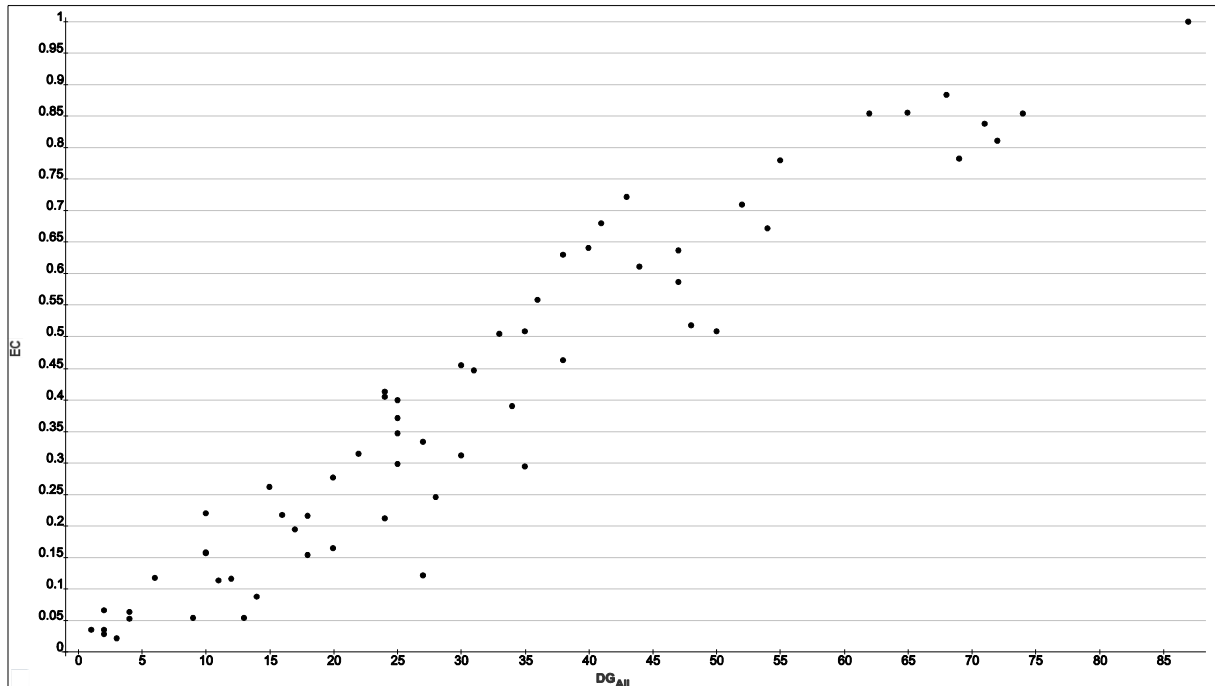
**Abbildung 29:** Darstellung des Katz-Indexes in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen ( $DG_{All}$ ).

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 der perirhinale Kortex ( $BC \approx 0,12$ ) und der laterale agranuläre prefrontale Kortex ( $BC \approx 0,09$ ) sowie der mediale agranuläre prefrontale Kortex ( $BC \approx 0,06$ ) eine große Relevanz für das Netzwerk. Danach liegen aber erst die Werte für den infralimbischen und den prelimbischen Kortex um ca. 0,05. Einige visuelle Gebiete liegen für diesen Parameter sogar vor parahippocampalen Regionen wie LEnt und MEnt. Die Verteilung der  $BC$ -Werte in Abhängigkeit von der Gesamtzahl von Verbindungen pro Region ist in **Abbildung 30** dargestellt.



**Abbildung 30:** 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 6, **Abbildung 31**). *EC*-Werte gegen 1 weisen auf eine besonders große Bedeutung eines Knotens im Netzwerk hin. Der perihinale Kortex (1), LEnt ( $\approx 0,88$ ) und MEnt ( $\approx 0,86$ ) haben die größten *EC*-Werte. Danach folgen der prelinbische und der ectorhinale Kortex (0,85). Für diesen Parameter weisen die motorischen Gebiete medialer agranulärer prefrontaler ( $\approx 0,84$ ) und lateraler agranulärer prefrontaler ( $\approx 0,78$ ) Kortex sowie der infralimbische Kortex ( $\approx 0,81$ ) relativ niedrige Werte auf.



**Abbildung 31:** 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). Der laterale agranuläre prefrontale Kortex weist im C1-Netzwerk den kleinsten Shapley-Wert von -0,69 auf, gefolgt von der lateralen Area des sekundären visuellen Kortex mit -0,62 und dem piriformen Kortex mit -0,586. Hiernach folgen der perirhinale Kortex (-0,56) sowie die infralimbischen (-0,45) und primären auditorischen Kortizes (-0,43) (**Tabelle 6, Abbildung 32**).

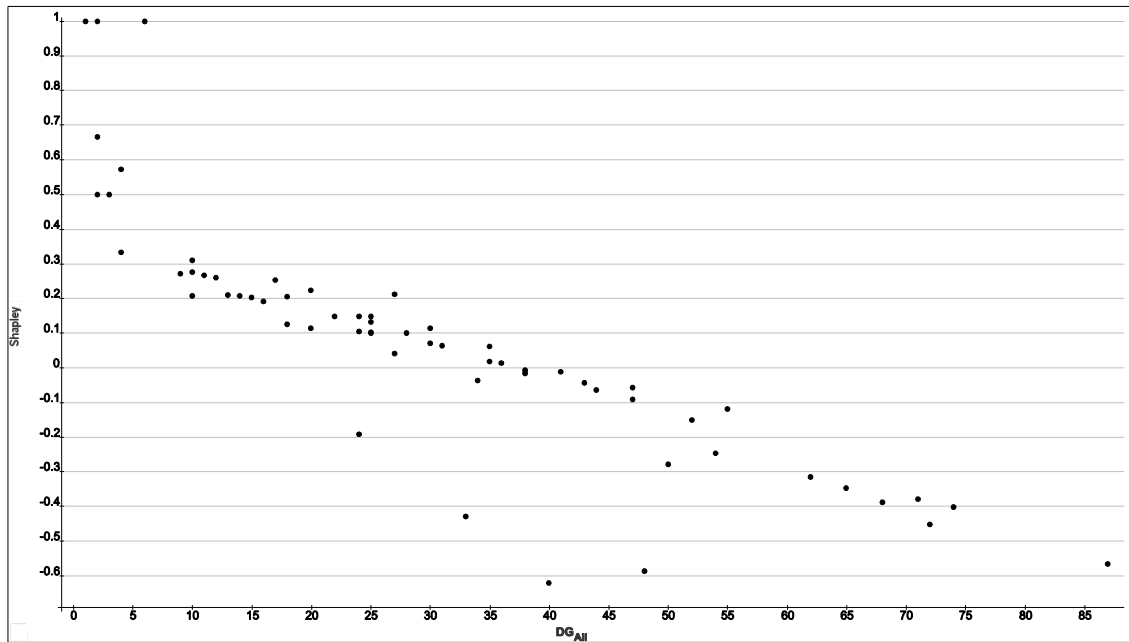


Abbildung 32: Der Shapley-Index (Shapley) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen ( $DG_{All}$ ).

### 3.3.13 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 33**) 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.

Zusätzlich zu den 13 Motiven wurden 9 spezielle Motive definiert, um die Häufigkeit von 4- und 5-Knoten reziproken und nicht-reziproken Motiven (r4ci, r5ci, nr4ci, nr5ci9) zu untersuchen (zyklisch regulative Motive). Die zweite Klasse von Motiven (r4ca, r5ca) sind reziproke und nicht reziproke 4- und 5-Knoten Kettenmotive (projektive Motive). Die dritte Klasse von Motiven (syC, syI, syO) sind solche mit einem zentralen Knoten der zwei Verbindungen besitzt, die zu identischen reziprok verbundenen Knotenpaaren führen (lokal regulative Motive).

Für den Vergleich der Motiv-Häufigkeiten im Original C1-Netzwerk und randomisierten Netzwerken gleicher Knotenzahl und Verbindungsanzahl wie im Original-C1-Netzwerk wurden 1000 Rewiring-Randomisierungen ohne (**Abbildung 33b**) und mit gleicher Anzahl von reziproken (**Abbildung 33c**) Verbindungen, wie im Original Netzwerk, angewendet.

Der Vergleich mit einem randomisierten Netzwerk gibt Anhaltspunkte für eine nicht-zufällige Häufigkeit bestimmter Motive. 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.



C1-Originalnetzwerk, dann findet sich das 3-09 Motiv deutlich seltener und das 3-13 Motiv nur noch leicht häufiger im C1-Originalnetzwerk im Vergleich zu 1000 randomisierten Netzwerken. Die syC und syO Motive sind nach wie vor im C1-Originalnetzwerk häufiger als in den Randomisierungen und damit vergleichbar mit dem Ergebnis mit dem ersten Randomisierungsverfahren. Die 4er und 5er reziproken Ketten sind hingegen nun seltener im C1-Originalnetzwerk, im Vergleich zu den randomisierten Netzwerken, vorzufinden. Die Rewiring-Netzwerke mit Konstanthaltung der reziproken Verbindungen ähneln dem C1-Originalwerk am stärksten und es zeigen sich deutlich weniger Unterschiede in den Häufigkeiten von Motiven des Originalnetzwerkes im Vergleich mit den Randomisierungen. Im Tabellenanhang unter **Tabelle 13** wird die Beteiligung der einzelnen Regionen des C1-Netzwerkes an der Motivbildung dargestellt. Es bleiben jedoch 3 auffallende Motive, die auch bei dieser hohen Ähnlichkeit der randomisierten Netzwerke mit dem Originalnetzwerk häufiger auftreten als in 1000 Randomisierungen, nämlich das 3-13, syC und syO Motiv. Daher wurde ein Regionen-Ranking für diese Motive erstellt, um festzustellen, welche Regionen am häufigsten an der Bildung dieser Motive beteiligt sind (**Tabelle 7**). Am häufigsten sind A35, LEnt und A36 an der Bildung von Motiv 3-13 beteiligt. syC wird vor allem von V2L, S1BF und S1FL, also visuellen und sensomotorischen Arealen, gebildet. syO konstituiert sich hauptsächlich aus Pir, PrS und V1. Somit ist kein Gebiet mehrfach unter den ersten 3 Rängen bei den 3 Motiven vertreten. Pir und S1FL finden sich allerdings auf Rang 4 für syC und syO wieder.

**Tabelle 7:** Die Motive 3-13, syC und syO treten im Original-C1-Netzwerk häufiger auf, als in 1000 rewiring randomisierungen mit Konstanthaltung der Anzahl reziproker Verbindungen. Die Häufigkeiten der Beteiligungen an den Motivbildungen wurden sortiert, um die Ränge der Regionen für die 3 Motive zu bestimmen. Die ersten drei Spalten, mit den grauen Strichbegrenzungen, stellen den ersten Teil der oberen Ränge der Häufigkeiten von Gebietsbeteiligungen an den Motiven dar. Die letzten drei Hauptspalten zeigen die unteren Ränge der Häufigkeiten an Gebietsbeteiligungen.

3-13	3-13	syC	syC	syO	3-13	3-13	syC	syC	syO	syO	
A35	249	V2L	682	Pir	375	S1FL	28	PrS	177	PaS	106
LEnt	206	S1BF	632	PrS	249	S1HL	28	DLEnt	175	DI	106
A36	201	S1FL	515	V1	247	Cg2	24	DI	171	S2	103
MEnt	194	Pir	461	S1FL	233	TeA	24	VO	163	RSGc	97
PrL	184	IL	385	Post	227	Post	23	RSGc	163	AIP	96
IL	175	RSGb	368	AID	226	RSGb	23	LO	146	DTT	78
AGm	166	S1HL	367	Au1	222	S1Tr	23	PrL	144	VO	74
AGI	147	V1	362	V2L	221	DLEnt	19	MO	125	TeA	71
AIP	123	AIP	360	Cg1	220	V1B	18	S1DZ	123	DLO	65
S2	115	S1ULp	359	RSd	220	DTT	15	Fr3	122	VTT	60
AIV	109	LPtA	319	S1BF	215	DLO	15	TeA	121	S1J	55
AID	105	MPtA	319	GI	211	VTT	10	DP	112	PrL	54
VO	98	S1Tr	294	DLEnt	209	LPtA	9	VTT	110	Fr3	50
Pir	91	S2	272	PMCo	208	MPtA	9	DTT	104	V1M	47
DI	83	AID	268	APir	197	RSGc	7	TuO	97	LO	41
GI	81	Post	257	RSGa	191	S1J	7	AuD	80	S1DZ	37
V1	75	DLO	253	S1Tr	190	TuO	5	DLEnt	75	TuO	36
LO	75	ParP	252	ParP	184	DLEnt	3	V1M	69	ParPD	36
MO	57	V1B	245	AGI	179	RSGa	3	S1J	64	DLEnt	35
RSd	56	Cg2	240	S1HL	171	ParPD	3	AGI	63	MEnt	26
PLCo	52	AIV	233	LPtA	167	DP	3	ParPD	53	LEnt	21
APir	49	Cg1	224	MPtA	167	S1DZ	3	ParPR	43	ParPR	16
Cg1	48	Au1	222	S1ULp	166	Fr3	2	VIEnt	31	VIEnt	14
ParP	43	GI	211	MO	163	VIEnt	1	AGm	20	AGm	12
Au1	40	RSd	205	RSGb	154	V1M	1	A36	17	A36	7
S1BF	38	PLCo	199	V1B	151	CxA	0	LEnt	14	AuD	0
PMCo	36	PaS	197	IL	140	ParPR	0	A35	8	A35	0
PrS	34	MEnt	194	AIV	140	AuD	0	CxA	0	CxA	0
PaS	30	APir	192	DP	138	AuV	0	AuV	0	AuV	0
V2L	30	PMCo	192	Cg2	133	S1Sh	0	S1Sh	0	S1Sh	0
S1ULp	28	RSGa	191	PLCo	128	V2ML	0	V2ML	0	V2ML	0
						V2MM	0	V2MM	0	V2MM	0



### 3.3.14 Zyklenanalyse

Die Zyklenanalyse (*CycleCount*) ermittelt die Anzahl der Zwischenstationen, über die Knoten zu sich selbst zurückprojizieren. In **Tabelle 8** ist die Häufigkeit von Zyklen für die Zyklengrößen 1 bis 6 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 der perirhinale Kortex gefolgt von LEnt und dem prelimbischen Kortex auf. Die Häufigkeiten für Zyklen nehmen mit zunehmender Zyklusgröße zu.

**Tabelle 8:** Zyklenanalyse des C1-Netzwerkes. Die Zahlen 1 bis 6 geben die Anzahl von Knoten in einer zyklischen Verbindung wieder. Die in zwei Teile geteilte Tabelle ist bezüglich der Häufigkeiten des 6er-Zyklus sortiert.

Region	1	2	3	4	5	6	Region	1	2	3	4	5	6
Perirhinal cortex	1 39 683	13445	251131	4501169			Postsubiculum	0 9 107	1850	35600	670344		
Lateral entorhinal cortex	1 32 548	10828	203413	3681767			Cingulate cortex area 2	1 9 91	1742	33844	639508		
Prelimbic cortex	1 31 538	10570	198763	3603523			Posteromedial cortical nucleus	1 9 112	1892	34664	635877		
Ectorhinal cortex	1 30 531	10353	195059	3537279			Dorsolateral orbital cortex	0 7 83	1690	32850	614434		
Infralimbic cortex	1 32 531	10288	192489	3492305			Retrosplenial granular cortex b region	1 11 88	1489	29246	561937		
Medial entorhinal cortex	1 30 517	10182	191914	3487049			Olfactory tubercle	0 4 64	1192	22976	433341		
Medial agranular prefrontal cortex	1 30 503	9601	180373	3282471			Dorsal peduncular cortex	1 3 55	1016	19454	365355		
Lateral agranular prefrontal cortex	1 28 455	8618	162149	2964455			Primary somatosensory cortex hindlimb region	1 9 89	1191	19789	359616		
Agranular insular cortex posterior part	1 19 395	7733	147064	2691951			Ventral tenia tecta	0 5 53	997	19025	355299		
Ventral orbital cortex	1 19 337	6692	129178	2388513			Dorsal tenia tecta	0 6 48	990	18381	338381		
Agranular insular cortex dorsal part	0 18 327	6377	121582	2232370			Dorsal intermediate entorhinal cortex	0 3 40	854	16651	312512		
Lateral orbital cortex	1 15 309	6202	119272	2203055			Primary somatosensory cortex forelimb region	1 9 82	986	15462	274998		
Secondary somatosensory cortex	1 23 328	6271	118238	2177330			Retrosplenial granular cortex c region	1 5 38	642	12118	228817		
Agranular insular cortex ventral part	1 18 304	5723	108010	1980591			Primary somatosensory cortex trunk region	1 9 59	677	10041	175875		
Piriform cortex	1 18 303	5573	104407	1915691			Frontal cortex area 3	0 3 18	373	7243	137274		
Granular insular cortex	1 15 259	5108	97934	1807561			Parietal cortex posterior area dorsal part	0 3 19	348	6605	126166		
Medial orbital cortex	1 14 251	4878	94397	1755438			Primary somatosensory cortex upper lip region	0 9 57	540	7178	121129		
Primary visual cortex	1 18 256	4782	90333	1680392			Primary somatosensory cortex jaw region	0 5 16	309	6249	117410		
Dysgranular insular cortex	1 15 239	4743	90617	1673612			Ventral intermediate entorhinal cortex	0 2 17	348	6278	115400		
Parietal cortex posterior area	0 12 213	4047	76488	1418345			Primary somatosensory cortex dysgranular region	1 3 15	282	5226	96083		
Cingulate cortex area 1	1 12 187	3793	73261	1364049			Medial parietal association cortex	0 5 26	270	3712	63720		
Retrosplenial dorsal	1 13 179	3453	66732	1244882			Retrosplenial granular cortex a region	1 3 12	117	2230	43641		
Secondary visual cortex lateral area	1 12 173	3261	62368	1164303			Lateral parietal association cortex	0 5 19	194	2375	39648		
Amygdalopiriform transition area	1 11 163	2985	55742	1025626			Cortex amygdala transition zone	0 0 3	39	725	13310		
Posterolateral cortical nucleus	1 11 163	3000	55502	1019034			Primary visual cortex monocular area	1 2 2	26	402	7482		
Presubiculum	1 11 147	2730	52694	987857			Secondary auditory cortex dorsal area	0 1 1	14	228	4216		
Primary auditory cortex	1 12 149	2661	50385	940776			Secondary visual cortex mediomedial area	0 0 1	8	155	3064		
Parasubiculum	1 9 135	2510	48188	897551			Parietal cortex posterior area rostral part	0 1 0	0	0	0		
Primary somatosensory cortex barrel field 1	1 13 138	2214	39663	732417			Secondary auditory cortex ventral area	0 0 0	0	0	0		
Temporal association cortex 1	1 8 100	1915	37022	693785			Primary somatosensory cortex shoulder region	0 0 0	0	0	0		
Dorsolateral entorhinal cortex	1 7 103	1920	36914	690783			Secondary visual cortex mediolateral area	0 0 0	0	0	0		
Primary visual cortex binocular area	0 7 103	1924	36841	689871									

### 3.3.15 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 besitzt. Die zwei einflussreichsten Richtungen können dann in der Ebene visualisiert werden (Jones und Peters 1985). 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 9** 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 sind für sechs Dimensionen aufgeführt. Die Lokalisation der Gebiete in Hinblick auf die entscheidenden Komponenten (Hauptkomponenten, Tabelle 9) werden in Abbildung 34 in der PCA-Ebene dargestellt. Diese zwei Achsen werden durch die Werte der ersten und zweiten Zeile von Tabelle 9 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 9:** Parameter der Hauptkomponentenanalyse (PCA) für das C1-Netzwerk.

Komponente	$DG_{All}$	$AvgDG_{nb}$	$CluC_{All}$	$CluC_2$	$VC_{DG}$	$Loc$	Share [%]
1	0,524	-0,311	-0,303	-0,442	0,265	0,522	56,38
2	-0,162	-0,617	0,18	0,324	0,655	-0,159	21,02
3	-0,048	-0,311	-0,788	0,417	-0,314	-0,082	14,96
4	0,206	-0,502	0,5	0,194	-0,595	0,25	6,05
5	0,405	0,415	0,058	0,698	0,216	0,356	1,29

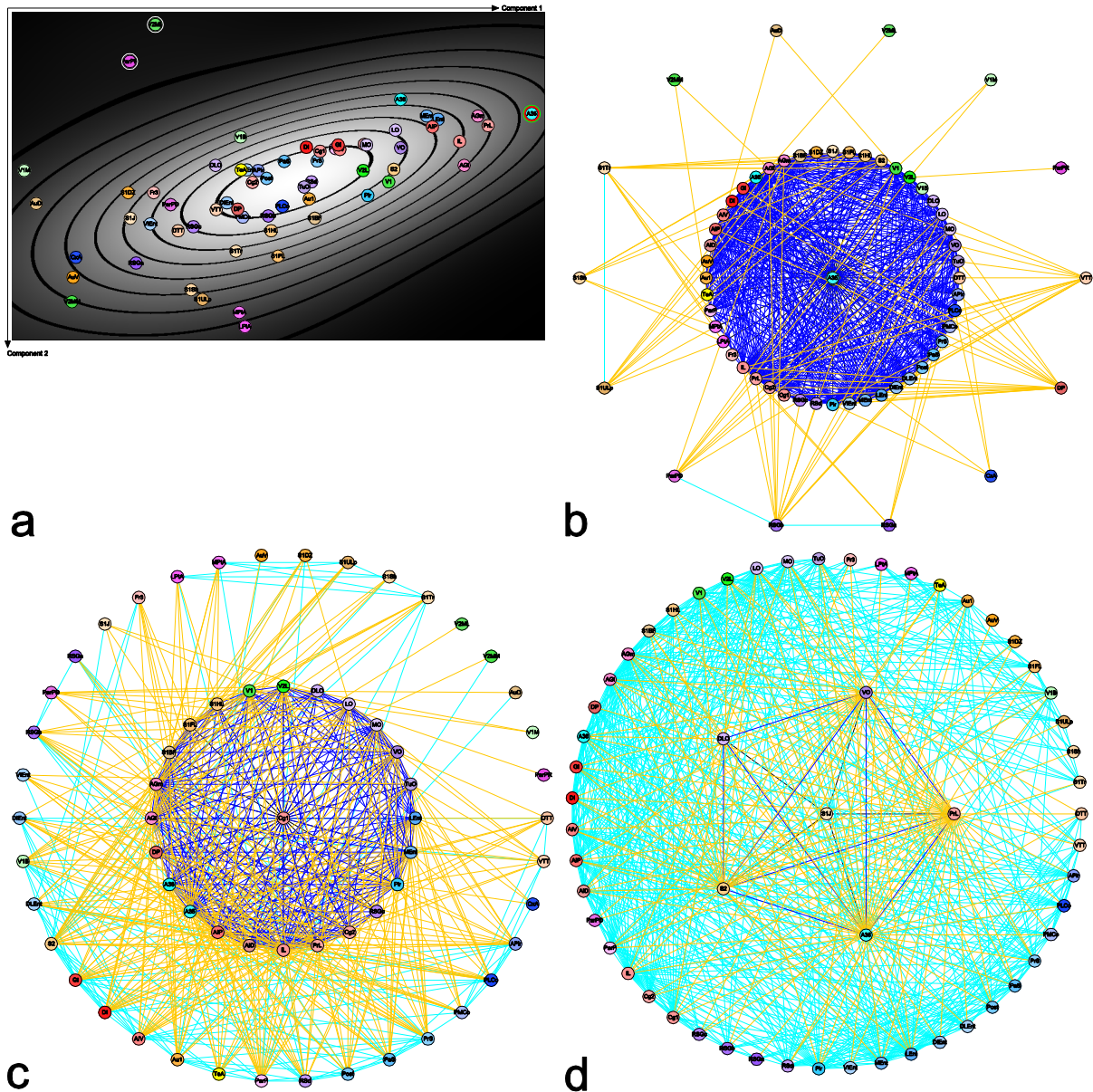
Der  $DG_{ALL}$ -Wert bildet die Summe aus den Afferenzen und Efferenzen des jeweiligen Kerngebiets. Der Average neighbor degree ( $AvgDG_{nb}$ ) beschreibt die durchschnittliche Anzahl an Nachbarknoten. Der Quotient aus der Anzahl der Kanten zwischen allen Nachbarn und der maximal möglichen Anzahl berechnet 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 (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 ca. 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 34a** 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.

Der perirhinale Kortex besitzt die meisten Verbindungen im C1-Netzwerk (**Abbildung 34b**) und hat eine besonders große erste Komponente in der PCA. Daher bestehen für dieses Gebiet sehr viele direkte Verbindungen zu anderen Gebieten des C1-Netzwerkes und deutlich weniger indirekte Verbindungen zu indirekten Nachbarn (Gebiete, die nur über eine Zwischenstation erreichbar sind). Cg1 hingegen hat ungefähr gleich viele direkte als auch indirekte Verbindungen und es existieren mehr Verbin-

dungen zwischen den indirekten Nachbarn von Cg1 (**Abbildung 34c**). S1J hat wenige direkte Nachbarn, aber dafür existieren umso dichtere Verbindungen zwischen den indirekten Nachbarn (**Abbildung 34d**).

Weitere Gebiete, die besonders zahlreiche Verbindungen aufweisen und damit die obersten Ränge der meisten lokalen Parameter einnehmen, sind der prelimbische Kortex, infralimbische Kortex, motorische Gebiete und entorhinale Gebiete. Alle diese Gebiete besitzen eine relativ große erste Komponente in der PCA und damit trägt der Parameter der Input und Output Verbindungssumme ( $DG_{All}$ ) am stärksten zur ersten Komponente bei.



**Abbildung 34:** Graphische Visualisierung der Principal-component-analysis des C1-Netzwerkes. Die x-Achse (Zeile eins der **Tabelle 9** zeigt von links nach rechts ansteigende Werte). In der y-Achse werden von oben nach unten ansteigende Werte (Zeile 2 der **Tabelle 9** abgebildet). a) PCA-Ebene mit Achsenbezeichnungen von Komponente 1 und 2. b) Verhältnis von Gebietsparametern zum perirhinalen Kortex (Kreis in der Mitte). c) Cg1 als zentrales Gebiet. d) S1J als zentrales Gebiet.



len Verbindungen gelegt, da kortikale kontralaterale Verbindungen ein wesentlicher Bestandteil funktioneller Kontrollprozesse sind. Die Kombination von ipsilateraler mit kontralateraler Konnektivität wird speziell in Parametern, welche die Lateralität quantifizieren sichtbar.

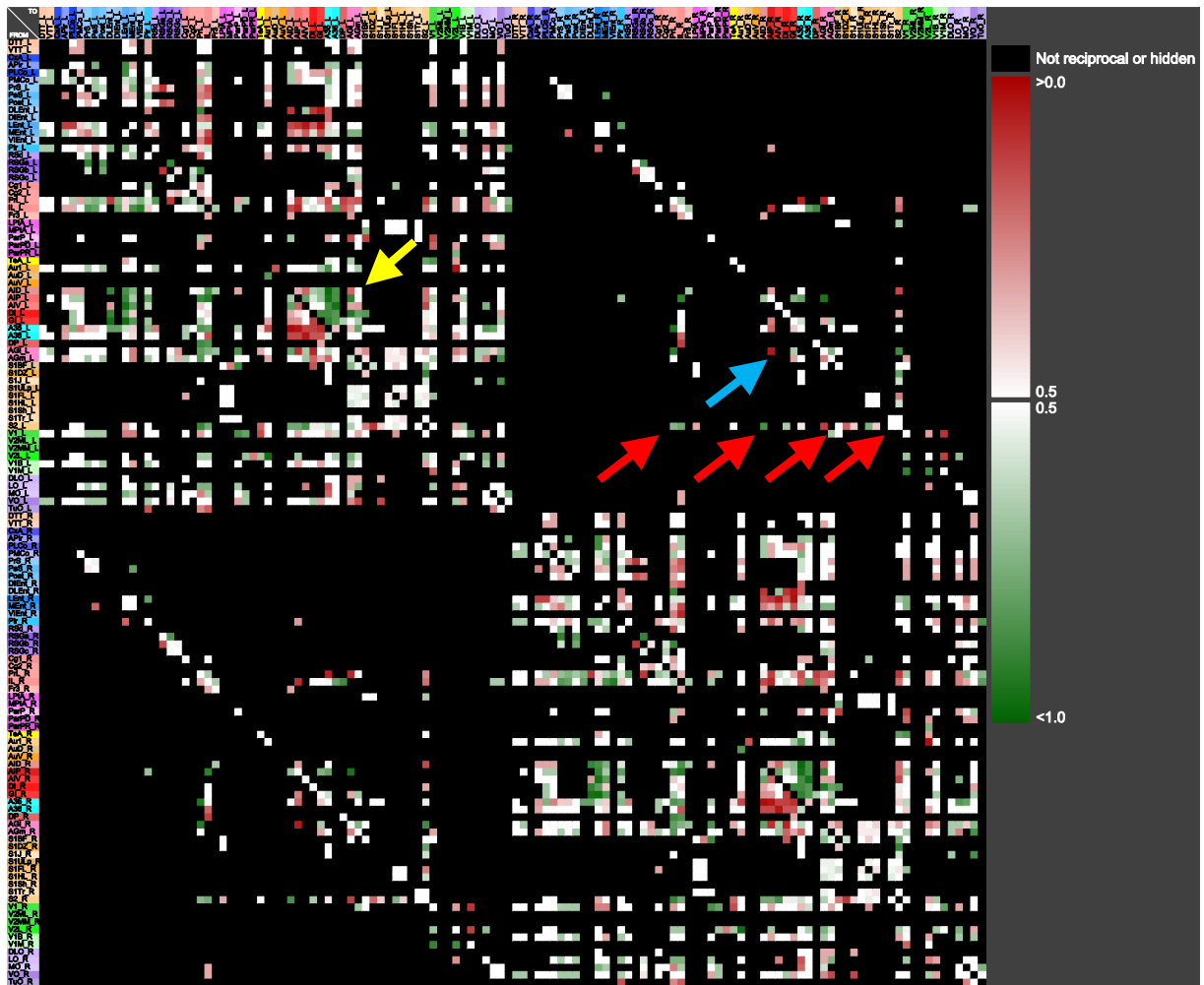
### 3.4.1 Konnektivitätsmatrizen

Aus der Adjazenzmatrix des bilateralen C1-Netzwerkes in **Abbildung 36** geht hervor, dass unilaterale Verbindungen häufiger auftreten und größere mittlere Gewichte aufweisen als kontralaterale Verbindungen. Nebendiagonalen deuten auf Verbindungskonzentrationen zwischen gleichen Gebieten der linken und rechten Hemisphäre hin und sind in der bilateralen C1-Matrix sichtbar. Aber auch die Verbindungshäufigkeiten um die Hauptdiagonale und somit Verbindungen zwischen Gebieten der gleichen Hemisphäre zeigen größere Werte. Speziell um insuläre Regionen, A35 und A36 findet sich ein auffallend dichter Verbindungsbereich in der Adjazenzmatrix.

Die Distanzmatrix ist im Anhang dieser Arbeit abgebildet (**Abbildung 55**). Nicht alle Gebiete können von allen anderen Regionen des bilateralen C1-Netzwerkes erreicht werden. Die maximale Distanz beträgt 6. Die erweiterte Distanzenmatrix (**Abbildung 56**) wurde ebenfalls für das unilaterale C1-Netzwerk berechnet ( $F2=0,0037$ ). In dieser Matrixdarstellung zeigen sich die Unterschiede der Verbindungen über größere Bereiche der Matrix. Räumlich und graphentheoretisch dichte Regionen der linken Hemisphäre liegen größtenteils in den beiden unteren Klassen bzw. Farbkodierungen. Die mittleren Verbindungsgewichte der direkten Verbindungen und Verbindungen zwischen Unterbaumregionen sind im Abbildungsanhang vergleichend in **Abbildung 54** zusammengestellt. Hierzu wurde auch eine Validitätsanalyse in Matrixform hinzugefügt, um die Zuverlässigkeit bestimmter Verbindungen beurteilen zu können (**Abbildung 53**). Des Weiteren wurden die Communicability (**Abbildung 57**) und GTOM-Matrizen (**Abbildung 58**) in dem Abbildungsanhang platziert.

Außerdem wurden die reziproken Verbindungen im bilateralen C1-Netzwerk gezielt herausgefiltert und in einer farbkodierten Reziprozitätsmatrix dargestellt (**Abbildung 37**). Dichtere Verbindungshäufungen mit größeren Reziprozitätswerten finden sich für insuläre Gebiete sowie kontralaterale Verbindungen des visuellen, des motorischen Systems und der insulären Regionen.





**Abbildung 37:** Reziprozitätsmatrix des bilateralen C1-Netzwerkes. Gelber Pfeil: reziproke Verbindungen insulärer Gebiete. Roter Pfeil: reziproke Verbindungen visueller Gebiete. Blauer Pfeil: reziproke Verbindungen kontralateraler motorischer und insulärer Gebiete.

### 3.4.2 Globale Konnektivitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes

Für die Berechnung der globalen Parameter liegen 126 Gebiete mit 2450 Verbindungen zugrunde, von denen 508 kontralateral verlaufen (**Abbildung 38**). Die Liniendichte von ca. 15,5% besagt, dass etwas mehr als 1/7 aller möglichen Verbindungen im bilateralen C1-Netzwerk realisiert wurden. Der mittlere Grad bzw. die Valenz beträgt ca. 38,9, womit jedes Gebiet durchschnittlich ungefähr 39 Verbindungen aufweist.

Im Vergleich zum unilateralen C1-Netzwerk ist die durchschnittliche Pfadlänge beim bilateralen C1-Netzwerk mit  $\approx 2,1$  lediglich um  $\approx 0,2$  Kanten größer. Der mittlere Clusterkoeffizient unterscheidet sich mit 0,529 kaum vom unilateralen C1-Netzwerk. Der Fehlerwert  $\Delta$  mit 0,7 der Scale-Free Eigenschaft ist gleich groß wie bei dem unilateralen C1-Netzwerk. Der Small-Worldness Parameter ist deutlich erhöht (unilateral: 2,249, bilateral: 3,111).

Dies spricht für eine lokal größere Anzahl von verbundenen Gebieten. Die Modularität beträgt 0,318 und ist damit fast doppelt so groß wie bei dem unilateralen C1-Netzwerk (0,191).

Nodes	Edges	Self-references	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Contralateral	Avg_DG	Line density	Cy	CyC	Avg_HD	
126	2450	80	971	971	508	38.889	15,556%	2405	0,151	12,4	
Collat Source IPSI		Collat Source CONTRA		Collat Target IPSI		Collat Target CONTRA		Collat complete		Paths complete	
7		7		2		2		0		0	
Randomizations <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 <input checked="" type="checkbox"/> Reciprocal											
Number 1000		1000		1000		1000		1000		1000	
Parameter 0.2		β		1.0		β					
Name	Real network	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring	Reciprocal			
Isolated nodes	0	0	0	8	1,558	0	0	0			
Connected components	1	1	1	1	1,001	1	1	1			
Reciprocal edges	862	190.443	654.317	488.926	536.595	624.653	411.418	862			
Heterogeneity	0,724	0,145	0,071	0,646	0,666	0,493	0,724	0,724			
Degree distribution entropy	3,765	3,015	2,372	3,554	4,091	3,626	3,765	3,765			
Diameter	4	3	3,025	3,012	4,172	4,024	4,289	4,384			
Average path length	2,08	1,885	2,069	1,888	1,997	2,157	1,991	1,998			
Average path length - Selfr...	1,367	1,382	1,365	1,355	1,443	1,365	1,486	1,137			
Centrality	0,364	0,11	0,055	0,374	0,373	0,218	0,438	0,387			
Central point dominance	0,888	0,497	0,484	0,863	0,859	0,627	0,881	0,882			
Average subgraph centrality	52146771078,343	4205254,446	4680102,603	8710353610,082	35288247123,592	3526119800,103	35392271969,372	45209552424,922			
Average cluster coefficient	0,529	0,156	0,378	0,283	0,311	0,38	0,348	0,333			
Average flow coefficient	0,539	0,294	0,597	0,346	0,362	0,549	0,324	0,523			
Small-worldness	3,08	1	2,212	1,836	1,887	2,136	2,12	2,021			
Modularity	0,318	0,116	0,394	0,105	0,103	0,316	0,094	0,12			
Transitivity	0,433	0,155	0,439	0,296	0,317	0,393	0,321	0,319			
Global Efficiency	0,516	0,571	0,54	0,509	0,528	0,526	0,53	0,529			
Harmonic mean	1,937	1,751	1,851	1,963	1,896	1,9	1,888	1,891			
Vulnerability	0,018	0,002	0,002	0,008	0,013	0,007	0,018	0,019			
Local Efficiency	0,739	0,509	0,605	0,575	0,589	0,681	0,625	0,595			
Directed assortativity coeff...	-0,116	-0,008	0,002	-0,055	-0,076	0,275	-0,155	-0,152			
Cyclic coefficient	0,138	0,13	0,141	0,129	0,133	0,141	0,132	0,13			
Average search information	7,182	6,745	7,371	6,038	6,796	7,668	6,778	6,882			
Knotty-centredness	0,469	0,048	0,044	0,478	0,348	0,476	0,419	0,421			
Scale-Free property	Δ=0.7 γ=0.06 α=0.02	Δ=2.2 γ=1.23 α=2.51	Δ=4 γ=-1.72 α=0	Δ=0.9 γ=0.85 α=0.38	Δ=0.6 γ=0.14 α=0.02	Δ=0.8 γ=0.98 α=0.69	Δ=0.7 γ=0.06 α=0.02	Δ=0.7 γ=0.06 α=0.02	Δ=0.7 γ=0.06 α=0.02		
Exponential approximation	Δ=0.7 γ=339.9 α=0.02	Δ=2.2 γ=25.99 α=0.13	Δ=4 γ=-28.46 α=0.01	Δ=0.9 γ=63.86 α=0.03	Δ=0.6 γ=188.93 α=0.02	Δ=0.8 γ=52.52 α=0.04	Δ=0.7 γ=339.9 α=0.02	Δ=0.7 γ=339.9 α=0.02	Δ=0.7 γ=339.9 α=0.02		

Abbildung 38: Globale Parameter des realen bilateralen C1-Netzwerkes und 7 unterschiedlicher Zufallsnetzwerken in 1000 Randomisierungen.

Die Modularitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes ergab 4 Module (Abbildung 39). Den beiden größten Modulen wurden gleiche Regionen unterschiedlicher Hemisphären zugeordnet, da die Verbindungen zwischen diesen Regionen innerhalb eines Moduls zahlreicher sind, als zwischen den Modulen. Die übrigen beiden Module 2 und 3 beinhalten aber Regionen aus beiden Hemisphären, die jedoch nur kortikale oder thalamische Zugehörigkeit haben. Auffallend ist die Häufung von somatosensorischen Regionen beider Hemisphären in Modul 3.

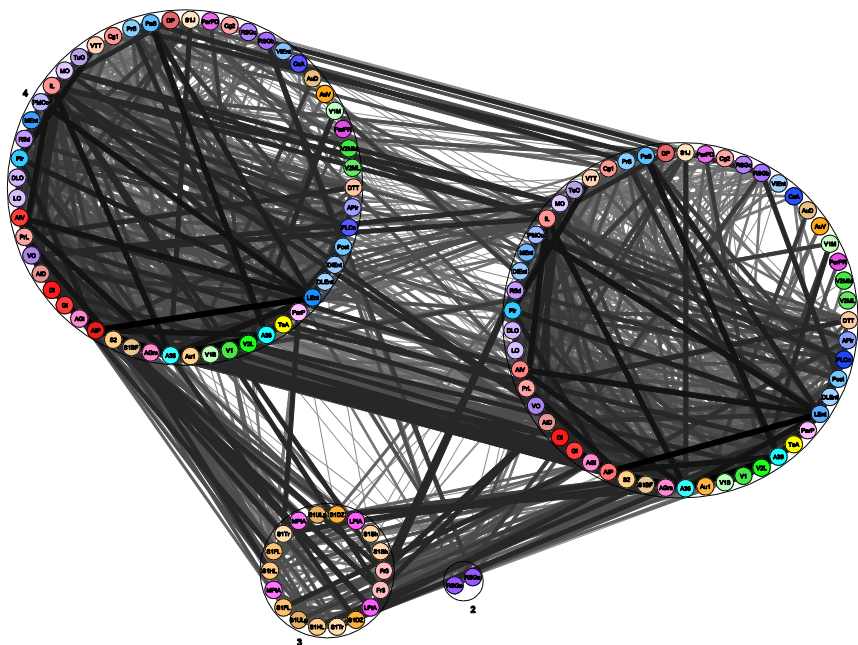


Abbildung 39: Modularitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes unter Berücksichtigung der Verbindungsgewichte. Die Module sind von 1-4 bezeichnet (s. Text).



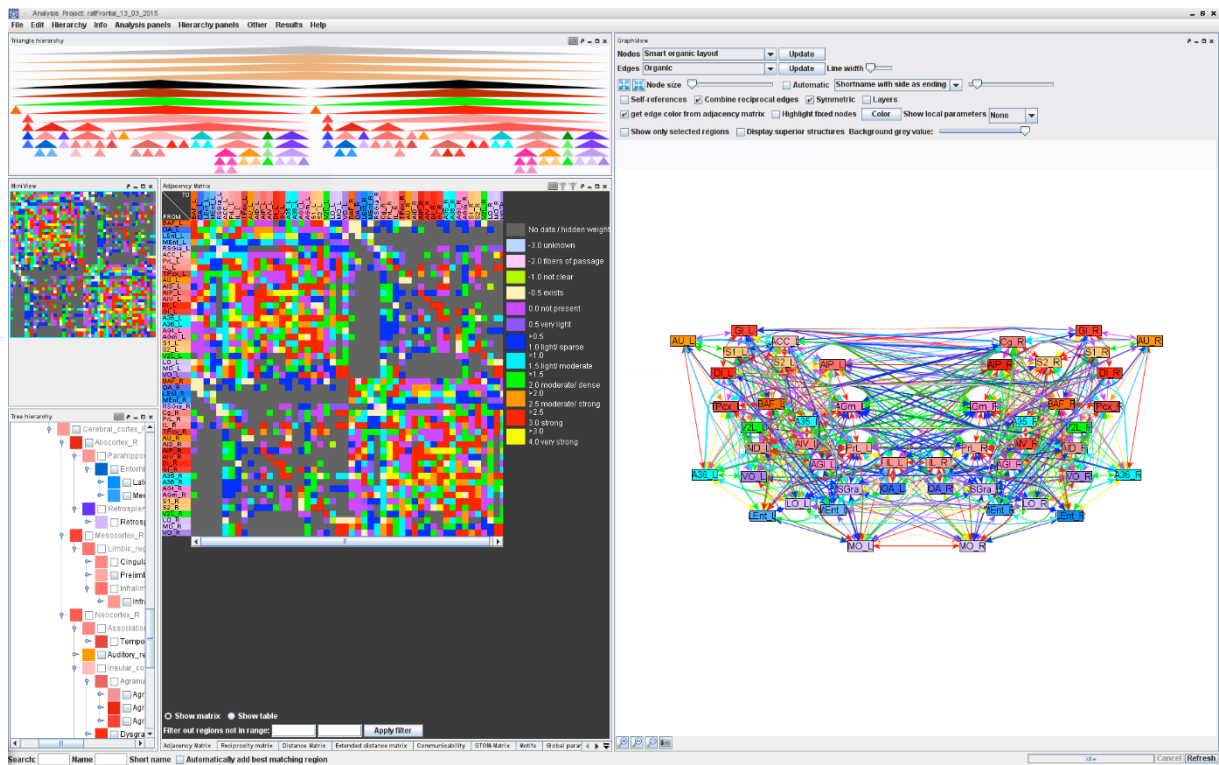
### 3.4.3 Lokale Konnektivitätsanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes

Sämtliche lokale Parameter der 63 links- und 63 rechtshemisphärischen Regionen des bilateralen C1-Netzwerkes wurden berechnet und im Tabellenanhang in **Tabelle 15** bis **Tabelle 17** zusammengefasst. Die lokale Parametertabelle wurde bezüglich der Gesamtzahl der Verbindungen pro Region ( $DG_{All}$ ) absteigend sortiert. Die meisten Verbindungen besitzt der perirhinale Kortex (119), der infralimbische Kortex (113) und der mediale agranuläre prefrontale Kortex sowie der prelimbische Kortex (97). Im bilateralen C1-Netzwerk hat der AGI (primärer motorischer Kortex) den kleinsten Shapley-Wert (-0,775), aber liegt auf Rang 9 bei Sortierung der Verbindungsanzahlen. Der Shapley-Wert ist ein Maß für die Bedeutung einer Region im Netzwerk, wie auch die Eigenvektorzentralität (EC), die jedoch für den perirhinalen Kortex maximal ist (1), gefolgt vom infralimbisch und lateralen agranulär prefrontalen Kortex. Zentralitätsmaße und Bedeutungsmaße weisen Variabilitäten auf, so dass eine Region mit einer maximalen Anzahl von Verbindungen in einem Netzwerk nicht notwendigerweise immer den ersten Rang der Zentralitätsmaße oder Bedeutungsmaße zukommt.

Die Verbindungslateralität wurde mit der Gesamtzahl der Verbindungen, Outputs, Inputs und Reziprozitäten pro Gebiet untersucht. Werte die größer als 0,5 und kleiner 1 sind, bedeuten eine größere Anzahl von ipsilateralen als kontralateralen Verbindungen und ein Wert kleiner oder gleich 0,5 und größer 0 bedeutet eine größere Anzahl von kontralateralen als ipsilateralen Verbindungen. Beträgt der Wert genau 1, so sind ipsi- und kontralaterale Verbindungen pro Region gleich häufig. Stärker ausgeprägte kontralaterale Verbindungen weisen die monokulare Area des primär visuellen Kortex auf, sowie die Area 3 des frontalen Kortex. Besonders große ipsilaterale Werte finden sich für die Area 2 des cingulären Kortex, den ektorhinalen Kortex sowie den dorsalen intermedialen entorhinalen Kortex. Die Kontralateralität reziproker Verbindungen ist besonders stark bei der dysgranulären Region des primär somatosensorischen Kortex, monokularen Area des primär visuellen Kortex und wieder der Area 3 des frontalen Kortex ausgeprägt. Am stärksten findet sich ipsilaterale Reziprozität für den ektorhinalen Kortex, den ventralen Teil des agranulär insulären Kortex sowie der posterioren Area des parietalen Kortex.

Auch die *Hubness* oder *hub centrality* ist maximal für den perirhinalen Kortex, gefolgt von dem infralimbischen Kortex und dem lateralen agranulären prefrontalen Kortex, wobei sich diese Rangfolge der Regionen für das Maß *Authoritativeness* oder *authority centrality* (Kleinberg 1999) wieder ändert: die stärkste *Authoritativeness* besitzt der mediale agranuläre prefrontale Kortex gefolgt vom infralimbischen und prelimbischen Kortex. Regionen, wie der mediale agranuläre prefrontale Kortex, 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 2010). Aus dem Vergleich der lokalen Parameter des unilateralen und bilateralen C1-Netzwerkes geht hervor, dass der infralimbische und laterale agranuläre

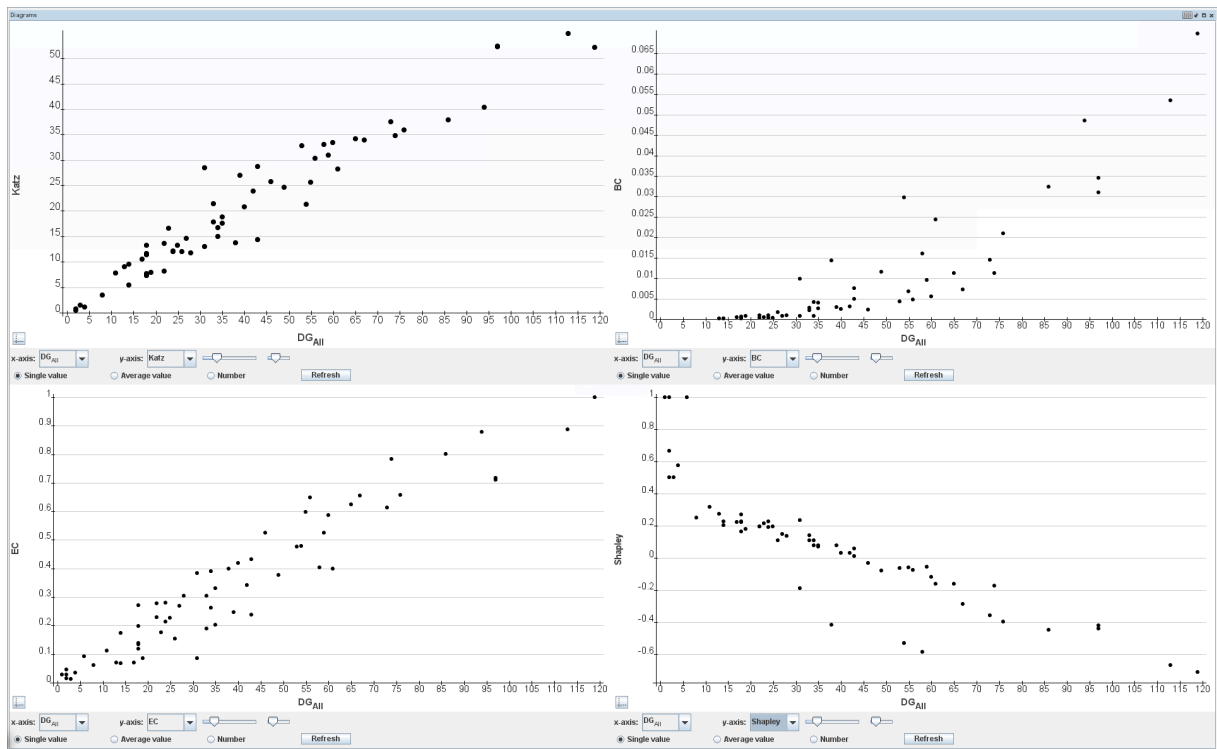
re präfrontale Kortex eine deutlich größere Bedeutung in dem bilateralen Netzwerk einnehmen. Werden alle Regionen mit weniger als 50 Verbindungen aus dem bilateralen C1-Netzwerk entfernt, existiert noch eine Zusammenhangskomponente mit massiver Konnektivität (60% Liniendichte), die in **Abbildung 40** wiedergegeben ist. Somit ergibt sich, dass Regionen die zahlreiche Verbindungen haben, auch untereinander besonders intensiv verbunden sind.



**Abbildung 40:** Das bilaterale C1-Netzwerk nach Entfernung aller Gebiete mit weniger als 50 Verbindungen.

### 3.4.4 Verteilung lokaler Parameter im bilateralen C1-Netzwerk

Die Verteilung von Katz-Indices, Betweenness-Zentralitäten, Eigenvektor-Zentralitäten und Shapley-Werten in Abhängigkeit von Degree All-Werten ( $DG_{All}$ ) ist in **Abbildung 41** wiedergegeben. Die Verteilungen ähneln denen des unilateralen C1-Netzwerkes (**Abbildung 29** bis **Abbildung 32**). 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 C1-Netzwerk, als auch für das doppelt so große bilaterale C1-Netzwerk.



**Abbildung 41:** 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 C1-Netzwerkes

Die *Motivanalyse* des bilateralen Netzwerkes von C1 wurde mit der Rewiring Randomisierung durchgeführt. Zum einen erfolgte eine Rewiring Randomisierung mit Konstanthaltung der reziproken Verbindungen, so dass in jedem randomisierten Netzwerk die gleiche Anzahl reziproker Kanten vorkommt, wie im Originalnetzwerk (**Abbildung 42**). Das Originalnetzwerk besteht aus 868 reziproken Verbindungen, die sich jeweils aus zwei Verbindungen zusammensetzen (insgesamt ist das Netzwerk aus 2462 Kanten aufgebaut). Dies bedeutet, dass 1736 Verbindungen von 2462 Verbindungen an der Bildung reziproker Kanten beteiligt sind, also ca. 70% der Verbindungen sind reziprok. Zum anderen wurden unabhängig von der Anzahl reziproker Verbindungen Rewiring Randomisierungen durchgeführt (**Abbildung 43**). Beide Randomisierungsverfahren wurden 1000 Mal wiederholt. Wie auch bei der Motivanalyse des unilateralen C1-Netzwerkes werden 22 verschiedene Motivvarianten (**Abbildung 33**) betrachtet.

Ein offensichtlicher Unterschied in der Häufigkeit von Motiv *syC* besteht zwischen den beiden Randomisierungsarten und des signifikant häufigeren Auftretens im Originalnetzwerk. Es ist zugleich das einzige Motiv, welches häufiger im Originalnetzwerk exprimiert ist, als alle anderen untersuchten Motive. Interessant ist, dass dieses Motiv auch im unilateralen C1-Netzwerk häufiger im Originalnetzwerk als in randomisierten Netzwerken gefunden wurde (**Abbildung 33**) und somit das gehäufte Auftreten dieses Motives unabhängig von der Lateralität ist. Die reziproken Motivketten *r4ca* und *r5ca* sind deutlich seltener im Originalnetzwerk, als im Fall der rewiring Randomisierungen mit Konstanthaltung der reziproken Kanten, anzutreffen. Zirkuläre Motive ohne reziproke Verbindungen treten im Originalnetzwerk seltener auf, als in einfachen rewiring Randomisierungen. Dafür finden sich bei

einfachen rewiring Randomisierungen im Originalnetzwerk häufiger kettenförmige Motive mit reziproken Kanten.

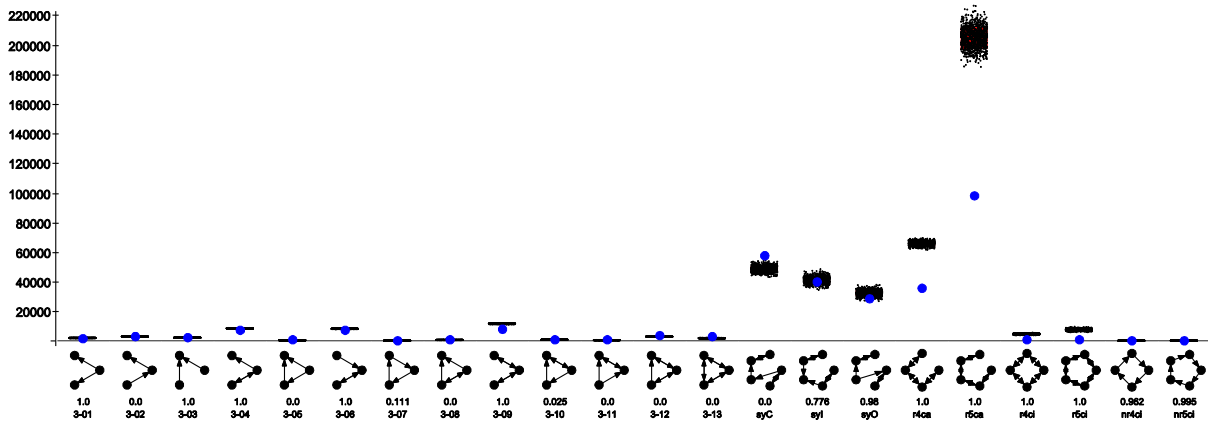


Abbildung 42: Motivanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes mit 1000 reziproken rewiring Randomisierungen.

