

Aus dem Institut für Anatomie

der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M. Kipp

Das Konnektom des Thalamus der Laborratte

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin

Universität Rostock

vorgelegt von

Felix Lessmann

Rostock, 2019

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Schmitt, Anatomie Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Prudlo Neurologie Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. Gustav Jirikowski Anatomie Universitätsklinikum Jena

Jahr der Einreichung: 2020

Jahr der Verteidigung: 2021



Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Konnektom.....	2
1.2 Tract-tracing.....	3
1.3 Nicht-Tracer basierte Methoden zur Erfassung von Konnektivitäten.....	5
1.4 Anatomische Feinstruktur der verschiedenen Regionen des Thalamus.....	6
1.4.1 Das Corpus geniculatum laterale des visuellen Systems	7
1.4.2 Der ventroposteriore Komplex des Thalamus	8
1.4.3 Der posteriore nucleus des Thalamus	9
1.4.4 Die ventroposteriore parvicelluläre Region	9
1.4.5 Medial geniculate Nucleus.....	9
1.4.6 Die ventral anterioren und ventral lateralen Nuclei	10
1.4.7 Der ventromediale Nucleus.....	10
1.4.8 Der mediodorsale Nucleus	10
1.4.9 Der submediale Nucleus	11
1.4.10 Die anterioren Nuclei.....	11
1.4.11 Die lateralen Nuclei	11
1.4.12 Die intralaminären Nuclei.....	11
1.4.13 Die midline Nuclei.....	12
1.4.14 Die reticulären Nuclei	13
1.5 Pathophysiologie.....	13
1.6 Fragestellungen.....	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Material	15
2.2 NeuroVIISAS.....	16
2.3 Literaturlauswertung	17
2.4 Tabellen	20

2.5	Regionenauswahl für Konnektivitätsanalysen	22
2.6	Konvention zur Bezeichnung von Hirnregionen	25
2.7	Visualisierung in Grafiken	25
2.8	Graphen und Netzwerke	28
3	Ergebnisse	32
3.1	Ausgewertete Publikationen	32
3.2	Neuroontologie des thalamischen Konnektoms	32
3.3	Konnektivitätsanalyse des T1-Netzwerkes	33
3.3.1	Konnektivitätsmatrizen	34
3.3.2	Eigenschaften der T1-Adjazenzmatrizen	35
3.3.3	Beobachtungshäufigkeit, Verifikation und Validität	39
3.3.4	Reziproke Verbindungsstrukturen	43
3.3.5	Die T1-Distanzmatrix	44
3.3.6	Die erweiterte Distanzmatrix	46
3.3.7	Connectivity Matching Matrix	47
3.3.8	Communicability Matrix	48
3.3.9	GTOM Matrix	49
3.3.10	Globale Konnektivitätsanalyse	50
3.3.11	Lokale Konnektivitätsanalyse	55
3.3.12	Motiv-Analyse	61
3.3.13	Zyklenanalyse	63
3.4	Unbekannte Verbindungen	64
3.5	Das extrinsische T2-Konnektom	65
3.5.1	Lokale Netzwerkeigenschaften des T2-Konnektoms	68
3.5.2	Motivanalyse des unilateralen extrinsischen T2-Konnektoms	72
3.5.3	Zyklenanalyse des unilateralen extrinsischen T2-Konnektoms	74
3.5.4	Thalamo-extrathalamische Konnektivität des T2-Konnektoms in der Untermengenanalyse	75
3.5.5	Rich club Analyse im unilateralen T2-Konnektom	77

3.5.6	SER und FHN Koaktivierungen im T2-Konnektom.....	78
3.5.7	Analyse von konnektionalen thalamischen Regionengruppen	81
3.5.8	Multidimensionale Skalierung (MDS) und selbstorganisierende Karten (SOM)	82
3.5.9	K-Cores des T2-Konnektoms	83
4	Diskussion	84
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	84
4.2	Kritische Betrachtung der Methodik.....	89
4.3	Kritische Betrachtung der Ergebnisse.....	93
4.4	Kritische Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen	95
4.5	Alleinstellungsmerkmale der Konnektomanalyse des Thalamus	96
4.6	Ausblick	96
4.7	Fazit und Beantwortung der Fragen dieser Arbeit	98
5	Literatur	100
6	Tabellenanhang	118
7	Abbildungsanhang	121
8	Thesen	131
	Publikationen.....	134
	Lebenslauf.....	135
	Erklärung.....	136
	Danksagung	137

Abkürzungsverzeichnis

7	<i>Facial nucleus</i>	AMV	<i>Anteromedial thalamic nucleus ventral part</i>
10	<i>Dorsal motor nucleus of vagus</i>	AON	<i>Anterior olfactory nucleus</i>
5SSC	<i>Trigeminal subnucleus caudalis</i>	APFMCx	<i>Ankle plantar flexion motor cortex</i>
A1	<i>A1 noradrenergic cells</i>	APir	<i>Amygdalopiriform transition area</i>
A36	<i>Ectorhinal cortex</i>	APTca	<i>Anterior pretectal nucleus caudal part</i>
A5	<i>A5 noradrenaline cells</i>	Arc	<i>Arcuate nucleus</i>
AA	<i>Anterior amygdaloid area</i>	AStr	<i>Amygdalostriatal transition area</i>
AB	<i>Accessory basal nucleus</i>	Au1	<i>Primary auditory cortex</i>
AcAM	<i>Accumbens nucleus anteromedial part</i>	AVDM	<i>Anteroventral thalamic nucleus dorso-medial part</i>
AcbC	<i>Accumbens nucleus core</i>	AVVL	<i>Anteroventral thalamic nucleus ventro-lateral part</i>
AcbM	<i>Medial accumbens</i>	Bar	<i>Barringtons nucleus</i>
AcbShl	<i>Lateral accumbens shell</i>	BLA	<i>Anterior basolateral nucleus</i>
AcbShm	<i>Medial accumbens shell</i>	BLP	<i>Posterior basolateral nucleus</i>
ACCL5	<i>Anterior cingulate cortex layer 5</i>	BLRP	<i>Basolateral nucleus rostral part</i>
ACCL6	<i>Anterior cingulate cortex layer 6</i>	BLV	<i>Ventral basolateral nucleus</i>
ACl	<i>Anterior part of the claustrum</i>	BMA	<i>Anterior basomedial nucleus</i>
Acl	<i>Lateral nucleus accumbens</i>	BMP	<i>Posterior basomedial nucleus</i>
ACo	<i>Anterior cortical amygdaloid nucleus</i>	BncA	<i>Basal nucleus anterior subdivision</i>
AD	<i>Anterodorsal thalamic nucleus</i>	BncV	<i>Basal nucleus ventral division</i>
ADFMCx	<i>Ankle dorsiflexion motor cortex</i>	BSeg	<i>Brachial segments</i>
AGIL3	<i>Lateral agranular prefrontal cortex layer 3</i>	BSTAM	<i>Bed nucleus of the stria terminalis anterior medial part</i>
AGIL5	<i>Lateral agranular prefrontal cortex layer 5</i>	BSTIA	<i>Bed nucleus of the stria terminalis intra-amygdaloid division</i>
AGIL6	<i>Lateral agranular prefrontal cortex layer 6</i>	BSTLV	<i>Bed nucleus of the stria terminalis lateral division ventral part</i>
AGlr	<i>Rostral part of lateral agranular prefrontal cortex</i>	BSTM	<i>Bed nucleus of the stria terminalis medial division</i>
AGmL1	<i>Medial agranular prefrontal cortex layer 1</i>	CA1v	<i>Field CA1 of hippocampus ventral part</i>
AGmL3	<i>Medial agranular prefrontal cortex layer 3</i>	cAGm	<i>Medial agranular prefrontal cortex caudal part</i>
AGmL5	<i>Medial agranular prefrontal cortex layer 5</i>	CCL1	<i>Cerebral cortex layer 1</i>
AGmL6	<i>Medial agranular prefrontal cortex layer 6</i>	CeLc	<i>Central part</i>
AHA	<i>Anterior hypothalamic area</i>	CeM	<i>Central amygdaloid nucleus medial division</i>
AHi	<i>Amygdalohippocampal area</i>	CERL	<i>Lateral cerebellar nucleus</i>
AHn	<i>Anterior hypothalamic nucleus</i>	CeV	<i>Central amygdaloid nucleus ventral part</i>
AIDL3	<i>Agranular insular cortex dorsal part layer 3</i>	Cg1c	<i>Cingulate cortex area 1 caudal part</i>
AIDSL	<i>Agranular insular cortex dorsal part superficial layers</i>	Cg1r	<i>Cingulate cortex area 1 rostral part</i>
AIL3	<i>Agranular insular cortex layer 3</i>	Cg2c	<i>Cingulate cortex area 2 caudal part</i>
AIL5	<i>Agranular insular cortex layer 5</i>	CGP	<i>Central gray pons part</i>
AIP	<i>Agranular insular cortex posterior part</i>	CL	<i>Centrolateral thalamic nucleus</i>
AIVjm	<i>Agranular insular cortex ventral part jaw movement area</i>	CLi	<i>Caudal linear nucleus of the raphe</i>
		CM	<i>Central medial thalamic nucleus</i>

CnF	<i>Cuneiforme nucleus</i>	Fr2C	<i>Frontal cortex area 2 caudal part</i>
CPuce	<i>Central striatum</i>	Fr2R	<i>Frontal cortex area 2 rostral part</i>
CPucl	<i>Caudate putamen caudolateral part</i>	FrALL5	<i>Frontal association cortex layer 5</i>
CPudl	<i>Dorsolateral striatum</i>	FS	<i>Fundus of the striatum</i>
CPudm	<i>Dorsomedial striatum</i>	GiA	<i>Gigantocellular reticular nucleus alpha part</i>
CPul	<i>Lateral striatum</i>	GIL3	<i>Granular insular cortex layer 3</i>
CPum	<i>Medial striatum</i>	GIL4	<i>Granular insular cortex layer 4</i>
CPup	<i>Posterior caudate putamen</i>	GIL6	<i>Granular insular cortex layer 6</i>
CPuvl	<i>Ventrolateral striatum</i>	GPc	<i>Caudal globus pallidus</i>
CPuvm	<i>Ventromedial striatum</i>	Gr	<i>Gracile nucleus principal part</i>
CS	<i>Superior central raphe nucleus</i>	HDB	<i>Nucleus of the horizontal limb of the diagonal band</i>
CS1BF	<i>Caudal whisker area</i>	HFMcx	<i>Hip flexion motor cortex</i>
Cu	<i>Cuneate nucleus</i>	HIPPd	<i>Dorsal hippocampus</i>
CVLM	<i>Caudal ventrolateral medulla</i>	HIPPv	<i>Ventral hippocampus</i>
DA	<i>Dorsal hypothalamic area</i>	IAM	<i>Interoanteromedial thalamic nucleus</i>
DACCL3	<i>Dorsal anterior cingulate cortex layer 3</i>	icHYPO	<i>Incerto hypothalamic area</i>
DCS	<i>Dorsocentral striatum</i>	ICN	<i>Interposed cerebellar nuclei</i>
DGI	<i>Dorsal granular insular cortex</i>	ICXca	<i>Insular cortex caudal part</i>
DI	<i>Dysgranular insular cortex</i>	IGL	<i>Intergeniculate leaf</i>
Dk	<i>Nucleus of Darkschewitsch</i>	ILL3	<i>Infralimbic cortex layer 3</i>
DLGI	<i>Dorsal geniculate nucleus lateral part</i>	ILL6	<i>Infralimbic cortex layer 6</i>
DLO	<i>Dorsolateral orbital cortex</i>	ILR	<i>Infralimbic cortex rostral part</i>
DLPAG	<i>Dorsolateral periaqueductal gray</i>	IMA	<i>Intramedullary thalamic area</i>
DLTN	<i>Dorsal tegmental nucleus lateral part</i>	IMD	<i>Intermediodorsal thalamic nucleus</i>
DMDM	<i>Dorsomedial hypothalamic nucleus dorsomedial part</i>	InC	<i>Interstitial nucleus of Cajal</i>
DMHy	<i>Dorsomedial hypothalamic nucleus</i>	InG	<i>Intermediate gray layer of the superior colliculus</i>
DMPAG	<i>Dorsomedial periaqueductal gray</i>	IO	<i>Inferior olive</i>
DMTg	<i>Dorsomedial tegmental area</i>	IP	<i>Interpeduncular nucleus</i>
DP	<i>Dorsal peduncular cortex</i>	IPACM	<i>Interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure medial part</i>
DPAG	<i>Dorsal periaqueductal gray</i>	IRt	<i>Intermediate reticular nucleus</i>
DpG	<i>Deep gray layer of the superior colliculus</i>	JDM	<i>Lateral hypothalamic area juxtadorsomedial region</i>
DPGi	<i>Dorsal paragigantocellular nucleus</i>	JMCx	<i>Jaw movement motor cortex</i>
DpMe	<i>Deep mesencephalic nucleus</i>	JPVC	<i>Juxtaparaventricular part caudal [Lateral hypothalamic area [Preoptic anterior region]]</i>
DRC	<i>Dorsal raphe nucleus caudal part</i>	JPVR	<i>Juxtaparaventricular part rostral [Lateral hypothalamic area [Preoptic anterior region]]</i>
DRD	<i>Dorsal raphe nucleus dorsal part</i>	KF	<i>Koelliker Fuse nucleus</i>
DRdm	<i>Dorsal raphe nucleus dorsomedial subdivision</i>	LaDL	<i>Dorsolateral part of the lateral nucleus</i>
DRlw	<i>Dorsal raphe nucleus lateral wing</i>	LaVL	<i>Ventrolateral part of the lateral nucleus</i>
DRr	<i>Dorsal raphe nucleus rostral part</i>	LaVM	<i>Ventromedial part of the lateral nucleus</i>
DRV	<i>Dorsal raphe nucleus ventral part</i>	LCRo	<i>Locus coeruleus rostral part</i>
DRVL	<i>Dorsal raphe nucleus ventrolateral part</i>	LDDM	<i>Laterodorsal thalamic nucleus dorsomedial part</i>
ECIC	<i>External cortex of the inferior colliculus</i>	LDTg	<i>Laterodorsal tegmental nucleus</i>
EnN	<i>Endopiriform system</i>		
Eth	<i>Ethmoid thalamic nucleus</i>		
EW	<i>Edinger Westphal nucleus</i>		
F	<i>Nucleus of the fields of Forel</i>		
FP	<i>Frontal polar cortex</i>		
Fr1	<i>Frontal cortex area 1</i>		

LDVL	<i>Laterodorsal thalamic nucleus ventrolateral part</i>	MMnm	<i>Medial mammillary nucleus median part</i>
LEnt	<i>Lateral entorhinal cortex</i>	MMNp	<i>Medial mammillary nucleus posterior part</i>
LGd	<i>Dorsal part of the lateral geniculate complex</i>	MnPO	<i>Median preoptic nucleus</i>
LGP	<i>Lateral globus pallidus</i>	MO	<i>Medial orbital cortex</i>
LGv	<i>Ventral part of the lateral geniculate complex</i>	MPA	<i>Medial preoptic area</i>
LHAjvd	<i>Lateral hypothalamic area motor related juxtaventromedial region dorsal zone</i>	MPBE	<i>Medial parabrachial nucleus external part</i>
LHAjvv	<i>Lateral hypothalamic area motor related juxtaventromedial region ventral zone</i>	MPO	<i>Medial preoptic nucleus</i>
LHbL	<i>Lateral habenular nucleus lateral part</i>	MPT	<i>Medial pretectal nucleus</i>
LHbM	<i>Lateral habenular nucleus medial part</i>	MS	<i>Medial septal nucleus</i>
LM	<i>Lateral mammillary nucleus</i>	mSC	<i>Superior colliculus medial part</i>
LO	<i>Lateral orbital cortex</i>	MVeP	<i>Medial vestibular nucleus caudal part</i>
LPAG	<i>Lateral periaqueductal gray</i>	Nic	<i>Nucleus incertus pars compacta</i>
LPBE	<i>Lateral parabrachial nucleus external part</i>	Nid	<i>Nucleus incertus pars dissipata</i>
LPBI	<i>Lateral parabrachial nucleus internal part</i>	Op	<i>Optic nerve layer of the superior colliculus</i>
LPGi	<i>Lateral paragigantocellular nucleus</i>	OPC	<i>Oval paracentral thalamic nucleus</i>
LPLC	<i>Lateral posterior thalamic nucleus laterocaudal part</i>	OPT	<i>Olivary pretectal nucleus</i>
LPLR	<i>Lateral posterior thalamic nucleus laterorostral part</i>	Pa	<i>Paraventricular hypothalamic nucleus</i>
LPMC	<i>Lateral posterior thalamic nucleus mediocaudal part</i>	Pa5	<i>Paratrigeminal nucleus</i>
LPMR	<i>Lateral posterior thalamic nucleus mediorostral part</i>	PAGRL	<i>Periaqueductal gray rostralateral part</i>
LPO	<i>Lateral preoptic area</i>	PAGroe	<i>Periaqueductal gray rostrocaudal extent</i>
LRt	<i>Lateral reticular nucleus</i>	PAGvlc	<i>Ventrolateral periaqueductal gray caudal part</i>
LSeg	<i>Lumbar segments</i>	PAGvlr	<i>Ventrolateral periaqueductal gray rostral part</i>
LSI	<i>Lateral septal nucleus intermediate part</i>	PaMP	<i>Paraventricular hypothalamic nucleus medial parvicellular part [Periventricular zone anterior region]</i>
LSV	<i>Lateral septal nucleus ventral part</i>	Par1	<i>Parietal cortex area 1</i>
LVe	<i>Lateral vestibular nucleus</i>	PaS	<i>Parasubiculum</i>
MDC	<i>Mediodorsal thalamic nucleus central part</i>	PBD	<i>Parabrachial nucleus dorsal part</i>
MdDd	<i>Medullary reticular nucleus dorsal part</i>	PBeDL	<i>Parabrachial nucleus external division lateral part</i>
MDL	<i>Mediodorsal thalamic nucleus lateral part</i>	PBeDM	<i>Parabrachial nucleus external division medial part</i>
MDM	<i>Mediodorsal thalamic nucleus medial part</i>	PBP	<i>Parabrachial pigmented nucleus</i>
MdV	<i>Medullary reticular nucleus ventral part</i>	PBV	<i>Parabrachial nucleus ventral part</i>
Me	<i>Medial amygdaloid nucleus</i>	PBveLa	<i>Parabrachial nucleus ventrolateral part</i>
Me5	<i>Mesencephalic trigeminal nucleus</i>	PC	<i>Paracentral thalamic nucleus</i>
MEnt-LyL5	<i>Medial entorhinal cortex layer 5</i>	PCC	<i>Posterior cingulate cortex</i>
MGM	<i>Medial geniculate nucleus medial part</i>	PCom	<i>Nucleus of the posterior commissure</i>
MHb	<i>Medial habenular nucleus</i>	PCRt	<i>Parvicellular reticular nucleus</i>
ML	<i>Medial mammillary nucleus lateral part</i>	PeF	<i>Perifornical nucleus</i>
MM	<i>Medial mammillary nucleus medial part</i>	PePa	<i>Peripallidal region</i>
		PF	<i>Parafascicular thalamic nucleus</i>
		PFCdm	<i>Prefrontal cortex dorsomedial part</i>
		PFCL5	<i>Prefrontal cortex layer 5</i>
		PFCL6	<i>Prefrontal cortex layer 6</i>

PFx	<i>Lateral hypothalamic area perifornical part</i>	PVA	<i>Paraventricular thalamic nucleus anterior part</i>
PHA	<i>Posterior hypothalamic area</i>	PVG	<i>Periventricular gray matter</i>
PHCa	<i>Posterior hypothalamic nucleus caudal part</i>	PVP	<i>Paraventricular thalamic nucleus posterior part</i>
PHRo	<i>Posterior hypothalamic nucleus rostral part</i>	rAGm	<i>Medial agranular prefrontal cortex rostral part</i>
PIL	<i>Posterior intralaminar thalamic nucleus</i>	RAIC	<i>Agranular insular cortex rostral part</i>
Pir	<i>Piriform cortex</i>	RCh	<i>Retrochiasmatic area</i>
PL	<i>Paralemniscal nucleus</i>	RCI	<i>Rostral part of claustrum</i>
PLCo	<i>Posterolateral cortical nucleus</i>	Re	<i>Reuniens thalamic nucleus</i>
PLi	<i>Posterior limitans thalamic nucleus</i>	RET	<i>Retina</i>
PMD	<i>Premammillary nucleus dorsal part</i>	RFm	<i>Medial reticular formation</i>
PMV	<i>Premammillary nucleus ventral part</i>	RFMA	<i>Rostral forelimb motor area</i>
PNC	<i>Pontine reticular nucleus caudal part</i>	Rh	<i>Rhomboid thalamic nucleus</i>
PnOC	<i>Pontine reticular nucleus oral part central part</i>	RIP	<i>Raphe interpositus nucleus</i>
PnOd	<i>Pontine reticular nucleus oral part dorsal part</i>	RLi	<i>Rostral linear nucleus of the raphe</i>
PnR	<i>Pontine raphe nucleus</i>	RMg	<i>Raphe magnus nucleus</i>
PoAGm	<i>Posterior part of the medial agranular prefrontal cortex</i>	ROb	<i>Raphe obscurus nucleus</i>
PoMG	<i>Pontomesencephalic gray</i>	RPa	<i>Raphe pallidus nucleus</i>
PoMn	<i>Posteromedian thalamic nucleus</i>	RR	<i>Retrorubral nucleus</i>
POR	<i>Postrhinal cortex</i>	RRE	<i>Retroreuniens area</i>
Post	<i>Postsubiculum</i>	RRF	<i>A8 dopamine cells retrorubral group</i>
PoT	<i>Posterior thalamic nuclear group triangular part</i>	RS1BF	<i>Rostral whisker area</i>
PP	<i>Peripeduncular nucleus</i>	RSA	<i>Retrosplenial agranular cortex</i>
PPN	<i>Peduncularpontine nucleus</i>	RSd	<i>Retrosplenial dorsal</i>
PPNC	<i>Pedunculopontine tegmental nucleus pars compacta</i>	RSdysC	<i>Caudal part of the retrosplenial dysgranular cortex</i>
PPT	<i>Posterior pretectal nucleus</i>	RSdysmrc	<i>Midrostromcaudal part of the retrosplenial dysgranular cortex</i>
Pr	<i>Prepositus nucleus</i>	RSdysRo	<i>Retrosplenial dysgranular cortex rostral part</i>
Pr5	<i>Principal sensory trigeminal nucleus</i>	RSGc	<i>Retrosplenial granular cortex c region</i>
PrC	<i>Precommissural nucleus</i>	RSGr	<i>Retrosplenial granular cortex rostral part</i>
PRha	<i>Perirhinal cortex anterior portion</i>	RSPv	<i>Retrosplenial ventral part</i>
PRhd	<i>Perirhinal cortex dorsal portion</i>	Rtc	<i>Reticular thalamic nucleus caudal part</i>
PrLdL6	<i>Prelimbic cortex dorsal part layer 6</i>	Rtm	<i>Reticular thalamic nucleus medial part</i>
PrLL3	<i>Prelimbic cortex layer 3</i>	RtrD	<i>Dorsal part of reticular thalamic nucleus rostral part</i>
PrLL5	<i>Prelimbic cortex layer 5</i>	RtV	<i>Reticular thalamic nucleus ventral part</i>
PrLL6	<i>Prelimbic cortex layer 6</i>	Rtvm	<i>Reticular thalamic nucleus ventromedial part</i>
PrLr	<i>Prelimbic cortex rostral part</i>	RVLM	<i>Rostral ventrolateral medulla</i>
PrLv	<i>Prelimbic cortex ventral part</i>	S1BF4	<i>Primary somatosensory cortex barrel field layer 4</i>
PRNtr	<i>Taste related region of the pontine reticular nucleus</i>	S1BF5	<i>Primary somatosensory cortex barrel field layer 5</i>
PrSDL	<i>Presubiculum deep layers</i>	S1BF6	<i>Primary somatosensory cortex barrel field layer 6</i>
PrSL1	<i>Presubiculum layer 1</i>	S1FP	<i>Primary somatosensory cortex forelimb region forepaw</i>
PrSL3	<i>Presubiculum layer 3</i>		
PSeg	<i>Prebrachial segments</i>		
PSTh	<i>Parasubthalamic nucleus</i>		
PT	<i>Paratenial thalamic nucleus</i>		

S1FR	<i>Primary somatosensory cortex face region</i>	SuG	<i>Superficial gray layer of the superior colliculus</i>
S1HL	<i>Primary somatosensory cortex hindlimb region</i>	SuMM	<i>Supramammillar nucleus medial part</i>
S1L1	<i>Primary somatosensory cortex layer 1</i>	SuPa	<i>Subpallidal region</i>
S1L4	<i>Primary somatosensory cortex layer 4</i>	SuVe	<i>Superior vestibular nucleus</i>
S1L5	<i>Primary somatosensory cortex layer 5</i>	Sv	<i>Subiculum ventral part</i>
S1L6	<i>Primary somatosensory cortex layer 6</i>	Te2D	<i>Temporal association area 2 dorsal part</i>
S1r	<i>Primary somatosensory cortex rostral part</i>	Te3	<i>Temporal association area 3</i>
S1Tr	<i>Primary somatosensory cortex trunk region</i>	Tev	<i>Ventral temporal association cortex</i>
S2L5	<i>Secondary somatosensory cortex layer 5</i>	TGAC	<i>Central tegmental field</i>
S2L6	<i>Secondary somatosensory cortex layer 6</i>	TSegLo	<i>Lower thoracic spinal cord</i>
SChd	<i>Suprachiasmatic nucleus dorsal division</i>	TSegUp	<i>Upper thoracic spinal cord</i>
SCL	<i>Superior colliculus lateral part</i>	TT	<i>Tenia tecta</i>
Sd	<i>Subiculum dorsal part</i>	TuM	<i>Tuberomammillary nucleus</i>
SFi	<i>Septofimbrial nucleus</i>	V1L1	<i>Primary visual cortex layer 1</i>
SFO	<i>Subfornical organ</i>	V1L6	<i>Primary visual cortex layer 6</i>
SG	<i>Suprageniculate thalamic nucleus</i>	V2L	<i>Secondary visual cortex lateral area</i>
sgPFC	<i>Prefrontal cortex supragenual part</i>	V2M	<i>Secondary visual cortex medial area</i>
SID	<i>Substantia innominata dorsal part</i>	VA	<i>Ventro anterior thalamic nucleus</i>
SM	<i>Nucleus of the stria medullaris</i>	VACCL3	<i>Ventral anterior cingulate cortex layer 3</i>
SNL	<i>Substantia nigra lateral part</i>	VDB	<i>Nucleus of the vertical limb of the diagonal band</i>
SNRDL	<i>Substantia nigra reticular part dorsolateral tier</i>	VISM	<i>Medial extrastriate cortex</i>
SNRm	<i>Substantia nigra reticular part medial tier</i>	VISxL	<i>Lateral extrastriate cortex</i>
SNRv	<i>Substantia nigra reticular part ventral subdivision</i>	VL	<i>Ventrolateral thalamic nucleus</i>
SO	<i>Supraoptic nucleus [Supraoptic region]</i>	VLGPC	<i>Ventral lateral geniculate nucleus parvicellular part</i>
Sol	<i>Nucleus of the solitary tract</i>	VLOL3	<i>Ventrolateral orbital area layer 3</i>
Sp5CaL1	<i>Spinal trigeminal nucleus caudal part layer 1</i>	VLPO	<i>Ventrolateral preoptic nucleus</i>
Sp5CaL2	<i>Spinal trigeminal nucleus caudal part layer 2</i>	VLTg	<i>Ventrolateral tegmental area</i>
Sp5CaL3	<i>Spinal trigeminal nucleus caudal part layer 3</i>	VM	<i>Ventromedial thalamic nucleus</i>
Sp5I	<i>Spinal trigeminal nucleus interpolar part</i>	VMHC	<i>Ventromedial hypothalamic nucleus central part</i>
Sp5O	<i>Spinal trigeminal nucleus oral part</i>	VMHDM	<i>Ventromedial hypothalamic nucleus dorsomedial part</i>
SPFr	<i>Subparafascicular thalamic nucleus rostral part</i>	VMHVL	<i>Ventromedial hypothalamic nucleus ventrolateral part</i>
SPTg	<i>Subpeduncular tegmental nucleus</i>	vmPFC	<i>Ventral medial prefrontal cortex</i>
SpVe	<i>Spinal vestibular nucleus</i>	VO	<i>Ventral orbital cortex</i>
SRD	<i>Subnucleus reticularis dorsalis</i>	VPAG	<i>Ventral periaqueductal gray</i>
SSeg	<i>Sacral segments</i>	VPc	<i>Ventral pallidum caudal part</i>
SThM	<i>Subthalamic nucleus medial part</i>	VPL	<i>Ventral posterolateral thalamic nucleus</i>
Su3	<i>Supraoculomotor periaqueductal gray</i>	VPlp	<i>Ventral pallidum lateral part</i>
SubC	<i>Subcoeruleus nucleus</i>	VPM	<i>Ventral posteromedial thalamic nucleus</i>
SubD	<i>Submedius thalamic nucleus dorsal part</i>	VPPC	<i>Ventral posterior thalamic nucleus parvicellular part</i>
SubV	<i>Submedius thalamic nucleus ventral part</i>	VRe	<i>Ventral reuniens thalamic nucleus</i>
		VTA	<i>Ventral tegmental area A10</i>
		VTg	<i>Ventral tegmental nucleus</i>
		WMCxS	<i>Whisker motor cortex subfields</i>
		ZIC	<i>Zona incerta caudal part</i>

ZID *Zona incerta dorsal part*
ZIm *Zona incerta medial part*
ZIR *Zona incerta rostral part*

ZIV *Zona incerta ventral part*

1 Einleitung

Das Wort Thalamus (von griech. θάλαμος *thálamos*) bedeutet so viel wie „Schlafgemach“ oder „innere Kammer“ im wörtlichen Sinne. Das erste Mal wurde der Begriff „Thalamus“ im anatomischen Zusammenhang im 2. Jahrhundert nach Christus von dem griechischen Wissenschaftler Galen gebraucht, der den Begriff auf eine *große dienzephalische Masse* bezog. Es wird angenommen, dass er sich auf das Corpus geniculatum laterale bezog, als er den Tractus opticus präparierte. So beschrieb er den „Thalamus“ als eine „Kammer der Ventrikel einzig für die optischen Nerven gemacht“. Hieraus lässt sich die Herkunft des Wortes „Thalamus – der Kammer“ herleiten (Jones 2007). Die erste dokumentierte Operation am Gebiet des Thalamus am Menschen, war eine Thalamotomie. Als eine Alternative zu einer Leukotomie als Behandlung einer Depression, Schizophrenie oder panischen Angststörung, wurde der Nucleus mediodorsalis entfernt (Spiegel et al. 1947, Spiegel et al. 1956, Baudoin und Puech 1949, Freeman und Watts 1950). Später folgten dann auch die Entfernung des Nucleus ventralis anterior und Nuclei anteriores vor allem zur Behandlung von Psychosen, sowie die Entfernung des Nucleus centralis zur Behandlung von impulsivem, aggressivem Verhalten (Andy 1970). Man ging davon aus, dass die Entfernung thalamischer Anteile dazu beiträgt, Schmerzen und motorische Funktionsstörungen zu lindern. Zwischen 1960 und 1970 wurden in den Vereinigten Staaten mehr als 140.000 stereotaktische Gehirn Operationen vorgenommen, die in der Mehrheit den Thalamus betrafen (Nashold 1970). Mit der Einführung von L-DOPA Anfang der 1970er Jahre, rückte die Thalamotomie zusehends, zumindest zur Behandlung der Parkinson Erkrankung, in den Hintergrund. Heute ist die neurochirurgische Behandlung des Thalamus eher als obsolet anzusehen.

Der Thalamus ist eine Struktur des Dienzephalons und macht dessen größten Anteil aus. Er hat seinen Sitz zwischen dem zerebralen Kortex rostral und dem Hirnstamm kaudal. Das Dienzephalon besteht aus verschiedenen Zellgruppen, die sich wie folgt einteilen lassen: Epithalamus, dorsaler Thalamus, ventraler Thalamus und Hypothalamus. Alternativ findet sich in der Literatur auch die Einteilung in Thalamus, womit gemeinhin der dorsale Thalamus gemeint ist und Prethalamus der dem ventralen Thalamus entspricht. Der Thalamus wird als das finale Relais für intrinsische und extrinsische die zum Kortex hin oder von ihm weg geleitet werden, angesehen. Hierbei lassen sich die einzelnen thalamischen Kerne zunächst in zwei Untergruppen unterteilen – spezifische und unspezifische Kerne. Unterscheidungsmerkmale sind beispielsweise der Informationsinhalt, der den Kortex erreicht, die Selektion des Inputs, sowie die verschiedene Organisation der thalamischen Projektionen hin zum Kortex. Die spezifischen Kerne des Thalamus können wiederum in drei weitere Untergruppen unterteilt werden. Man unterscheidet motorische, sensorische und assoziative Kerne. Die unspezifischen Kerne des Thalamus werden in die midline- und intralaminaren Kerne unterteilt. Trotz des umfangreichen Wissens über Strukturen und partielle Funktionen der verschiedenen thalamischen Kerngebiete

sind genauere Mechanismen wie z.B. die des sog. Sensorischen Gatings (d.h. bei der Verarbeitung eines bestimmten Reizes wird die Prozessierung weiterer, für eine jeweilige Aufgabe irrelevanten Reize, unterdrückt) zum Kortex, aber auch die modulatorischen Funktionen durch die unspezifischen Thalamuskern weitgehend ungeklärt (Paxinos 2004).

1.1 Konnektom

Ein Konnektom umspannt die Gesamtheit der neuronalen Verbindungen eines aus Neuronen bestehenden Systems. Solche Konnektome finden sich sowohl bei Nervennetzen (Nesseltiere), strangförmigen Nervensystemen (Fadenwürmer) (Sohn et al. 2011, Varshney et al. 2011, White et al. 1986a), Strickleiternervensysteme (Gliederfüßler), als auch die Nervensysteme von Kopffüßlern und Wirbeltieren. Durch ein Konnektom können auch funktionelle oder strukturelle Teilsysteme eines kompletten Nervensystems beschrieben werden, wie zum Beispiel der Thalamus.