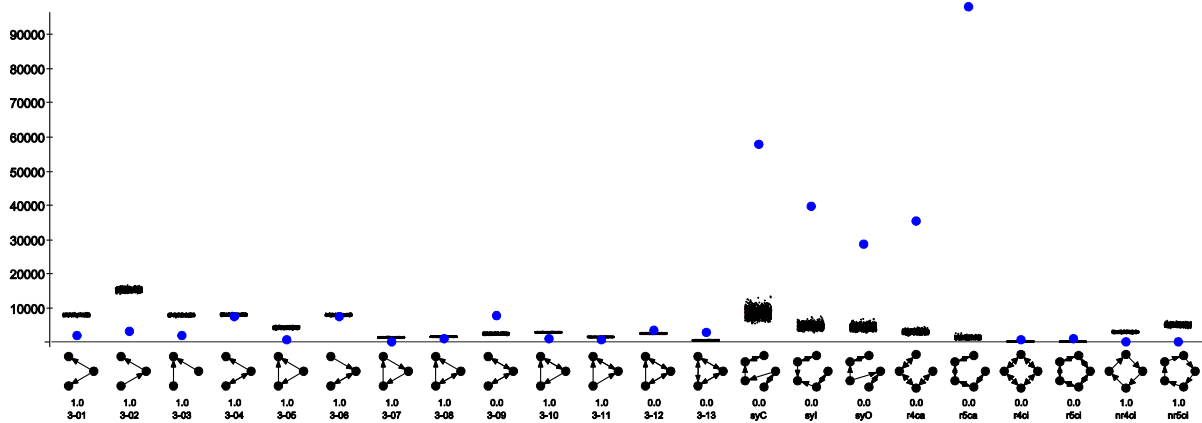


Abbildung 43: Motiv-Häufigkeiten des bilateralen C1-Netzwerkes mit 1000 einfachen rewiring Randomisierung ohne Erhaltung der Anzahl reziproker Verbindungen wie im Originalnetzwerk.

Die Häufigkeiten der Beteiligung an Motiven im bilateralen C1-Netzwerk ist in **Tabelle 19** wiedergegeben. Das laterale Gebiet des sekundären visuellen Kortex weist die häufigsten Beteiligungen (6494) an der Bildung des syC-Motives auf, gefolgt vom primären visuellen Kortex (5387) und dem Presubiculum (5280).

### 3.4.6 Zyklenanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes

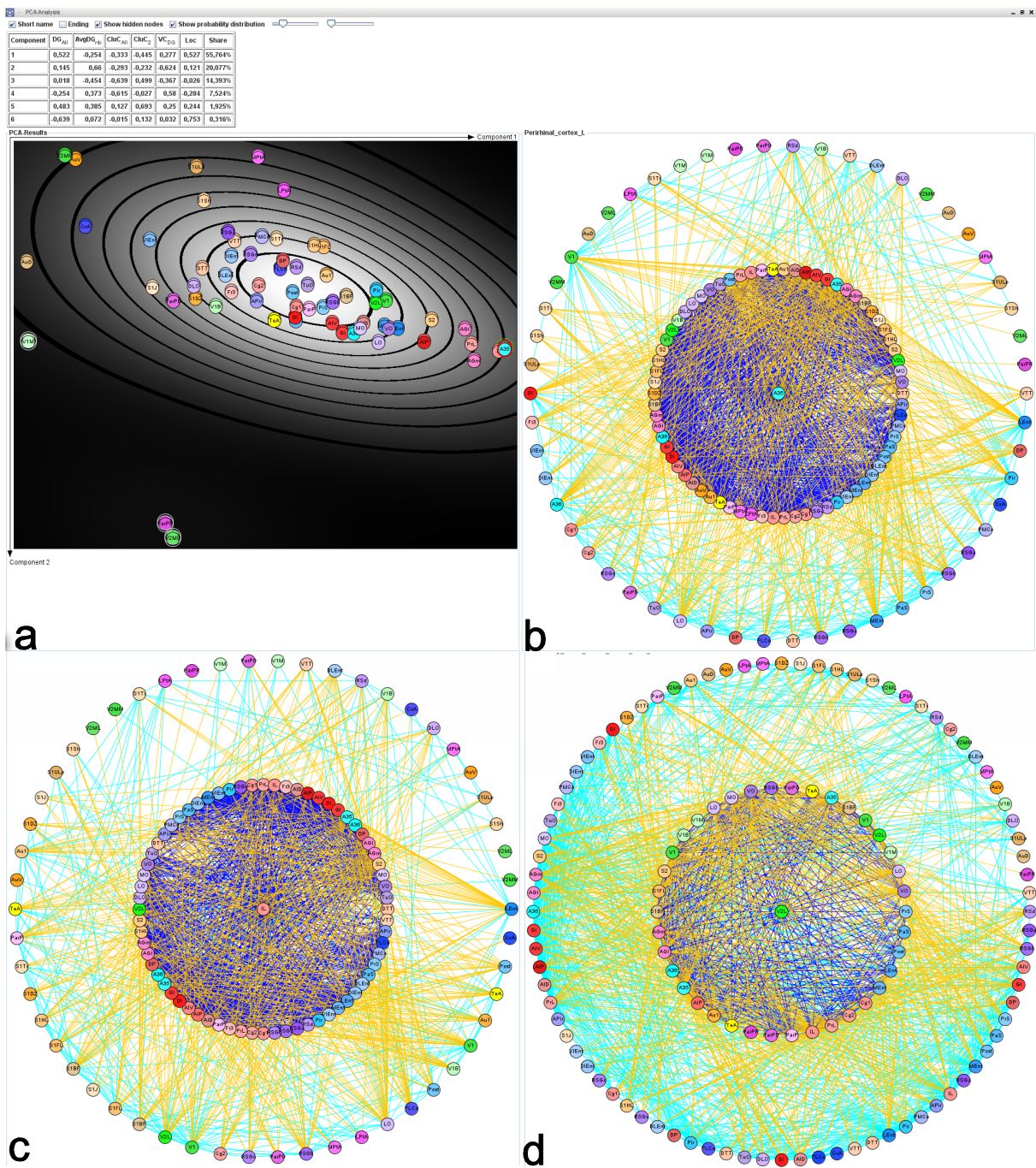
Die Zyklenanalyse (siehe Anhang **Tabelle 18**) des bilateralen C1-Netzwerkes zeigt stets symmetrische Häufigkeiten für links- und korrespondierende rechtshemisphärische Gebiete. Hemisphärische Asymmetrien der Zyklen wurden nicht gefunden. Die Häufigkeit von Gebietspassagen in Zyklen nimmt mit zunehmender Zyklusgröße zu. Ist eine Region besonders häufig in zyklischen Verbindungen präsent, so spricht dies für eine entsprechende Bedeutung des Gebietes bzgl. zyklischer Verbindungen und der Integration zyklischer Verbindungen über dieses spezielle Gebiet in das C1-Netzwerk. Der perirhinale Kortex, infralimbische Kortex und der prelimbische Kortex sind am häufigsten in zyklischen Verbindungen integriert. Danach folgen der sekundäre und primäre motorische Kortex sowie der sekundäre

somatosensorische Kortex. Das mediodorsale Untergebiet des sekundären visuellen Kortex ist besonders selten in zyklische Verbindungen eingebunden.

### 3.4.7 Hauptkomponentenanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes

Die Hauptkomponentenanalyse (PCA) wurde für die sechs lokalen Parameter  $DG_{All}$ ,  $AvgDG_{nb}$ ,  $Clu-C_{All}$ ,  $CluC_2$ ,  $VC_{DG}$  und  $Loc$  des bilateralen C1-Netzwerkes durchgeführt (**Abbildung 44a**). Die Dichte der C1-Regionen in der PCA-Ebene wurden mit Grauwerten kodiert und ergibt ein konzentrisches Muster. Die erste Komponente wird vor allem durch den Parameter Lokalität ( $Loc$ ) mit 0,527 bestimmt und die zweite Komponente durch den Parameter mittlerer Knotengrad ( $AvgDG_{nb}$ ).

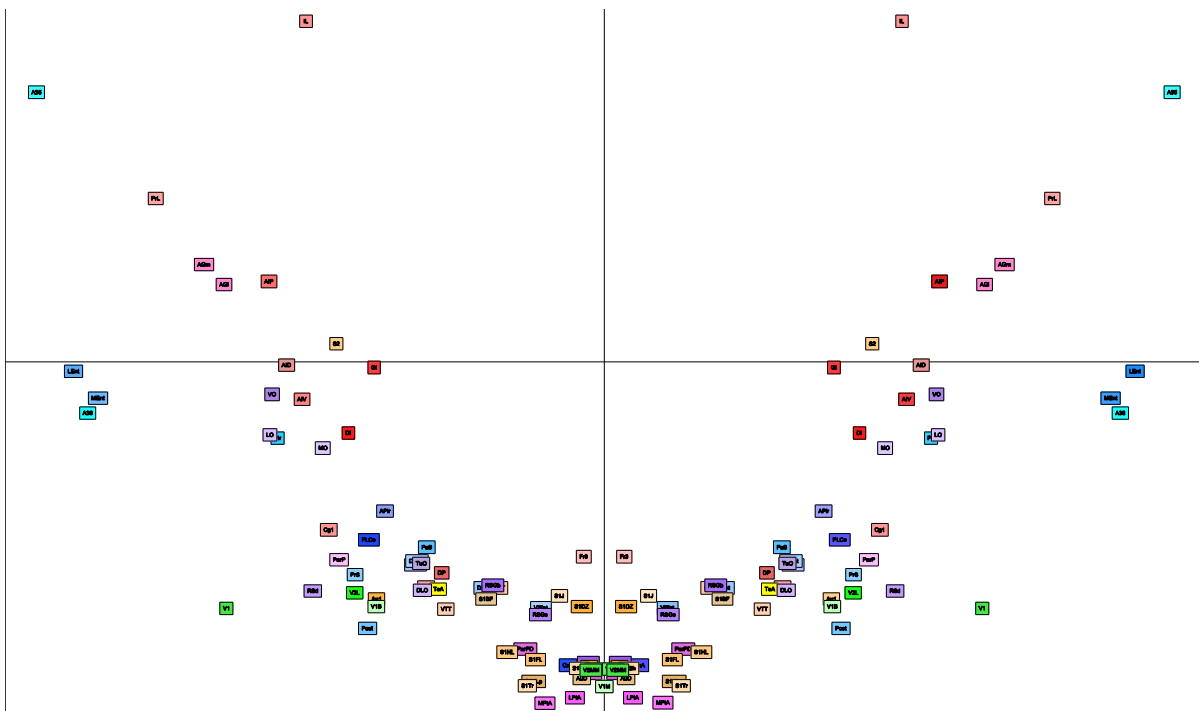
In der PCA-Ebene in **Abbildung 44a** sind die rechtshemisphärischen Gebiete im Vordergrund gezeigt und als Kreissegment dahinter die linkshemisphärischen. Der perirhinale Kortex (A35) hat eine besonders stark ausgeprägte erste Komponente mit einer großen Anzahl direkter Nachbarn, die intensiv untereinander verbunden sind (**Abbildung 44b**). Eine vergleichbare Verteilung von direkten Nachbarn und Verbindungen zeigt auch der infralimbische Kortex (IL), der in der PCA direkt neben A35 liegt (**Abbildung 44c**). Eine weniger dichte Konnektivität wurde für das laterale Gebiet des sekundären visuellen Kortex (V2L) gefunden (**Abbildung 44d**). Dieses Gebiet weist eine besonders große Beteiligung an dem signifikanten syC Motifs auf und gehört aufgrund der PCA auch zu den Gebieten, mit dichten Verbindungen zwischen direkten Nachbarn von V2L. Gebiete, die im Zentrum der PCA Ebene liegen und damit ähnlich starke Ausprägungen der ersten und zweiten Komponente aufweisen, sind beispielsweise cinguläre, insuläre und retrospleniale Gebiete.



**Abbildung 44:** Hauptkomponentenanalyse (PCA) des bilateralen C1-Netzwerkes. Rechtshemiphrische Gebiete sind im Vordergrund dargestellt und linkshemiphrische 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. a) Tabelle der lokalen Parameter und Anordnung der Gebiete in der PCA-Ebene. b) Der perirhinaler Kortex wurde als zentrales Gebiet ausgewählt und hat eine maximale erste Komponente. c) Infralimbischer Kortex. d) Lateraler sekundärer visueller Kortex.

### 3.4.8 Metrische multidimensionale Skalierung des bilateralen C1-Netzwerkes

Die Ähnlichkeiten der Verbindungen der Regionen im bilateralen C1-Netzwerk sind mit der metrischen multidimensionalen Analyse (MDS) untersucht worden (**Abbildung 45**). Regionen mit ähnlichen Verbindungen liegen hier dicht zusammen. Beispielsweise sind LEnt und MEnt dicht neben A36 gelegen. Auch AGm und AGl liegen dichter zusammen. Das Gleiche gilt für die visuellen Regionen V1, V2L und V1B. Allerdings zeigen V2MM und V1M hierzu Abweichungen. Somatosensorische Regionen S2BF, S1J, S1DZ, S1HK, S1FL und S1Tr liegen ebenfalls verhältnismäßig dicht zusammen, aber S2 liegt in einem ganz anderen Bereich. Insuläre Regionen und orbitale Regionen weisen ebenfalls deutliche Ähnlichkeiten auf.



**Abbildung 45:** MDS des bilateralen C1-Netzwerkes. Die links-hemisphärischen Regionen sind auf der linken Seite des Diagramms angeordnet.

### 3.4.9 Verbindungsmuster der Regionen des bilateralen C1-Netzwerkes

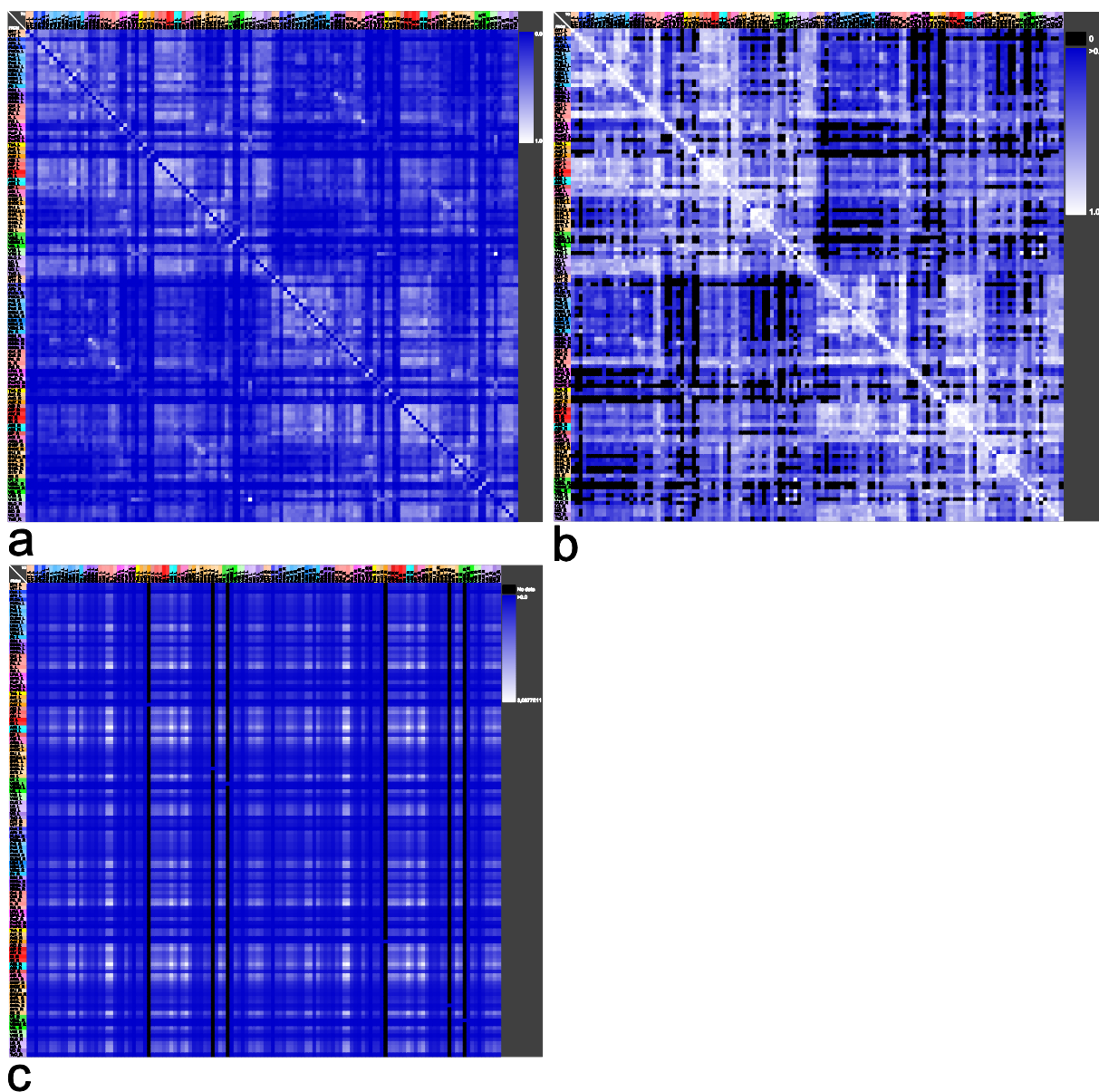
Ähnliche Muster von Inputs und Outputs von zwei Regionen lassen sich mit Hilfe des *Connectivity Matching Index (CMI)* in Form der  $CMI_{all}$  Matrix vergleichen (**Abbildung 46a**). Die Verbindungen von Gebieten innerhalb einer Hemisphäre haben hellere Blautöne und größere  $CMI_{all}$  Werte, womit Inputs und Outputs zweier Regionen der gleichen Hemisphäre (z.B. LEnt\_L und MEnt\_L: 0,8784) ähnlicher sind, als die gleicher Regionen in unterschiedlichen Hemisphären (z.B. LEnt\_L und MEnt\_R: 0,1892). Ein maximaler Wert von 1 wurde für das links- und rechtshemisphärische monookuläre Rindengebiet, primary visual cortex monocular part gefunden. Dieses liegt auf der Nebendiagonalen kontralateraler Gebietspaare, auf der sich auch ein größerer Wert für frontal cortex area 3 (0,7619) und retrosplenial granular cortex a region (0,8) befindet.

Die Verbindungen eines Knotens zu direkten und weiter entfernten Nachbarn, lassen 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 46b**). 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. DIEnt\_L und PrL\_L: 1,0) ähnlicher sind als die gleicher Regionen in unterschiedlichen Hemisphären (z.B. DIEnt\_L und PrL\_R: 0,5625).

Matrix-Bereiche mit erhöhten GTOM Werten sind für intrahemisphärische entorhinale und parahippokampale Gebiete erkennbar. Ferner fällt ein Bereich mit größeren GTOM-Werten um die insulären und parahippokampalen Gebiete auf. Schließlich sind erhöhte GTOM-Werte von orbitalen Regionen mit entorhinalen und insulären Gebieten erkennbar. Die höchsten GTOM Werte lassen intrahemisphärisch um Ursprungs- und Zielgebiete, die zum selben System gehören, finden: parahippokampale, insuläre, somatosensorische und orbitale Kortexareale, also Gebiete, die um die Hauptdiagonale der GTOM-Matrix lokalisiert sind.

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 46c**. Besonders große Communicability-Werte finden sich zwischen insulären Gebieten, sowie insulären und parahippokampalen Regionen. Für die Input-Spalten der somatosensorischen Gebiete sind die Communicability Werte relativ klein, da relativ wenige Wege durch die somatosensorischen „Endstationen“ verlaufen.





**Abbildung 46:** Unterschiedliche Verbindungs-Matrizen des bilateralen C1-Netzwerkes. a) Connectivity matching Matrix für Inputs und Outputs (CMI<sub>All</sub>). b) Generalized topological overlapping measure (GTOM) Matrix. c) Communicability Matrix.

### 3.5 Analyse des laminären kortikalen-Netzwerkes C2

Das laminäre C2-Netzwerk besteht aus zytoarchitektonischen Schichten der C1-Regionen, über die Verbindungsinformationen verfügbar sind. Es bietet eine relativ vollständige Zusammenstellung auf einer nicht zu detaillierten Gebietsunterteilung von Regionen, die intrakortikale Inputs und Outputs besitzen. Feinere Teilgebiete in Form von Neuronenpopulationen und einzelnen Neuronen sind teilweise auf der kortikalen Ebene verfügbar, allerdings existieren hier nur sehr wenige Verbindungsinformationen über alle Regionen.

Die zytoarchitektonischen Schichten sind Teile der C1-Regionen und liegen somit in der Hierarchie „unter“ den C1-Regionen. Werden alle C1-Regionen systematisch bis zu ihren einzelnen zytoarchitektonischen Schichten erweitert, so werden 90 Schichten sichtbar, zu denen keine Verbindungsinforma-

tionen verfügbar sind (siehe Anhang **Abbildung 59a**) und zudem 7 Zusammenhangskomponenten (nicht zusammenhängende Netzwerke).

Werden danach alle 90 Gebiete entfernt, die keine intrakortikalen Verbindungen aufweisen, verbleibt eine kondensierte Matrix, die eine Zusammenhangskomponente des C2-Netzwerkes kodiert (siehe Anhang **Abbildung 59b**).

Das kondensierte bilaterale C2-Netzwerk setzt sich aus 326 Regionen zusammen, die durch 2484 Kanten miteinander verbunden sind. Jedes Gebiet empfängt und/oder sendet durchschnittlich circa 15 Verbindungen. Die Verbindungsmatrix ist dünn besetzt und weist eine Liniendichte von annähernd 2,3% auf. 601 Verbindungen sind reziprok, womit von den 2484 Verbindungen insgesamt 1202 Verbindungen reziproke Verbindungen bilden. Die mittlere Pfadlänge beträgt 4 und der mittlere Clusterkoeffizient 0,441. Die Small-Worldness ist stark ausgeprägt und beträgt 15. Auch die Modularität zeigt einen größeren Wert von 0,689.

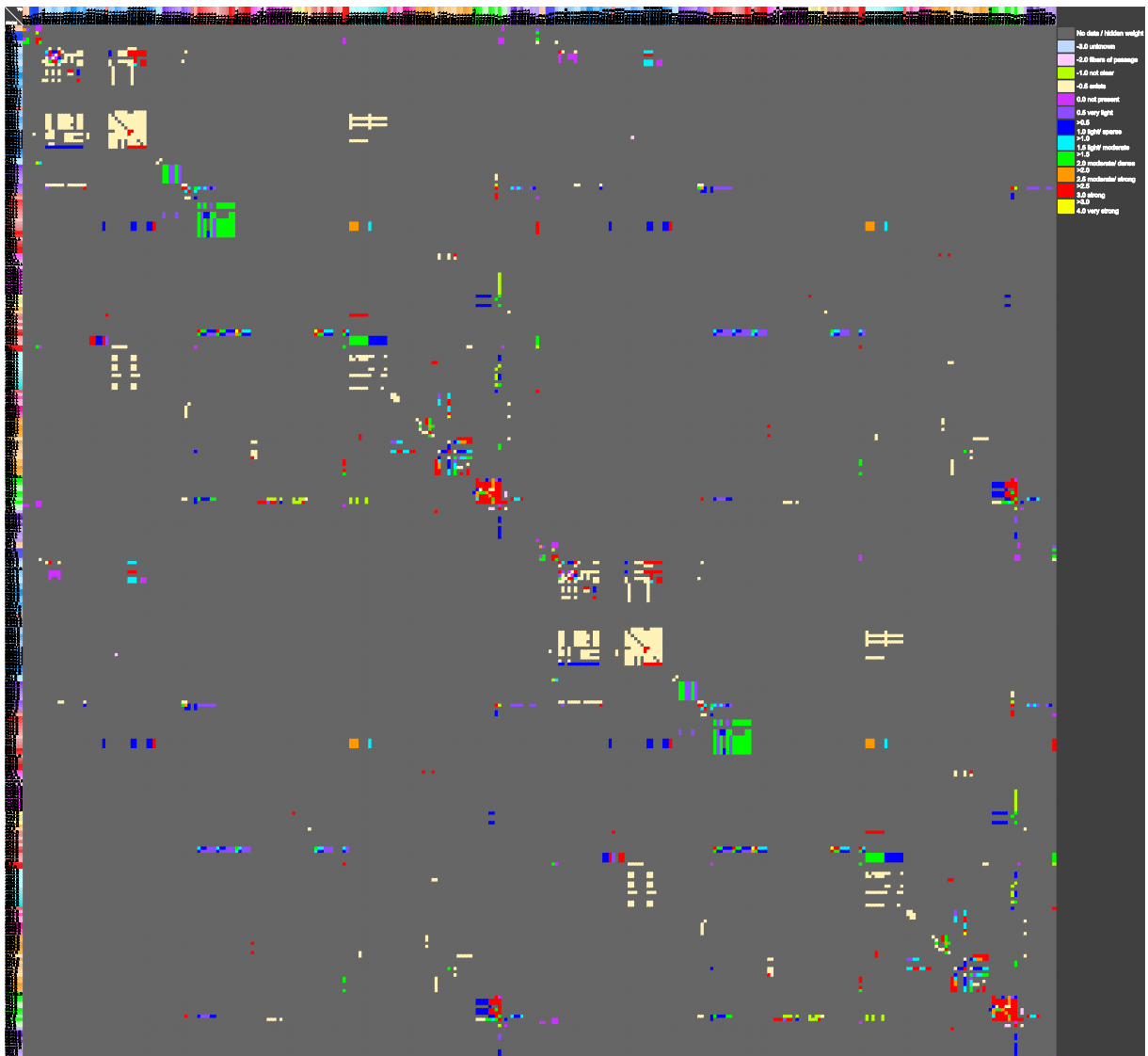
**Tabelle 10:** Einige globale Parameter des bilateralen laminären kortikalen Originalnetzwerkes und Mittelwerte von 1000 Randomisierungen mit dem Erdős-Renyi (ER), Watts-Strogatz (WS), Barabasi-Albert (BA), modifizierten BA (MBA), modifizierten OHO (MOHO), rewiring (REW) und reziproken rewiring (REC) Zufallsprozessen.

	Org	ER	WS	BA	MBA	MOHO	REW	REC
Reciprocal edges	601	29,263	805,6	151,03	164,86	729,86	82,329	601
Average path length	4,006	3,069	3,614	2,817	2,903	3,849	2,917	2,922
Average cluster coefficient	0,441	0,023	0,276	0,08	0,072	0,316	0,086	0,077
Small-worldness	14,421	1	9,991	3,738	3,269	10,739	3,869	3,467
Modularity	0,689	0,226	0,599	0,215	0,205	0,631	0,197	0,243

Der Vergleich des C2-Netzwerkes mit randomisierten Netzwerken zeigt eine deutliche konnektionale Struktur, die mit keinem der 7 Zufallsprozesse angenähert werden kann. Insbesondere der mittlere Clusterkoeffizient und die Small-worldness zeigen größere Unterschiede des Originalnetzwerkes mit den randomisierten Netzwerken (**Tabelle 10**).

Bei der Betrachtung der Adjazenzmatrix des Originalnetzwerkes wird deutlich, dass es diverse kleinere intrinsisch stark verbundene Regionencluster gibt, zwischen denen weite Matrixgebiete frei von Einträgen sind. Somit liegt eine im besonderen Maße strukturierte Matrix vor, die zugleich dünn besetzt ist (**Abbildung 47**). Der Anteil unbekannter Verbindungsgewichte ist groß, da viele Autoren, bei derart feinen Untergliederungen kaum noch Verbindungsgewichte beschreiben, beobachten oder messen. Blockartige Anhäufungen von Verbindungsklustern liegen auf der Hauptdiagonalen und nicht in anderen Bereichen der Matrix, was vor allem für spezifische lokale konnektionale Muster spricht.

Reziproke Verbindungsstrukturen (siehe Anhang **Abbildung 60**) lassen sich ebenfalls im Verlauf der Hauptdiagonalen in Form blockartiger Cluster beobachten, die deutlich seltener und nicht so prägnant um die Hauptdiagonale herumliegen. Die Nebendiagonale ist noch geringfügig erkennbar.



**Abbildung 47:** Adjazenzmatrix der häufigsten Verbindungsgewichte des bilateralen C2-Netzwerkes.

Die oben beschriebene besondere Struktur der laminären Verbindungsmatrix wirft die Frage auf, ob Verbindungsmuster in der Connectivity Matching (CMI) Matrix erkennbar sind (**Abbildung 48**). Die CMI Matrix stellt gleiche Verbindungen von Regionenpaaren dar. Dies wurde sowohl für Input- als auch Output-Verbindungen ( $CMI_{All}$ ) durchgeführt. In der CMI Matrix offenbart sich eine relativ große Dichte blockförmiger Ähnlichkeits-Cluster. Die blockförmige Häufung kann zunächst einmal als Indiz für eine passende Zusammenstellung von laminaren Regionen in der Hierarchie gewertet werden. Laminae gleicher kortikaler Regionen zeigen also deutliche Ähnlichkeiten bezüglich von Verbindungsmustern. Interessant sind in dieser Darstellung Verbindungsähnlichkeiten zwischen laminaren Regionen unterschiedlicher kortikaler Gebiete, die leicht identifiziert werden können, da sie nicht auf der Hauptdiagonalen liegen. MEnt und LEnt Verbindungen sind z.B. laminären pre- und parasubikulären Verbindungen besonders ähnlich, ebenso wie solche von A35 und A36. Auffallend sind auch die Verbindungsähnlichkeiten einiger motorischer und sensibler kortikaler Gebiete. Visuelle Laminae, vor allem des primären visuellen Kortex, zeigen große Verbindungsähnlichkeiten mit Schichten des parie-



### 3.5.1 Lokale Netzwerkparameter des C2-Netzwerkes

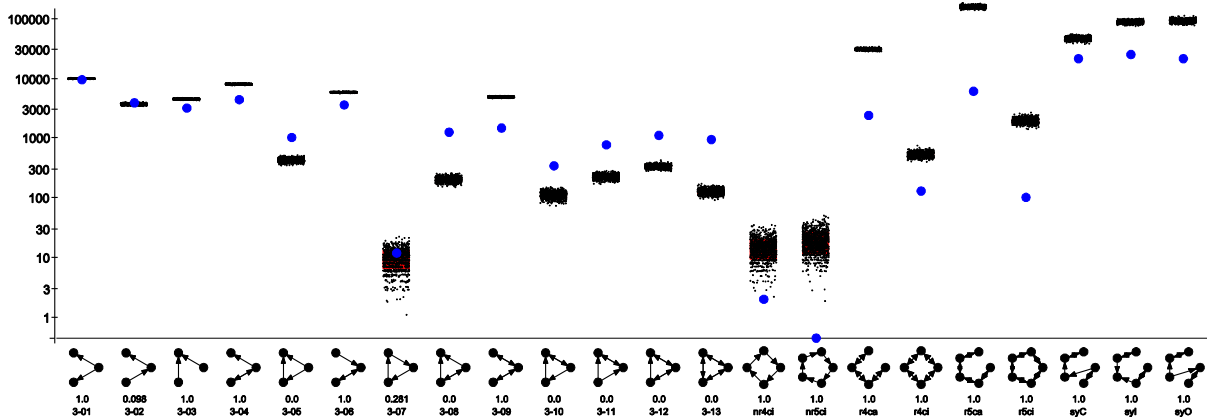
Die lokale Netzwerkanalyse des laminären C2-Netzwerkes ergibt eine besonders große Konnektivität für die Schichten 2 und 3, insbesondere des medialen und lateralen entorhinalen Kortex. Kortikale Regionen ohne geeignete laminäre Verbindungsinformationen, wie der mediale oder laterale Bereich des sekundären visuellen Kortex, besitzen ebenfalls besonders viele Verbindungen auf einer etwas größeren Gliederungsebene. Die lokalen Parameter des unilateralen C2-Netzwerkes wurden parameterweise Rängen zugeordnet und anschließend der mittlere Rang für jede Region berechnet (siehe Anhang **Tabelle 20**). Diese rangsortierten Daten wurden zusätzlich als Streudiagramm für das unilaterale (**Abbildung 63**) und bilaterale (**Abbildung 64**) C2-Netzwerk im Bildanhang dargestellt. Die höchsten Ränge fanden sich für die Schichten 2, 3 und 5 von parahippokampalen Regionen. Danach folgen oberflächliche Schichten des infralimbischen und primär visuellen Kortex. Lamina 2 des medialen entorhinalen Kortex hat den höchsten mittleren Rang von 28,271. Der niedrigste Rang ergab sich für den sekundären auditorischen Kortex, für den nicht ausreichend laminäre Konnektivität zur Verfügung stand (109,104). Das bilaterale laminäre C2-Netzwerk ergibt ebenfalls hohe Ränge für die parahippokampalen Schichten 2, 3 und 5 des lateralen und medialen entorhinalen Kortex, sowie Presubiculum und perirhinalen Kortex. Danach schließen sich in der Rangfolge erst Schichten des primär visuellen Kortex und prelimbischen Kortex an.

Das mediale und laterale sekundäre visuelle Areal weist die höchste Vulnerabilität im bilateralen C2-Netzwerk auf. Zu diesen Gebieten sind keine genaueren laminären konnektionalen Daten verfügbar, so dass umso mehr die Verbindungen auf der größeren Gebietsebene die Konnektivität dieser Gebiete bestimmen. Da auf größeren Gebietsebenen mehr Verbindungen beschrieben wurden, macht sich dieser methodische Effekt bei der Berechnung des Vulnerabilitätsparameters bemerkbar. Die Hinterlauf-Region des primären somatosensorischen Kortex und die retrospleniale granuläre Kortex Region A finden sich auf Rang 3 und 4 in der Vulnerabilitätsliste wieder. Erst dann erscheinen auf Rang 5 die Schicht 4 der perirhinalen Kortex und die Schicht 2 des presubikulären Kortex (Rang 7). Im unilateralen C2-Netzwerk nimmt die primär somatosensorische Kieferregion den 3. Rang ein und die Schicht 4 des perirhinalen Kortex liegt auf Rang 2 der Vulnerabilität. Rang 1 wird wieder von der lateralen Region des sekundären visuellen Kortex eingenommen.

### 3.5.2 Motiv-Analyse des laminären C2-Netzwerkes

Die Motiv-Analyse des bilateralen laminären C2-Netzwerkes zeigt für 6 Motive signifikant häufigeres Auftreten im Originalnetzwerk als in reziproken rewiring Randomisierungen und eine für 12 Motive signifikant seltenere Expression. Die Motive 3-08 und 3-11 haben beide eine reziproke Verbindung und zwei Verbindungen, die im Motiv 3-08 konvergent und in 3-11 divergent gerichtet sind. Somit weisen diese beiden Motive eine entgegengesetzte Struktur auf. Die dritte Möglichkeit für 3er Motive mit einer reziproken Verbindung ist eine kettenartige Verbindung über einen Knoten in dem Motiv,

was in Motiv 3-10 realisiert ist. Auch dieses Motiv ist signifikant häufiger im Originalnetzwerk realisiert. Das Motiv 3-05 ist ebenfalls signifikant häufiger im Originalnetzwerk vorhanden und beinhaltet keine reziproke Verbindung. Die Verbindungen in diesem Motiv lassen sich als eine konvergente und eine divergente Struktur interpretieren. Interessant ist, dass die Motive 3-05, 3-10 und 3-11, die signifikant häufiger im Originalnetzwerk auftreten, gewisse strukturelle Beziehungen untereinander aufweisen (**Abbildung 49**).

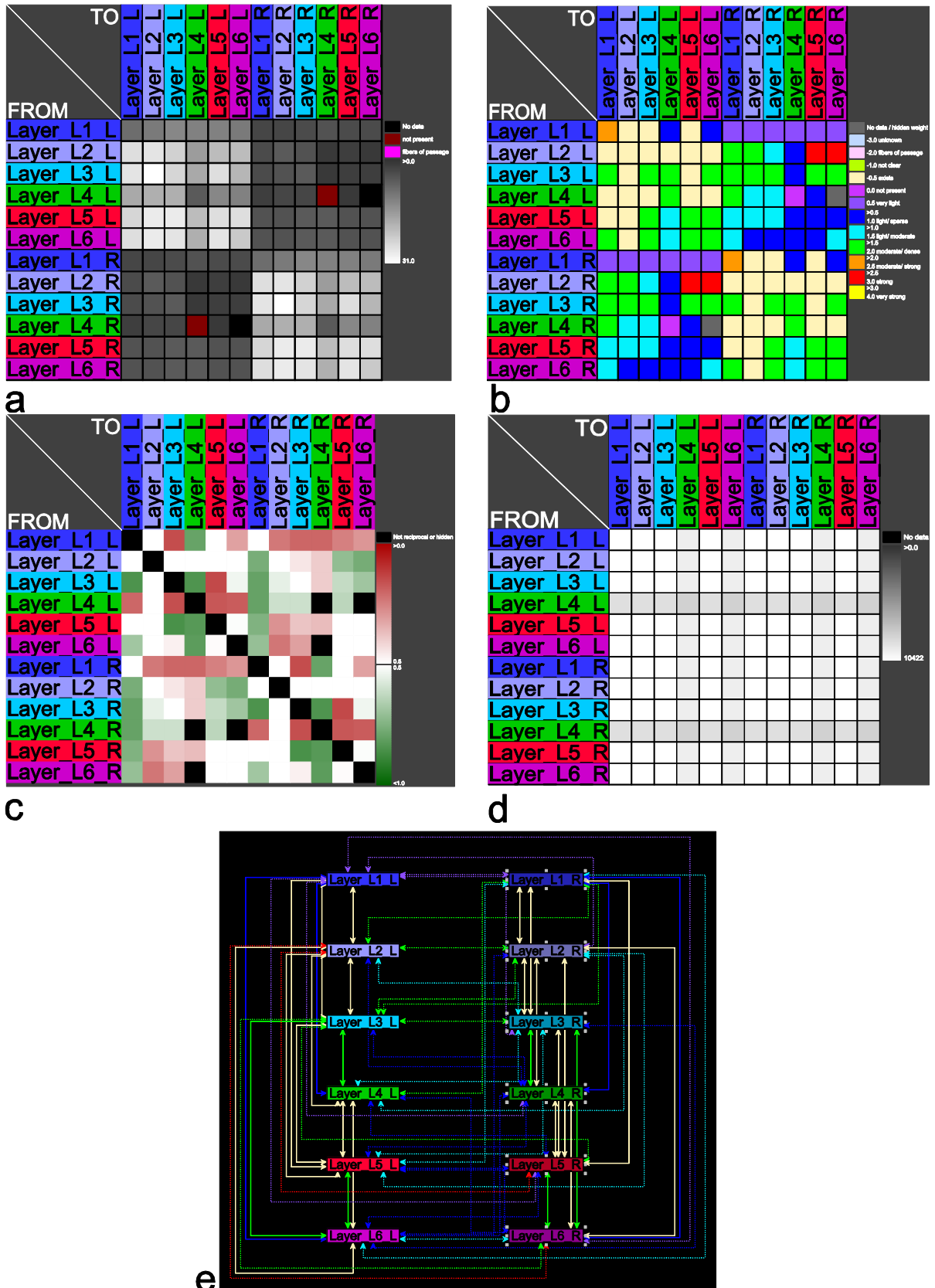


**Abbildung 49:** Motiv-Häufigkeiten im bilateralen laminären C2-Netz und in 1000 reziproken rewiring Randomisierungen. Die Häufigkeiten wurden logarithmisch dargestellt.

Um die laminäre Konnektivität gezielter zu untersuchen, wurden alle Schichten Regionen-unabhängig in Schichtenklassen unterteilt (reorganisiertes laminäres Netzwerk). Die ipsilateralen sind deutlich größer als die kontralateralen Kantenhäufigkeiten (**Abbildung 50a**). Seltener treten Verbindungen von Schicht 1 und 4 auf. Die größten Verbindungsgewichte sind in **Abbildung 50b** wiedergegeben. Es fällt auf, dass nur bei ipsilateralen Verbindungen das Verbindungsgewicht „exist“ (-0,5) vorhanden ist. Die kontralateralen Verbindungsgewichte sind eindeutiger in der Literatur festgelegt. Bei den kontralateralen Verbindungsgewichten kommen schwache (1) bis mittelstarke (2) Verbindungsgewichte am häufigsten vor. Starke kontralaterale Verbindungen bestehen zwischen Schicht 2 und Schicht 5 sowie 6 Neuronen. Die reziproke ipsi- und kontralaterale Konnektivität ist relativ stark ausgebildet (**Abbildung 50c**), was sich an der dicht besetzten Matrix zeigt und der „weiß“ kodierten Übergangsklasse (mittelstarke Reziprozitäten). Die Output Communicability (**Abbildung 50d**) der Schicht 4 ist schwächer ausgeprägt. Zudem wird in der Communicability Matrix deutlich, dass die Schicht 5 etwas kleinere Communicability Werte besitzt und damit schwächer in dem laminären Konnektom vernetzt ist. Eine orthogonale bilaterale verbindungsgewichtete Netzwerkvisualisierung ist in **Abbildung 50e** gezeigt, wo nochmal die Verbindungen ohne Kantengewicht deutlich erkennbar sind. Die kontralateralen Verbindungen sind hier als gepunktete Linien dargestellt.

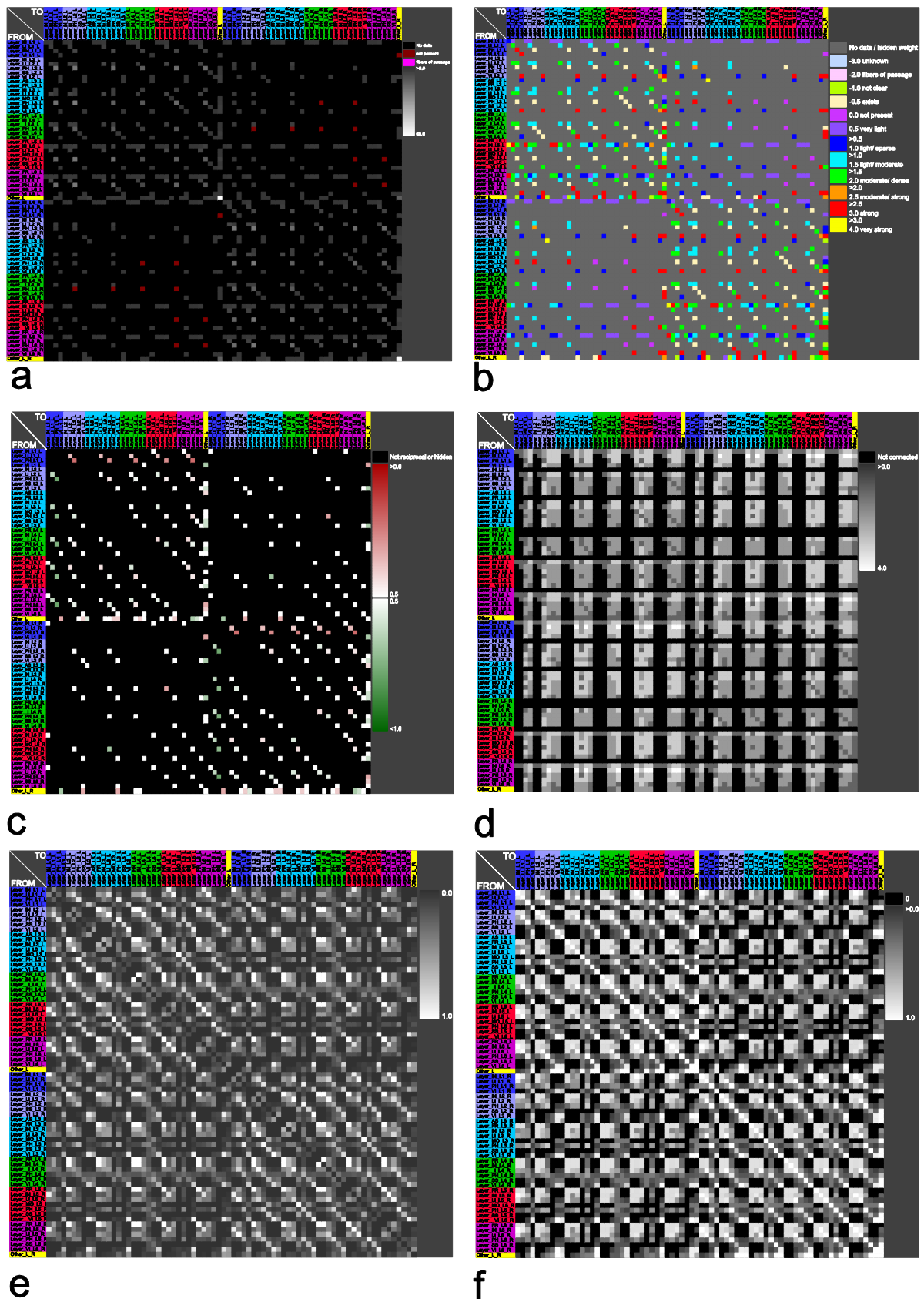
Abschließend wurden die konnektionalen Strukturen in einem mehr funktionell reorganisierten laminären Netzwerk untersucht. Hierzu wurden die Schichten 1 bis 6 jeweils 6 übergeordneten bzw. virtuellen Schichten zugewiesen. Die Überregion Layer\_1 enthält nun alle Lamina 1 Schichten. Unterhalb der Überregionen wurden dann teils funktionelle und teils größere strukturelle Regionen definiert

wie „insular“, „limbic“, „parahippo“, „somatosensory“, „frontal“, „association“, „motoric“ and „visual“. Von der Gliederungsebene dieser funktionellen und strukturellen Einheiten wurden, die in **Abbildung 51** gezeigten Matrizen, berechnet. Dieses reorganisierte Netzwerk enthält eine Region „Other“, die alle kortikalen Gebiete beinhaltet, deren Schichten keine Verbindungen aufweisen, aber die zugehörigen kortikalen Überregionen Verbindungen besitzen. Diese „Hilfsregion“ dient als konnektionale Verbindung um *eine* Zusammenhangskomponente und eine möglichst vollständige Verbindung der laminären Regionen zu erhalten. Das reorganisierte Netzwerk besteht aus 182 Gebieten, die über 884 Kanten verbunden sind. Eine detaillierte Netzwerkanalyse wurde für dieses Netzwerk nicht durchgeführt, da hier ein neuer konnektionaler Aspekt demonstriert werden soll. Die Matrizen (**Abbildung 51**) weisen unterschiedliche Formen von kleineren Mustern auf. Allen Mustern gemeinsam ist, dass sie aus elementaren Anordnungen von Matrixelementen bestehen, die im Sinn der mathematischen Morphologie über Matrixelementkanten zusammenhängen und zeilen- und spaltenweise Streifen bestimmter Längen bilden, welche periodisch auftreten. Hinzukommen diagonale Matrixelement-Muster und blockweise Muster. Streifen, Diagonalen und Blöcke sind quasi-periodisch geordnet (also nicht exakt periodisch). Horizontale Streifen bedeuteten eine Output-Verdichtung aufeinanderfolgender Regionen. Solche Output Muster finden sich für die Schichten 1, 5 und 6 des insulären Kortex. Vertikale Streifen bedeuteten eine Input-Verdichtung aufeinanderfolgender Regionen. Diese sind bei visuellen Regionen der Laminae 1-5, parahippokampale (Lamina 1-3) sowie limbische Regionen (Lamina 1-6) erkennbar. Blöcke lassen sich als starke lokale Konnektivität zwischen mehreren benachbarten Gebieten interpretieren. Diagonalen kennzeichnen Verbindungsstrukturen zwischen unterschiedlichen Laminae unterschiedlicher aber aufeinanderfolgenden Regionen (interlaminär und interregional). Diagonalen sind für Lamina  $3 \rightarrow 5$ ,  $4 \rightarrow 3$  und  $6 \rightarrow 3$  Verbindungen erkennbar. Die Musterbildungen konnektionaler Strukturen hängen stark von der Aufeinanderfolge von Gebieten in der Hierarchie bzw. den Matrizendarstellungen ab. In der reziproken Matrix fallen die langen Matrixdiagonalen auf, die jedoch Lücken aufweisen. Dies spricht für eine Art übergeordneter Verbindungsstruktur, die insbesondere bei reziproken laminären Verbindungen beobachtet wurde. Dieses bilaterale laminäre Netzwerk mit funktioneller Gliederung wurde abschließend mit einer neuen Symmetrie erhaltenden Layout Technik für Kanten und Gebiete visualisiert, womit nochmals die Komplexität dieses relativ kleinen Subgraphen zur Darstellung kommt (**Abbildung 52**).

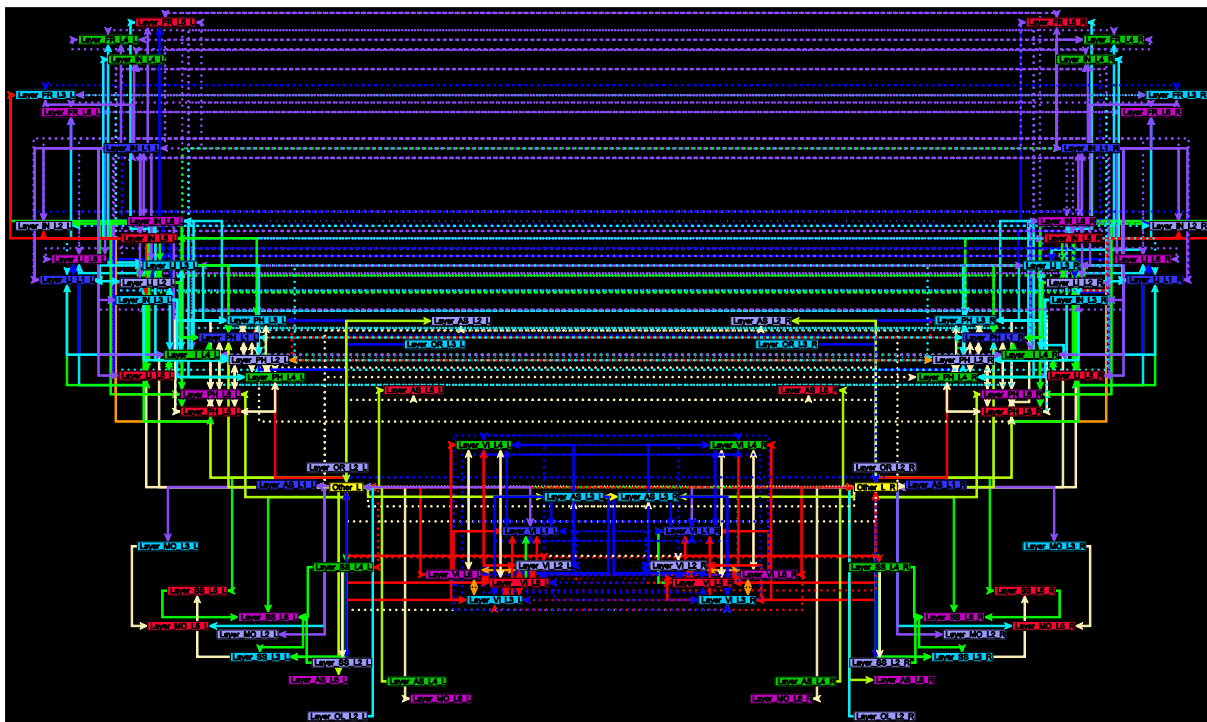


**Abbildung 50:** Reorganisiertes laminäres Netzwerk. a) Häufigkeiten indirekter Verbindungen kortikaler Laminae. b) Häufigste Gewichte kortikaler Laminae. c) Reziproke Verbindungen. d) Communicability Matrix laminärer Verbindungen. e) Visualisierung gewichteter Verbindungen im bilateralen laminären Netzwerk. Kontralaterale Verbindungen sind gepunktet dargestellt.





**Abbildung 51:** Den laminären Unterregionen der kortikalen Regionen wurden 6 funktionelle kortikale Regionen zugeordnet und bilateral dargestellt. a) Adjazenzmatrix der Kantenhäufigkeiten. b) Gewichtete Adjazenzmatrix. c) Reziproke Matrix. d) Distanzmatrix. e)  $CMI_{All}$  Matrix der Verbindungsähnlichkeiten. f) GTOM Matrix.



**Abbildung 52:** Das laminäre bilaterale C2-Netzwerk. Kontralaterale Verbindungen wurden mit gepunkteten Linien hervorgehoben. Die Linienfarbe entspricht der Kodierung der Gewicht-Codes.

Abschließend ist noch anzumerken, dass die laminare Konnektivität des Barrel-Kortex nicht im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde. Die funktionellen (sensiblen, motorischen), topographischen (anterolateral, posterolateral, posteromedial barrel fields und posteromedial barrel septa) und subkortikalen (Hirnstamm barrelet und thalamische barreloid Mappings) Aspekte erfordern eine spezielle konnektionale Untersuchung. Im Bildanhang wurde die Adjazenzmatrix des posteromedialen Barrel Kortex auf der laminären Ebene wiedergegeben, um zu zeigen, dass auch diese Verbindungsdaten alle im Ratten Konnektom vorhanden sind (**Abbildung 65**).

## 4 Diskussion

Die folgenden Unterkapitel befassen sich mit der Zusammenfassung der Ergebnisse, einer kritischen Auseinandersetzung mit der Methodik und den angewendeten Materialien, der Beurteilung der Ergebnisse sowie den Schlussfolgerungen dieser Arbeit und eine vergleichende Betrachtung der Ergebnisse weiterer Arbeitsgruppen. Es werden die Alleinstellungsmerkmale dieser Konnektomanalyse des Cortex cerebri dargelegt. Des Weiteren wird ein Ausblick auf zukünftige Untersuchungsaspekte, die sich aus der Arbeit ergeben, dargeboten. Die zu Beginn der Arbeit gestellten Kernfragen werden im Kapitel 4.7 beantwortet.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Durch die Metaanalyse der Konnektivitäten in 378 Arbeiten wurden verschiedene kortikale Netzwerke erstellt und diese genauer analysiert. Das Netzwerk C1, welches in ein unilaterales und ein erweitertes bilaterales Netzwerk untergliedert wurde, setzt sich aus allen kortikalen Regionen, exklusive der hippocampalen Formation, zusammen. Das C2-Netzwerk ist ein um zytoarchitektonische Schichten erweitertes C1-Netzwerk. Im C2-Netzwerk konnte beinahe die komplette laminäre Konnektivität von Regionen, für die intrakortikale Inputs und Outputs existieren, konstruiert werden. Feinere Strukturen wie Neuronenpopulationen oder einzelne Neuronen sind ebenfalls in den Netzwerken integriert, allerdings wurden hierfür nur wenige Informationen über Verbindungen in der ausgewerteten Literatur gefunden. Auch das C2-Netzwerk wurde in ein unilaterales und bilaterales Netzwerk aufgeteilt. Des Weiteren wurde noch ein reorganisiertes laminäres C2-Netzwerk entwickelt und ein neuer konnektionaler Gesichtspunkt untersucht.