Solche Konnektome beziehungsweise Konnektivitäten zwischen Nervenzellen, werden in Übersichtspublikationen (Felleman und van Essen 1991b), sowie Monographien (Squire 2008) häufig verallgemeinert in Form von Blockschaltbildern funktionell interpretiert.

Seit 1940 wurde die Organisation von neuronalen Verbindungen zwischen Nervenzellpopulationen von, und beschrieben, geordnet und visualisiert (Bailey et al. 1940, Bailey und Bonin 1951). (Young 1992) analysierte neuronale Netzwerk Daten erstmals auch statistisch.

Eingeführt wurde der Begriff *Konnektom* von Patrick Hagmann (Hagmann 2005) und Oalf Sporns (Sporns 2011b) im Jahr 2005. Dieser Begriff fand in Zusammenhang mit anderen omics-Begriffen wie Proteom und Genom seinen Einzug in die wissenschaftlichen Fachzeitschriften. Mit diesem Begriff sollte aufgezeigt werden, dass Konnektivitäten zwischen den einzelnen Gebieten des Nervensystems systematisch erfasst und analysiert werden können und damit Beziehungen zwischen neuronalen Regionen und Interaktionen als eine Gesamtheit betrachtet werden können. Das Forschungsgebiet der Konnektomik, welches es nunmehr seit mehr als 20 Jahren gibt, beschäftigt sich mit den Strukturen, den Funktionen und der Dynamik realer neurobiologischer Netzwerke (Reijneveld et al. 2007).

Aktuelle Forschungsrichtungen die Konnektome untersuchen, lassen sich in drei Gebiete aufteilen. Zum einen existiert das Verfahren der methodischen Konnektomforschung, bei dem hauptsächlich graphenanalytische und statistische Verfahren angewendet werden (Community detection) (Kaiser 2011, Sporns 2011b, Sporns 2011a, Rubinov und Sporns 2010). Zum anderen gibt es die neuroanatomische Forschung, welche durch Anwendung multipler Tracing-Methoden Daten zur Erstellung eines Konnektoms generiert (Swanson 2000, Thompson und Swanson 2010). Die dritte Methode zur Darstellung von Konnektivitätsdaten ist die neuroinformatische Methode. Hier werden Schnittstellen, Visualisierungsmöglichkeiten und Methoden des dynamischen Datenaustauschs untersucht (Stephan et al. 2001, Gerhard et al. 2011, Schmitt und Eipert 2012). Dabei sind in den letzten Jahren zahlreiche Projekte zu diesem Thema etabliert worden. Einige dieser Projekte sind im Folgenden aufgeführt: Human Connectome Project

(<http://www.humanconnectomeproject.org>), *ConnectomeViewer* (<http://connectomeviewer.org/viewer>), *NIH Human Connectome Project RFA* (<http://humanconnectome.org/>), *Brain Connectivity Toolbox* (<http://www.indiana.edu/~cortex/connectivity.html>), *Wormatlas Project* (<http://www.wormatlas.org/>) und *CoCoMac* (<http://www.cocomac.org/cocodat/>).

Bei Konnektomen unterscheidet man drei verschiedene Betrachtungsebenen (Levels) (Leergaard et al. 2012). Die kleinste Ebene ist die Mikroskala, auf welcher sich Synapsen und einzelne zelluläre Konnektivitäten darstellen lassen. Die nächst höhere Ebene, ist die Mesoskala, auf der neuronale Schaltkreise, wie zum Beispiel die Interneuron-Projektionsneuron Schaltkreise des Neokortex, betrachtet werden können. Die letzte und höhere Ebene ist die Makroskala. Ihr Vorteil liegt darin, dass größere Faserbahnen auch mit nicht invasiven Methoden in vivo dargestellt werden können (Johansen-Berg und Behrens 2009).

Das Konnektom, das in der vorliegenden Dissertation erarbeitet und analysiert wird, befindet sich auf der Makroskalen-Ebene.

1.2 Tract-tracing

Publizierte Tract-tracing Experimente bilden die Grundlage für die Erzeugung von Konnektomen. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation werden ausschließlich schon publizierte Tract-tracing Experimente ausgewertet. Mit Hilfe einer retrospektiven Metastudie wurden Tract-tracing Experimente ausgewertet, welche an gesunden Laborratten durchgeführt worden sind. In diesem Zusammenhang wird unter „Auswertung“, verstanden, dass die Publikationen, in denen Tract-tracing Experimente beschrieben wurden sehr genau und kritisch gelesen wurden. Dabei wurden, die Beschreibungen von neuronalen Verbindungen aus dem Text, den Tabellen und den Abbildungen selektiv erfasst und in Spreadsheet Tabellen übertragen. Des Weiteren wurden Informationen zu dem experimentellen Vorgehen systematisch herausgelesen und den neuronalen Verbindungen zugeordnet. Die elementare Information der erfassten neuronalen Verbindungen sind die Ursprünge (sources) und die Ziele (targets).

In den meisten Untersuchungen wurden die Ratten einer immer gleichen Versuchsdurchführung unterzogen. Es wurde eine anatomische Struktur, entweder im Gehirn der Ratte oder auch in der Peripherie, lokalisiert und ein Tracer injiziert. Sogenannte neuronale Tracer sind Moleküle, die meist in Axonen mittels axonalen Transport befördert werden (Tabelle 13 im Anhang). So können sie anterograd in Richtung der terminalen Synapse, oder retrograd, also in die entgegengesetzte Richtung transportiert werden. Wenn diese Eigenschaften erfüllt sind, kann man nach Injektion eines Tracers, nach einer bestimmten Zeit diesen Tracer in mit der Ausgangsstruktur verbundenen anderen Gebieten des zentralen Nervensystems nachweisen.

Des Weiteren existieren auch Tracer, die sowohl die Eigenschaft des anterograden, sowie auch die Eigenschaft des retrograden Transportes innehaben. Sie werden als bilaterale Tracer bezeichnet. Über radioaktiv markierte Aminosäuren und deren radioaktiven Zerfall (Autoradiographie) oder über optische nachweisbare Tracer beziehungsweise über den Nachweis seiner

spezifischen farbigen oder fluoreszierenden Reaktionsprodukte (Zaborsky et al. 2006), kann der Nachweis von Tracern oder deren Reaktionsprodukte erfolgen. Ein unerlässliches Merkmal der Anwendung von Tracern ist, ob Perikaryen (Ursprünge) oder axonale Terminalen (Ziele) dargestellt werden, woraus dann die Richtung einer neuronalen Verbindung abgeleitet wird. Im Prinzip müssen die eingesetzten Tracer nicht alle richtungsspezifisch sein wie z.B. WGA, welches bilateral zum Perikaryon und entgegengesetzt zu den Axonterminalen transportiert wird. Bei der Interpretation der Befunde, muss jedoch eine Beziehung zwischen Injektionsort des Tracers und die Form des histologischen Tracer Nachweises hergestellt werden. Dabei müssen Regionen erkannt und benannt werden, die Perikaryen oder axonale Terminalen oder beides gleichzeitig aufweisen wie es bei reziproken Verbindungen vorkommt.

Durch gut visualisierbare Tracer-Nachweise kann eine relativ eindeutige Beschreibung der Ursprünge beziehungsweise der Regionen gemacht werden, in welche sich die Somata und axonalen Terminalen erstrecken. Dies lässt sich auch als ein indirekter Nachweis für die Ausbreitungsrichtung von Aktionspotentialen entlang der untersuchten Axone interpretieren. Daraus resultierend, kann man diese Richtungsspezifität, als orientierte Verbindung bezeichnen, wodurch sich dieses Verfahren von MRI basierter Diffusionsbildgebung (DTI) abgrenzt. Der Unterschied zwischen dem beschriebenen Verfahren des Tract-tracing und anderen Verfahren besteht darin, dass die DTI-Methoden zwar auch neuronale Verbindungen zwischen zwei oder mehreren zentralnervösen Strukturen nachweisen, es aber keinen direkten oder indirekten Hinweis über die Richtung der physiologischen Ausbreitung der Aktionspotentiale gibt.

Die Tracersubstanzen können in physiologische und physikochemische Tracer unterteilt werden. Tracer, die zur physiologischen Gruppe zählen, werden von lebenden Neuronen absorbiert und transportiert. Die Gruppe der physiologischen Tracer wird für das neuronale Tract-tracing überwiegend verwendet. Daher wurden die in den Publikationen beschriebenen Konnektivitätsbefunde, hauptsächlich in dieser Arbeit analysiert wie z.B. PHA-L, WGA, HRP u.a. (Philipp 2012). Zur zweiten Gruppe der physikochemischen Tracer basierten Techniken gehören u.a. die Golgi-Silber-Methode und die Diffusion von Farbstoffen entlang von Zytomembranen (DiI).

Der Aufnahmeweg des Tracers ist ein weiteres Merkmal, wodurch sich die verschiedenen Tracer unterscheiden und charakterisieren lassen. Zum einen kann der Tracer durch aktiven Transport über die Axone oder Dendriten in die Zelle aufgenommen werden. Tracer, welche mittels Rezeptor-vermittelter-Aufnahme absorbiert werden, sind jene, die am effizientesten aufgenommen werden. Folglich sind bei dieser Methode die geringsten Tracer-Konzentrationen (1-5%) nötig. Zum anderen besteht die Möglichkeit der vesikulären Aufnahme, die vor allem bei der Überbrückung längerer interzellulärer Distanzen einen Vorteil mit sich bringt. Die passive Aufnahme des Tracers und deren Effizienz hängt von dem lokalen Konzentrationsgradienten und der Permeabilität der zu überwindenden Membran ab. Eine weitere Möglichkeit zur Aufnahme eines Tracers ist die intrazelluläre Injektion. Diese erfordert einerseits großes Geschick und viel

Erfahrung, liefert andererseits aber auch sehr spezifische Ergebnisse. Diese Methode eignet sich vor allem zur Darstellung der Zellmorphologie (Köbber et al. 2000).

1.3 Nicht-Tracer basierte Methoden zur Erfassung von Konnektivitäten

Wie bereits erwähnt, gibt es weitere Methoden, mit denen man eine Konnektivität nachweisen kann, die aber ohne Tracer funktionieren. Im Folgenden möchte ich acht dieser Methoden vorstellen. Es handelt sich um postläsionale Degeneration, Strychnin-Neuronographie, digitale Polarisationsmikroskopie, knife-edge scanning microscopy, Laserscanning-Photostimulation, Brainbow, Virus basierte Tract-tracing, diffusionsgewichtete Kernspintomographie und Traktographie. Aus diesen Daten lassen sich lediglich nicht-orientierte Konnektome erstellen.

Postläsionale Degenerationsstudien funktionieren im Allgemeinen mit dem Nachweis von selektiver Silberimprägnation (Fink und Heimer 1967, Nauta und Gyax 1954).

Der Wirkmechanismus von Strychnin liegt in einer Antagonisierung von Glycin und GABA_A-Rezeptoren (Klee et al. 1992). Daraus resultiert eine epileptiforme Aktivität, die sich durch die Disinhibition lokaler neuronaler Erregungen erklären lässt. Der Nachteil der Strychnin-Neuronographie (Barenne und McCulloch 1939) ist, dass Strychnin selbst polysynaptisch wirksam ist, sich also die Erfassung der strukturellen Konnektivität als relativ unpräzise herausgestellt hat (Stephan 2004).

Zur hochauflösenden Darstellung von dickeren Nervenfasern, eignet sich die digitale Polarisationsmikroskopie (Axer et al. 2011). Diese Methode ermöglicht es, Hirnschnitte von circa 100 µm Dicke über größere Gebiete hinweg zu erfassen (Palm et al. 2010). Auch für diese Methode der Kenntlichmachung von Nervenfasern gilt, dass sie nicht für die Erstellung von Konnektomen dienlich ist, da auch hier die physiologische Ausbreitung und Richtung der Aktionspotentiale einer oder mehrerer Nervenzellen nicht nachgewiesen werden kann.

Im Gegensatz zu dem eben beschriebenen Verfahren, ist das Folgende für sehr dünne Schnittpräparate geeignet. Mit Hilfe der KESM (knife-edge scanning microscopy) können Schnitte von circa 50 nm hochauflösend dargestellt werden, sodass Faserverläufe rekonstruiert werden können. Dieses Verfahren kann zur Generierung von Konnektomen verwendet werden. Ein Projekt, welches sich genau damit befasst, ist das ALTUM-Projekt (Hayworth et al. 2006) (http://www.mcb.harvard.edu/lichtman/ATLUM/ATLUM_web.htm). Bei dieser Methode gibt es allerdings bisher noch ungelöste Probleme, wie zum Beispiel die räumliche Beziehung zwischen Axon- und Dendriten Schnitten, die nach einem nötigen Klängenwechsel zwangsläufig entstehen. Erst wenn Probleme dieser Art behoben sind, kann diese Methode zur Darstellung von Konnektomen beitragen.

Zur Echtzeit-Visualisierung und Untersuchung von lokalen Schaltkreisen, kann die Laserscanning-Photostimulation (Farber und Grinvald 1983, Callaway und Katz 1993) in Betracht gezogen werden. In der Echtzeit-Visualisierung können Axonverzweigungen, sowie Dendritenbäume dargestellt werden. Diese Methode ist jedoch für diese Arbeit nicht von Relevanz, da

nur lokale Schaltkreise visualisiert werden können. Größere Konnektome und Verbindungen mehrerer Neuronenpopulationen in weiter entfernten Bereichen des Gehirns können hiermit nicht detektiert werden.

Des Weiteren kann man zur Sichtbarmachung von lokalen Schaltkreisen das rekombinante Brainbow Transgen Cre/Iox-Modell heranziehen. Diese Methode ermöglicht es, bei transgenen Mäusen mit der kombinatorischen Anwendung verschiedener Varianten der green fluorescent proteins (GFP), sogenannte XFPs verschiedene Neuronentypen in unterschiedlichen Farben darzustellen. Auch hier kann die Konnektivität zwischen weiter entfernten Neuronenpopulationen nicht sichtbar gemacht werden (Livet et al. 2007, Lichtman et al. 2008).

Eine andere Methode monosynaptische oder polysynaptische Verbindungen zu untersuchen, ist das Virus basierte Tract-tracing (Loewy 1998, Geerling et al. 2006). In Bezug auf die vorliegende Dissertation ergibt sich bei diesem Verfahren jedoch das Problem, dass bei den eingesetzten Viren nicht immer in Gänze ersichtlich ist, wie stark die anterograde beziehungsweise retrograde Ausbreitung ist und welche Sequenz bei der Verschaltung polysynaptischer Projektionen vorliegt. Aus diesem Grund blieben Publikationen mit dieser Methode in dieser Arbeit unberücksichtigt.

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI) (Hagmann et al. 2010, Marcus et al. 2011) erlaubt es makroskopische Faserbündel *in vivo* bei Mäusen (Kleintier MRT) als auch zum Beispiel bei Menschen zu visualisieren. Abermals hat diese Methode, bezogen auf diese Dissertation den Nachteil, dass keine Aussage über die direkte oder indirekte axonale Ausbreitungsrichtung von Aktionspotentialen gemacht werden kann (Moldrich et al. 2010).

Das letzte hier vorgestellte Verfahren, ist die CLARITY-Methode. Sie löst den Großteil der in einem bearbeiteten Gewebestück vorhandenen Lipide heraus und ersetzt sie durch chemische Strukturen, die den gleichen optischen Brechungsindex wie die umgebenen Proteine besitzen. Sie fixiert nicht nur die von der Zytomembran umgebenen Kompartimente der Zelle, sondern tauscht nicht-transparente Lipide gegen ein transparentes Nanoporen Hydrogel Medium aus (Chung et al. 2013). Es können mittels immunhistochemischer Methoden sämtliche Neurone und die dazugehörigen Verbindungen visualisiert werden. Zur Detektion von Konnektivitäten, kann die Fluoreszenzmikroskopie (v.a. light sheet microscopy) verwendet werden. Da eine automatisierte Zuordnung von Ursprungsgebieten und Zielgebieten jedoch noch nicht gezeigt werden konnte, ist die beschriebene Methode in der Auswertung aktuell noch relativ aufwendig.

1.4 Anatomische Feinstruktur der verschiedenen Regionen des Thalamus

Der Thalamus besteht aus einem Komplex an zytoarchitektonischen, sowie chemoarchitektonischen und hodologischen Strukturen. Reziproke Verbindungen zu bestimmten Regionen des Kortex, stellen ein Charakteristikum dieser Komplexe dar. Der Thalamus wird als die wichtigste Instanz für die Verschaltung intrinsischer und extrinsischer Informationen zum Kortex hin und von ihm weg angesehen. Der gesamte Komplex der zum Thalamus gehörenden Nuclei

ist von einer Kapsel aus Fasern der externen Lamina medullaris, in welcher sich der Nucleus thalamicus reticularis befindet. Eine Lamina interna trennt die dorsale und mediale Gruppe des Thalamus von den ventralen, lateralen und posterioren Nuclei ab. In der beschriebenen Lamina wiederum, befindet sich die Gruppe der *midline Nuclei des Thalamus*. Kaudal geht der Thalamus relativ unscharf begrenzt in Zellgruppen des Prätektums über.

Traditionell wird der Thalamus in drei anatomisch/funktionelle Gruppen (*principal nucleus, Assoziationsnucleus und die midline und intralaminären Nuclei*) unterteilt (Groenewegen und Witter 2004, Price 1995). Die größte Kategorie wird durch die *principal relay nuclei* gebildet, welche spezifische sensorische oder motorische Informationen vor allem durch aufsteigende Bahnen erhalten und diese zu bestimmten Arealen und Schichten des Kortex weiterleiten. Dieser Komplex beinhaltet das Corpus geniculatum laterale und mediale, den ventralen postero-medialen Nucleus, und den posterolateralen Nucleus, den posterioren Nucleus, den ventral lateralen Nucleus, den ventral anterioren Nucleus und den ventral medialen Nucleus.

Die thalamischen Assoziationsnuclei erhalten ihre Afferenzen des Neokortex vor allem aus Schicht 5, in der sich die pyramidalen Zellen des primären sensomotorischen Kortex befinden, um diese Informationen dann an den Assoziationskortex weiterzuleiten. Zu den Assoziationsnuclei zählen der mediodorsale Nucleus, die anterioren Nuclei (anterodorsaler Nucleus, antero-ventraler Nucleus und anteromedialer Nucleus), der submediale Nucleus, der laterodorsale Nucleus, sowie die lateralen posterioren Nuclei (Groenewegen und Witter 2004).

Die *midline* und *intralaminären Nuclei* bilden eine eigene Gruppe basierend auf ihrer genauen Position und dem Ziel ihrer Efferenzen, welche in subkortikalen oder kortikalen Arealen liegen. Ein funktionelles Unterscheidungsmerkmal besteht in der Verarbeitung von Aufmerksamkeitsprozessen und des Arousal. Die intralaminäre Gruppe beinhaltet den zentral medialen Nucleus, den parazentralen Nucleus, den zentral lateralen Nucleus, sowie die parafaszikulären und subparafaszikulären Nuclei. Die Gruppe der *midline Nuclei* hingegen beinhaltet den paratenialen Nucleus, den paraventriculären Nucleus, den rhomboiden Nucleus, den Nucleus reuniens und in manchen Klassifikationen auch den intermediodorsalen Nucleus (Groenewegen und Witter 2004).

1.4.1 Das Corpus geniculatum laterale des visuellen Systems

Das Corpus geniculatum laterale, welches sich bei Ratten als ein flacher, ovaler Nucleus präsentiert, sitzt dorsal des kaudalen Thalamus. Dieser kann wiederum in drei Unterkerne unterteilt werden. Dorsal findet sich der dorsal lateral geniculate Nucleus (DLG) und ventral der ventral lateral geniculate Nucleus (VLG). Diese beiden Nuclei werden durch das intergeniculate leaflet (IGL) getrennt.

Der Großteil der Neurone aus dem DLG, verlässt den Nucleus in Richtung Kortex. Doch im Gegensatz zu den meisten anderen thalamischen Nuclei, besitzt der DLG viele verschiedene Interneurone. So kommen in ihm GABAerge, NADPH Diaphorase enthaltende Neuronen und solche, die beide Substanzen beinhalten, vor. Der mediale Teil des DLG, der „innere Kern“,

enthält zum einen die Afferenzen des kontralateralen Auges in der medialsten Region und zum anderen die Afferenzen des ipsilateralen Auges, welche sich auf den lateralen Anteil des Kerns projizieren. Der DLG ist der Hauptumschaltpunkt zwischen der Retina und dem primären visuellen Kortex. Die inneren Schichten des Kerns bekommen Afferenzen aus der kontralateralen nasalen und der ipsilateral temporalen Retina, wohingegen die äußeren Schichten einzig die Afferenzen des kontralateralen visuellen Hemifeldes erhalten. Subkortikale Afferenzen, erhält der DLG aus dem ventral lateral geniculate Nucleus. Der größte Teil der Afferenzen projiziert zum primären visuellen Kortex (Area 17), wo diese vor allem in Schicht 4 enden. Der vorherrschende Neurotransmitter dieser Projektion ist Glutamat.

Der VLG, welcher embryologisch aus dem ventralen Thalamus hervorgeht, kann wiederum in zwei Anteile gegliedert werden. In den lateralen, magnozellularen Teil und den etwas kleineren parvizellulären Teil. Bezüglich der Afferenzen zum VLG, existiert eine klare Aufteilung zwischen dem parvizellulären und dem magnozellularen Teil. So erhält der Parvizelluläre Teile seiner Afferenzen vor allem aus dem Hirnstamm, insbesondere aus der *Formatio reticularis*, dem periaquäduktalen Grau, parabrachialen Regionen, dem laterodorsalen tegmentalen Nucleus, dem Locus coeruleus, dem retikulären Teil der Substantia nigra und tiefen zerebellären Nuclei. Im Gegensatz dazu erhält der magnozellularer Anteil seine Afferenzen vor allem aus der Retina und der Schicht 5 des visuellen Kortex und nur wenige Fasern aus dem Hirnstamm. Die Efferenzen projizieren hauptsächlich zum Thalamus, genauer, den laterodorsalen thalamischen Nuclei, dem parafaszikulären Nucleus, dem Reuniens Nucleus und dem rhomboiden Nuclei. Des Weiteren projiziert der VLG zu hypothalamischen Regionen, wie dem lateralen und posterioren Hypothalamus und der perifornikalen Area.

Das intergeniculate leaflet (IGL) stellt eine dünne Region zwischen den beiden oben beschriebenen Anteilen des Corpus geniculatum dar und ist ein Abkömmling des ventralen Thalamus. Der Großteil der Afferenzen kommen aus der Retina und dem kontralateralen IGL, wohingegen die meisten Efferenzen in Richtung des Nucleus suprachiasmaticus, subkommissuraler Organe und der Glandula pinealis verlaufen.

Die vorrangigen Funktionen des Corpus geniculatum laterale, ergeben sich aus ihren Afferenzen und Efferenzen. Der DLG ist vor allem für die Umschaltung visueller Informationen zuständig, während das VLG visuelle Informationen aufteilt. Der magnozellularer Anteil der VLG ist lediglich für die Weiterleitung visueller Informationen zuständig, während der parvizelluläre Teil und IGL für die Steuerung der zirkadianen Rhythmik erforderlich ist.

1.4.2 Der ventroposteriore Komplex des Thalamus

Der ventrale posteriore Komplex (VP) nimmt bei der Ratte einen großen Teil des ventrolateralen Thalamus ein und liegt dem rostromedialen Teil des medialen Corpus geniculatum an. Ventral und lateral grenzen der mediale Lemniscus und der Nucleus reticularis des Thalamus an den VP. Dorsomedial wird er vom posterioren Komplex (PO) begrenzt. Der VP kann noch einmal

in drei kleinere Teilgebiete unterteilt werden, welche wiederum verschiedenen Funktionen dienen. Der ventral posterolaterale Nucleus (VPL) erhält sensomotorische Informationen aus dem Rückenmark, der ventral posteromediale Nucleus (VPM) erhält Informationen aus dem trigeminalen System und der parvizelluläre Teil, welcher zwischen den beiden anderen liegt, bekommt vor allem gustatorische und viszerale Afferenzen.

VPL und VPM sind bei der Ratte in großem Maße für die Weiterleitung somatischer Informationen zuständig. Nozizeptive, sowie propriozeptive Informationen des Körpers als auch des Kopfes werden hier gefiltert und kanalisiert. Im VPM befindet sich das Whisker-Feld, welches einen Großteil dieses Kerns ausmacht. Dieser Teil ist bei der Ratte für die Navigation und Exploration mit Hilfe der Tastaare verantwortlich.

1.4.3 Der posteriore nucleus des Thalamus

Der posteriore Nucleus (PO) ist der caudale Anteil des Thalamus und wird caudal von den pretectalen Nuclei, lateral vom lateralen posterioren Nucleus und medial von den intralaminaren Nuclei begrenzt. Seine Afferenzen erhält der nucleus aus dem Rückenmark und dem trigeminalen Komplex, sowie aus den kortikalen Arealen S1, S2, motorischen Kortex, premotorischen Kortex und dem insulären Kortex, wobei die somatosensorischen Anteile dominieren.

1.4.4 Die ventroposteriore parvicelluläre Region

Große Teile dieses Kerns werden dem gustatorischen und viszeralen System zugeschrieben, und befinden sich vor allem im ventromedialen Aspekt dieser Struktur. Die ventrale posteriore parvizelluläre Region (VP) wird ventrolateral von dem medialen Lemniscus, ventral vom Nucleus parafascicularis und rostral von dem Nucleus paracentralis und den zentralen medialen Nuclei begrenzt.

Der Großteil der Afferenzen kommt aus dem Nucleus parabrachialis. Weitere, wesentlich weniger bedeutende Afferenzen sind der laterodorsale tegmentale Nucleus, der Locus coeruleus, der Nucleus solitarius, die A5 Region und der Nucleus cuneatus. Die von der VP ausgehenden Projektionen führen in laterale und zentrale Kerne der Amygdala, sowie in rostrale und ventrale Anteile des Putamen. Weitere wichtige Projektionsgebiete sind der dysgranuläre insuläre Kortex und der insuläre Kortex.

1.4.5 Medial geniculate Nucleus

Ventromedial des lateralen genikulären Komplexes, befindet sich der mediale Nucleus geniculatum (MG), welcher den kaudalen Anteil des Thalamus formt und bis ins Mesencephalon reicht. Der MG ist hauptsächlich für auditorische Informationen zuständig und kann wiederum in einen medialen (MGm), einen ventralen (MGv) und einen dorsalen Anteil (MGd) unterteilt werden. Weitere Kerne, die dem auditorischen System zugeschrieben werden können, sind der Nucleus suprageniculatum, der posteriore intralaminäre Nucleus thalamicus und der laterale Anteil des parvizellulären Nucleus subparafascicularis.

Die Afferenzen des MG stammen vorrangig aus dem Colliculus inferior, welche dann streng tonotopisch organisiert vom MGv zum primären auditorischen Kortex weitergeleitet werden. Einen weitaus kleineren Anteil seiner Afferenzen, erhält der MG aus dem Colliculus superior und dem Nucleus cochlearis dorsalis. Des Weiteren projizieren alle medialen geniculate Nuclei, ausgenommen der MGv, in temporale Assoziationsareale, wie den perirhinalen Kortex und die Amygdala.

1.4.6 Die ventral anterioren und ventral lateralen Nuclei

Im Gegensatz zu dem klar unterteilten ventral anterioren Nucleus (VA) und dem ventral lateralen Nucleus (VL) von Primaten, sind jene von Ratten zytoarchitektonisch sehr ähnlich und werden meist als ein zusammengehörender Anteil des Thalamus beschrieben. Der VA/VL Komplex erhält seine Afferenzen aus dem retikulären Anteil der Substantia nigra, dem Globus pallidus und dem Cerebellum. Hinzu kommt eine reziproke Verbindung mit dem somatomotorischen und dem premotorischen Kortex. Weitere subkortikale Inputs erhält der Komplex aus den vestibulären Nuclei, dem anterioren pretectalen Nucleus und der Zona incerta. VA/VL ist Teil einer von mehreren anatomischen Schleifen, die den Kortex, die Basalganglien und den Thalamus verbinden.

1.4.7 Der ventromediale Nucleus

Im rostromedialen Anteil des Thalamus gelegen, wird der ventrale mediale Nucleus (VM) medial vom mammillothalamischen Trakt, dorsal und lateral von VA/VL und caudal von VPM und VPL begrenzt.

Die meisten Afferenzen erhält VM aus den Basalganglien, vor allem der Substantia nigra pars reticularis und dem Nucleus entopeduncularis. Weitere Afferenzen kommen aus dem primären und sekundären motorischen Kortex. Zusammen mit dem VA/VL Komplex ist der VM Teil des motorischen Thalamus und wird in Zusammenhang mit der Entstehung von gerichteter Aufmerksamkeit gebracht (Groenewegen und Witter 2004).

1.4.8 Der mediodorsale Nucleus

Der Nucleus mediodorsalis (MD) wird ventral von der Stria medullaris und der Habenula begrenzt. Zwischen der rechten und linken Hälfte des Kerns, liegen die Nuclei paraventricularis und intermediodorsalis. Weiterhin wird er von dem Nucleus parataenialis, dem Nucleus parafascicularis und dem intralaminaren Thalamus umgeben.

Zwischen MD und dem medialen, orbitalen und insulären prefrontalen Cortices herrscht eine starke reziproke Verbindung, die im Ergebnisteil ebenfalls gefunden wurde und mit der Konnektomanalyse bestätigt werden kann (S. 68ff). Aus diesen Projektionen, gehen auch die Funktionen der einzelnen Kerne hervor. So werden dem posterolateralen und lateralen Anteil motorische Funktionen, dem zentralen Anteil olfaktorische Funktionen und dem medialen Anteil limbische Funktionen zugeordnet.

1.4.9 Der submediale Nucleus

Der Nucleus submedialis (SM), in der Literatur auch als „Nucleus gelatinosus“ bezeichnet, stellt einen kleineren thalamischen Kern dar.

Durch seine Afferenzen aus dem Hinterhorn und dem spinalen Nucleus trigeminalis, verarbeitet der Nucleus submedialis nozizeptive Reize und hat modulatorische Funktionen. Zusätzlich dazu, erhält der SM olfaktorische Fasern, aus den gleichen Regionen, aus denen auch der MD seine Afferenzen erhält. Reziproke Verbindungen verlaufen zwischen SM und dem ventralen orbitalen Kortex.

1.4.10 Die anterioren Nuclei

Der Komplex der anterioren Nuclei bildet sich aus drei Anteilen. Dem anterodorsalen (AD), dem anteroventralen (AV) und dem anteromedialen Nucleus (AM). Dieser Komplex sitzt im rostralen Drittel des Thalamus.

Die Hauptafferenzen erhalten die anterioren Nuclei aus dem medialen prefrontalen Kortex, dem anterioren cingulären Kortex, dem sekundären Motorcortex, dem Subiculum und den Corpora mammillaria. Hinzu kommt eine starke reziproke Verbindung mit dem retrosplenialen Kortex (RS). Alle drei Anteile projizieren ihrerseits in den sekundären Motorkortex, das anteriore Cingulum und retrospleniale Rindenregionen. Eine weitere Verbindung besteht mit dem Hippocampus, sodass die Nuclei in die hippocampale Gedächtnisschleife eingebunden sind.

1.4.11 Die lateralen Nuclei

Der laterodorsale (LD) und der lateral posteriore (LP) Kern bilden zusammen die lateralen Nuclei. Sie bilden einen Großteil der dorsalen Fläche des Thalamus.

Die lateralen Nuclei teilen viele Verbindungen mit dem retrosplenialen Kortex. Darüber hinaus existieren zudem noch Afferenzen aus den visuellen Arealen 17 und 18, dem Presubiculum, dem entorhinalen Kortex und dem posterioren parietalen Kortex. Subkortikale Afferenzen kommen aus dem Nucleus reticularis, den pretektalen Nuclei, dem Colliculus superior, dem ventralen lateralen Nucleus geniculatum und den trigeminalen Nuclei. Die Efferenzen enden im anterioren Cingulum, retrosplenialen und entorhinalen Cortices und dem Subiculum. Diese sind topographisch organisiert und haben ihren Ursprung hauptsächlich im LD. Der LP ist hingegen reziprok mit dem medialen agranulären Kortex, dem anterioren Cingulum und mit verschiedenen Bereichen der Assoziationsrinde verbunden.

Dadurch, dass die lateralen Nuclei keine direkten Afferenzen aus den motorischen oder sensorischen Rindenregionen erhalten, werden diese dem assoziativen Thalamus zugeordnet

1.4.12 Die intralaminären Nuclei

In der internen medullären Lamina liegen die intralaminären Nuclei und bilden die medialen und dorsalen Anteile des Thalamus. Die intralaminären Nuclei setzen sich aus folgenden Nuclei

zusammen. Rostral befindet sich der central median nucleus (CM), der paracentral nucleus (PC) und der central lateral nucleus (CL). Weiter caudal erstreckt sich zudem noch der parafasciculäre nucleus (PF).

Für die rostrale Gruppe der intralaminären Nuclei kommt ein Großteil der Afferenzen aus den Strukturen des Hirnstamms, sowie des Rückenmarks. Die wichtigsten dieser afferenten Ursprungsgebiete sind die dorsalen und medianen Kerne der Raphe Formation, mesenzephal, pontine und medulläre Formationen, laterodorsale tegmentale Nuclei, der Nucleus prepositus hypoglossi, der spinale trigeminale Nucleus, der mediale und laterale vestibuläre Nucleus, der Locus coeruleus, der Nucleus incertus, Anteile des Colliculus superior und die pars reticulata, sowie die pars compacta der Substantia nigra.

Die meisten efferenten Fasern haben vor allem den Kortex (anteriores Cingulum und sekundär motorischer Kortex) und dorsale Anteile des Striatums, sowie mit geringerer Bedeutung die Amygdala als Ziel.

1.4.13 Die midline Nuclei

Die midline Nuclei, welche sich aus dem paraventriculären (PV), paratenialen (PT), reuniens (Re) und dem rhomboiden (Rh) Nuclei zusammensetzen, bilden ein Band aus Kernen, das sich medial gelegen von dorsal nach ventral im Thalamus erstreckt.

Afferenzen zu den Nuclei, kommen sowohl aus kortikalen, als auch subkortikalen Bereichen. Ein Großteil subkortikaler Afferenzen, erreicht vor allem den PV und PT aus Anteilen des Hirnstamms (ventrales tegmentales Areal, Nucleus cuneiformis, dorsale und mediane Raphe Nuclei, Regionen des periaquäduktalen Grau, dem parabrachialen Komplex, dem Locus coeruleus, dem Nucleus solitarius) und dem Hypothalamus (tuberomammilläre, supramammilläre, dorsomediale, posteriore, laterale und parasubthalamische Nuclei, medial preoptic Area, diagonal band Nuclei). Re hingegen erhält seine Afferenzen aus dem Kortex, Hippocampus, dem basalen Vorderhirn, der Amygdala, dem Hypothalamus und dem Hirnstamm, wobei die Hauptanteile aus dem prefrontalen Kortex und der hippokampalen Formation stammen. Der Rh erhält seine Afferenzen vorwiegend aus dem primär motorischen Kortex und dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex.

Die Projektionen der midline Nuclei finden ihr Ziel größtenteils in limbischen Vorderhirn Strukturen. So sendet PV vorrangig Fasern in Richtung infralimbische, prelimbische und ventral anteriore cinguläre Areale, sowie in das ventrale Subiculum des Hippocampus, das Claustrum, das laterale Septum, das olfaktorische Tuberkel und an die dorsomedialen Nuclei des Hypothalamus. Die vom PT abgehenden Fasern haben verglichen mit dem PV sehr ähnliche Destinationen, wobei diese anders gewichtet sind. PT projiziert hauptsächlich in den medialen frontalen polaren Kortex, das anteriore Cingulum, prelimbische, infralimbische, den dorsalen agrulären, den piriformen und entorhinalen Kortex. Re, der größte der midline Nuclei, projiziert vor allem in hippokampale Regionen.

Die einzelnen Kerne der midline Nuclei haben unterschiedliche Funktion. So wird PV mit Stress und Angst, als auch mit Futterverhalten in Verbindung gebracht. Re ist in kognitive Funktionen involviert.

1.4.14 Die reticulären Nuclei

Der retikuläre Nucleus (Rt) ist zwischen dem Thalamus und den zerebralen Hemisphären so positioniert, dass alle eingehenden und ausgehenden Fasern des Thalamus durch diese Kerne hindurch ziehen, von denen viele Kollateralen zu einzelnen Arealen des retikulären Nucleus ziehen.

Im Gegensatz zu allen anderen thalamischen Kernen ziehen keine Fasern zu kortikalen Arealen. Stattdessen wird vom Rt fast ausschließlich zu thalamischen Nuclei projiziert (S. 68ff). Die meisten Afferenzen entstehen im Thalamus und dem Kortex. Hinzu kommen weitere Afferenzen aus dem basalen Vorderhirn und dem Hirnstamm.

Die Aufgaben des Rt unterteilen sich einerseits in spezifische Funktionen, die auf die einzelnen thalamischen Kerne, mit denen er reziprok verbunden ist, abgestimmt sind, und andererseits in eine Art „Schrittmacherfunktion“, welche die Aktionspotentiale der thalamokortikalen Zellen synchronisiert.

1.5 Pathophysiologie

Verschiedene vaskuläre Beeinträchtigungen, Tumore und degenerative Prozesse können thalamische Gebiete schädigen und die Ursache für spezielle thalamusassoziierte Symptome sein, die im Folgenden zusammengefasst werden sollen. Allgemein führen Schädigungen der medial gelegenen thalamischen Regionen zu Bewusstseinsstörungen, kognitive Dysfunktionen und Persönlichkeitsstörungen, während lateral gelegene Schädigungen eher zu Störungen somatosensorischer Funktionen führen. Das „*thalamische Syndrom*“ basiert auf einer Läsion des Nc. ventralis posterior thalami. Typische Symptome sind eine milde Hemiparese ohne Kontrakturen, epikritische Hypästhesie mit Störung der Tiefensensibilität sowie einer leichten Hemiataxie und Asterognosie. Diese Symptome werden häufig etwas später von stärkeren Schmerzen auf der paretischen Seite begleitet. Des Weiteren werden auf der betroffenen Seite choreoathetotische Bewegungen beobachtet. Die Ursache dieser Symptome ist eine vaskuläre Schädigung der A. thalamogeniculata, die hämorrhagisch oder ischämisch sein kann. Auch andere vaskuläre Störungen, die spezielle Gebiete des Thalamus betreffen sind bekannt. Die A. choroidea anterior versorgt den posterolateralen Thalamus. Die A. tuberothalamica als vordere perforierende Arterie zieht zum Nc. reticularis, dorsomedialen thalamischen nucleus und dem Tractus mamillothalamicus. Die paramedianen Arterien versorgen die dorsomedialen thalamischen Kerne (VPL, VPM und die lamina medullaris interna). Die A. choroidea posterior zieht zum lateralen medialen corpus geniculatum, Pulvinar und der subthalamischen Region.

Thalamische Tumoren (Astrozytome, Oligodendrogliome, Glioblastome) und maligne Lymphome stellen zwar keine primären und spezifische Prozesse des Thalamus dar, können jedoch spezifische thalamische pathologische Symptome hervorrufen.

Das seltene *Stern-Garcin Syndrom* zeigt eine bilaterale neuronale Degeneration im Bereich der anterioren Kerngruppe und des Nc. dorsomedialis. Die Symptome sind progressive Demenz, Bewusstseinsstörungen und Kleinhirnsymptome bei willkürlichen Bewegungen. Weitere thalamische Läsionen, die zu einer thalamischen Amnesie, thalamischer Aphasie sowie Epilepsien führen, sind in (Ramachandran 2002) aufgeführt.

1.6 Fragestellungen

Trotz umfassender und in großer Zahl vorhandener Tract-tracing Studien, die sich mit dem Thalamus beschäftigt haben, existiert bislang noch keine Metaanalyse, welche die intrinsischen und extrinsischen Konnektivitäten des Thalamus der Ratte systematisch erfasst und in einer Datenbank zusammenfasst, um sowohl quantitative als auch qualitative Eigenschaften von Konnektomen untersuchen zu können. Daraus ergeben sich für die vorliegende Dissertation die folgenden Fragestellungen:

1. Wie viele Verbindungen des intrinsischen und extrinsischen Thalamus Konnektoms wurden bisher in den ausgewerteten Publikationen beschrieben?
2. Welche ipsi- und kontralateralen Konnektivitäten des Thalamus befinden sich in dem erstellten Konnektom und in welchem Verhältnis stehen ipsi- und kontralaterale thalamische Konnektivität zueinander?
3. Gibt es einen Unterschied für das Auftreten von reziproken Verbindungen im empirischen Thalamus Konnektom im Vergleich mit randomisierten Thalamus Konnektomen?
4. Ist der Thalamus hinsichtlich seiner Verbindungen modular aufgebaut und – falls ja - korrelieren die Module mit übergeordneten Funktionen?
5. Welche thalamischen Kerngebiete haben die höchste Konnektivität und sind besonders wichtig für das intrinsische bzw. extrinsische thalamische Konnektom?
6. Gibt es thalamische Gebiete, die im stereotaktischen Atlas von Paxinos und Watson (2007) aufgeführt sind aber für die noch keine Afferenzen und/oder Efferenzen bekannt sind?

2 Material und Methoden

2.1 Material

Das Konnektom der Laborratte wurde um thalamische Verbindungen vervollständigt, indem in den Literaturdatenbanken (Web of Science, Google-Scholar) und, vor allem in PubMed (<http://ncbi.nlm.nih.gov>), nach Publikationen zur Thematik Tract-tracing Studien im Thalamus der Ratte gesucht wurden. Bestimmte Kriterien sind erforderlich, um eine quantifizierbare Auswertung der Studien zu erlauben (Schmitt et al. 2012). Es wurden nur solche Publikationen verwendet, in denen gesunde und nicht genveränderte Tiere betrachtet werden. Fast ausschließlich wurden Untersuchungen an Wistar-Ratten herangezogen (*Rattus norvegicus*). Nur Tract-tracing Studien des ZNS der Ratte wurden berücksichtigt, da zu diesem Säugetier die meisten Publikationen (Januar 2014: 6868) mit zytoarchitektonischen, chemoarchitektonischen und hodologischen Untersuchungen erschienen sind und sich somit das vollständigste auf Metastudien basierende Konnektom entwickeln lässt (Schmitt und Eipert 2012, Bota et al. 2015).

Mit den untenstehenden Suchbegriffen wurden bis Januar 2014 Publikationen zum Thema Thalamus zusammengestellt und ausgewertet. Die Anwendung des Such-Filters ergab mit dem Operator „AND“ und dem variablen Teil „thalam*“ ergab 1463 Arbeiten:

(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))

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, verworfen. Gelegentlich sind einzelne Publikationen durch die 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 433 Arbeiten über den Thalamus. Diese bilden die Grundlage der vorliegenden Dissertation. Die ausgewählten Arbeiten wurden anschließend aus den digitalen Archiven der entsprechenden Verlage heruntergeladen. Publikationen, die nicht im Internet 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) verwaltet. Durch *JabRef* lassen sich die Publikationslisten in das *BibTex* Format übersetzen und in *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, **Imagemapping**, **Information System for Analysis and Simulation**) 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 1). 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. 2012) und den Basalganglien (Schmitt et al. 2016b) und zeigen, dass *neuroVIISAS* ein umfassendes Programm für die Erzeugung und Analyse von Konnektomen ist. Alle in dem Ergebnisteil aufgeführten Abbildungen und Analysen wurden mit *neuroVIISAS* generiert, so auch die dreidimensionale Visualisierung der Konnektivitäten der kortikalen Regionen.

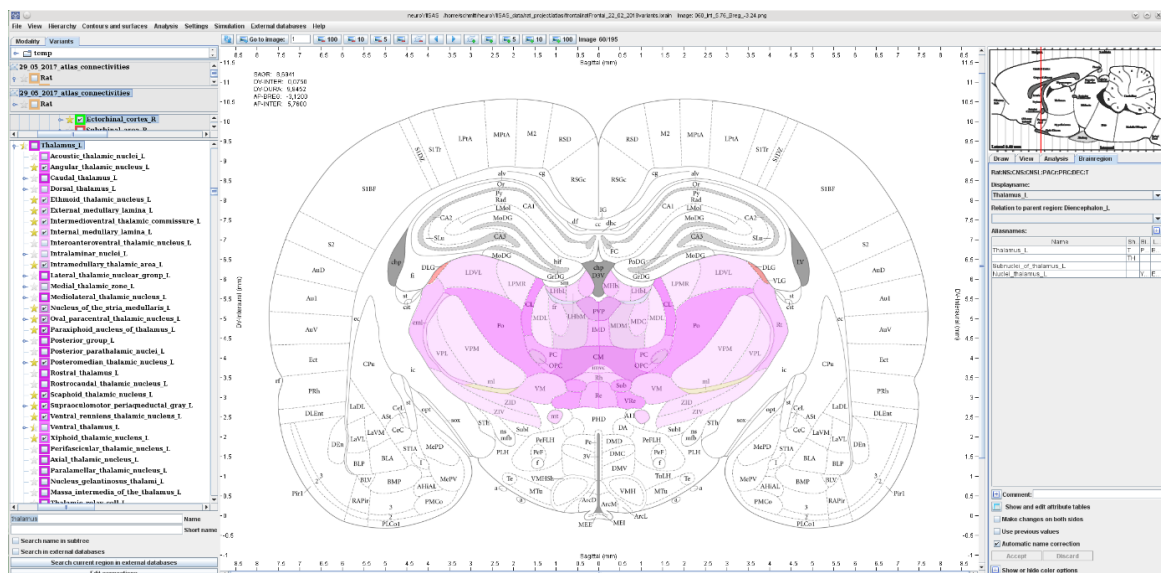


Abbildung 1: Übersicht des zur Auswertung verwendeten Programms *neuroVIISAS*. Im linken Teilfenster ist die Auswahl der neuronalen Gliederung anhand einer Baumstruktur möglich. Mit der darunterliegenden Suchmaske können einzelne Kerngebiete nach Eingabe von Abkürzungen oder Langnamen gesucht werden. 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 der Konnektom-Analysen ist das Ratten-Atlas-Projekt (ratFrontal_22_03_2018_atlas.brain), in welchem bislang 7783 ausgewertete Tract-tracing-Publikationen mit 587637 ipsi- und kontralateralen Konnektivitäten enthalten sind (Stand 12.03.2018). Die ermittelten Daten der Tract-tracing Studien über den Thalamus und die Gehirnkartierung wurden zusammengefügt (Basis ist hier der Ratten-Atlas von Paxinos und Watson (2007)), sodass das Netzwerk der analysierten Tract-tracing Studien mit räumlichen Rekonstruktionen der Atlasregionen kombiniert dargestellt werden kann. Das entstandene Konnektom wurde weiterhin mit graphentheoretischen Ansätzen untersucht und es wurden globale und lokale Netzwerkeigenschaften sichtbar gemacht, so wurde unter anderem nach möglichen vorhandenen Motiven oder *small-world* Phänomenen gesucht (Schmitt und Eipert 2012). Die genaue Beschreibung und Analyse des Thalamus Konnektoms erfolgt im Ergebnisteil.

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

2.3 Literaturlauswertung

Zu Beginn der Auswertung jeder Publikation wurde überprüft, ob Experimente mit Injektionen von Tracersubstanzen in das zentrale Nervensystem von adulten Ratten durchgeführt wurden. Publikationen die Befunde, mittels Viral-Tracing und Degenerationstechniken dokumentieren sowie Studien über Entwicklungsphasen und Experimente mit transgenen Ratten wurden der Auswertung nicht zugeführt. Das Geschlecht der Ratten wurde zwar erfasst, sofern in den Publikationen hierzu Informationen verfügbar waren, aber eine geschlechtsspezifische Analyse des Konnektoms wurde nicht ausgeführt.

Aus dem Abschnitt „Material and Methods“ der Publikationen wurden die Informationen zu den Versuchstieren, den verwendeten Tracersubstanzen, dem Tracer-Injektionsort und weitere Informationen zu der Versuchsdurchführung ermittelt. Häufig geben die Autoren an dieser Stelle auch Informationen über die Transportrichtung der Tracersubstanzen (anterograd, retrograd, bidirektional).

Typischerweise aber nicht standardisiert gestaltet sich der Aufbau des Material- und Methodenteils in Tract-tracing Studien wie folgt: Beschreibung der gewählten Versuchstiere, Art, Menge, Injektionsort und Transportrichtung der Tracer, Länge der Überlebenszeit der Tiere nach einer Injektion, Postfixation und Zuschnitt der Gehirne, Auffindung und Sichtbarmachung der Tracer mit immunzytochemischen und immunhistochemischen Verfahren und Färbung der Gehirnschnitte (siehe z.B. (Alloway et al. 2000)). Daneben wurden auch zahlreiche Studien

ausgewertet, die nicht primär Tract-tracing für eine umfassende Analyse von neuronalen Verbindungen anwenden, sondern diese Methodik lediglich verwenden, um die Konnektivität einzelner Regionen präzise neuroanatomisch abzugrenzen. In solchen Arbeiten dient der Tract-tracing Befund nur dazu Gebiete zu lokalisieren sowie Kolokalisationen und Koexpressionen von Neurotransmittern, Rezeptoren oder Faktoren exakt für eine verbindungspezifisch definierte Region zu bestimmen.

Die Eigenschaften der intrinsischen Verbindungen zwischen den einzelnen thalamischen Kerngebieten sowie den zahlreichen extrinsischen Gebieten des thalamischen Konnektoms werden im Abschnitt „Results“ beschrieben. Eine Wichtung der ermittelten Verbindungen wurde während der Auswertung ebenfalls erfasst. Die Gewichte (weight) der Konnektivitäten werden meist semiquantitativ in Klassen eingeteilt und mit Begriffen beschrieben, die in (Tabelle 14 im Tabellenanhang) wiedergegeben wurden. Semiquantitative Beschreibungen werden in manchen Publikationen symbolisch klassifiziert, wozu u.a. die Zeichen +, ++, +++ oder *, **, *** dienen. Neben absoluten oder relativen Zahlenangaben von Dichten axonaler Terminalen bei anterograden Tracer-Studien oder Perikaryen-Anzahlen bei retrograden Experimenten, wurde in den ausgewerteten Studien meist eine einfache Klassifikation in drei Klassen angewendet (1: geringe Dichte, 2: mittlere Dichte und 3: große Dichte).

Liegt in einer Tract-tracing Publikation keine Klassifikation von axonalen Gewichten vor, wurde eine Klassenbildung für die axonalen Terminalen und Perikaryen publikationsspezifisch entsprechend den Klassen in Tabelle 1 durchgeführt. Diese Klassifikation geht auf die allgemein akzeptierte und zugleich bahnbrechende Arbeit von Burns (Burns 1997) zurück. Liegen beispielsweise relativ starke bzw. dichte Verbindungen vor, entspricht dies dem Wert 3 (*strong*) in der Tabelle. Mit den Gewichtungen in Abbildungen oder der Darstellung mit Symbolen wurde ebenso vorgegangen. Sofern gleiche Verbindungen zwischen zwei Kerngebieten in einer Publikation des Öfteren erwähnt werden (z.B. in unterschiedlichen Tieren), wurden die Dichtewerte zusammengefasst. Wenn eine Verbindung als dicht beschrieben wurde, so wurde ihr der Wert 3 (*strong*) zugewiesen. Wird die andere Verbindung zwischen gleichen Gebieten jedoch als wenig dicht beschrieben, ergab diese Verbindung einen Wert von 1 (*light/sparse*). Aus beiden Werten wurde der Mittelwert gebildet, und somit eine Gewichtung von 2 (*moderate/dense*) für die Verbindung ermittelt. Diese Vorgehensweise kann bei den entsprechenden Projektionen beliebig häufig wiederholt werden. Die Originalwerte der einzelnen Tiere bleiben in der Datenbank unterscheidbar und können somit in der Analyse auch zur Abschätzung der Güte und Reproduzierbarkeit von Verbindungen über mehrere Artikel hinweg verwendet wer-

den.

Neuronalen Verbindungen ohne Wichtungsangabe, wurde der Wert -0,5 (*exists*) zugewiesen. Sofern sich ein Zweifel ergab, ob Verbindungen wirklich existieren, wurde der Wert -3 (*unknown, not known*) verwendet. Wenn Unklarheiten bestanden zu welchen Hirngebieten die Verbindung gehört 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 lediglich die graue Substanz oder weiße Substanz des Gehirn passieren aber in bestimmten Bereichen keine Axonendigungen oder Perikaryen besitzen (Cajal 1894). Meistens wurden die Gewichte der Verbindungen präzise im Text beschrieben.

Tabelle 1: Gewichte der Verbindungen und die zugehörige Bezeichnungen (Burns 1997).

Gewicht	Terminus
-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

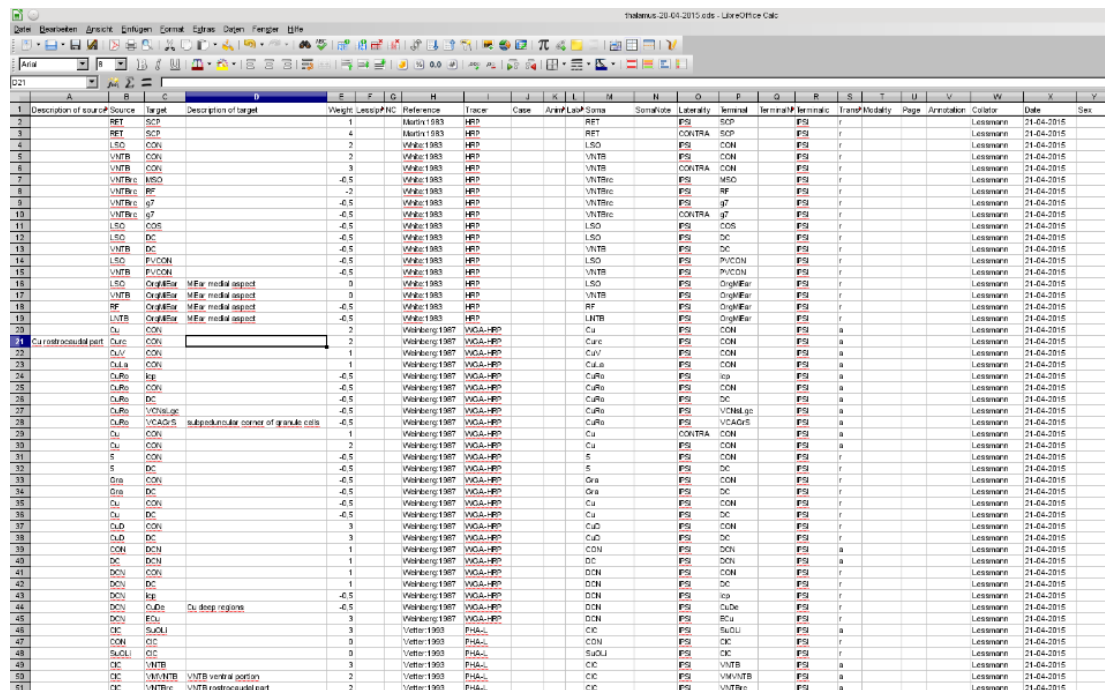


Abbildung 2: Ausschnitt aus dem Tabellenverarbeitungsprogramm LibreOffice Calc mit einer typischen Erfassung von Konnektivitäten. Vor dem Import in *neuroVIISAS* wurden die Langnamen-Spalten A und D entfernt.

Für den Import unterschiedlichster Verbindungen aus uneinheitlichen Beschreibungen in Tract-tracing-Publikationen wurde geprüft, welche Regionen denen im Ratten Konnektom Projekt entsprechen (Synonyme und Überlappungen von Regionen). So wird beispielsweise in der *neuroVIISAS* Nomenklatur „Lateral agranular prefrontal cortex“ anstatt „Primary motor cortex“ verwendet. Die Synonym- und Akronymverwaltungsfunktionen von *neuroVIISAS* ermöglichen es, den jeweils korrekten Kurznamen zu zuordnen, wobei meist der in der Literatur gebräuchlichste Kurzname für die Auswertung verwendet wurde (siehe Beispiel im Kasten).

Die gesammelten Informationen, wie exakte Bezeichnung eines Kerns, sein Kurzname und das Gewicht der Verbindung wurden dann in einer Excel-Tabelle zusammengefasst.

Vereinzelt wiesen Kerngebiete zahlreiche Synonyme auf, wie beispielsweise:

Submedius thalamic nucleus – Abkürzung: Sub

Alternativnamen: Submedial nucleus, Submedial nucleus of the thalamus, Gelatinosus thalamic nucleus, Thalamic gelatinosus nucleus, Nucleus submedius, Nucleus gelatinosus, Submedial thalamic nucleus

Alternativabkürzungen: SM, SMT, Sm

In den Excel-Tabellen sind keine expliziten Hemisphären-Seitenangaben (rechts/links) der einzelnen Kerngebiete angegeben, da diese konnektional sehr wichtigen Informationen nur sehr selten in Tract-

tracing Publikationen aufgeführt werden. Im Vordergrund standen die Unterscheidungen von ipsilateralen und kontralateralen Projektionen einzelner Kerne, welche mit „IPSI“ oder „CONTRA“ in der Excel-Tabelle markiert wurden.

2.4 Tabellen

Nach der Erfassung der konnektionalen Daten aus einer ausgewerteten Publikation wurden diese in eine Tabelle übertragen. Die Tabelle kann mit einem beliebigen Tabellenkalkulationsprogramm (LibreOffice Calc, OpenOffice calc, Microsoft Excel) nach der Vorlage von Burns (1997) entworfen werden. Hier wurde eine Template-Tabelle als Ausgangstabelle verwendet, sodass Spaltenabfolge und Bezeichnung zu den Default-Import Einstellungen von *neuroVIISAS* passen.

Hinzugefügt wurden Langnamenbezeichnungen für einzelne thalamische Regionen, die noch nicht in der Datenbank vorhanden waren. Diese Tabelle (Abbildung 2) enthält die erforderlichen Angaben zu den Konnektivitäten für die Übertragung in das Programm *neuroVIISAS*. Auch wurden neue thalamische Regionen in der Datenbank angelegt, die nicht einer Atlasregion zugeordnet werden konnten.

Die Beschriftung am Kopf der einzelnen Spalten wird in der nachfolgenden Auflistung erläutert (Philipp 2012). Der Punkt 1. *source*, und Punkt 4. *target* und 20.- 25. wurden 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. λ : 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.
25. *Sex*: „M“ oder „F“ oder „M, F“ oder „.“ (keine Angabe des Geschlechts).

Die Daten des Tabellenkalkulationsprogramms wurden in das .csv Format für den Transfer in *neuroVIISAS* übertragen und können mit einem Bearbeitungsprogramm für Textdateien (Editor) geöffnet werden (Abbildung 3).

Description of source	Source	Target	Description of target	Weight	Lesepsi	NC	Reference	Tracer	Case	Animal	Labelling	Soma	SomaNote	Laterality	Terminal	TerminalNote	Terminalic	TransportDirection	Molality	Page	Annotation	Cultivar	Date	Sex
	HIT	SCP		1			Martin.1983	HRP				HIT		IPSI	SCP		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	HIT	SCP		4			Martin.1983	HRP				HIT		CONTRA	SCP		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	LSO	CON		1			White.1983	HRP				LSO		IPSI	CON		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTB	CON		1			White.1983	HRP				VNTB		IPSI	CON		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTB	CON		3			White.1983	HRP				VNTB		CONTRA	CON		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTBrec	M5O		-0.5			White.1983	HRP				VNTBrec		IPSI	M5O		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTBrec	RF		-2			White.1983	HRP				VNTBrec		IPSI	RF		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTBrec	g7		-0.5			White.1983	HRP				VNTBrec		IPSI	g7		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTBrec	g7		-0.5			White.1983	HRP				VNTBrec		CONTRA	g7		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	LSO	CO5		-0.5			White.1983	HRP				LSO		IPSI	CO5		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	LSO	DC		-0.5			White.1983	HRP				LSO		IPSI	DC		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTB	DC		-0.5			White.1983	HRP				VNTB		IPSI	DC		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	LSO	PVCON		-0.5			White.1983	HRP				LSO		IPSI	PVCON		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTB	PVCON		-0.5			White.1983	HRP				VNTB		IPSI	PVCON		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	LSO	OgblMed	M5O:medial aspect	0			White.1983	HRP				LSO		IPSI	OgblMed		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	VNTB	OgblMed	M5O:medial aspect	0			White.1983	HRP				VNTB		IPSI	OgblMed		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	RF	OgblMed	M5O:medial aspect	-0.5			White.1983	HRP				RF		IPSI	OgblMed		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
	LNTB	OgblMed	M5O:medial aspect	-0.5			White.1983	HRP				LNTB		IPSI	OgblMed		IPSI	r				Lesmann	21-04-2015	
Corticostriatal part	Cu	CON		2			Weisberg.1987	WGA-HRP				Cu		IPSI	CON		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	
	Cwc	CON		1			Weisberg.1987	WGA-HRP				Cwc		IPSI	CON		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	
	CNf	CON		2			Weisberg.1987	WGA-HRP				CNf		IPSI	CON		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	
	CuLa	CON		1			Weisberg.1987	WGA-HRP				CuLa		IPSI	CON		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	
	CuKo	isp		-0.5			Weisberg.1987	WGA-HRP				CuKo		IPSI	isp		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	
	CuKo	CON		-0.5			Weisberg.1987	WGA-HRP				CuKo		IPSI	CON		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	
	CuKo	DC		-0.5			Weisberg.1987	WGA-HRP				CuKo		IPSI	DC		IPSI	a				Lesmann	21-04-2015	

Abbildung 3: Struktur einer Textdatei, die aus einem Tabellenprogramm exportiert wurde. Diese csv-Textdateien lassen sich in *neuroVIISAS* einlesen.

Zur Abgrenzung der Spalten wurde das Tabulatorzeichen als Delimiter benutzt. In diesem Format (Abbildung 3) wurden die Werte in *neuroVIISAS* eingelesen.

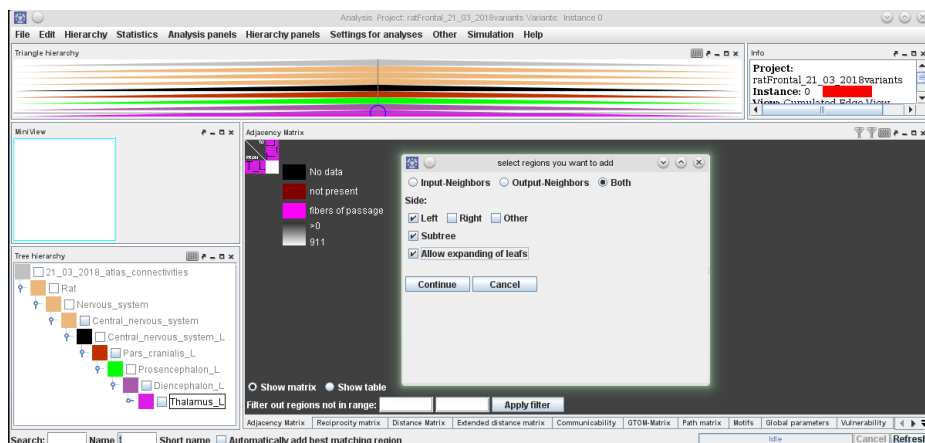


Abbildung 4: Hier wird der erste Schritt zur Selektion von Gebieten für das extrinsische T2-Konnektom dargestellt. Als Hierarchie-Blatt oder Knoten wurde der gesamte linke Thalamus ausgewählt und anschließend die Funktion für das Zufügen von Untergebieten (Subtree Option mit Allow expanding leafs Option) aufgerufen, um die extrinsischen (Input und Output) linkshemisphärischen Verbindungen zu finden.

2.5 Regionenauswahl für Konnektivitätsanalysen

Nach erfolgreichem Import aller csv-Textdateien der ausgewerteten Tract-tracing Publikationen in *neuroVIISAS* wurden aus der Neuroontologie die Regionen des kompakt aufgebauten Thalamus in dem Modul *Erweiterte Konnektivitäten-Analyse* zusammengestellt. Die Verteilung der Regionen lässt sich mittels 3D-Rekonstruktion veranschaulichen (Abbildung 7). Alle weiteren Analysen der Verbindungsmatrizen (Adjazenzmatrizen), der extrinsischen Konnektivitäten, der

intrinsic Konnektivitäten, der globalen und lokalen Parameter beziehen sich auf diese Regionenauswahlen. Als intrinsische Konnektivitäten wurden Verbindungen klassifiziert, die innerhalb des Thalamus liegen und damit thalamische Kerngebiete verbinden. Als extrinsische Konnektivitäten werden die Verbindungen bezeichnet, die zwischen den thalamischen und nicht-thalamischen Regionen verlaufen (sowohl Afferenzen als auch Efferenzen) (Abbildung 4).

Die Auswahl von Hirnregionen ist ein wichtiger Schritt vor der Auswertung der Netzwerke, da die quantitativen Netzwerkeigenschaften von der Auswahl der Regionen abhängen. Ausgegangen wird von einem bilateralen intrinsischen Netzwerk (T1), das sich nur aus Regionen zusammensetzt, die im stereotaktischen Atlas (Paxinos und Watson 2014) enthalten sind und mindestens eine Input und eine Output Verbindung enthalten (Abbildung 6, Abbildung 7). Für 29 thalamische Atlas Regionen in der linken und rechten Hemisphäre sind keine Verbindungsinformationen verfügbar (Tabelle 2). Entweder sind diese Verbindungen neurobiologisch nicht existent oder sie sind noch nicht gezielt untersucht worden. Weitere 9 thalamische Regionen besitzen zwar 1 bis 6 intrinsische Input-Verbindungen aber keine Output-Verbindungen. Auch diese Regionen wurden nicht für das bilaterale T1-Konnektom berücksichtigt. Das T1-Konnektom besteht schließlich aus 35 links- und aus 35 homotopen rechtshemisphärischen thalamischen Regionen die mindestens jeweils 1 afferente und 1 efferente Verbindung besitzen. Die intrinsische thalamische Konnektivität wurde im bilateralen T1-Konnektom untersucht. Die extrinsische, bilaterale thalamische Konnektivität wurde in einem zweiten umfangreicheren T2-Konnektom analysiert. Das T2-Konnektom enthält sowohl thalamische Atlas-Gebiete als auch thalamische Gebiete, die zwar nicht im stereotaktischen Atlas (Paxinos und Watson 2014) kartiert sind aber für die in der Tract-tracing-Literatur zahlreiche Verbindungen dokumentiert wurden. Für diese thalamischen Gebiete wurden in *neuroVIISAS* mittels einer extrinsischen Gebietssuche alle Regionen, die Input- und Output-Verbindungen zu und von thalamischen Gebieten aufweisen, bestimmt. Diese Zusammenstellung von Gebieten erfolgte über mehrere Schritte, die im Folgenden wiedergegeben werden, um eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

Der erste Schritt zur extrinsischen Konnektivitätsfilterung bestand darin, den linkshemisphärischen Thalamus als Hauptgebiet auszuwählen. Im zweiten Schritt wurde eine Funktion von *neuroVIISAS* genutzt, um aus einer komplexen hierarchischen Regionenstruktur Gebiete tabellarisch vorschlagen zu lassen, die Verbindungen nur zu dem sichtbaren Knoten (in diesem Fall „Thalamus“) oder zu allen Untergebieten des Thalamus aufweisen. Da unbekannt ist, welche extrinsischen Regionen Input und/oder Output zu intrinsischen thalamischen Unterregionen

aufweisen, wurde diese Funktion explorativ angewendet. Das Suchergebnis war sehr umfangreich und zeigt, dass 16154 Input Verbindungen in thalamische Untergebiete und 11400 Output Verbindungen von thalamischen Untergebieten gefunden wurden, die in insgesamt 1997 Tract-tracing Publikationen dokumentiert wurden (Abbildung 5).

Im dritten Schritt wurden alle extrinsischen Regionen mit mehr als 9 Verbindungen von oder zu Unterregionen des Thalamus selektiert. Regionen mit Verbindungen zu weniger als 10 unterschiedlichen thalamischen Kernen liegen auf sehr hohen hierarchischen Auflösungsebenen mit geringer Konnektivitätsdichte, sodass die Berücksichtigung dieser Gebiete die Netzwerkstruktur auch nur gering ändert. Im vierten Schritt wurden bilaterale thalamische Atlas Regionen, die nicht bei der extrinsischen Filterung integriert wurden, mittels der File → Add selection Funktion aus einer *.xml Datei hinzugefügt. Im fünften Schritt wurden für die Auswertung im Rahmen dieser Dissertation 4 Regionen nicht berücksichtigt, die keine Verbindungen im extrinsischen Konnektom aufweisen (u.a. Paraxiphoid nucleus of the thalamus, Ventral linear nucleus of the thalamus).