Das unilaterale C1-Netzwerk enthält 63 kortikale Gebiete mit 927 Verbindungen. Die Verbindungen wurden durch Konnektivitätsmatrizen ausgewertet, so wird z. B. eine hohe Dichte an kontralateralen Verbindungen zwischen RS, V1, V2, Post, AGI und AGm nachgewiesen, die bislang noch nicht beschrieben wurden. Wiederum können zahlreiche bereits vorher beschriebene Konnektivitäten (Bedwell et al. 2014, Zakiewicz et al. 2014, Vogt 2015) bestätigt werden. Im doppelt so großen bilateralen C1-Netzwerk wurde ein Augenmerk auf die kontralateralen Verbindungen gelegt. Es zeigte sich, dass kontralaterale Verbindungen seltener und durchschnittlich mit geringeren Gewichten auftreten als unilaterale Verbindungen. Besonders konzentriert sind die Konnektivitäten gleicher Gebiete zwischen den Hemisphären, jedoch wurden auch Verbindungskonzentrationen in den insulären Gebieten, A35 und A36 innerhalb einer Hemisphäre nachgewiesen. Dichte reziproke Verbindungshäufigkeiten wurden für die kontralateralen Verbindungen der visuellen, motorischen und insulären Gebiete demonstriert. Für die insulären Gebiete wurden auch Konnektivitätshäufungen für unilaterale Verbindungen gefunden.

Für die globale Konnektivitätsanalyse wurden 126 Regionen mit 2450 Verbindungen, davon 508 kontralaterale Verbindungen, im bilateralen C1-Netzwerk berücksichtigt. Im Vergleich mit dem unilatera-

len C1-Netzwerk sind die Small-Worldness mit 3,111 zu 2,249 und die Modularität mit 0,318 zu 0,191 stark erhöht, dies gibt einen Hinweis auf eine lokal größere Anzahl von verbundenen Regionen. Annähernd gleich sind die durchschnittliche Pfadlänge, der mittlere Clusterkoeffizient und der Fehlerwert der Scale-Free Eigenschaft. So zeigt sich, dass beide Originalnetzwerke eine relativ starke Gruppenbildung besitzen. Dies wurde bereits in dem Ergebnisteil genannten Matrizendarstellungen (erweiterte Distanzmatrix, Communicability Matrix und GTOM Matrix) durch blockartige Expressionen der Matrixwerte angedeutet. Die Verteilung der lokalen Parameter im bilateralen C1-Netzwerk ist der des unilateralen C1-Netzwerkes sehr ähnlich. In der lokalen Konnektivitätsanalyse besitzt der perirhinale Kortex sowohl im unilateralen als auch im bilateralen C1-Netzwerk die größte Bedeutung, was durch höchste  $DG_{All}$  -, EC-, BC-Werte, dem höchsten Katz-Index und einem niedrigen Shapley-Index zum Ausdruck kommt. Aber auch der infralimbische, prefrontale, der laterale und mediale agranuläre prefrontale Kortex u. a. besitzen hohe bzw. beim Shapley-Index niedrige Werte. Beim Vergleich der lokalen Parameter mit dem unilateralen C1-Netzwerk kommt dem infralimbischen und lateralen agranulären prefrontalen Kortex im bilateralen C1-Netzwerk eine noch größere Relevanz zu. Es wurde festgestellt, dass Regionen die zahlreiche Verbindungen besitzen, auch untereinander besonders intensiv verbunden sind. Damit wurde für das kortikale Konnektom gezeigt, je mehr Verbindungen eine Region aufweist, desto bedeutender wird sie für das Netzwerk.

Das laminäre C2-Netzwerk besteht aus den zytoarchitektonischen Schichten der C1-Regionen, sodass hier eine Hierarchieebene unter den C1-Regionen betrachtet wird. Nach Entfernung aller Schichten über die keine Verbindungsinformationen existieren, besitzt das kondensierte bilaterale C2-Netzwerk 326 Regionen, welche über 2484 Kanten miteinander verbunden sind und wovon 1202 Verbindungen reziprok sind. Jedes Gebiet weist im Durchschnitt 15 Verbindungen auf. Auch besitzt das Netzwerk nur eine Liniendichte von 2,3%. Das C2-Netzwerk verfügt im Vergleich zu Zufallsnetzwerken über einen starken konnektionalen Aufbau, dies zeigt sich durch eine deutlich höhere Small-Worldness (15) und eine höhere Modularität (0,689), auch im Vergleich zu den C1-Netzwerken. Die mittlere Pfadlänge (4) ist im Vergleich zu den C1-Netzwerken (unilateral: 1,89, bilateral: 2,1) ebenfalls deutlich erhöht. Der mittlere Clusterkoeffizient ist mit 0,441 niedriger als bei den C1-Netzwerken (unilateral: 0,601, bilateral: 0,529). Des Weiteren ergibt sich eine hochstrukturierte, aber dünnbesetzte Adjazenzmatrix, die Blockbildungen von Verbindungsclustern auf der Hauptdiagonale zeigt. Dies weist ebenfalls auf lokale konnektionale Strukturen hin. Ebenfalls wurden blockartige Cluster in reziproken Verbindungsstrukturen bewiesen, welche jedoch deutlich seltener um die Hauptdiagonale liegen. In der CMI Matrix offenbart sich eine relativ große Dichte blockförmiger Ähnlichkeits-Cluster. Zudem wurde nachgewiesen, dass Laminae gleicher kortikaler Regionen Ähnlichkeiten an Verbindungsmustern besitzen, aber auch Verbindungsähnlichkeiten zwischen Laminae unterschiedlicher kortikaler Regionen z.B. Konnektivitäten von MEnt und LEnt ähneln laminären pre- und presubikulären Verbindungen. Dies wurde auch durch die GTOM-Matrixanalyse bestätigt. In der lokalen Netzwerkanalyse des unilateralen und bilateralen C2-Netzwerkes weisen die höchsten Ränge der Parameter die parahippokampalen Regionen und hier besonders die Laminae 2, 3 und 5 des medialen und lateralen entorhinalen Kortex auf. Das reorganisierte laminäre Netzwerk zeigt, dass ipsilaterale Kantenhäufigkeiten grö-

ßer sind als kontralaterale. Auch wurde gezeigt, dass kontralaterale Verbindungsgewichte eindeutiger in der Literatur beschrieben werden, die Werte jedoch geringer sind als bei ipsilateralen Verbindungsgewichten. Starke kontralaterale Verbindungen wurden zwischen den Laminae 2 und 5 entdeckt. Ein mit funktioneller Gliederung reorganisiertes laminäres Netzwerk beinhaltet 182 Gebiete, welche über 884 Kanten verbunden sind. In diesem Netzwerk existieren verschiedene kleine Muster, welche durch die Abfolge der Regionen in der Rangordnung bzw. den Matrixdarstellungen bestimmt werden. Horizontale Streifen, also eine Output-Verdichtung aufeinanderfolgender Regionen sind in den Laminae 1, 5 und 6 des insulären Kortex vorhanden. Vertikale Streifen, also eine Input-Verdichtung aufeinanderfolgender Regionen sind in den Laminae 1-5 der visuellen, der Laminae 1-3 der parahippokampalen sowie der Laminae 1-6 der limbischen Regionen nachweisbar. Erkennbare Diagonalen, also Verbindungen zwischen unterschiedlichen Laminae interlaminärer und interregionärer Regionen ergeben sich aus der Anordnung von Verbindungen zwischen Lamina 3 und 5, Lamina 4 und 3 sowie 6 und 3.

## 4.2 Kritische Betrachtung der Methodik

Als Untersuchungsmethode wurde eine Metaanalyse von zahlreichen Tract-tracing Studien durchgeführt. Dieses Verfahren ist zur Auswertung konnektionaler Daten etabliert und wird von vielen Forschungsgruppen angewendet (Sugar et al. 2011, Bota et al. 2012, Papp et al. 2016, Pereira et al. 2016, Zseli et al. 2016). Um ein möglichst vollständiges Konnektom des Cortex cerebri abzubilden, wurden alle bis zur Auswertung publizierten Studien, welche die unten genannten Bedingungen erfüllen, ausgewertet. Nachfolgende Studien können nachträglich in das Programm *neuroVIISAS* eingepflegt werden, sind aber nicht mehr Teil dieser Arbeit und somit der hier vorgestellten Netzwerke. Um eine große Auswertungsobjektivität zu erzielen, wurden bestimmte Voraussetzungen eingehalten: Injektion von Tracersubstanzen in den Cortex cerebri der adulten Ratte, Ausschluss von Degenerationsstudien, Viral-Tracing, Studien an neonatalen Ratten während der kortikalen Entwicklung und Versuche mit transgen veränderten Tieren. Sowie der Ausschluss von Verbindungen, die von *fibers of passage* ausgehen und somit die Ursprungsregion nicht sicher bestimmbar ist. So wurden annähernd gleiche Versuchsbedingungen berücksichtigt und nur gesunde erwachsene Tiergehirne betrachtet. Das Geschlecht der Ratte wurde vernachlässigt. Es könnten dennoch Unterschiede, bspw. in der Verteilung der Tracersubstanzen zwischen den Geschlechtern, existieren. So wurde in der Studie von Bayless und Daniel (2015) ein höherer Gehalt des anterograden Tracers biotinylated dextran amine im *dorsal striatum* (Injektionsort *orbital frontal cortex*) der weiblichen Ratte im Vergleich zum männlichen Geschlecht gefunden.

Ein weiterer kritischer Punkt ist, dass durch überholte Methoden Tracersubstanzen in Publikationen älterer Generation teilweise nicht präzise in die vorgesehenen Regionen bzw. Laminae injiziert wurden und somit eventuell inkorrekte Daten mit in die Auswertung aufgenommen wurden (Sugar et al. 2011). Dieses Problem wurde einerseits durch die genaue Auswahl der Publikationen, andererseits durch die große Anzahl an verwendeten Studien und durch Einschluss aktuellerer Studien minimiert. Zusätzlich beschreibt ebendiese die Problematik der möglicherweise vorhandenen, aber nicht genann-

ten Verbindungen bzw. nichtexistenten Verbindungen. Region A besitzt beschriebene Verbindungen zu Region B. Jedoch wurde keine Verbindung von Region A1 zu Region B beschrieben bzw. gar nicht erst erwähnt. Gleichwohl ist Region A1 eine Unterregion von A und es ist möglich, dass auch hier Verbindungen existieren. Als Lösungsansatz wurden bei Nennung nichtexistenter Verbindungen diese als nichtexistent bzw. *not present* (0) mit aufgenommen. Bei Unsicherheit, ob die Verbindung existent ist, wurde der Wert *unknown, not known* (-3) gewählt und bei großer Unsicherheit die Verbindung nicht erfasst. So wurden möglichst exakte und echte Daten beschrieben und der interessante Aspekt, welche Regionen nicht miteinander verbunden sind, wurde ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt. Teilweise wurde in den Publikationen beschrieben, dass Nachbarregionen bei Injektion mitangefärbt wurden und es Unklarheit darüber bestand, ob auch die Nachbarregionen zu dem zu untersuchenden Gebiet Verbindungen besitzen (Allen und Hopkins 1998). Hier wurden die Verbindungen größtenteils nicht in die Auswertung aufgenommen, außer die Verbindung wurde exakt beschrieben, da die Unsicherheit über inkorrekte Daten zu groß war. Des Weiteren variierte die Einwirkzeit der Tracersubstanzen bzw. die Überlebenszeit der Tiere: z.B. Gonchar und Burkhalter (2003) 18-24h Einwirkdauer, Iida et al. (2010) 7-10 Tage. So sind möglicherweise bei längerer Einwirkzeit eine größere Anzahl von Verbindungen bzw. höhere Verbindungsgewichte vorhanden. Auch die Applikationsart unterscheidet sich, teilweise wurden Druckinjektionen oder Iontophorese zum schnelleren Transport der Tracer durchgeführt, was auch zu dem eben genannten Effekt führen könnte. Weitere methodische Varianten sind die Benutzung von verschiedenen Konzentrationen und Volumina der Tracer. Zur Lösung sollten möglichst gleiche Versuchsbedingungen vorherrschen, jedoch würde dies bei den bereits ausgewerteten Studien zu einer Dezimierung an Publikationen führen und die Stichprobe der Metaanalyse damit zu klein ausfallen. Auch die Darstellung der Regionen und den zugehörigen Verbindungen variiert unter den Autoren. So geben manche Autoren die Verbindungen nur in Textform an, andere in Bildern und wiederum andere in Tabellen oder kombiniert. Zur exakten Auswertung ist eine Tabellenform mit Angabe von Ursprungs- und Zielregion, Laminae und Beschreibung der Verbindungsgewichte gut geeignet.

Eine weitere Limitation der hier angewendeten Tract-tracing Methodik ist, dass funktionelle Aspekte, wie ob eine Verbindung inhibitorisch oder excitatorisch ist (Sugar et al. 2011), nicht untersucht wurden. So wurden in den meisten Publikationen keine Angaben über Neurotransmitter und Rezeptoren gefunden (Fisk und Wyss 1999) bzw. die Untersuchung der laminären Strukturen und der Kontralateralität standen im Vordergrund. Eine weitere Auswertung mit Augenmerk auf die Elektrophysiologie erscheint sinnvoll für die Zukunft.

Abschließend ist das von Kamper (2004) beschriebene Parzellierungsproblem eine Einschränkung. Durch unterschiedliche Definitionen und Grenzen der Regionen durch verschiedene Autoren ist eine exakte Zuordnung oftmals schwierig. Auch werden divergierende Nomenklaturen für dasselbe Gebiet verwendet, als Beispiel dient der bereits im Material und Methoden genannte *lateral agranular prefrontal cortex*, so sind weitere in der Literaturlauswertung beschriebene Bezeichnungen u. a. *prima-*

*ry motor area, lateral agranular cortex, first motor cortex* und *area 4 of Krieg*. Zur Problemlösung wurden für die Einbettung der Konnektivitäten sorgfältig die Regionen nach dem Atlas von Paxinos und Watson (2007) und Paxinos und Watson (2013) ausgewählt oder die in der Literatur gebräuchlichste Bezeichnung verwendet bzw. bei großer Uneindeutigkeit eine Unterregion zur Fehlerminimierung eingefügt. Die in den Tract-tracing Publikationen verwendeten Synonyme wurden zum späteren Nachschlagen in *neuroVIISAS* integriert.

### 4.3 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Wie bereits angedeutet, ist die unterschiedliche Nomenklatur der Regionen ein Problem für die korrekte Auswertung. Dies wurde minimiert, indem das C1-Netzwerk als Grundlage genommen wurde. Dieses enthält nur Regionen, welche sich in dem Atlas von Paxinos und Watson (2007) befinden und speziell die Großhirnrinde abbilden. Die hippokampalen Regionen wurden aufgrund einer eigenständigen Untersuchung im gleichen Fachbereich ausgeklammert, die parahippokampalen Regionen aber integriert. Kerngebiete ohne Verbindungen wurden ebenfalls nicht mit eingebettet. So wurden die Kerngebiete um Unterkerngebiete erweitert. Dennoch wurden von einigen Autoren für dieselbe Gehirnregion divergierende Bezeichnungen oder aber für unterschiedliche Gehirnregionen ähnliche bzw. gleiche Bezeichnungen benutzt. So ist es möglich, dass Gehirnregionen fälschlicherweise mehrfach in die Regionenauswahl miteingefügt werden können. Durch das Zuklappen der Teilbäume und damit die Integration der synonymen Regionen in übergeordneter Regionen wurde versucht dies zu verhindern. Mit dieser Methodik ist auf einer hohen Gliederungsebene eine große Zuverlässigkeit zu gewähren, jedoch kommt es auf tieferer Gliederungsebene zu Ungenauigkeiten. Das C2 beinhaltet die Gehirnregionen von C1, es ist bis zur Ebene der zytoarchitektonischen Schichten erweitert worden.

Im Ergebnisteil fiel auf, dass viel weniger kontralaterale Verbindungen im Vergleich zu ipsilateralen Konnektivitäten existieren. So stellt sich die Frage, ob eine kleinere Anzahl kontralateraler Verbindungen vorhanden sind oder die Autoren kontralaterale Verbindungen seltener untersuchten. Des Weiteren würde ein vollständiges Konnektom alle Skalen (Makro-, Meso- und Mikroskala) und alle Gebiete des Nervensystems inklusive bspw. peripheres Nervensystem abbilden (Bota et al. 2015, Bota et al. 2012). Dies ist noch nicht möglich, jedoch wird es zumindest für die Regionenauswahl durch aktuelle Projekte mit Hilfe von *neuroVIISAS* versucht. Abschließend wird geklärt, welchen klinischen Nutzen die hier vorgestellten Ergebnisse aufweisen. Neurologen können durch neurowissenschaftliche Programme wie z.B. *neuroVIISAS* oder *Golgi* (unter [www.usegolgi.com](http://www.usegolgi.com)) ein detaillierteres Wissen über die Neuroanatomie, Projektionspfade und Informationsströme erlangen (Brown und Swanson 2015). So werden Anatomie und Funktion im tierexperimentellen Bereich noch besser für das Verständnis von Erkrankungen dargestellt und auf den neuesten Wissensstand gebracht.

#### 4.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen

Golgi ist ein interaktiver Atlas des Rattengehirns, der im Internet frei unter [www.usegolgi.com](http://www.usegolgi.com) verfügbar ist. Das Programm basiert auf den Daten des Projektes *BAMS* (Brain Architecture Management System) und besitzt den Vorteil, dass der Nutzer leicht verständlich konnektionale Daten auf der Makroskala abrufen und auch selbst einlesen kann. Mit dieser Software lassen sich u.a. Projektionspfade in einer übersichtlichen 2D-Darstellung abbilden. Auch für klinisch tätige Ärzte und zur Planung von Experimenten kann dieser Atlas nützlich sein. Zurzeit sind nur Informationen zur Ratte Bota et al. (2012) verfügbar und erst bei Integration durch viele Nutzer kann das Programm auf andere Spezies ausgeweitet werden (Brown und Swanson 2015), was in *neuroVIISAS* bereits seit mehreren Jahren verfügbar ist und genutzt wird.

*BAMS* ist ein für die Allgemeinheit nutzbares neurowissenschaftliches System mit HTML-Schnittstelle, in das ein Administrator Daten oder Metadaten über Konnektivitätsstudien der Ratte und Maus integrieren kann. Es stellt Informationen über die Verbindungsstrukturen des Nagetier-Nervensystems auf der Meso- und Makroskala zur Verfügung. Es wird jedoch nur eine Gehirnhälfte mit ipsilateralen Verbindungen abgebildet (Bota et al. 2005, Bota und Swanson 2007, Bota und Swanson 2008, Bota und Swanson 2010, Bohland et al. 2009). Bota et al. (2012) entwickelten ihr Programm, jetzt *BAMS-II* dahingehend weiter, dass es nun 52.458 Literaturstellen umfasst und das Ratten Konnektom eine Matrix mit 27.796 Verbindungen, wobei unklar ist wieviele Publikationen tatsächlich ausgewertet wurden. Damit sind über 11 Prozent des Nervensystems der Ratte erforscht. Es wurden 317 Output Regionen und 406 Input Regionen der grauen Substanz beschrieben, die über mindestens eine Verbindung verfügen. Die Information über die Verbindungen ist ausschließlich ipsilateral. Regionen mit den meisten Inputs sind der prelimbische und infralimbische Kortex, Nucleus striae terminalis und das laterale Areal des Hypothalamus. Das laterale Areal des Hypothalamus verfügt über die meisten Output-Verbindungen. Die anatomische Nomenklatur basiert auf den stereotaktischen Atlas von Swanson (2004).

Eine aktuelle Studie von Bota et al. (2015) über das Konnektom des Cerebral cortex, welches mit der Datenbank *BAMS-II* (Bota und Swanson 2007, Bota et al. 2012) entwickelt wurde, befasst sich mit einer neuartigen Beschreibung der Organisation der kortikalen Strukturen. Dafür wurden über 16.000 Verbindungen aus der Literatur erfasst und mit diversen Methoden ausgewertet. Die Verbindungen auf der Makroebene umfassen annähernd 2370 Verbindungen zwischen 73 analysierten Kortex Regionen, die Output Verbindungen der kortikalen Gebiete liegen durchschnittlich bei 30 Konnektivitäten pro Gebiet. 69 Regionen, die restlichen vier Regionen wurden erst später hinzugefügt, unterteilen sich auf vier separate Module M1-M4. Die Module und nicht modularen Regionen, einschließlich der nicht erforschten oder explizit erwähnten nicht vorhandenen Verbindungen, werden in einer Matrix dargestellt, die 15 Prozent des gesamten zentralen Nervensystems ausmachen und das kortikale assoziative Konnektom bilden. Die vier Module besitzen Verbindungen zu den nicht modularen Regionen des Netzwerkes. Zur Visualisierung wurden die vier Module farblich getrennt markiert und die Gewich-



tung der Konnektivitäten durch die Größe der Knotenpunkte (kortikale Region) belegt. Zwei der vier Module sind schalenartig aufgebaut, die restlichen beiden bilden den „Kern“ unter der Schale. Das Modul M3 enthält die kortikalen Gebiete anteriorer cingulärer und retrosplenialer Kortex und den überwiegenden Anteil der hippocampalen Formation. Das Modul M4 beinhaltet die größte Anzahl an Regionen, das olfaktorische System, den medialen prefrontalen Kortex und die Minderheit der hippocampalen Formation: lateraler entorhinaler Kortex, ventrales Subikulum und ventrales Feld des Ammonshorns Area 1. Das kaudale Modul M1 wird aus visuellen und auditiven Regionen, posterioren parietalen Kortex und dem ventralen und dorsalen temporalen Kortex gebildet. M2, das rostrale Modul, enthält somatische und viszerale sensomotorische und gustatorische Regionen, orbitale Areale, den agranulären insulären und perirhinalen Kortex. Ein Modul besitzt innerhalb des Moduls (intramodular) eine hohe Gewichtung an Verbindungen, dagegen sind die Konnektivitäten zwischen den Modulen (intermodular) eher mäßig ausgeprägt. Der hohe Clusterkoeffizient und die kurzen Pfadwege, die innerhalb der Module gefunden wurden, weisen auf Small-World Eigenschaften in dem kortikalen Konnektom hin. Des Weiteren wurden der ektorhinale, der perirhinale und der laterale entorhinale Kortex als Mittelpunktsknoten (Network Hubs) identifiziert. Diese drei Regionen sind die am stärksten verbundenen Regionen, die ein durchgehendes Band durch den Kortex laufend bilden. Die Rich-Klub Analyse zeigt, dass ebenfalls drei Rich-Klub Knoten, der laterale und mediale entorhinale Kortex und das Claustrum existieren. Um diese drei Rich-Klub Knoten ordnen sich 15 weitere stark verbundene Knoten verteilt über alle vier Module an. Der laterale entorhinale Kortex weist die höchste Tendenz Verbindungen einzugehen auf. Die dargestellten Eigenschaften der vier Module innerhalb des kortikalen Konnektoms deuten darauf hin, die morphologischen Grundlagen des Cortex cerebri zu bilden (Bota et al. 2015). So wurde ein umfangreiches Konnektom des Cortex cerebri der Labormaus aus einer nicht näher definierten Rohdatenmenge in *BAMS-II* entwickelt. Im Vergleich mit dem hier vorgestellten Konnektom zeigen sich einige Gemeinsamkeiten und signifikante Unterschiede. So finden sich in beiden konnektionalen Studien Small-World Eigenschaften. Auch ist ein modulhafter Aufbau mit jeweils vier Modulen vorhanden, jedoch ist der hier vorgestellte Aufbau divergierend (Hülle und Kerne vs. ausschließlich hülfenartig aufgebaut) und der Cerebral cortex wurde nicht vollständig in die vier Module aufgeteilt. Die Analyse von Bota et al. (2015) befasst sich zudem nicht gezielt mit den kontralateralen Verbindungen und einem laminären Konnektom.

Eine weitere aktuelle Publikation befasst sich ebenfalls mit dem kortikalen Konnektom auf Basis der Daten von *BAMS-II* (Bota und Swanson 2007, Bota et al. 2012). Das kortikale Konnektom enthält 67 (71) kortikale und subkortikale Regionen, welche auf der Makroskala verfügbar sind und gerichtete (anterograd/retrograd/bidirektional) und gewichtete Verbindungen enthalten. Vier Regionen besitzen keine Konnektivitäten oder verfügen nur über Verbindungen innerhalb der Strukturen und werden somit nicht in die Netzwerkanalyse integriert. Es existieren drei unterschiedlich farbig markierte Module, die jeweils ein bis drei Untermodule, insgesamt sechs Untermodule, besitzen. Die Matrix, ein binäres direktes Netzwerk, setzt sich aus den 67 Knoten und 1397 Kanten respektive Pfadwegen zu-

sammen. Das Netzwerk weist Eigenschaften wie Small-Worldness, kurze, nicht länger als drei Kanten entfernte Pfadwege und einen stark verbundenen zentralen Rich-Klub mit Konnektor-Hubs auf. Die 14 entdeckten Hubs, sekundärer motorischer Kortex, infralimbischer Kortex, piriformer Kortex, dorsaler Part des anterioren cingulären Kortex, prelimbischer Kortex, das mediale orbitale Areal, posteriore agranuläre insuläre Kortex, temporale assoziative Areale, ektorhinale Kortex, perirhinale Kortex, das laterale Segment und die dorsale Zone des medialen Segments des entorhinalen Kortex, lateraler Kern und das posteriore Segment des basolateralen Kerns der Amygdala, bilden den Rich-Klub des Netzwerkes. In dem Netzwerk wird zwischen Verbindungen der Hub-Regionen, welche 11 Prozent des Konnektoms ausmachen, Verbindungen zwischen Hub-Region und Nicht Hub-Region mit In- und Output Unterscheidung und Konnektivitäten zwischen Nicht Hub-Regionen, den lokalen Verbindungen, unterschieden. Den größten Anteil haben die lokalen Verbindungen mit einem Anteil von 37% am gesamten Netzwerk. Die Hub Knoten überwinden längere Distanzen im Gehirn und besitzen häufiger eine bidirektionale Richtung. Ferner wird das Konnektom durch eine modulare Struktur, mit stärkerer Gewichtung der intramodularen Verbindungen und einer eher mäßigen Gewichtung der intermodularen Verbindungen aufgeteilt. Die Verbindungsanzahl des Rich-Klubs ist dagegen zwischen den Modulen (intermodular) höher. Eine weitere entdeckte Eigenschaft ist, dass kurze Verbindungen eine höhere Gewichtung aufweisen als längere Verbindungen. Konnektivitäten mit einer starken Gewichtung zeigen eine hohe Clusterbildung, eine starke Tendenz weitere Verbindungen einzugehen und besitzen längere Pfadwege als Verbindungen mit schwacher Gewichtung. Die schwächsten Verbindungen werden hingegen von einer geringen Clusterbildung und von einem starken Einfluss der Kommunikation der Kantenwege für das globale Netzwerk bestimmt (van den Heuvel et al. 2015).

Tract-tracing Daten lassen sich mit einem weiteren Open-Source Programm (Tallis et al. 2011), welches einen Ratten-Atlas generiert, sammeln, nach Swanson (2004) kartographieren bzw. in einen digitalen Atlas abbilden und durch den Endbenutzer erweitern. Dieses Programm fügt die bestehende Software NeuARt (Dashti AE et al. 2001, Burns et al. 2006) und Bioscholar (Russ et al. 2011) zusammen und erweitert sie. Mit dem Open-Source Projekt werden Verbindungen auf der Makroskala und auf der Mesoskala (zwischen Neuronen Populationen) dargestellt, welche auf den Daten von BAMS (Bota et al. 2005, Bota und Swanson 2008, Bota und Swanson 2010) basieren. Die so entwickelte Software enthält 78 Experimente mit 58 Kerngebieten und 383 Zielgebieten, verbunden über 3000 Konnektivitäten (Tallis et al. 2011). Ebenfalls wurde mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie das globale Netzwerk des Rattengehirns darstellbar gemacht. In diesem Netzwerk wurden Parameter wie Small-Worldness und Potenzgesetz Eigenschaften beobachtet, welche eine lineare Abhängigkeit der Frequenz der Knotengrade aufweisen (Schwarz et al. 2012).

Weitere konnektionale Studien der letzten Jahre sind auf spezifische Gehirnregionen der Hirnrinde beschränkt. Diese wurden teilweise in die Auswertung dieser Arbeit integriert.

Sugar et al. (2011) hat eine Analyse, die ebenfalls auf der Tract-tracing Methodik an gesunden unbehandelten Ratten basiert, durchgeführt: zusammen mit dem parahippokampalen-hippokampalen

Konnektom (van Strien et al. 2009, Agster und Burwell 2013) besitzt das retrospleniale-parahippokampale Netzwerk annähernd 2600 unilaterale Verbindungen. Das Konnektom lässt sich in ein intrinsisches Netzwerk mit Projektionen innerhalb einer Region und den vier Regionen sowie einem extrinsischen Netzwerk unterscheiden.

Das Parietal-Kortex Konnektom wurde ebenfalls bezüglich von Tract-tracing Verbindungen untersucht. Es zeigte sich, dass der Parietal Kortex eine Vielzahl an Verbindungen aufweist. Welcher Abschnitt des parietalen Kortex Projektionen von anderen Gehirnregionen besitzt, divergiert hauptsächlich entlang der lateralen und medialen Achse (Wilber et al. 2014).

Einen Teilaspekt demonstrierten Shim et al. (2013), in dem sensomotorischen Konnektom wurden acht Regionen durch das Resting-State fMRI ausgewählt, welche signifikante Eigenschaften für das Netzwerk besitzen.

Der Barrel-Kortex wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht. So wurde eine ausführliche Beschreibung der Efferenzen der Barrels des primären somatosensorischen Kortex, dem Whiskerareal und Forelimbarea auf Basis von Tract-tracing Daten von Zakiewicz et al. (2014) und der Gliederung nach Paxinos und Watson (2007) erstellt. In dieser Arbeit wurden auch kontralaterale Verbindungen betrachtet, diese wurden als schwach bis mäßig beschrieben (Zakiewicz et al. 2014). Eine weitere Tract-tracing Studie über den Whisker Output zu kortikalen Arealen stellt ähnliche Ergebnisse wie bei Zakiewicz et al. (2014) beschrieben dar. Ein Unterschied besteht in der Darstellung der Laminae. Zudem fehlt die Beschreibung der nicht kortikalen Gebiete und der kontralateralen Betrachtung (Stehberg et al. 2014). Eine detaillierte Übersichtsarbeit über die kortikalen Verbindungen der Vibrissen Region bei Nagetieren bietet Bosman et al. (2011). In diesem Review wird gezeigt, dass das Schnurrhaar Areal von vielen Gehirnregionen Input erhält und viele Informationen von ihr an kortikale und assoziative Gebiete gesendet werden.

Teile von Gehirnstrukturen bzw. Konnektome verschiedener Spezies, wie z.B. Fadenwurm, Katze, Makak, Maus und Mensch wurden in zahlreichen Veröffentlichungen ausgewertet (White et al. 1986; Felleman und van Essen 1991; Young 1992; Young 1993; Scannell et al. 1999; Kaiser und Hilgetag 2006; Honey et al. 2007; Iturria-Medina et al. 2008; Modha und Singh 2010; Sporns 2011b; Harriger et al. 2012; Oh et al. 2014; Henriksen et al. 2016; Goulas et al. 2016; Jeong et al. 2016). Hier ist besonders die aktuelle Studie von Betzel et al. (2017) zu nennen, welche sich mit der Untersuchung der Konnektome auf der Mesoscala des Menschen, Drosophilas, der Maus, des Makake-Affens und auch der Ratte beschäftigten.

#### **4.5 Alleinstellungsmerkmale der Konnektomanalyse des Cortex cerebri**

Durch die vorliegende Arbeit wurde ein nahezu vollständiges Konnektom des Cortex cerebri der Ratte generiert. Besonders die Bilateralität mit Darstellung der kontralateralen Verbindungen stand im Vordergrund. Ebenfalls wurde erstmalig ein laminäres Konnektom der Großhirnrinde erstellt, ausgewertet und visualisiert. Auch wurde erstmals eine eindeutige Zuordnung von Ursprung und Ziel einer Ver-

bindung für das Axon Initialsegment bestimmt. Somit kann eine subzelluläre Struktur untersucht werden, welche eindeutig nur einer Region zugeordnet ist. Die vorliegenden Konnektomdaten des Ratten Nervensystems sind inzwischen vollständig bezüglich der verfügbaren Literatur. Es gibt kein vergleichbares Projekt, das in einer Metaanalyse einen neurowissenschaftlichen Prototyporganismus derart intensiv ausgewertet hat.

#### 4.6 Ausblick

Es konnten bereits alle Gehirnregionen, aber auch das gesamte periphere Nervensystem der Ratte, durch konnektionale Forschung erfasst und in *neuroVIISAS* verfügbar gemacht werden. Im Gegensatz zu den im Diskussionsteil erwähnten Ratten Konnektom Projekten wurde die Tract-tracing Literatur in mehreren Teilprojekten vollständig ausgewertet (ca. 7500 Publikationen). Neben der Erfassung von Kolateralen und transsynaptischen Virustracing in anderen Auswertungen wurden die Regionen-Daten des Konnektoms konsequent hierarchisch organisiert. Zusammen mit der Berücksichtigung kontralateraler gewichteter Konnektivität enthält das Konnektom eine exakte Abbildung der dokumentierten biologischen Konnektivität. Ein weiterer bereits in Punkt 4.2 skizzierter Aspekt ist die Untersuchung der funktionellen Interaktionen. So ist eine Betrachtung, ob eine Verbindung exzitatorisch oder inhibitorisch ist bzw. welche Neurotransmitter sie enthält, interessant (Sugar et al. 2011). Damit könnte das neuronale Netzwerk noch realistischer abgebildet werden. Es existieren bereits einige Ansätze wie z.B. Ullo et al. (2015), hier wurde jedoch nur ein unvollständiges Konnektom auf der Mesoskala generiert. So entwickelten Noori et al. (2017) zur besseren Darstellung der neurochemischen Prozesse in Konnektomen eine Datenbank (ChemNetBD). Auch wäre eine spezifische konnektionale Kolateralenanalyse sinnvoll. Teilweise wurde diese bereits in dem Projekt integriert, jedoch waren die Informationen über Kolateralen in den ausgewerteten Publikationen häufig zu gering. Eine semiautomatische Auswertung der Metadaten könnte zu Vergleichsdaten führen und wurde von Autoren wie Papp et al. (2016) bereits erprobt. Daten von anderen Spezies liegen seit längerer Zeit in *neuroVIISAS* vor und können stets in das System eingelesen und aktualisiert werden, womit zeitnahe Darstellungen und Analysen neuer und aktualisierter Konnektome möglich sind. Die konnektionalen Daten der einzelnen Spezies stehen der Allgemeinheit zum Herunterladen auf der *neuroVIISAS* Webpage zur Verfügung. Eine Ausweitung auf das humane Konnektom wäre wichtig, wobei bereits menschliche traktographische Datensätze in *neuroVIISAS* importiert wurden. Bota et al. (2012) beschrieben, dass ein Konnektom erst vollständig ist, wenn alle Daten auf der Makroskala mit Gehirnarealen, der Mesoskala mit Neuronenpopulationen und der Mikroskala mit individuellen Neuronen integriert wurden. Dies wäre ein wichtiger Fortschritt für die zukünftige Konnektomforschung und kann durch bereits konzeptuell mit *neuroVIISAS* (Schmitt und Eipert 2012) verwirklicht werden. Eine weitere Überlegung ist, mit den in *neuroVIISAS* gesammelten Metadaten Simulationen mit Läsionen verschiedener neuronaler funktioneller Systeme zu erstellen. Hiermit könnten die Veränderungen auf globaler und lokaler Ebene untersucht werden. Insbesondere Projektionspfade mit relevanten Informationen zur neuronalen Dy-

namik könnten besser bezüglich ihrer Funktionalität verstanden werden und besser für die Aufklärung neurologischer Störungen genutzt werden.

#### 4.7 Fazit und Beantwortung der Fragen dieser Arbeit

##### 1. *Wie viele Verbindungen existieren im Konnektom des Cortex cerebri?*

Das unilaterale C1-Netzwerk beinhaltet 63 kortikale Gebiete mit 971 Verbindungen. Das bilaterale C1-Netzwerk besitzt 126 Gebiete mit 2450 Verbindungen. Das bilaterale laminäre C2-Netzwerk ist mit 326 Regionen und 2484 Konnektivitäten das größte Netzwerk. Das reorganisierte C2-Netzwerk, wo die einzelnen Schichten übergeordneten Regionen zugeordnet wurden und die Regionen mit Laminar ohne Verbindungen, jedoch die kortikalen Überregionen Verbindungen aufweisen, für ein möglichst vollständiges Netzwerk in die Region „Other“ integriert wurden, besteht aus 182 Regionen, welche über 884 Kanten verbunden sind.

##### 2. *Wie viele ipsilaterale und kontralaterale Konnektivitäten wurden in einem Netzwerk beschrieben?*

Das bilaterale C1-Netzwerk weist 1942 ipsilaterale und 508 kontralaterale Verbindungen auf. Es zeigt sich, dass deutlich mehr ipsilaterale Verbindungen existieren bzw. untersucht wurden.

##### 3. *Welche besonders bedeutsamen kortikalen Projektionspfade wurden in dem Konnektom gefunden?*

Die u. a. von Zakiewicz et al. (2014) beschriebenen wichtigen kortiko-kortikalen Pfade  $S1 \rightarrow S1_c$ ,  $S1 \rightarrow S2$ ,  $S1 \rightarrow S2_c$ ,  $S1 \rightarrow M1$  und  $S1 \rightarrow M1_c$  sind in dem Konnektom enthalten und durch andere Autoren verifiziert worden. Auch der von Bedwell et al. (2014) dargelegte Projektionspfad  $S1 \rightarrow S2 \rightarrow$  Assoziations Kortex  $\rightarrow$  PFC  $\rightarrow$  M2  $\rightarrow$  M1 ist im Netzwerk integriert und nachgewiesen worden. Die genannten Pfade besitzen eine hohe Bedeutung für das Netzwerk.

##### 4. *Welche Konnektivitäten sind besonders valide hinsichtlich ihrer Existenz?*

Im C1-Konnektom sind die Verbindungen vom perirhinalen zum prelimbischen Kortex, sowie  $V1 \rightarrow V2$  und  $V2 \rightarrow V1$  aufgrund einer hohen Beobachtungshäufigkeit und durch den bilateralen Nachweis besonders verifiziert.

##### 5. *Warum ist die Betrachtung kontralateraler Verbindungen von Bedeutung?*

So wurden die von Vogt (2015) beschriebenen Verbindungen für die visuelle, räumliche und motorische Koordination im Netzwerk ermittelt. Doch die mit großen Verbindungsgewichten besetzte kontralaterale Verbindung zwischen RS, V1, V2, Post, AGI und AGm wurde nicht von dem Autor genannt. Sie wurde jedoch in unserem Konnektom gefunden und durch die umfangreiche Metaanalyse der Publikationen belegt. So besitzen im bilateralen C1-Netzwerk die monokulare Area des primär visuellen Kortex und die Area 3 des frontalen Kortex eine ausgeprägte kontralaterale Konnektivität. Bei reziproken Verbindungen findet sich die stärkste ausgeprägte Kontralateralität bei der dysgranulä-

ren Region des primär somatosensorischen Kortex, monokularen Area des primär visuellen Kortex und der Area 3 des frontalen Kortex.

6. *Welche Regionen weisen die meisten Input- und Output-Verbindungen auf?*

Im C1-Konnektom besitzt der perirhinale Kortex mit 367 die meisten Efferenzen. Die meisten Affenzen wurden im ektorhinalen Kortex mit 394 Konnektivitäten gefunden.

7. *Welche intrinsischen und extrinsischen Verbindungen sind besonders intensiv verbunden?*

Eine lokal intensive Netzwerkstruktur, also geringe räumliche Abstände und große Verbindungsgewichte besitzen im C1-Konnektom die parahippokampalen und insulären Regionen mit jeweils intrinsischer Konnektivität. Diese beiden Regionen sind ebenfalls untereinander verbunden und weisen beide Output-Konnektivität auf. Die somatosensorische Region ist wiederum besonders intrinsisch verbunden.

8. *Welche Regionen sind besonders stark untereinander verbunden?*

Im C1-Netzwerk wurden 4 Module gefunden, hier wurden zur realistischen Dichteschätzung die Verbindungsgewichte logarithmisch umgewandelt. Modul 1 ist aus auditorischen, orbitalen und einigen somatosensiblen Regionen zusammengesetzt. Modul 2 weist amygdaläre, insuläre und parahippokampale Regionen auf. Modul 3 besitzt weitere parahippokampale, temporale und parietale Areale. Das größte Modul mit 164 intrinsischen Verbindungen ist insbesondere durch visuelle und sensomotorische Regionen gekennzeichnet.

9. *Sind Regionen besonders bedeutsam für das Netzwerk hinsichtlich der Erreichbarkeit der Regionen?*

Der AGI weist eine große Bedeutung im C1-Netzwerk durch eine Abnahme der Closeness um 3,48% nach Entfernung der Region auf. Im unilateralen C2-Netzwerk besitzt die Entfernung der lateralen Region des sekundären visuellen Kortex die höchste Vulnerabilität. Die mediale und laterale sekundäre visuelle Area haben die höchsten Ränge im bilateralen C2-Netzwerk inne.

10. *Wie sieht das laminäre C2-Konnektom aus?*

Das laminäre C2-Konnektom besteht aus den zytoarchitektonischen Schichten der C1-Regionen und es sind 326 Regionen, welche über 2484 Kanten miteinander verbunden sind, integriert. Jedes Gebiet weist im Durchschnitt 15 Verbindungen auf und ist somit mit einer Liniendichte von 2,3% dünn besetzt. Das C2-Netzwerk verfügt im Vergleich mit Zufallsnetzwerken über einen starken konnektionalen Aufbau.

11. *Wie sehen die reorganisierten C2-Netzwerke aus?*

Ipsilaterale Kantenhäufigkeiten sind größer als kontralaterale Kantenhäufigkeiten. Die kontralateralen Verbindungsgewichte sind allerdings eindeutiger in der Literatur beschrieben.

## 5 Literatur

1. Agosta F, Pievani M, Geroldi C, Copetti M, Frisoni GB, Filippi M (2012) Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of aging* 33:1564–1578.
2. Agster KL, Burwell RD (2013) Hippocampal and subicular efferents and afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Behavioural brain research* 254:50–64.
3. Allen GV, Hopkins DA (1998) Convergent prefrontal cortex and mamillary body projections to the medial pontine nuclei: A light and electron microscopic study in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 398:347–358.
4. Aparicio MA (2010) Projections From The Inferior Colliculus To The Tectal Longitudinal Column In The Rat. *Neuroscience*:653–664.
5. Arenkiel BR (2015) *Neural Tracing Methods: Tracing Neurons and Their Connections*. Springer New York, New York, NY.
6. Argyelan M, Gallego JA, Robinson DG, Ikuta T, Sarpal D, John M, Kingsley PB, Kane J, Malhotra AK, Szeszko PR (2015) Abnormal Resting State fMRI Activity Predicts Processing Speed Deficits in First-Episode Psychosis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 40:1631–1639.
7. Axer H, Axer M, Krings T, Keyserlingk DG (2001) Quantitative estimation of 3-D fiber course in gross histological sections of the human brain using polarized light. *Journal of Neuroscience Methods* 105:121–131.
8. Axer H, Berks G, Keyserlingk DG (2000) Visualization of nerve fiber orientation in gross histological sections of the human brain. *Microsc Res Tech* 51:481–492.
9. Axer M, Amunts K, Grässel 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.
10. Bähr M (2014) *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik*. Thieme, Stuttgart.
11. Barabási A-L, Albert R (1999) Emergence of Scaling in Random Networks. *Science* 286:509–512.
12. Barabási A-L, Albert R (2013) The Barabási-Albert Model. [http://www.academia.edu/10565517/The\\_Barabási-Albert\\_Model](http://www.academia.edu/10565517/The_Barabási-Albert_Model). Zugegriffen: 21. August 2017.

13. Barrat A, Barthélemy M, Pastor-Satorras R, Vespignani A (2004) The architecture of complex weighted networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:3747–3752.
14. Barthélemy M, Barrat A, Pastor-Satorras R, Vespignani A (2005) Characterization and modeling of weighted networks. *Physica a: Statistical mechanics and its applications* 346:34–43.
15. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal* 66:259–267.
16. Basser PJ, Özarslan E (Hrsg) (2009) Chapter 1: Introduction to Diffusion MR. Johansen-Berg, Behrens,
17. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2008) Hierarchical Organization of Human Cortical Networks in Health and Schizophrenia. *J Neurosci* 28:9239–9248.
18. Bayless DW, Daniel JM (2015) Sex differences in myelin-associated protein levels within and density of projections between the orbital frontal cortex and dorsal striatum of adult rats: implications for inhibitory control. *Neuroscience* 300:286–296.
19. Bedwell SA, Billett EE, Crofts JJ, Tinsley CJ (2014) The topology of connections between rat prefrontal, motor and sensory cortices. *Frontiers in systems neuroscience* 8:177.
20. Betzel RF, Medaglia JD, Bassett DS (2017) Diversity of meso-scale architecture in human and non-human connectomes.
21. Beul SF, Grant S, Hilgetag CC (2014) A predictive model of the cat cortical connectome based on cytoarchitecture and distance. *Brain Struct Funct* 220:3167–3184.
22. Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, Wink AM, van der Flier, Wiesje M, Tolboom N, Adriaanse SM, Damoiseaux JS, Scheltens P, van Berckel, Bart N M, Barkhof F (2012) Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging* 33:2018–2028.
23. Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn. Reson. Med.* 34:537–541.
24. Biswal BB, van Kylen J, Hyde JS (1997) Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in biomedicine* 10:165–170.
25. Boccarda CN, Kjonigsen LJ, Hammer IM, Bjaalie JG, Leergaard TB, Witter MP (2015) A three-plane architectonic atlas of the rat hippocampal region. *Hippocampus* 25:838–857.



26. Bohland JW, Wu C, Barbas H et al (2009) A proposal for a coordinated effort for the determination of brainwide neuroanatomical connectivity in model organisms at a mesoscopic scale. *PLoS computational biology* 5:1–9.
27. Bollobás B (1998) *Graduate Texts in Mathematics: Modern graph theory*. Springer, New York.
28. Bollobás B, Riordan OM (2003) Kapitel 1: Mathematical results on scale-free random graphs. In: Bornholdt S, Schuster HG (Hrsg) *Handbook of graphs and networks: From the genome to the internet*. Wiley-VCH, Weinheim, S 1–35.
29. Bosman LWJ, Houweling AR, Owens CB, Tanke N, Shevchouk N, Rahmati, Teunissen WHT, Ju C, Gong W, Koekkoek SKE, Zeeuw CI de (2011) Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Frontiers in integrative neuroscience* 5:53.
30. Bota M, Dong H-W, Swanson LW (2005) Brain architecture management system. *Neuroinformatics* 3:15–48.
31. Bota M, Dong H-W, Swanson LW (2012) Combining collation and annotation efforts toward completion of the rat and mouse connectomes in BAMS. *Frontiers in neuroinformatics* 6:1–10.
32. Bota M, Sporns O, Swanson LW (2015) Architecture of the cerebral cortical association connectome underlying cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112:2093–2101.
33. Bota M, Swanson LW (2007) Online workbenches for neural network connections. *The Journal of comparative neurology* 500:807–814.
34. Bota M, Swanson LW (2008) BAMS Neuroanatomical Ontology: Design and Implementation. *Frontiers in neuroinformatics* 2:1–8.
35. Bota M, Swanson LW (2010) Collating and Curating Neuroanatomical Nomenclatures: Principles and Use of the Brain Architecture Knowledge Management System (BAMS). *Frontiers in neuroinformatics* 4:1–16.
36. Botvinick MM (2008) Hierarchical models of behavior and prefrontal function. *Trends in Cognitive Sciences* 12:201–208.
37. Brodmann K (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig.
38. Brown RA, Swanson LW (2015) Golgi: Interactive Online Brain Mapping. *Frontiers in neuroinformatics* 9:1–16.
39. Brown VJ, Bowman EM (2002) Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends in Neurosciences* 25:340–343.

40. Burns G (1997) *Neural Connectivity of the Rat: Theory, Methods and Applications*. Dissertation zur Erlangung Dr. phil., Oxford.
41. Burns G, Cheng W-C, Thompson RH, Swanson LW (2006) The NeuARt II system: a viewing tool for neuroanatomical data based on published neuroanatomical atlases. *BMC Bioinformatics* 7:531.
42. Burwell RD (2001) Borders and cytoarchitecture of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *J. Comp. Neurol.* 437:17–41.
43. Burwell RD, Witter MP, Amaral DG (1995) Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5:390–408.
44. Cai D, Cohen KB, Luo T, Lichtman JW, Sanes JR (2013) Improved tools for the Brainbow toolbox. *Nature methods* 10:540–547.
45. Cajal SR (1894) The Croonian Lecture: La Fine Structure des Centres Nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London* 55:444–468.
46. Cajal SR (1909) *Histologie du système nerveux de l’homme et des vertébré*. A. Maloine, Paris.
47. Cajal SR (1995) *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*. Originally published in 1909, translated into French in 1928 and translated from French to English by Swanson, N. and Swanson, LW. Oxford University Press.
48. Callaway EM (2008) Transneuronal circuit tracing with neurotropic viruses. *Current opinion in neurobiology* 18:617–623.
49. Callaway EM, Katz LC (1993) Photostimulation using caged glutamate reveals functional circuitry in living brain slices. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90:7661–7665.
50. Campos Vidal B de, Mello ML, Caseiro-Filho AC, Godo C (1980) Anisotropic properties of the myelin sheath. *Acta Histochem* 66:32–39.
51. Cappaert NLM, van Strien NM, Witter MP (2015) Hippocampal Formation. In: Paxinos G (Hrsg) *The rat nervous system*. Elsevier/Academic Press, Amsterdam, S 511–573.
52. Chen BL, Hall DH, Chklovskii DB (2006) Wiring optimization can relate neuronal structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:4723–4728.
53. 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. *Frontiers in neuroinformatics* 5:1–17.

54. Chung K, Deisseroth K (2013) CLARITY for mapping the nervous system. *Nature methods* 10:508–513.
55. Chung K, Wallace J, Kim S-Y, 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* 497:332–337.
56. Colizza V, Flammini A, Serrano MA, Vespignani A (2006) Detecting rich-club ordering in complex networks. *Nat Phys* 2:110–115.
57. Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L (1998) New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science* 282:682–689.
58. Costa LdF, Rodrigues FA, Hilgetag CC, Kaiser M (2009) Beyond the average: Detecting global singular nodes from local features in complex networks. *Europhys. Lett.* 87:1-6 (18008).
59. Cowan WM, Gottlieb DI, Hendrickson AE, Price JL, Woolsey TA (1972) The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain research* 37:21–51.
60. Craddock RC, Jbabdi S, Yan C-G, Vogelstein JT, Castellanos FX, Di Martino A, Kelly C, Heberlein K, Colcombe S, Milham MP (2013) Imaging human connectomes at the macroscale. *Nature methods* 10:524–539.
61. Das G, Reuhl K, Zhou R (2013) The Golgi-Cox method. *Methods Mol Biol.* 1018:313–321.
62. Dashti AE, Burns GAPC, Simmons DM, Swanson L, Ghandeharizadeh S, Shahabi C, Stone J, Jia S (2001) The Neuroanatomical Rat Brain Viewer (NeuART): A system for registering data against brain atlases. In: Grethe J. S., Arbib M. A. (Hrsg) *Computing the Brain: A Guide to Neuroinformatics*. Academic Press, San Diego, S 189–202.
63. Deacon TW, Eichenbaum H, Rosenberg P, Eckmann KW (1983) Afferent connections of the perirhinal cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 220:168–190.
64. Diestel R (2010) *Graphentheorie*. Springer, Heidelberg [u.a.].
65. Echtermeyer C, Costa LdF, Rodrigues FA, Kaiser M (2011) Automatic network fingerprinting through single-node motifs. *PloS one* 6:1-8.
66. Elston GN, Okamoto T, Oga T, Dornan D, Fujita I (2010) Spinogenesis and pruning in the primary auditory cortex of the macaque monkey (*Macaca fascicularis*): an intracellular injection study of layer III pyramidal cells. *Brain research* 1316:35–42.
67. Erdős P, Rényi A (1960) On the evolution of random graphs. *Publ Math Inst Hung Acad Sci*:17–61.

68. Estrada E, Hatano N (2008) Communicability in complex networks. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics* 77:1–30.
69. Euler L (1736) *Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis.: Commentarii Academiae Scientiarum Imperialis Petropolitanae*:8.
70. Feinberg TE (2012) Neuroontology, neurobiological naturalism, and consciousness: a challenge to scientific reduction and a solution. *Physics of life reviews* 9:13–34.
71. Felleman DJ, van Essen D (1991) *Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex*, Houston, Texas.
72. Fink RP, Heimer L (1967) Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain research* 4:369–374.
73. Fisk GD, Wyss JM (1999) Associational projections of the anterior midline cortex in the rat: Intra-cingulate and retrosplenial connections. *Brain research* 825:1–13.
74. Fuster JM (2001) The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron* 30:319–333.
75. Glickstein M (2006) Golgi and Cajal: The neuron doctrine and the 100th anniversary of the 1906 Nobel Prize. *Current biology : CB* 16:147–151.
76. Gómez-Gardeñes J, Zamora-López G, Moreno Y, Arenas A (2010) From modular to centralized organization of synchronization in functional areas of the cat cerebral cortex. *PloS one* 5:1–11.
77. Gonchar Y, Burkhalter A (2003) Distinct GABAergic targets of feedforward and feedback connections between lower and higher areas of rat visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:10904–10912.
78. Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC, Beaulieu C (2009) Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex* 19:524–536.
79. Goulas A, Uylings HBM, Hilgetag CC (2016) Principles of ipsilateral and contralateral cortico-cortical connectivity in the mouse. *Brain structure & function* 3:1281–1295.
80. Gruber TR (1993) A translation approach to portable ontology specifications. *Knowledge Acquisition* 5:199–220.
81. Guimerà R, Sales-Pardo M, Amaral L (2004) Modularity from fluctuations in random graphs and complex networks. *Phys. Rev. E* 70:1–4.
82. Hagmann P (2005) *From diffusion MRI to brain connectomics. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades in den Ingenieurwissenschaften, Lausanne.*

83. Hagmann P, Kurland M, Gigandet X, Thiran P, van Waverden J, Meuli R, Thiran J-P (2007) Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PloS one* 2:1–9.
84. Hampel S, Chung P, McKellar CE, Hall D, Looger LL, Simpson JH (2011) *Drosophila* Brainbow: a recombinase-based fluorescence labeling technique to subdivide neural expression patterns. *Nature methods* 8:253–259.
85. Harriger L, van den Heuvel, Martijn P, Sporns O (2012) Rich club organization of macaque cerebral cortex and its role in network communication. *PloS one* 7:1–13.
86. Harrison SJ, Woolrich MW, Robinson EC, Glasser MF, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM (2015) Large-scale probabilistic functional modes from resting state fMRI. *NeuroImage* 109:217–231.
87. He Y, Chen ZJ, Evans AC (2007) Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 17:2407–2419.
88. Henriksen S, Pang R, Wronkiewicz M (2016) A simple generative model of the mouse mesoscale connectome. *eLife* 5:1-19.
89. Hesse W (2002) *Ontologie(n)*. *Informatik-Spektrum* 25:477–480.
90. Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O (2007) Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *PNAS* 104:10240–10245.
91. Hopkins B, Wilson R (2007) *The Truth about Königsberg Leonhard Euler: Life, Work and Legacy*. Elsevier, S 409–420.
92. Hoptman MJ, Zuo X-N, D'Angelo D, Mauro CJ, Butler PD, Milham MP, Javitt DC (2012) Decreased interhemispheric coordination in schizophrenia: a resting state fMRI study. *Schizophrenia research* 141:1–7.
93. Hua Y, Laserstein P, Helmstaedter M (2015) Large-volume en-bloc staining for electron microscopy-based connectomics. *Nature communications* 6:1–7.
94. Humphries MD, Gurney K (2008) Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence. *PloS one* 3:1–10.
95. Iida C, Oka A, Moritani M, Kato T, Haque T, Sato F, Nakamura M, Uchino K, Seki S, Bae YC, Takada K, Yoshida A (2010) Corticofugal direct projections to primary afferent neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus of rats. *Neuroscience* 169:1739–1757.
96. Insausti R, Herrero MT, Witter MP (1997) Entorhinal cortex of the rat: Cytoarchitectonic subdivisions and the origin and distribution of cortical efferents. *Hippocampus* 7:146–183.

97. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, Alemán-Gómez Y, Melie-García L (2008) Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *NeuroImage* 40:1064–1076.
98. JabRef Development Team (2015) JabRef. <http://jabref.sf.net>. Zugegriffen: 21. August 2017.
99. Jeong M, Kim Y, Kim J, F. DD, Mitra P, Osten P, Kim D (2016) Comparative three-dimensional connectome map of motor cortical projections in the mouse brain. *Scientific reports* 6:1–14.
100. Jones EG, Peters A (Hrsg) (1985) *Association and Auditory Cortices*. Springer US, Boston, MA.
101. Kaiser M, Hilgetag CC (2006) Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS computational biology* 2:805–815.
102. Kamper L (2004) *Analyse und Computersimulation der Organisation und funktionellen Bedeutung thalamo-präfrontaler Projektionen*. Medizinische Dissertation, Düsseldorf.
103. Karinthy F (1929) Chain-Links. [https://djjr-courses.wdfiles.com/local--files/soc180%3Akarinthy-chain-links/Karinthy-Chain-Links\\_1929.pdf](https://djjr-courses.wdfiles.com/local--files/soc180%3Akarinthy-chain-links/Karinthy-Chain-Links_1929.pdf). Zugegriffen: 22. August 2017.
104. Kas M (2011) *Structures and statistics of citation networks*. M.S. thesis, Pittsburgh.
105. Katz LC, Dalva MB (1994) Scanning laser photostimulation: a new approach for analyzing brain circuits. *Imaging Techniques in Neurobiology* 54:205–218.
106. Kealy J, Commins S (2011) The rat perirhinal cortex: A review of anatomy, physiology, plasticity, and function. *Progress in Neurobiology* 93:522–548.
107. Kelly RM, Strick PL (2000) Rabies as a transneuronal tracer of circuits in the central nervous system. *Journal of Neuroscience Methods* 103:63–71.
108. Kettlitz R (2013) *Das Konnektom der Basalganglien der Ratte*. Medizinische Doktorarbeit, Rostock.
109. Kjonigsen LJ, Leergaard TB, Witter MP, Bjaalie JG (2011) Digital atlas of anatomical subdivisions and boundaries of the rat hippocampal region. *Frontiers in neuroinformatics* 5:1–7.
110. Kleinberg JM (1999) Authoritative sources in a hyperlinked environment. *J. ACM* 46:604–632.
111. Köbbert C, Apps R, Bechmann I, Lanciego JL, Mey J, Thanos S (2000) Current concepts in neuroanatomical tracing. *Progress in Neurobiology* 62:327–351.
112. Koch C, Laurent G (1999) Complexity and the nervous system. *Science* 284:96–98.
113. Koch W, Teipel S, Mueller S, Benninghoff J, Wagner M, Bokde, Arun L W, Hampel H, Coates U, Reiser M, Meindl T (2012) Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 33:466–478.

114. Kötter R (2004) Online retrieval, processing, and visualization of primate connectivity data from the CoCoMac database. *Neuroinformatics* 2:127–144.
115. Kötter R, Reid AT, Krumnack A, Wanke E, Sporns O (2007) Shapley ratings in brain networks. *Frontiers in neuroinformatics* 1:1–9.
116. Krettek JE, Price JL (1977) Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat. *The Journal of comparative neurology* 172:723–752.
117. Krieg WJS (1946) Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. A. Topography of the cortical areas. *J. Comp. Neurol.* 84:221–275.
118. Kunath F (2008) Visualisierung des motorischen Systems bei Patienten mit Hirntumoren durch kombinierte funktionelle Kernspinresonanz- und Diffusions-Tensor-Bildgebung. Medizinische Dissertation, Tübingen.
119. Kuypers H, Ugolini G (1990) Viruses as transneuronal tracers. *Trends in Neurosciences* 13:71–75.
120. Lanciego JL, Wouterlood FG (2011) A half century of experimental neuroanatomical tracing. *Journal of chemical neuroanatomy* 42:157–183.
121. Larson SD, Martone ME (2009) Ontologies for Neuroscience: What are they and What are they Good for? *Frontiers in neuroscience* 3:60–67.
122. LaVail JH, Lavail MM (1972) Retrograde Axonal Transport in the Central Nervous System. *Science* 176:1416–1417.
123. LaVail JH, Topp KS, Giblin PA, Garner JA (1997) Factors that contribute to the transneuronal spread of herpes simplex virus. *J Neurosci Res* 49:485–496.
124. Leergaard TB, Hilgetag CC, Sporns O (2012) Mapping the connectome: multi-level analysis of brain connectivity. *Frontiers in neuroinformatics* 6:1–6.
125. Lichtman JW, Livet J, Sanes JR (2008) A technicolour approach to the connectome. *Nature reviews. Neuroscience* 9:417–422.
126. Lichtman JW, Sanes JR (2008) Ome sweet ome: what can the genome tell us about the connectome? *Current opinion in neurobiology* 18:346–353.
127. 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.

128. Loewy AD (1998) Viruses as Transneuronal Tracers for Defining Neural Circuits. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 22:679–684.
129. Lundberg C, Wictorin K, Björklund A (1994) Retrograde degenerative changes in the substantia nigra pars compacta following an excitotoxic lesion of the striatum. *Brain research* 644:205–212.
130. Mayerich D, Abbott L, McCormick B (2008) Knife-edge scanning microscopy for imaging and reconstruction of three-dimensional anatomical structures of the mouse brain. *Journal of microscopy* 231:134–143.
131. McCormick BH (2002) Development of the Brain Tissue Scanner. Technical Report, Texas.
132. McCormick BH, Mayerich DM (2004) Three-Dimensional Imaging Using Knife-Edge Scanning Microscopy. *Microsc Microanal* 10:1466–1467.
133. Meunier D, Lambiotte R, Fornito A, Ersche KD, Bullmore ET (2009) Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Frontiers in neuroinformatics* 3:1–12.
134. Milgram S (1967) The Small-World Problem. *Psychology Today* 1:61–67.
135. Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, Kashtan N, Chklovskii D, Alon U (2002) Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science* 298:824–827.
136. Modha DS, Singh R (2010) Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:13485–13490.
137. Mori S, Zhang J (2006) Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51:527–539.
138. Nauta WJH (1950) Über die sogenannte terminale Degeneration im Zentralnervensystem und ihre Darstellung durch Silberimprägnation. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat*:353–376.
139. Newman MEJ (2004) Analysis of weighted networks. *Phys. Rev. E* 70:1–9 (56131).
140. Newman MEJ (2006) Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:8577–8582.
141. Newman MEJ (2010) *Networks: An introduction*. Oxford University Press, Oxford, New York.
142. Newman MEJ, Girvan M (2004) Detecting community structure in networks. *The European Physical Journal B - Condensed Matter* 38:321–330.
143. Noori HR, Schöttler J, Ercsey-Ravasz M, Cosa-Linan A, Varga M, Toroczkai Z, Spanagel R (2017) A multiscale cerebral neurochemical connectome of the rat brain. *PLoS biology* 15:1–23 (e2002612).



144. Oh SW, Harris JA, Ng L et al (2014) A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature* 508:207–214.
145. O'Reilly JX, Crosson PL, Jbabdi S, Sallet J, Noonan MP, Mars RB, Browning, Philip G F, Wilson, Charles R E, Mitchell AS, Miller KL, Rushworth, Matthew F S, Baxter MG (2013) Causal effect of disconnection lesions on interhemispheric functional connectivity in rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:13982–13987.
146. Palm C, Axer M, Gräßel 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. *Frontiers in human neuroscience* 4:1–16.
147. Palomero-Gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, Mayberg HS, Zilles K (2009) Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Human brain mapping* 30:2336–2355.
148. Palomero-Gallagher N, Zilles K (2015) Chapter 22: Isocortex. In: Paxinos G (Hrsg) *The rat nervous system*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, S 601–624.
149. Palomero-Gallagher N, Zilles KJ (2004) The rat isocortex. In: Paxinos G (Hrsg) *The rat nervous system*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston.
150. Pan RK, Chatterjee N, Sinha S (2010) Mesoscopic organization reveals the constraints governing *Caenorhabditis elegans* nervous system. *PloS one* 5:1-5.
151. Pan YA, Livet J, Sanes JR, Lichtman JW, Schier AF (2011) Multicolor Brainbow imaging in zebrafish. *Cold Spring Harbor protocols* 2011:1–8.
152. Pandya DN, Yeterian EH (1985) Architecture and Connections of Cortical Association Areas. In: Jones EG, Peters A (Hrsg) *Association and Auditory Cortices*. Springer US, Boston, MA, S 3–61.
153. Papp EA, Leergaard TB, Csucs G, Bjaalie JG (2016) Brain-Wide Mapping of Axonal Connections: Workflow for Automated Detection and Spatial Analysis of Labeling in Microscopic Sections. *Frontiers in neuroinformatics* 10:1–11.
154. Park K, Lai Y-C, Ye N (2004) Characterization of weighted complex networks. *Phys. Rev. E* 70:1-4 (026109).
155. Paxinos G (Hrsg) (2004) *The Rat Nervous System*. Elsevier Academic Press, San Diego, Calif.
156. Paxinos G (Hrsg) (2015) *The rat nervous system*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston.
157. Paxinos G, Watson C (2007) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Elsevier, Amsterdam, Boston.

158. Paxinos G, Watson C (2013) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition*. Elsevier Science, Burlington.
159. Pearson RCA, Neal JW, Powell TPS (1987) Bilateral morphological changes in the substantia nigra of the rat following unilateral damage of the striatum. *Brain research* 400:127–132.
160. Pereira IT, Agster KL, Burwell RD (2016) Subcortical connections of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. I. afferents. *Hippocampus* 26:1189–1212.
161. Philipp K (2012) *Das Amygdala-Konnektom der Ratte*. Medizinische Dissertation, Rostock.
162. Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, Stam CJ (2007) The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118:2317–2331.
163. Reus MA de, van den Heuvel MP (2013a) Rich club organization and intermodule communication in the cat connectome. *J Neurosci* 33:12929–12939.
164. Reus MA de, van den Heuvel MP (2013b) The parcellation-based connectome: Limitations and extensions. *Mapping the Connectome* 80:397–404.
165. Rose JE, Woolsey CN (1948) Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.* 89:279–347.
166. Rosenberg-Lee M, Chang TT, Young CB, Wu S, Menon V (2011) Functional dissociations between four basic arithmetic operations in the human posterior parietal cortex: a cytoarchitectonic mapping study. *Neuropsychologia* 49:2592–2608.
167. Russ TA, Ramakrishnan C, Hovy EH, Bota M, Burns, Gully A P C (2011) Knowledge engineering tools for reasoning with scientific observations and interpretations: a neural connectivity use case. *BMC Bioinformatics* 12:1–15.
168. Ruth RE, Collier TJ, Routtenberg A (1982) Topography between the entorhinal cortex and the dentate septotemporal axis in rats: I. Medial and intermediate entorhinal projecting cells. *The Journal of comparative neurology* 209:69–78.
169. Ruth RE, Collier TJ, Routtenberg A (1988) Topographical relationship between the entorhinal cortex and the septotemporal axis of the dentate gyrus in rats: II. Cells projecting from lateral entorhinal subdivisions. *The Journal of comparative neurology* 270:506–516.
170. Sabbatini RME (2003) Neurons and Synapses: The History of Its Discovery. *Brain & Mind Magazine*:1–6.
171. Scannell JW, Blakemore C, Young MP (1995) Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*:1463–1483.

172. Scannell JW, Burns GAPC, Hilgetag CC, O'Neil MA, Young MP (1999) The Connectional Organization of the Cortico-thalamic System of the Cat. *Cerebral Cortex* 9:277–299.
173. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny, Alex J, van W vedeen J (2007) Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 130:630–653.
174. Schmitt O, Eipert P (2012) neuroVIISAS: approaching multiscale simulation of the rat connectome. *Neuroinformatics* 10:243–267.
175. Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, Lessmann F, Wree A (2014) The connectome of the basal ganglia. *Brain Struct Funct*:753–814.
176. Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Kettlitz R, Fuellen G, Wree A (2012a) The intrinsic connectome of the rat amygdala. *Frontiers in neural circuits* 6:81.
177. Scholtens LH, Schmidt R, de Reus, Marcel A, van den Heuvel, Martijn P (2014) Linking macroscale graph analytical organization to microscale neuroarchitectonics in the macaque connectome. *J Neurosci* 34:12192–12205.
178. Schwarz AJ, Gozzi A, Chessa A, Bifone A (2012) Voxel scale complex networks of functional connectivity in the rat brain: neurochemical state dependence of global and local topological properties. *Computational and mathematical methods in medicine* 2012:1–15.
179. Sherrington CS (1906) *The integrative action of the nervous system*. Charles Scribner's Sons, New York.
180. Shibata H (1993) Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *J Comp Neurol* 330:533–542.
181. Shim WH, Baek K, Kim JK, Chae Y, Suh J-Y, Rosen BR, Jeong J, Kim YR (2013) Frequency distribution of causal connectivity in rat sensorimotor network: resting-state fMRI analyses. *Journal of neurophysiology* 109:238–248.
182. Simon HA (1962) The Architecture of Complexity. *Proceedings of the American Philosophical Society* 106:467–482.
183. Smith SM, Vidaurre D, Beckmann CF, Glasser MF, Jenkinson M, Miller KL, Nichols TE, Robinson EC, Salimi-Khorshidi G, Woolrich MW, Barch DM, Uğurbil K, Van Essen, David C (2013) Functional connectomics from resting-state fMRI. *Trends in Cognitive Sciences* 17:666–682.
184. Solomonov R, Rapoport (1951) A Connectivity of random nets. *Bull Math Biophys*:107–117.
185. Sporns O (2008) *Networks of the Brain*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England.

186. Sporns O (2010) *Connectome*. Indiana University.  
<http://www.scholarpedia.org/article/Connectome>. Zugegriffen: 21. August 2017.
187. Sporns O (2011a) *Networks of the brain*. MIT Press, Cambridge, Mass.
188. Sporns O (2011b) The human connectome: a complex network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1224:109–125.
189. Sporns O, Honey CJ, Kötter R (2007) Identification and classification of hubs in brain networks. *PloS one* 2:1–14.
190. Sporns O, Kötter R (2004) Motifs in brain networks. *PLoS biology* 2:1910–1918.
191. Sporns O, Tononi G, Kötter R (2005) The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS computational biology* 1:245–251.
192. Staab S (2002) *Wissensmanagement mit Ontologien und Metadaten*. Institut AIFB, Universität Karlsruhe. <https://link.springer.com/article/10.1007/s002870200226>. Zugegriffen: 21. August 2017.
193. Stehberg J, Dang PT, Frostig RD (2014) Unimodal primary sensory cortices are directly connected by long-range horizontal projections in the rat sensory cortex. *Frontiers in neuroanatomy* 8:1–19.
194. Stephan H (1975) *Allocortex*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
195. Stephan KE, Kamper L, Bozkurt A, Burns GAPC, Young MP, Kötter R (2001) Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 356:1159–1186.
196. Sugar J, Witter MP, van Strien, Niels M, Cappaert, Natalie L M (2011) The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Frontiers in neuroinformatics* 5:1–13.
197. Swanson LW (2004) *Brain maps III: Structure of the rat brain : an atlas with printed and electronic templates for data, models, and schematics*. Academic, San Diego, Calif.
198. Swanson LW, Bota M (2010) Foundational model of structural connectivity in the nervous system with a schema for wiring diagrams, connectome, and basic plan architecture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107:20610–20617.
199. Swanson LW, Cowan WM (1977) An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *The Journal of comparative neurology* 172:49–84.

200. Tallis M, Thompson R, Russ TA, Burns, Gully A P C (2011) Knowledge synthesis with maps of neural connectivity. *Frontiers in neuroinformatics* 5:1–10.
201. Tittmann P (2011) *Graphentheorie: Eine anwendungsorientierte Einführung*. Hanser Verlag, München.
202. Towlson EK, Vértes PE, Ahnert SE, Schafer WR, Bullmore ET (2013) The rich club of the *C. elegans* neuronal connectome. *J Neurosci* 33:6380–6387.
203. Ugolini G (2008) Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. *Dev Biol (Basel)* 131:493–506.
204. Ugolini G (2010) Advances in viral transneuronal tracing. *Proceedings of the Workshop "Neuro-anatomical Tracing and Systems Neuroscience: The State of the Art"* 194:2–20.
205. Ullo S, Murino V, Maccione A, Berdondini L, Sona D (2015) Bridging the gap in connectomic studies: A particle filtering framework for estimating structural connectivity at network scale. *Medical image analysis* 21:1–14.
206. Underwood E (2013) Neuroscience. Tissue imaging method makes everything clear. *Science* 340:131–132.
207. Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B (2003) Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural brain research* 146:3–17.
208. van den Heuvel MP, Scholtens LH, Reus MA de (2015) Topological organization of connectivity strength in the rat connectome. *Brain Struct Funct* 221:1719–1736.
209. van den Heuvel MP, Sporns O (2013a) An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *J Neurosci* 33:14489–14500.
210. van den Heuvel MP, Sporns O (2013b) Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences* 17:683–696.
211. van Essen D (1992) Information processing in the primate visual system: An integrated systems perspective. *Science*:419–423.
212. van Essen D, Smith SM, Barch DM, Behrens, Timothy E J, Yacoub E, Ugurbil K (2013) The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *NeuroImage* 80:62–79.
213. van Groen T, Wyss JM (1990) The postsubicular cortex in the rat: Characterization of the fourth region of the subicular cortex and its connections. *Brain research* 529:165–177.
214. van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP (2009) The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nature reviews. Neuroscience* 10:272–282.

215. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*:229–239.
216. Varshney LR, Chen BL, Paniagua E, Hall DH, Chklovskii DB (2011) Structural properties of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network. *PLoS computational biology* 7:1–41.
217. Vercelli A, Repici M, Garbossa D, Grimaldi A (2000) Recent techniques for tracing pathways in the central nervous system of developing and adult mammals. *Brain Research Bulletin* 51:11–28.
218. Vertes RP, Hoover WB (2008) Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat. *The Journal of comparative neurology* 508:212–237.
219. Vogt BA (2009) Regions and Subregions of the Cingulate Cortex. In: Vogt BA (Hrsg) *Cingulate neurobiology and disease*. Oxford University Press, Oxford, New York, S 4–30.
220. Vogt BA (2015) Chapter 21: Cingulate Cortex and Pain Architecture. In: Paxinos G (Hrsg) *The rat nervous system*. Elsevier Academic Press, Amsterdam, Boston, S 575–599.
221. Vogt BA, Gabriel M (Hrsg) (1993) *Structural Organization of Cingulate Cortex: Areas, Neurons, and Somatodendritic Transmitter Receptors*. Birkhauser Verlag, Basel.
222. Vogt BA, Miller MW (1983) Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *The Journal of comparative neurology* 216:192–210.
223. Vogt BA, Paxinos G (2014) Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Struct Funct* 219:185–192.
224. Vogt BA, Vogt L, Farber NB (2004) Cingulate cortex and disease models. In: GPaxinos G (Hrsg) *The Rat Nervous System*. Elsevier, San Diego, Calif., S 705–727.
225. Vogt LJ, Sim-Selley LJ, Childers SR, Wiley RG, Vogt BA (2001) Colocalization of mu-opioid receptors and activated G-proteins in rat cingulate cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 299:840–848.
226. Watts DJ, Strogatz SH (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393:440–442.
227. White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S (1986) The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 314:1–340.
228. Wilber AA, Clark BJ, Demecha AJ, Mesina L, Vos JM, McNaughton BL (2014) Cortical connectivity maps reveal anatomically distinct areas in the parietal cortex of the rat. *Frontiers in neural circuits* 8:1–15.
229. Woodward J (2014) Methodology, ontology, and interventionism. *Synthese*:1–22.

230. Wouterlood FG, Goede PH, Jorritsma-Byham B, Witter M (Hrsg) (1997) Neuroanatomical tracing based on cellular transport: Horseradish peroxidase, Phaseolus vulgaris-Leucoagglutinin and Biotinylated dextranamine: Neuroanatomical Tract-Tracing 3: Molecules, neurons, and systems. Springer.
231. Wyss JM (1981) An autoradiographic study of the efferent connections of the entorhinal cortex in the rat. *The Journal of comparative neurology* 199:495–512.
232. Yip AM, Horvath S (2007) Gene network interconnectedness and the generalized topological overlap measure. *BMC bioinformatics* 8:1-14 (22).
233. Young MP (1992) Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature* 358:152–155.
234. Young MP (1993) The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society* 252:13–18.
235. Zakiewicz IM, Bjaalie JG, Leergaard TB (2014) Brain-wide map of efferent projections from rat barrel cortex. *Frontiers in neuroinformatics* 8:1–15.
236. Zilles K, Wree A (1995a) Cortex. In: Paxinos G (Hrsg) *The Rat Nervous System*. Academic Press, San Diego, S 649–685.
237. Zilles K, Wree A (1995b) Cortex: Areal and laminar structure. In: Paxinos G (Hrsg) *The Rat Nervous System*. Academic Press, San Diego, S 375–415.
238. Zilles KJ (1985) *The Cortex of the Rat: A Stereotaxic Atlas*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo.
239. Zseli G, Vida B, Martinez A, Lechan RM, Khan AM, Fekete C (2016) Elucidation of the anatomy of a satiety network: Focus on connectivity of the parabrachial nucleus in the adult rat. *The Journal of comparative neurology* 524:2803–2827.

## 6 Tabellenanhang

**Tabelle 11:** Tract-tracing Substanzen, die in den ausgewerteten Artikeln verwendet wurden.

<i>Abkürzung</i>	<i>Tracing Substanz</i>	<i>Transportrichtung</i>
ADE	[ <sup>3</sup> H]adenosine	retrograd
AF	Alexa Fluor nonconjugated	retrograd
AF-CTB	Alexa Fluor conjugated CTB	retrograd
AMM	C14 labelled Aminoacid mix	anterograd
ASP	D-[ <sup>3</sup> 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	[ <sup>3</sup> 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	Diiodo-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	[ <sup>3</sup> H]GABA	retrograd
GB	Granular Blue	retrograd
GLY	[ <sup>3</sup> H]Glycin	retrograd
GOLD	Colloquial gold	retrograd
HRP	Horseradish peroxidase	retrograd
HRP-lectin	Horseradish peroxidase lectin	retrograd
ID	Iron dextran	retrograd
LEU	[ <sup>3</sup> H]Leucin	anterograd
[ <sup>3</sup> H]MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	retrograd
MIX	[ <sup>3</sup> H]Prolin - [ <sup>3</sup> H]Leucin - [ <sup>3</sup> H]Lysine	anterograd
MN2Cl	Mangan Chlorid	anterograd
MR	Micro Ruby = Mini Ruby	retrograd
NB	Neurobiotin	anterograd/retrograd
[ <sup>125</sup> I]NT	Tyr3-Neurotensin	retrograd
NY	Nuclear yellow	retrograd
PRI	Primuline	retrograd
PI	Propidium iodide	retrograd
PHA-L	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin	anterograd
PHA-P	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin P-Form	anterograd
PHA-E	Phaseolus vulgaris leucoagglutinin E-Form	anterograd
PRO	[ <sup>3</sup> H]Prolin = tritiated prolin	anterograd
PROLEU	[ <sup>3</sup> H]Prolin and [ <sup>3</sup> H]Leucin mixture	anterograd
[ <sup>3</sup> H]Pro,Leu,Lys,Hist,Tyro	3H-cocktail	anterograd
RB	Rhodamine-labeled latex beads (Luma-Fluor),	
ReB	Rhodamine-labeled fluorescent latex microspheres	retrograd
RCM	RetroBeads	retrograd
RDA	Rhodamine-coated microspheres	retrograd
RFL	Rhodamine-dextran-amine, Rhodamine-conjugate dextran	anterograd/retrograd
RHO-D	Radiofrequency lesion	retrograd
RHO-L	D'(tetramethylrhodamine-dextran)	anterograd
SEL	Rhodamine latex sphere, Rhodamine latex microspheres (Lumafuor)	retrograd
SITS	Selenium tracing	retrograd
	4-acetamido-4-isothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid	retrograd



---

SOSE	Sodium selenium ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )	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 12: Zusammenstellung typischer Wichtigkeits-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
completely free of labeled cells	just greater BG	conspicuous	fair projection	considerable number of	heavy, localised clumps of innervation
devoid of labeled fibers	minimal	did not project strongly	labelled cells are prominent	crowded with terminal-like labeling	numerous intensely labelled
devoid of reaction product	much lighter	diffuse projections	mid level	dense fields of	very dense
largely devoid of fibers	occasionally	diffusely distributed	moderate	dense labeling	strikingly dense
largely free of innervation	occasional labeled	discrete collection of	moderately dense	especially prominent	
negligible	only sparsely	discrete population of labeled cells	moderately heavy	extensive labeling	
negligible quantity of labeled cells	rare	disperse fibers	moderate proportion of labeled	fibers are very concentrated	
neither injection site produced sign. labeling	receive very little label	distinct groups of neurons	relative significantly	fibers heavily fill	
nil	relative free of label	few	several labeled	filled with densely labeled cells	
no labeling	scant	few scattered	their numbers are more modest	heaviest terminal labeling	
remains void of labelled fibers	scanty innervated	gave rise to less labeling		heavy labeled	
totally unlabelled	some disperse fibers	label was seen in patches		high density	
unlabelled	very light	label was reliably found		high concentration of terminals	
	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 fibers were concentrated	
	very sparse	minor projection		labeling was strong	
	very scarce	modest projection		large numbers of	
		occasional labeled		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	
		small siver 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	
				sizeable numbers of neurons	
				strong bundle of	
				strong labeling was	
				substantial number of	

**Tabelle 13: Beteiligung einzelner Regionen des CI-Netzwerkes an der Bildung von Motiven.**

Region	Abk.	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	svC	svL	svO	r4ca	r5ca	r4ci	r5ci	nr4ci	nr5ci
Dorsal tenia tecta	DTT	15	13	3	41	3	29	0	0	128	0	2	18	15	104	28	78	197	260	0	0	0	0
Ventral tenia tecta	VTT	17	40	28	59	6	35	0	5	88	3	3	30	10	110	53	60	176	216	0	0	0	0
Cortex amygdala transition zone	CxA	1	14	21	15	2	42	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amygdalopiriform transition area	APir	17	14	16	53	8	83	0	12	93	13	15	52	49	192	108	197	162	190	0	0	1	0
Posterolateral cortical nucleus	PLCo	17	31	17	47	7	57	1	15	111	12	11	46	52	199	112	128	263	314	0	0	2	0
Posteromedial cortical nucleus	PMCo	11	13	31	39	4	68	0	12	94	5	6	35	36	192	97	208	246	347	0	0	0	0
Presubiculum	PrS	50	28	24	99	24	66	0	30	91	2	22	77	34	177	97	249	260	335	7	7	0	0
Parasubiculum	PaS	49	28	40	84	10	54	0	14	95	8	16	67	30	197	162	106	149	142	0	0	0	0
Postsubiculum	Post	39	35	13	94	11	40	2	20	84	7	15	52	23	257	88	227	300	297	5	6	0	0
Dorsolateral entorhinal cortex	DLEnt	28	32	27	72	3	100	0	6	67	21	10	44	19	175	127	209	171	214	0	0	0	1
Dorsal intermediate entorhinal cortex	DIEnt	37	56	25	72	8	44	0	11	64	5	2	29	3	75	22	35	79	50	0	0	3	2
Lateral entorhinal cortex	LEnt	2	6	3	67	2	107	0	17	253	7	6	129	206	14	10	21	557	553	5	4	0	0
Medial entorhinal cortex	MEnt	6	8	4	103	2	59	0	23	235	18	10	111	194	194	29	26	562	699	9	4	0	1
Ventral intermediate entorhinal cortex	VIEnt	13	22	27	35	6	60	0	2	48	4	2	11	1	31	5	14	69	73	0	0	0	2
Piriform cortex	Pir	18	34	28	91	12	100	0	9	102	25	27	96	91	461	154	375	317	543	2	0	1	0
Retrosplenial dorsal	RSd	22	26	27	83	3	87	0	7	152	10	5	57	56	205	69	220	219	141	2	1	0	0
Retrosplenial granular cortex a reg.	RSGa	4	12	9	61	0	26	0	2	18	2	3	4	3	191	35	191	190	408	0	0	0	0
Retrosplenial granular cortex b reg.	RSGb	3	16	11	69	2	71	0	10	112	5	3	37	23	368	163	154	477	687	13	12	0	0
Retrosplenial granular cortex c reg.	RSGc	10	22	12	31	2	86	0	1	74	4	3	20	7	163	62	97	140	221	0	0	0	0
Cingulate cortex area 1	Cg1	23	42	40	72	7	82	5	16	133	18	24	68	48	224	103	220	213	223	9	6	2	2
Cingulate cortex area 2	Cg2	18	33	16	65	5	76	2	6	114	8	10	33	24	240	153	133	256	377	5	12	1	2
Prelimbic cortex	PL	11	33	17	154	10	148	1	39	233	18	25	151	184	144	89	54	342	219	5	0	0	0
Infralimbic cortex	IL	6	23	9	120	3	124	1	7	260	19	20	161	175	385	56	140	481	541	5	2	0	0
Frontal cortex area 3	Fr3	22	20	4	78	1	30	0	4	60	2	2	12	2	122	22	50	129	100	0	0	1	1
Lateral parietal association cortex	LPA	13	5	2	60	0	20	0	1	26	0	3	1	9	319	124	167	250	778	5	0	0	0
Medial parietal association cortex	MPA	12	8	10	58	1	41	0	1	21	2	3	6	9	319	124	167	172	574	4	0	0	0
Parietal cortex posterior area	ParP	33	49	26	96	12	91	6	17	97	31	14	90	43	252	85	184	178	280	6	0	2	0
Parietal cortex posterior area dorsal part	ParPD	27	18	9	79	2	27	0	7	44	6	4	7	3	53	52	36	154	106	0	0	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part	ParPR	0	0	0	13	0	3	0	0	11	0	0	0	0	43	46	16	57	55	0	0	0	0
Temporal association cortex I	TeA	25	33	14	59	8	60	2	5	114	4	4	46	24	121	32	71	223	142	0	0	2	0
Primary auditory cortex	AuI	12	33	19	68	5	88	0	8	120	4	10	65	40	222	138	222	316	318	0	0	1	0
Secondary auditory cortex dorsal area	AuD	4	9	0	24	0	2	0	0	10	0	1	0	0	80	72	0	106	192	0	0	0	0
Secondary auditory cortex ventral area	AuV	0	13	3	0	0	49	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agranular insular cortex dorsal part	AID	20	34	27	75	10	96	3	22	120	16	15	98	105	268	88	226	257	272	1	6	3	0
Agranular insular cortex posterior part	AIP	52	54	18	139	31	80	4	45	87	28	21	117	123	360	109	96	171	158	0	0	3	0
Agranular insular cortex ventral part	AIV	16	27	16	120	6	57	0	27	105	9	7	77	109	233	169	140	208	257	1	0	0	4
Dysgranular insular cortex	DI	16	23	20	79	9	60	0	23	143	10	5	63	83	171	118	106	245	354	4	2	0	0
Granular insular cortex	GI	25	39	21	83	12	82	1	26	114	8	10	88	81	211	178	211	178	154	0	0	1	0
Perirhinal cortex	A35	12	17	9	208	1	133	0	22	376	12	9	173	249	8	0	0	416	174	5	0	0	0
Entorhinal cortex	A36	1	2	1	76	0	70	0	2	217	7	2	122	201	17	9	7	518	542	3	4	0	0
Dorsal peduncular cortex	DP	36	39	37	59	22	73	3	10	39	16	10	30	3	112	52	138	116	108	0	0	3	4
Lateral agranular prefrontal cortex	AGI	12	35	43	110	6	226	0	6	240	24	24	137	147	63	42	179	577	474	11	0	0	4
Medial agranular prefrontal cortex	AGm	13	26	26	117	10	145	0	28	252	12	23	159	166	20	9	12	582	423	3	0	0	0

Primary somatosensory cortex barrel field	SIBF	11	38	12	83	2	104	1	6	112	17	5	44	38	632	196	215	376	686	13	2	2	1
Primary somatosensory cortex dysgranular reg.	SIDZ	0	20	27	13	1	77	0	2	57	0	5	9	3	123	27	37	129	101	0	0	0	0
Primary somatosensory cortex jaw reg.	SIJ	0	0	0	27	0	20	0	0	101	0	0	2	7	64	41	55	286	234	5	0	0	0
Primary somatosensory cortex upper lip reg.	SIULp	0	0	0	23	0	37	0	0	73	0	0	1	28	359	136	166	348	535	1	0	0	0
Primary somatosensory cortex forelimb reg.	SIFL	9	28	12	71	0	52	2	4	59	9	12	15	28	515	180	233	244	350	0	0	0	0
Primary somatosensory cortex hindlimb reg.	SIHL	5	28	18	75	3	102	1	4	54	12	11	20	28	367	246	171	180	234	0	0	2	0
Primary somatosensory cortex shoulder reg.	SISh	6	14	23	0	1	84	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Primary somatosensory cortex trunk reg.	SITr	9	9	0	40	0	44	0	1	77	2	1	11	23	294	41	190	354	567	9	0	0	0
Secondary somatosensory cortex	S2	11	23	9	121	4	90	1	16	223	16	11	81	115	272	80	103	786	967	9	0	1	0
Primary visual cortex	V1	23	50	38	136	14	133	0	21	144	23	16	83	75	362	327	247	393	469	9	2	0	0
Secondary visual cortex mediolateral area	V2ML	0	3	9	0	0	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Secondary visual cortex mediomedial area	V2MM	5	5	9	7	0	27	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Secondary visual cortex lateral area	V2L	33	45	33	95	25	127	3	19	87	24	37	86	30	682	223	221	233	194	0	0	1	1
Primary visual cortex binocular area	V1B	25	35	29	84	17	80	0	13	64	17	10	50	18	245	59	151	171	63	0	0	1	0
Primary visual cortex monocular area	V1M	0	0	0	18	0	12	0	0	26	0	0	0	1	69	66	47	146	172	0	0	0	0
Dorsolateral orbital cortex	DLO	28	32	13	57	3	74	2	8	106	12	5	39	15	253	146	65	255	146	5	0	1	0
Lateral orbital cortex	LO	34	67	43	84	20	94	6	38	95	26	14	127	75	146	113	41	120	159	0	0	0	0
Medial orbital cortex	MO	49	28	31	91	24	91	1	21	102	28	21	108	57	125	139	163	187	265	2	0	1	0
Ventral orbital cortex	VO	44	42	16	143	9	93	3	27	137	26	12	112	98	163	109	74	289	327	9	0	1	0
Olfactory tubercle	TuO	44	40	62	141	33	30	0	76	25	9	6	45	5	97	75	36	68	70	0	0	0	0

**Tabelle 14:** Vulnerabilitätsanalyse des C1-Netzwerkes. Die Vulnerabilitäten (mittlere Cloeseness) sind absteigend sortiert.

Region	Vulnerability	Region	Vulnerability
Lateral agranular prefrontal cortex	3,476	Postsubiculum	0,03
Secondary visual cortex lateral area	2,512	Primary somatosensory cortex hindlimb region	0,022
Perirhinal cortex	2,396	Cingulate cortex area 2	0,015
Piriform cortex	1,604	Primary visual cortex binocular area	-0,045
Medial agranular prefrontal cortex	1,323	Dorsolateral entorhinal cortex	-0,075
Infralimbic cortex	1,308	Olfactory tubercle	-0,078
Prelimbic cortex	1,278	Posteromedial cortical nucleus	-0,082
Primary auditory cortex	1,241	Primary somatosensory cortex forelimb region	-0,09
Lateral entorhinal cortex	1,211	Dorsolateral orbital cortex	-0,09
Temporal association cortex 1	1,005	Retrosplenial granular cortex c region	-0,239
Medial entorhinal cortex	0,972	Primary somatosensory cortex trunk region	-0,247
Primary visual cortex	0,893	Dorsal peduncular cortex	-0,247
Ectorhinal cortex	0,89	Ventral tenia tecta	-0,254
Secondary somatosensory cortex	0,77	Dorsal intermediate entorhinal cortex	-0,262
Agranular insular cortex posterior part	0,729	Dorsal tenia tecta	-0,299
Ventral orbital cortex	0,673	Primary somatosensory cortex upperlip region	-0,359
Lateral orbital cortex	0,546	Frontal cortex area 3	-0,389
Agranular insular cortex dorsal part	0,478	Primary somatosensory cortex jaw region	-0,411
Medial orbital cortex	0,434	Primary somatosensory cortex dysgranular region	-0,419
Agranular insular cortex ventral part	0,426	Parietal cortex posterior area dorsal part	-0,434
Granular insular cortex	0,374	Medial parietal association cortex	-0,452
Parietal cortex posterior area	0,321	Ventral intermediate entorhinal cortex	-0,478
Dysgranular insular cortex	0,299	Lateral parietal association cortex	-0,598
Primary somatosensory cortex barrel field	0,295	Retrosplenial granular cortex a region	-0,68
Cingulate cortex area 1	0,284	Primary visual cortex monocular area	-0,863
Retrosplenial dorsal	0,269	Cortex amygdala transition zone	-0,886
Presubiculum	0,239	Secondary auditory cortex dorsal area	-1,005
Retrosplenial granular cortex b region	0,108	Secondary visual cortex mediomedial area	-1,08
Parasubiculum	0,093	Parietal cortex posterior area rostral part	-1,091
Posterolateral cortical nucleus	0,06	Primary somatosensory cortex shoulder region	-1,884
Amygdalopiriform transition area	0,06	Secondary auditory cortex ventral area	-1,951
		Secondary visual cortex mediolateral area	-2,101

**Tabelle 15:** Erster Teil der lokalen Parameter des bilateralen CI-Netzwerkes nach Gesamtzahl der Verbindungen pro Region sortiert.

Name (Lokale Parameter Teil 1)	REC	DG <sub>lat</sub>	DG <sub>out</sub>	DG <sub>in</sub>	CDC	Lat <sub>lat</sub>	Lat <sub>out</sub>	Lat <sub>in</sub>	Lat <sub>rec</sub>	Katz	L <sub>critic</sub>	Triag	CyclC	Ecc <sub>out</sub>	Ecc <sub>in</sub>
Perirhinal cortex [L]	49	119	63	56	0,4706	0,7311	0,7143	0,75	0,7959	52,207	1	4219	0,1335	3	3
Perirhinal cortex [R]	49	119	63	56	0,4706	0,7311	0,7143	0,75	0,7959	52,207	1	4219	0,1335	3	3
Infralimbic cortex [L]	45	113	56	57	0,5044	0,6372	0,625	0,6491	0,7111	55,303	1	3884	0,1357	3	3
Infralimbic cortex [R]	45	113	56	57	0,5044	0,6372	0,625	0,6491	0,7111	55,303	1	3884	0,1357	3	3
Prelimbic cortex [L]	36	97	44	53	0,5464	0,7629	0,8409	0,6981	0,8611	52,868	1	3307	0,1376	3	3
Medial agranular prefrontal cortex [L]	34	97	42	55	0,567	0,732	0,8333	0,6545	0,8824	52,34	1	3243	0,1353	3	3
Prelimbic cortex [R]	36	97	44	53	0,5464	0,7629	0,8409	0,6981	0,8611	52,868	1	3307	0,1376	3	3
Medial agranular prefrontal cortex [R]	34	97	42	55	0,567	0,732	0,8333	0,6545	0,8824	52,34	1	3243	0,1353	3	3
Lateral agranular prefrontal cortex [L]	35	94	47	47	0,5	0,734	0,6596	0,8085	0,8	40,011	1	2986	0,1323	3	3
Lateral agranular prefrontal cortex [R]	35	94	47	47	0,5	0,734	0,6596	0,8085	0,8	40,011	1	2986	0,1323	3	3
Secondary somatosensory cortex [L]	36	86	46	40	0,4651	0,6279	0,587	0,675	0,6389	37,808	1	2612	0,1356	3	3
Secondary somatosensory cortex [R]	36	86	46	40	0,4651	0,6279	0,587	0,675	0,6389	37,808	1	2612	0,1356	3	3
Lateral entorhinal cortex [L]	35	76	39	37	0,4868	0,8947	0,8718	0,9189	0,9143	36,17	1	2368	0,1418	3	3
Lateral entorhinal cortex [R]	35	76	39	37	0,4868	0,8947	0,8718	0,9189	0,9143	36,17	1	2368	0,1418	3	3
Agranular insular cortex posterior part [L]	24	74	43	31	0,4189	0,7432	0,7209	0,7742	0,7917	35,445	1	2527	0,1432	3	3
Agranular insular cortex posterior part [R]	24	74	43	31	0,4189	0,7432	0,7209	0,7742	0,7917	35,445	1	2527	0,1432	3	3
Medial entorhinal cortex [L]	33	73	37	36	0,4932	0,8904	0,9189	0,8611	0,9091	37,971	1	2301	0,1431	3	3
Medial entorhinal cortex [R]	33	73	37	36	0,4932	0,8904	0,9189	0,8611	0,9091	37,971	1	2301	0,1431	3	3
Ectorhinal cortex [L]	31	67	35	32	0,4776	0,9254	0,8857	0,9688	0,9677	34,45	1	2340	0,1469	3	3
Ectorhinal cortex [R]	31	67	35	32	0,4776	0,9254	0,8857	0,9688	0,9677	34,45	1	2340	0,1469	3	3
Ventral orbital cortex [L]	22	65	35	30	0,4615	0,8	0,8286	0,7667	0,8636	34,852	1	1909	0,1452	3	3
Ventral orbital cortex [R]	22	65	35	30	0,4615	0,8	0,8286	0,7667	0,8636	34,852	1	1909	0,1452	3	3
Primary visual cortex [L]	22	61	28	33	0,541	0,8197	0,8214	0,8182	0,8182	27,799	1	1295	0,1368	3	3
Primary visual cortex [R]	22	61	28	33	0,541	0,8197	0,8214	0,8182	0,8182	27,799	1	1295	0,1368	3	3
Agranular insular cortex dorsal part [L]	21	60	29	31	0,5167	0,7833	0,7241	0,8387	0,8571	33,93	2	1870	0,1459	3	3
Agranular insular cortex dorsal part [R]	21	60	29	31	0,5167	0,7833	0,7241	0,8387	0,8571	33,93	2	1870	0,1459	3	3
Lateral orbital cortex [L]	17	59	29	30	0,5085	0,7966	0,7931	0,8	0,8824	31,366	1	1601	0,1427	3	3
Lateral orbital cortex [R]	17	59	29	30	0,5085	0,7966	0,7931	0,8	0,8824	31,366	1	1601	0,1427	3	3
Piriform cortex [L]	20	58	24	34	0,5862	0,8276	0,8333	0,8235	0,9	33,39	1	1470	0,1427	3	3
Piriform cortex [R]	20	58	24	34	0,5862	0,8276	0,8333	0,8235	0,9	33,39	1	1470	0,1427	3	3
Granular insular cortex [L]	20	56	31	25	0,4464	0,7321	0,7742	0,68	0,75	31,159	1	1765	0,1478	3	3
Granular insular cortex [R]	20	56	31	25	0,4464	0,7321	0,7742	0,68	0,75	31,159	1	1765	0,1478	3	3
Medial orbital cortex [L]	17	55	33	22	0,4	0,7818	0,8485	0,6818	0,8235	26,215	1	1475	0,1451	3	3
Medial orbital cortex [R]	17	55	33	22	0,4	0,7818	0,8485	0,6818	0,8235	26,215	1	1475	0,1451	3	3
Secondary visual cortex [L] lateral area [L]	16	54	30	24	0,4444	0,7407	0,8333	0,625	0,75	21,048	1	1052	0,1291	3	3
Secondary visual cortex [L] lateral area [R]	16	54	30	24	0,4444	0,7407	0,8333	0,625	0,75	21,048	1	1052	0,1291	3	3
Agranular insular cortex ventral part [L]	19	53	26	27	0,5094	0,8302	0,8846	0,7778	0,9474	33,625	1	1602	0,1476	4	3
Agranular insular cortex ventral part [R]	19	53	26	27	0,5094	0,8302	0,8846	0,7778	0,9474	33,625	1	1602	0,1476	4	3

Name (Fortsetzung lokale Parameter Teil 1)	REC	DG <sub>All</sub>	DG <sub>Out</sub>	DG <sub>In</sub>	CDC	Lat <sub>All</sub>	Lat <sub>Out</sub>	Lat <sub>In</sub>	Lat <sub>Res</sub>	Katz	L <sub>Cycle</sub>	Triag	CyclC	Ecc <sub>Out</sub>	Ecc <sub>In</sub>
Primary somatosensory cortex barrel field [L]	18	49	23	26	0,5306	0,6939	0,7391	0,6538	0,7222	24,546	1	941	0,1411	4	3
Primary somatosensory cortex barrel field [R]	18	49	23	26	0,5306	0,6939	0,7391	0,6538	0,7222	24,546	1	941	0,1411	4	3
Dysgranular insular cortex [L]	18	46	26	20	0,4348	0,8261	0,8462	0,8	0,8333	26,526	1	1294	0,1508	3	3
Dysgranular insular cortex [R]	18	46	26	20	0,4348	0,8261	0,8462	0,8	0,8333	26,526	1	1294	0,1508	3	3
Presubiculum [L]	13	43	15	28	0,6512	0,814	0,7333	0,8571	0,8462	29,014	1	876	0,1429	3	3
Retrosplenial granular cortex b region [L]	14	43	28	15	0,3488	0,6279	0,5357	0,8	0,7857	14,351	1	728	0,1405	3	4
Presubiculum [R]	13	43	15	28	0,6512	0,814	0,7333	0,8571	0,8462	29,014	1	876	0,1429	3	3
Retrosplenial granular cortex b region [R]	14	43	28	15	0,3488	0,6279	0,5357	0,8	0,7857	14,351	1	728	0,1405	3	4
Parietal cortex posterior area [L]	13	42	19	23	0,5476	0,9048	0,8947	0,913	0,9231	24,035	2	928	0,1474	3	3
Parietal cortex posterior area [R]	13	42	19	23	0,5476	0,9048	0,8947	0,913	0,9231	24,035	2	928	0,1474	3	3
Cingulate cortex area 1 [L]	14	40	21	19	0,475	0,9	0,9048	0,8947	0,8571	21,061	1	872	0,1475	4	3
Cingulate cortex area 1 [R]	14	40	21	19	0,475	0,9	0,9048	0,8947	0,8571	21,061	1	872	0,1475	4	3
Parasubiculum [L]	12	39	14	25	0,641	0,7692	0,7143	0,8	0,75	27,525	1	782	0,147	3	3
Parasubiculum [R]	12	39	14	25	0,641	0,7692	0,7143	0,8	0,75	27,525	1	782	0,147	3	3
Primary auditory cortex [L]	13	38	23	15	0,3947	0,8684	0,8261	0,9333	0,9231	13,601	1	679	0,1307	3	3
Primary auditory cortex [R]	13	38	23	15	0,3947	0,8684	0,8261	0,9333	0,9231	13,601	1	679	0,1307	3	3
Retrosplenial dorsal [L]	13	35	20	15	0,4286	1	1	1	1	17,895	1	723	0,15	4	3
Primary somatosensory cortex forelimb region [L]	12	35	15	20	0,5714	0,6857	0,7333	0,65	0,75	18,592	1	596	0,1389	4	3
Retrosplenial dorsal [R]	13	35	20	15	0,4286	1	1	1	1	17,895	1	723	0,15	4	3
Primary somatosensory cortex forelimb region [R]	12	35	15	20	0,5714	0,6857	0,7333	0,65	0,75	18,592	1	596	0,1389	4	3
Amygdalopiriform transition area [L]	11	34	19	15	0,4412	0,8824	0,7895	1	1	17,152	1	796	0,1527	4	4
Primary somatosensory cortex hindlimb region [L]	12	34	18	16	0,4706	0,7353	0,7778	0,6875	0,75	14,759	1	564	0,1457	4	3
Amygdalopiriform transition area [R]	11	34	19	15	0,4412	0,8824	0,7895	1	1	17,152	1	796	0,1527	4	4
Primary somatosensory cortex hindlimb region [R]	12	34	18	16	0,4706	0,7353	0,7778	0,6875	0,75	14,759	1	564	0,1457	4	3
Posterolateral cortical nucleus [L]	11	33	16	17	0,5152	0,9394	0,9375	0,9412	1	18,188	1	713	0,1521	4	3
Postsubiculum [L]	9	33	11	22	0,6667	0,8485	0,9091	0,8182	1	21,525	2	568	0,147	3	3
Posterolateral cortical nucleus [R]	11	33	16	17	0,5152	0,9394	0,9375	0,9412	1	18,188	1	713	0,1521	4	3
Postsubiculum [R]	9	33	11	22	0,6667	0,8485	0,9091	0,8182	1	21,525	2	568	0,147	3	3
Temporal association cortex 1 [L]	9	31	19	12	0,3871	0,7742	0,7368	0,8333	0,8889	13,113	1	519	0,1482	3	3
Olfactory tubercle [L]	4	31	4	27	0,871	0,871	1	0,8519	1	28,901	2	505	0,1536	4	3
Temporal association cortex 1 [R]	9	31	19	12	0,3871	0,7742	0,7368	0,8333	0,8889	13,113	1	519	0,1482	3	3
Olfactory tubercle [R]	4	31	4	27	0,871	0,871	1	0,8519	1	28,901	2	505	0,1536	4	3
Posteromedial cortical nucleus [L]	10	28	17	11	0,3929	0,8929	0,8824	0,9091	0,9	12,016	1	512	0,1524	4	4
Posteromedial cortical nucleus [R]	10	28	17	11	0,3929	0,8929	0,8824	0,9091	0,9	12,016	1	512	0,1524	4	4
Cingulate cortex area 2 [L]	9	27	12	15	0,5556	0,9259	1	0,8667	1	14,64	1	410	0,1481	4	4
Cingulate cortex area 2 [R]	9	27	12	15	0,5556	0,9259	1	0,8667	1	14,64	1	410	0,1481	4	4
Primary somatosensory cortex trunk region [L]	11	26	11	15	0,5769	0,7692	0,8182	0,7333	0,8182	11,638	1	350	0,1485	4	3
Primary somatosensory cortex trunk region [R]	11	26	11	15	0,5769	0,7692	0,8182	0,7333	0,8182	11,638	1	350	0,1485	4	3
Primary visual cortex binocular area [L]	7	25	13	12	0,48	1	1	1	1	13,477	2	441	0,1538	3	3

Name (Fortsetzung lokale Parameter Teil 1)	REC	DG <sub>All</sub>	DG <sub>Out</sub>	DG <sub>In</sub>	CDC	Lat <sub>All</sub>	Lat <sub>Out</sub>	Lat <sub>In</sub>	Lat <sub>Res</sub>	Katz	L <sub>Cycle</sub>	Triag	CyclC	Ecc <sub>Out</sub>	Ecc <sub>In</sub>
Primary visual cortex binocular area [R]	7	25	13	12	0,48	1	1	1	1	13,477	2	441	0,1538	3	3
Dorsolateral entorhinal cortex [L]	7	24	14	10	0,4167	1	1	1	1	12,394	1	405	0,1573	4	4
Dorsal peduncular cortex [L]	5	24	13	11	0,4583	0,8333	0,8462	0,8182	0,6	12,404	1	311	0,1473	4	4
Dorsolateral entorhinal cortex [R]	7	24	14	10	0,4167	1	1	1	1	12,394	1	405	0,1573	4	4
Dorsal peduncular cortex [R]	5	24	13	11	0,4583	0,8333	0,8462	0,8182	0,6	12,404	1	311	0,1473	4	4
Frontal cortex area 3 [L]	6	23	10	13	0,5652	0,4783	0,4	0,5385	0,5	16,981	2	301	0,1462	4	3
Frontal cortex area 3 [R]	6	23	10	13	0,5652	0,4783	0,4	0,5385	0,5	16,981	2	301	0,1462	4	3
Retrosplenial granular cortex c region [L]	7	22	14	8	0,3636	0,6818	0,6429	0,75	0,7143	8,1824	1	270	0,1495	3	4
Dorsolateral orbital cortex [L]	7	22	10	12	0,5455	1	1	1	1	13,847	2	331	0,1556	4	3
Retrosplenial granular cortex c region [R]	7	22	14	8	0,3636	0,6818	0,6429	0,75	0,7143	8,1824	1	270	0,1495	3	4
Dorsolateral orbital cortex [R]	7	22	10	12	0,5455	1	1	1	1	13,847	2	331	0,1556	4	3
Lateral parietal association cortex [L]	8	19	8	11	0,5789	0,6842	0,625	0,7273	0,625	7,6121	2	158	0,1318	4	3
Lateral parietal association cortex [R]	8	19	8	11	0,5789	0,6842	0,625	0,7273	0,625	7,6121	2	158	0,1318	4	3
Dorsal tenia tecta [L]	6	18	8	10	0,5556	0,8889	0,75	1	1	11,881	2	234	0,1571	4	4
Ventral tenia tecta [L]	5	18	8	10	0,5556	1	1	1	1	11,684	2	228	0,1544	4	4
Dorsal intermediate entorhinal cortex [L]	3	18	8	10	0,5556	0,9444	1	0,9	1	13,755	2	208	0,1499	4	3
Primary somatosensory cortex dysgranular region [L]	6	18	12	6	0,3333	0,5556	0,5833	0,5	0,5	7,408	1	195	0,1505	3	3
Primary somatosensory cortex upper [L:jip region [L]	9	18	9	9	0,5	1	1	1	1	7,4436	2	228	0,158	4	4
Dorsal tenia tecta [R]	6	18	8	10	0,5556	0,8889	0,75	1	1	11,881	2	234	0,1571	4	4
Ventral tenia tecta [R]	5	18	8	10	0,5556	1	1	1	1	11,684	2	228	0,1544	4	4
Dorsal intermediate entorhinal cortex [R]	3	18	8	10	0,5556	0,9444	1	0,9	1	13,755	2	208	0,1499	4	3
Primary somatosensory cortex dysgranular region [R]	6	18	12	6	0,3333	0,5556	0,5833	0,5	0,5	7,408	1	195	0,1505	3	3
Primary somatosensory cortex upper [L:jip region [R]	9	18	9	9	0,5	1	1	1	1	7,4436	2	228	0,158	4	4
Retrosplenial granular cortex a region [L]	5	17	8	9	0,5294	0,5294	0,5	0,5556	0,6	10,696	1	157	0,1443	4	4
Retrosplenial granular cortex a region [R]	5	17	8	9	0,5294	0,5294	0,5	0,5556	0,6	10,696	1	157	0,1443	4	4
Medial parietal association cortex [L]	5	14	6	8	0,5714	1	1	1	1	5,1678	2	109	0,1328	4	4
Primary somatosensory cortex jaw region [L]	7	14	7	7	0,5	0,7143	0,7143	0,7143	0,7143	9,8229	2	120	0,1548	3	3
Medial parietal association cortex [R]	5	14	6	8	0,5714	1	1	1	1	5,1678	2	109	0,1328	4	4
Primary somatosensory cortex jaw region [R]	7	14	7	7	0,5	0,7143	0,7143	0,7143	0,7143	9,8229	2	120	0,1548	3	3
Parietal cortex posterior area dorsal part [L]	3	13	4	9	0,6923	0,9231	1	0,8889	1	9,0463	2	100	0,1528	4	3
Parietal cortex posterior area dorsal part [R]	3	13	4	9	0,6923	0,9231	1	0,8889	1	9,0463	2	100	0,1528	4	3
Ventral intermediate entorhinal cortex [L]	2	11	6	5	0,4545	0,9091	1	0,8	1	8,1051	2	91	0,1577	4	4
Ventral intermediate entorhinal cortex [R]	2	11	6	5	0,4545	0,9091	1	0,8	1	8,1051	2	91	0,1577	4	4
Primary visual cortex monocular area [L]	4	8	4	4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	3,4213	1	48	0,1667	4	3
Primary visual cortex monocular area [R]	4	8	4	4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	3,4213	1	48	0,1667	4	3
Primary somatosensory cortex shoulder region [L]	0	6	6	0	0	1	1	1	0	0	0	17	0	4	0
Primary somatosensory cortex shoulder region [R]	0	6	6	0	0	1	1	1	0	0	0	17	0	4	0
Cortex amygdala transition zone [L]	0	4	3	1	0,25	1	1	1	0	1,1662	3	10	0,1667	4	4





**Tabelle 16:** Zweiter Teil der lokalen Parameter des bilateralen CI-Netzwerkes nach Gesamtzahl der Verbindungen pro Region sortiert.