Tabelle 2: Thalamische Atlas Gebiete des T1-Konnektoms ohne intrinsische Verbindungen oder nur mit Input Verbindungen.

Region	Input	Output
Angular thalamic nucleus	0	0
Anteromedial thalamic nucleus ventral part	0	0
Anteroventral thalamic nucleus dorsomedial part	0	0
Anteroventral thalamic nucleus ventrolateral part	0	0
Epipeduncular nucleus	0	0
Ethmoid thalamic nucleus	0	0
Interoanterodorsal thalamic nucleus	0	0
Intramedullary thalamic area	0	0
Lateral posterior thalamic nucleus laterocaudal part	0	0
Lateral posterior thalamic nucleus laterorostral part	0	0
Lateral posterior thalamic nucleus mediocaudal part	0	0
Lateral posterior thalamic nucleus mediorostral part	0	0
Laterodorsal thalamic nucleus dorsomedial part	0	0
Laterodorsal thalamic nucleus ventrolateral part	0	0
Nucleus of the stria medullaris	0	0
Oval paracentral thalamic nucleus	0	0
Paraxiphoid nucleus of thalamus	0	0
Posteromedian thalamic nucleus	0	0
Reticular thalamic nucleus prosomere 1	0	0
Retroparafascicular nucleus	0	0
Retroreuniens area	0	0
Scaphoid thalamic nucleus	0	0
Submedius thalamic nucleus parvicellular part	0	0
Submedius thalamic nucleus ventral part	0	0
Supraoculomotor periaqueductal gray	0	0
Ventral linear nucleus of the thalamus	0	0
Ventral posterior thalamic nucleus parvicellular part	0	0
Vento anterior thalamic nucleus	0	0
Xiphoid thalamic nucleus	0	0
Anterodorsal thalamic nucleus	1	0
Ventral reuniens thalamic nucleus	1	0
Interoanteromedial thalamic nucleus	2	0
Posterior thalamic nuclear group triangular part	2	0

- Mediodorsal thalamic nucleus central part 2 0
- Mediodorsal thalamic nucleus medial part 2 0
- Mediodorsal thalamic nucleus lateral part 3 0
- Submedial thalamic nucleus dorsal part 5 0
- Intermediodorsal thalamic nucleus 6 0

The screenshot shows a table with the following columns: Brainregion, Hierarchy, Path to root, Edge count, Output (Subtree), Input (Subtree), Minimum Input (Subtree), Average weight (Output), Average weight (Input), Average weight (Both), Spatial distance, and Publication. The table lists 34 thalamic regions, with the top three being CPu, IL, and ZI, which have the highest number of connections.

Abbildung 5: Interaktive Tabelle der gefilterten extrinsischen Regionen mit Verbindungen zu und von Unterregionen des Thalamus. Die Gebiete wurden absteigend nach der Summe von Input und Output Verbindungen sortiert. CPu, IL und ZI sind die drei Regionen mit den meisten thalamischen Verbindungen.

Im sechsten Schritt wurden mittels Zeilensortierung der Degree output Spalte der lokalen Netzwerkparameter Tabelle alle 34 Regionen entfernt, die keine Output-Verbindungen zum extrinsischen Netzwerk zeigten. Im siebten Schritt wurden alle 46 Regionen des extrinsischen Thalamus Konnektoms entfernt, die keine Input-Verbindungen aufwiesen. Schließlich lag nach dieser Bearbeitung das bilaterale extrinsische T2-Konnektom des Thalamus mit 826 Regionen und 33395 Verbindungen vor. Die Regionenauswahl wurde als T2.xml gespeichert.

2.6 Konvention zur Bezeichnung von Hirnregionen

Meist wurden in dieser Arbeit angloamerikanische Gebietsbezeichnungen wie in der Original-literatur verwendet. Somit wird die Bildung neuer Begriffe reduziert und die direkte Recherche, der hier verwendeten Begriffe in Datenbanken (Neurolex, Braininfo, BAMS) erleichtert.

2.7 Visualisierung in Grafiken

Sofern Abbildungen dieser Arbeit in WORD als eps-Grafiken eingebettet wurden, erlauben es

die pdf-Viewer, sehr kleine Details interaktiv zu vergrößern. Die eps-Einbettung führt jedoch in der Bildschirmanzeige der WORD Version zu einer relativ grobkörnigen Ansicht dieser Grafiken.

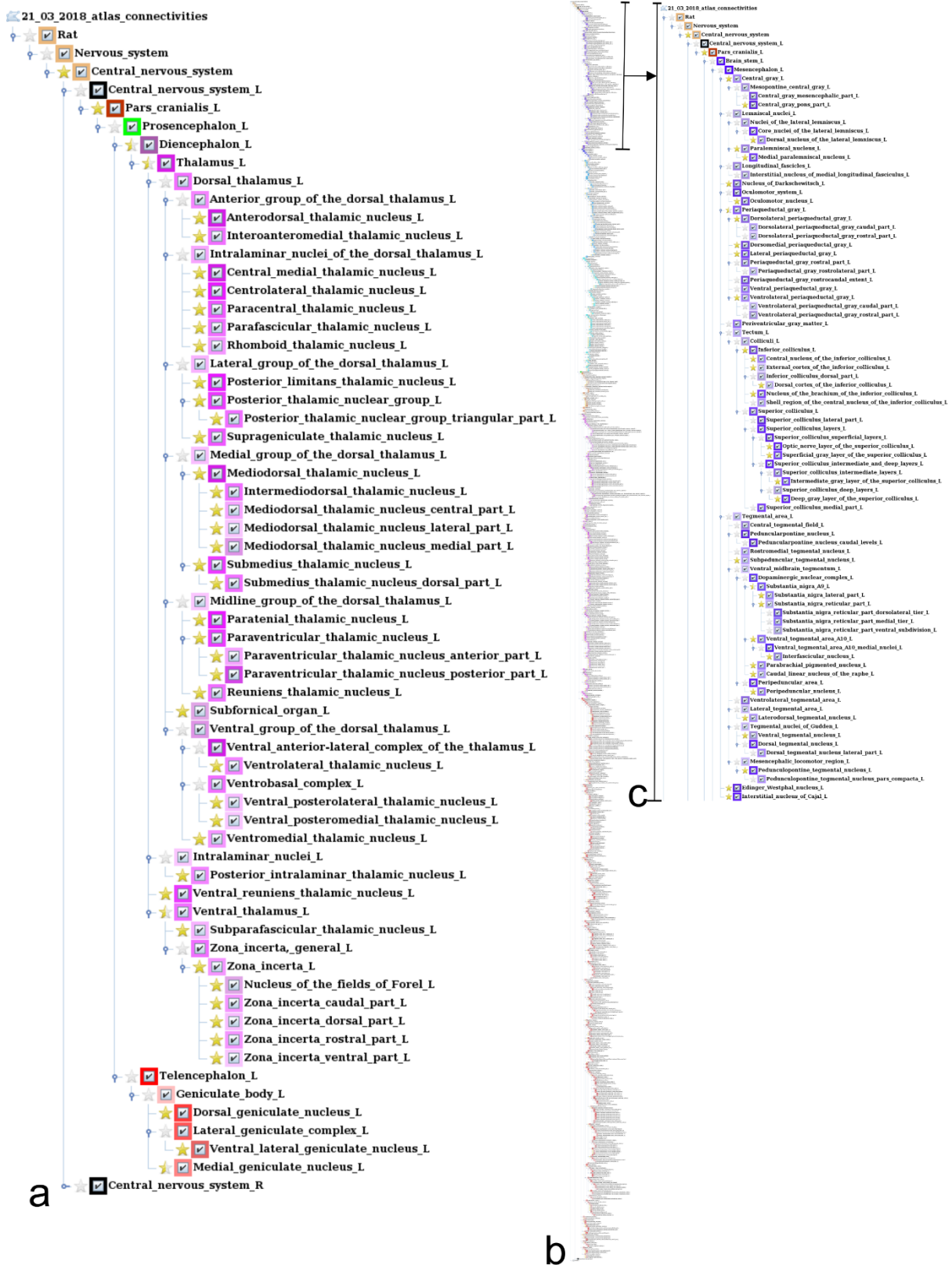


Abbildung 6: Die Regionen der T1- und T2-Konnektome sind hierarchisch gegliedert. Diese Gliederung ist hier für T1 unilateral in a) dargestellt. b) Unilateral T2-Hierarchie enthält so viele Regionen, dass eine Sichtbarmachung nur mit c) Ausschnitten möglich ist. Hier wurden die Hirnstamm Regionen vergrößert.

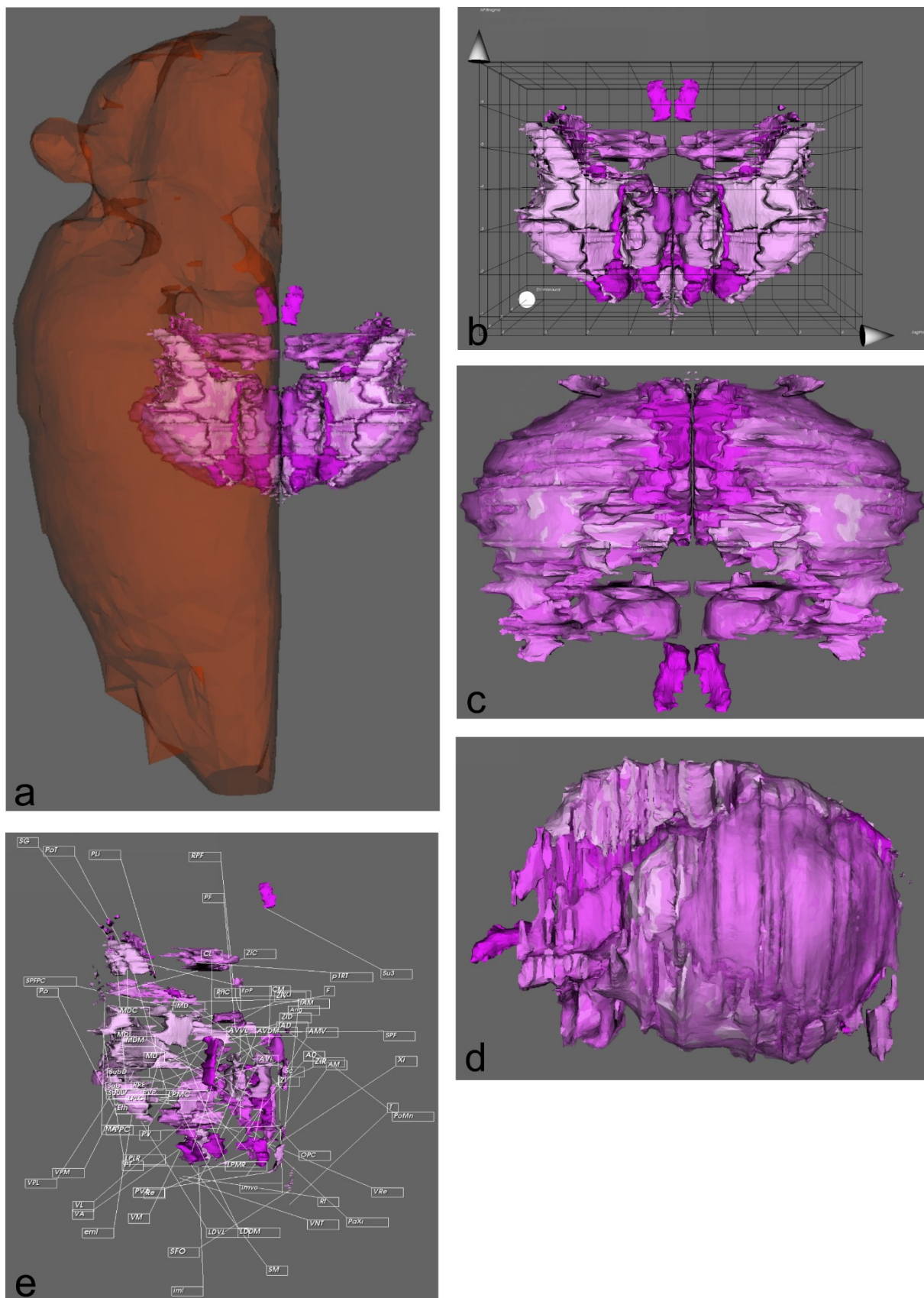


Abbildung 7: Räumliche Rekonstruktionen der Kerngebiete des Thalamus. a) Bilaterale Thalamus Rekonstruktion mit unilateraler Vorderhirn Hülle in der Ansicht von oben bzw. dorsal. b) Bilaterale Thalamus Rekonstruktion im stereotaktischen Koordinatensystem. c) Bilaterale Ansicht des Thalamus von unten bzw. ventral. d) Ansicht von links sagittal. e) Ausdehnungs- und Untergebiets-Labeling.

2.8 Graphen und Netzwerke

Neuronale Verbindungen in Nervensystemen lassen sich in Form von Graphen darstellen. Ein *Graph* ist in der Graphentheorie eine abstrakte Struktur, die eine Anzahl von Objekten und deren Verbindungen miteinander in Bezeichnung setzt. Graphen sind aus Knoten aufgebaut, die durch Kanten verbunden sein können. Die *Knoten* des Graphen (Vertex, Vertices) entsprechen Kerngebieten oder Hirnarealen. Des Weiteren bilden die *Kanten* die einzelnen Konnektivitäten (Axone) zwischen den Knoten, als Übertragungswege für Aktionspotentiale. Anterograde und retrograde Tracer erlauben es neuronale Ursprünge (Perikaryen, Somata) und Ziele (Axonterminalen) zu erfassen und somit in einem Graphen als gerichtete Verbindungen wiederzugeben. Graphen, in denen gerichtete Verbindungen vorliegen, werden als *Digraphen* oder *gerichtete Graphen* bezeichnet. Die in dieser Arbeit ordinalskalierten Kantengewichte entsprechen Schätzungen von axonalen Dichten, die von den Autoren der Tract-tracing Publikationen beobachtet und dokumentiert wurden. *Eine* gerichtete Verbindung zwischen zwei neuroanatomischen Gebieten wird somit durch mindestens ein Axon, meist jedoch durch *mehrere* Axone repräsentiert. Graphen, in denen zwei Knoten durch mehrere Kanten (entsprechenden Axonen) verbunden sind, werden als *Multigraphen* klassifiziert. Diese Graphen dürfen auch Schleifen oder Selbstreferenzen aufweisen. Ein Digraph mit gewichteten Kanten wird in der Graphentheorie als *Netzwerk* bezeichnet. Die in dieser Arbeit untersuchten Konnektome sind also aus der Sicht der Graphentheorie *Netzwerke* (Diestel 2010).

Die meisten Neuronen sind aus Axonen und Dendriten aufgebaut, deren Enden außerhalb des Gebietes liegen, in welchem das Perikaryon des Neurons lokalisiert ist. „Außerhalb des Gebietes“ wird in Bezug auf die gerade angewendete räumliche Auflösung betrachtet, wie sie im stereotaktischen Atlas (Paxinos und Watson 2014) verwendet wird. Wie sich Ursprünge und Ziele von neuronalen Verbindungen, die im graphentheoretischen Sinn punktförmig sind, bei gleichzeitig Berücksichtigung der gebietsübergreifenden neuronalen Morphologie definieren lassen, ist nicht trivial. So liegen die Somata von großen Pyramidenzellen meist in der tiefen Lamina pyramidalis, aber die dendritischen Endigungen dieser Zellen in den oberflächlichen Laminae 1-3. Es stellt sich die Frage, wo ein solches Neuron bezüglich aller seiner Fortsätze lokalisiert ist: in Lamina 5 oder in einer anderen Schicht? Hier wurde eine eindeutige Zuordnung von Ursprung und Ziel einer neuronalen Verbindung für das Axon-Initialsegment festgelegt, womit eine relativ kleine abgrenzbare subzelluläre Struktur betrachtet wird, die eindeutig einer Region zugeordnet werden kann. Eine solche kleinste eindeutig unterscheidbare Einheit wird auch als *charakteristischer Punkt* bezeichnet (Stereologie). Ursprünge und Ziele von Verbindungen werden als charakteristische Punkte angesehen, die eindeutig neuroanatomischen Gebieten zugeordnet werden können.

Außerdem muss die *Gerichtetheit* einer neuronalen Verbindung eindeutig definiert werden. Einerseits kann der Ursprung einer neuronalen Verbindung strukturell festgelegt werden, womit eine Verbindung ihren Ursprung dort hat, wo der charakteristische Punkt lokalisiert ist und von

hier aus die Verbindung kontinuierlich zu einem Zielgebiet (oder mehreren Zielgebieten im Fall von axonalen Kolateralen) verläuft. Die Verbindungsdefinition bezieht sich also nur auf den räumlichen Verlauf von dem charakteristischen Punkt zu mindestens einem Ende des Axons oder zu den Endigungen von mindestens zwei Kolateralen, die häufig in verschiedenen Gebieten endigen können. Die zweite Definition von Gerichtetheit kann in Hinblick auf die Ausbreitung eines Aktionspotentials unter normalen *in vivo* Bedingungen, also nicht in einem experimentellen System wie z.B. Dickschnitten für intrazelluläre Ableitungen erfolgen. Bei dieser Definition ist die Gerichtetheit über die *Ausbreitungsrichtung* vom charakteristischen Punkt zu den Axonterminalen wichtig. Häufig entspricht die strukturelle Definition der neuronalen Gerichtetheit im ZNS der funktionellen Gerichtetheit. In diversen Publikationen waren die Beschreibungen von Verbindungen häufig uneindeutig, wodurch eine einheitliche Interpretation erschwert wurde. Daher ist eine eindeutige Definition wichtig. Da die Gerichtetheit oder Orientierung von neuronalen Verbindungen direkt mit der neuronalen Dynamik in Netzwerken zusammenhängt 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 allerdings nicht für diese Arbeit von Bedeutung ist, besteht für das periphere Nervensystem hinsichtlich transganglionärer Verbindungen, deren Ursprung selten somanah ist, sondern somafern in der Körperperipherie und deren Ziel meistens nicht Soma nah liegt, sondern somafern im Zentralnervensystem auf spinaler oder supraspinaler Ebene.

Einige weitere auf die Lateralität bezogene Begriffe die mehrdeutig definiert und verwendet werden können, sollen im Folgenden erläutert werden: unilateral, bilateral, ipsilateral und kontralateral. *Unilateral* bedeutet, dass eine strukturelle oder funktionelle (sensorisches Sprachzentrum) Verbindung definierte Regionen in nur einer Hemisphäre des ZNS verbindet. Eine *bilaterale* Verbindung ist eine Verbindung, die in beiden Hemisphären gleiche Regionen verbindet (ein bilateraler axonaler Transport ist hingegen ein Transportvorgang, der z.B. einen neuronalen Tracer sowohl vom Perikaryon zu den Axonterminalen fortleitet, als auch von den Axonterminalen zum Perikaryon). Zusätzlich kann noch eine Ursprungsregion A der linken Hemisphäre mit einer Zielregion B in der rechten Hemisphäre (erster kontralateraler Anteil der bilateralen Verbindung) verbunden sein 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) bestehen, was ebenfalls einer bilateralen Verbindung von heterotopen Regionen entspricht.

Ipsilateral ist dem Begriff *unilateral* ähnlich, aber dieser Begriff wird meist im Zusammenhang mit der Applikation von Tracern oder experimentell eingesetzten Substanzen verwendet. Der Begriff *ipsilateral* bezeichnet eine Verbindung oder die Anwendung 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 Beschreibung funktioneller Ereignisse und deren Effekte in der gegenüberliegenden Hemisphäre. Diese Begriffe setzen eine gewisse strukturelle Symmetrie des ZNS voraus.

Die Gliederung der kortikalen Regionen wird als azyklischer Graph wiedergegeben (Abbildung 8). Beziehungen der Regionen in dieser Hierarchie werden durch Kantenattribute spezifiziert („Teil von“, „benachbart zu“, „eingeschlossen von“, die darüber hinaus eine Eigenschaft von Ontologien (Konzepte zur Wissensdarstellung) darstellen. Die neuronalen Verbindungen werden ebenfalls als Graph abgebildet und lassen sich graphentheoretisch und statistisch untersuchen. Die Graphen der neuronalen Netzwerke sind jedoch zyklisch und repräsentieren eine andere Wissenskategorie. Neuronale Verbindungen zwischen den in Abbildung 8 dargestellten Enden einer Hierarchie von Regionen, die auch als *Blätter* genannt werden, werden im Folgenden als „*direkte Verbindungen*“ bezeichnet. Häufig sind die Blätter aber noch weiter neuronanatomisch oder funktionell untergliedert. Diese nicht aufgeklappten Blätter sind unsichtbar. Eine bedeutende Visualisierungseigenschaft von *neuroVIISAS* besteht darin, diese verdeckten neuronalen Verbindungen den sichtbaren Blättern zuzuordnen bzw. zu akkumulieren. Diese zusammengefassten Verbindungen von Untergebieten werden im Folgenden als „*kumulierte Verbindungen*“ bezeichnet. Der Begriff *indirekte Verbindungen* bleibt Verbindungen über Zwischenknoten oder Zwischengebiete vorbehalten. So ist eine Verbindung von Region A zu Region C über einen Zwischenknoten B ($A \rightarrow B \rightarrow C$) eine indirekte Verbindung, die sich aus den beiden direkten Verbindungen $A \rightarrow B$ und $B \rightarrow C$ zusammensetzt. Nahezu alle graphenanalytischen und statistischen Funktionen können auf direkte oder kumulierte Verbindungsrepräsentationen in *neuroVIISAS* angewendet werden. Diese Eigenschaft erlaubt es besonders komplexe, hochaufgelöste Verbindungsarchitekturen auf niedriger aufgelösten Beschreibungsebenen zu reduzieren, um allgemeine Verbindungsprinzipien zu erkennen und zu visualisieren.

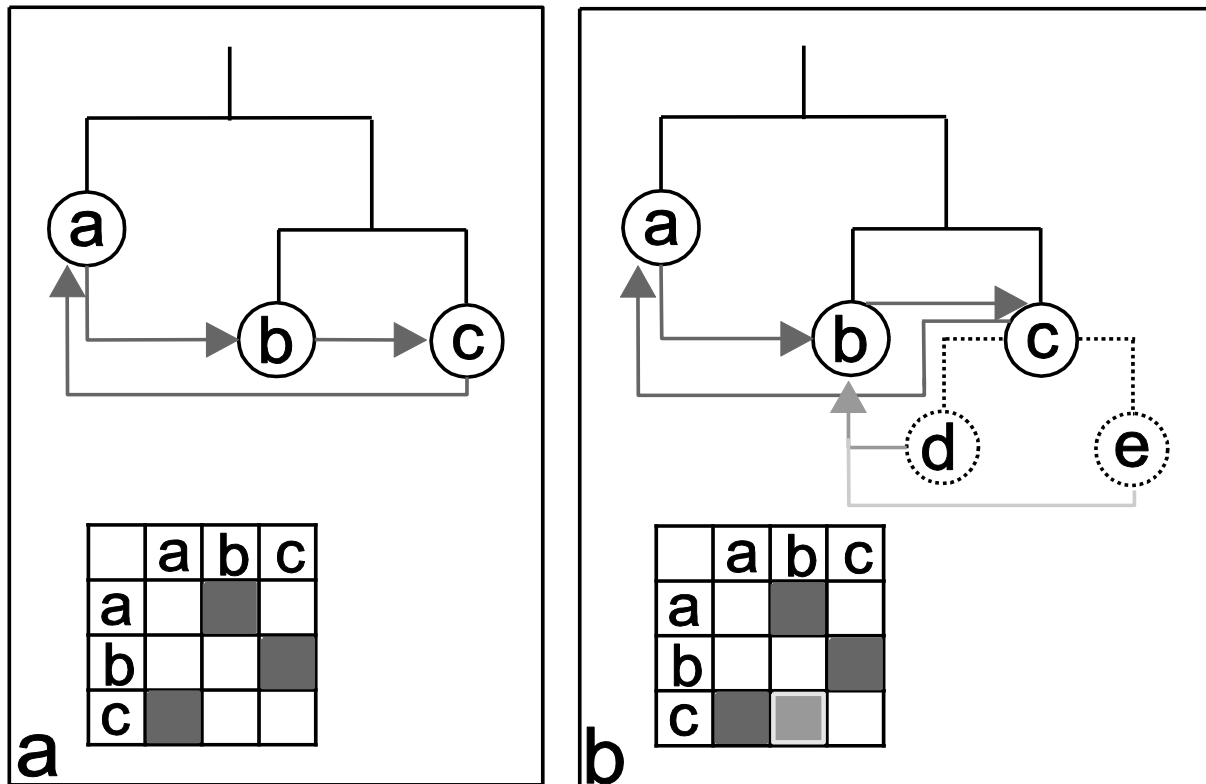


Abbildung 8: Graphische Veranschaulichung der Begriffe „direkte Kanten“ und „kumulierte Kanten“. a) Beispielhafte Gebietshierarchie der Regionen a, b und c. Die hellgrauen Pfeile stellen die direkten neuronalen Verbindungen zwischen den Regionen dar. Die Verbindungen der Regionen wurden in der unten befindlichen Adjazenzmatrix wiedergegeben. b) Die gleiche Hierarchie wie in a) ist hier abgebildet. Die Hierarchie zeigt hier jedoch Untergebiete, die in a) verdeckt oder nicht „aufgeklappt“ wurden. In diesem Beispiel sind es die Gebiete d und e deren gestrichelte Hierarchieverbindungen anzeigen sollen, 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 kumulierte Verbindungen bezeichnet. Die mittelgraue Verbindung von d nach b und die hellgraue Verbindung von e nach b werden im übertragenden Sinn als kumulierte Kanten in der Adjazenzmatrixdarstellung akkumuliert und wurden mit einer dunkelgrauen quadratischen Fläche (d→b) und einem hellgrauen Rahmen (e→b) dargestellt. In den Adjazenzmatrizen werden solche kumulierten Verbindungen jedoch mit Zahlenwerten akkumuliert und farbkodiert, um besser Verbindungsmuster zu erkennen. Die Berücksichtigung von kumulierten Kanten bietet also eine vollständigere Sicht der Verbindungen einer Knotenauswahl. Zugleich ist diese Darstellung eine Abstraktion von der konkreten Verbindungsbeschreibung einer Publikation. Wichtig ist bei der Analyse von direkten und kumulierten Verbindungen, dass die entsprechenden Regionen der Adjazenzmatrizen identisch sind, die Verbindungsinhalte der Matrizen jedoch meist sehr unterschiedlich sein können (nach Meinhardt, 2017).

3 Ergebnisse

3.1 Ausgewertete Publikationen

Die Suche nach den Publikationen, in denen Tract-tracing Methoden in der Ratte angewendet wurden, wurde in den Datenbanken PubMed, GoogleScholar und Web of Science durchgeführt. Mit der im Material- und Methodenteil definierten Suchfilter (siehe Abschnitt 2.1), wurden nach einer Filterung 433 Arbeiten identifiziert. Die Publikationen wurden ausgedruckt, die Verbindungsbeschreibungen markiert (siehe Abschnitt 2.4) und die Daten zunächst in eine standardisierte Tabelle manuell übertragen. Diese Tabelle wurde mit den korrekten Regionenabkürzungen in eine Kalkulationsprogramm Tabelle transferiert und diese wiederum in das Programm *neuroVIISAS* importiert. Zur weiteren Datenanalyse mit *neuroVIISAS* wurden die gesamten Verbindungsdaten in den beiden T1- und T2-Netzwerken zusammengestellt. Das Netzwerk T1 enthält alle bilateralen thalamischen Regionen, die sowohl im stereotaktischen Atlas (Paxinos und Watson 2014) verzeichnet sind als auch Thalamus-intrinsische Verbindungen aufweisen. Das T2-Netzwerk ist wesentlich umfangreicher und enthält die extrinsischen Verbindungen der thalamischen Unterregionen.

3.2 Neuroontologie des thalamischen Konnektoms

Eine Ontologie wird als „[...] eine explizite Spezifikation einer Konzeptualisierung“ beschrieben (Gruber 1993). Die Konzeptualisierung kann ein vereinfachtes Modell eines Systems sein, welches mit einer bestimmten Intention angefertigt wurde. Eine Ontologie ist somit ein Wissensgebiet, welches eine Nomenklatur oder Terminologie beinhaltet und Beziehungen (Relationen) zwischen den Termini definiert. Angewendet werden Ontologien in Computer-Netzwerken wie dem Internet oder Expertensystemen, um Suchanfragen und Befehle auszuführen, die sich auf gespeichertes Wissen oder Metadaten beziehen (Hesse 2002). Bei der Erzeugung einer Ontologie wird häufig auf Metadaten zurückgegriffen, die aus einem Wissensprozess (Publikationen, Integration von unterschiedlichen Datenbanken) erzeugt werden. Zunächst werden Dokumente mit dem benötigten Wissen erstellt oder falls vorhanden aus Datenbanken gefiltert, anschließend ausgewertet, in ein externes Programm exportiert und dort analysiert (Staab 2002).

Mit dem Hinzufügen neuer Relationen, neuer Definitionen und Verschiebungen von Kategorien innerhalb des Wissensgebietes, sind sie flexibler und besser generalisierbar als eine reine Taxonomie (strenge Klassifikationsordnung von beispielsweise der Einteilung von Lebewesen in Kategorien nach festgelegten Kriterien). Daher werden sie auch für strukturelle und/oder funktionelle Gliederungen in den Neurowissenschaften verwendet (Larson und Martone 2009). Nach einer Definition von Woodward (2015) bedeutet Ontologie, die grundlegenden Eigen-

schaften eines Forschungsaspektes zu bestimmen und das gesammelte Wissen sinnvoll zu klassifizieren. In diesem Sinn wird auch die Neuroontologie des Nervensystems der Ratte für die vorliegende Arbeit genutzt. Mit diesem Ansatz werden die gewonnenen Metadaten für die spätere Analyse integriert und somit die Ontologie durch eine neue Informationskategorie (neuronalen Verbindungen) erweitert.

Zur Visualisierung, strukturellen und quantitativen 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 Nervenzellen als Kanten bezeichnet (Koch und Laurent 1999, 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 T1-Netzwerkes

Die erste Auswertung erfolgt anhand der Auswahl von 70 Gebieten in T1 (Filterdatei: T1.xml). Zu dieser Auswahl gehören die in Tabelle 3 aufgeführten Regionen *einer* Hemisphäre. Die kontralateralen homotopen thalamischen Gebiete haben die gleichen Bezeichnungen und Abkürzungen und wurden daher nicht nochmal in die Tabelle eingetragen. Die links- und rechts-hemisphärischen Gebiete unterscheiden sich bezüglich ihrer Suffixe *_L* und *_R* sowie in Hinsicht auf ihre stereotaktischen Koordinaten oder räumlichen Lage. Diese Regionen sind alle im stereotaktischen Atlas (Paxinos 2015) eindeutig identifiziert und wurden auch für die nachfolgenden Analysen des extrinsischen T2-Konnektoms berücksichtigt.

Tabelle 3: Unilaterale Regionen des T1-Netzwerkes in alphabetischer Reihenfolge.

Region	Abk.
Anterodorsal thalamic nucleus	AD
Central medial thalamic nucleus	CM
Centrolateral thalamic nucleus	CL
Dorsal geniculate nucleus	DLG
Intermediodorsal thalamic nucleus	IMD
Interoanteromedial thalamic nucleus	IAM
Medial geniculate nucleus	MG
Mediodorsal thalamic nucleus central part	MDC
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	MDL
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	MDM
Nucleus of the fields of Forel	F
Paracentral thalamic nucleus	PC
Parafascicular thalamic nucleus	PF
Paratenial thalamic nucleus	PT
Paraventricular thalamic nucleus anterior part	PVA
Paraventricular thalamic nucleus posterior part	PVP
Posterior intralaminar thalamic nucleus	PIL
Posterior limitans thalamic nucleus	PLi
Posterior thalamic nuclear group triangular part	PoT
Reuniens thalamic nucleus	Re
Rhomboid thalamic nucleus	Rh
Subfornical organ	SFO
Submedius thalamic nucleus dorsal part	SubD
Subparafascicular thalamic nucleus	SPF
Suprageniculate thalamic nucleus	SG
Ventral lateral geniculate nucleus	VLG
Ventral posterolateral thalamic nucleus	VPL
Ventral posteromedial thalamic nucleus	VPM
Ventral reuniens thalamic nucleus	VRe
Ventrolateral thalamic nucleus	VL
Ventromedial thalamic nucleus	VM
Zona incerta caudal part	ZIC
Zona incerta dorsal part	ZID
Zona incerta rostral part	ZIR
Zona incerta ventral part	ZIV

3.3.1 Konnektivitätsmatrizen

Eine Adjazenzmatrix (Verbindungsmatrix) ist eine $n \times n$ Matrix für n Knoten oder Regionen mit Output-Zeilen (Efferenzen) und Input-Spalten (Afferenzen). An der Position (i, j) (i : Output-Zeile, j : Input-Spalte) der Adjazenzmatrix steht eine 1 oder 0, sofern der Output-Knoten eine Verbindung zu einem Input-Knoten aufweist (1). Bei einer nicht vorliegenden Verbindung wird eine 0 in das entsprechende Matrixelement eingetragen. Diese Zuordnungen zwischen Gebieten in Matrixelementen definieren *gerichtete Graphen*. Adjazenzmatrizen lassen sich darüber hinaus unterschiedlich einteilen. Die einfachste Kategorie (ursprüngliche Kategorie) ist eine *einfache, binäre Adjazenzmatrix*, die Verbindungen als existent (1) oder nicht existent (0) kennzeichnet (Abbildung 9). Für die ersten Untersuchungen in dieser Arbeit wurden binäre Adjazenzmatrizen verwendet. Ferner gibt es noch die *erweiterte Adjazenzmatrix*, die Gewichte von Verbindungen (Kantenattribute) enthält. Die folgenden Auswertungen im Abschnitt 3.3.1 beziehen sich immer auf die bilaterale Regionenauswahl im T1-Konnektom.

Abbildung 9a zeigt die direkten Konnektivitäten der Knoten, wohingegen die Abbildung 9b auch die Verbindungen zwischen Untergebieten (kumulierte Verbindungen) der T1-Regionen abbildet. Direkte Verbindungen verlaufen von und zu Blättern (Regionen) der Hierarchie.