Name (Lokale Parameter Teil 2)	CluC <sub>Gr</sub>	CluC <sub>Ch</sub>	CluC <sub>Am</sub>	CluC <sub>Gr</sub>	CluC <sub>Gr</sub>	CluC <sub>Gr</sub>	AvgDG <sub>in</sub>	YC <sub>Gr</sub>	Lev	Loc	CC-Out	CC-In	FC	SC	PRC	
Perirhinal cortex [L]	0.2942	0.3156	0.2638	0.3026	0.0898	49.471	0.5572	0.4486	0.6465	0.6378	0.6685	0.6378	0.0698	1	3E+11	0.9303
Perirhinal cortex [R]	0.2942	0.3156	0.2638	0.3026	0.0898	49.471	0.5572	0.4486	0.6465	0.6378	0.6685	0.6378	0.0698	1	3E+11	0.9303
Infralimbic cortex [L]	0.2987	0.3217	0.2816	0.3091	0.0947	50.794	0.5486	0.4177	0.652	0.6313	0.623	0.6313	0.0535	0.8867	3E+11	1
Infralimbic cortex [R]	0.2987	0.3217	0.2816	0.3091	0.0947	50.794	0.5486	0.4177	0.652	0.6313	0.623	0.6313	0.0535	0.8867	3E+11	1
Prelimbic cortex [L]	0.3784	0.352	0.3096	0.3579	0.0907	53.033	0.5417	0.3388	0.5937	0.6219	0.592	0.6219	0.031	0.7165	2E+11	0.8318
Prelimbic cortex [R]	0.3784	0.352	0.3096	0.3579	0.0907	53.033	0.5417	0.3388	0.5937	0.6219	0.592	0.6219	0.031	0.7165	2E+11	0.8318
Medial agranular prefrontal cortex [L]	0.3902	0.3313	0.3108	0.3508	0.0664	54.333	0.5045	0.3226	0.6011	0.6313	0.6011	0.6313	0.0346	0.7103	2E+11	0.8502
Medial agranular prefrontal cortex [R]	0.3902	0.3313	0.3108	0.3508	0.0664	54.333	0.5045	0.3226	0.6011	0.6313	0.6011	0.6313	0.0346	0.7103	2E+11	0.8502
Lateral agranular prefrontal cortex [L]	0.3904	0.3113	0.3054	0.3443	0.0978	52.61	0.5702	0.3358	0.5632	0.601	0.6041	0.601	0.0486	0.8779	2E+11	0.808
Lateral agranular prefrontal cortex [R]	0.3904	0.3113	0.3054	0.3443	0.0978	52.61	0.5702	0.3358	0.5632	0.6041	0.6041	0.601	0.0486	0.8779	2E+11	0.808
Secondary somatosensory cortex [L]	0.3676	0.3571	0.3453	0.3609	0.1035	55.16	0.5597	0.2763	0.4995	0.5787	0.601	0.5787	0.0324	0.8014	2E+11	0.6781
Secondary somatosensory cortex [R]	0.3676	0.3571	0.3453	0.3609	0.1035	55.16	0.5597	0.2763	0.4995	0.5787	0.601	0.5787	0.0324	0.8014	2E+11	0.6781
Lateral entorhinal cortex [L]	0.4204	0.4204	0.3915	0.4206	0.1515	53.146	0.4927	0.2241	0.4803	0.5482	0.5749	0.5482	0.021	0.6573	1E+11	0.6585
Lateral entorhinal cortex [R]	0.4204	0.4204	0.3915	0.4206	0.1515	53.146	0.4927	0.2241	0.4803	0.5482	0.5749	0.5482	0.021	0.6573	1E+11	0.6585
Agranular insular cortex posterior part [L]	0.4252	0.5538	0.3902	0.472	0.094	58.14	0.4957	0.1724	0.5381	0.5556	0.595	0.5556	0.0112	0.7843	1E+11	0.4711
Agranular insular cortex posterior part [R]	0.4252	0.5538	0.3902	0.472	0.094	58.14	0.4957	0.1724	0.5381	0.5556	0.595	0.5556	0.0112	0.7843	1E+11	0.4711
Medial entorhinal cortex [L]	0.4332	0.4548	0.4218	0.4434	0.1466	55.125	0.4922	0.1872	0.4848	0.558	0.5613	0.558	0.0145	0.6126	1E+11	0.6509
Medial entorhinal cortex [R]	0.4332	0.4548	0.4218	0.4434	0.1466	55.125	0.4922	0.1872	0.4848	0.558	0.5613	0.558	0.0145	0.6126	1E+11	0.6509
Ectorhinal cortex [L]	0.5143	0.5655	0.5079	0.5367	0.1264	61.556	0.4344	0.0856	0.4606	0.5435	0.5749	0.5435	0.0072	0.6556	1E+11	0.5583
Ectorhinal cortex [R]	0.5143	0.5655	0.5079	0.5367	0.1264	61.556	0.4344	0.0856	0.4606	0.5435	0.5749	0.5435	0.0072	0.6556	1E+11	0.5583
Ventral orbital cortex [L]	0.4235	0.5161	0.397	0.4638	0.0996	59.14	0.5057	0.1089	0.439	0.5057	0.5721	0.558	0.0112	0.6239	1E+11	0.5628
Ventral orbital cortex [R]	0.4235	0.5161	0.397	0.4638	0.0996	59.14	0.5057	0.1089	0.439	0.5057	0.5721	0.558	0.0112	0.6239	1E+11	0.5628
Primary visual cortex [L]	0.3651	0.3561	0.3124	0.3581	0.1543	48.103	0.5763	0.189	0.3831	0.5336	0.5336	0.5411	0.0243	0.3985	6E+10	0.5888
Primary visual cortex [R]	0.3651	0.3561	0.3124	0.3581	0.1543	48.103	0.5763	0.189	0.3831	0.5336	0.5336	0.5411	0.0243	0.3985	6E+10	0.5888
Agranular insular cortex dorsal part [L]	0.5505	0.5247	0.4764	0.5346	0.1076	63.154	0.4776	0.0359	0.436	0.5459	0.5459	0.5411	0.0056	0.5869	1E+11	0.4971
Agranular insular cortex dorsal part [R]	0.5505	0.5247	0.4764	0.5346	0.1076	63.154	0.4776	0.0359	0.436	0.5459	0.5459	0.5411	0.0056	0.5869	1E+11	0.4971
Lateral orbital cortex [L]	0.4951	0.4667	0.3984	0.4726	0.1133	57.071	0.4619	0.0706	0.4448	0.5561	0.5561	0.5507	0.0096	0.5252	9E+10	0.4894
Lateral orbital cortex [R]	0.4951	0.4667	0.3984	0.4726	0.1133	57.071	0.4619	0.0706	0.4448	0.5561	0.5561	0.5507	0.0096	0.5252	9E+10	0.4894
Piriform cortex [L]	0.4909	0.418	0.3862	0.4501	0.1873	51.5	0.572	0.1352	0.4346	0.5174	0.5174	0.5252	0.0161	0.4043	7E+10	0.4894
Piriform cortex [R]	0.4909	0.418	0.3862	0.4501	0.1873	51.5	0.572	0.1352	0.4346	0.5174	0.5174	0.5252	0.0161	0.4043	7E+10	0.4894
Granular insular cortex [L]	0.5602	0.62	0.5071	0.5806	0.099	66.333	0.44	-0.028	0.4079	0.5509	0.5509	0.5342	0.0047	0.6491	1E+11	0.3796
Granular insular cortex [R]	0.5602	0.62	0.5071	0.5806	0.099	66.333	0.44	-0.028	0.4079	0.5509	0.5509	0.5342	0.0047	0.6491	1E+11	0.3796
Medial orbital cortex [L]	0.4848	0.5281	0.4531	0.5024	0.1056	62	0.4749	0.0006	0.4138	0.5587	0.5587	0.5274	0.0067	0.5979	8E+10	0.4477
Medial orbital cortex [R]	0.4848	0.5281	0.4531	0.5024	0.1056	62	0.4749	0.0006	0.4138	0.5587	0.5587	0.5274	0.0067	0.5979	8E+10	0.4477
Secondary visual cortex [L] lateral area [L]	0.4092	0.3496	0.3627	0.3717	0.1271	54.29	0.5582	0.0817	0.3752	0.5434	0.5434	0.5319	0.0297	0.4788	5E+10	0.4853
Secondary visual cortex [L] lateral area [R]	0.4092	0.3496	0.3627	0.3717	0.1271	54.29	0.5582	0.0817	0.3752	0.5434	0.5434	0.5319	0.0297	0.4788	5E+10	0.4853
Agranular insular cortex ventral part [L]	0.5646	0.6339	0.5339	0.5894	0.1047	67.324	0.4452	-0.056	0.3951	0.5219	0.5219	0.5342	0.0044	0.4772	8E+10	0.4216
Agranular insular cortex ventral part [R]	0.5646	0.6339	0.5339	0.5894	0.1047	67.324	0.4452	-0.056	0.3951	0.5219	0.5219	0.5342	0.0044	0.4772	8E+10	0.4216
Primary somatosensory cortex barrel field [L]	0.413	0.3969	0.3796	0.4063	0.1237	56.71	0.5541	0.0125	0.2976	0.5197	0.5197	0.5297	0.0115	0.3766	5E+10	0.4906
Primary somatosensory cortex barrel field [R]	0.413	0.3969	0.3796	0.4063	0.1237	56.71	0.5541	0.0125	0.2976	0.5197	0.5197	0.5297	0.0115	0.3766	5E+10	0.4906
Dysgranular insular cortex [L]	0.5846	0.7158	0.5767	0.6362	0.1385	65.536	0.4217	-0.119	0.3565	0.5289	0.5289	0.5102	0.0023	0.5259	7E+10	0.3238
Dysgranular insular cortex [R]	0.5846	0.7158	0.5767	0.6362	0.1385	65.536	0.4217	-0.119	0.3565	0.5289	0.5289	0.5102	0.0023	0.5259	7E+10	0.3238
Presubiculum [L]	0.5381	0.4947	0.4586	0.4921	0.153	57.4	0.4898	-0.077	0.3416	0.5021	0.5021	0.523	0.005	0.2373	4E+10	0.5154
Retrosplenial granular cortex b region [L]	0.3823	0.5095	0.3941	0.4094	0.1427	54.966	0.5242	-0.043	0.3003	0.5385	0.5385	0.4596	0.0076	0.432	3E+10	0.3129
Retrosplenial granular cortex b region [R]	0.3823	0.5095	0.3941	0.4094	0.1427	54.966	0.5242	-0.043	0.3003	0.5385	0.5385	0.4596	0.0076	0.432	3E+10	0.3129
Presubiculum [R]	0.5381	0.4947	0.4586	0.4921	0.153	57.4	0.4898	-0.077	0.3416	0.5021	0.5021	0.523	0.005	0.2373	4E+10	0.5154
Retrosplenial granular cortex b region [L]	0.3823	0.5095	0.3941	0.4094	0.1427	54.966	0.5242	-0.043	0.3003	0.5385	0.5385	0.4596	0.0076	0.432	3E+10	0.3129
Retrosplenial granular cortex b region [R]	0.3823	0.5095	0.3941	0.4094	0.1427	54.966	0.5242	-0.043	0.3003	0.5385	0.5385	0.4596	0.0076	0.432	3E+10	0.3129
Parietal cortex posterior area [L]	0.5409	0.5553	0.5197	0.5472	0.1261	63.172	0.4624	-0.137	0.3291	0.5064	0.5064	0.5252	0.0032	0.3427	4E+10	0.403
Parietal cortex posterior area [R]	0.5409	0.5553	0.5197	0.5472	0.1261	63.172	0.4624	-0.137	0.3291	0.5064	0.5064	0.5252	0.0032	0.3427	4E+10	0.403
Cingulate cortex area 1 [L]	0.5952	0.5439	0.52	0.5692	0.1398	62.269	0.4624	-0.153	0.3065	0.5129	0.5129	0.502	0.0025	0.4202	5E+10	0.3357
Cingulate cortex area 1 [R]	0.5952	0.5439	0.52	0.5692	0.1398	62.269	0.4624	-0.153	0.3065	0.5129	0.5129	0.502	0.0025	0.4202	5E+10	0.3357

Name (Fortsetzung lokale Parameter: Teil 2)	ChlC <sub>low</sub>	ChlC <sub>h</sub>	ChlC <sub>cut</sub>	ChlC <sub>trans</sub>	ChlC <sub>c</sub>	AveD <sub>C<sub>low</sub></sub>	Y <sub>C<sub>low</sub></sub>	Lev	Loc	CC <sub>Off</sub>	CC <sub>In</sub>	BC	EC	SC	PRC
Parasubiculum [L]	0.5989	0.4967	0.4801	0.5364	0.1503	60.407	0.4351	-0.162	0.2982	0.4897	0.5102	0.0029	0.2468	4E+10	0.4637
Parasubiculum [R]	0.5989	0.4967	0.4801	0.5364	0.1503	60.407	0.4351	-0.162	0.2982	0.4897	0.5102	0.0029	0.2468	4E+10	0.4637
Primary auditory cortex [L]	0.4625	0.5524	0.4317	0.492	0.1444	54.6	0.5704	-0.072	0.2834	0.5265	0.4735	0.0143	0.3987	3E+10	0.3251
Primary auditory cortex [R]	0.4625	0.5524	0.4317	0.492	0.1444	54.6	0.5704	-0.072	0.2834	0.5265	0.4735	0.0143	0.3987	3E+10	0.3251
Retrosplenial dorsal [L]	0.5368	0.7524	0.5152	0.6211	0.1702	57	0.5433	-0.148	0.2828	0.4877	0.4789	0.0026	0.3311	3E+10	0.3029
Primary somatosensory cortex forelimb region [L]	0.5524	0.4868	0.4526	0.5111	0.1497	55.348	0.6291	-0.101	0.2635	0.4595	0.5102	0.004	0.202	2E+10	0.4008
Retrosplenial dorsal [R]	0.5368	0.7524	0.5152	0.6211	0.1702	57	0.5433	-0.148	0.2828	0.4877	0.4789	0.0026	0.3311	3E+10	0.3029
Primary somatosensory cortex forelimb region [R]	0.5524	0.4868	0.4526	0.5111	0.1497	55.348	0.6291	-0.101	0.2635	0.4595	0.5102	0.004	0.202	2E+10	0.4008
Amygdalopiriform transition area [L]	0.6901	0.7905	0.6542	0.7236	0.1468	68	0.4159	-0.278	0.3067	0.5129	0.4496	0.0008	0.3911	4E+10	0.2728
Primary somatosensory cortex hindlimb region [L]	0.4837	0.5625	0.4654	0.5137	0.1551	57.273	0.6224	-0.138	0.2512	0.4917	0.4941	0.0041	0.2635	2E+10	0.3538
Amygdalopiriform transition area [R]	0.6901	0.7905	0.6542	0.7236	0.1468	68	0.4159	-0.278	0.3067	0.5129	0.4496	0.0008	0.3911	4E+10	0.2728
Primary somatosensory cortex hindlimb region [R]	0.4837	0.5625	0.4654	0.5137	0.1551	57.273	0.6224	-0.138	0.2512	0.4917	0.4941	0.0041	0.2635	2E+10	0.3538
Posterolateral cortical nucleus [L]	0.7417	0.6618	0.5714	0.6896	0.1944	56.546	0.5149	-0.17	0.3143	0.4798	0.4647	0.0022	0.3052	3E+10	0.2911
Postsubiculum [L]	0.5636	0.5238	0.5072	0.5472	0.1602	56.917	0.4868	-0.198	0.2882	0.4857	0.4864	0.0028	0.1893	2E+10	0.4335
Posterolateral cortical nucleus [R]	0.7417	0.6618	0.5714	0.6896	0.1944	56.546	0.5149	-0.17	0.3143	0.4798	0.4647	0.0022	0.3052	3E+10	0.2911
Postsubiculum [R]	0.5636	0.5238	0.5072	0.5472	0.1602	56.917	0.4868	-0.198	0.2882	0.4857	0.4864	0.0028	0.1893	2E+10	0.4335
Temporal association cortex 1 [L]	0.5351	0.6212	0.5022	0.5691	0.1318	62.818	0.4213	-0.269	0.2412	0.5265	0.4699	0.0098	0.3847	3E+10	0.2147
Olfactory tubercle [L]	0.9167	0.5057	0.5057	0.5477	0.1489	59.407	0.5227	-0.214	0.309	0.4132	0.5165	0.0008	0.0851	1E+10	0.4653
Temporal association cortex 1 [R]	0.5351	0.6212	0.5022	0.5691	0.1318	62.818	0.4213	-0.269	0.2412	0.5265	0.4699	0.0098	0.3847	3E+10	0.2147
Olfactory tubercle [R]	0.9167	0.5057	0.5057	0.5477	0.1489	59.407	0.5227	-0.214	0.309	0.4132	0.5165	0.0008	0.0851	1E+10	0.4653
Posteromedial cortical nucleus [L]	0.6618	0.7545	0.634	0.6957	0.1921	58.944	0.5606	-0.258	0.2704	0.4857	0.4401	0.0009	0.3045	2E+10	0.2063
Posteromedial cortical nucleus [R]	0.6618	0.7545	0.634	0.6957	0.1921	58.944	0.5606	-0.258	0.2704	0.4857	0.4401	0.0009	0.3045	2E+10	0.2063
Cingulate cortex area 2 [L]	0.7273	0.5095	0.5327	0.5994	0.1554	61.722	0.4865	-0.317	0.2104	0.4741	0.4735	0.0008	0.2697	2E+10	0.2513
Cingulate cortex area 2 [R]	0.7273	0.5095	0.5327	0.5994	0.1554	61.722	0.4865	-0.317	0.2104	0.4741	0.4735	0.0008	0.2697	2E+10	0.2513
Primary somatosensory cortex trunk region [L]	0.6091	0.5238	0.5238	0.5573	0.2071	47.933	0.5857	-0.198	0.2371	0.4359	0.4613	0.0017	0.1553	9E+09	0.3376
Primary somatosensory cortex trunk region [R]	0.6091	0.5238	0.5238	0.5573	0.2071	47.933	0.5857	-0.198	0.2371	0.4359	0.4613	0.0017	0.1553	9E+09	0.3376
Primary visual cortex binocular area [L]	0.7115	0.8106	0.7026	0.7526	0.1629	64.111	0.355	-0.403	0.2556	0.463	0.4562	0.0003	0.2268	2E+10	0.2188
Primary visual cortex binocular area [R]	0.7115	0.8106	0.7026	0.7526	0.1629	64.111	0.355	-0.403	0.2556	0.463	0.4562	0.0003	0.2268	2E+10	0.2188
Dorsolateral entorhinal cortex [L]	0.6648	0.8556	0.6985	0.7528	0.1627	65.882	0.4352	-0.406	0.2415	0.476	0.434	0.0003	0.2813	2E+10	0.1917
Dorsolateral entorhinal cortex [R]	0.6648	0.8556	0.6985	0.7528	0.1627	65.882	0.4352	-0.406	0.2415	0.476	0.434	0.0003	0.2813	2E+10	0.1917
Dorsal peduncular cortex [L]	0.5321	0.6182	0.5292	0.5738	0.2225	53.79	0.5495	-0.289	0.2553	0.4577	0.4464	0.0009	0.2148	1E+10	0.2075
Dorsal peduncular cortex [R]	0.5321	0.6182	0.5292	0.5738	0.2225	53.79	0.5495	-0.289	0.2553	0.4577	0.4464	0.0009	0.2148	1E+10	0.2075
Dorsolateral entorhinal cortex c region [L]	0.4222	0.75	0.5956	0.6093	0.1464	69.824	0.4355	-0.439	0.1805	0.4779	0.5	0.0005	0.1769	2E+10	0.2299
Dorsolateral entorhinal cortex c region [R]	0.4222	0.75	0.5956	0.6093	0.1464	69.824	0.4355	-0.439	0.1805	0.4779	0.5	0.0005	0.1769	2E+10	0.2299
Frontal cortex area 3 [L]	0.5604	0.6786	0.5714	0.6027	0.1538	66.067	0.5386	-0.392	0.1763	0.4938	0.4433	0.0009	0.279	1E+10	0.161
Frontal cortex area 3 [R]	0.5604	0.6786	0.5714	0.6027	0.1538	66.067	0.5386	-0.392	0.1763	0.4938	0.4433	0.0009	0.279	1E+10	0.161
Retrosplenial granular cortex c region [L]	0.7778	0.7197	0.7286	0.7388	0.1649	70.133	0.3852	-0.467	0.1947	0.4612	0.4579	0.0004	0.2294	2E+10	0.2388
Retrosplenial granular cortex c region [R]	0.7778	0.7197	0.7286	0.7388	0.1649	70.133	0.3852	-0.467	0.1947	0.4612	0.4579	0.0004	0.2294	2E+10	0.2388
Lateral parietal association cortex [L]	0.6071	0.4182	0.4182	0.4847	0.2418	43.182	0.7261	-0.246	0.1515	0.4075	0.448	0.0007	0.087	3E+09	0.2335
Lateral parietal association cortex [R]	0.6071	0.4182	0.4182	0.4847	0.2418	43.182	0.7261	-0.246	0.1515	0.4075	0.448	0.0007	0.087	3E+09	0.2335
Dorsal tenia tecta [L]	0.8214	0.7889	0.697	0.7959	0.1776	72.917	0.4823	-0.508	0.1405	0.476	0.4401	0.0003	0.1992	1E+10	0.2156
Dorsal tenia tecta [R]	0.8214	0.7889	0.697	0.7959	0.1776	72.917	0.4823	-0.508	0.1405	0.476	0.4401	0.0003	0.1992	1E+10	0.2156
Ventral tenia tecta [L]	0.8571	0.7	0.6538	0.7703	0.2004	58.692	0.5152	-0.44	0.1815	0.4296	0.4433	0.0002	0.1385	8E+09	0.2107
Ventral tenia tecta [R]	0.8571	0.7	0.6538	0.7703	0.2004	58.692	0.5152	-0.44	0.1815	0.4296	0.4433	0.0002	0.1385	8E+09	0.2107
Dorsal intermediate entorhinal cortex [L]	0.625	0.8556	0.5952	0.6933	0.1765	63	0.5223	-0.566	0.1348	0.4595	0.4579	0.0004	0.1341	9E+09	0.1842
Dorsal intermediate entorhinal cortex [R]	0.625	0.8556	0.5952	0.6933	0.1765	63	0.5223	-0.566	0.1348	0.4595	0.4579	0.0004	0.1341	9E+09	0.1842
Primary somatosensory cortex dysgranular region [L]	0.6439	0.8	0.6439	0.6633	0.154	77.167	0.3888	-0.566	0.1889	0.4897	0.4647	0.0007	0.2721	1E+10	0.1468
Primary somatosensory cortex upper [L-ijp] region [L]	0.7917	0.7917	0.7917	0.7917	0.2523	50.444	0.6183	-0.355	0.1889	0.422	0.4195	0.0003	0.12	5E+09	0.2338
Dorsal tenia tecta [R]	0.8214	0.7889	0.697	0.7959	0.1776	72.917	0.4823	-0.508	0.1405	0.476	0.4401	0.0003	0.1992	1E+10	0.2156
Ventral tenia tecta [R]	0.8571	0.7	0.6538	0.7703	0.2004	58.692	0.5152	-0.44	0.1815	0.4296	0.4433	0.0002	0.1385	8E+09	0.2107
Dorsal intermediate entorhinal cortex [R]	0.625	0.8556	0.5952	0.6933	0.1765	63	0.5223	-0.566	0.1348	0.4595	0.4579	0.0004	0.1341	9E+09	0.1842
Primary somatosensory cortex dysgranular region [R]	0.6439	0.8	0.6439	0.6633	0.154	77.167	0.3888	-0.566	0.1889	0.4897	0.4647	0.0007	0.2721	1E+10	0.1468
Primary somatosensory cortex upper [L-ijp] region [R]	0.7917	0.7917	0.7917	0.7917	0.2523	50.444	0.6183	-0.355	0.1889	0.422	0.4195	0.0003	0.12	5E+09	0.2338
Retrosplenial granular cortex a region [L]	0.6786	0.6111	0.5833	0.5992	0.2169	59.5	0.5586	-0.471	0.1581	0.3902	0.4529	0.0004	0.0714	4E+09	0.2215
Retrosplenial granular cortex a region [R]	0.6786	0.6111	0.5833	0.5992	0.2169	59.5	0.5586	-0.471	0.1581	0.3902	0.4529	0.0004	0.0714	4E+09	0.2215

Name (Fortsetzung lokale Parameter Teil 2)	ChlC <sub>tot</sub>	ChlC <sub>h</sub>	ChlC <sub>int</sub>	ChlC <sub>ext</sub>	ChlC <sub>trans</sub>	ChlC <sub>c</sub>	AveDG <sub>tot</sub>	V <sub>C<sub>tot</sub></sub>	Lev	Loc	CC <sub>Off</sub>	CC <sub>In</sub>	BC	EC	SC	PRC
Medial parietal association cortex [L]	0,9333	0,4464	0,5556	0,6337	0,7143	0,234	46,222	0,7498	-0,376	0,1436	0,402	0,4223	0,0002	0,0676	2E+09	0,1925
Primary somatosensory cortex jaw region [L]	0,7143	0,7143	0,7143	0,7143	0,7143	0,1705	84,857	0,368	-0,662	0,078	0,4818	0,4699	0,0002	0,1753	9E+09	0,1539
Medial parietal association cortex [R]	0,9333	0,4464	0,5556	0,6337	0,7143	0,234	46,222	0,7498	-0,376	0,1436	0,402	0,4223	0,0002	0,0676	2E+09	0,1925
Primary somatosensory cortex jaw region [R]	0,7143	0,7143	0,7143	0,7143	0,7143	0,1705	84,857	0,368	-0,662	0,078	0,4818	0,4699	0,0002	0,1753	9E+09	0,1539
Parietal cortex posterior area dorsal part [L]	0,9167	0,5972	0,6444	0,6667	0,6667	0,2041	60,7	0,353	-0,612	0,1293	0,4007	0,4448	0,0001	0,0716	3E+09	0,1768
Parietal cortex posterior area dorsal part [R]	0,9167	0,5972	0,6444	0,6667	0,6667	0,2041	60,7	0,353	-0,612	0,1293	0,4007	0,4448	0,0001	0,0716	3E+09	0,1768
Ventral intermediate entorhinal cortex [L]	0,8	0,95	0,8056	0,8585	0,8585	0,1849	75,778	0,4532	-0,689	0,1106	0,4457	0,434	0	0,1121	5E+09	0,1232
Ventral intermediate entorhinal cortex [R]	0,8	0,95	0,8056	0,8585	0,8585	0,1849	75,778	0,4532	-0,689	0,1106	0,4457	0,434	0	0,1121	5E+09	0,1232
Primary visual cortex monocular area [L]	1	1	1	1	1	0,2498	57,5	0,0609	-0,755	0,1081	0,4048	0,4032	0	0,0615	1E+09	0,117
Primary visual cortex monocular area [R]	1	1	1	1	1	0,2498	57,5	0,0609	-0,755	0,1081	0,4048	0,4032	0	0,0615	1E+09	0,117
Primary somatosensory cortex shoulder region [L]	0,5667	0	0,5667	0,5667	0,5667	0,2455	57,5	0,6184	-0,71	0,0701	0,4124	0	0	0,0931	1	0,0537
Primary somatosensory cortex shoulder region [R]	0,5667	0	0,5667	0,5667	0,5667	0,2455	57,5	0,6184	-0,71	0,0701	0,4124	0	0	0,0931	1	0,0537
Cortex amygdala transition zone [L]	0,6667	0	0,8333	0,8333	0,8333	0,3475	49,5	0,3765	-0,832	0,0745	0,3696	0,3463	0	0,0355	2E+08	0,0766
Cortex amygdala transition zone [R]	0,6667	0	0,8333	0,8333	0,8333	0,3475	49,5	0,3765	-0,832	0,0745	0,3696	0,3463	0	0,0355	2E+08	0,0766
Secondary auditory cortex dorsal area [L]	0	1	1	1	1	0,2944	49,5	0,2323	-0,88	0,0515	0,3459	0,3582	0	0,0135	1E+08	0,0836
Secondary auditory cortex dorsal area [R]	0	1	1	1	1	0,2944	49,5	0,2323	-0,88	0,0515	0,3459	0,3582	0	0,0135	1E+08	0,0836
Parietal cortex posterior area rostral part [L]	0	0	0	0	0	0,3829	54	0	-0,929	0,037	0,3531	0,3482	0	0,0162	6E+07	0,0675
Parietal cortex posterior area rostral part [R]	0	0	0	0	0	0,3829	54	0	-0,929	0,037	0,3531	0,3482	0	0,0162	6E+07	0,0675
Secondary auditory cortex dorsal area [L]	1	0	1	1	1	0,2573	78,5	0,5159	-0,934	0,0258	0,4138	0	0	0,0474	1	0,0537
Secondary auditory cortex dorsal area [R]	1	0	1	1	1	0,2573	78,5	0,5159	-0,934	0,0258	0,4138	0	0	0,0474	1	0,0537
Secondary visual cortex mediomedial area [L]	0	0	1	1	1	0,3012	62,5	0,504	-0,919	0,0325	0,379	0,3213	0	0,0297	7E+07	0,0633
Secondary visual cortex mediomedial area [R]	0	0	1	1	1	0,3012	62,5	0,504	-0,919	0,0325	0,379	0,3213	0	0,0297	7E+07	0,0633
Parietal cortex posterior area rostral part [R]	0	0	0	0	0	0,3829	54	0	-0,929	0,037	0,3531	0,3482	0	0,0162	6E+07	0,0675
Secondary auditory cortex ventral area [R]	1	0	1	1	1	0,2573	78,5	0,5159	-0,934	0,0258	0,4138	0	0	0,0474	1	0,0537
Secondary auditory cortex ventral area [L]	1	0	1	1	1	0,2573	78,5	0,5159	-0,934	0,0258	0,4138	0	0	0,0474	1	0,0537
Secondary visual cortex mediomedial area [R]	0	0	1	1	1	0,3012	62,5	0,504	-0,919	0,0325	0,379	0,3213	0	0,0297	7E+07	0,0633
Secondary visual cortex mediomedial area [L]	0	0	1	1	1	0,3012	62,5	0,504	-0,919	0,0325	0,379	0,3213	0	0,0297	7E+07	0,0633
Secondary visual cortex mediolateral area [L]	0	0	0	0	0	0,3161	94	0	-0,979	0,0106	0,3785	0	0	0,0297	1	0,0537
Secondary visual cortex mediolateral area [R]	0	0	0	0	0	0,3161	94	0	-0,979	0,0106	0,3785	0	0	0,0297	1	0,0537

Tabelle 17: Dritter Teil der lokalen Parameter des bilateralen CI-Netzwerkes nach Gesamtzahl der Verbindungen pro Region sortiert.

Name (Lokale Parameter Teil 3)	FC	Stress	Shanley	Z <sub>out</sub>	Z <sub>in</sub>	Z <sub>all</sub>	PC <sub>out</sub>	PC <sub>in</sub>	PC <sub>all</sub>	Rad <sub>out</sub>	Rad <sub>in</sub>	Cent <sub>out</sub>	Cent <sub>in</sub>	Hub	Aut	Knot
Perirhinal cortex [R]	0.7203	9613	-0.709	2.1156	2.3599	2.3145	0.5563	0.433	0.505	3.336	3.432	0	0	1	0.9431	1
Infralimbic cortex [L]	0.6907	8558	-0.665	1.6352	1.8686	1.8118	0.5351	0.5091	0.5225	3.322	3.416	-13	-13	0.919	0.9914	1
Infralimbic cortex [R]	0.6907	8558	-0.665	1.6352	1.8686	1.8118	0.5351	0.5091	0.5225	3.322	3.416	-13	-13	0.919	0.9914	1
Prelimbic cortex [L]	0.6273	5839	-0.438	1.9234	1.8686	1.9626	0.3099	0.4713	0.4119	3.16	3.392	-22	-5	0.746	0.9849	1
Medial agranular prefrontal cortex [L]	0.6273	5839	-0.438	1.9234	1.8686	1.9626	0.3099	0.4713	0.4119	3.16	3.392	-22	-5	0.746	0.9849	1
Prelimbic cortex [R]	0.6273	5839	-0.438	1.9234	1.8686	1.9626	0.3099	0.4713	0.4119	3.16	3.392	-22	-5	0.746	0.9849	1
Medial agranular prefrontal cortex [R]	0.6273	5839	-0.438	1.9234	1.8686	1.9626	0.3099	0.4713	0.4119	3.16	3.392	-22	-5	0.746	0.9849	1
Lateral agranular prefrontal cortex [L]	0.6353	7925	-0.775	0.8666	1.2791	1.108	0.6039	0.545	0.5792	3.184	3.336	-19	-12	0.857	0.7538	1
Lateral agranular prefrontal cortex [R]	0.6353	7925	-0.775	0.8666	1.2791	1.108	0.6039	0.545	0.5792	3.184	3.336	-19	-12	0.857	0.7538	1
Secondary somatosensory cortex [L]	0.7363	5978	-0.445	0.3862	0.3949	0.4041	0.6503	0.6138	0.6363	3.176	3.272	-20	-20	0.794	0.6859	1
Secondary somatosensory cortex [R]	0.7363	5978	-0.445	0.3862	0.3949	0.4041	0.6503	0.6138	0.6363	3.176	3.272	-20	-20	0.794	0.6859	1
Lateral entorhinal cortex [L]	0.8585	3701	-0.395	1.7313	1.7704	1.8118	0.2235	0.149	0.1884	3.104	3.176	-29	-32	0.67	0.6301	0
Lateral entorhinal cortex [R]	0.8585	3701	-0.395	1.7313	1.7704	1.8118	0.2235	0.149	0.1884	3.104	3.176	-29	-32	0.67	0.6301	0
Agranular insular cortex posterior part [L]	0.5343	2671	-0.174	1.347	0.7879	1.108	0.4456	0.3496	0.4076	3.16	3.2	-22	-29	0.816	0.674	0
Agranular insular cortex posterior part [R]	0.5343	2671	-0.174	1.347	0.7879	1.108	0.4456	0.3496	0.4076	3.16	3.2	-22	-29	0.816	0.674	0
Medial entorhinal cortex [L]	0.8327	2792	-0.357	1.7313	1.4756	1.661	0.149	0.2392	0.1952	3.064	3.208	-34	-28	0.62	0.6557	0
Medial entorhinal cortex [R]	0.8327	2792	-0.357	1.7313	1.4756	1.661	0.149	0.2392	0.1952	3.064	3.208	-34	-28	0.62	0.6557	0
Ectorhinal cortex [L]	0.8643	1763	-0.286	1.347	1.4756	1.4599	0.2547	0.0605	0.1666	3.104	3.16	-29	-34	0.671	0.6038	0
Ectorhinal cortex [R]	0.8643	1763	-0.286	1.347	1.4756	1.4599	0.2547	0.0605	0.1666	3.104	3.16	-29	-34	0.671	0.6038	0
Ventral orbital cortex [L]	0.5692	2453	-0.162	1.2509	0.5914	0.9571	0.2841	0.4067	0.3441	3.096	3.208	-30	-28	0.634	0.6342	0
Ventral orbital cortex [R]	0.5692	2453	-0.162	1.2509	0.5914	0.9571	0.2841	0.4067	0.3441	3.096	3.208	-30	-28	0.634	0.6342	0
Primary visual cortex [L]	0.6086	3806	-0.159	0.4822	0.7879	0.6555	0.4056	0.4334	0.4209	2.976	3.152	-45	-35	0.415	0.5073	0
Primary visual cortex [R]	0.6086	3806	-0.159	0.4822	0.7879	0.6555	0.4056	0.4334	0.4209	2.976	3.152	-45	-35	0.415	0.5073	0
Agranular insular cortex dorsal part [L]	0.5924	1371	-0.117	0.3862	0.8861	0.6555	0.4614	0.3288	0.3994	3.016	3.152	-41	-36	0.626	0.6278	0
Agranular insular cortex dorsal part [R]	0.5924	1371	-0.117	0.3862	0.8861	0.6555	0.4614	0.3288	0.3994	3.016	3.152	-41	-36	0.626	0.6278	0
Lateral orbital cortex [L]	0.4954	2007	-0.056	0.6744	0.6896	0.7058	0.3282	0.38	0.3562	3.048	3.184	-36	-31	0.546	0.596	0
Lateral orbital cortex [R]	0.4954	2007	-0.056	0.6744	0.6896	0.7058	0.3282	0.38	0.3562	3.048	3.184	-36	-31	0.546	0.596	0
Piriform cortex [L]	0.5661	2511	-0.585	0.3862	1.1809	0.8063	0.2778	0.2907	0.2854	2.92	3.096	-52	-42	0.422	0.5859	0
Piriform cortex [R]	0.5661	2511	-0.585	0.3862	1.1809	0.8063	0.2778	0.2907	0.2854	2.92	3.096	-52	-42	0.422	0.5859	0
Granular insular cortex [L]	0.5992	1341	-0.075	0.7705	0.1001	0.4544	0.3496	0.4352	0.3922	3.032	3.128	-38	-38	0.653	0.5893	0
Granular insular cortex [R]	0.5992	1341	-0.075	0.7705	0.1001	0.4544	0.3496	0.4352	0.3922	3.032	3.128	-38	-38	0.653	0.5893	0
Medial orbital cortex [L]	0.5043	1727	-0.059	1.1548	-0.0964	0.5549	0.2571	0.4339	0.3412	3.056	3.104	-35	-41	0.627	0.4739	0
Medial orbital cortex [R]	0.5043	1727	-0.059	1.1548	-0.0964	0.5549	0.2571	0.4339	0.3412	3.056	3.104	-35	-41	0.627	0.4739	0
Secondary visual cortex [L:lateral area [L]	0.5007	4094	-0.529	0.8666	-0.2929	0.3036	0.2778	0.5799	0.4438	3.008	3.12	-41	-40	0.486	0.3842	0
Secondary visual cortex [L:lateral area [R]	0.5007	4094	-0.529	0.8666	-0.2929	0.3036	0.2778	0.5799	0.4438	3.008	3.12	-41	-40	0.486	0.3842	0
Agranular insular cortex ventral part [L]	0.6087	1182	-0.064	0.6744	0.4931	0.6052	0.2041	0.3457	0.282	2.936	3.128	-50	-38	0.498	0.6241	0
Agranular insular cortex ventral part [R]	0.6087	1182	-0.064	0.6744	0.4931	0.6052	0.2041	0.3457	0.282	2.936	3.128	-50	-38	0.498	0.6241	0
Primary somatosensory cortex barrel field [L]	0.6237	2066	-0.077	0.8944	1.1269	1.0674	0.62	0.6509	0.6397	2.928	3.112	-51	-40	0.362	0.4346	0
Primary somatosensory cortex barrel field [R]	0.6237	2066	-0.077	0.8944	1.1269	1.0674	0.62	0.6509	0.6397	2.928	3.112	-51	-40	0.362	0.4346	0
Dysgranular insular cortex [L]	0.664	689	-0.031	0.4822	-0.0964	0.203	0.3225	0.395	0.3554	2.96	3.04	-47	-49	0.522	0.4855	0
Dysgranular insular cortex [R]	0.664	689	-0.031	0.4822	-0.0964	0.203	0.3225	0.395	0.3554	2.96	3.04	-47	-49	0.522	0.4855	0
Presubiculum [L]	0.4678	1068	0.0573	-0.575	0.6896	0.0522	0.48	0.3087	0.3797	2.864	3.088	-59	-43	0.257	0.4937	0
Retrosplenial granular cortex b region [L]	0.5	1424	0.0122	-0.19	-0.4894	-0.35	0.5612	0.4267	0.5473	2.992	2.824	-40	-74	0.455	0.2416	0
Retrosplenial granular cortex b region [R]	0.5	1424	0.0122	-0.19	-0.4894	-0.35	0.5612	0.4267	0.5473	2.992	2.824	-40	-74	0.455	0.2416	0
Parietal cortex posterior area [L]	0.5222	708	0.0326	-0.286	0.1984	-0.048	0.4765	0.3629	0.4184	2.88	3.096	-58	-43	0.36	0.4467	0
Parietal cortex posterior area [R]	0.5222	708	0.0326	-0.286	0.1984	-0.048	0.4765	0.3629	0.4184	2.88	3.096	-58	-43	0.36	0.4467	0
Cingulate cortex area 1 [L]	0.5923	606	0.03	0.0979	0.0019	0.0522	0.3265	0.277	0.3038	2.904	3.008	-54	-53	0.433	0.3716	0
Cingulate cortex area 1 [R]	0.5923	606	0.03	0.0979	0.0019	0.0522	0.3265	0.277	0.3038	2.904	3.008	-54	-53	0.433	0.3716	0

Name (Fortsetzung lokale Parameter Teil 3)	FC	Stress	Shantlev	Z <sub>min</sub>	Z <sub>0</sub>	Z <sub>max</sub>	PC <sub>min</sub>	PC <sub>0</sub>	PC <sub>max</sub>	Red <sub>min</sub>	Red <sub>0</sub>	Red <sub>max</sub>	Cen <sub>min</sub>	Cen <sub>0</sub>	Cen <sub>max</sub>	Hub	Aut	Knot
Parasubiculum [L]	0.4815	668	0.0802	-0.575	0.266	0.296	0.4082	0.3808	0.3932	2.816	3.04	3.04	-65	-49	-49	0.279	0.4746	0
Parasubiculum [R]	0.4815	668	0.0802	-0.575	0.266	0.296	0.4082	0.3808	0.3932	2.816	3.04	3.04	-65	-49	-49	0.279	0.4746	0
Primary auditory cortex [L]	0.5333	1975	-0.417	0.0979	-0.1946	-0.048	0.4159	0.1244	0.3144	2.952	2.888	2.888	-49	-68	-68	0.39	0.2687	0
Primary auditory cortex [R]	0.5333	1975	-0.417	0.0979	-0.1946	-0.048	0.4159	0.1244	0.3144	2.952	2.888	2.888	-49	-68	-68	0.39	0.2687	0
Retrosplenial dorsal [L]	0.6212	421	0.071	0.194	-0.0964	0.0522	0.18	0	0.1078	2.808	2.912	2.912	-66	-65	-65	0.361	0.3035	0
Primary somatosensory cortex forelimb region [L]	0.5692	858	0.0769	1.3416	1.1269	1.2452	0.5244	0.62	0.5861	2.688	2.912	2.912	-66	-65	-65	0.361	0.3035	0
Retrosplenial dorsal [R]	0.6212	421	0.071	0.194	-0.0964	0.0522	0.18	0	0.1078	2.808	2.912	2.912	-66	-65	-65	0.361	0.3035	0
Primary somatosensory cortex forelimb region [R]	0.5692	858	0.0769	1.3416	1.1269	1.2452	0.5244	0.62	0.5861	2.688	2.912	2.912	-66	-65	-65	0.361	0.3035	0
Amygdalopiriform transition area [L]	0.5415	249	0.1101	-0.094	-0.0964	-0.099	0.3324	0	0.2076	2.904	2.776	2.776	-54	-82	-82	0.439	0.3014	0
Primary somatosensory cortex hindlimb region [L]	0.5974	900	0.0772	1.3416	0.8452	1.0674	0.5494	0.5703	0.5657	2.824	2.976	2.976	-64	-57	-57	0.273	0.2503	0
Amygdalopiriform transition area [R]	0.5415	249	0.1101	-0.094	-0.0964	-0.099	0.3324	0	0.2076	2.904	2.776	2.776	-54	-82	-82	0.439	0.3014	0
Primary somatosensory cortex hindlimb region [R]	0.5974	900	0.0772	1.3416	0.8452	1.0674	0.5494	0.5703	0.5657	2.824	2.976	2.976	-64	-57	-57	0.273	0.2503	0
Posterolateral cortical nucleus [L]	0.5649	504	0.1107	-0.094	0.0019	-0.048	0.1172	0.1107	0.1139	2.776	2.848	2.848	-70	-73	-73	0.314	0.3327	0
Postsubiculum [L]	0.4221	622	0.1404	-0.671	0.1001	-0.3	0.314	0.376	0.3563	2.8	2.944	2.944	-68	-62	-62	0.193	0.359	0
Posterolateral cortical nucleus [R]	0.5649	504	0.1107	-0.094	0.0019	-0.048	0.1172	0.1107	0.1139	2.776	2.848	2.848	-70	-73	-73	0.314	0.3327	0
Postsubiculum [R]	0.4221	622	0.1404	-0.671	0.1001	-0.3	0.314	0.376	0.3563	2.8	2.944	2.944	-68	-62	-62	0.193	0.359	0
Temporal association cortex 1 [L]	0.474	1556	-0.189	-0.19	-0.5876	-0.4	0.3878	0.2778	0.3496	2.952	2.872	2.872	-49	-70	-70	0.341	0.2614	0
Olfactory tubercle [L]	0.1481	211	0.2351	-1.151	0.6896	-0.249	0	0.2524	0.2248	2.456	3.064	3.064	-98	-48	-48	0.088	0.5006	0
Temporal association cortex 1 [R]	0.474	1556	-0.189	-0.19	-0.5876	-0.4	0.3878	0.2778	0.3496	2.952	2.872	2.872	-49	-70	-70	0.341	0.2614	0
Olfactory tubercle [R]	0.1481	211	0.2351	-1.151	0.6896	-0.249	0	0.2524	0.2248	2.456	3.064	3.064	-98	-48	-48	0.088	0.5006	0
Posteromedial cortical nucleus [L]	0.5784	180	0.1382	-0.094	-0.5876	-0.35	0.2076	0.1653	0.1913	2.8	2.728	2.728	-67	-88	-88	0.325	0.2201	0
Posteromedial cortical nucleus [R]	0.5784	180	0.1382	-0.094	-0.5876	-0.35	0.2076	0.1653	0.1913	2.8	2.728	2.728	-67	-88	-88	0.325	0.2201	0
Cingulate cortex area 2 [L]	0.5588	208	0.1505	-0.383	-0.3911	-0.4	0	0.3378	0.203	2.752	2.888	2.888	-73	-68	-68	0.253	0.281	0
Cingulate cortex area 2 [R]	0.5588	208	0.1505	-0.383	-0.3911	-0.4	0	0.3378	0.203	2.752	2.888	2.888	-73	-68	-68	0.253	0.281	0
Primary somatosensory cortex trunk region [L]	0.7333	348	0.1087	0	0.5634	0.3558	0.562	0.5511	0.5562	2.576	2.832	2.832	-86	-73	-73	0.154	0.199	0
Primary somatosensory cortex trunk region [R]	0.7333	348	0.1087	0	0.5634	0.3558	0.562	0.5511	0.5562	2.576	2.832	2.832	-86	-73	-73	0.154	0.199	0
Primary visual cortex binocular area [L]	0.4869	86	0.1949	-0.286	-0.3911	-0.35	0	0	0	2.704	2.808	2.808	-80	-79	-79	0.245	0.254	0
Primary visual cortex binocular area [R]	0.4869	86	0.1949	-0.286	-0.3911	-0.35	0	0	0	2.704	2.808	2.808	-80	-79	-79	0.245	0.254	0
Dorsolateral entorhinal cortex [L]	0.489	58	0.1939	-0.286	-0.5876	-0.451	0.1327	0	0.0799	2.76	2.696	2.696	-72	-92	-92	0.294	0.2183	0
Dorsolateral entorhinal cortex [R]	0.489	58	0.1939	-0.286	-0.5876	-0.451	0.1327	0	0.0799	2.76	2.696	2.696	-72	-92	-92	0.294	0.2183	0
Dorsal peduncular cortex [L]	0.4035	178	0.2265	-0.479	-0.6859	-0.601	0.2604	0.2975	0.2778	2.68	2.76	2.76	-71	-82	-82	0.238	0.2212	0
Dorsal peduncular cortex [R]	0.4035	178	0.2265	-0.479	-0.6859	-0.601	0.2604	0.2975	0.2778	2.68	2.76	2.76	-71	-82	-82	0.238	0.2212	0
Frontal cortex area 3 [L]	0.4559	104	0.2165	-0.447	-1.4086	-1.067	0.62	0.5562	0.6503	2.768	3	3	-68	-55	-55	0.189	0.3312	0
Frontal cortex area 3 [R]	0.4559	104	0.2165	-0.447	-1.4086	-1.067	0.62	0.5562	0.6503	2.768	3	3	-68	-55	-55	0.189	0.3312	0
Retrosplenial granular cortex c region [L]	0.5	269	0.1964	-0.671	-0.9806	-0.853	0.4592	0.375	0.4339	2.832	2.744	2.744	-63	-84	-84	0.268	0.1591	0
Retrosplenial granular cortex c region [R]	0.5	269	0.1964	-0.671	-0.9806	-0.853	0.4592	0.375	0.4339	2.832	2.744	2.744	-63	-84	-84	0.268	0.1591	0
Dorsolateral orbital cortex [L]	0.5381	64	0.194	-0.575	-0.4894	-0.551	0	0.1528	0.0868	2.696	2.816	2.816	-81	-78	-78	0.222	0.2479	0
Dorsolateral orbital cortex [R]	0.5381	64	0.194	-0.575	-0.4894	-0.551	0	0.1528	0.0868	2.696	2.816	2.816	-81	-78	-78	0.222	0.2479	0
Lateral parietal association cortex [L]	0.7273	143	0.1811	0.4472	0.5634	0.5337	0.2188	0.4298	0.3546	2.424	2.768	2.768	-97	-84	-84	0.085	0.1392	0
Lateral parietal association cortex [R]	0.7273	143	0.1811	0.4472	0.5634	0.5337	0.2188	0.4298	0.3546	2.424	2.768	2.768	-97	-84	-84	0.085	0.1392	0
Dorsal tenia tecta [L]	0.5606	98	0.2233	-0.959	-0.5876	-0.802	0.375	0	0.1975	2.76	2.728	2.728	-73	-89	-89	0.222	0.1971	0
Ventral tenia tecta [L]	0.4808	34	0.2271	-0.767	-0.5876	-0.702	0	0	0	2.544	2.744	2.744	-87	-85	-85	0.168	0.1971	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex [L]	0.3667	109	0.2238	-0.767	-0.6859	-0.752	0.6111	0.6667	0.642	2.816	2.848	2.848	-65	-73	-73	0.269	0.1406	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex [R]	0.3667	109	0.2238	-0.767	-0.6859	-0.752	0.6111	0.6667	0.642	2.816	2.848	2.848	-65	-73	-73	0.269	0.1406	0
Primary somatosensory cortex upper [L-ijp region [L]	0.5	171	0.2239	-1.789	-1.1269	-1.423	0	0.4444	0.4444	2.504	2.616	2.616	-97	-101	-101	0.127	0.1225	0
Primary somatosensory cortex upper [L-ijp region [R]	0.5	171	0.2239	-1.789	-1.1269	-1.423	0	0.4444	0.4444	2.504	2.616	2.616	-97	-101	-101	0.127	0.1225	0
Dorsal tenia tecta [R]	0.5606	98	0.2233	-0.959	-0.5876	-0.802	0.375	0	0.1975	2.76	2.728	2.728	-73	-89	-89	0.222	0.1971	0
Ventral tenia tecta [R]	0.4808	34	0.2271	-0.767	-0.5876	-0.702	0	0	0	2.544	2.744	2.744	-87	-85	-85	0.168	0.1971	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex [R]	0.3667	109	0.2238	-0.767	-0.6859	-0.752	0.6111	0.6667	0.642	2.816	2.848	2.848	-65	-73	-73	0.269	0.1406	0
Primary somatosensory cortex dysgranular region [R]	0.5	171	0.2239	-1.789	-1.1269	-1.423	0.6111	0.6667	0.642	2.816	2.848	2.848	-65	-73	-73	0.269	0.1406	0
Primary somatosensory cortex upper [L-ijp region [R]	0.5076	152	0.2249	0	0	0	0.5938	0.5679	0.5813	2.32	2.792	2.792	-91	-78	-78	0.093	0.1667	0
Retrosplenial granular cortex a region [L]	0.5076	152	0.2249	0	0	0	0.5938	0.5679	0.5813	2.32	2.792	2.792	-91	-78	-78	0.093	0.1667	0

Name (Fortsetzung lokale Parameter Teil 3)	FC	Stress	Shantlev	Z <sub>min</sub>	Z <sub>h</sub>	Z <sub>av</sub>	PC <sub>min</sub>	PC <sub>h</sub>	PC <sub>av</sub>	Rad <sub>min</sub>	Rad <sub>h</sub>	Cent <sub>min</sub>	Cent <sub>h</sub>	Hub	Aut	Knot
Medial parietal association cortex [L]	0,5972	46	0,2273	-0,447	0	-0,178	0,2778	0,375	0,3367	2,392	2,632	-102	-101	0,068	0,0896	0
Primary somatosensory cortex jaw region [L]	1	65	0,2048	-1,055	-1,0789	-1,104	0,4082	0,4082	0,4082	2,784	2,872	-70	-71	0,168	0,1808	0
Medial parietal association cortex [R]	0,5972	46	0,2273	-0,447	0	-0,178	0,2778	0,375	0,3367	2,392	2,632	-102	-101	0,068	0,0896	0
Primary somatosensory cortex jaw region [R]	1	65	0,2048	-1,055	-1,0789	-1,104	0,4082	0,4082	0,4082	2,784	2,872	-70	-71	0,168	0,1808	0
Parietal cortex posterior area dorsal part [L]	0,3667	28	0,2745	-1,151	-0,7841	-1,004	0	0,1975	0,142	2,384	2,752	-100	-84	0,081	0,1687	0
Parietal cortex posterior area dorsal part [R]	0,3667	28	0,2745	-1,151	-0,7841	-1,004	0	0,1975	0,142	2,384	2,752	-100	-84	0,081	0,1687	0
Ventral intermediate entorhinal cortex [L]	0,3889	5	0,3158	-0,959	-1,1771	-1,104	0	0,32	0,1653	2,624	2,696	-90	-91	0,138	0,1358	0
Ventral intermediate entorhinal cortex [R]	0,3889	5	0,3158	-0,959	-1,1771	-1,104	0	0,32	0,1653	2,624	2,696	-90	-91	0,138	0,1358	0
Primary visual cortex monocular area [L]	1	0	0,2499	-1,343	-1,3736	-1,406	0,5	0,5	0,5	2,408	2,52	-87	-95	0,058	0,0627	0
Primary visual cortex monocular area [R]	1	0	0,2499	-1,343	-1,3736	-1,406	0,5	0,5	0,5	2,408	2,52	-87	-95	0,058	0,0627	0
Primary somatosensory cortex shoulder region [L]	1	0	1	-1,342	-1,6903	-1,601	0,5	1	0,5	2,472	0	-102	-126	0,098	0	0
Primary somatosensory cortex shoulder region [R]	1	0	1	-1,342	-1,6903	-1,601	0,5	1	0,5	2,472	0	-102	-126	0,098	0	0
Cortex amygdala transition zone [L]	0,25	0	0,5774	-1,247	-1,4718	-1,406	0	0	0	2,184	2,112	-117	-125	0,048	0,0147	0
Cortex amygdala transition zone [R]	0,25	0	0,5774	-1,247	-1,4718	-1,406	0	0	0	2,184	2,112	-117	-125	0,048	0,0147	0
Secondary auditory cortex dorsal area [L]	0,5	0	0,5	-1,439	-1,3736	-1,456	0	0	0	2,008	2,208	-119	-119	0,009	0,028	0
Secondary auditory cortex dorsal area [R]	0,5	0	0,5	-1,439	-1,3736	-1,456	0	0	0	2,008	2,208	-119	-119	0,009	0,028	0
Parietal cortex posterior area rostral part [L]	0	0	0,5	-1,439	-1,4718	-1,506	0	0	0	2,064	2,128	-119	-125	0,013	0,0169	0
Parietal cortex posterior area rostral part [R]	0	0	0,5	-1,439	-1,4718	-1,506	0	0	0	2,064	2,128	-119	-125	0,013	0,0169	0
Secondary auditory cortex ventral area [L]	0	0	1	-1,343	-1,5701	-1,506	0	1	0	2,48	0	-111	-126	0,04	0	0
Secondary auditory cortex ventral area [R]	0	0	1	-1,343	-1,5701	-1,506	0	1	0	2,48	0	-111	-126	0,04	0	0
Secondary visual cortex mediomedial area [L]	0,5	0	0,6666	-1,439	-1,4718	-1,506	0	0	0	2,248	1,888	-119	-125	0,025	0,0119	0
Secondary visual cortex mediomedial area [R]	0,5	0	0,6666	-1,439	-1,4718	-1,506	0	0	0	2,248	1,888	-119	-125	0,025	0,0119	0
Parietal cortex posterior area rostral part [R]	0	0	0,5	-1,439	-1,4718	-1,506	0	1	0	2,48	0	-111	-126	0,04	0	0
Secondary auditory cortex ventral area [R]	0	0	1	-1,343	-1,5701	-1,506	0	1	0	2,48	0	-111	-126	0,04	0	0
Secondary visual cortex mediomedial area [R]	0,5	0	0,6666	-1,439	-1,4718	-1,506	0	0	0	2,248	1,888	-119	-125	0,025	0,0119	0
Secondary visual cortex mediolateral area [L]	0	0	1	-1,439	-1,5701	-1,557	0	1	0	2,264	0	-119	-126	0,025	0	0
Secondary visual cortex mediolateral area [R]	0	0	1	-1,439	-1,5701	-1,557	0	1	0	2,264	0	-119	-126	0,025	0	0

**Tabelle 18:** Zyklanalyse des bilateralen C1-Netzwerkes. Mittlere Häufigkeiten der Regionen an zyklischen Verbindungen von 1 bis 6 sind wiedergegeben. Der perirhinale Kortex ist beispielsweise im bilateralen C1 Netzwerk im Mittel 49 mal an einem 2er Zyklus beteiligt.

Region	1	2	3	4	5	6
Perirhinal cortex	1	49	1032	26211	655696	16278447
Infralimbic cortex	1	45	955	24436	619642	15547988
Prelimbic cortex	1	36	780	19609	492108	12288188
Medial agranular prefrontal cortex	1	34	753	18976	479892	12071064
Lateral agranular prefrontal cortex	1	35	724	17943	452133	11381299
Secondary somatosensory cortex	1	36	634	15359	384147	9677189
Agranular insular cortex posterior part	1	24	582	14607	368494	9252745
Lateral entorhinal cortex	1	36	606	13949	334524	8220424
Medial entorhinal cortex	1	33	571	13216	317339	7799171
Ectorhinal cortex	1	31	575	13088	310878	7551396
Ventral orbital cortex	1	22	457	11483	291491	7361463
Agranular insular cortex dorsal part	0	21	443	10970	275593	6909388
Granular insular cortex	1	20	416	10464	266545	6737533
Lateral orbital cortex	1	17	373	9042	227176	5724224
Agranular insular cortex ventral part	1	19	372	8836	218898	5462361
Medial orbital cortex	1	17	348	8409	212873	5381044
Piriform cortex	1	21	370	8061	193173	4776118
Dysgranular insular cortex	1	18	311	7568	187351	4679231
Primary visual cortex	1	22	308	6443	153652	3824853
Secondary visual cortex lateral area	1	16	242	5464	136562	3492545
Primary somatosensory cortex barrel field	1	18	235	5126	123934	3117708
Cingulate cortex area 1	1	14	212	5047	123903	3073470
Parietal cortex posterior area	0	13	228	5102	121841	2999617
Presubiculum	1	13	182	3914	96042	2426326
Amygdalopiriform transition area	1	11	184	4027	95726	2350448
Parasubiculum	1	12	179	3773	92706	2336973
Retrosplenial granular cortex b region	1	14	159	3240	81849	2139393
Retrosplenial dorsal	1	13	179	3763	86637	2070308
Posterolateral cortical nucleus	1	11	173	3580	81346	1952853
Primary auditory cortex	1	13	163	3273	76185	1866982
Temporal association cortex 1	1	9	124	2774	68947	1745819
Postsubiculum	0	9	126	2522	60433	1506829
Cingulate cortex area 2	1	9	95	2270	54938	1368129
Primary somatosensory cortex hindlimb region	1	12	137	2457	54166	1318074
Primary somatosensory cortex forelimb region	1	12	142	2429	52532	1270617
Dorsal peduncular cortex	1	8	105	2150	51159	1267231
Posterior medial cortical nucleus	1	10	118	2328	52546	1257109
Dorsolateral entorhinal cortex	1	7	103	2199	51194	1234749
Dorsolateral orbital cortex	0	7	83	1951	46926	1146899
Primary visual cortex binocular area	0	7	103	2112	47959	1144730
Frontal cortex area 3	0	6	65	1548	40206	1040403
Olfactory tubercle	1	4	73	1570	37378	921075
Dorsal tenia tecta	0	6	62	1490	36163	894370
Retrosplenial granular cortex c region	1	7	63	1227	29728	755859
Dorsal intermediate entorhinal cortex	0	3	46	1120	26785	654002
Ventral tenia tecta	1	6	63	1228	27347	645609
Primary somatosensory cortex dysgranular region	1	6	41	1005	25039	633861
Primary somatosensory cortex trunk region	1	11	88	1295	25487	592417
Primary somatosensory cortex jaw region	0	7	30	799	20529	525899
Ventral intermediate entorhinal cortex	0	2	22	535	12291	301962
Primary somatosensory cortex upper lip region	0	9	57	708	12738	284355
Retrosplenial granular cortex a region	1	5	31	436	10564	278782
Lateral parietal association cortex	0	8	37	528	10045	230562
Parietal cortex posterior area dorsal part	0	3	22	430	9416	230484
Medial parietal association cortex	0	5	26	325	5840	131092
Primary visual cortex monocular area	1	4	12	126	2222	56004
Cortex amygdala transition zone	0	0	3	44	815	18238
Secondary auditory cortex dorsal area	0	1	1	15	265	5843
Secondary visual cortex mediomedial area	0	0	1	8	201	5136
Parietal cortex posterior area rostral part	0	1	0	0	0	0
Secondary auditory cortex ventral area	0	0	0	0	0	0
Primary somatosensory cortex shoulder region	0	0	0	0	0	0
Secondary visual cortex mediolateral area	0	0	0	0	0	0



**Tabelle 19:** Häufigkeiten der Regionen an der Bildung von Motifen im bilateralen CI-Netzwerk. Links und rechtshemisphärische Regionen sind alternierend aufgeführt. Absteigend sortiert wurde nach dem Motif *syC*.

Region	Abk.	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	svC	svO	r4ca	r5ca	r4ci	r5ci	nr4ci	nr5ci	
Secondary visual cortex lateral area	V2L	75	153	77	295	40	272	6	25	169	42	48	112	41	6494	3746	2097	1153	4521	15	57	11	7
Secondary visual cortex lateral area	V2L	75	153	77	295	40	272	6	25	169	42	48	112	41	6494	3746	2097	1153	4521	15	57	11	7
Primary visual cortex	V1	59	96	77	259	22	274	1	25	278	27	24	104	88	5387	4170	3433	2215	11184	31	204	3	1
Primary visual cortex	V1	59	96	77	259	22	274	1	25	278	27	24	104	88	5387	4170	3433	2215	11184	31	204	3	1
Presubiculum	PrS	85	127	51	209	28	173	0	40	145	6	27	100	38	5280	1730	2317	990	4461	13	46	1	6
Presubiculum	PrS	85	127	51	209	28	173	0	40	145	6	27	100	38	5280	1730	2317	990	4461	13	46	1	6
Primary somatosensory cortex barrel field	S1BF	30	94	45	250	9	221	2	15	251	34	18	73	63	4680	2994	1734	1666	7001	42	94	9	4
Primary somatosensory cortex barrel field	S1BF	30	94	45	250	9	221	2	15	251	34	18	73	63	4680	2994	1734	1666	7001	42	94	9	4
Secondary somatosensory cortex	S2	40	90	36	344	9	282	1	51	580	37	21	192	202	4549	2047	1071	3742	12815	52	134	3	5
Secondary somatosensory cortex	S2	40	90	36	344	9	282	1	51	580	37	21	192	202	4549	2047	1071	3742	12815	52	134	3	5
Piriform cortex	Pir	53	99	78	220	17	248	4	20	214	37	34	131	99	4431	3058	2782	1607	6692	40	58	2	4
Piriform cortex	Pir	53	99	78	220	17	248	4	20	214	37	34	131	99	4431	3058	2782	1607	6692	40	58	2	4
Medial entorhinal cortex	MEnt	13	38	9	238	3	182	0	25	448	25	14	140	203	4113	1931	1368	3546	14396	123	164	0	5
Medial entorhinal cortex	MEnt	13	38	9	238	3	182	0	25	448	25	14	140	203	4113	1931	1368	3546	14396	123	164	0	5
Infralimbic cortex	IL	53	147	72	523	28	487	8	59	693	69	52	340	269	3922	2822	1263	3348	8318	54	105	3	4
Infralimbic cortex	IL	53	147	72	523	28	487	8	59	693	69	52	340	269	3922	2822	1263	3348	8318	54	105	3	4
Agranular insular cortex posterior part	AIP	142	171	67	367	47	269	4	83	232	44	45	214	160	3913	2031	1802	1156	3011	28	18	16	4
Agranular insular cortex posterior part	AIP	142	171	67	367	47	269	4	83	232	44	45	214	160	3913	2031	1802	1156	3011	28	18	16	4
Retrosplenial granular cortex b. r.	RSGb	49	88	80	193	23	244	1	29	142	22	29	78	29	3797	3162	2383	1000	3935	17	17	0	3
Retrosplenial granular cortex b. r.	RSGb	49	88	80	193	23	244	1	29	142	22	29	78	29	3797	3162	2383	1000	3935	17	17	0	3
Ventral orbital cortex	VO	96	143	52	338	21	256	8	56	254	47	33	176	113	3789	2160	1811	1335	5343	34	61	4	7
Ventral orbital cortex	VO	96	143	52	338	21	256	8	56	254	47	33	176	113	3789	2160	1811	1335	5343	34	61	4	7
Primary somatosensory cortex forelimb r.	S1FL	40	83	32	218	5	121	3	11	118	16	21	41	41	3719	1849	1403	685	2099	10	0	4	0
Primary somatosensory cortex forelimb r.	S1FL	40	83	32	218	5	121	3	11	118	16	21	41	41	3719	1849	1403	685	2099	10	0	4	0
Medial agranular prefrontal cortex	AGm	94	185	162	363	49	571	4	87	408	58	68	307	192	3550	2054	2321	2124	4735	38	12	8	2
Medial agranular prefrontal cortex	AGm	94	185	162	363	49	571	4	87	408	58	68	307	192	3550	2054	2321	2124	4735	38	12	8	2
Perirhinal cortex	A35	70	126	37	660	23	428	6	54	802	49	38	323	327	3459	1537	1458	3971	8811	84	100	2	1
Perirhinal cortex	A35	70	126	37	660	23	428	6	54	802	49	38	323	327	3459	1537	1458	3971	8811	84	100	2	1
Agranular insular cortex dorsal part	AID	45	129	80	221	26	268	4	42	239	37	37	162	120	3439	2057	1240	1305	4663	16	76	5	10
Agranular insular cortex dorsal part	AID	45	129	80	221	26	268	4	42	239	37	37	162	120	3439	2057	1240	1305	4663	16	76	5	10
Lateral agranular prefrontal cortex	AGl	48	193	94	382	20	492	4	43	470	61	59	271	194	3264	1810	1774	2764	9090	64	66	1	4
Lateral agranular prefrontal cortex	AGl	48	193	94	382	20	492	4	43	470	61	59	271	194	3264	1810	1774	2764	9090	64	66	1	4
Lateral entorhinal cortex	LEnt	14	22	29	279	2	219	0	21	502	8	1	160	219	3215	4087	1217	3952	16313	160	159	0	0
Lateral entorhinal cortex	LEnt	14	22	29	279	2	219	0	21	502	8	1	160	219	3215	4087	1217	3952	16313	160	159	0	0
Lateral entorhinal cortex	LEnt	14	22	29	279	2	219	0	21	502	8	1	160	219	3215	4087	1217	3952	16313	160	159	0	0
Prelimbic cortex	PrL	78	158	116	391	30	500	1	81	440	52	60	273	227	3169	3738	2365	2412	4465	54	16	0	3
Prelimbic cortex	PrL	78	158	116	391	30	500	1	81	440	52	60	273	227	3169	3738	2365	2412	4465	54	16	0	3
Medial orbital cortex	MO	94	126	83	264	40	226	4	42	198	51	38	153	70	3138	2062	1907	1044	4015	18	35	5	3
Medial orbital cortex	MO	94	126	83	264	40	226	4	42	198	51	38	153	70	3138	2062	1907	1044	4015	18	35	5	3
Granular insular cortex	GI	57	108	58	249	18	226	1	45	261	20	21	157	119	3079	1847	1467	1137	3707	27	42	3	8
Granular insular cortex	GI	57	108	58	249	18	226	1	45	261	20	21	157	119	3079	1847	1467	1137	3707	27	42	3	8
Primary somatosensory cortex hindlimb r.	SIHL	25	63	43	179	5	172	1	7	124	19	19	35	41	3073	2115	1392	773	2635	16	0	5	0
Primary somatosensory cortex hindlimb r.	SIHL	25	63	43	179	5	172	1	7	124	19	19	35	41	3073	2115	1392	773	2635	16	0	5	0
Postsubiculum	Post	62	118	46	179	23	117	5	24	102	13	17	62	23	3036	1788	1303	766	2774	5	8	3	9
Postsubiculum	Post	62	118	46	179	23	117	5	24	102	13	17	62	23	3036	1788	1303	766	2774	5	8	3	9
Agranular insular cortex ventral part	AIV	66	121	35	300	21	189	1	55	171	32	25	121	109	2909	1650	1341	838	3128	13	12	1	6
Agranular insular cortex ventral part	AIV	66	121	35	300	21	189	1	55	171	32	25	121	109	2909	1650	1341	838	3128	13	12	1	6

Region	Abk.	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	svC	svL	svO	r4ca	r5ca	r4ci	r5ci	nr4ci	nr5ci
Retrosplenial dorsal	RSD	35	33	33	132	3	149	0	7	207	10	5	57	56	2809	1526	1983	1123	3939	2	13	0	0
Parietal cortex posterior area	ParP	67	94	57	215	26	187	6	24	156	37	17	99	43	2779	1944	1570	1008	4580	22	38	3	10
Parietal cortex posterior area	ParP	67	94	57	215	26	187	6	24	156	37	17	99	43	2779	1944	1570	1008	4580	22	38	3	10
Parasubiculum	PaS	88	75	67	212	15	150	1	20	171	12	19	90	38	2727	3384	2026	1006	3884	17	48	0	2
Parasubiculum	PaS	88	75	67	212	15	150	1	20	171	12	19	90	38	2727	3384	2026	1006	3884	17	48	0	2
Dorsal peduncular cortex	DP	46	53	43	147	17	110	3	14	133	16	7	50	18	2371	1735	1084	817	2798	8	6	3	4
Dorsal peduncular cortex	DP	46	53	43	147	17	110	3	14	133	16	7	50	18	2371	1735	1084	817	2798	8	6	3	4
Dysgranular insular cortex	DI	39	58	35	190	9	139	0	27	281	15	10	94	101	2349	1801	884	1743	6613	37	61	2	1
Dysgranular insular cortex	DI	39	58	35	190	9	139	0	27	281	15	10	94	101	2349	1801	884	1743	6613	37	61	2	1
Primary auditory cortex	AuI	33	60	74	149	9	169	0	9	191	13	13	70	40	2318	3540	1424	1300	5750	16	54	1	0
Primary auditory cortex	AuI	33	60	74	149	9	169	0	9	191	13	13	70	40	2318	3540	1424	1300	5750	16	54	1	0
Cingulate cortex area 1	Cg1	32	76	61	143	6	178	5	17	236	22	23	73	56	2272	1891	1321	1393	5716	33	51	3	3
Cingulate cortex area 1	Cg1	32	76	61	143	6	178	5	17	236	22	23	73	56	2272	1891	1321	1393	5716	33	51	3	3
Ectorhinal cortex	A36	3	21	25	202	4	230	0	21	344	9	6	144	211	2222	2605	1369	2319	9451	9	128	0	0
Ectorhinal cortex	A36	3	21	25	202	4	230	0	21	344	9	6	144	211	2222	2605	1369	2319	9451	9	128	0	0
Retrosplenial granular cortex a r.	RSGa	21	65	30	175	5	47	0	9	29	6	11	13	6	2200	1113	821	312	1672	0	1	0	2
Retrosplenial granular cortex a r.	RSGa	21	65	30	175	5	47	0	9	29	6	11	13	6	2200	1113	821	312	1672	0	1	0	2
Temporal association cortex 1	TeA	55	110	43	130	13	173	4	10	162	12	13	60	24	2188	1402	1628	911	3087	8	42	5	3
Temporal association cortex 1	TeA	55	110	43	130	13	173	4	10	162	12	13	60	24	2188	1402	1628	911	3087	8	42	5	3
Primary somatosensory cortex trunk r.	SITr	20	21	4	83	0	87	0	2	141	4	1	24	30	2079	751	1801	1109	4410	21	29	0	0
Primary somatosensory cortex trunk r.	SITr	20	21	4	83	0	87	0	2	141	4	1	24	30	2079	751	1801	1109	4410	21	29	0	0
Amygdalopiriform transition area	APir	22	59	73	110	22	230	0	21	128	21	21	65	49	2037	1426	1236	675	1922	0	0	1	1
Amygdalopiriform transition area	APir	22	59	73	110	22	230	0	21	128	21	21	65	49	2037	1426	1236	675	1922	0	0	1	1
Posterior lateral cortical nucleus	PLCo	27	53	40	134	9	123	1	17	150	15	9	53	52	2019	1399	844	878	2373	0	0	2	2
Posterior lateral cortical nucleus	PLCo	27	53	40	134	9	123	1	17	150	15	9	53	52	2019	1399	844	878	2373	0	0	2	2
Posterior lateral cortical nucleus	PLCo	27	53	40	134	9	123	1	17	150	15	9	53	52	2019	1399	844	878	2373	0	0	2	2
Cingulate cortex area 2	Cg2	32	65	25	135	10	141	2	7	155	8	14	37	24	2003	1711	711	875	2643	5	12	2	2
Cingulate cortex area 2	Cg2	32	65	25	135	10	141	2	7	155	8	14	37	24	2003	1711	711	875	2643	5	12	2	2
Primary visual cortex binocular area	V1B	41	68	48	133	17	119	0	13	85	17	10	50	18	1924	1391	1074	541	1927	0	0	1	4
Primary visual cortex binocular area	V1B	41	68	48	133	17	119	0	13	85	17	10	50	18	1924	1391	1074	541	1927	0	0	1	4
Primary visual cortex binocular area	V1B	41	68	48	133	17	119	0	13	85	17	10	50	18	1924	1391	1074	541	1927	0	0	1	4
Lateral parietal association cortex	LP4a	20	9	2	92	0	49	0	1	88	0	4	3	17	1899	1066	905	865	3971	24	9	0	0
Lateral parietal association cortex	LP4a	20	9	2	92	0	49	0	1	88	0	4	3	17	1899	1066	905	865	3971	24	9	0	0
Frontal cortex area 3	Fr3	68	70	22	208	7	86	0	16	123	14	15	35	8	1881	655	445	469	1298	1	10	7	4
Frontal cortex area 3	Fr3	68	70	22	208	7	86	0	16	123	14	15	35	8	1881	655	445	469	1298	1	10	7	4
Frontal cortex area 3	Fr3	68	70	22	208	7	86	0	16	123	14	15	35	8	1881	655	445	469	1298	1	10	7	4
Posterior medial cortical nucleus	PMCo	12	30	55	86	8	142	0	15	146	6	7	40	36	1825	1631	913	981	3916	12	18	0	0
Posterior medial cortical nucleus	PMCo	12	30	55	86	8	142	0	15	146	6	7	40	36	1825	1631	913	981	3916	12	18	0	0
Primary visual cortex monocular area	V1M	0	0	0	40	0	38	0	0	60	0	0	0	6	1814	1186	910	470	2580	0	0	0	0
Primary visual cortex monocular area	V1M	0	0	0	40	0	38	0	0	60	0	0	0	6	1814	1186	910	470	2580	0	0	0	0
Primary visual cortex monocular area	V1M	0	0	0	40	0	38	0	0	60	0	0	0	6	1814	1186	910	470	2580	0	0	0	0
Primary somatosensory cortex upper lip r.	SIULp	0	0	0	44	0	66	0	0	113	0	0	1	28	1661	694	1007	903	3315	7	2	0	0
Primary somatosensory cortex upper lip r.	SIULp	0	0	0	44	0	66	0	0	113	0	0	1	28	1661	694	1007	903	3315	7	2	0	0
Primary somatosensory cortex upper lip r.	SIULp	0	0	0	44	0	66	0	0	113	0	0	1	28	1661	694	1007	903	3315	7	2	0	0
Retrosplenial granular cortex c r.	RSGc	20	54	56	86	5	183	1	6	106	6	8	36	10	1653	1321	720	537	1739	4	4	0	0
Retrosplenial granular cortex c r.	RSGc	20	54	56	86	5	183	1	6	106	6	8	36	10	1653	1321	720	537	1739	4	4	0	0
Dorsolateral orbital cortex	DLO	40	70	22	100	3	123	2	8	136	12	5	39	15	1653	901	468	863	2995	7	15	4	5
Dorsolateral orbital cortex	DLO	40	70	22	100	3	123	2	8	136	12	5	39	15	1653	901	468	863	2995	7	15	4	5
Dorsolateral orbital cortex	DLO	40	70	22	100	3	123	2	8	136	12	5	39	15	1653	901	468	863	2995	7	15	4	5
Dorsolateral entorhinal cortex	DLEnt	35	62	57	102	3	161	0	6	97	21	10	44	19	1518	1046	1048	750	1949	0	0	0	2
Dorsolateral entorhinal cortex	DLEnt	35	62	57	102	3	161	0	6	97	21	10	44	19	1518	1046	1048	750	1949	0	0	0	2
Dorsolateral entorhinal cortex	DLEnt	35	62	57	102	3	161	0	6	97	21	10	44	19	1518	1046	1048	750	1949	0	0	0	2
Ventral tenia tecta	VTT	30	53	36	91	6	67	0	6	115	4	4	31	14	1451	665	849	716	2685	0	0	0	0
Ventral tenia tecta	VTT	30	53	36	91	6	67	0	6	115	4	4	31	14	1451	665	849	716	2685	0	0	0	0
Medial parietal association cortex	MPA	20	21	12	71	1	60	0	1	34	2	3	6	9	1115	508	762	412	2183	5	2	0	0
Medial parietal association cortex	MPA	20	21	12	71	1	60	0	1	34	2	3	6	9	1115	508	762	412	2183	5	2	0	0
Primary somatosensory cortex dysgranular r.	SIDZ	1	51	73	58	5	146	0	6	155	2	9	17	11	1092	742	269	703	1866	5	0	0	0
Primary somatosensory cortex dysgranular r.	SIDZ	1	51	73	58	5	146	0	6	155	2	9	17	11	1092	742	269	703	1866	5	0	0	0
Primary somatosensory cortex law f.	SIJ	0	0	0	68																		



**Tabelle 20:** Alle lokalen Parameter wurden für die Regionen des laminären C2-Netzwerkes berechnet. Aus diesem Grund umfasst die Tabelle 12 Seiten. Es wurden nach dem mittleren Rang (AvgRang) über alle lokalen Parameter pro Region aufsteigend sortiert. Je kleiner der Rang ,desto größer ist der normierte lokale Parameter.

Name (Lokale Parameter Teil 1)	REC	AvgRang	DG <sub>AM</sub>	DG <sub>CM</sub>	DG <sub>IM</sub>	CDC	Katz	L <sub>crvle</sub>	Triag	CvelC	Ecc <sub>CM</sub>	Ecc <sub>IM</sub>
Medial entorhinal cortex layer 2	19	28.2708	53	22	31	0.5849	1199.6285	1	1001	0,1217	8	9
Lateral entorhinal cortex layer 2	13	30.4792	44	21	23	0.5227	906.58	2	776	0,1239	8	8
Lateral entorhinal cortex layer 5	13	31,5833	46	31	15	0,3261	830,9729	2	874	0,1247	7	8
Lateral entorhinal cortex layer 3	18	31,8125	51	32	19	0,3725	777,4608	2	901	0,1189	7	8
Medial entorhinal cortex layer 3	14	31,8958	45	18	27	0,6	1027,856	1	863	0,1287	8	9
Presubiculum layer 2	13	32,1875	34	18	16	0,4706	830,5526	1	659	0,1465	8	9
Medial entorhinal cortex layer 6	13	34,375	36	21	15	0,4167	860,7537	1	754	0,148	8	9
Presubiculum layer 5	12	34,4167	35	20	15	0,4286	700,5947	1	588	0,1354	8	9
Secondary visual cortex lateral area	14	35,5208	55	24	31	0,5636	110,6752	1	276	0,0508	8	9
Secondary visual cortex medial area	11	35,5417	50	31	19	0,38	82,7083	1	292	0,0721	8	9
Lateral entorhinal cortex layer 6	10	36,5208	34	22	12	0,3529	663,0377	2	646	0,131	8	8
Medial entorhinal cortex layer 1	11	36,7083	26	11	15	0,5769	864,1616	1	510	0,1594	8	9
Lateral entorhinal cortex layer 4	10	36,7917	35	22	13	0,3714	673,1967	2	661	0,1293	8	8
Medial entorhinal cortex layer 5	11	36,8333	26	11	15	0,5769	860,7537	2	514	0,1583	8	9
Medial entorhinal cortex layer 4	9	36,9583	35	21	14	0,4	793,8436	2	592	0,1347	7	9
Presubiculum layer 3	11	37,1458	33	20	13	0,3939	650,0244	2	534	0,144	8	10
Perirhinal cortex layer 3	3	39	25	10	15	0,6	228,4244	2	200	0,0769	7	9
Perirhinal cortex layer 6	4	39,25	21	8	13	0,619	241,9447	2	155	0,0825	8	9
Perirhinal cortex layer 2	4	39,4583	26	13	13	0,5	215,048	2	238	0,0685	7	9
Prelimbic cortex layer 2	8	41,2917	22	9	13	0,5909	24,7282	1	299	0,1102	9	10
Lateral entorhinal cortex layer 1	8	41,6458	22	8	14	0,6364	803,0666	2	372	0,1595	8	9
Presubiculum layer 1	4	41,7917	23	5	18	0,7826	854,3409	2	313	0,1517	9	9
Prelimbic cortex layer 3	8	42,3542	22	9	13	0,5909	24,7282	1	299	0,1102	9	10
Retrosplenial granular cortex b region	4	42,875	27	18	9	0,3333	74,2849	1	68	0,0605	9	9
Infralimbic cortex layer 2	7	43,3958	30	21	9	0,3	10,218	1	319	0,0635	8	11
Primary visual cortex layer 4	7	44,375	16	7	9	0,5625	27,4844	1	184	0,157	9	10
Infralimbic cortex layer 4	7	44,4167	30	21	9	0,3	10,218	1	319	0,0635	8	11
Infralimbic cortex layer 3	7	44,4375	30	21	9	0,3	10,218	1	319	0,0635	8	11
Ectorhinal cortex layer 2	3	44,6667	24	17	7	0,2917	148,9731	2	225	0,0694	7	9
Primary visual cortex layer 2	6	45,0417	15	7	8	0,5333	25,3974	1	166	0,1567	9	10
Presubiculum layer 6	3	45,125	21	12	9	0,4286	451,3298	2	292	0,1462	9	9
Primary visual cortex layer 5	6	45,375	17	9	8	0,4706	25,3974	1	172	0,1345	9	10
Prelimbic cortex layer 5	5	45,3958	22	9	13	0,5909	24,7282	1	235	0,086	10	10
Primary somatosensory cortex hindlimb region	19	45,5833	39	20	19	0,4872	9,436	1	188	0,0753	7	7
Primary visual cortex layer 6	7	45,6667	15	8	7	0,4667	25,062	1	162	0,159	9	10
Ectorhinal cortex layer 6	3	45,7083	19	11	8	0,4211	159,8554	2	161	0,0761	7	9
Parasubiculum layer 5	4	45,9375	21	6	15	0,7143	761,5229	1	254	0,1247	9	9
Primary visual cortex layer 3	6	46,0833	15	7	8	0,5333	25,3974	1	166	0,1567	9	10
Infralimbic cortex layer 6	9	46,4167	22	11	11	0,5	13,7738	1	314	0,1034	9	11
Infralimbic cortex layer 5	9	46,4375	23	12	11	0,4783	13,7738	1	320	0,0942	9	11
Parasubiculum layer 2	4	46,8958	19	7	12	0,6316	646,7011	1	230	0,1471	9	9
Primary visual cortex layer 1	4	47,0417	13	4	9	0,6923	27,4844	1	124	0,1615	9	10
Parasubiculum layer 3	4	48,1042	19	7	12	0,6316	592,5632	1	217	0,1471	9	9
Prelimbic cortex layer 6	3	48,5625	20	9	11	0,55	20,9186	1	187	0,083	10	10
Primary somatosensory cortex upper lip region	13	48,8125	26	13	13	0,5	7,5056	2	188	0,1376	7	7
Perirhinal cortex layer 5	1	49,1667	16	5	11	0,6875	227,6153	2	102	0,0901	8	9
Parasubiculum layer 6	2	50,6875	15	2	13	0,8667	672,7498	2	147	0,1569	9	9
Infralimbic cortex layer 1	7	50,9167	19	10	9	0,4737	10,218	1	262	0,1094	9	11
Retrosplenial dorsal layer 5	5	51,75	13	6	7	0,5385	6,4994	1	90	0,1417	9	11
Retrosplenial granular cortex a region	3	51,7708	17	14	3	0,1765	61,8847	1	80	0,1147	9	10
Parasubiculum layer 1	2	53,3958	14	2	12	0,8571	665,8129	2	136	0,1591	9	9
Primary somatosensory cortex trunk region	9	53,5417	18	9	9	0,5	5,8808	1	140	0,1453	7	7
Secondary somatosensory cortex layer 3	4	53,5417	12	6	6	0,5	5,3781	2	77	0,149	6	6
Perirhinal cortex layer 4	2	53,5833	15	2	13	0,8667	230,8308	2	44	0,0257	8	5
Retrosplenial dorsal layer 4	5	53,7292	11	6	5	0,4545	2,9436	1	82	0,1553	9	12
Secondary somatosensory cortex layer 5	5	53,8542	12	5	7	0,5833	5,9679	1	63	0,1458	6	6
Secondary somatosensory cortex layer 6	5	54,0833	12	7	5	0,4167	4,6947	2	63	0,1472	6	6
Primary somatosensory cortex jaw region	7	54,375	14	7	7	0,5	20,3532	2	20	0,0879	7	5
Retrosplenial dorsal layer 1	5	54,5	12	5	7	0,5833	6,4994	1	86	0,1478	10	11
Cingulate cortex area 2	3	55,1458	8	3	5	0,625	21,6793	1	20	0,1248	9	8
Ectorhinal cortex layer 5	1	55,2708	13	6	7	0,5385	138,4235	2	55	0,078	8	9
Temporal association cortex 1 layer 3	1	55,7708	8	6	2	0,25	14,3294	2	51	0,1667	9	10
Presubiculum layer 4	3	55,7917	12	7	5	0,4167	222,3348	2	88	0,1456	9	10
Temporal association cortex 1 superficial layer	1	55,7917	8	6	2	0,25	14,3294	2	51	0,1667	9	10
Retrosplenial dorsal layer 2	5	56,2917	10	5	5	0,5	2,9436	1	80	0,1667	10	12
Retrosplenial dorsal layer 3	5	56,3125	10	5	5	0,5	2,9436	1	80	0,1667	10	12
Retrosplenial dorsal layer 6	5	56,3125	10	5	5	0,5	2,9436	1	80	0,1667	10	12
Secondary somatosensory cortex layer 2	4	57,9167	10	5	5	0,5	4,766	2	40	0,1437	6	6
Secondary somatosensory cortex layer 4	4	59,2917	10	6	4	0,4	4,1899	2	56	0,1542	6	6

Name (Lokale Parameter Teil 2)	REC	AvgRang	DG <sub>su</sub>	DG <sub>po</sub>	DG <sub>is</sub>	CDC	Katz	L <sub>comp</sub>	Triag	CyclC	Ecc <sub>su</sub>	Ecc <sub>po</sub>
Parasubiculum layer 4	1	59,9375	7	2	5	0,7143	255,248	2	26	0,15	9	10
Dysgranular insular cortex	2	62,625	15	9	6	0,4	3,1897	1	31	0,0506	6	7
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 3	1	62,7917	3	1	2	0,6667	14,3294	2	4	0,1667	9	10
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 2	1	62,8125	3	1	2	0,6667	14,3294	2	4	0,1667	9	10
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 5	1	62,8333	3	1	2	0,6667	14,3294	2	4	0,1667	9	10
Lateral agranular prefrontal cortex layer 3	4	63,8125	8	4	4	0,5	2,6382	1	40	0,1597	8	8
Primary visual cortex monocular area	1	64	4	1	3	0,75	12,3109	1	10	0,1667	9	10
Lateral agranular prefrontal cortex layer 5	3	64,0833	6	3	3	0,5	2,2311	1	24	0,1667	8	8
Lateral agranular prefrontal cortex layer 2	3	64,125	6	3	3	0,5	2,2311	1	24	0,1667	8	8
Agranular insular cortex posterior part layer 5	1	64,4167	25	24	1	0,04	0,298	1	140	0	7	1
Agranular insular cortex posterior part layer 6	1	64,4167	25	24	1	0,04	0,298	1	140	0	7	1
Retrosplenial granular cortex c region	2	64,9583	5	2	3	0,6	7,7907	1	8	0,1111	10	9
Primary somatosensory cortex barrel field layer 6	2	65,3542	7	2	5	0,7143	2,7534	1	10	0,0781	11	7
Primary somatosensory cortex barrel field layer 5	2	66,6458	5	2	3	0,6	1,0741	2	6	0,0729	12	8
Lateral orbital cortex layer 2	0	68,4167	3	1	2	0,6667	11,7347	3	4	0,1458	9	10
Lateral orbital cortex layer 3	0	68,6875	3	1	2	0,6667	11,7347	3	4	0,1458	9	10
Perirhinal cortex layer 1	0	68,8958	19	0	19	1	405,4554	0	91	0	0	9
Ectorhinal cortex layer 3	0	68,9792	7	2	5	0,7143	115,884	4	4	0,045	9	9
Medial parietal association cortex	3	69,0208	7	3	4	0,5714	2,7396	2	24	0,1111	8	8
Lateral parietal association cortex	3	69,0417	7	3	4	0,5714	2,7396	2	24	0,1111	8	8
Posterolateral cortical nucleus	1	69,5208	7	3	4	0,5714	1,4044	1	9	0	2	8
Primary somatosensory cortex dysgranular region	1	69,9792	4	2	2	0,5	17,0208	1	2	0,0556	9	6
Prelimbic cortex layer 1	0	70,7292	14	0	14	1	26,7689	0	112	0	0	10
Lateral agranular prefrontal cortex layer 6	2	70,9583	6	4	2	0,3333	1,7656	2	8	0,1074	7	8
Ectorhinal cortex layer 1	0	71,4792	14	0	14	1	323,3661	0	56	0	0	9
Temporal association cortex 1 layer 5	0	72,0833	2	1	1	0,5	8,1609	3	2	0,1667	9	10
Primary somatosensory cortex barrel field layer 4	1	72,1042	4	3	1	0,25	0,4733	2	4	0,1667	10	8
Primary somatosensory cortex barrel field layer 3	1	73,0208	4	2	2	0,5	0,664	1	6	0,1528	12	9
Postero-medial cortical nucleus	1	74,375	6	4	2	0,3333	0,6751	1	8	0	1	9
Olfactory tubercle	0	76,3542	13	0	13	1	7,1973	1	18	0	0	8
Medial agranular prefrontal cortex layer 6	1	76,9167	4	3	1	0,25	0,9519	2	0	0,0812	7	8
Prelimbic cortex layer 4	0	77,7083	8	0	8	1	18,661	0	28	0	0	10
Lateral orbital cortex layer 1	0	78,1667	2	0	2	1	11,7347	0	2	0	0	10
Lateral orbital cortex layer 5	0	78,2083	2	0	2	1	11,7347	0	2	0	0	10
Temporal association cortex 1 layer 6	0	78,25	2	0	2	1	14,3294	0	2	0	0	10
Medial agranular prefrontal cortex layer 2	1	78,3125	3	2	1	0,3333	0,9519	2	0	0,0625	8	8
Medial agranular prefrontal cortex layer 3	1	78,3333	3	2	1	0,3333	0,9519	2	0	0,0625	8	8
Dorsolateral orbital cortex	1	78,3542	5	1	4	0,8	2,7513	2	0	0,0667	8	6
Medial agranular prefrontal cortex layer 5	1	78,375	3	2	1	0,3333	0,9519	2	0	0,0625	8	8
Primary somatosensory cortex forelimb region layer	1	79,1667	3	2	1	0,3333	0,9519	2	0	0,0714	7	8
Primary somatosensory cortex forelimb region layer	1	79,1667	3	2	1	0,3333	0,9519	2	0	0,0714	7	8
Ventral tenia tecta	0	79,5	4	2	2	0,5	0,7021	1	5	0	1	9
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 1	0	79,6042	2	0	2	1	14,3294	0	2	0	0	10
Agranular insular cortex ventral part layer 5	0	80,0833	19	19	0	0	0	0	32	0	7	0
Agranular insular cortex ventral part layer 6	0	80,0833	19	19	0	0	0	0	32	0	7	0
Ventral orbital cortex layer 2	0	80,1875	2	1	1	0,5	5,5662	4	0	0,125	9	10
Ventral orbital cortex layer 3	0	80,2083	2	1	1	0,5	5,5662	4	0	0,125	9	10
Piriform cortex layer 2	1	80,9583	4	3	1	0,25	0,298	2	2	0	2	1
Agranular insular cortex ventral part layer 3	0	81,125	19	19	0	0	0	0	32	0	7	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 2	0	81,4375	2	0	2	1	159,1251	0	2	0	0	10
Presubiculum border of layer 1 and 2	0	82,3958	2	0	2	1	104,6372	0	2	0	0	10
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 2	0	82,5208	3	0	3	1	3,0198	0	6	0	0	12
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 3	0	82,5208	3	0	3	1	3,0198	0	6	0	0	12
Ventral intermediate entorhinal cortex deep layers	0	82,5208	3	0	3	1	3,0198	0	6	0	0	12
Postsubiculum layers	0	82,6875	2	0	2	1	10,2488	0	2	0	0	10
Ectorhinal cortex layer 4	0	84,4375	5	0	5	1	115,884	0	2	0	0	9
Dorsal intermediate entorhinal cortex deep layers	0	85,9583	6	0	6	1	3,8497	0	6	0	0	12
Supragranular layers of the frontal cortex area 3	0	86,4583	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Frontal cortex area 3 layer 3	0	86,4583	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Frontal cortex area 3 layer 5	0	86,4583	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Frontal cortex area 3 layer 6	0	86,4583	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Agranular insular cortex posterior part layer 1	0	86,4583	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Agranular insular cortex posterior part layer 2	0	86,4583	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Frontal cortex area 3 layer 4	0	87,5	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Agranular insular cortex posterior part layer 3	0	87,5	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Agranular insular cortex posterior part layer 4	0	87,5	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Granular insular cortex layer 4	0	88,5625	2	0	2	1	0,5959	0	2	0	0	1
Agranular insular cortex dorsal part deep layers	0	88,8542	7	7	0	0	0	0	10	0	7	0



Name (Lokale Parameter Teil 4)	CluC <sub>10</sub>	CluC <sub>6</sub>	CluC <sub>4</sub>	CluC <sub>10</sub>	CluC <sub>5</sub>	AvgDG <sub>s</sub>	VC <sub>10</sub>	Lev	Loc	CC Out	CC In	BC
Medial entorhinal cortex layer 2	0,4502	0,3323	0,295	0,3683	0,1215	25,8235	0,4516	0,3763	0,7135	0,2873	0,3537	0,0318
Lateral entorhinal cortex layer 2	0,5262	0,3597	0,3355	0,4159	0,0684	26,0968	0,4378	0,2867	0,7163	0,2873	0,3569	0,0217
Lateral entorhinal cortex layer 5	0,3204	0,7333	0,3106	0,4276	0,0627	25,4848	0,4594	0,3204	0,729	0,3369	0,3102	0,0328
Lateral entorhinal cortex layer 3	0,3095	0,462	0,2945	0,3584	0,0655	24,9091	0,4566	0,3727	0,7084	0,3378	0,3515	0,04
Medial entorhinal cortex layer 3	0,5948	0,3789	0,3333	0,4421	0,1034	27,5484	0,4115	0,2718	0,6637	0,2841	0,3494	0,0146
Presubiculum layer 2	0,549	0,65	0,5476	0,6013	0,0609	31,2857	0,3679	0,0747	0,6337	0,3199	0,3093	0,0309
Medial entorhinal cortex layer 6	0,5024	0,7905	0,5316	0,611	0,1238	29,1304	0,4312	0,1479	0,7725	0,2873	0,2893	0,002
Presubiculum layer 5	0,4737	0,5429	0,4941	0,5043	0,1344	28,1739	0,4669	0,159	0,7297	0,2981	0,3021	0,0119
Secondary visual cortex lateral area	0,1214	0,0763	0,0524	0,0938	0,1167	8,8049	1,1446	0,7592	0,5518	0,324	0,3706	0,1395
Secondary visual cortex medial area	0,1075	0,1579	0,0762	0,1203	0,0823	12,4103	0,8472	0,6414	0,4826	0,3598	0,3754	0,1485
Lateral entorhinal cortex layer 6	0,5152	0,7045	0,4891	0,5862	0,1016	29,2083	0,4075	0,113	0,7053	0,288	0,3077	0,0053
Medial entorhinal cortex layer 1	0,8727	0,7762	0,7762	0,8121	0,08	36,7333	0,25	-0,1527	0,5013	0,2797	0,2952	0,0013
Lateral entorhinal cortex layer 4	0,5152	0,6346	0,465	0,565	0,0947	28,96	0,4036	0,1297	0,7056	0,288	0,311	0,0055
Medial entorhinal cortex layer 5	0,8545	0,8	0,8	0,8185	0,0874	36,6667	0,2532	-0,1512	0,5079	0,2797	0,2893	0,0005
Medial entorhinal cortex layer 4	0,3571	0,7857	0,3954	0,5051	0,08	27,9231	0,431	0,1523	0,6226	0,3232	0,2907	0,0136
Presubiculum layer 3	0,5079	0,5449	0,4784	0,5164	0,1667	27,0455	0,4327	0,141	0,6791	0,2867	0,2929	0,0049
Perirhinal cortex layer 3	0,4222	0,219	0,3139	0,3367	0,0364	30,5909	0,4611	-0,0411	0,322	0,3307	0,373	0,0807
Perirhinal cortex layer 6	0,4821	0,3333	0,3529	0,3762	0,038	32,4118	0,4699	-0,1415	0,2571	0,3248	0,3625	0,0292
Perirhinal cortex layer 2	0,4295	0,25	0,3225	0,3707	0,0443	28,9091	0,4793	0,0062	0,3593	0,3333	0,3196	0,0163
Prelimbic cortex layer 2	0,8333	0,5833	0,5714	0,6704	0,0312	25,6429	0,3146	-0,0542	0,5114	0,255	0,3152	0,0207
Lateral entorhinal cortex layer 1	0,8929	0,8077	0,8077	0,8341	0,0828	37,7143	0,231	-0,2467	0,4436	0,2587	0,2886	0,0003
Presubiculum layer 1	0,85	0,5686	0,5702	0,6285	0,0626	32	0,367	-0,123	0,5278	0,2495	0,3231	0,0043
Prelimbic cortex layer 3	0,8333	0,5833	0,5714	0,6704	0,0312	25,6429	0,3146	-0,0542	0,5114	0,255	0,3152	0,0207
Retrosplenial granular cortex b region	0,1111	0,0972	0,0731	0,098	0,1219	11,913	1,0343	0,4996	0,3216	0,306	0,3382	0,0803
Infralimbic cortex layer 2	0,2548	0,8056	0,2549	0,3727	0,1045	21,0435	0,5615	0,2394	0,4787	0,3223	0,2442	0,0153
Primary visual cortex layer 4	0,9286	0,7361	0,7361	0,8142	0,023	21,7778	0,768	-0,0253	0,5067	0,2725	0,2959	0,0006
Infralimbic cortex layer 4	0,2548	0,8056	0,2549	0,3727	0,1045	21,0435	0,5615	0,2394	0,4787	0,3223	0,2442	0,0153
Infralimbic cortex layer 3	0,2548	0,8056	0,2549	0,3727	0,1045	21,0435	0,5615	0,2394	0,4787	0,3223	0,2442	0,0153
Ectorhinal cortex layer 2	0,3934	0,3571	0,369	0,4121	0,0361	30,4286	0,4763	-0,0565	0,3698	0,3692	0,3069	0,0072
Primary visual cortex layer 2	0,9524	0,75	0,75	0,8384	0,023	21,8889	0,7622	-0,0583	0,5067	0,2725	0,2952	0,0005
Presubiculum layer 6	0,6667	0,7361	0,6699	0,7053	0,0992	33,1111	0,3354	-0,1893	0,578	0,253	0,2974	0,0004
Primary visual cortex layer 5	0,5972	0,75	0,5182	0,6615	0,0251	18,1818	0,9283	0,1417	0,5461	0,2737	0,2952	0,0053
Prelimbic cortex layer 5	0,4167	0,6026	0,4375	0,5199	0,0327	23,0588	0,4012	0,0152	0,5319	0,2361	0,3152	0,0171
Primary somatosensory cortex hindlimb region	0,1237	0,1374	0,1237	0,1302	0,1429	8,35	0,6735	0,6675	0,7571	0,3113	0,2148	0,1011
Primary visual cortex layer 6	0,75	0,9286	0,75	0,8265	0,0221	23,125	0,7532	-0,0693	0,4305	0,2731	0,2944	0,0003
Ectorhinal cortex layer 6	0,4545	0,4464	0,4333	0,4792	0,1135	28,4375	0,4783	-0,1384	0,3504	0,3136	0,3077	0,0013
Parasubiculum layer 5	0,5	0,6524	0,5699	0,6165	0,1034	31,5882	0,4103	-0,1352	0,4691	0,2361	0,3085	0,0027
Primary visual cortex layer 3	0,9524	0,75	0,75	0,8384	0,023	21,8889	0,7622	-0,0583	0,5067	0,2725	0,2952	0,0005
Infralimbic cortex layer 6	0,6727	0,7455	0,6282	0,7072	0,0292	22,3077	0,2732	0,0153	0,6453	0,256	0,2452	0,0015
Infralimbic cortex layer 5	0,5833	0,7455	0,5549	0,6557	0,0379	21,5714	0,2936	0,0557	0,6385	0,2566	0,2452	0,0027
Parasubiculum layer 2	0,7619	0,6894	0,6714	0,6886	0,086	35,1333	0,3125	-0,2658	0,4249	0,2365	0,3061	0,0002
Primary visual cortex layer 1	1	0,7778	0,7778	0,8378	0,023	22,1111	0,7497	-0,1311	0,4966	0,2702	0,2959	0,0005
Parasubiculum layer 3	0,7619	0,6061	0,6095	0,6497	0,1086	32,8667	0,3641	-0,2231	0,414	0,2365	0,3061	0,0002
Prelimbic cortex layer 6	0,4444	0,5273	0,4449	0,5	0,0327	23,1765	0,398	-0,0334	0,5319	0,2361	0,3135	0,0158
Primary somatosensory cortex upper lip region	0,3013	0,3013	0,3013	0,3013	0,0379	11,7692	0,7249	0,4255	0,6887	0,2668	0,2125	0,0166
Perirhinal cortex layer 5	0,6	0,4	0,4	0,4286	0,0459	32,4667	0,4566	-0,2677	0,2481	0,3017	0,3102	0,0038
Parasubiculum layer 6	1	0,6923	0,6923	0,7136	0,0947	36,4615	0,2723	-0,392	0,3361	0,226	0,3069	0,0001
Infralimbic cortex layer 1	0,8111	0,8056	0,7197	0,7988	0,0299	23,75	0,1892	-0,1007	0,62	0,2555	0,2442	0
Retrosplenial dorsal layer 5	0,7	0,5714	0,4821	0,6164	0,1024	18,125	0,7089	-0,0677	0,371	0,2737	0,2484	0,0241
Retrosplenial granular cortex a region	0,3022	0,3333	0,3022	0,3008	0,082	22,7143	0,5302	-0,0536	0,3105	0,3002	0,3069	0,0235
Parasubiculum layer 1	1	0,7424	0,7424	0,764	0,0946	38,25	0,2711	-0,4331	0,3102	0,226	0,2871	0
Primary somatosensory cortex trunk region	0,4861	0,4861	0,4861	0,4861	0,022	15	0,6674	0,1668	0,5688	0,2635	0,2109	0,0046
Secondary somatosensory cortex layer 3	0,5333	0,7333	0,625	0,621	0,0517	18,25	0,4998	-0,1494	0,4234	0,292	0,2511	0,0284
Perirhinal cortex layer 4	0	0,2821	0,2821	0,2136	0,1228	23,6923	0,5524	-0,1305	0,2235	0,1936	0,3694	0,1351
Retrosplenial dorsal layer 4	0,7	1	0,7	0,82	0,0818	17,5	0,8332	-0,1039	0,4222	0,2737	0,2007	0,0094
Secondary somatosensory cortex layer 5	0,3	0,619	0,619	0,5164	0,0492	19,4286	0,4716	-0,1837	0,3739	0,2913	0,2527	0,0287
Secondary somatosensory cortex layer 6	0,619	0,3	0,619	0,5164	0,0492	19,4286	0,4716	-0,1837	0,3455	0,2926	0,2516	0,0289
Primary somatosensory cortex jaw region	0,119	0,119	0,119	0,119	0,1696	10,8571	0,2625	0,1433	0,2676	0,2352	0,3037	0,1297
Retrosplenial dorsal layer 1	1	0,5714	0,5714	0,7049	0,5385	13,7143	0,3458	-0,0383	0,5325	0,2167	0,2484	0,0085
Cingulate cortex area 2	0,6667	0,3	0,3	0,4	0,0242	35,2	0,509	-0,4884	0,0983	0,2696	0,3569	0,0206
Ectorhinal cortex layer 5	0,4667	0,3571	0,3258	0,3571	0,0408	37	0,3981	-0,4256	0,1397	0,3282	0,2685	0,0059
Temporal association cortex 1 layer 3	0,9	1	0,9286	0,9444	0,0216	25,8571	0,6552	-0,43	0,331	0,248	0,2907	0
Presubiculum layer 4	0,6429	0,8	0,6111	0,6984	0,2425	28,4444	0,3485	-0,367	0,2642	0,25	0,271	0,0001
Temporal association cortex 1 superficial layer	0,9	1	0,9286	0,9444	0,0216	25,8571	0,6552	-0,43	0,331	0,248	0,2907	0
Retrosplenial dorsal layer 2	1	1	1	1	0,6667	11,2	0,1041	-0,0538	0,8537	0,2167	0,2007	0
Retrosplenial dorsal layer 3	1	1	1	1	0,6667	11,2	0,1041	-0,0538	0,8537	0,2167	0,2007	0
Retrosplenial dorsal layer 6	1	1	1	1	0,6667	11,2	0,1041	-0,0538	0,8537	0,2167	0,2007	0
Secondary somatosensory cortex layer 2	0,3	0,7	0,4667	0,4878	0,0484	20,3333	0,4757	-0,2814	0,2222	0,2913	0,2489	0,0284
Secondary somatosensory cortex layer 4	0,7333	0,5	0,7333	0,6829	0,0359	19,8333	0,5046	-0,2633	0,3299	0,2657	0,2484	0,0156