Blätter sind in einer Baumstruktur von neuroanatomischen Gebieten genau solche Knoten, die nicht weiter untergliedert sind bzw. nicht weiter untergliedert dargestellt sind. In der direkten und kumulierten Adjazenzmatrix ist die kontralaterale Konnektivität zwischen thalamischen Teilgebieten schwach ausgebildet. Intrinsische Verbindungen sind in dem oberen linken und unteren rechten Quadranten zu erkennen. Insgesamt sind die T1-Adjazenzmatrizen schwach besetzt. Eine leichte Häufung von Verbindungen um die Hauptdiagonale weist auf eine schwache lokale bzw. Nachbarschaftskonnektivität innerhalb des Thalamus hin.

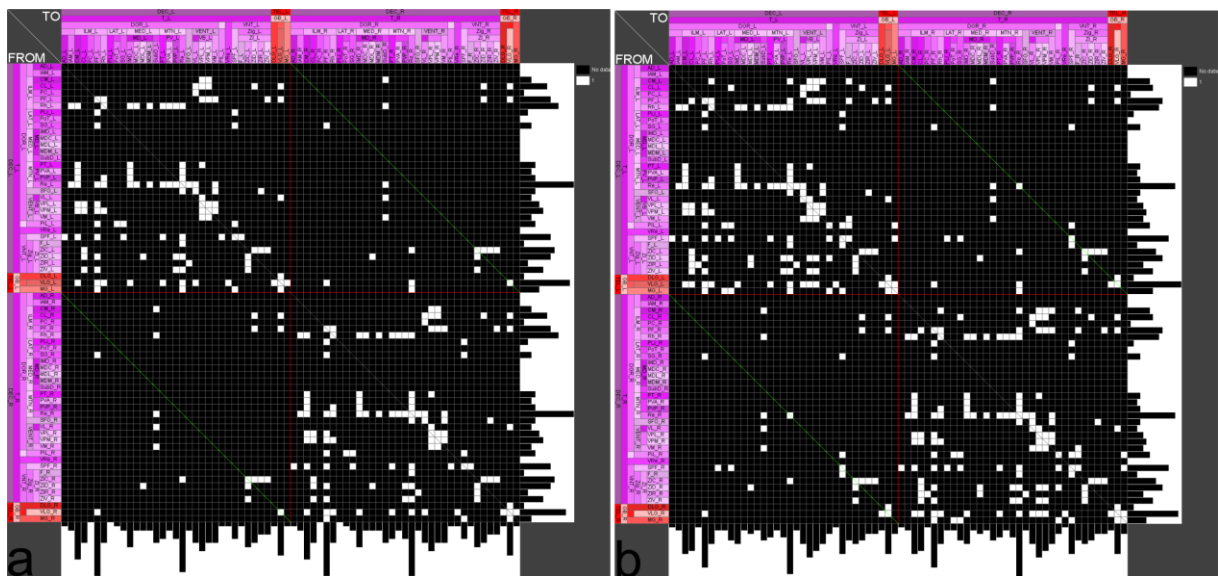


Abbildung 9: a) Adjazenzmatrix der direkten Konnektivitäten des T1-Netzwerkes. Die weißen Felder repräsentieren existierende Verbindungen und die schwarzen Felder kennzeichnen eine nicht vorhandene oder nicht identifizierte Konnektivität. b) Adjazenzmatrix der Konnektivitäten, wenn kumulierte Verbindungen zwischen den Untergebieten der T1-Gebiete berücksichtigt werden. Rote Linien gliedern links- und rechtshemisphärische ipsilaterale und kontralaterale Konnektivität in 4 Quadranten. Die Hauptdiagonale (ipsilaterale Verbindungen) und die beiden Nebendiagonalen (kontralaterale Verbindungen) sind grün. Die Spalten- und Zeilenhistogramme geben die Häufigkeiten der Verbindungen für Inputs (Spalten) und Outputs (Zeilen) wieder.

3.3.2 Eigenschaften der T1-Adjazenzmatrizen

Die 70 Regionen des T1-Netzwerkes sind durch 271 *direkte* und 347 *kumulierte* Verbindungen miteinander verbunden. Im Folgenden wird das T1-Netzwerk mit den kumulierten Verbindungen zwischen thalamischen Untergebieten untersucht, um ein vollständigeres Bild des T1-Konnektoms zu erhalten.

Die Liniendichte des T1-Konnektoms beträgt 7% bei einer mittleren Anzahl von 9 Verbindungen pro Gebiet. 84 reziproke Verbindungen liegen im T1-Konnektom vor und damit mehr als in Zufallsmodellen gleicher Verbindungs- und Regionenanzahl (s. S. 50).

Die Adjazenzmatrix der Gewichte kumulierter Verbindungen zeigt dichter besetzte Matrixbereiche ipsilateraler Verbindungen (Abbildung 10). Auch Verbindungsgewichte mit Werten größer als 2,5 treten ipsilateral häufiger auf. Eine größere Anzahl von Verbindungen liegt im Bereich der Hauptdiagonalen der Matrix, was darauf hinweist, dass benachbarte Gebiete untereinander häufiger verbunden sind. Die besonders starken Verbindungen (Verbindungsgewicht >2) wurden gefiltert und in einer planaren Graphen Visualisierung dargestellt (Abbildung 11),

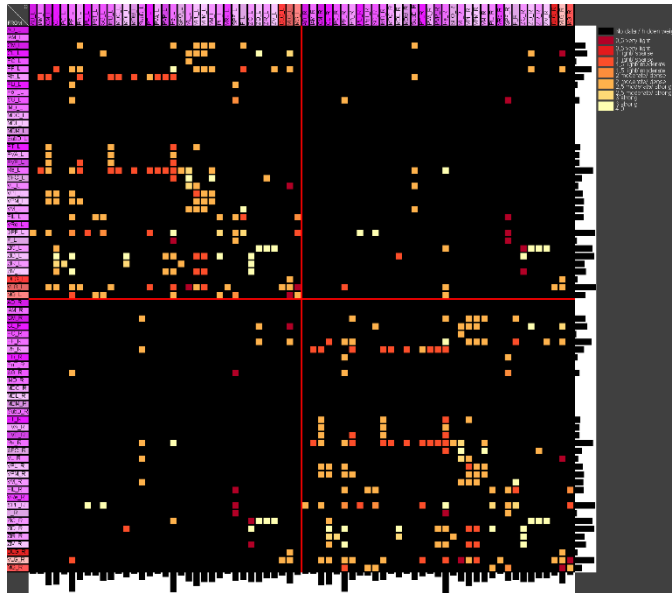


Abbildung 10: Adjazenzmatrix der Verbindungsgewichte kumulierter Verbindungen des bilateralen T1-Konnektoms. Die ipsilateralen und kontralateralen Quadranten sind mit roten Linien zueinander abgegrenzt. Die seitlichen Histogramme geben die Summen der Gewichte der Verbindungen wieder. Das untenstehende Histogramm gibt die Summe der Input-Kantengewichte und das rechts stehende Histogramm die Summen der Output-Kantengewichte wieder.

um eine Übersicht über die besonders stark intrinsisch verbundenen thalamischen Gebiete zu bekommen.

Kontralaterale intrinsische Verbindungen sind ausschließlich mit dem Gewicht stark (≥ 3) belegt. Zona incerta Unterregionen weisen diverse reziproke Verbindungen mit großen Gewichten auf. Die schwächer gewichteten Verbindungen sind nicht reziprok und weisen auch seltener kontralaterale Verläufe auf. $ZIC \leftrightarrow ZID$ und $Re \leftrightarrow Re$ besitzen sogar kontralaterale, reziproke und stark gewichtete Konnektivität.

Ein Vergleich der direkten ($T1_{dir}$) mit den kumulierten ($T1_{cum}$) Verbindungen von T1 ergab mehrere deutliche Unterschiede (Abbildung 12). Die Anzahl der Verbindungen ist um $\approx 22\%$ geringer im $T1_{dir}$ Konnektom und der Anteil kontralateraler Verbindungen sinkt in $T1_{dir}$ um $\approx 33\%$. Auch der Anteil reziproker Verbindungen sinkt in $T1_{dir}$ um $\approx 26\%$, wohingegen die mittlere Pfadlänge um $\approx 18\%$ steigt.

Der mittlere Clusterkoeffizient sinkt um $\approx 22\%$ und die Vulnerabilität steigt stark an um $\approx 144\%$. In dem intrinsischen T1-Konnektom sind alle Regionen miteinander verbunden bzw. das Netzwerk umfasst 1 Komponente. Die Anzahlen von direkten und kumulierten extrinsischen Input und Output Verbindungen in das intrinsisches T1-Konnektom, sind in Tabelle 4 wiedergegeb-

en. CL, VPM und CM besitzen die meisten direkten Input Verbindungen, während Re, PF und PT die meisten direkten Output Verbindungen aufweisen. Werden die Input und Output Verbindungen aller Unterregionen gezählt, also die kumulierten Input und Output Verbindungen, so weisen VPM, Re und CL die meisten kumulierten Input Verbindungen auf und PF, MG und Re die meisten kumulierten Output Verbindungen.

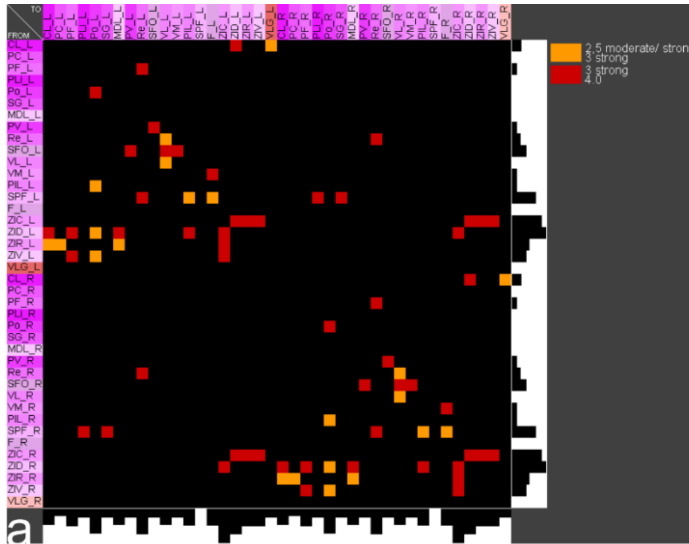
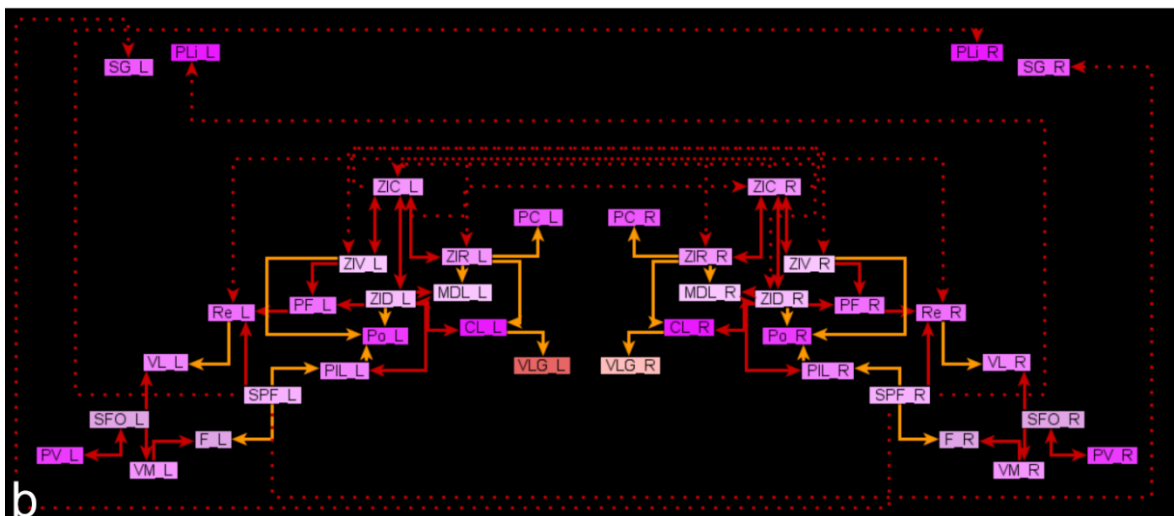


Abbildung 11: Nur die starken bis sehr starken Verbindungsgewichte wurden gefiltert und in der Adjazenzmatrix (a) dargestellt sowie (b) als links-rechthemisphärisch symmetrischer planarer Graph visualisiert. Die gestrichelten Linien kennzeichnen kontralaterale Verbindungen.



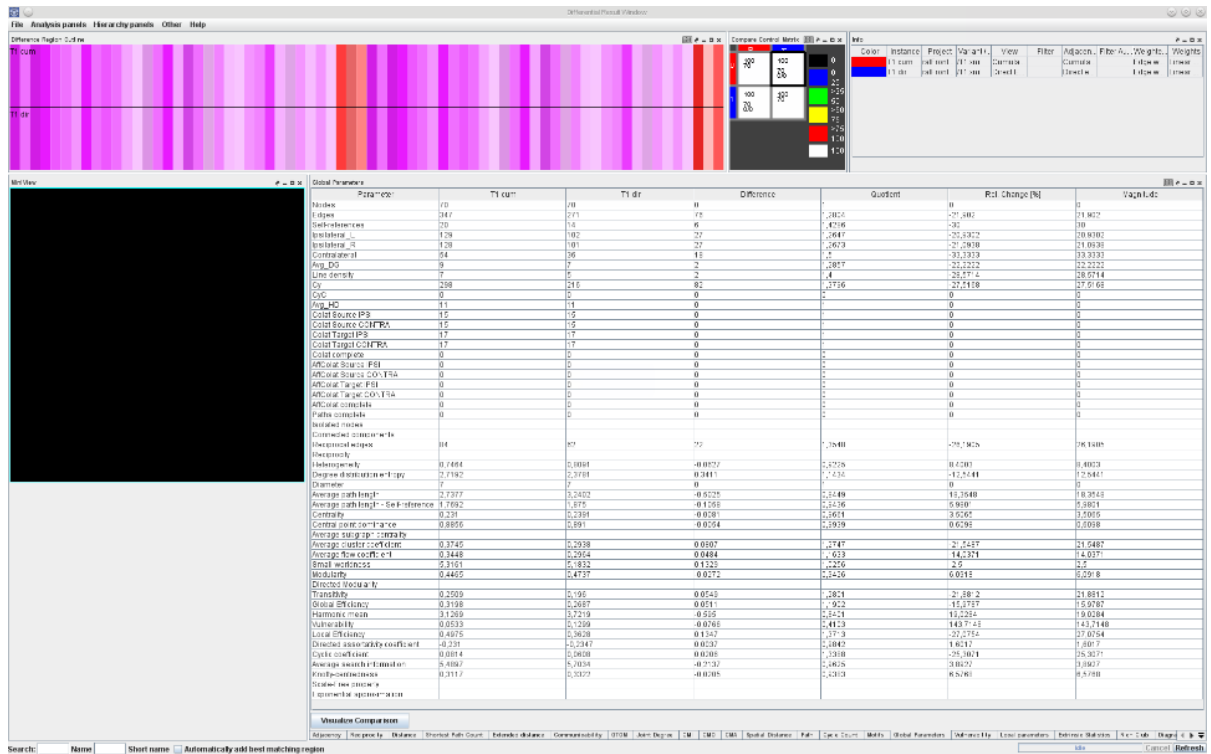


Abbildung 12: Differentielle Analyse globaler Netzwerkparameter des direkten (T1_{dir} Spalte mit absoluten Werten) und kumulierten (T1_{cum} Spalte mit absoluten Werten) T1 Konnektoms. Die Difference Spalte gibt die Differenz T1_{cum} – T1_{dir} an und die Quotienten Spalte T1_{cum} / T1_{dir}.

Tabelle 4: Anzahlen von direkten (Direct) und kumulierten (Cum) extrinsischen Verbindungen des unilateralen T1-Netzwerkes. Regionen sind für absteigende Direct In, Direct Out, Cum In und Cum Out Werte unabhängig voneinander sortiert worden.

Region	Direct In	Region	Direct Out	Region	Cum In	Region	Cum Out
CL	959	Re	387	VPM	1168	PF	694
VPM	792	PF	320	Re	1066	MG	585
CM	770	PT	265	CL	1005	Re	570
VPL	689	CM	253	CM	834	VPM	516
PC	618	PC	209	VPL	810	SPF	476
VL	604	CL	202	PF	759	CM	471
Re	571	SPF	192	PC	742	VM	345
PF	494	Rh	188	VL	720	CL	299
VM	417	SFO	186	VM	637	PT	285
PT	316	VM	173	MG	580	AD	279
PoT	307	SG	168	SPF	546	SFO	266
MDM	254	PVP	162	PT	322	PC	234
MDL	250	VL	152	PoT	307	SG	198
MDC	215	PVA	149	MDM	275	Rh	191
MG	201	AD	145	VLG	264	PVA	178
PIL	198	IAM	133	MDL	260	PIL	177
Rh	196	PIL	127	PIL	240	VL	177
VLG	188	MG	125	AD	224	PVP	164
AD	185	VPM	125	MDC	221	VLG	150
IMD	152	IMD	109	Rh	197	IAM	133
PVP	128	VLG	90	DLG	173	F	128
PVA	117	F	77	IMD	157	IMD	111
F	109	MDM	70	F	143	ZIV	92
SPF	91	MDL	63	SFO	131	DLG	84
SFO	86	ZIV	59	PVP	128	MDM	80
ZIV	78	VPL	58	PVA	122	VPL	78
IAM	72	MDC	54	ZIV	100	MDL	69
SG	72	ZID	54	SG	95	ZID	65
ZID	58	ZIC	50	IAM	73	MDC	60
ZIC	54	PLi	32	ZID	66	ZIC	53
DLG	24	ZIR	29	ZIC	54	PLi	32
SubD	24	PoT	22	ZIR	26	ZIR	31
ZIR	24	SubD	16	SubD	24	PoT	28
PLi	7	DLG	8	PLi	7	SubD	16
VRe	5	VRe	5	VRe	5	VRe	5

3.3.3 Beobachtungshäufigkeit, Verifikation und Validität

Da bei der Erfassung der Verbindungen jede Beobachtung einer Verbindung in den ausgewerteten Publikationen dokumentiert wurde, lassen sich nun die Häufigkeiten dieser Beobachtungen in einer Adjazenzmatrix abbilden (Abbildung 13). Die Beobachtungshäufigkeit erlaubt eine Abschätzung der wirklichen Existenz von Verbindungen. Da die Beobachtungen von Ursprüngen und Zielen axonaler Verbindung auch falsch positive sowie falsch negative Beobachtungen beinhalten können, kann die Häufung von Beobachtungen bestimmter Verbindungen als Bestätigung interpretiert werden. Je mehr Beobachtungen für eine Verbindung vorliegen (am besten von unabhängigen Autorengruppen), desto wahrscheinlicher wird deren biologische Existenz. Wenn in einer Veröffentlichung dieselbe Verbindung in einem anderen Versuchstier (Case) oder unter anderen experimentellen Bedingungen beobachtet wurde, nimmt die Beobachtungshäufigkeit genauso zu, wie wenn dieselbe Verbindung in verschiedenen Publikationen beschrieben wird. Das Maximum von 11 Beobachtungen liegt für die Verbindung vom perisubformical organ (SFO) zum Nc. reuniens (Re) vor. Zwischen dem ventral lateral geniculate nucleus (VLG) und Re wurde die Verbindung 6 Mal beschrieben. Die meisten Verbindungen des bilateralen intrinsischen T1-Konnektoms sind nur 1 Mal beschrieben worden.

Solche Verbindungen, die sowohl mit einem anterograd (axonale Endigungen) als auch retrograd (Perikaryen) transportierten Tracer beobachtet wurden, können ebenfalls in einer Matrix dargestellt werden (Abbildung 14). Ein „bilateraler Nachweis“ mit einem retrograden und einem anterograden Tracer wird des Öfteren in Studien zur Überprüfung oder Verifikation einer beobachteten Verbindung angewendet und dient als Hinweis dafür, dass mit einer größeren Wahrscheinlichkeit die Verbindung wirklich existiert.

Aus der Matrix geht hervor, dass die Verbindung vom Re zu VL (Code: 5) jeweils mit antero- und retrograden Tracern nachgewiesen wurde und daher zuzüglich ihrer häufigen Beobachtungen (3) relativ zuverlässig hinsichtlich ihrer tatsächlichen Existenz sind. Die Häufigkeitsverteilung der Transportrichtungen von eingesetzten Tracern ist Abbildung 15 zu entnehmen. Am häufigsten wurden Verbindungen mit anterograd transportierten Tracern im T1-Konnektom beschrieben.

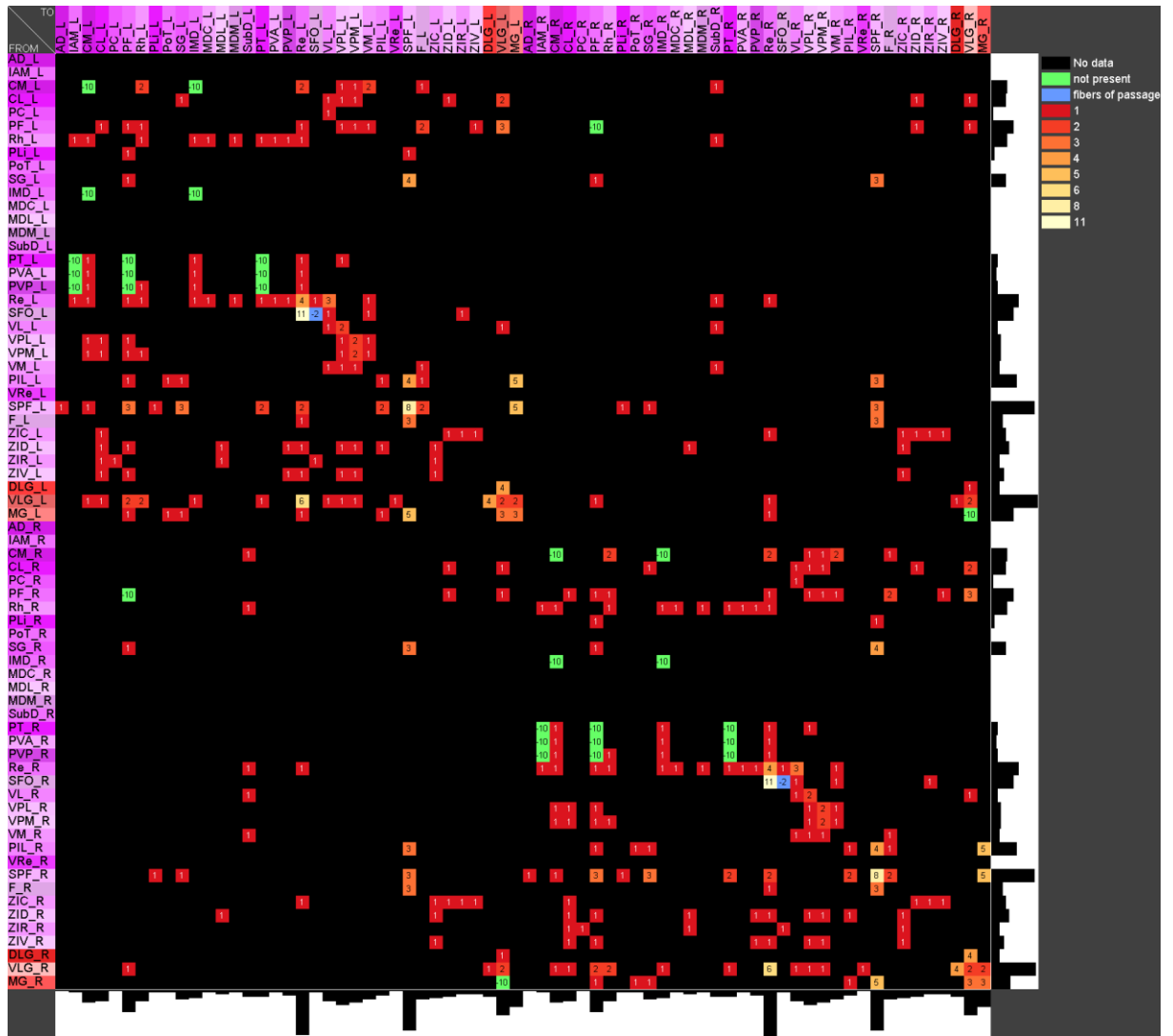


Abbildung 13: Beobachtungshäufigkeiten direkter Verbindungen des T1-Netzwerkes.

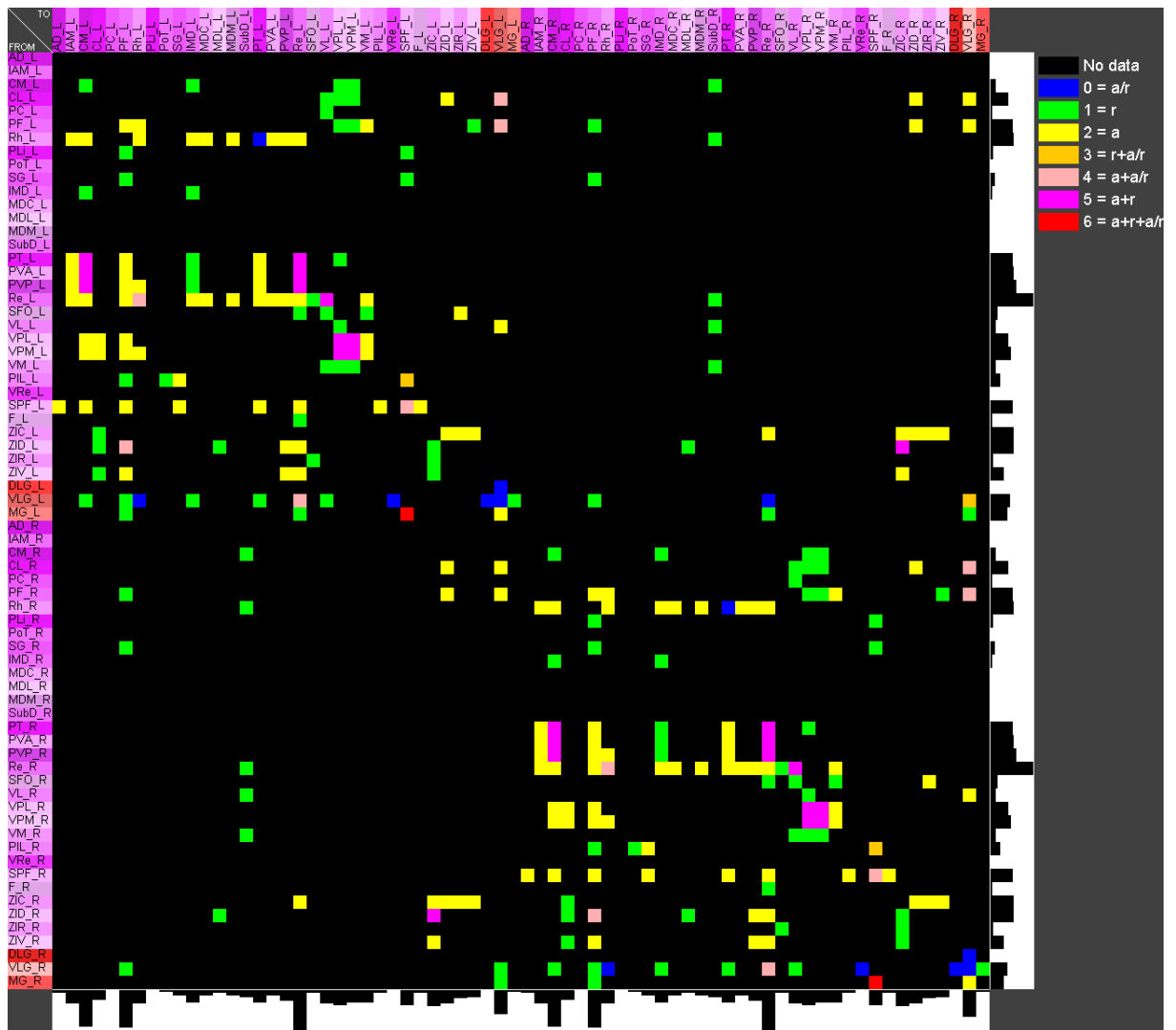


Abbildung 14: Transportrichtungen von antero- und retrograden Tracern, welcher zum Nachweis von Verbindungen im T1-Konnektom eingesetzt wurden, sind hier dargestellt. Höherwertige Verbindungen, die mit größerer Wahrscheinlichkeit wirklich existent sind, haben Werte zwischen 3 und 6. a/r: bilaterales Tracing, r: retrograd, a: anterograd, r+a/r: retrograd und bilateral usw.

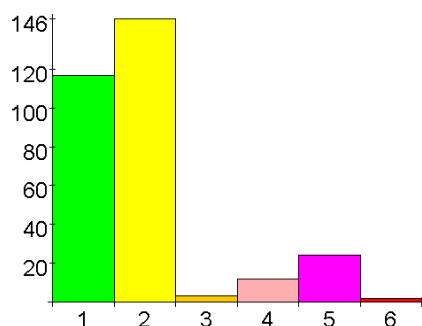


Abbildung 15: Häufigkeiten der Transportrichtungen der im T1-Konnektom verwendeten Tracer. Die Farben und Nummerierung entspricht der Legende in Abbildung 14.

Die Beobachtungshäufigkeiten und die Verifikation von Verbindungen mittels antero- und retrograden Tracern wurden mittels des Maßes der Validität bzw. der Observation scores zusammengefasst (Abbildung 16). Dieses Maß lässt sich wiederum in der Validitäts-Matrix filtern (Abbildung 16), um nur Verbindungen zu erhalten, die besonders zuverlässig sind (Abbildung

17). Die Filterung der Observation scores zwischen 2,0 und 4,0 hat jedoch dazu geführt, dass das resultierende Netzwerk nicht mehr zusammenhängend ist.

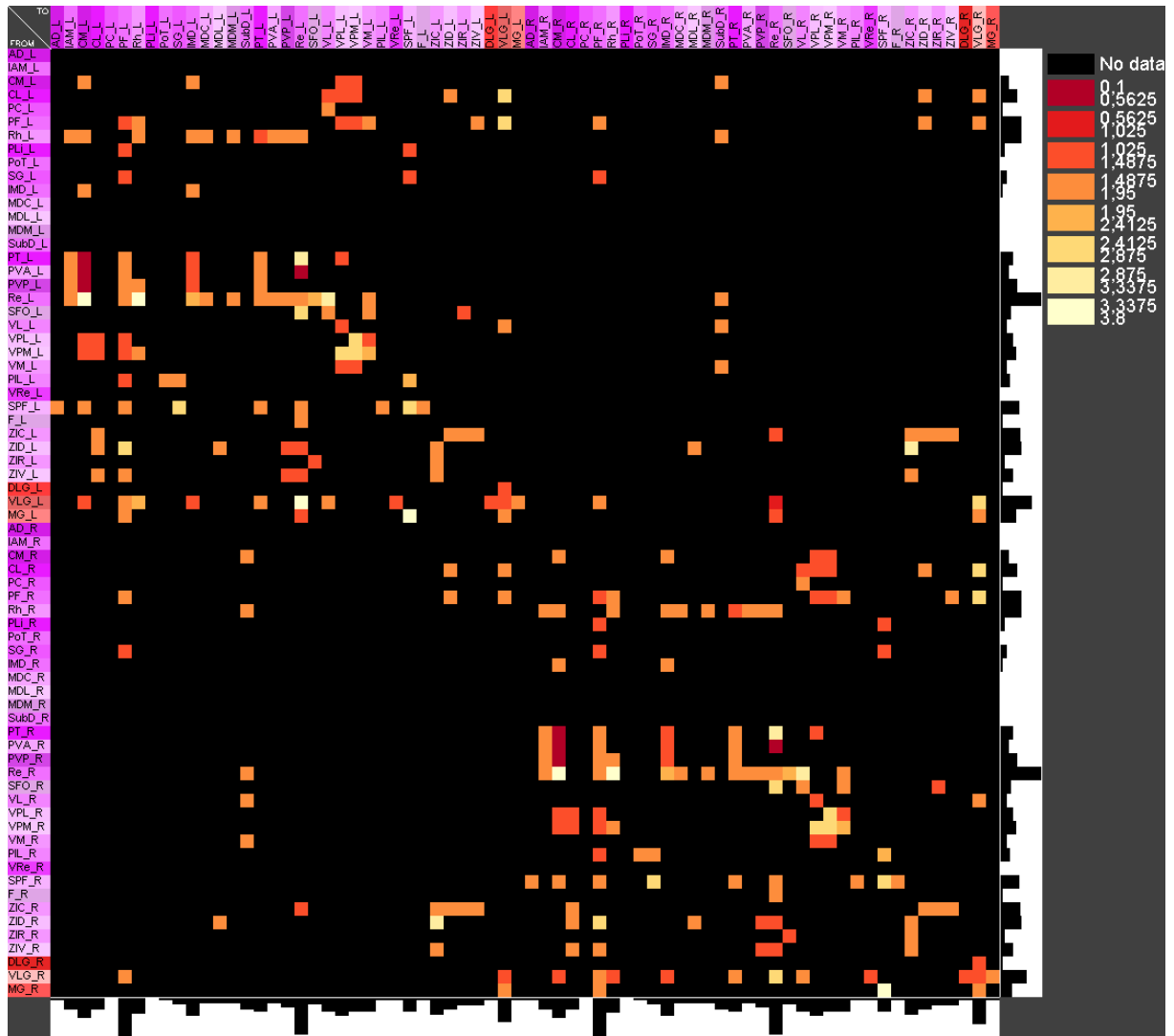


Abbildung 16: Validität bzw. Observation scores der Verbindungen des T1-Netzwerkes.

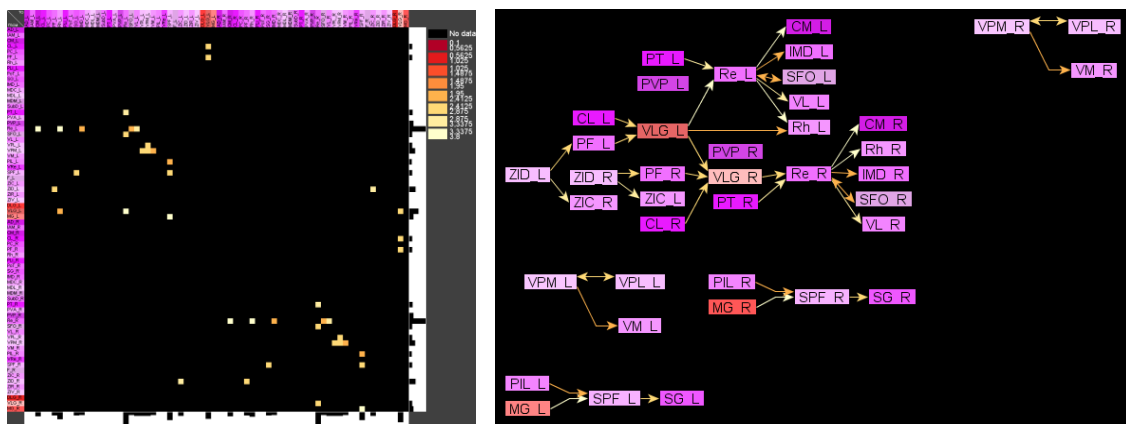


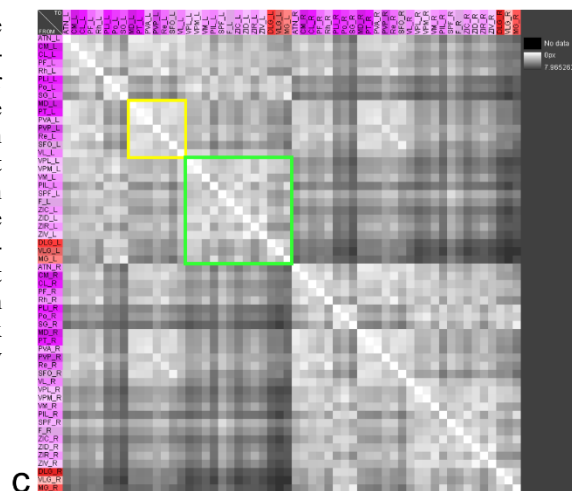
Abbildung 17: Gefilterte Observation Scores von Verbindungen und deren Graphen-Darstellung, die zeigt, dass das resultierende Netzwerk nicht mehr zusammenhängend ist. Daneben ist die planare Netzwerk-Visualisierung der gefilterten Observation Score Matrix gezeigt.

3.3.4 Reziproke Verbindungsstrukturen

Die Matrix der reziproken Verbindungen des T1-Konnektoms zeigt, dass nicht alle dokumentierten Verbindungen der T1-Regionen reziprok sind (Abbildung 18a). Die 56 Regionen, welche reziproke Verbindungen besitzen, wurden herausgefiltert (Abbildung 18b) (reziprokes T1-Konnektom). Zwei Bereiche um die Hauptdiagonale zeigen etwas mehr reziproke Verbindungen, die in Abbildung 18b und c markiert wurden. In dem einen Bereich liegen MD, PT, PVA, PVP, Re, SFO und VL. In dem zweiten Bereich befinden sich VPL, VPM, VM, PIL, SPF, F, ZIC, ZID, ZIR und ZIV. Die Gebiete mit Verbindungen um die Hauptdiagonale weisen meist engere topologische Beziehungen auf, in Form von direkt benachbarten Regionen deren räumliche Abstände zwischen den Regionenoberflächen klein sind. Diese Hypothese bestätigt die räumliche Distanzen Matrix in Abbildung 18c. Hier sind kleine Abstände zwischen den Regionen mit helleren Grauwerten kodiert. Eine Häufung von hellen Grauwerten findet sich in den markierten Regionen, in denen auch etwas mehr reziproke Verbindungen auftreten. In den folgenden 3 Unterkapiteln wurden unterschiedliche Distanzeigenschaften zwischen Regionen, die mindestens eine reziproke Verbindung besitzen, untersucht (reziprokes T1 Konnektom).



Abbildung 18: Reziproke Konnektivität und räumliche Distanzen der T1-Regionen. a) Reziprozitätsmatrix des T1-Konnektoms mit allen Regionen. b) Reziprozitätsmatrix der T1-Regionen, die reziproke Verbindungen besitzen. Alle anderen Gebiete, die keine reziproken Verbindungen aufweisen, wurden entfernt. c) Die Distanzenmatrix enthält die gleichen T1-Regionen wie in b). Die räumlichen Distanzen sind mit Grautönen kodiert. Je heller die Grautöne sind, desto kleiner sind die Distanzen zwischen den T1-Regionen. Zwei Gebiete wurden um die Hauptdiagonale mit gelb und grün markiert, da hier eine leichte Häufung von reziproken Verbindungen b) sichtbar ist. Die Distanzenmatrix zeigt in diesen Bereichen hellere Grauwerte und damit relativ kleine räumliche Abstände zwischen den T1-Regionen.



3.3.5 Die T1-Distanzmatrix

Die Distanzmatrix gibt die kürzeste graphentheoretische Distanz zwischen Paaren von T1-Regionen wieder (Abbildung 19). Die Wege entsprechen der Anzahl von alternativen kürzesten Verbindungen zwischen den beiden Gebieten (Abbildung 20). Diese „shortest path count“ Matrix zeigt, dass je größer die graphentheoretische Distanz zwischen Gebietspaaren des T1-Konnektoms ist, desto mehr alternative Pfade kürzester Verbindungen existieren, um diese Gebiete miteinander zu verbinden. Die meisten Gebiete sind über 2 oder 3 Verbindungen erreichbar, gefolgt von direkt verbundenen Gebieten. Seltener finden sich Verbindungen über vier Kanten bzw. 3 Zwischenstationen. Kontralaterale Verbindungen weisen eher längere graphentheoretische Distanzen auf. Interessant sind daher die kürzesten direkten kontralateralen Verbindungen (graphentheoretische Distanz = 1): SG→SPF, PF→Po, CL→MD, CL→ZID, PF→ZID, CL→VLG, PF→VLG, MD→ZID, MD→VLG, PIL→SPF, SPF→SPF, F→SPF u.a. Diese Gebiete bilden eine Gruppe von thalamischen Gebieten, die intensive kontralaterale Verbindungen aufweist.

In der Matrix der alternativen kürzesten Verbindungen fallen noch 2 schwach ausgeprägte Nebendiagonalen auf. Hier finden sich leicht gehäuft relativ viele alternative kürzeste Verbindungen sowohl oberhalb der Hauptdiagonalen, als auch unterhalb derselben.

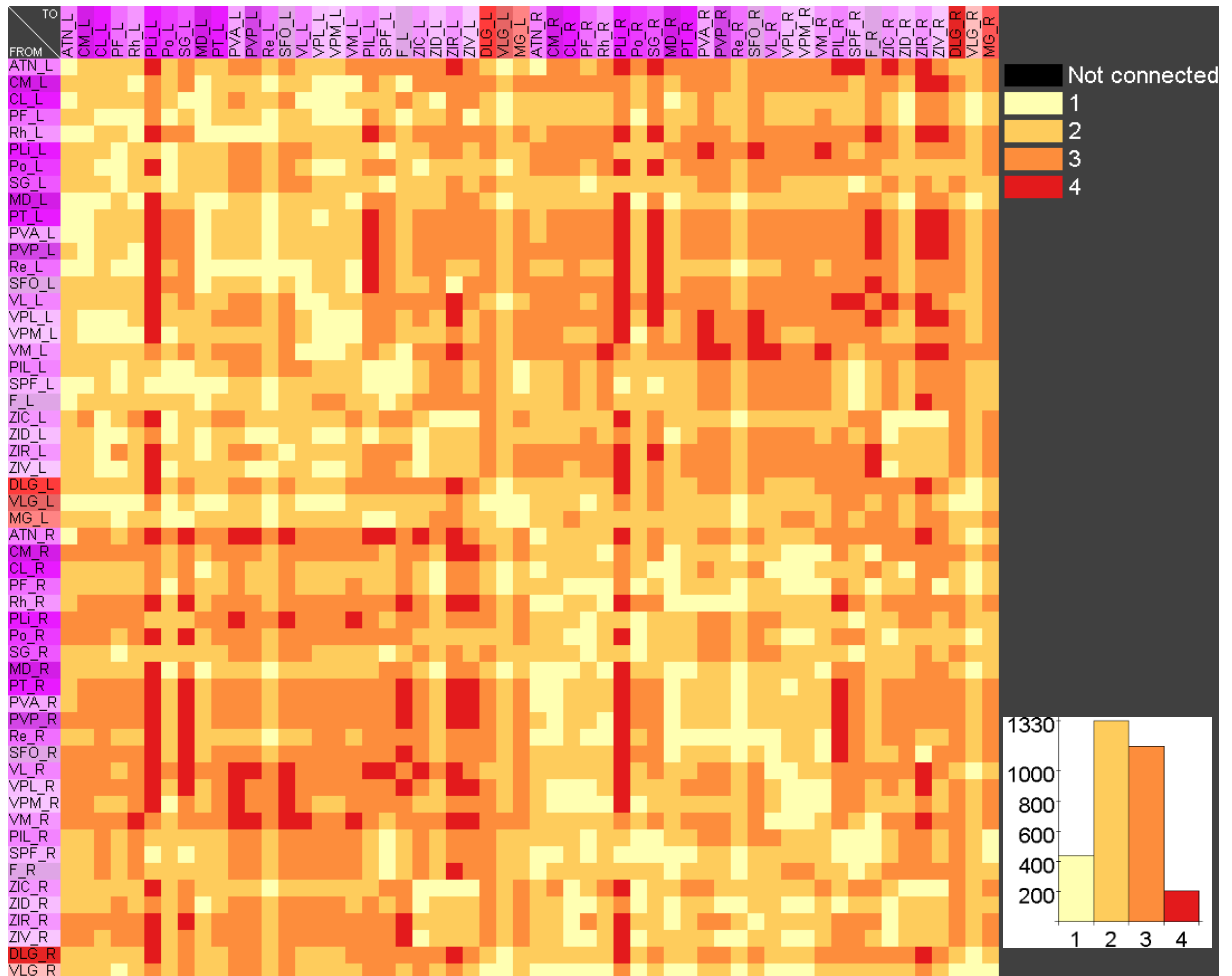


Abbildung 19: Distanzmatrix der reziproken T1-Gebiete. Der überwiegende Teil der Gebiete ist über 2 Verbindungen bzw. eine Zwischenstation erreichbar (siehe nebenstehendes Histogramm). Die ipsilateralen T1-Regionen liegen graphentheoretisch dichter zusammen als die kontralateralen.

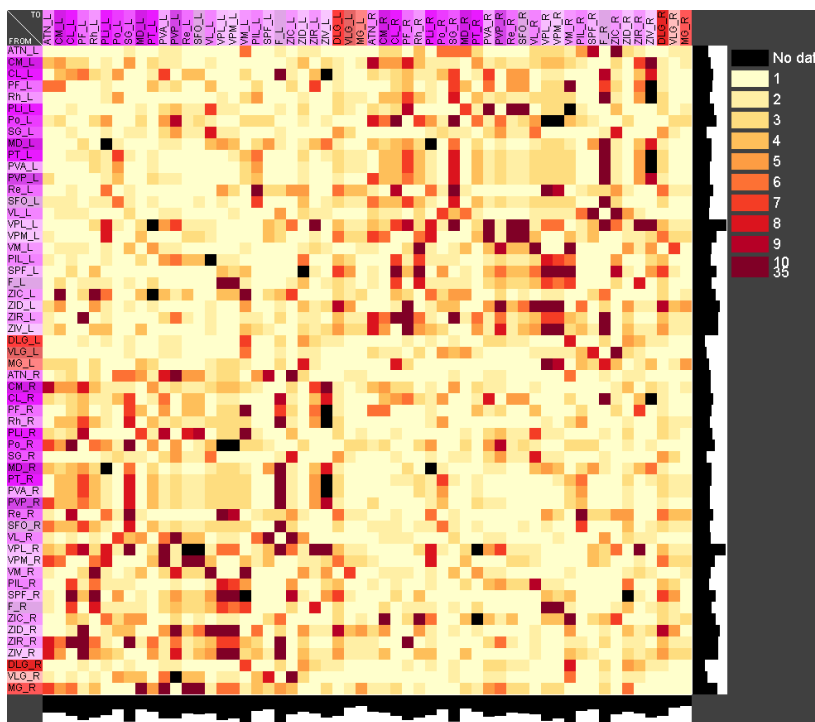


Abbildung 20: Anzahlen von alternativen kürzesten Verbindungen zwischen Paaren von Regionen des reziproken T1-Konnektoms. Zwischen kontralateralen Gebieten kommen häufiger mehr alternative kürzeste Verbindungen vor.

3.3.6 Die erweiterte Distanzmatrix

In der erweiterten Distanzmatrix werden die räumlichen Distanzen mit den graphentheoretischen Distanzen und den Verbindungsgewichten kombiniert, sofern die graphentheoretische Distanz größer als 1 ist. Die Zahlenbereiche der räumlichen Distanzen und der Verbindungsgewichte werden mit folgender Umrechnung aufeinander angepasst: $F1 * D + F2 / W + S$ (F1: Faktor zur Anpassung des Wertebereichs der räumlichen Distanz D, F2: Faktor zur Anpassung der Verbindungsgewichte, S: Faktor zur Anpassung der graphentheoretischen Distanz). Dicht zusammenliegende Regionen, die über eine direkte Verbindung mit großem Gewicht wie z.B. 3 oder 4 verbunden sind, können mit dieser Matrix besser von Verbindungen zwischen Regionen abgrenzt werden, die räumlich weit entfernt sind, direkt verbunden und ein geringes Verbindungsgewicht besitzen. Für die Berechnung wurde ein F1 von 0,0004 verwendet ($F1=10/(\text{maximale räumliche Distanz})$, $F2=2$, $S=1$).

In Abbildung 21 sind mehrere Bereiche in der Matrix hervorgehoben, die im kontralateralen Vergleich relativ geringe erweiterte Distanzen aufweisen. Hierzu gehört die Gruppe Pli, Po, SG (grünes Rechteck) und VM, PIL, SPF (türkises Rechteck). Die erweiterten kontralateralen Distanzen sind geringer als die ipsilateralen Distanzen. Hingegen weisen die Gebiete ZIC, ZID, ZIR und ZIV (blaues Rechteck) ipsi- als auch kontralateral gleichermaßen geringe Distanzen auf.

Das Gebiet ATN hat nur wenige Verbindungen, was sich in der erweiterten Distanzmatrix als relativ große Distanzen (dunkel rot gefärbte streifenförmige Matrixeinträge) bemerkbar macht.

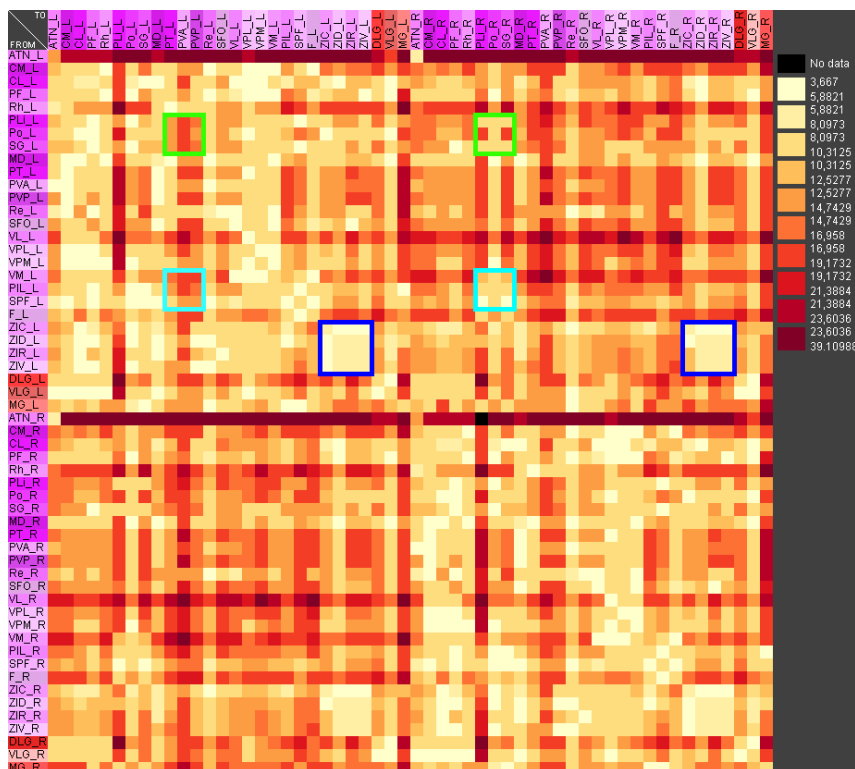


Abbildung 21: Erweiterte Distanzenmatrix des reziproken T1-Konnektoms. Die markierten Bereiche werden im Text besprochen.

3.3.7 Connectivity Matching Matrix

Mit der Connectivity Matching Matrix werden die Ähnlichkeiten oder Verbindungsmuster jeweils für Input-, Output-Verbindungen oder beide Verbindungstypen dargestellt. In Abbildung 22 ist die Connectivity Matching Matrix für Input und Output Verbindungen (CMI_{All}) gemeinsam wiedergegeben. Wenn die Verbindungen eines Regionenpaares identisch sind, beträgt der CMI_{All} Wert 1. Ist die Übereinstimmung von Verbindungen im Vergleich mit einer anderen Region groß, dann ist auch der Connectivity Matching Wert relativ groß. In der Matrix lassen sich Bereiche erkennen, die relativ hohe Connectivity Matching Werte aufweisen (PT, PVA, PVP, Re, VL, VPL, VPM, VM). Die größeren CMI_{All} Werte liegen um die Hauptdiagonale herum in einem Bereich, der grün markiert wurde. Es gibt auch heterotope kontralaterale Regionen mit größeren CMI_{All} Werten: MDC-SubD und IAM-SubD.

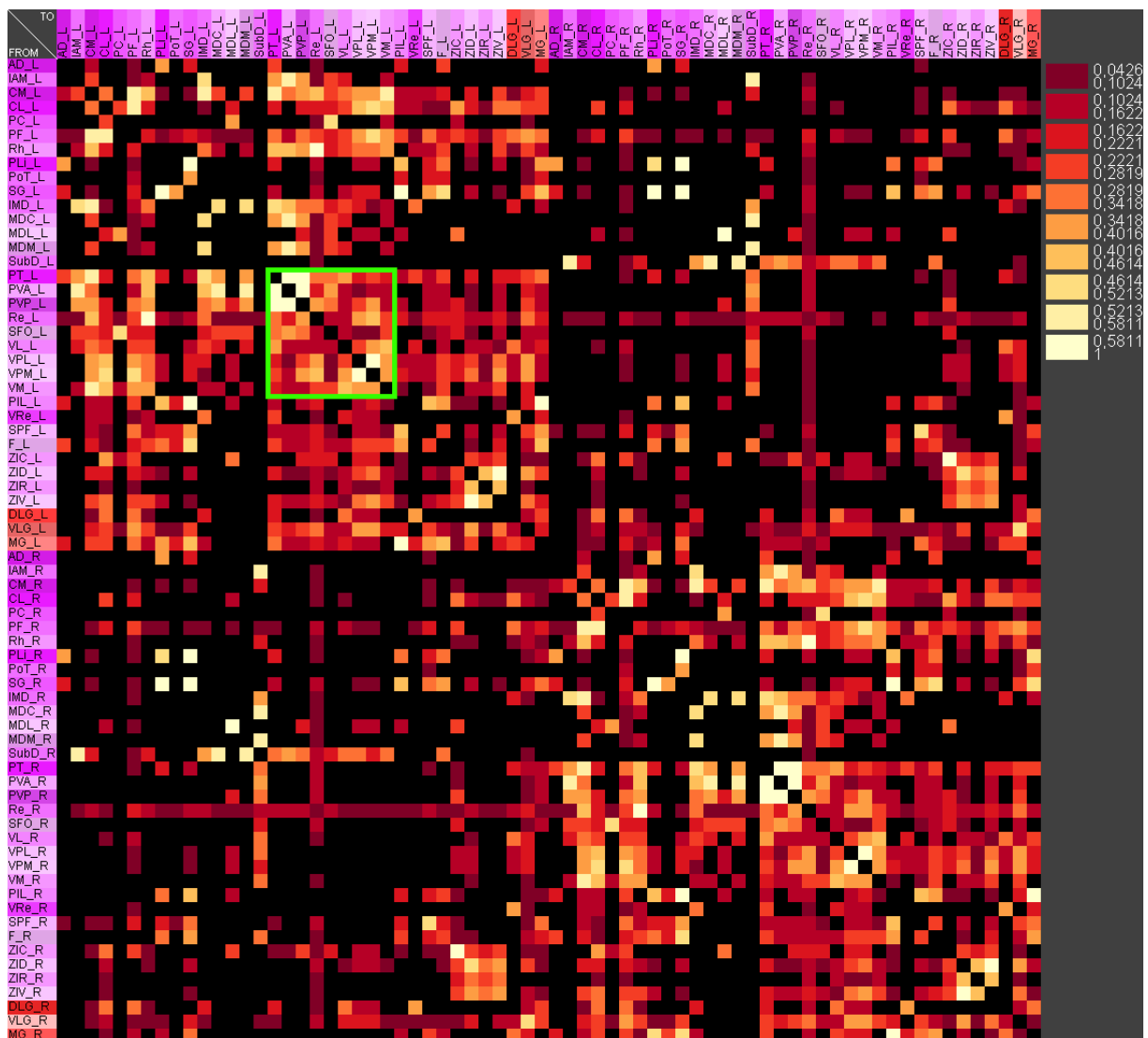


Abbildung 22: Connectivity Matching Matrix für Input- und Output-Verbindungen des T1-Konnektoms. Je heller die Rottöne, desto ähnlicher sind die Verbindungen eines Regionenpaares. Der grün markierte Bereich beinhaltet größere CMI_{All} Werte.

3.3.8 Communicability Matrix

Die Summe der Verbindungen, die durch ein Paar von Regionen verläuft, spiegelt die globale Bedeutung von Regionenpaaren für Pfade des Netzwerkes wider und wird in der Communicability Matrix dargestellt (Abbildung 23). Regionenpaare mit größeren Communicability Werten wurden mit helleren Rottönen eingefärbt. Regionen mit größeren Communicability Output-Werten sind im Zeilenhistogramm erkennbar. Hierzu gehören CL, PF, SPF, VLG und MG. Größere Communicability Input-Werte besitzen hingegen Re, PF, Rh und CM. Die intralaminar nuclei of the dorsal thalamus haben untereinander (um die Hauptdiagonale herum) größere Communicability-Werte (oberes türkises Rechteck), ebenso die ventral group of the dorsal thalamus (unteres türkises Rechteck). Eine weitere Gruppe mit größeren Communicability Werten besteht zwischen Paaren von einerseits der Zona incerta, geniculate body und intralaminar nuclei of the dorsal thalamus (Magenta Rechteck). Zona incerta und geniculate body Regionen haben außerdem noch größere Communicability Werte mit Partnerregionen der ventral group of the dorsal thalamus (grünes Rechteck).

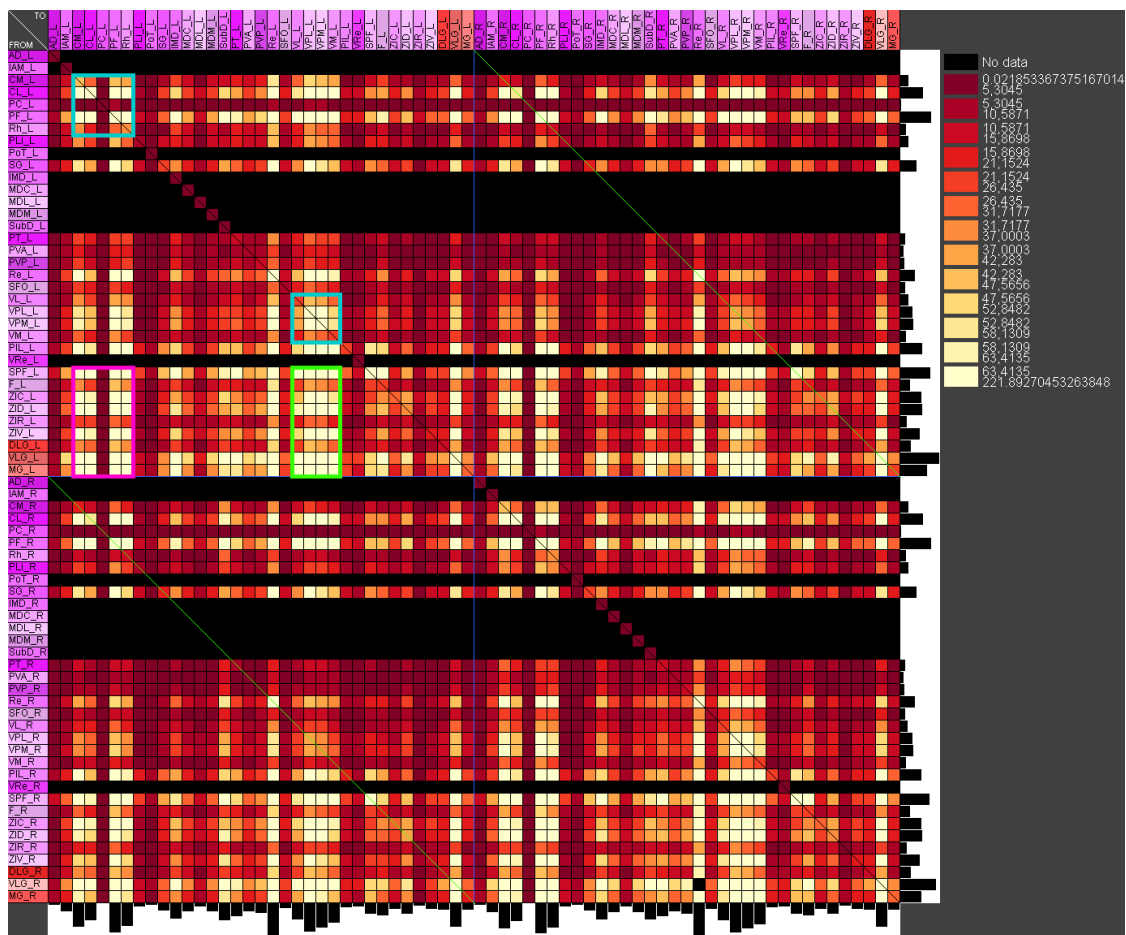


Abbildung 23: Communicability Matrix des T1-Konnektoms. Große Communicability-Werten werden durch hellere Grautöne kodiert. Größere Werte bedeuten, dass relativ viele Verbindungen durch ein Paar von Regionen verlaufen und diese Regionen somit eine größere Bedeutung für die gesamte Vernetzungsstruktur des Netzwerkes besitzen als Regionenpaare mit kleinen Communicability Werten. Gebiete, die im bilateralen intrinsischen T1-Konnektom keine Afferenzen (Output Verbindungen) besitzen, sind an den schwarzen Zeilen erkennbar (bis auf die Hauptdiagonalen Werte). Gebiete mit größeren Communicability Werten wurden mit farbigen Rechtecken markiert (siehe Text).

3.3.9 GTOM Matrix

Um die Anzahl konnektional ähnlicher Nachbarregionen bzw. Verbindungen, die ein Paar von Regionen gemeinsam haben, zu bestimmen, wurde das generalized topological overlapping measure (GTOM) angewendet (Abbildung 24). Es ist ein Maß, welches paarweise Verbindungen mit der Anzahl gemeinsamer Nachbarn (verbundenen Regionen) in Beziehung setzt (Yip und Horvath 2007). Zur Berechnung werden nur die tatsächlich existierenden Verbindungen eines Regionenpaares berücksichtigt. Die GTOM-Werte liegen zwischen 0 und 1. Die Matrix hat Ähnlichkeit mit der CMI_{All} Matrix und weist ein vergleichbares Muster blockartiger Bereiche mit relativ großen GTOM-Werten auf. Ein mit einem gelben Rechteck markierter Bereich größerer GTOM-Werte umfasst Regionen der midline group of the dorsal thalamus, subfornical organ und ventral group of the dorsal thalamus. Ein weiterer Bereich größerer GTOM-Werte liegt um Regionen der Zona incerta (türkises Rechteck).

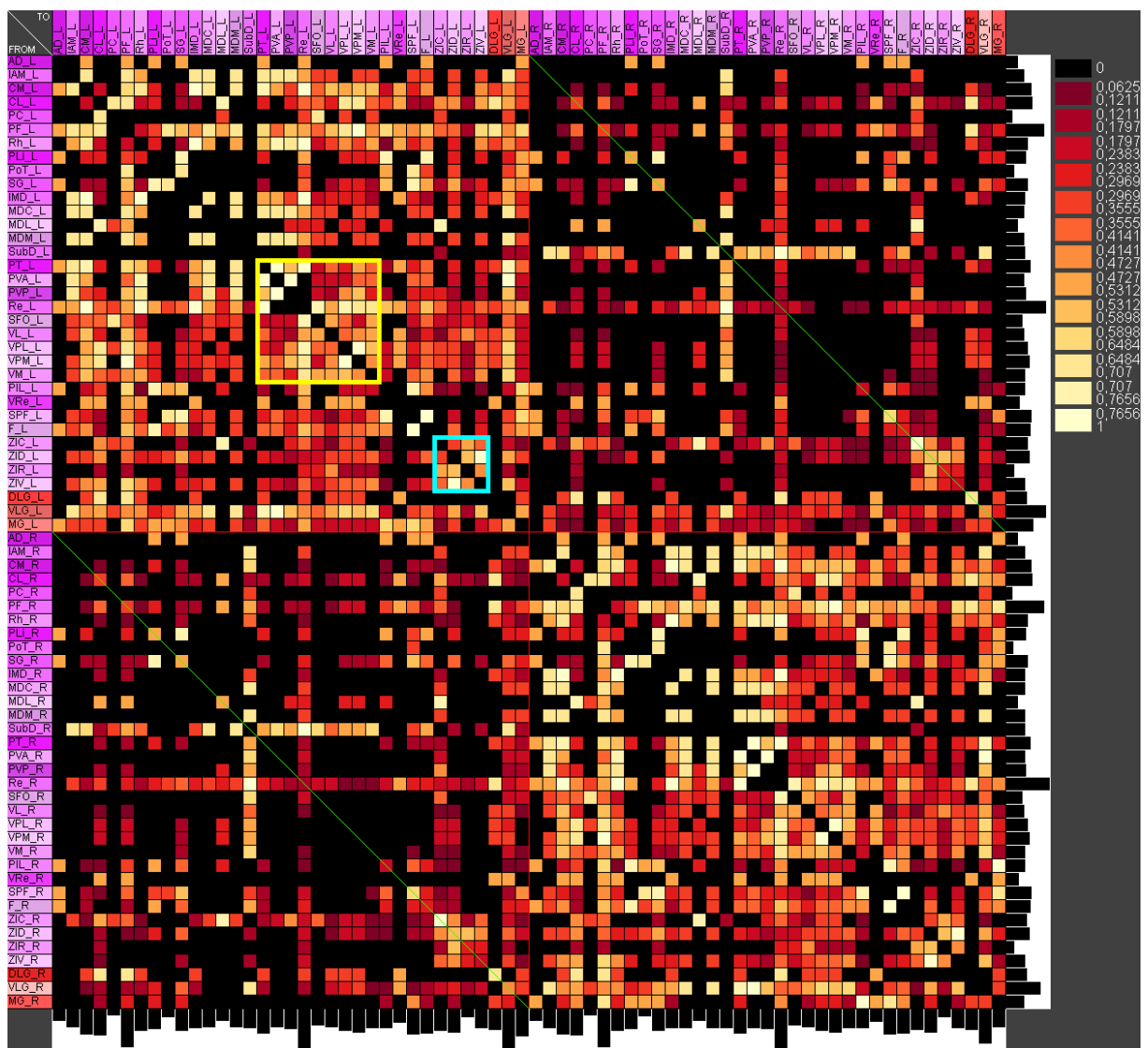


Abbildung 24: Die GTOM-Matrix der Regionen des T1-Konnektoms. Zwei Bereiche mit größeren GTOM-Werten sind mit einem gelben und türkisen Rechteck markiert (siehe Text). Die Häufigkeiten in den Zeilen (Efferenzen) und Spalten (Afferenzen) sind in den nebenstehenden Balkendiagrammen wiedergegeben.

3.3.10 Globale Konnektivitätsanalyse

Allgemeine Parameter wie Knotenanzahl und Kantenanzahl, die das T1-Konnektom charakterisieren, wurden mit der Darstellung der Adjazenzmatrizen bereits angegeben. Das aus 70 Regionen aufgebaute bilaterale intrinsische T1-Netzwerk verfügt über 347 kumulierte Verbindungen. Die Anzahl direkter Verbindungen zwischen den T1-Regionen beträgt lediglich 271 Verbindungen. Die Definitionen der globalen Netzwerkparameter und der in Abbildung 25 aufgeführten Parameter wurden in Schmitt und Eipert (2012) und Schmitt et al. (2016b) veröffentlicht und von (Philipp 2012) sowie (Kettlitz 2013) genauer beschrieben.

Zufällig generierte Netzwerke können genutzt werden, um festzustellen wie zufällig die Verbindungen im T1-Konnektom ausgebildet sind. Zahlreiche Verfahren sind bekannt, um zufällige Netzwerke zu erzeugen, da bestimmte Eigenschaften dieser zufälligen Netzwerke mit speziellen Parametern der Verfahren gesteuert werden können. Das häufig verwendete Erdős-Rényi (ER) Netzwerk ist relativ einfach zu erzeugen. Alle zufälligen Netzwerke besitzen genauso viele Knoten und Verbindungen wie das T1-Konnektom. Mittels Differenzen-Vergleich der globalen Parameter mit 1000 iterierten zufälligen Netzwerken pro Zufallstyp ergab sich, dass das rewiring Model mit reziproken Kantenerhalt (REC) nur 5,37%, das modifizierte OHO 5,81% und das KE 5,86% Unterschied über alle globalen Netzwerkparameter zu dem Original T1-Konnektom aufweisen. Den größten Unterschied zeigt das Erdős Rényi Modell mit 11,03% Unterschied zum T1-Konnektom. Somit gibt es zu allen zufälligen Netzwerktypen einen Unterschied zum T1-Konnektom. Das Zufallsnetzwerk, welches auf rewiring unter Erhalt von reziproken Kanten basiert, zeigt den kleinsten Unterschied zum T1-Konnektom und ist diesem am ähnlichsten.

Ein wichtiger 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. Die mittlere Pfadlänge des T1-Konnektoms beträgt 2,74. Ferner ist der mittlere Clusterkoeffizient wichtig, der angibt wie stark die mittlere Cliquenbildung (Transitivität) im Netzwerk ist. Wenn alle Nachbarn eines Gebietes paarweise verbunden sind (jeder mit jedem), dann bilden sie eine Clique. Der mittlere Clusterkoeffizient des T1-Konnektoms beträgt 0,3745. Die Ähnlichkeit der verschiedenen Zufallsmodelle bezüglich dieser beiden globalen Netzwerkparameter wurde einschließlich der Streuungen bei iterierten Zufallsprozessen in einem Diagramm zusammengefasst (Abbildung 26). Die KE Zufallsnetzwerke und das T1-Konnektom liegen bezüglich dieser Eigenschaften am dichtesten zusammen.