Name (Lokale Parameter Teil 5)	CluC <sub>0m</sub>	CluC <sub>0n</sub>	CluC <sub>3m</sub>	CluC <sub>3n</sub>	CluC <sub>5</sub>	AvgDG <sub>0n</sub>	VC <sub>0n</sub>	Lev	Loc	GC	CC In	BC
Parasubiculum layer 4	1	0,6	0,6	0,65	0,1944	36,3333	0,3022	-0,65	0,125	0,226	0,2871	0
Dysgranular insular cortex	0,3056	0,1667	0,1667	0,1505	0,0897	25,0769	0,5914	-0,1434	0,1618	0,3083	0,2053	0,0559
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 3	0	1	1	1	0,0318	52,5	0,0476	-0,8917	0,0485	0,2452	0,2907	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 2	0	1	1	1	0,0318	52,5	0,0476	-0,8917	0,0485	0,2452	0,2907	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 5	0	1	1	1	0,0318	52,5	0,0476	-0,8917	0,0485	0,2452	0,2907	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 3	0,8333	0,8333	0,8333	0,8333	0,0792	19,25	0,7285	-0,2258	0,3099	0,2392	0,1779	0
Primary visual cortex monocular area	0	1	1	1	0,0412	29	0,6346	-0,6875	0,1341	0,2452	0,2723	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 5	1	1	1	1	0,0699	24,3333	0,5223	-0,5004	0,2143	0,2387	0,1776	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 2	1	1	1	1	0,0699	24,3333	0,5223	-0,5004	0,2143	0,2387	0,1776	0
Agranular insular cortex posterior part layer 5	0,212	0	0,212	0,2341	0,1333	13,4167	0,7987	0,4099	0,7249	0,3341	1	0
Agranular insular cortex posterior part layer 6	0,212	0	0,212	0,2341	0,1333	13,4167	0,7987	0,4099	0,7249	0,3341	1	0
Retrosplenial granular cortex c region	1	0,3333	0,3333	0,5	0,0833	13,6667	0,6924	-0,3364	0,2195	0,2352	0,2843	0,0024
Primary somatosensory cortex barrel field layer 6	0	0,25	0,25	0,2632	0	3,8	0,2578	0,3081	0,875	0,1248	0,2218	0,0273
Primary somatosensory cortex barrel field layer 5	0,5	0,3333	0,3333	0,375	0,5	4,3333	0,4742	0,1243	0,6364	0,1112	0,1824	0,0022
Lateral orbital cortex layer 2	0	1	0,6667	0,6667	0,0224	44	0,2771	-0,8611	0,0547	0,2456	0,29	0,0003
Lateral orbital cortex layer 3	0	1	0,6667	0,6667	0,0224	44	0,2771	-0,8611	0,0547	0,2456	0,29	0,0003
Perirhinal cortex layer 1	0	0,2661	0,2661	0,2661	0,0384	31,4737	0,4014	-0,1948	0,217	0	0,3861	0
Ectorhinal cortex layer 3	1	0,1	0,0952	0,0952	0,0527	37	0,4264	-0,6297	0,0431	0,2702	0,2685	0,0046
Medial parietal association cortex	1	0,5	0,5	0,6667	0,0331	21,25	0,6308	-0,289	0,1646	0,2387	0,1782	0,0024
Lateral parietal association cortex	1	0,5	0,5	0,6667	0,0331	21,25	0,6308	-0,289	0,1646	0,2387	0,1782	0,0024
Posterolateral cortical nucleus	0,5	0,0833	0,2	0,225	0,1071	7,3333	0,6665	0,0857	0,3902	0,8	0,1761	0,0136
Primary somatosensory cortex dysgranular region	0	0	0,3333	0,2	0,2238	8,6667	0,5357	-0,2839	0,3077	0,1641	0,2768	0,0406
Prelimbic cortex layer 1	0	0,6154	0,6154	0,6154	0,0312	26,2143	0,2855	-0,2853	0,4941	0	0,3171	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 6	0,1667	1	0,1667	0,3077	0,0929	18,75	0,7732	-0,2941	0,1096	0,2679	0,1774	0,0012
Ectorhinal cortex layer 1	0	0,3077	0,3077	0,3077	0,1073	30,5714	0,3301	-0,341	0,1882	0	0,3268	0
Temporal association cortex 1 layer 5	0	0	1	1	0,0318	52,5	0,0476	-0,9265	0,0388	0,2657	0,2717	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 4	0,3333	0	0,3333	0,4	0,1667	5	0,2828	-0,0909	0,4615	0,1421	0,1818	0,0212
Primary somatosensory cortex barrel field layer 3	1	0	0,6667	0,6	0	5,3333	0,2339	-0,1279	0,7143	0,1112	0,1549	0
Postero-medial cortical nucleus	0,3333	0,5	0,25	0,2857	0,1091	6	0,6412	0,0909	0,5172	1	0,1503	0,0024
Olfactory tubercle	0	0,1154	0,1154	0,1154	0,102	15,8462	0,6506	0,0436	0,1649	0	0,249	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 6	0	0	0	0	0,0641	23,6667	0,5949	-0,5557	0,0563	0,3183	0,1771	0,0053
Prelimbic cortex layer 4	0	0,5	0,5	0,5	0,0373	26,75	0,3374	-0,5179	0,1935	0	0,312	0
Lateral orbital cortex layer 1	0	1	1	1	0,05	38,5	0,2987	-0,8926	0,0533	0	0,2903	0
Lateral orbital cortex layer 5	0	1	1	1	0,05	38,5	0,2987	-0,8926	0,0533	0	0,2903	0
Temporal association cortex 1 layer 6	0	1	1	1	0,0318	52,5	0,0476	-0,9265	0,0388	0	0,2918	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 2	0	0	0	0	0,0638	33	0,1818	-0,8286	0,0455	0,3113	0,1771	0,0051
Medial agranular prefrontal cortex layer 3	0	0	0	0	0,0638	33	0,1818	-0,8286	0,0455	0,3113	0,1771	0,0051
Dorsolateral orbital cortex	0	0	0	0	0,3222	6,25	0,7705	0,0533	0,2	0,1907	0,2427	0,0054
Medial agranular prefrontal cortex layer 5	0	0	0	0	0,0638	33	0,1818	-0,8286	0,0455	0,3113	0,1771	0,0051
Primary somatosensory cortex forelimb region layer 2	0	0	0	0	0,0417	47	0,1702	-0,8768	0,0319	0,309	0,1771	0,0083
Primary somatosensory cortex forelimb region layer 3	0	0	0	0	0,0417	47	0,1702	-0,8768	0,0319	0,309	0,1771	0,0083
Ventral tenia tecta	0	1	0,4167	0,4167	0,1091	7	0,5624	-0,1672	0,44	1	0,151	0,0023
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 1	0	1	1	1	0,0318	52,5	0,0476	-0,9265	0,0388	0	0,2918	0
Agranular insular cortex ventral part layer 5	0,0936	0	0,0936	0,0936	0,1433	12,5789	0,6346	0,2841	0,2464	0,3137	0	0
Agranular insular cortex ventral part layer 6	0,0936	0	0,0936	0,0936	0,1433	12,5789	0,6346	0,2841	0,2464	0,3137	0	0
Ventral orbital cortex layer 2	0	0	0	0	0,0373	41	0,3415	-0,8959	0,0244	0,2461	0,2544	0,0003
Ventral orbital cortex layer 3	0	0	0	0	0,0373	41	0,3415	-0,8959	0,0244	0,2461	0,2544	0,0003
Piriform cortex layer 2	0,3333	0	0,3333	0,2	0,2	5	0,432	-0,0465	0,4615	0,6667	1	0,0002
Agranular insular cortex ventral part layer 3	0,0936	0	0,0936	0,0936	0,1433	12,5789	0,6346	0,2841	0,2464	0,3137	0	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 2	0	1	1	1	0,2831	49	0,0816	-0,9211	0,0417	0	0,2647	0
Presubiculum border of layer 1 and 2	0	1	1	1	0,5584	28	0,25	-0,859	0,0741	0	0,2388	0
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 2	0	1	1	1	0,1974	30	0	-0,8182	0,1071	0	0,1983	0
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 3	0	1	1	1	0,1974	30	0	-0,8182	0,1071	0	0,1983	0
Ventral intermediate entorhinal cortex deep layers	0	1	1	1	0,1974	30	0	-0,8182	0,1071	0	0,1983	0
Postsubiculum layers	0	1	1	1	0,092	22	0,2273	-0,8258	0,0952	0	0,2571	0
Ectorhinal cortex layer 4	0	0,1	0,1	0,1	0,2004	30,8	0,472	-0,6751	0,0461	0	0,2683	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex deep layers	0	0,2	0,2	0,2	0,1061	24,5	0,2245	-0,5933	0,0851	0	0,2024	0
Supragranular layers of the frontal cortex area 3	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Frontal cortex area 3 layer 3	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Frontal cortex area 3 layer 5	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Frontal cortex area 3 layer 6	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Agranular insular cortex posterior part layer 1	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Agranular insular cortex posterior part layer 2	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Frontal cortex area 3 layer 4	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Agranular insular cortex posterior part layer 3	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Agranular insular cortex posterior part layer 4	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Granular insular cortex layer 4	0	1	1	1	0,2035	25	0	-0,8519	0,0833	0	1	0
Agranular insular cortex dorsal part deep layers	0,2381	0	0,2381	0,2381	0,2452	18	0,3826	-0,3689	0,1466	0,2938	0	0



Name (Lokale Parameter Teil 6)	CluC <sub>out</sub>	CluC <sub>in</sub>	CluC <sub>su</sub>	CluC <sub>tra</sub>	CluC <sub>s</sub>	AvgDG <sub>s</sub>	VC <sub>oc</sub>	Lev	Loc	CC Out	CC In	BC
Piriform cortex layer 1	0	0	0	0	1	4	0	-0,3333	0,5	0,4286	1	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 2	1	0	1	1	0,3333	6	0,1667	-0,4921	0,5	0,1119	0	0
Parietal cortex posterior area superficial layers	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0	0,2721	0
White matter of the parietal cortex posterior area	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0	0,2721	0
Parietal cortex posterior area deep gray matter layers	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0	0,2721	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex superficial layers	0	0	0	0	0,1046	16	0,3248	-0,5573	0,0625	0	1	0
Dorsal tenia tecta	0	0,5	0,5	0,5	0,3333	5	0,2	-0,4167	0,3333	0	0,1325	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 5	0	0	0	0	0,1046	19	0	-0,7273	0,0526	0	1	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 6	0	0	0	0	0,1046	19	0	-0,7273	0,0526	0	1	0
Primary visual cortex binocular area	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0	0,2721	0
Primary auditory cortex layers	0	0	0	0	0,0804	50	0	-0,9608	0,02	0	0,2746	0
Amygdalopiriform transition area layers	0	0	0	0	0,3134	53	0	-0,963	0,0189	0	0,2629	0
Primary visual cortex border of layer 1 2	0	0	0	0	0,6333	17	0	-0,8889	0,0588	0	0,2294	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex layer 3	0	0	0	0	0,1046	19	0	-0,7273	0,0526	0	1	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex layer 4	0	0	0	0	0,1046	19	0	-0,7273	0,0526	0	1	0
Dorsal peduncular cortex layers	0	0	0	0	0,0759	31,5	0,5873	-0,8282	0,0317	0,2678	0	0
Medial orbital cortex layer 2	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0,2462	0	0
Medial orbital cortex layer 3	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0,2462	0	0
Cingulate cortex area 1 layers	0	0	0	0	0,0804	50	0	-0,9608	0,02	0,2661	0	0
Cortex amygdala transition zone	0,5	0	0,5	0,5	0,1061	10	0,3	-0,6444	0,1579	0,5556	0	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 4	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0,2462	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 2	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0,2462	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 3	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0,2462	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 5	0	0	0	0	0,0551	55	0	-0,9643	0,0182	0,2462	0	0
Primary somatosensory cortex shoulder region	0	0	0	0	1	7	0	-0,5556	0,1429	0,1945	0	0
Secondary auditory cortex	0	0	0	0	0	5	0	-0,6667	0,2	0,1612	0	0

Name (Lokale Parameter Teil 7)	FC	SC	PRC	FC	Stress	Shanley	Z <sub>crit</sub>	Z <sub>in</sub>	Z <sub>crit</sub>	PC <sub>crit</sub>	PC <sub>in</sub>	PC <sub>crit</sub>
Medial entorhinal cortex layer 2	0,875	165479,947	0,5497	0,5909	12745	-0,9833	1,3853	1,9449	1,7687	0	0,4807	0,3211
Lateral entorhinal cortex layer 2	0,8262	109801,4324	0,4542	0,5054	11242	-0,6944	0,9902	0,7189	0,9743	0,1723	0,4802	0,3605
Lateral entorhinal cortex layer 5	0,98	120872,3205	0,2279	0,428	19141	-0,4343	0,9902	0,5146	0,886	0,4745	0,1244	0,4168
Lateral entorhinal cortex layer 3	1	113435,6846	0,2614	0,5587	18217	-0,7257	1,1219	-0,0984	0,7095	0,4688	0,5263	0,4913
Medial entorhinal cortex layer 3	0,8401	135361,7632	0,3418	0,5075	6426	-0,3644	0,8585	1,1276	1,0626	0	0,524	0,3664
Presubiculum layer 2	0,8048	106290,7582	0,2454	0,6548	7614	-0,3033	0,7268	0,7189	0,7977	0,1049	0,1172	0,1107
Medial entorhinal cortex layer 6	0,8681	118543,1466	0,2191	0,5968	1900	-0,2846	1,2536	0,7189	1,1508	0	0	0
Presubiculum layer 5	0,8073	90058,8282	0,2435	0,5692	4946	-0,3298	0,9902	0,5146	0,886	0,095	0,1244	0,1078
Secondary visual cortex lateral area	0,0701	1850,611	1	0,4451	22659	-4,4363	3,532	4,6033	4,1677	0,2188	0,4079	0,3319
Secondary visual cortex medial area	0,1155	2093,2866	0,5084	0,39	26728	-1,9231	3,7307	2,0434	3,0581	0,4495	0,5429	0,5016
Lateral entorhinal cortex layer 6	0,8462	83406,4061	0,1931	0,4601	4287	-0,1436	1,1219	-0,0984	0,7095	0,1653	0,1528	0,1644
Medial entorhinal cortex layer 1	0,6801	93303,2228	0,2337	0,7333	1592	-0,1795	-0,0634	0,7189	0,2681	0	0	0
Lateral entorhinal cortex layer 4	0,8462	84553,6365	0,1966	0,46	4367	-0,1461	1,1219	-0,0984	0,7095	0,1653	0,2722	0,2073
Medial entorhinal cortex layer 5	0,6097	77851,9887	0,2116	0,7333	989	-0,1685	-0,0634	0,7189	0,2681	0	0	0
Medial entorhinal cortex layer 4	0,6691	78589,0598	0,2048	0,4385	9022	-0,1046	0,4634	0,3103	0,4446	0,4082	0,1327	0,32
Presubiculum layer 3	0,7697	76234,4099	0,2254	0,539	3068	-0,246	1,1219	0,1059	0,7977	0	0,142	0,0588
Perirhinal cortex layer 3	0,3159	10037,3737	0,1382	0,3182	20636	0,2281	0,1423	1,024	0,6885	0,58	0,6844	0,6624
Perirhinal cortex layer 6	0,3128	10579,4128	0,139	0,3676	5975	0,1613	-0,185	1,3809	0,5043	0,5938	0,5444	0,5941
Perirhinal cortex layer 2	0,3707	11127,6935	0,0944	0,3571	9694	0,1753	0,6333	1,024	1,2408	0,5207	0,6036	0,5799
Prelimbic cortex layer 2	0,0848	1165,6731	0,129	0,5989	12930	-0,0138	0,4933	1,3629	0,9773	0	0,2604	0,1653
Lateral entorhinal cortex layer 1	0,4627	54953,7932	0,1897	0,5714	614	-0,0218	-0,4585	0,5146	-0,085	0	0	0
Presubiculum layer 1	0,2784	35588,1748	0,2586	0,2515	1244	0,17	-0,8536	0,9232	-0,1733	0	0,1975	0,1588
Prelimbic cortex layer 3	0,0848	1165,6731	0,129	0,5989	12930	-0,0138	0,4933	1,3629	0,9773	0	0,2604	0,1653
Retrosplenial granular cortex b region	0,076	935,6269	0,2403	0,3123	32900	-0,8583	1,5456	0,1816	0,9499	0,5123	0,5926	0,6145
Infralimbic cortex layer 2	0,2536	979,7469	0,09	0,3597	10528	0,0487	1,0601	0,8656	1,1954	0,5488	0	0,4289
Primary visual cortex layer 4	0,0217	566,1924	0,2477	0,7778	210	0,0411	0,751	1,3452	1,0609	0	0	0
Infralimbic cortex layer 4	0,2536	979,7469	0,09	0,3597	10528	0,0487	1,0601	0,8656	1,1954	0,5488	0	0,4289
Infralimbic cortex layer 3	0,2536	979,7469	0,09	0,3597	10528	0,0487	1,0601	0,8656	1,1954	0,5488	0	0,4289
Ectorhinal cortex layer 2	0,4935	10316,3744	0,0711	0,2762	3263	0,2346	0,797	0,3103	1,0567	0,5813	0,4082	0,5417
Primary visual cortex layer 2	0,0217	502,9556	0,2043	0,6944	206	0,0952	0,751	1,1125	0,9499	0	0	0
Presubiculum layer 6	0,5127	34145,8991	0,1142	0,3431	406	0,1889	0,0683	-0,7113	-0,2616	0	0,1975	0,0907
Primary visual cortex layer 5	0,0221	513,197	0,2093	0,6	1062	0,0952	1,1483	1,1125	1,1718	0	0	0
Prelimbic cortex layer 5	0,0287	655,2263	0,129	0,4118	7079	0,0421	0,2099	1,3629	0,7592	0,3457	0,2604	0,314
Primary somatosensory cortex hindlimb region	0,0159	471,4512	0,5404	0,95	56260	-3,5761	3,5338	3,5014	3,5523	0,095	0	0,05
Primary visual cortex layer 6	0,0221	540,073	0,2301	0,875	45	0,046	0,9496	0,8798	0,9499	0	0	0
Ectorhinal cortex layer 6	0,351	7843,7893	0,0747	0,3542	500	0,248	0,4697	0,6672	0,8726	0,4628	0,375	0,4321
Parasubiculum layer 5	0,2656	32298,9386	0,2015	0,3162	1422	0,1769	-0,7219	0,5146	-0,2616	0	0,1244	0,0907
Primary visual cortex layer 3	0,0217	502,9556	0,2043	0,6944	206	0,0952	0,751	1,1125	0,9499	0	0	0
Infralimbic cortex layer 6	0,0868	1088,3754	0,1075	0,7179	2314	-0,0638	0,7767	1,3629	1,1954	0	0	0
Infralimbic cortex layer 5	0,0868	1088,3754	0,1082	0,6758	2878	-0,0638	0,7767	1,3629	1,1954	0,1528	0	0,0832
Parasubiculum layer 2	0,3084	31707,115	0,1673	0,381	350	0,1648	-0,5902	-0,0984	-0,4381	0	0,1528	0,0997
Primary visual cortex layer 1	0,0172	375,2177	0,2291	0,4444	206	0,1959	0,155	1,3452	0,728	0	0	0
Parasubiculum layer 3	0,3084	29338,1283	0,1629	0,381	245	0,167	-0,5902	-0,0984	-0,4381	0	0,1528	0,0997
Prelimbic cortex layer 6	0,0287	516,5348	0,1067	0,3529	6997	0,1386	0,2099	0,8656	0,5412	0,3457	0,2975	0,34
Primary somatosensory cortex upper lip region	0,0115	293,5553	0,4031	1	12978	-0,5672	2,0894	2,0703	2,1004	0	0	0
Perirhinal cortex layer 5	0,2509	8007,1137	0,0897	0,2571	2056	0,3963	-0,676	1,3809	-0,048	0,32	0,3967	0,5547
Parasubiculum layer 6	0,1182	11750,8816	0,1614	0,1538	19	0,3255	-1,2487	0,1059	-0,7912	0	0,142	0,1244
Infralimbic cortex layer 1	0,0868	860,9594	0,0863	0,6288	2	0,0488	0,635	0,8656	0,8683	0	0	0
Retrosplenial dorsal layer 5	0,01	110,5055	0,2177	0,6607	6896	-0,0573	0	0	0	0,2778	0,4082	0,3787
Retrosplenial granular cortex a region	0,3551	3589,0429	0,0682	0,2143	3503	0,2509	-0,0436	-0,2838	-0,1597	0,3367	0,4444	0,4152
Parasubiculum layer 1	0,1182	11639,0024	0,1631	0,1667	7	0,3305	-1,2487	0,1059	-0,7912	0	0	0
Primary somatosensory cortex trunk region	0,0117	250,7642	0,2897	1	5165	-0,1006	1,1266	1,1163	1,1325	0	0	0
Secondary somatosensory cortex layer 3	0,029	109,1927	0,1981	0,5714	19192	0,1908	0,4044	0,4007	0,4065	0	0	0
Perirhinal cortex layer 4	0,0006	22,9871	0,2135	0,1538	64578	-0,4164	-0,5124	1,7377	0,3202	0,5	0,4615	0,4978
Retrosplenial dorsal layer 4	0,01	81,7573	0,1982	0,8333	1588	0,0553	0	0	0	0,2778	0	0,1653
Secondary somatosensory cortex layer 5	0,029	140,7385	0,2184	0,7143	19076	0,1221	0,1637	0,6392	0,4065	0	0	0
Secondary somatosensory cortex layer 6	0,031	107,4462	0,1697	0,7143	19079	0,1199	0,6451	0,1622	0,4065	0	0	0
Primary somatosensory cortex jaw region	0,0086	73,0914	0,38	1	73414	-1,3075	0,4044	0,4007	0,4065	0,2449	0,2449	0,2449
Retrosplenial dorsal layer 1	0,0019	81,7573	0,2124	0,7143	4472	0,0553	0	0	0	0	0,4082	0,2778
Cingulate cortex area 2	0,0148	95,6274	0,1619	0,6	11570	0,166	-0,0436	0,1816	0,0622	0	0,32	0,2188
Ectorhinal cortex layer 5	0,259	5037,1357	0,0595	0,3106	2806	0,4117	-0,676	0,3103	-0,6004	0,4444	0,4082	0,6154
Temporal association cortex 1 layer 3	0,0121	117,9044	0,082	0,2619	0	0,4077	0,5523	-0,2838	0,1732	0	0	0
Presubiculum layer 4	0,2728	9280,8444	0,0771	0,4444	36	0,2588	-0,5902	-1,5286	-1,056	0	0,32	0,1528
Temporal association cortex 1 superficial layer	0,0121	117,9044	0,082	0,2619	0	0,4077	0,5523	-0,2838	0,1732	0	0	0
Retrosplenial dorsal layer 2	0,0019	72,2663	0,1934	1	0	0,1465	0	0	0	0	0	0
Retrosplenial dorsal layer 3	0,0019	72,2663	0,1934	1	0	0,1465	0	0	0	0	0	0
Retrosplenial dorsal layer 6	0,0019	72,2663	0,1934	1	0	0,1465	0	0	0	0	0	0
Secondary somatosensory cortex layer 2	0,027	84,7622	0,1775	0,7	19191	0,1934	0,1637	0,1622	0,1645	0	0	0
Secondary somatosensory cortex layer 4	0,0072	88,0669	0,1554	0,6667	11876	0,1934	0,4044	-0,0763	0,1645	0	0	0

Name (Lokale Parameter Teil 8)	EC	SC	PRC	FC	Stress	Shanley	Z <sub>out</sub>	Z <sub>in</sub>	Z <sub>int</sub>	PC <sub>out</sub>	PC <sub>in</sub>	PC <sub>int</sub>
Parasubiculum layer 4	0,1182	4536,4391	0,0847	0,3	14	0,4181	-1,2487	-1,5286	-1,4974	0	0,32	0,2449
Dysgranular insular cortex	0,3404	45,8469	0,151	0,3333	28954	0,3138	-0,5585	-0,0763	-0,3194	0,5926	0,4444	0,6933
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 3	0,0049	31,4812	0,082	0,5	0	0,5	-0,4409	-0,2838	-0,3816	0	0	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 2	0,0049	31,4812	0,082	0,5	0	0,5	-0,4409	-0,2838	-0,3816	0	0	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 5	0,0049	31,4812	0,082	0,5	0	0,5	-0,4409	-0,2838	-0,3816	0	0	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 3	0,0024	72,0979	0,1459	1	2	0,1943	-0,077	-0,0763	-0,0774	0	0	0
Primary visual cortex monocular area	0,0052	47,4042	0,1122	0,3333	0	0,5	-0,4409	-0,0511	-0,2706	0	0	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 5	0,0022	55,9958	0,1129	1	0	0,2621	-0,3177	-0,3148	-0,3194	0	0	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 2	0,0022	55,9958	0,1129	1	0	0,2621	-0,3177	-0,3148	-0,3194	0	0	0
Agranular insular cortex posterior part layer 5	0,1283	4,1945	0,0338	0,0417	0	0,5	2,4771	-1,1235	1,4135	0,0799	0	0,0768
Agranular insular cortex posterior part layer 6	0,1283	4,1945	0,0338	0,0417	0	0,5	2,4771	-1,1235	1,4135	0,0799	0	0,0768
Retrosplenial granular cortex c region	0,0068	18,1595	0,1072	0,6667	275	0,3306	-0,2423	-0,2838	-0,2706	0	0,4444	0,32
Primary somatosensory cortex barrel field layer 6	0	6,61	0,417	0,4	12496	-0,4167	0	1,4142	1,4142	0	0,32	0,2449
Primary somatosensory cortex barrel field layer 5	0	3,2755	0,3208	0,6667	434	0,2621	0	0,7071	0,7071	0	0	0
Lateral orbital cortex layer 2	0,0049	20,5335	0,0579	0,3333	70	0,5867	-0,4409	-0,2838	-0,3816	0	0	0
Lateral orbital cortex layer 3	0,0049	20,5335	0,0579	0,3333	70	0,5867	-0,4409	-0,2838	-0,3816	0	0	0
Perirhinal cortex layer 1	0	1	0,1834	0	0	1	-0,676	1,3809	-0,048	1	0,687	0,687
Ectorhinal cortex layer 3	0,0129	209,6485	0,0502	0,2381	2438	0,5069	-0,676	-0,4034	-0,9687	0	0,48	0,6531
Medial parietal association cortex	0,0027	53,1548	0,1232	0,75	2387	0,2621	-0,3177	-0,0763	-0,1984	0	0	0
Lateral parietal association cortex	0,0027	53,1548	0,1232	0,75	2387	0,2621	-0,3177	-0,0763	-0,1984	0	0	0
Posterolateral cortical nucleus	0	4,1945	0,101	0,3667	5100	0,5	0,9297	0,8292	1,3804	0	0,375	0,2449
Primary somatosensory cortex dysgranular region	0	4,4406	0,1828	0,5	20090	0,1665	-0,5124	-1,1171	-1,1528	0,5	0,5	0,5
Prelimbic cortex layer 1	0	1	0,1411	0	0	1	-0,782	1,6116	0,105	1	0,2449	0,2449
Lateral agranular prefrontal cortex layer 6	0,0024	28,1704	0,0819	0,5	244	0,3306	-0,3177	-0,5534	-0,4404	0,375	0	0,2778
Ectorhinal cortex layer 1	0	1	0,119	0	0	1	-0,676	0,6672	-0,4163	1	0,6429	0,6429
Temporal association cortex 1 layer 5	0,008	21,3494	0,068	0,5	0	0,6665	-0,4409	-0,5165	-0,4926	0	0	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 4	0	2,6486	0,2098	0,3333	14785	0,0833	0	-0,7071	-0,7071	0,4444	0	0,375
Primary somatosensory cortex barrel field layer 3	0	4,8566	0,2284	0,5	1	0,426	0	0	0	0	0	0
Posterior medial cortical nucleus	0	4,1945	0,0838	0,35	1281	0,5	1,6903	0,1508	1,3804	0	0	0
Olfactory tubercle	0	2,7183	0,1776	0	0	1	-1,3522	2,186	0,8157	1	0,6982	0,6982
Medial agranular prefrontal cortex layer 6	0,0064	9,9182	0,0556	0,3333	5087	0,5	-0,5585	-0,7919	-0,6824	0,4444	0	0,375
Prelimbic cortex layer 4	0	1	0,0985	0	0	1	-0,782	0,1197	-0,5492	1	0,375	0,375
Lateral orbital cortex layer 1	0	1	0,0579	0	0	1	-0,6395	-0,2838	-0,4926	1	0	0
Lateral orbital cortex layer 5	0	1	0,0579	0	0	1	-0,6395	-0,2838	-0,4926	1	0	0
Temporal association cortex 1 layer 6	0	1	0,082	0	0	1	-0,6395	-0,2838	-0,4926	1	0	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 2	0,0064	9,6305	0,0556	0,5	5073	0,5	-0,7992	-0,7919	-0,8034	0,5	0	0,4444
Medial agranular prefrontal cortex layer 3	0,0064	9,6305	0,0556	0,5	5073	0,5	-0,7992	-0,7919	-0,8034	0,5	0	0,4444
Dorsolateral orbital cortex	0,0006	3,467	0,1396	0,25	3608	0,5	-0,7992	-0,0763	-0,4404	0	0	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 5	0,0064	9,6305	0,0556	0,5	5073	0,5	-0,7992	-0,7919	-0,8034	0,5	0	0,4444
Primary somatosensory cortex forelimb region layer 2	0,006	9,6364	0,0556	0,5	1575	0,5	-0,7992	-0,7919	-0,8034	0,5	0	0,4444
Primary somatosensory cortex forelimb region layer 3	0,006	9,6364	0,0556	0,5	1575	0,5	-0,7992	-0,7919	-0,8034	0,5	0	0,4444
Ventral tenia tecta	0	2,7183	0,079	0,3333	1275	1	0,169	0,1508	0,251	0	0	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 1	0	1	0,082	0	0	1	-0,6395	-0,2838	-0,4926	1	0	0
Agranular insular cortex ventral part layer 5	0,1645	1	0,0326	0	0	1	2,27	-1,474	1,7932	0,0997	1	0,0997
Agranular insular cortex ventral part layer 6	0,1645	1	0,0326	0	0	1	2,27	-1,474	1,7932	0,0997	1	0,0997
Ventral orbital cortex layer 2	0,0049	6,8304	0,044	0,5	70	0,67	-0,4409	-0,5165	-0,4926	0	0	0
Ventral orbital cortex layer 3	0,0049	6,8304	0,044	0,5	70	0,67	-0,4409	-0,5165	-0,4926	0	0	0
Piriform cortex layer 2	0	1,5431	0,0795	0,3333	7	0,5	0,9297	-0,5276	0,251	0	0	0
Agranular insular cortex ventral part layer 3	0,1645	1	0,0326	0	0	1	2,27	-1,474	1,7932	0,0997	1	0,0997
Dorsolateral entorhinal cortex layer 2	0	1	0,07	0	0	1	-1,5121	-1,9373	-1,8505	1	0	0
Presubiculum border of layer 1 and 2	0	1	0,0715	0	0	1	-1,5121	-1,9373	-1,8505	1	0	0
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 2	0	1	0,0435	0	0	1	-0,782	-0,6262	-0,8763	1	0	0
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 3	0	1	0,0435	0	0	1	-0,782	-0,6262	-0,8763	1	0	0
Ventral intermediate entorhinal cortex deep layers	0	1	0,0435	0	0	1	-0,782	-0,6262	-0,8763	1	0	0
Postsubiculum layers	0	1	0,0481	0	0	1	-0,6395	-0,2838	-0,4926	1	0	0
Ectorhinal cortex layer 4	0	1	0,0502	0	0	1	-0,676	-0,4034	-0,9687	1	0,48	0,48
Dorsal intermediate entorhinal cortex deep layers	0	1	0,0479	0	0	1	-0,676	-0,4034	-0,9687	1	0,5	0,5
Supragranular layers of the frontal cortex area 3	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Frontal cortex area 3 layer 3	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Frontal cortex area 3 layer 5	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Frontal cortex area 3 layer 6	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Agranular insular cortex posterior part layer 1	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Agranular insular cortex posterior part layer 2	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Frontal cortex area 3 layer 4	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Agranular insular cortex posterior part layer 3	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Agranular insular cortex posterior part layer 4	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Granular insular cortex layer 4	0	1	0,035	0	0	1	-0,782	-0,8748	-0,9854	1	0	0
Agranular insular cortex dorsal part deep layers	0,0869	1	0,0326	0	0	1	0,4697	-1,474	-0,2322	0	1	0

Name (Lokale Parameter Teil 9)	FC	SC	PRC	FC	Stress	Shanley	Z <sub>out</sub>	Z <sub>in</sub>	Z <sub>ext</sub>	PC <sub>out</sub>	PC <sub>in</sub>	PC <sub>ext</sub>
Piriform cortex layer 1	0	1,5431	0,0551	0	0	0,5	-0,5916	-0,5276	-0,8784	0	0	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 2	0	2,7183	0,0326	0	0	1	0	-1,4142	-1,4142	0	1	0
Parietal cortex posterior area superficial layers	0	1	0,068	0	0	1	-0,6395	-0,5165	-0,6035	1	0	0
White matter of the parietal cortex posterior area	0	1	0,068	0	0	1	-0,6395	-0,5165	-0,6035	1	0	0
Parietal cortex posterior area deep gray matter layers	0	1	0,068	0	0	1	-0,6395	-0,5165	-0,6035	1	0	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex superficial layers	0	1	0,0409	0	0	1	-0,676	-0,4065	-0,7845	1	0	0
Dorsal tenia tecta	0	1	0,084	0	0	1	-1,3522	0,1508	-0,8784	1	0	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 5	0	1	0,037	0	0	1	-0,676	-0,4034	-0,9687	1	0	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 6	0	1	0,037	0	0	1	-0,676	-0,4034	-0,9687	1	0	0
Primary visual cortex binocular area	0	1	0,068	0	0	1	-0,6395	-0,5165	-0,6035	1	0	0
Primary auditory cortex layers	0	1	0,0466	0	0	1	-0,6395	-0,5165	-0,6035	1	0	0
Amygdalopiriform transition area layers	0	1	0,0538	0	0	1	-1,5121	-2,1416	-1,9388	1	0	0
Primary visual cortex border of layer 1 2	0	1	0,0524	0	0	1	-0,6395	-0,5165	-0,6035	1	0	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex layer 3	0	1	0,037	0	0	1	-0,676	-0,4034	-0,9687	1	0	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex layer 4	0	1	0,037	0	0	1	-0,676	-0,4034	-0,9687	1	0	0
Dorsal peduncular cortex layers	0,008	1	0,0326	0	0	1	-0,5916	-1,206	-1,4431	0,5	1	0,5
Medial orbital cortex layer 2	0,0049	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Medial orbital cortex layer 3	0,0049	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Cingulate cortex area 1 layers	0,008	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Cortex amygdala transition zone	0	1	0,0326	0	0	1	0,169	-1,206	-0,8784	0	1	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 4	0,0049	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 2	0,0049	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 3	0,0049	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 5	0,0049	1	0,0326	0	0	1	-0,4409	-0,7493	-0,6035	0	1	0
Primary somatosensory cortex shoulder region	0,0004	1	0,0326	0	0	1	-0,5585	-1,0304	-0,8034	0	1	0
Secondary auditory cortex	0	1	0,0326	0	0	1	-0,7992	-1,0304	-0,9244	0	1	0

Name (Lokale Parameter Teil 10)	Rad. <sub>1</sub>	Rad. <sub>2</sub>	Cen. <sub>1</sub>	Cen. <sub>2</sub>	Hub	Aut	Knot
Medial entorhinal cortex layer 2	7.463	7.284	-74	-28	0,7353	1	0
Lateral entorhinal cortex layer 2	7.463	7.3025	-75	-24	0,7977	0,7244	0
Lateral entorhinal cortex layer 5	7.8642	7	-33	-49	0,97	0,6843	0
Lateral entorhinal cortex layer 3	7.8704	7.2716	-32	-29	1	0,6911	0
Medial entorhinal cortex layer 3	7.4321	7.2593	-79	-33	0,6447	0,975	0
Presubiculum layer 2	7.7407	6.9938	-46	-53	0,6294	0,7146	0
Medial entorhinal cortex layer 6	7.463	6.8333	-75	-75	0,751	0,7205	0
Presubiculum layer 5	7.5617	6.9383	-76	-58	0,6657	0,6042	0
Secondary visual cortex lateral area	7.7716	7.3765	-44	-4	0,1044	0,1406	1
Secondary visual cortex medial area	8.0123	7.4012	-7	2	0,1475	0,1166	1
Lateral entorhinal cortex layer 6	7.4691	6.9815	-74	-52	0,8373	0,5588	0
Medial entorhinal cortex layer 1	7.3889	6.8827	-86	-67	0,4322	0,7366	0
Lateral entorhinal cortex layer 4	7.4691	7.0062	-74	-48	0,8354	0,592	0
Medial entorhinal cortex layer 5	7.3889	6.8333	-87	-76	0,4483	0,7418	0
Medial entorhinal cortex layer 4	7.7654	6.8457	-49	-74	0,7169	0,6749	0
Presubiculum layer 3	7.4568	6.8642	-77	-74	0,7257	0,4308	0
Perirhinal cortex layer 3	7.821	7.3889	-40	-10	0,3133	0,4178	1
Perirhinal cortex layer 6	7.7778	7.3333	-47	-19	0,2512	0,3778	0
Perirhinal cortex layer 2	7.8395	7.0679	-37	-62	0,3709	0,396	0
Prelimbic cortex layer 2	7.1173	7.037	-104	-69	0,0443	0,1078	0
Lateral entorhinal cortex layer 1	7.1605	6.8272	-115	-77	0,3131	0,7209	0
Presubiculum layer 1	7.0494	7.0926	-113	-40	0,2238	0,7388	0
Prelimbic cortex layer 3	7.1173	7.037	-104	-69	0,0443	0,1078	0
Retrosplenial granular cortex b region	7.6296	7.1914	-62	-34	0,0909	0,0814	0
Infralimbic cortex layer 2	7.7593	6.3765	-57	-107	0,2938	0,0683	0
Primary visual cortex layer 4	7.3148	6.8889	-113	-83	0,0215	0,0273	0
Infralimbic cortex layer 4	7.7593	6.3765	-57	-107	0,2938	0,0683	0
Infralimbic cortex layer 3	7.7593	6.3765	-57	-107	0,2938	0,0683	0
Ectorhinal cortex layer 2	8.0679	6.9753	5	-77	0,4705	0,2379	0
Primary visual cortex layer 2	7.3148	6.8827	-113	-84	0,0216	0,0261	0
Presubiculum layer 6	7.0926	6.9012	-106	-65	0,4863	0,4806	0
Primary visual cortex layer 5	7.3272	6.8827	-111	-84	0,0223	0,026	0
Prelimbic cortex layer 5	6.8704	7.037	-96	-69	0,0367	0,1084	0
Primary somatosensory cortex hindlimb region	7.6728	5.9753	-68	-81	0,0039	0,0034	0
Primary visual cortex layer 6	7.321	6.8765	-112	-85	0,0222	0,0251	0
Ectorhinal cortex layer 6	7.6914	6.9815	-61	-76	0,3426	0,271	0
Parasubiculum layer 5	6.8704	6.9877	-112	-52	0,1976	0,7055	0
Primary visual cortex layer 3	7.3148	6.8827	-113	-84	0,0216	0,0261	0
Infralimbic cortex layer 6	7.1296	6.3889	-102	-105	0,0531	0,0904	0
Infralimbic cortex layer 5	7.1358	6.3889	-101	-105	0,0608	0,0899	0
Parasubiculum layer 2	6.8765	6.9691	-111	-54	0,2638	0,6069	0
Primary visual cortex layer 1	7.2901	6.8889	-117	-83	0,0172	0,0276	0
Parasubiculum layer 3	6.8765	6.9691	-111	-55	0,2671	0,5473	0
Prelimbic cortex layer 6	6.8704	7.0247	-96	-69	0,037	0,1021	0
Primary somatosensory cortex upper lip region	7.2531	5.9383	-70	-88	0,0025	0,001	0
Perirhinal cortex layer 5	7.5926	7	-77	-73	0,1961	0,3601	0
Parasubiculum layer 6	6.7222	6.9753	-121	-55	0,0958	0,6681	0
Infralimbic cortex layer 1	7.1235	6.3765	-103	-107	0,0512	0,0854	0
Retrosplenial dorsal layer 5	7.3272	6.4259	-115	-103	0,0071	0,0059	0
Retrosplenial granular cortex a region	7.5802	6.9753	-70	-69	0,3429	0,0636	0
Parasubiculum layer 1	6.7222	6.8148	-121	-79	0,0958	0,629	0
Primary somatosensory cortex trunk region	7.216	5.9136	-74	-91	0,0024	0,0009	0
Secondary somatosensory cortex layer 3	7.5062	6.4568	-68	-80	0,0017	0,0024	0
Perirhinal cortex layer 4	6.142	7.3704	-116	-46	0	0,3631	0
Retrosplenial dorsal layer 4	7.3272	5.7407	-115	-111	0,0074	0,0007	0
Secondary somatosensory cortex layer 5	7.5	6.4753	-68	-76	0,0008	0,0159	0
Secondary somatosensory cortex layer 6	7.5123	6.463	-68	-79	0,0019	0,0156	0
Primary somatosensory cortex jaw region	6.858	6.9506	-106	-68	0,0224	0,0004	0
Retrosplenial dorsal layer 1	6.5741	6.4259	-122	-103	0,0006	0,0064	0
Cingulate cortex area 2	7.284	7.3025	-118	-16	0,0114	0,0248	0
Ectorhinal cortex layer 5	7.8025	6.642	-43	-102	0,2026	0,2513	0
Temporal association cortex 1 layer 3	7.0309	6.8457	-121	-91	0,0152	0,0177	0
Presubiculum layer 4	7.0556	6.6667	-112	-86	0,2577	0,2192	0
Temporal association cortex 1 superficial layer	7.0309	6.8457	-121	-91	0,0152	0,0177	0
Retrosplenial dorsal layer 2	6.5741	5.7407	-122	-111	0,0009	0,0012	0
Retrosplenial dorsal layer 3	6.5741	5.7407	-122	-111	0,0009	0,0012	0
Retrosplenial dorsal layer 6	6.5741	5.7407	-122	-111	0,0009	0,0012	0
Secondary somatosensory cortex layer 2	7.5	6.4321	-68	-84	0,0008	0,0022	0
Secondary somatosensory cortex layer 4	7.2407	6.4259	-71	-85	0,0006	0,0022	0

Name (Lokale Parameter Teil 11)	Rad...	Rad...	Cen...	Cen...	Hub	Aut	Knot
Parasubiculum layer 4	6,7222	6,8148	-121	-80	0,0958	0,2303	0
Dysgranular insular cortex	7,6481	5,821	-69	-106	0,1908	0,0094	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 3	6,9938	6,8457	-127	-91	0,0078	0,0177	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 2	6,9938	6,8457	-127	-91	0,0078	0,0177	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 5	6,9938	6,8457	-127	-91	0,0078	0,0177	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 3	6,9136	5,284	-123	-112	0,0003	0,0005	0
Primary visual cortex monocular area	6,9938	6,679	-126	-113	0,0078	0,0105	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 5	6,9074	5,2778	-124	-113	0,0003	0,0005	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 2	6,9074	5,2778	-124	-113	0,0003	0,0005	0
Agranular insular cortex posterior part layer 5	8,5864	0,0741	-34	-120	0,0639	0,0045	0
Agranular insular cortex posterior part layer 6	8,5864	0,0741	-34	-120	0,0639	0,0045	0
Retrosplenial granular cortex c region	6,858	6,7901	-125	-83	0,0059	0,0073	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 6	3,9074	6,0802	-129	-107	0	0,0014	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 5	3,142	5,3827	-130	-114	0,0001	0	0
Lateral orbital cortex layer 2	7	6,8395	-127	-93	0,0078	0,0168	0
Lateral orbital cortex layer 3	7	6,8395	-127	-93	0,0078	0,0168	0
Perirhinal cortex layer 1	0	7,5185	-140	-2	0	0,6137	0
Ectorhinal cortex layer 3	7,2901	6,642	-120	-104	0,0143	0,1941	0
Medial parietal association cortex	6,9074	5,2901	-125	-112	0,0003	0,0006	0
Lateral parietal association cortex	6,9074	5,2901	-125	-112	0,0003	0,0006	0
Posterolateral cortical nucleus	0,2901	5,4691	-130	-111	0,0078	0,0147	0
Primary somatosensory cortex dysgranular region	5,4136	6,7222	-119	-104	0,0202	0	0
Prelimbic cortex layer 1	0	7,1111	-140	-69	0	0,111	0
Lateral agranular prefrontal cortex layer 6	7,2654	5,2716	-75	-115	0,0008	0,0005	0
Ectorhinal cortex layer 1	0	7,179	-140	-55	0	0,5069	0
Temporal association cortex 1 layer 5	7,2407	6,6728	-127	-116	0,0065	0,0074	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 4	4,6728	5,3704	-124	-116	0,0001	0	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 3	3,142	4,6852	-130	-114	0,0001	0	0
Posteromedial cortical nucleus	0,2963	4,7407	-130	-118	0,0086	0,0006	0
Olfactory tubercle	0	6,821	-138	-62	0	0,1385	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 6	7,7284	5,2654	-67	-116	0,0048	0,0003	0
Prelimbic cortex layer 4	0	7,0741	-140	-69	0	0,039	0
Lateral orbital cortex layer 1	0	6,9012	-140	-93	0	0,0168	0
Lateral orbital cortex layer 5	0	6,9012	-140	-93	0	0,0168	0
Temporal association cortex 1 layer 6	0	6,9136	-140	-91	0	0,0177	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 2	7,6728	5,2654	-73	-116	0,0047	0,0003	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 3	7,6728	5,2654	-73	-116	0,0047	0,0003	0
Dorsolateral orbital cortex	6,0802	6,358	-126	-96	0	0,002	0
Medial agranular prefrontal cortex layer 5	7,6728	5,2654	-73	-116	0,0047	0,0003	0
Primary somatosensory cortex forelimb region layer 2	7,6543	5,2654	-73	-116	0,008	0,0003	0
Primary somatosensory cortex forelimb region layer 3	7,6543	5,2654	-73	-116	0,008	0,0003	0
Ventral tenia tecta	0,1481	4,8025	-134	-119	0,0078	0,0012	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 1	0	6,9136	-140	-91	0	0,0177	0
Agranular insular cortex ventral part layer 5	8,0556	0	-72	-124	0,2625	0	0
Agranular insular cortex ventral part layer 6	8,0556	0	-72	-124	0,2625	0	0
Ventral orbital cortex layer 2	7,0062	6,4938	-127	-116	0,0078	0,0064	0
Ventral orbital cortex layer 3	7,0062	6,4938	-127	-116	0,0078	0,0064	0
Piriform cortex layer 2	0,4259	0,0741	-129	-121	0,0009	0	0
Agranular insular cortex ventral part layer 3	8,0556	0	-72	-124	0,2625	0	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 2	0	6,6605	-140	-113	0	0,0971	0
Presubiculum border of layer 1 and 2	0	6,3642	-140	-113	0	0,0608	0
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 2	0	5,7469	-140	-114	0	0,0621	0
Ventral intermediate entorhinal cortex layer 3	0	5,7469	-140	-114	0	0,0621	0
Ventral intermediate entorhinal cortex deep layers	0	5,7469	-140	-114	0	0,0621	0
Postsubiculum layers	0	6,5802	-140	-111	0	0,0305	0
Ectorhinal cortex layer 4	0	6,6975	-140	-104	0	0,1941	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex deep layers	0	5,821	-140	-108	0	0,1175	0
Supragranular layers of the frontal cortex area 3	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Frontal cortex area 3 layer 3	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Frontal cortex area 3 layer 5	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Frontal cortex area 3 layer 6	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Agranular insular cortex posterior part layer 1	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Agranular insular cortex posterior part layer 2	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Frontal cortex area 3 layer 4	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Agranular insular cortex posterior part layer 3	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Agranular insular cortex posterior part layer 4	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Granular insular cortex layer 4	0	0,1481	-140	-120	0	0,009	0
Agranular insular cortex dorsal part deep layers	7,642	0	-88	-124	0,144	0	0

Name (Lokale Parameter Teil 12)	Rad <sub>out</sub>	Rad <sub>in</sub>	Cen <sub>out</sub>	Cen <sub>in</sub>	Hub	Aut	Knot
Piriform cortex layer 1	0,3951	0,0741	-132	-120	0	0,0001	0
Primary somatosensory cortex barrel field layer 2	3,2099	0	-129	-122	0,0001	0	0
Parietal cortex posterior area superficial layers	0	6,7346	-140	-116	0	0,0074	0
White matter of the parietal cortex posterior area	0	6,7346	-140	-116	0	0,0074	0
Parietal cortex posterior area deep gray matter layers	0	6,7346	-140	-116	0	0,0074	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex superficial layers	0	0,2963	-140	-119	0	0,0656	0
Dorsal tenia tecta	0	4,142	-140	-120	0	0,0012	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 5	0	0,2222	-140	-121	0	0,0554	0
Dorsolateral entorhinal cortex layer 6	0	0,2222	-140	-121	0	0,0554	0
Primary visual cortex binocular area	0	6,7346	-140	-116	0	0,0074	0
Primary auditory cortex layers	0	6,7593	-140	-116	0	0,0104	0
Amygdalopiriform transition area layers	0	6,642	-140	-116	0	0,0517	0
Primary visual cortex border of layer 1 2	0	6,2407	-140	-116	0	0,0016	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex layer 3	0	0,2222	-140	-121	0	0,0554	0
Dorsal intermediate entorhinal cortex layer 4	0	0,2222	-140	-121	0	0,0554	0
Dorsal peduncular cortex layers	7,321	0	-125	-124	0,0142	0	0
Medial orbital cortex layer 2	7,0617	0	-127	-124	0,0078	0	0
Medial orbital cortex layer 3	7,0617	0	-127	-124	0,0078	0	0
Cingulate cortex area 1 layers	7,3025	0	-127	-124	0,0065	0	0
Cortex amygdala transition zone	0,3457	0	-130	-124	0,0085	0	0
Parietal cortex posterior area dorsal part layer 4	7,0617	0	-127	-124	0,0078	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 2	7,0617	0	-127	-124	0,0078	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 3	7,0617	0	-127	-124	0,0078	0	0
Parietal cortex posterior area rostral part layer 5	7,0617	0	-127	-124	0,0078	0	0
Primary somatosensory cortex shoulder region	6,2099	0	-126	-124	0,0001	0	0
Secondary auditory cortex	5,3704	0	-126	-124	0,0001	0	0

## 7 Bildanhang

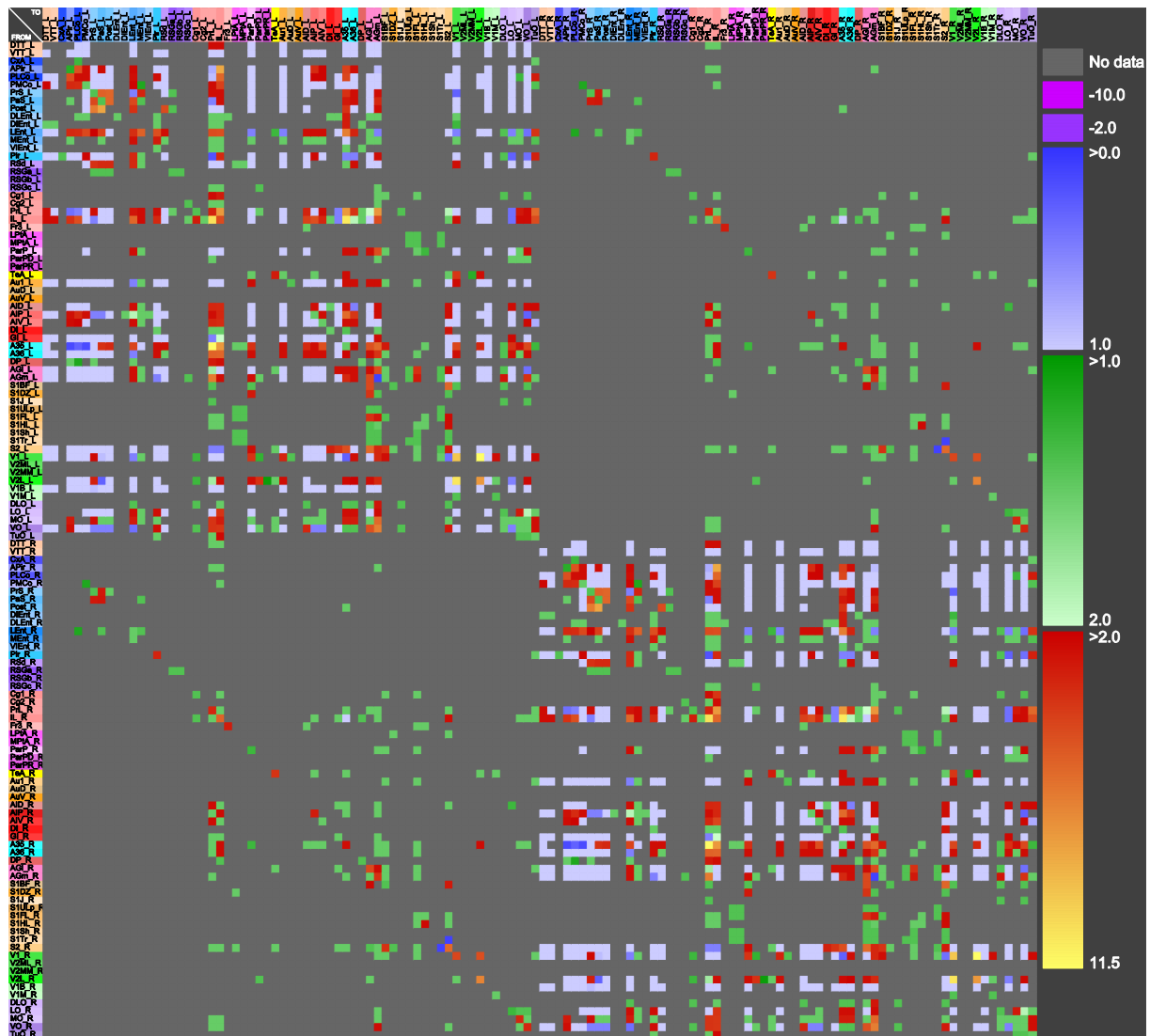
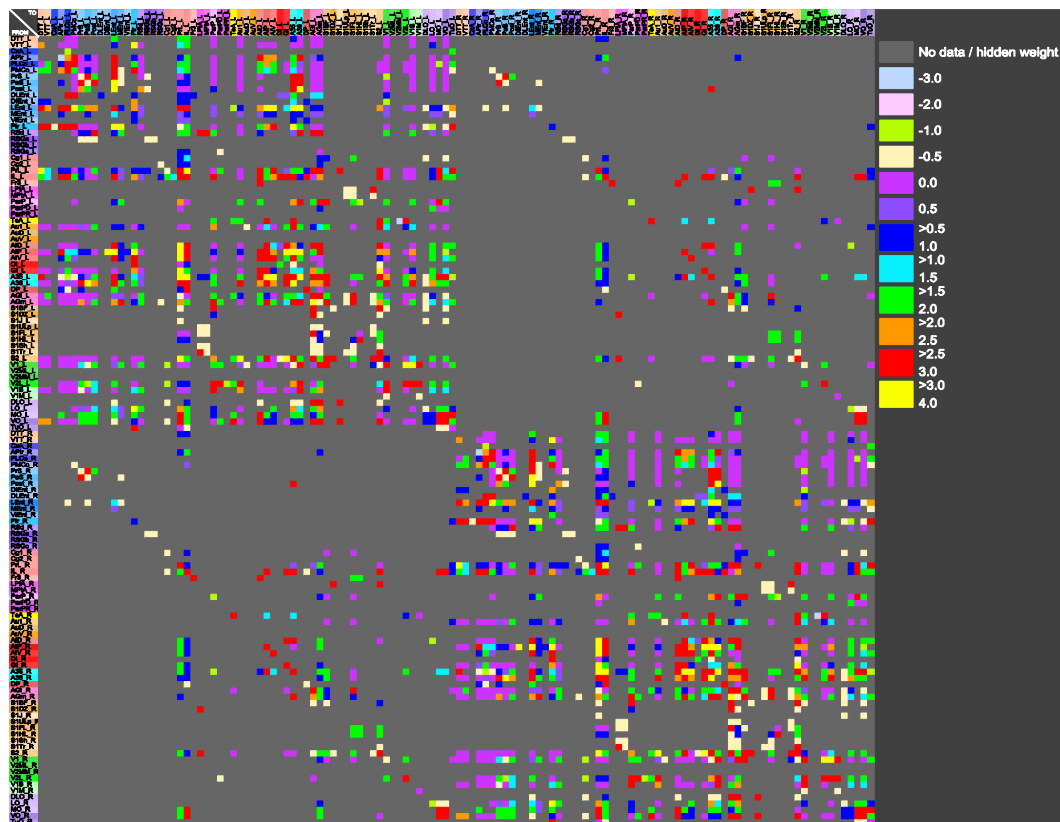
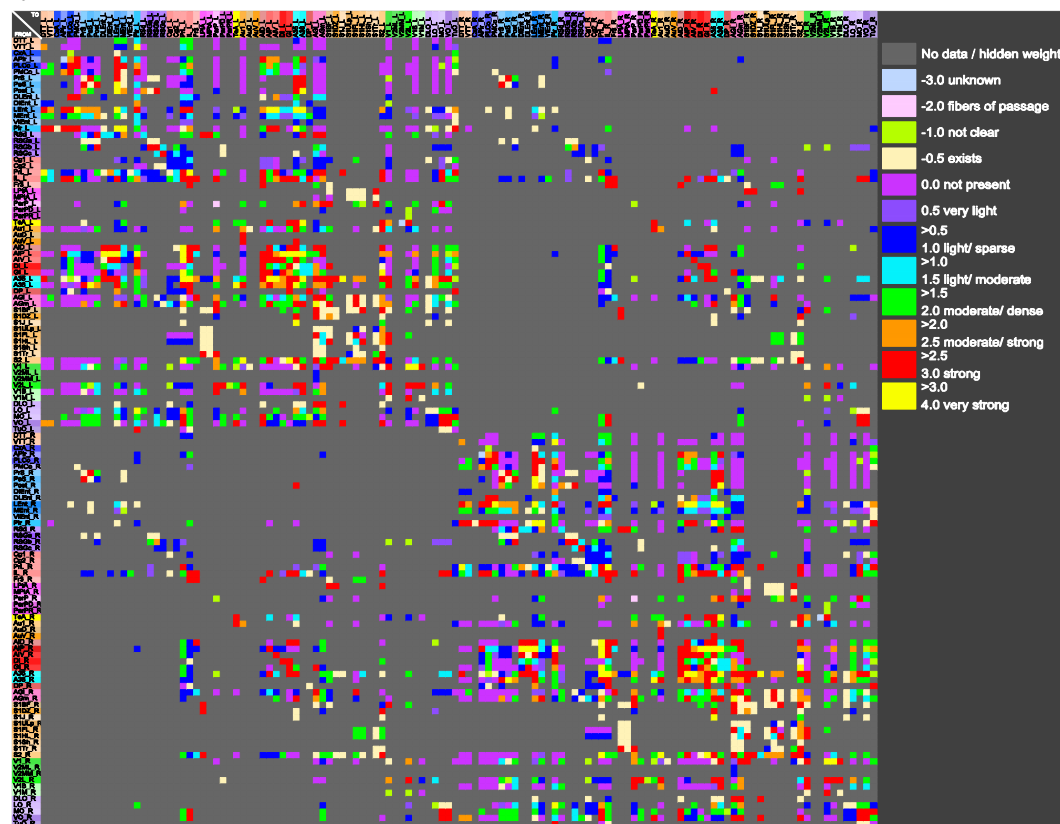


Abbildung 53: Validität bzw. Beobachtungswert (observation score) der Verbindungen des bilateralen C1-Netzwerkes.