Die Small-Worldness ist ein Koeffizient von Pfadlänge und Clusterkoeffizient des Originalnetzwerkes und eines randomisierten Netzwerkes. Im T1-Konnektom beträgt die Small-Worldness 5,3 und im REC lediglich 2,1, wohingegen das KE Netzwerk mit 5,4 in der Nähe des T1-Konnektoms liegt.

Die Small-Worldness Eigenschaft des T1-Konnektoms ist bei 7 von 8 Zufallsnetzwerken ungefähr doppelt so groß, womit eine spezifische Struktur bezüglich der gemittelten Verbindungsanordnung vorliegt, die auf eine relativ starke Gruppenbildung hinweist.

Global parameters													
Nodes	Edges	Self-references	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Contralateral	Avg_DG	Line density (%)	Cy	CyC	Avg_HD			
70	347	20	129	128	54	9.0	7.0	298	0.0	11.0			
Colat Source IPSI	Colat Source CONTRA	Colat Target IPSI	Colat Target CONTRA	Colat complete	AffColat Source IPSI	AffColat Source CON...	AffColat Target IPSI	AffColat Target CONT...	AffColat complete	Paths complete			
15	15	17	17	0	0	0	0	0	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 <input checked="" type="checkbox"/> KE SW													
Number	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000			
Parameter	0.2	β	1.0	β						0.1			
Name	Real network	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring	Reciprocal	KE SW				
Reciprocal edges	84	12.289	114.073	49.136	52.08	84.588	28.369	84	96.572				
Heterogeneity	0.7464	0.3001	0.2129	0.8848	0.8775	0.5535	0.7464	0.7464	0.9084				
Degree distribution entr...	2.7192	2.3852	2.0579	2.5186	3.0329	2.6014	2.7192	2.7192	2.2713				
Diameter	7	5.875	6.76	4.837	5.63	6.79	5.231	5.368	5.639				
Average path length	2.7377	2.7887	3.2644	2.4013	2.5308	3.1183	2.5053	2.5343	2.6844				
Average path length - S...	1.7692	2.3643	1.7204	1.9568	2.043	1.7433	2.0873	1.4695	2.0679				
Centrality	0.231	0.1072	0.0904	0.3587	0.2987	0.1648	0.2639	0.2084	0.4039				
Central point dominance	0.8656	0.865	0.8415	0.9147	0.874	0.8653	0.8476	0.8519	0.9316				
Average subgraph centr...	30.3111	4.1858	12.7531	67.2518	120.5317	26.7608	36.2073	51.3127	33.5472				
Average cluster coeffi...	0.3745	0.0717	0.2722	0.205	0.1856	0.2829	0.1511	0.1384	0.3638				
Average flow coefficient	0.3448	0.2687	0.5846	0.2757	0.2737	0.4706	0.2293	0.336	0.4737				
Small-worldness	5.3182	1	3.2416	3.32	2.8512	3.5271	2.3457	2.1231	5.2688				
Modularity	0.4465	0.2585	0.551	0.2178	0.2192	0.4944	0.2267	0.2752	0.4473				
Directed Modularity	0.3583	0.2318	0.4935	0.1901	0.1921	0.481	0.2066	0.2444	0.4137				
Transitivity	0.2509	0.0714	0.3168	0.1738	0.195	0.2399	0.1475	0.1422	0.1919				
Global Efficiency	0.3198	0.4067	0.3669	0.3423	0.3336	0.3817	0.3372	0.3337	0.4261				
Harmonic mean	3.1269	2.4593	2.7265	2.922	3.0056	2.6206	2.9661	2.9974	2.3518				
Vulnerability	0.0533	0.0213	0.018	0.0587	0.063	0.0446	0.0448	0.0458	0.0914				
Local Efficiency	0.4975	0.0964	0.3835	0.2927	0.2822	0.419	0.2493	0.2041	0.4985				
Directed assortativity co...	-0.331	-0.0158	0.3202	-0.1415	-0.0901	0.1552	-0.1209	-0.1189	-0.3632				
Cyclic coefficient	0.0814	0.1057	0.1222	0.107	0.096	0.1268	0.0799	0.0767	0.134				
Average search informa...	5.4897	5.7978	6.8544	4.3802	4.5339	7.367	4.7795	4.924	6.852				
Knothy-centredness	0.3117	0.0691	0.0734	0.4242	0.3082	0.3607	0.2281	0.2452	0.3506				
Scale-Free property	$\Delta=2.5$ $\gamma=0.45$ $\alpha=0.11$	$\Delta=4.4$ $\gamma=-0.05$ $\alpha=0.05$	$\Delta=5$ $\gamma=-1.3$ $\alpha=0$	$\Delta=2.6$ $\gamma=0.87$ $\alpha=0.3$	$\Delta=1.5$ $\gamma=0.47$ $\alpha=0.09$	$\Delta=2.3$ $\gamma=1.07$ $\alpha=0.59$	$\Delta=2.5$ $\gamma=0.45$ $\alpha=0.11$	$\Delta=2.5$ $\gamma=0.45$ $\alpha=0.11$	$\Delta=2.5$ $\gamma=0.45$ $\alpha=0.11$	$\Delta=2.4$ $\gamma=1.08$ $\alpha=0.54$			
Exponential approximat...	$\Delta=2.2$ $\gamma=18.05$ $\alpha=0.09$	$\Delta=4.5$ $\gamma=24.01$ $\alpha=0.09$	$\Delta=5.2$ $\gamma=-8.77$ $\alpha=0.03$	$\Delta=2.7$ $\gamma=24.02$ $\alpha=0.06$	$\Delta=1.4$ $\gamma=21.74$ $\alpha=0.06$	$\Delta=2.3$ $\gamma=12.53$ $\alpha=0.12$	$\Delta=2.2$ $\gamma=18.05$ $\alpha=0.09$	$\Delta=2.2$ $\gamma=18.05$ $\alpha=0.09$	$\Delta=2.5$ $\gamma=14.32$ $\alpha=0.1$				

Abbildung 25: Globale Parameter des bilateralen T1-Konnektoms. Die 8 Zufallsmodelle (Erdős-Rényi, Watts-Strogatz, Barabasi-Albert, modifiziertes Barabasi-Albert Modell, modifiziertes Oho-Modell, Rewiring, Rewiring mit Reziprozitäten Erhalt und Klemm-Eguiluz) wurden 1000mal iteriert und die mittleren globalen Parameter für jedes Modell berechnet.

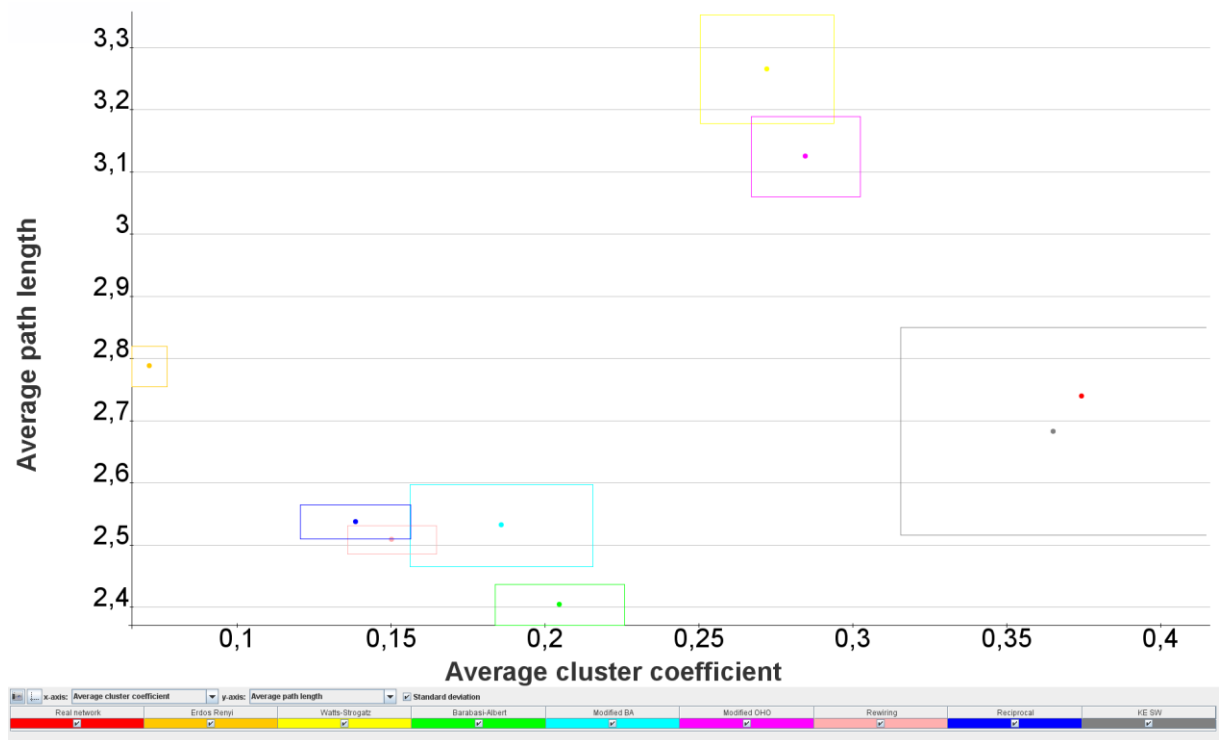


Abbildung 26: Die beiden Parameter average path length und average cluster coefficient wurden für das T1-Konnektom (roter Punkt) und für die 8 Zufallsmodelle (1000 Iterationen) in Beziehung gesetzt. Die Streuungen wurden für beide Parameter in Form von Rechtecken, deren Seiten den Streuungen der average path length und des average cluster Koeffizienten entsprechen, ebenfalls mit dargestellt.

Diese Organisation des T1-Konnektoms wurde bereits in den Matrizendarstellungen (erweiterte Distanzmatrix, Communicability Matrix, GTOM Matrix) in Form von blockartigen größeren Expressionen der entsprechenden Matrixwerte beobachtet.

Mittels Modularitätsanalyse lassen sich Gruppierungen von Regionen in Abhängigkeit von der Anzahl oder dem Gewicht, der sie verbindenden Kanten generieren. Hier wurde die Louvain-Modularitätsanalyse angewendet mit Abschätzung des Modularitätsparameters Gamma über

1000 Iterationen (Abbildung 28). Es werden die Regionen zu einem Modul zusammengefasst, die untereinander häufiger oder stärker verbunden sind als zu Regionen in anderen Modulen (Abbildung 27). Die Louvain-Modularitätsanalyse ohne Berücksichtigung von Verbindungsgewichten ergab 61 Verbindungen innerhalb von Modul 1. In Modul 1 liegen Verbindungen von Zona incerta Regionen, MDL, VL, VPL, VM, VPM und SFO. Ein entsprechendes Modul mit kontralateralen Regionen wäre das Modul 4. Modul 2 und 3 sind ebenfalls komplementäre Module und enthalten bis auf eine Ausnahme nur gleiche rechts- oder linkshemisphärische Regionen. Modul 5 enthält zu gleichen Anteilen links- und rechtshemisphärische Gebiete, was für relativ dichte kontralaterale Verbindungen spricht.

Die spezifischen Funktionen der T1-Regionen wurden in der Literatur recherchiert und eine von 10 verallgemeinerten Funktionen jedem Gebiet zugeordnet (Tabelle 5): Nozizeption (7x), Sensorik (4x), Vision (3x), Audition (3x), Motorik (4x), Nahrung (4x), Sexualität (2x), Lernen (3x), Aufmerksamkeit (3x) und Transmission (1x) (Transmission wird lediglich als Umschaltung, Weiterleitung und Modulation verstanden, da eine spezifische Funktion von MDL nicht bekannt ist). Im Modul 1 sind am häufigsten Regionen (5x) vertreten, die in die Verarbeitung motorischer Funktionen eingebunden sind. Außerdem finden sich 3 Regionen, die der Funktion Sensorik zugeordnet wurden. In den Modulen 2 und 3 finden sich am häufigsten Gebiete für die Aufmerksamkeit. Im Modul 4 sind am häufigsten visuelle Regionen vorhanden (4x). Im Modul 5 treten am häufigsten auditive Regionen auf (6x). Regionen für die Kontrolle der Nahrungsaufnahme und das Lernen sind auf alle Module verteilt, treten aber gehäuft im visuellen Modul auf. Interessant ist, dass bestimmte funktionell verwandte Regionen gehäuft in bestimmten Modulen auftreten, sodass sich ein Motorik Modul (Modul 1), Aufmerksamkeitsmodule (Module 2 und 3), Vision Modul (Modul 4) und ein Auditions Modul (Modul 5) abgrenzen lassen.

Die gewichtete Modularitätsanalyse ergab andere Verbindungshäufigkeiten in den 4 Modulen (Abbildung 29). Die meisten Regionen mit 91 Verbindungen kommen im Modul 1 vor. Das zweitgrößte Modul ist das Modul 4 mit 66 Verbindungen. Auffallend sind die stark gewichteten Verbindungen zwischen Zona incerta Regionen wie ZIC_L in Modul 2 und ZID_R in Modul 4 sowie ZIC_R in Modul 2 und ZID-R in Modul 4. Stärker gewichtete Verbindungen treten dann noch innerhalb des Moduls 2 auf: zwischen ZIC_R und ZIV_R sowie zwischen ZIVL und ZIC_L u.a. Die starken Verbindungsgewichte zwischen den Zona incerta Regionen haben zu einer relativ starken Umorganisation der Module im Vergleich mit der nichtgewichteten Modularitätsanalyse geführt.

Tabelle 5: Funktionen der Gebiete des TI-Konnektoms.

Region	Abk.	Beschreibungen spezifischer Funktionen	Funktion	Abk.	Schlüssel
Anterodorsal thalamic nucleus	AD	novel conditioning stimulus during the initial stage of avoidance learning (Shibata und Honda 2012); learning, memory and cognition, Papez' circuit, spatial navigation (Jankowski et al. 2013); spatial learning (Aggleton und Nelson 2015)	Lernen	L	8
Interoanteromedial thalamic nucleus	IAM	null zone (Di Prisco und Vertes 2006, Cassel et al. 2013), production of cortical spindles (Inoue et al. 1993); learning behavior such as discriminative avoidance behavior (Shibata und Kato 1993)	Lernen	L	8
Central medial thalamic nucleus	CM	neural activity increase during behavioral arousal and vigilance (Novak et al. 2000)	Aufmerksamkeit	A	9
Centrolateral thalamic nucleus	CL	antidromic response in neurons in locus coeruleus, ascending pain-modulator, nociceptive-evoked responses (Condes-Lara 1998) Hypothesis: Relay side where gustatory and oral cavity sensory information is transmitted to the ventral part of the CPU and IPAC where this sensory feedback influences the central motor systems controlling the tongue and jaw muscles which would be operative during swallowing and other oral activities such as vomiting (Iwai et al. 2015)	Nozizeption	N	1
Paracentral thalamic nucleus	PC	reversal learning, behavioural flexibility, modulating striatal activity (Saund et al. 2017)	Sensorik	S	2
Parafascicular thalamic nucleus	PF	modulating behavioral inhibition and motivation (Jaramillo et al. 2016, Cholvin et al. 2013, Cassel et al. 2013, Prasad et al. 2017)	Lernen	L	8
Rhomboid thalamic nucleus	Rh	visual thalamic nucleus (Budinger et al. 2006)	Aufmerksamkeit	A	9
Posterior limitans thalamic nucleus	PLi	nociceptive recognition (González-Hernández et al. 2013)	Vision	V	3
Posterior thalamic nc. group triangular part	PoT	tonotopic transmission (Budinger et al. 2013)	Nozizeption	N	1
Suprageniculate thalamic nucleus	SG	can influence the corticostriatal patch activities, can regulate the influence of the prefrontal cortex (Wright und Groenewegen 1996)	Audition	H	4
Intermediodorsal thalamic nucleus	IMD	second-order or higher-order relay receive input from layer 5 cortical neurons for transmission between cortical areas (Bay und Cavdar 2013), memory retrieval process (Kuo et al. 2011), processing the emotional aspect of nociception (Wang und Shyu 2004), pain processing (Wang et al. 2003)	Aufmerksamkeit	A	9
Mediodorsal thalamic nucleus central part	MDC	first-order relay (inputs from ascending afferents) transmit to cortex (Bay und Cavdar 2013)	Nozizeption	N	1
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	MDL	remembering to execute an intention at the right moment (prospective memory) (Cora et al. 2018)	Transmission	T	10
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	MDM	sexual function, projections from genital cortex (Lenschow und Brecht 2018), ability of rats to use outcome identity to direct responding, functionally relevant thalamic component in a circuit dedicated to the integration of predictive cues to guide behavior (Alcaraz et al. 2015)	Aufmerksamkeit	A	9
Subdorsal thalamic nucleus dorsal part	SubD	involvement in processing increases of pain sensitivity (Liu et al. 2017)	Sexualität	S	7
Paratenial thalamic nucleus	PT	appetitive motivation, food intake control, drug-seeking behavior (Millan et al. 2017)	Nozizeption	N	1
Paraventricular thalamic nc. anterior part	PVA	appetitive motivation, food intake control, drug-seeking behavior (Millan et al. 2017)	Nahrung	F	6
Paraventricular thalamic nc. posterior part	PVP	evolution of erection (Iwasaki et al. 2010)	Nahrung	F	6
Reuniens thalamic nucleus	Re	thirst-driving, osmosensory neurons (Augustine et al. 2018)	Sexualität	S	7
Subfornical organ	SFO	processing of motoric behavior / motor regulation (Oehrman et al. 2007), involved in circuits generating physiological tremor (Duval et al. 2000)	Nahrung	F	6
Ventrolateral thalamic nucleus	VL	proprioceptive inputs from the body (Yoshida et al. 2017)	Motorik	M	5
Ventral posterolateral thalamic nucleus	VPL	craniofacial pain processing (Saito et al. 2017)	Sensorik	S	2
Ventral posteromedial thalamic nucleus	VPM	convey selectively nociceptive information from all parts of the body (Monconduit und Villanueva 2005)	Nozizeption	N	1
Ventromedial thalamic nucleus	VM	relaying foot-shock information to the amygdala (Lanuza et al. 2008), relay nucleus for fear conditioning	Nozizeption	N	1
Posterior intralaminar thalamic nucleus	PIL	shorten period of memory persistence (Ali et al. 2017, Loureiro et al. 2012), long-term spatial stability of CA1 place fields (Cholvin et al. 2018)	Nozizeption	N	1
Ventral reuniens thalamic nucleus	VRe	modulation of auditory processing (Nevue et al. 2016, Yasui et al. 1990)	Lernen	L	8
Subparafascicular-thalamic nucleus	SPF	transmission and functionally connection that links the striatopallidal system and the thalamocortical network (Neudorfer und Maarouf 2018)	Audition	H	4
Nucleus of the fields of Forel	F	tremor control (Blomstedt et al. 2018, Fytaridis et al. 2016, Watson et al. 2014)	Motorik	M	5
Zona incerta caudal part	ZIC	processing of movements (Chandran et al. 2017, Lin et al. 1997)	Motorik	M	5
Zona incerta dorsal part	ZID	feeding and drinking responses, regulation of calorie intake (McDermott und Grossman 1979)	Motorik	M	5
Zona incerta rostral part	ZIR	receives vibrissal input from the spinal subdivision of the brainstem trigeminal complex, whisker motions "whisks," for "active sensing" (Diamond und Ahissar 2007)	Nahrung	F	6
Zona incerta ventral part	ZIV	gating of visual information from the retina to visual neocortex (Govindaiah und Cox 2005)	Sensorik	S	2
Dorsal geniculate nucleus	DLG	relay station of the subcortical visual system, is implicated in visuomotor and/or circadian processes (Chrobok et al. 2016), visual processing (Kolmac und Mitrofanis 2000)	Vision	V	3
Ventral lateral geniculate nucleus	VLG	auditory processing / transmission (Truong et al. 2015, Fitch et al. 2013), fear memory discrimination (Ferrara et al. 2017), dysfunctional sensory gating, generation of phantom perceptions (tinnitus) (Barry et al. 2015)	Vision	V	3
Medial geniculate nucleus	MG		Audition	H	4

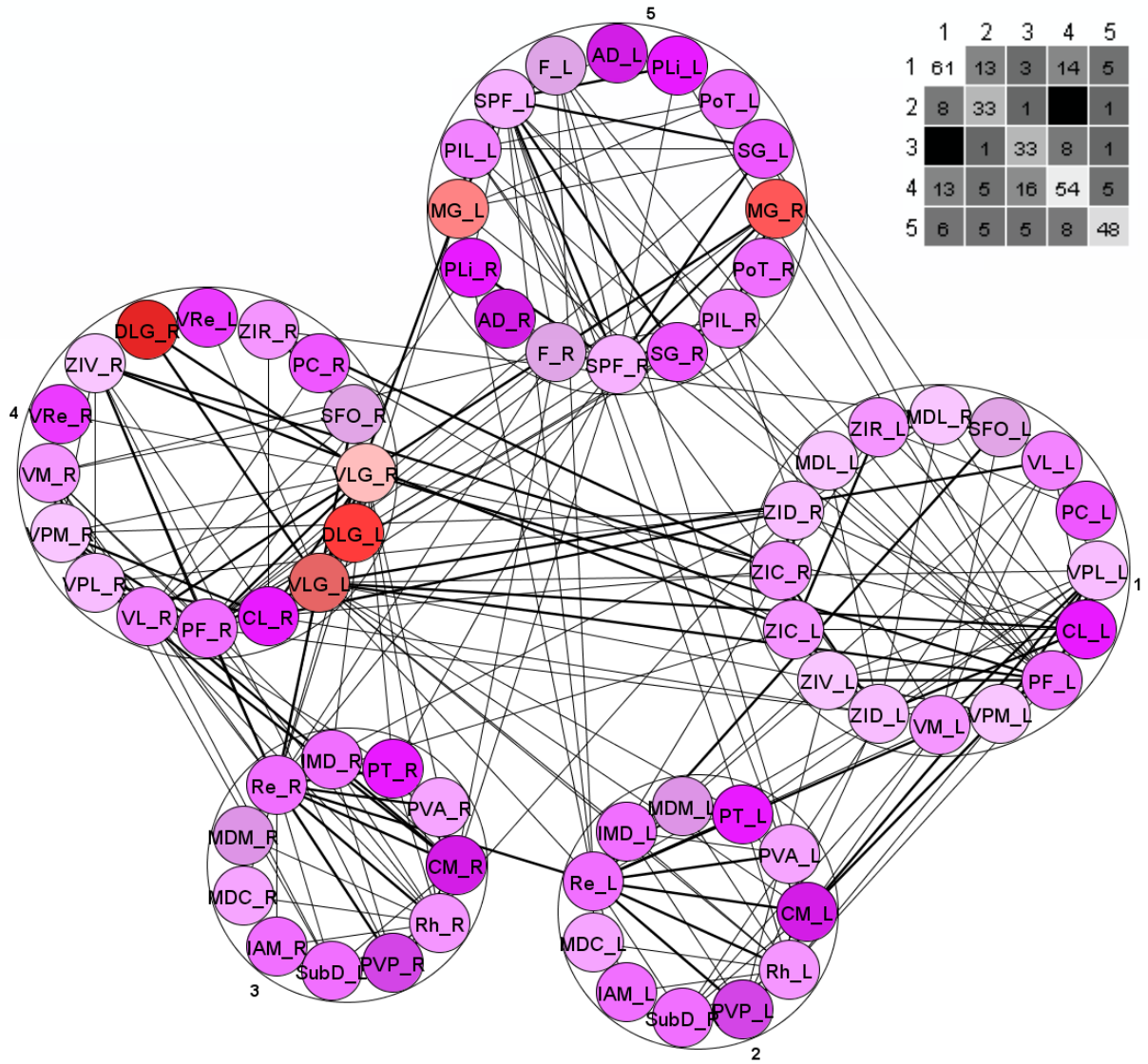


Abbildung 27: Modularitätsanalyse des T1-Konnektoms. Die Modularitätsanalyse ohne Kantengewichtung ergab 4 Module. Die Häufigkeit von Verbindungen in den Modulen und zwischen den Modulen ist in der nebenstehenden Matrix dargestellt.

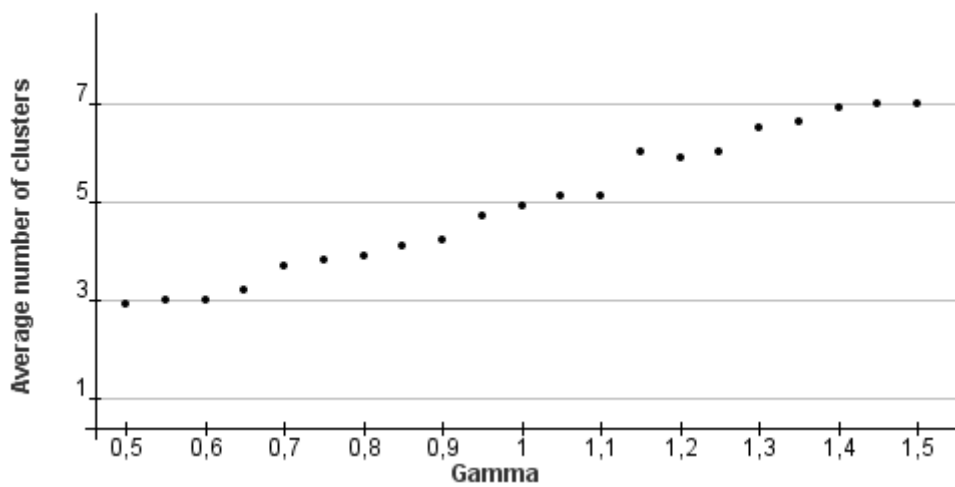


Abbildung 28: Die Wahl eines Gamma-Wertes für die Louvain Modularitätsanalyse um 1 ergibt eine relativ konstante Modul-Anzahl um 5. Der Test wurde über 1000 Iterationen durchgeführt.

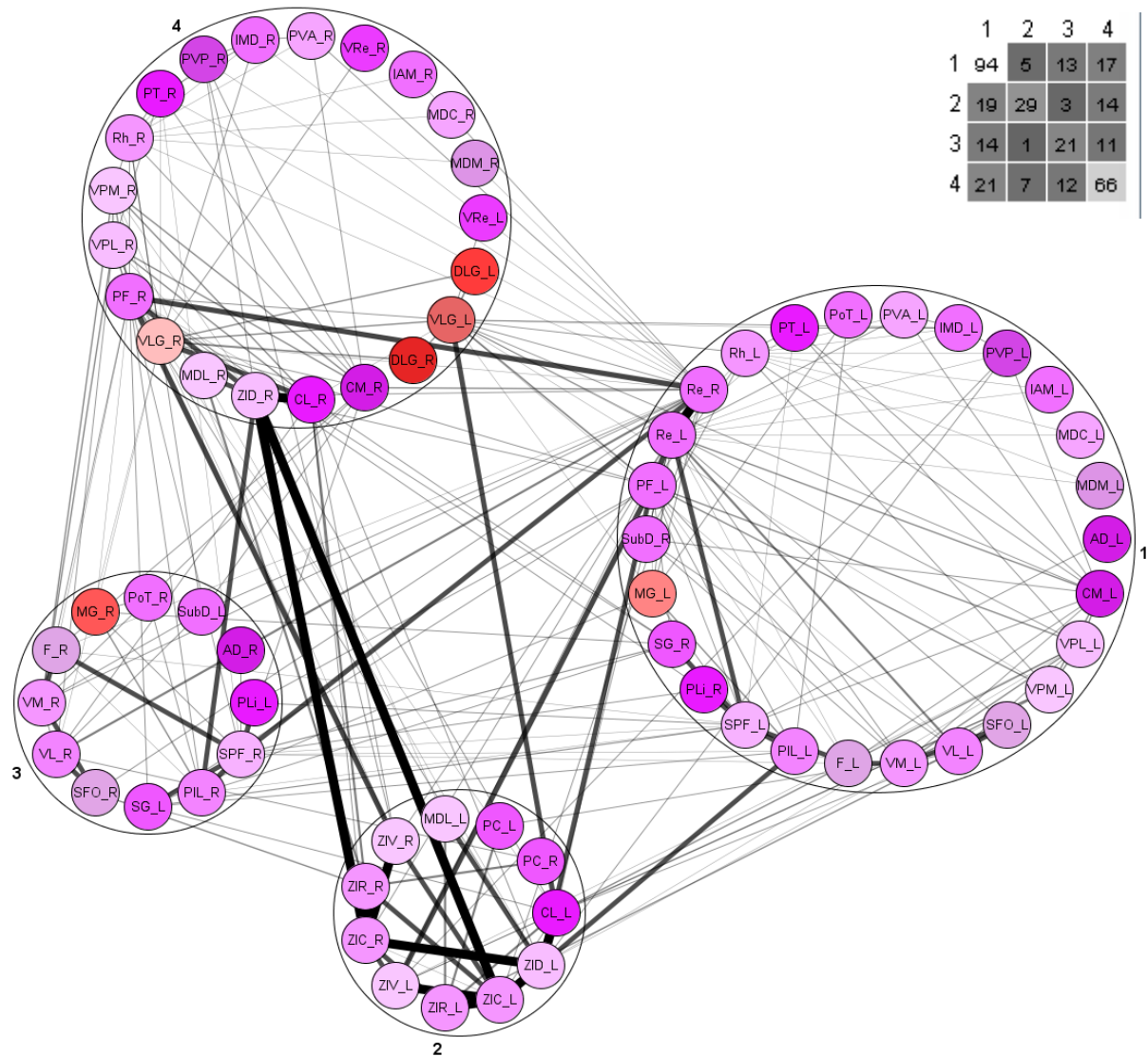


Abbildung 29: Modularitätsanalyse des T1-Konnektoms mit logarithmisch transformierten Verbindungsgewichten. Verbindungen mit großen Gewichten sind mit dickeren dunklen Linien dargestellt. Die Modul-Matrix zeigt die Anzahl von gewichteten Verbindungen zwischen den Modulen an.

3.3.11 Lokale Konnektivitätsanalyse

Einzelne Regionen des T1-Konnektoms lassen sich mittels Berechnung lokaler Netzwerkparameter hinsichtlich ihrer intrinsischen Konnektivität charakterisieren. Es wurden 11 von über 40 lokalen Parametern ausgewählt und in Tabelle 6 absteigend nach der Summe von Input- und Output-Verbindungen ($Degree\ All = DG_{All}$) sortiert. Die genauen Definitionen der lokalen Netzwerkparameter sind im Supplement von Schmitt et al. 2012) angegeben. Der Nc. reuniens verfügt über die meisten Input und Output Verbindungen (31) von und zu Untergebieten der übrigen T1-Regionen. Dann folgt der ventral lateral geniculate nucleus (26) und der parafascicular nucleus (24) sowie der subparafascicular thalamic nucleus (22).

Der *Katz-Index* ist ein Maß für die Wichtigkeit eines Knotens im T1-Konnektom. Er basiert auf der Summe der direkten und indirekten Inputs eines Knotens gewichtet mit α^k (k : Pfadlänge des Inputs, α : liegt zwischen 0 und dem größten absoluten Eigenwert der Adjazenzmatrix). Ein

kleiner Katz-Index gibt an, dass das entsprechende Gebiet keine große Bedeutung für das Netzwerk aufweist. Ein Gebiet mit wenigen Verbindungen (2) wie z.B. die posterior thalamic nuclear group triangular part hat auch einen kleinen Katz-Index von 0,24. Große Katz-Indizes sind mit großen DG_{ALL} Werten korreliert. Insofern weisen die Kerngebiete reuniens thalamic nucleus

Tabelle 6: Liste ausgewählter lokaler Netzwerkparameter von T1 (sortiert nach DG_{ALL}).