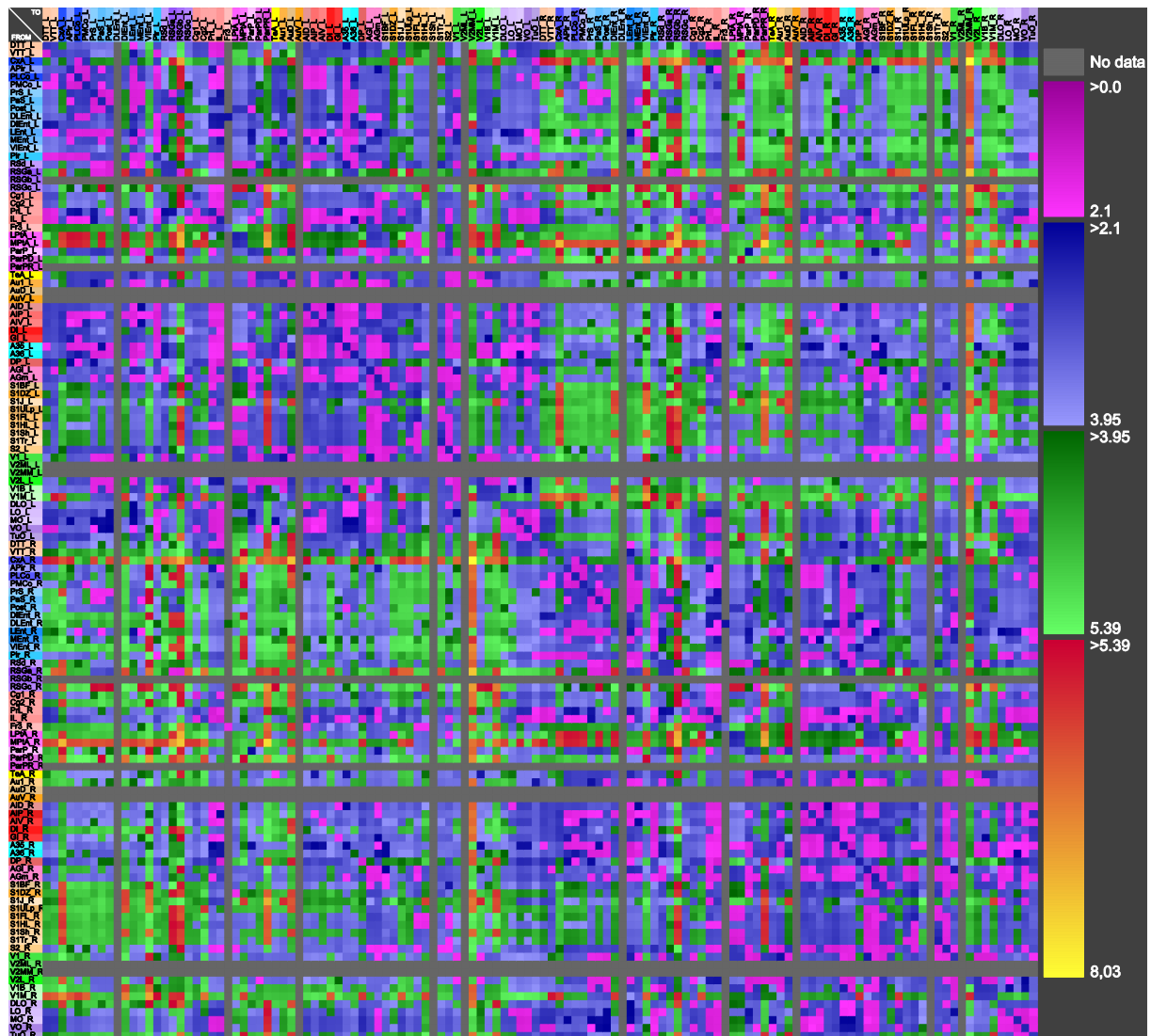
a



b

**Abbildung 54:** Verbindungsgewichte der bilateralen C1-Adjazenzmatrix. a) direkte Verbindungen zwischen allen sichtbaren C1-Gebieten. b) indirekte Verbindungen zwischen allen Untergebieten der C1-Regionen.





**Abbildung 56:** Erweiterte Distanzmatrix, in welche die graphische Distanz, räumliche Distanz und das Verbindungsgewicht der bilateralen C1-Regionen eingeht. Niedrige Werte stehen für einen graphentheoretisch und räumlich geringen Distanzwert, sowie große Verbindungsgewichte.

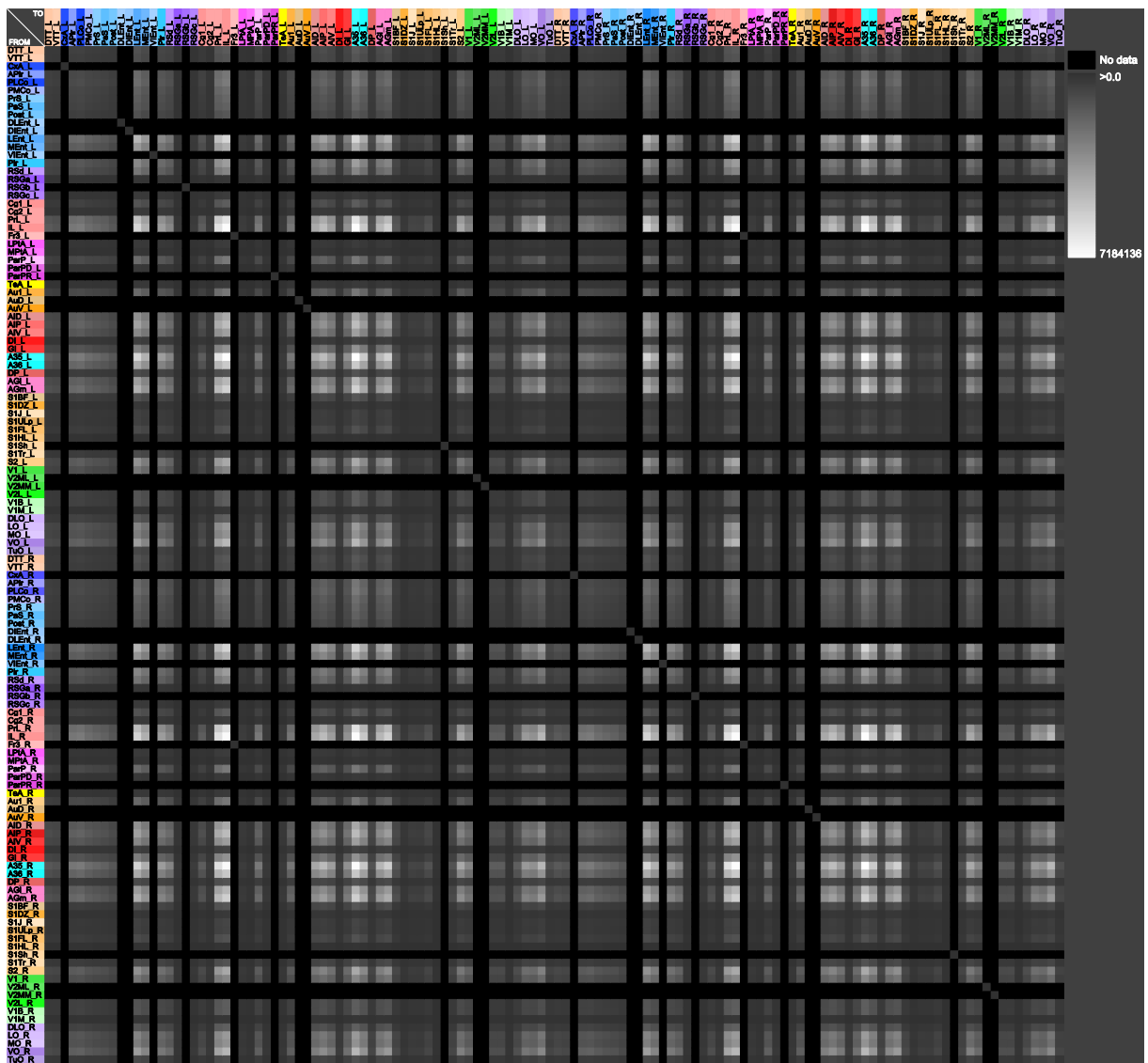


Abbildung 57: Communicability Matrix des bilateralen C1-Netzwerkes.

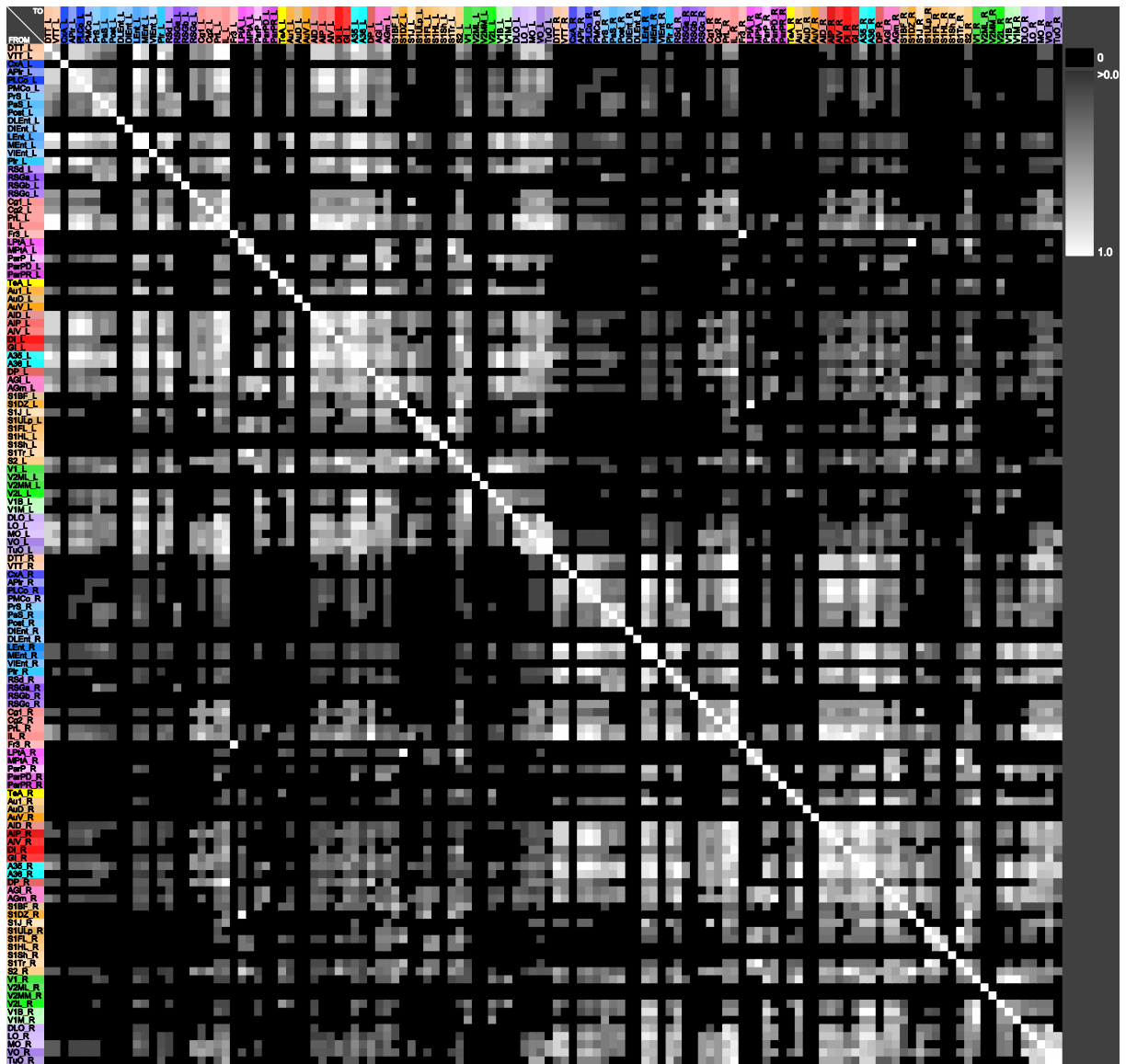
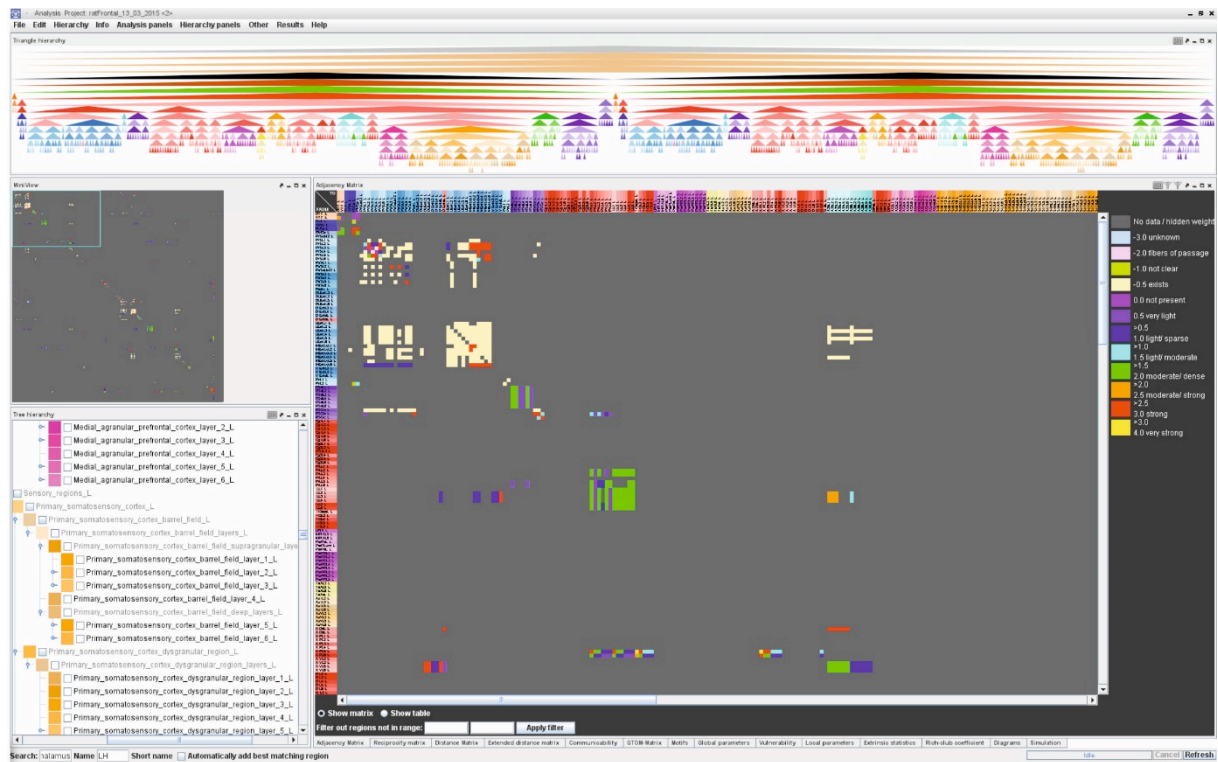
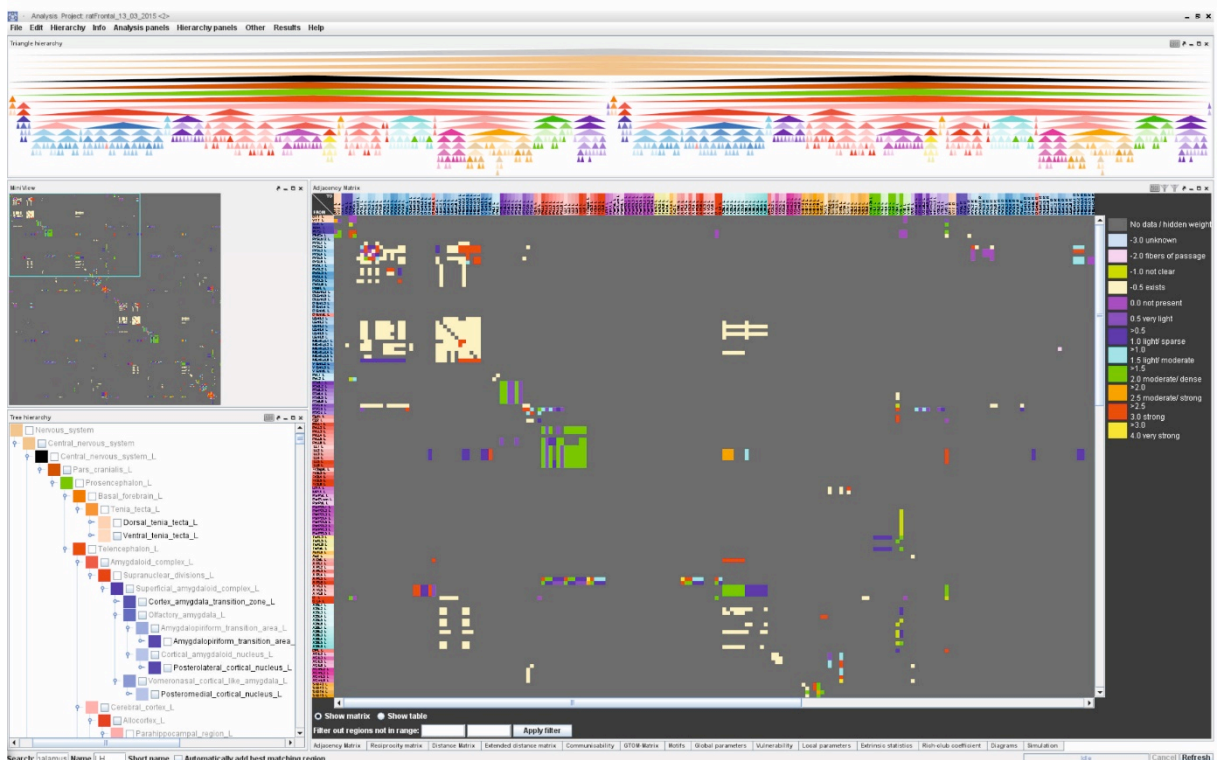


Abbildung 58: GTOM-Matrix des bilateralen C1-Netzwerkes.



a



b

**Abbildung 59:** Auswahl zytoarchitektonischer Schichten für das C2-Netzwerk. a) Die vollständige Zusammenstellung zytoarchitektonischer Schichten der C1-Regionen ergibt eine dünnbesetzte Adjazenzmatrix. b) Adjazenzmatrix nach Entfernung von zytoarchitektonischen Schichten, zu denen keine Verbindungsinformationen vorliegen. Die Kondensation der Adjazenzmatrix wird sichtbar.

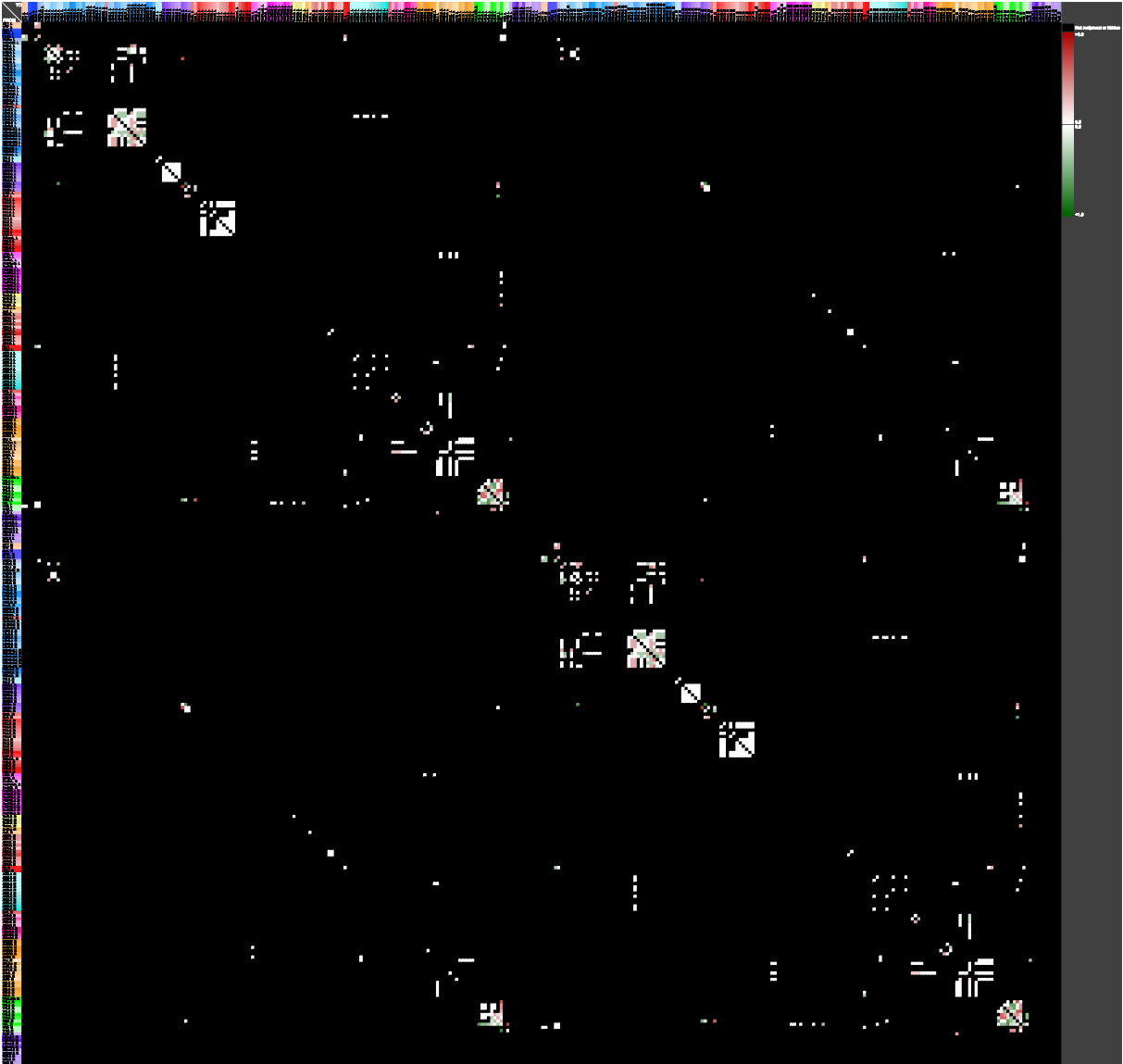


Abbildung 60: Reziprozitätsmatrix des bilateralen C2-Netzwerkes.

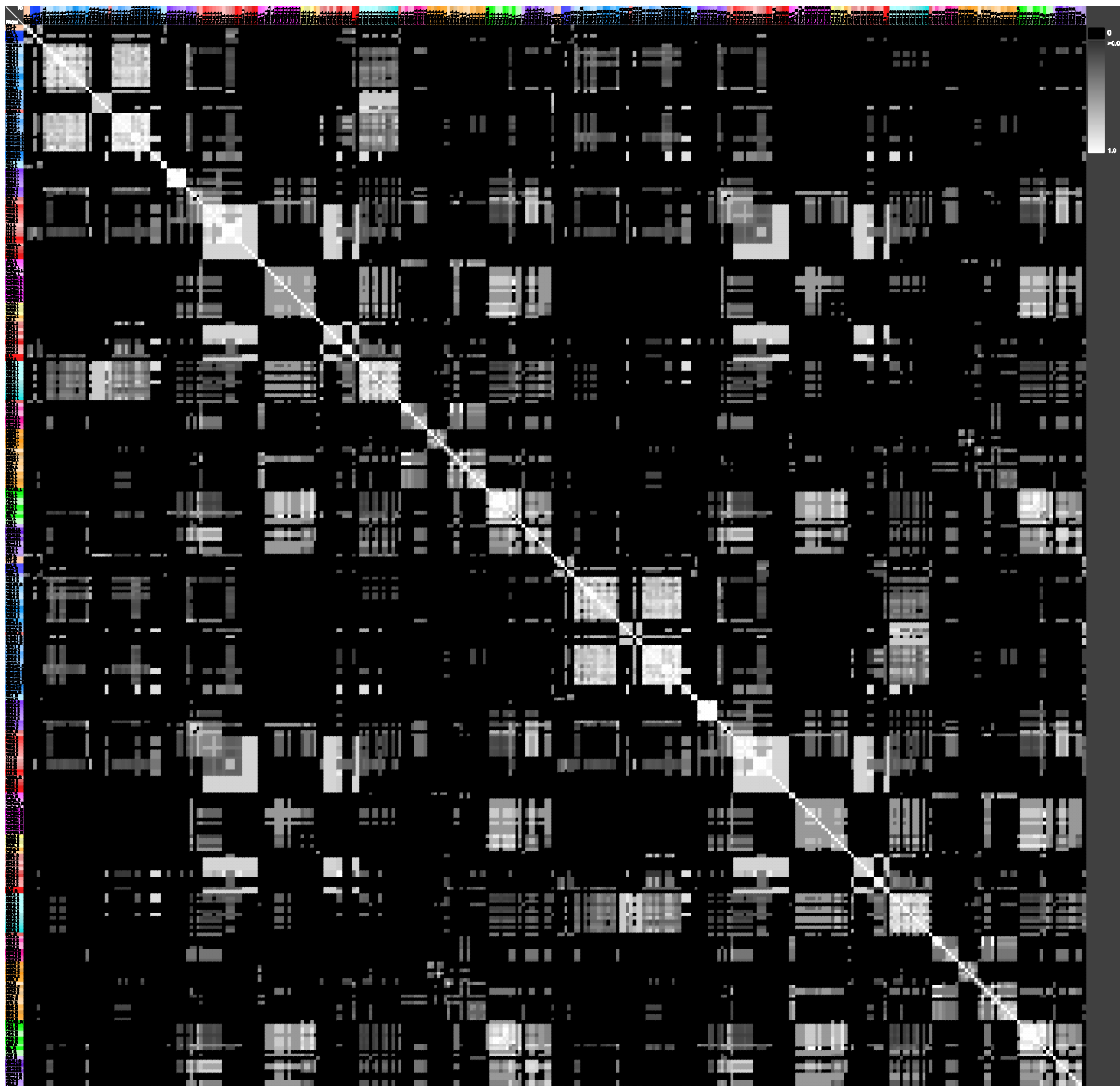
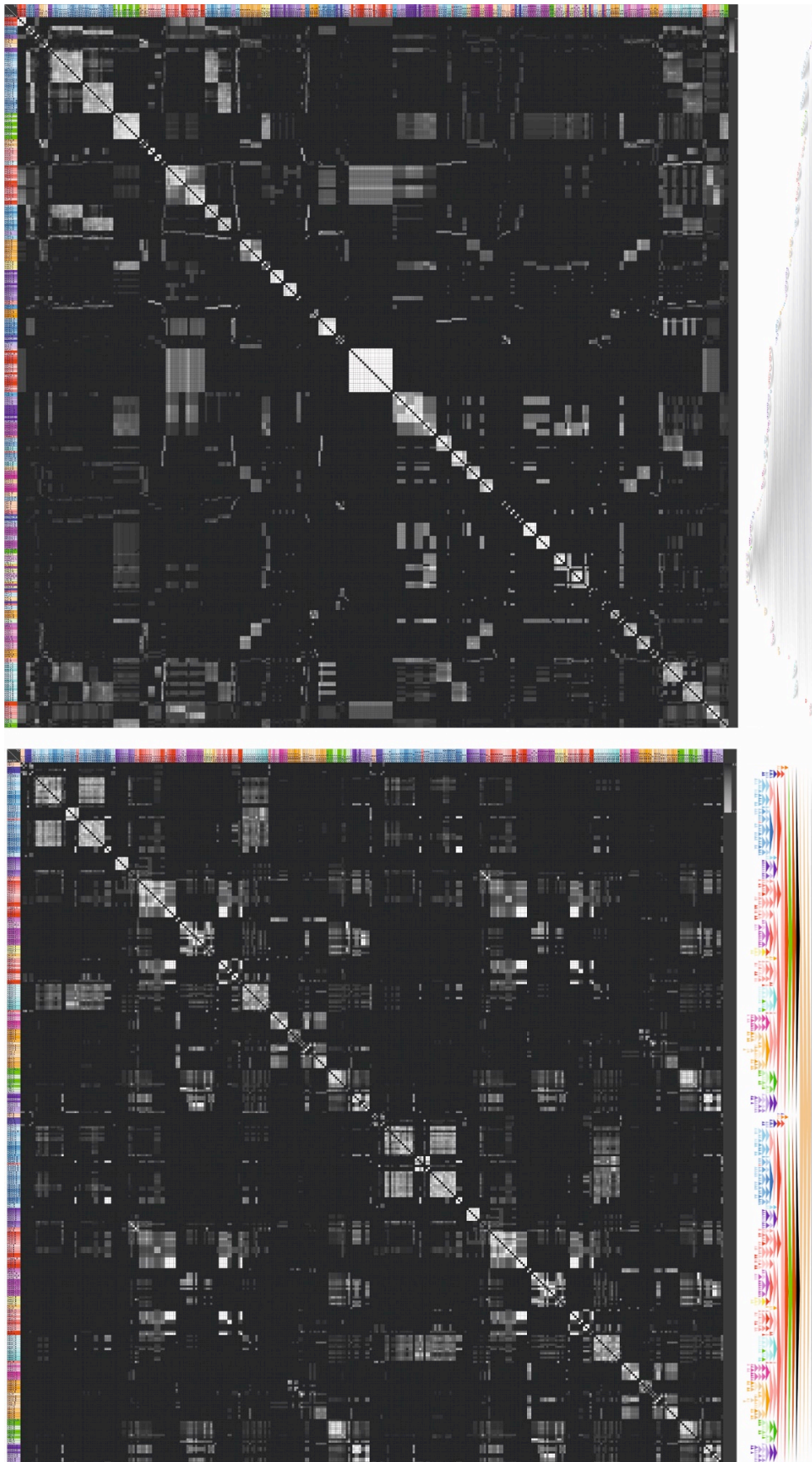
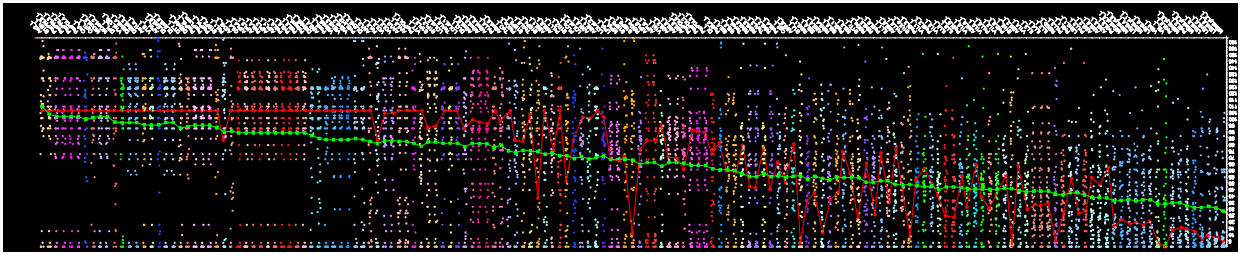


Abbildung 61: GTOM-Matrix des bilateralen C2-Netzwerkes.

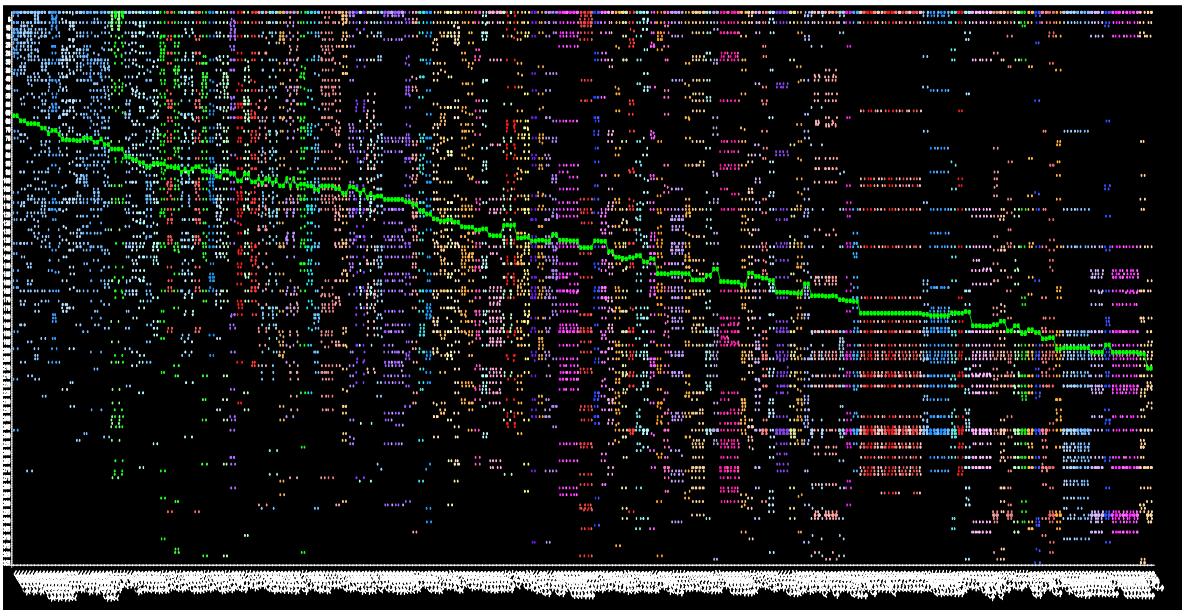




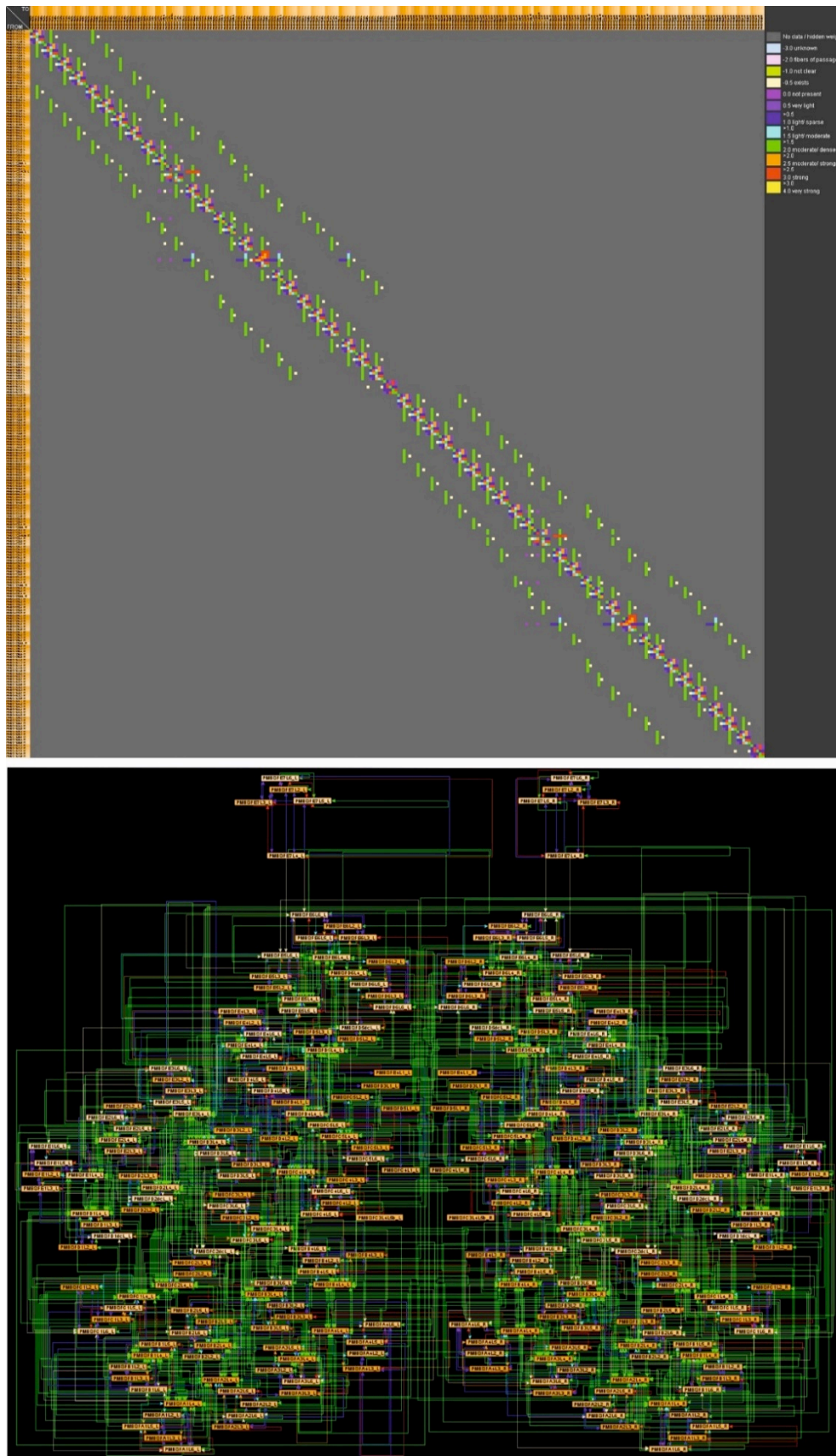
**Abbildung 62:** Oben ist das Ergebnis der hierarchischen Clusterung bezüglich der  $CMI_{All}$ -Matrix abgebildet. Daneben ist die berechnete Hierarchie zu erkennen. Unten wurde die  $CMI_{All}$ -Matrix wiedergegeben, unter Verwendung der Original Sequenz der Regionen, wie sie in der nebenstehenden Hierarchiedarstellung erkennbar ist.



**Abbildung 63:** Streudiagramm der lokalen Parameter des unilateralen laminären C2-Netzwerkes. Die Regionen wurden nach mittleren Rängen der Parameter sortiert. Die Rang-Mittelwerte der Regionen sind mit einer grünen Kennlinie verbunden. Die rote Linie verbindet die Schapley-Werte der Regionen.



**Abbildung 64:** Streudiagramm der lokalen Parameter des bilateralen laminären C2-Netzwerkes. Die Regionen wurden nach mittleren Rängen der Parameter sortiert. Die Rang-Mittelwerte der Regionen sind mit einer grünen Kennlinie verbunden. Die rote Linie verbindet die Schapley-Werte der Regionen.



**Abbildung 65:** Die reguläre Konnektivität der zytoarchitektonischen Schichten des bilateralen posteromedialen Barrel-Kortex sind in der Adjazenzmatrixdarstellung der häufigsten Gewichte in der oberen Abbildung zu erkennen. Kontralateralen Verbindungen sind auf dieser Ebene nicht dokumentiert. Unten sind die Verbindungen in einer Netzwerkdarstellung wiedergeben.

## 8 Thesen

1. Insgesamt wurden in dieser Metastudie nach einer eingehenden Filterung 378 Publikationen von Tract-tracing Studien der adulten, nicht veränderten und gesunden Labornote berücksichtigt. Zur Gewinnung der Konnektivitätsdaten wurden die jeweiligen Verbindungen zwischen den kortikalen Regionen mit Ursprungs- und Zielregion und deren Verbindungsgewichten ermittelt und in ein neurowissenschaftliches Programm namens *neuroVIISAS* integriert.
2. Innerhalb des Cortex cerebri wurden zwei große Netzwerke (C1, C2) aufgrund der untersuchten Daten mit Hilfe *neuroVIISAS* dargestellt und ausführlich untersucht. Diese beinhalten alle kortikalen Regionen.
3. Beide Netzwerke werden jeweils in ein unilaterales und bilaterales Netzwerk unterteilt. Zusätzlich existiert für das C2-Netzwerk ein reorganisiertes laminäres Netzwerk.
4. Das unilaterale C1-Netzwerk enthält 63 kortikale Gebiete mit 927 Verbindungen. Das bilaterale C1-Netzwerk beinhaltet 126 Regionen mit 2450 Verbindungen.
5. Das C2-Netzwerk ist ein auf dem C1-Netzwerk basierendes Netzwerk, welches um die zytoarchitektonischen Schichten erweitert wurde. Es besitzt 326 Regionen mit 2484 Verbindungen.
6. Ein neuer konnektionaler Aspekt wurde in dem reorganisierten laminären C2-Netzwerk untersucht. Das reorganisierte Netzwerk besteht aus 182 Gebieten und 884 Kanten. Verschiedene kleine Muster in Matrizen beinhalten periodisch auftretende horizontale oder vertikale Streifen, diagonale Matrixelemente und blockweise Muster. Horizontale Streifen repräsentieren eine Output-Verdichtung und vertikale Streifen eine Input-Verdichtung aufeinanderfolgender Regionen. Diagonalen stellen Verbindungsstrukturen zwischen verschiedener Laminae unterschiedlicher aber aufeinanderfolgenden Regionen (interlaminär und interregional) dar. Blöcke bedeuten eine ausgeprägte lokale Konnektivität zwischen mehreren dicht beisammen liegenden Gebieten.
7. Die Liniendichte des bilateralen C1-Konnektoms ist mit einer Liniendichte 15,5% bei einer mittleren Anzahl von 39 Verbindungen pro Gebiet größer als die des bilateralen C2-Netzwerkes mit einer Liniendichte von 2,3% und einer mittleren Anzahl von 15 Verbindungen pro Gebiet.
8. Ein Hauptaugenmerk wurde auf die Untersuchung kontralateraler Verbindungen gelegt. Kontralaterale Verbindungen treten seltener in den Netzwerken auf und weisen geringere Verbindungsgewichte als unilaterale Konnektivitäten auf. Die größte Anzahl an kontralateralen Verbindungen wurde zwischen übereinstimmenden Regionen der rechten und linken Hemisphäre entdeckt.
9. Bekannte kortikale Projektionspfade konnten in den Netzwerken gefunden und mit Hilfe einer Quantifizierung durch andere Autoren indirekt bewiesen werden (z.B. die bilateralen sensorischen und senso-motorischen Pfade von Zakiewicz et al. (2014)). Zusätzlich wurden weitere dichte Konnektivitätsstrukturen entdeckt, die durch andere Autoren vorher nicht explizit als Projektionspfade beschrieben wurden.

10. Zentrale globale Netzwerkparameter wurden untersucht und damit deutlich konnektionale Strukturen in den Netzwerken entdeckt, so wurde zum Beispiel für alle untersuchten Netzwerke eine Small-Worldness größer als in Zufallsnetzwerken bewiesen. Dies spricht für eine starke Gruppenbildung, auf welche auch die blockartigen Expressionen der verschiedenen Matrixwerte in Matrixdarstellungen (bspw. GTOM Matrix) hinweisen.
11. Es existieren auch Unterschiede bei den Ergebnissen der globalen Netzwerkparameter zwischen den unterschiedlichen Netzwerken. So besitzt das bilaterale C1-Netzwerk eine deutlich höhere Small-Worldness (unilateral: 2,249, bilateral: 3,111) als das unilaterale C1-Netzwerk. Wiederum besitzt das bilaterale C2-Netzwerk eine noch höhere Small-Worldness von 15. Dies weist auf eine lokal größere Anzahl von verbundenen Gebieten hin.
12. Lokale Netzwerkparameter wie bspw. der DGall-Wert und der Katzindex zeigen, dass im unilateralen C1-Netzwerk der perirhinale Cortex die meisten Input- und Outputverbindungen zu den übrigen kortikalen Gebieten besitzt und ein wichtiger Knotenpunkt innerhalb des Netzwerkes ist. Im bilateralen C1-Netzwerk ist ebenfalls der perirhinale Kortex eine der wichtigsten Regionen. Im bilateralen C2-Netzwerk besitzt die Lamina 2 des medialen entorhinalen Kortex die größten DGall- und Katzindex-Werte.

## Publikationen

### Poster:

**Meinhardt J**, Beier J, Schmitt O (2016) Cortical connectomics of the rat. 111th Annual Meeting of the Anatomische Gesellschaft, Göttingen 21.9.- 24.9.2016.

Schmitt O, Eipert P, Schwanke S, Klünker A-C, **Meinhardt J**, Leßmann F, Beier J, Karnitzki A, Jenssen J, Kadir K, Kuch L, Sellner L (2016). neuroVIISAS was also build for the ferretome. Ferret Brain Meeting 2016. Hamburg 30.6.- 1.7.2016.

Schmitt O, Eipert P, Klünker A-C, **Meinhardt J**, Lessmann F, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Jenssen J, Kuch L, Wree A (2015). The rat connectome: All known connections of the rat nervous system in one database. 11th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society 2015.

Schmitt O, Eipert P, Hoffmann R, Morawska P, Klünker A-C, **Meinhardt J**, Lessmann F, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Jenssen J, Kuch L, Sellner L, Wree A (2014). Central and peripheral monosynaptic, polysynaptic and collaterals connectivity in the rat. INCF conference, Selected talk. Leiden 25.8.- 27.8.2014.

Schmitt O, Eipert P, Morawska P, Klünker A-C, **Meinhardt J**, Lessmann F, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Jenssen J, Kuch L, Sellner L, Wree A (2014). Integrating the peripheral and central nervous system connectoms of the rat at micro-, meso- and macroscale levels. ``Micro-, Meso- and macro-connectomics of the brain``, Fondation Ipsen, Paris May 5, 2014.

Schmitt O, Eipert P, Klünker A-K, Kettlitz R, Morawska P, **Meinhardt J**, Wree A (2013). Poperties of the Intrinsic and Extrinsic Uni- and Bilateral Connectome oft he Spinal Cord of the Rat. INCF conference, Stockholm 27.8.- 29.8.2013.

Schmitt O, Lessmann F, Schwanke S, Eipert P, **Meinhardt J**, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Sellner L, Klüncker A-C, Kuch L, Ruß F, Jenssen J-C, Wree A (2017) Connectomics of the rat hypothalamus. 112th Annual Meeting / 32. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft, 20.9.-22.9.2017.

Schmitt O, Lessmann F, Schwanke S, Eipert P, **Meinhardt J**, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Sellner L, Klünker A-C, Kuch L, Ruß F, Jenssen J, Wree A (2017) Differential connectomics of the rat thalamus. Computational Neuroscience Meeting 2017Antwerpen.

### Vorträge:

**Meinhardt J** (2017) Das Konnektom des Cortex cerebri der Ratte. Wissenschaftskonferenz der Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Rostock 01.03.2017.

**Meinhardt J** (2017) Das Konnektom des Cortex cerebri der Ratte. Tagung norddeutscher Psychiaterverbund, Norderney 09.03.- 10.03.2017.

### Artikel:

Schmitt O, Eipert P, Schwanke S, Lessmann F, **Meinhardt J**, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Sellner L, Klünker A-C, Kuch L, Ruß F, Jenssen J (2017) Inter-rater and connection reliability of a complete whole-body connectome metastudy of the laboratory rat. Eingereicht.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Jennifer Meinhardt  
Geburtsdatum 10.07.1988  
Geburtsort Bochum

### Beruf

Ab 15.11.2017 Weiterbildungsassistentin in der evangelischen  
Lungenfachklinik, PGDiakonie, Berlin  
01.10.2016-30.06.2017 Weiterbildungsassistentin in der Psychiatrie und  
Psychotherapie, Unimedizin Rostock

### Studium

Seit 01.10.2016 Promotionsstudentin Humanmedizin, Universität Rostock  
10.2011-06.2016 Abschluss: Approbierte Ärztin  
Gesamtnote aller ärztlichen Prüfungen: 2,8  
Klinischer Abschnitt inklusive praktisches Jahr  
Universität Rostock  
10.2009-09.2011 Abschluss: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
Vorklinischer Abschnitt des Humanmedizin-Studiums  
Philipps-Universität Marburg

### Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Seit 09.2012 Das Konnektom des Cortex Cerebri der Ratte  
Betreuer: Professor Dr. med. O. Schmitt  
Institut für Anatomie, Universität Rostock

### Ausbildung

09.2008-09.2009 Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin  
Bergmannsheil – berufsgenossenschaftliches Universitätsklini-  
kum, Bochum  
(vorzeitige Beendigung aufgrund Zulassung zum Studium)

### Schule

06.2008 Abschluss: Abitur

## **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 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



## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. O. Schmitt für die wunderbare Betreuung und Unterstützung der letzten fünf Jahre und die unglaubliche Geduld, die er besitzt, bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. A. Wree danke ich für die notwendigen Rahmenbedingungen zur Realisierung dieser Arbeit.

Ebenso gebührt Herrn Dr. rer. hum. Dipl.-Math. P. Eipert für die freundliche Hilfe bei der Auswertung der Netzwerkanalyse großer Dank.

Zum Schluss danke ich meinem Ehemann, der Familie und Freunden, dass sie für mich immer eine große Stütze waren.