Region	Rec	Rank	DG_{ALL}	DG_{Out}	DG_{In}	Katz	BC	EC	Shapley	Hub	Aut
Reuniens_thalamic_nucleus_R	8	4	31	15	16	19,4332	0,1494	0,3548	-0,527	0,5898	1
Reuniens_thalamic_nucleus_L	8	4,1	30	15	15	17,5034	0,1395	0,3575	-0,527	0,6255	0,8626
Ventral_lateral_geniculate_nucleus_L	8	4,4	26	17	9	11,7546	0,1016	1	-0,5401	1	0,4898
Ventral_lateral_geniculate_nucleus_R	8	4,8	25	16	9	11,8125	0,092	0,9319	-0,5401	0,8789	0,473
Parafascicular_thalamic_nucleus_L	6	5,3	24	11	13	14,4942	0,0856	0,8051	-0,1544	0,5825	0,8363
Parafascicular_thalamic_nucleus_R	6	4,9	24	11	13	14,8905	0,0858	0,8039	-0,1544	0,5899	0,7943
Subparafascicular_thalamic_nucleus_L	7	10,6	22	13	9	5,4534	0,0604	0,7933	-0,3948	0,5336	0,352
Subparafascicular_thalamic_nucleus_R	7	11,1	22	13	9	5,4544	0,059	0,7723	-0,3948	0,5388	0,3177
Central_medial_thalamic_nucleus_L	4	15	16	7	9	13,222	0,02	0,2144	0,0248	0,3842	0,5289
Centrolateral_thalamic_nucleus_L	4	13,7	16	8	8	10,0735	0,0371	0,5905	0,1065	0,3844	0,5136
Rhomboid_thalamic_nucleus_L	3	19,7	16	10	6	11,0893	0,013	0,1354	0,1463	0,3699	0,4297
Zona_incerta_dorsal_part_L	3	17,8	16	11	5	6,3115	0,0403	0,563	0,2052	0,576	0,2704
Central_medial_thalamic_nucleus_R	4	15,1	16	7	9	13,8658	0,0199	0,2133	0,0248	0,3933	0,5109
Centrolateral_thalamic_nucleus_R	4	14,1	16	8	8	10,2608	0,0376	0,5887	0,1065	0,3737	0,4931
Rhomboid_thalamic_nucleus_R	3	20	16	10	6	11,6338	0,0112	0,1346	0,1463	0,3775	0,4108
Zona_incerta_dorsal_part_R	3	18	16	11	5	6,2536	0,0386	0,5591	0,2052	0,5769	0,2693
Ventral_posterolateral_thalamic_nucleus_L	5	15,9	15	5	10	14,4111	0,0117	0,3302	-0,1034	0,3236	0,5962
Zona_incerta_caudal_part_L	6	18,5	15	9	6	3,6645	0,0218	0,5276	-0,0836	0,352	0,3521
Ventral_posterolateral_thalamic_nucleus_R	5	15,8	15	5	10	14,8538	0,0121	0,3291	-0,1034	0,3117	0,58
Zona_incerta_caudal_part_R	6	18,3	15	9	6	3,6699	0,0218	0,5277	-0,0836	0,3331	0,3543
Ventral_posteromedial_thalamic_nucleus_L	5	18,3	14	6	8	12,5064	0,0065	0,3485	0,0769	0,3821	0,5308
Ventral_posteromedial_thalamic_nucleus_R	5	18,9	14	6	8	12,8449	0,0065	0,3473	0,0769	0,368	0,514
Ventromedial_thalamic_nucleus_L	2	27,9	11	5	6	11,064	0,0063	0,1549	0,3056	0,2313	0,3312
Zona_incerta_ventral_part_L	3	28,7	11	8	3	3,2454	0,0081	0,4842	0,2367	0,5104	0,1685
Medial_geniculate_nucleus_L	3	25,7	11	8	3	2,891	0,0165	0,6755	0,2304	0,4904	0,2419
Ventromedial_thalamic_nucleus_R	2	27,8	11	5	6	11,6541	0,0063	0,1531	0,3056	0,2244	0,3272
Zona_incerta_ventral_part_R	3	28,3	11	8	3	3,3032	0,0086	0,483	0,2367	0,515	0,1696
Posterior_intralaminar_thalamic_nucleus_L	2	31,9	10	7	3	2,197	0,0088	0,5836	0,3193	0,2853	0,2127
Posterior_intralaminar_thalamic_nucleus_R	2	32,4	10	7	3	2,1898	0,009	0,5632	0,3193	0,27	0,1813
Suprageniculate_thalamic_nucleus_L	2	30,7	9	4	5	3,9018	0,0071	0,429	0,3119	0,2716	0,2969
Ventrolateral_thalamic_nucleus_L	1	28,7	9	3	6	7,9221	0,0225	0,2079	0,0752	0,156	0,3289
Suprageniculate_thalamic_nucleus_R	2	31,3	9	4	5	3,9292	0,0078	0,429	0,3119	0,2716	0,2612
Ventrolateral_thalamic_nucleus_R	1	29,6	9	3	6	8,3691	0,0217	0,197	0,0752	0,1516	0,3073
Medial_geniculate_nucleus_R	3	30,6	9	6	3	2,8986	0,0141	0,5469	0,2304	0,2475	0,2245
Paratenial_thalamic_nucleus_L	1	35,1	8	4	4	6,7668	0,0012	0,1219	0,396	0,2777	0,3363
Paraventricular_thalamic_nucleus_posterior_part_L	2	35,4	8	4	4	5,6484	0,0006	0,0956	0,327	0,258	0,2768
Nucleus_of_the_fields_of_Forel_L	1	33,5	8	3	5	6,8772	0,0277	0,2599	0,3685	0,1809	0,2681
Zona_incerta_rostral_part_L	2	37,2	8	5	3	1,539	0,0158	0,1712	-0,0834	0,1366	0,1168
Paratenial_thalamic_nucleus_R	1	35,4	8	4	4	7,1369	0,0012	0,1213	0,396	0,2881	0,3173
Paraventricular_thalamic_nucleus_posterior_part_R	2	35,5	8	4	4	6,0099	0,0006	0,095	0,327	0,2681	0,2739
Nucleus_of_the_fields_of_Forel_R	1	33	8	3	5	7,1143	0,0284	0,2595	0,3685	0,1971	0,2683
Zona_incerta_rostral_part_R	2	37,2	8	5	3	1,5811	0,0158	0,1705	-0,0834	0,1337	0,1186
Intermediodorsal_thalamic_nucleus_L	0	41,1	6	0	6	8,4363	0	0	1	0	0,3641
Subfornical_organ_L	2	41,7	6	4	2	2,8196	0,0135	0,1205	0,3143	0,1936	0,1013
Intermediodorsal_thalamic_nucleus_R	0	41,4	6	0	6	8,9659	0	0	1	0	0,3488
Subfornical_organ_R	2	41,3	6	4	2	3,1077	0,0148	0,1183	0,3143	0,207	0,0963
Submedius_thalamic_nucleus_dorsal_part_L	0	44,6	5	0	5	9,5837	0	0	1	0	0,231
Paraventricular_thalamic_nucleus_anterior_part_L	1	45,2	5	3	2	4,2152	0	0,0773	0,4168	0,2073	0,1324
Submedius_thalamic_nucleus_dorsal_part_R	0	44,6	5	0	5	8,9767	0	0	1	0	0,2349
Paraventricular_thalamic_nucleus_anterior_part_R	1	45,3	5	3	2	4,5767	0	0,0768	0,4168	0,2196	0,1287
Posterior_limitans_thalamic_nucleus_L	1	46,8	4	2	2	1,6312	0,0004	0,216	0,4226	0,1403	0,1426
Dorsal_geniculate_nucleus_L	2	42,5	4	2	2	3,4807	0	0,2611	0,3335	0,1137	0,2499
Posterior_limitans_thalamic_nucleus_R	1	47,6	4	2	2	1,6312	0,0004	0,213	0,4226	0,1313	0,1426
Dorsal_geniculate_nucleus_R	2	42,4	4	2	2	3,4807	0	0,2611	0,3335	0,1137	0,2499
Mediodorsal_thalamic_nucleus_lateral_part_L	0	50,9	3	0	3	2,1162	0	0	1	0	0,1715
Mediodorsal_thalamic_nucleus_lateral_part_R	0	50,9	3	0	3	2,1223	0	0	1	0	0,1711
Interoanteromedial_thalamic_nucleus_L	0	50,9	2	0	2	4,2152	0	0	1	0	0,1324
Paracentral_thalamic_nucleus_L	0	56,4	2	1	1	0,2432	0,0001	0,0281	0,6797	0,0388	0,0182
Posterior_thalamic_nuclear_group_triangular_part_L	0	54,9	2	0	2	0,7802	0	0	1	0	0,1032
Mediodorsal_thalamic_nucleus_central_part_L	0	50,9	2	0	2	4,2152	0	0	1	0	0,1324
Mediodorsal_thalamic_nucleus_medial_part_L	0	50,9	2	0	2	4,2152	0	0	1	0	0,1324
Interoanteromedial_thalamic_nucleus_R	0	50,9	2	0	2	4,5767	0	0	1	0	0,1287
Paracentral_thalamic_nucleus_R	0	56,5	2	1	1	0,2494	0,0001	0,0266	0,6797	0,0363	0,0178
Posterior_thalamic_nuclear_group_triangular_part_R	0	55,3	2	0	2	0,7802	0	0	1	0	0,0688
Mediodorsal_thalamic_nucleus_central_part_R	0	50,9	2	0	2	4,5767	0	0	1	0	0,1287
Mediodorsal_thalamic_nucleus_medial_part_R	0	50,9	2	0	2	4,5767	0	0	1	0	0,1287
Anterodorsal_thalamic_nucleus_L	0	57,7	1	0	1	0,8155	0	0	1	0	0,0709
Ventral_reuniens_thalamic_nucleus_L	0	55,5	1	0	1	1,7361	0	0	1	0	0,133
Anterodorsal_thalamic_nucleus_R	0	57,5	1	0	1	0,8157	0	0	1	0	0,0717
Ventral_reuniens_thalamic_nucleus_R	0	56,4	1	0	1	1,7446	0	0	1	0	0,1169

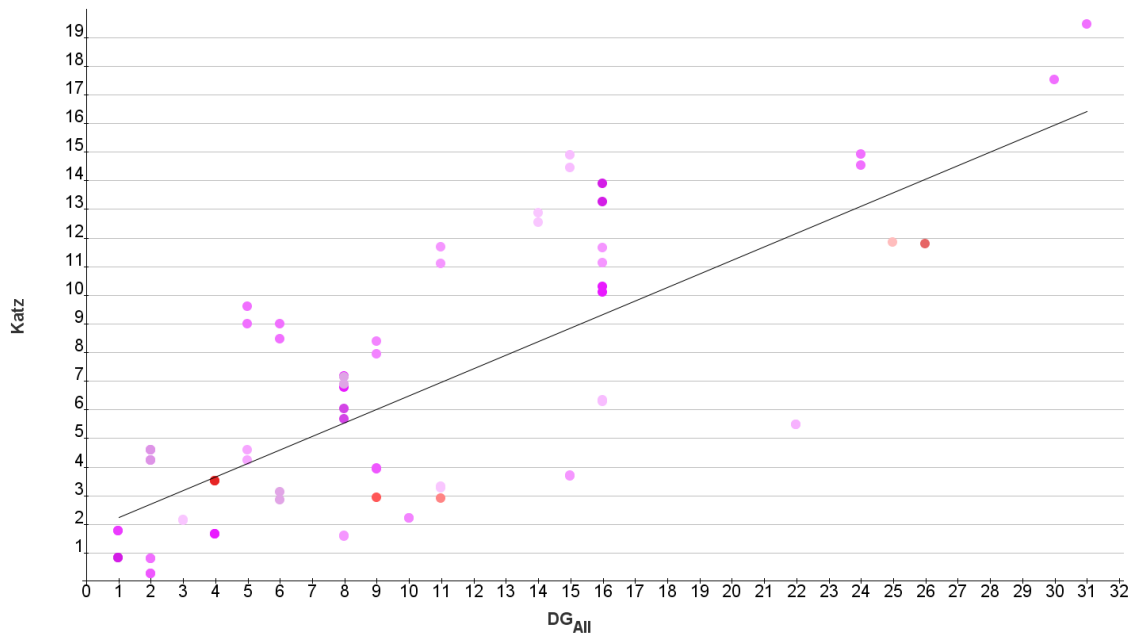


Abbildung 30: Darstellung des Katz-Indexes in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}). Die lineare Korrelationsanalyse ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,74.

(19,43), ventral lateral geniculate nucleus (17,5) und parafascicular thalamic nucleus (14,9) die größten Katz-Indizes auf. Der subparafascicular thalamic nucleus hat jedoch einen deutlich geringeren Katz-Index von nur 5,4. Der oben dargestellte Graph (Abbildung 30) zeigt eine lineare Abhängigkeit des Katz-Index von dem $Degree_{All}$.

Die *Betweenness-Zentralität* (BC) wird mittels des Quotienten der Anzahl der kürzesten Pfade von Region x nach y über z , geteilt durch die Anzahl der kürzesten Pfade von x nach y , berechnet. Eine große BC ist ein Hinweis auf die Bedeutung eines Knotens für das Konnektom bzw. Netzwerk. Ähnlich der vorangegangenen Auswertung für den Katz-Index haben der reunions thalamic nucleus ($BC \approx 0,15$) und der ventral lateral geniculate nucleus ($BC \approx 0,12$) sowie der parafascicular thalamic nucleus ($BC \approx 0,086$) eine besonders große Bedeutung für das T1-Konnektom. Der Korrelationskoeffizient für die Beziehung zwischen BC und DG_{All} Werten beträgt 0,87. Die Verteilung der BC -Werte in Abhängigkeit von der Gesamtzahl von Verbindungen pro Region ist in Abbildung 31 dargestellt.

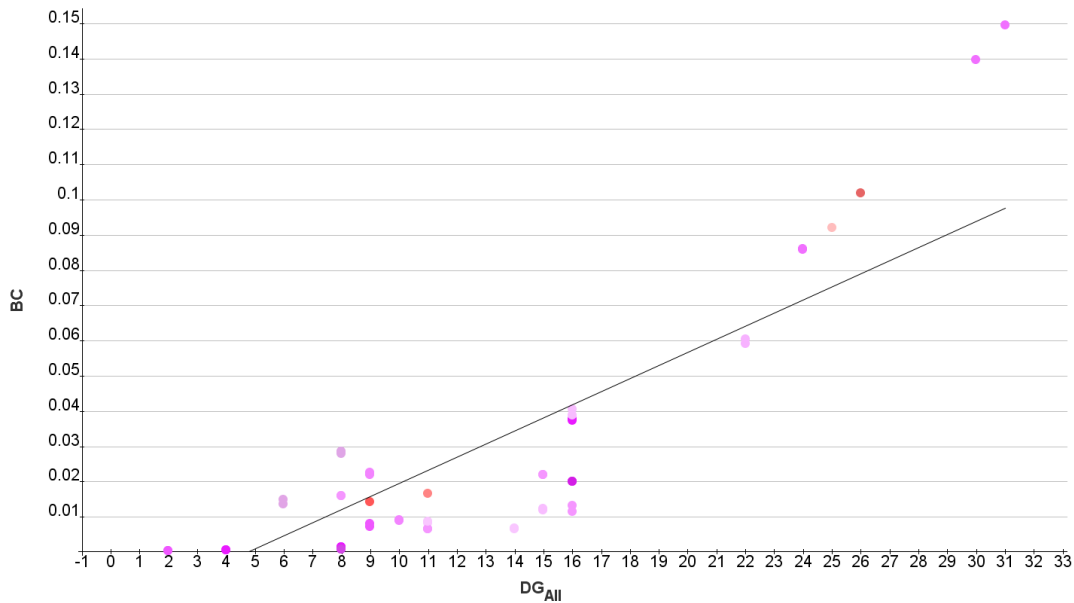


Abbildung 31: Darstellung der Betweenness-Zentralität (BC) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}).

Auch mittels des Parameters *Eigenvektorzentralität* (EC) wurden weitere Gebiete mit größerer konnektionaler Bedeutung im T1-Konnektom bestimmt (Tabelle 6, Abbildung 32). EC -Werte in der Nähe von 1 weisen auf einen besonders großen Einfluss eines Knotens im T1-Netzwerk hin. Der ventral lateral geniculate nucleus weist den größten EC von 1 auf, gefolgt vom parafascicular nucleus (0,8), dem subparafascicular nucleus (0,79) und medial geniculate nucleus (0,67) und den centrolateral thalamic nucleus (0,59). Werden die Regionen absteigend für die Darstellung der Eigenvektorzentralität sortiert, so ergibt sich eine andere Rangfolge im Vergleich mit BC, und Katz-Index. Daher wurden mittlere Ränge über mehrere lokale Parameter gebildet und in einem Diagramm zusammenfassend dargestellt (Abbildung 34).

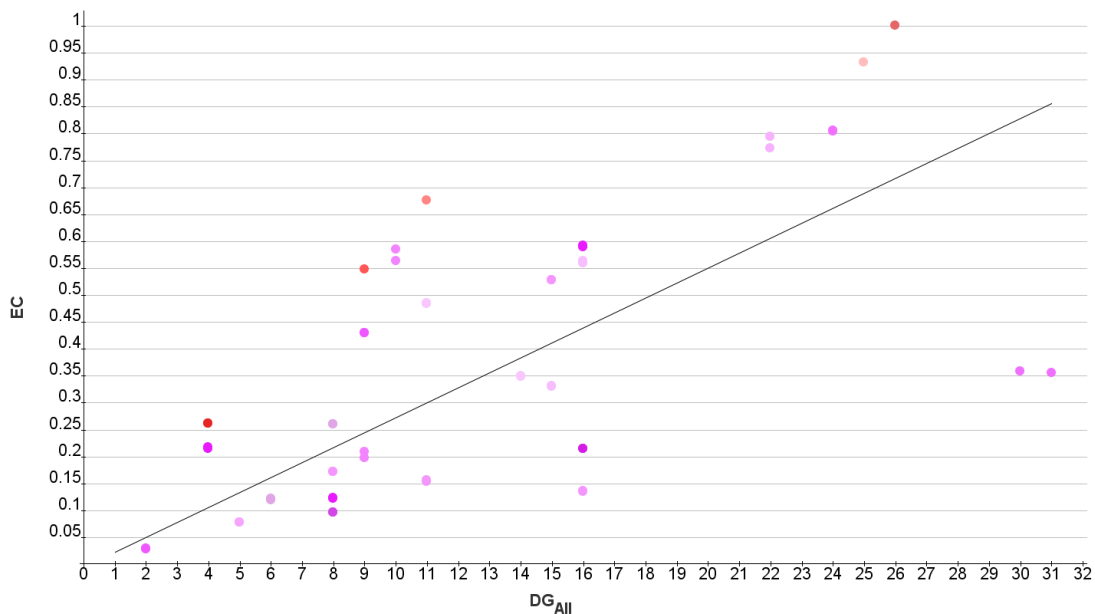


Abbildung 32: Darstellung der Eigenvektor-Zentralität (EC) in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}). Der Korrelationskoeffizient beträgt $c=0,774$.

Ferner kann der *Shapley-Index* zur Beurteilung von Konnektivitäten im T1-Konnektom herangezogen werden. Der Shapley-Index wurde ursprünglich in der mathematischen Spieltheorie entwickelt (game-theoretic centrality measure) (Szczepanski et al. 2012). Niedrige Shapley-Werte weisen auf eine große Bedeutung einer Region für das gesamte Netzwerk hin (Kötter et al. 2007). Der ventrale laterale geniculate nucleus (-0,54), reuniens thalamic nucleus (-0,527), subparafascicular thalamic nucleus (-0,395) und der parafascicular nucleus (-0,154) sind die Regionen des T1-Konnektoms mit den kleinsten Shapley-Indizes (Tabelle 6, Abbildung 33). VLG, Re und SPF liegen relativ dicht zusammen während PF schon einen deutlich größeren Wert aufweist. Die Beziehung zwischen Shapley-Indizes und dem DG_{All} ist negativ exponentiell korreliert mit $c=-0,909$.

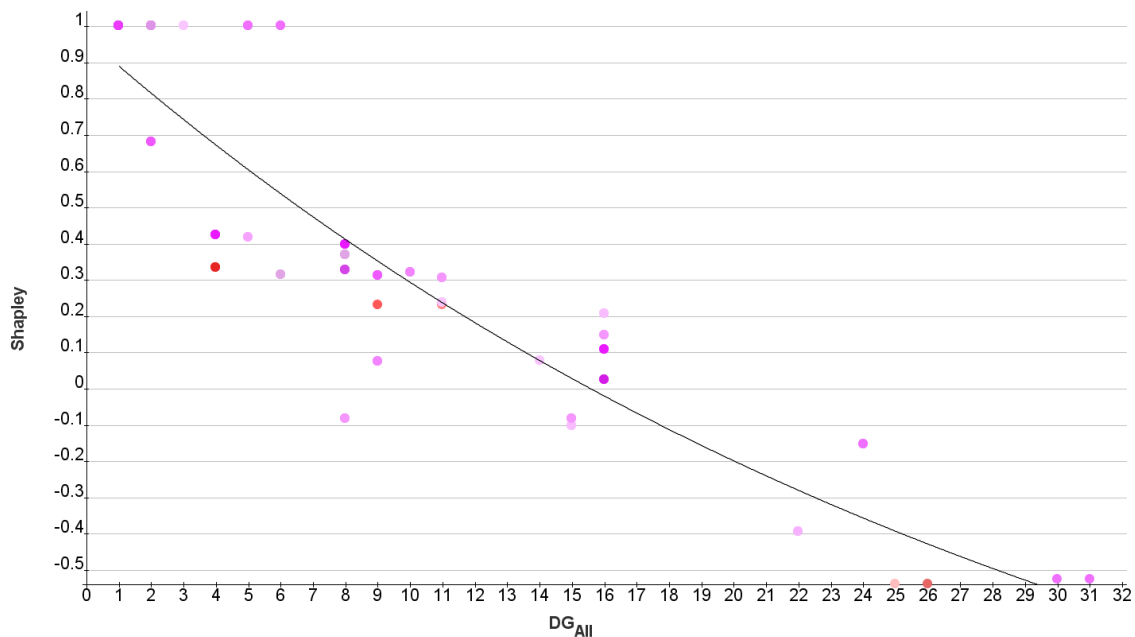


Abbildung 33: Der Shapley-Index in Abhängigkeit von Input- und Output-Verbindungen (DG_{All}). Die negativ exponentielle Korrelation ergab den kleinsten Korrelationskoeffizienten von $c=-0,909$.

Eine Zusammenfassung mehrerer lokaler Parameter wurde mittels einer Sortierung für jeden Parameter unabhängig von anderen Parametern durchgeführt (Abbildung 34). Die Rangbildung pro Parameter kann für jede Region etwas abweichen. Die mittleren Ränge wurden dann für jede Region berechnet und über diesen AvgRank sortiert. Die Regionen mit den niedrigsten Rangzahlen bzw. höchsten Rängen haben durchschnittlich die größten positiven und / oder kleinsten negativen lokalen Parameter. Die höchsten Rangordnungen (entspricht niedrigsten Rangzahlen) nehmen Re, VPL, PF und CM ein. Diese Regionen haben also relativ große lokale Parameter Werte erreicht, was für ihre zentrale Bedeutung im T1-Konnektom spricht. Würden diese Regionen aus dem T1-Konnektom entfernt werden, würde die mittlere Closeness im Netzwerk um bis zu 5% abnehmen, was sich aus der Vulnerabilitätsanalyse für Re ergab (Tabelle 7).

Tabelle 7: Sortierte Vulnerabilitäten. Die positiven Vulnerabilitäten geben die prozentuale Abnahme der mittleren Closeness im T1-Konnektom an.

Region	Vulnerabilität
Reuniens thalamic nucleus	5,2505
Ventral lateral geniculate nucleus	4,163
Subparafascicular thalamic nucleus	2,8691
Parafascicular thalamic nucleus	2,538
Ventrolateral thalamic nucleus	1,7216
Centrolateral thalamic nucleus	1,2927
Zona incerta dorsal part	1,1397
Zona incerta rostral part	1,005
Nucleus of the fields of Forel	0,9909
Medial geniculate nucleus	0,9584
Central medial thalamic nucleus	0,941
Zona incerta caudal part	0,8205
Rhomboid thalamic nucleus	0,6913
Ventral posteromedial thalamic nucleus	0,624
Ventral posterolateral thalamic nucleus	0,6186

Der Vergleich von 9 bestimmten lokalen Parameter hinsichtlich ihrer Input- und Output-Verbindungen wurde in einem Diagramm dargestellt (Abbildung 35). Hier zeigt sich die Tendenz, dass die lokalen Parameter für Input-Verbindungen eher größere Werte aufweisen als die für Output-Verbindungen. Dies kann einerseits auf eine Tendenz hinweisen, dass eher Beobachtungen für Input bzw. Afferenzen häufiger dokumentiert wurden oder tatsächlich eine Tendenz zu stärkerer Integration bzw. Konvergenz von intrinsischen Verbindungen des T1-Konnektoms besteht.

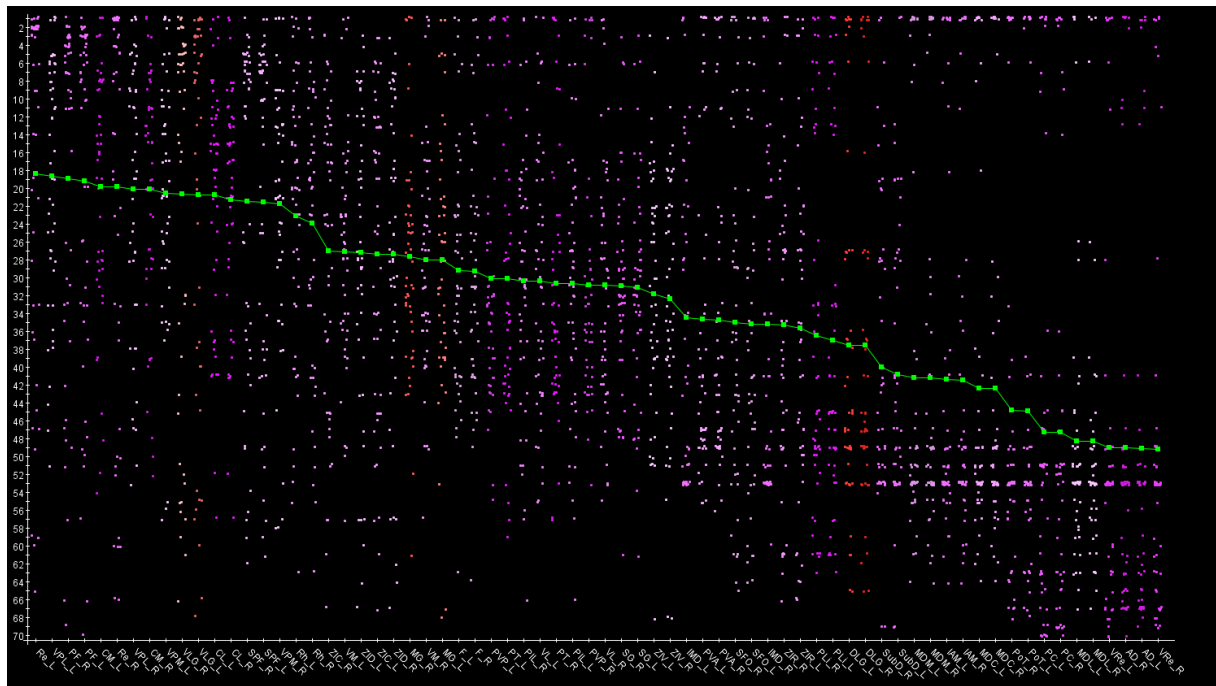


Abbildung 34: Diagramm der mittleren Ränge der Regionen über alle lokalen Parameter. Die einzelnen lokalen Parameter wurden als Säule von Punkten über den Regionen wiedergegeben. Der mittlere Rang einer Region als grünes Quadrat. Die Ränge wurden aufsteigend sortiert, sodass die Region mit dem höchsten Rang bzw. der niedrigsten Rangzahl am weitesten links auf der Abszisse liegt.

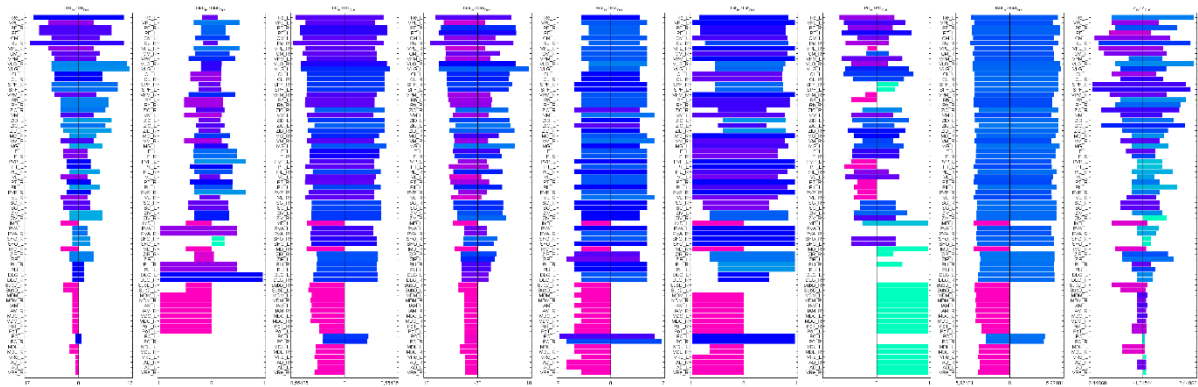


Abbildung 35: Input-Output Relationen der lokalen Parameter DG (Degree), cluster coefficient (CluC), closeness centrality (CC), centroid (Cen), eccentricity (ECC), laterality (Lat), participation coefficient (PC), radiality (Rad) und z-score (Z) lassen eher Tendenzen zu größeren Input- (linke Unterdiagrammseiten) (DG, CC, Cen, PC) als zu Output-Werten (ECC, Rad) erkennen. Rosa: nur Input, Hellgrün: nur Output. Dunkelblau: ungefähr gleich viele Input- und Output-Verbindungen. Lila: mehr Input- als Output-Verbindungen. Hellblau: mehr Output- als Input-Verbindungen.

3.3.12 Motiv-Analyse

Die Häufigkeiten von elementaren Verbindungsmustern (Subgraphen, Motiven) im T1-Konnektom können mit zufälligen Netzwerken mittels Motiv-Analyse verglichen werden (Echtermeyer et al. 2011, Schwöbbermeyer und Wünschiers 2012, Koschützki et al. 2007). Motive sind kleine Elementar-Verschaltungen, die in einem Netzwerk auftreten können bzw. aus denen ein Netzwerk rekonstruiert werden kann. 13 verschiedene Motive (Abbildung 36) lassen sich maximal erzeugen, wenn drei Knoten mit gerichteten Verbindungen verwendet werden und Selbstbezüglichkeiten (Verbindungen von Regionen zu sich selber) nicht berücksichtigt werden. Im Folgenden werden die Motiv-Häufigkeiten mit denen von 1000 randomisierten rewiring Netzwerken verglichen.

Außerdem wurden 9 spezielle Motive definiert und zu den 13 3-Knoten Motiven in der Analyse hinzugefügt, um die Häufigkeit von 4- und 5-Knoten reziproken und nicht-reziproken Motiven ($r4ci$, $r5ci$, $nr4ci$, $nr5ci9$) zu untersuchen (zyklisch regulative Motive). Eine weitere Gruppe von Motiven ($r4ca$, $r5ca$) sind reziproke und nicht reziproke 4- und 5-Knoten Kettenmotive (projektive Motive). Die dritte Gruppe von Motiven (syC , syI , syO) besitzt einen zentralen Knoten, der aus zwei Verbindungen aufgebaut ist, die zu identischen reziprok verbundenen Knotenpaaren führen (lokal regulative Motive).

Für den Vergleich der Motiv-Häufigkeiten im Original T1-Konnektom und randomisierten rewiring Netzwerken gleicher Knotenzahl und Verbindungsanzahl wie im Original-T1-Netzwerk wurden 1000 Iterationen ausgeführt.

Der Vergleich mit einem randomisierten Netzwerk gibt Anhaltspunkte für eine nicht-zufällige Häufung oder lediglich zufälliges Auftreten bestimmter Motive. Die schwarzen Punkte (Motiv-Häufigkeit pro Simulation) und roten Rechtecke symbolisieren die mittlere Häufigkeit der Motive im randomisierten Netzwerk. Als Extremwerte werden Punkte außerhalb des roten Recht-

eckes bezeichnet, die seltener auftreten. Die kräftigen blauen Punkte in der Grafik repräsentieren die Häufigkeiten für das reale Netzwerk bzw. das T1-Konnektom der einzelnen Motive. Blaue außerhalb des roten Bereichs liegende Punkte weisen auf eine signifikante Abweichung im Vergleich mit den randomisierten Netzwerken hin.

Bei der Rewiring-Randomisierung zeigten sich insbesondere bei Motiven mit reziproken Verbindungen größere Unterschiede. So kommt das Motiv 3-09 (reziproke Kette) deutlich häufiger im T1-Konnektom vor, wobei 3-10 ebenfalls eine reziproke Verbindung aufweist, aber seltener im Originalnetzwerk angetroffen wird. Auch die Motive 3-08 und 3-11 haben jeweils eine reziproke Kante und treten häufiger im T1-Konnektom auf als in randomisierten Netzwerken. Das vollständig reziproke Motiv 3-13 ist wiederum deutlich häufiger im Original-T1-Netzwerk anzutreffen. Das zirkuläre Motiv 3-07 ist signifikant seltener im T1-Konnektom ausgebildet als in den randomisierten Netzwerken. Die speziellen sy-Motive sind alle häufiger im T1-Konnektom und die 4er und 5er reziproken Ketten ebenfalls (r4ca, r5ca). Auffallend ist, dass zirkuläre 4er und 5er Motive ähnlich wie das zirkuläre 3-Knoten Motiv 3-07 deutlich seltener in den Randomisierungen auftreten.

Schließlich wurde ein Regionen-Ranking für alle Motive erstellt, um festzustellen, welche Regionen am häufigsten an der Bildung von Motiven beteiligt sind (Tabelle 8). Am häufigsten sind Re, PF, VLG und SPF an der Bildung von Motiven. An der Bildung des zirkulären 3-Knoten Motiv ist keine Region mehr als 1 Mal beteiligt.

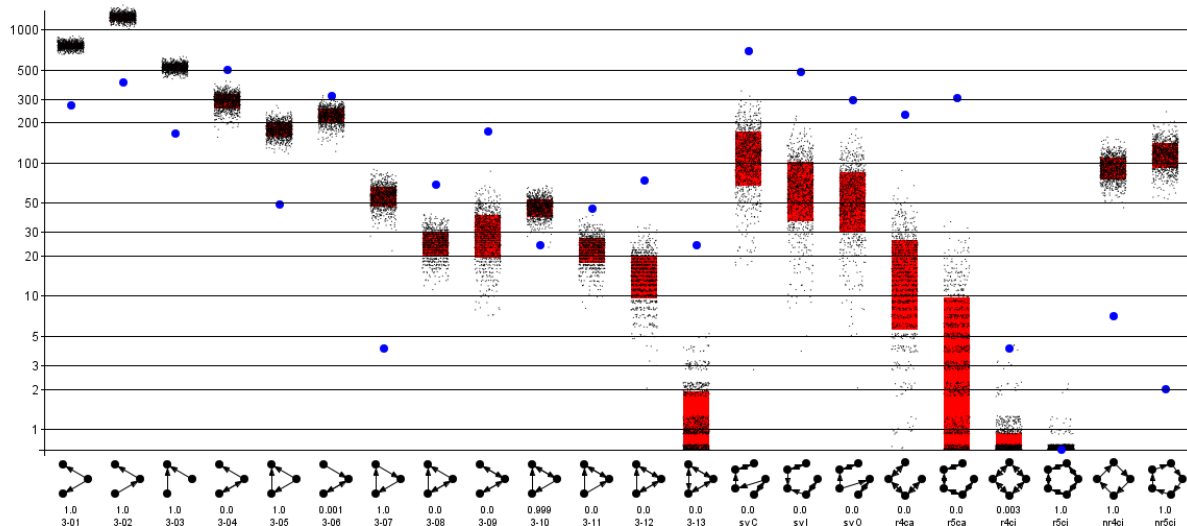


Abbildung 36: Motiv-Varianten (bei 3 Knoten ohne Selbstbezüglichkeiten) werden auf der Abszisse abgebildet. 3-01: Divergenz, 3-02: Kette, 3-03: Konvergenz, 3-04: Kette mit Reziprozität, 3-05: Divergenz mit Konvergenz, 3-06: Kette mit Reziprozität, 3-07: Kreis, 3-08: Konvergenz mit Reziprozität, 3-09: Doppelte Reziprozität, 3-10: Kreis mit Reziprozität, 3-11: Divergenz mit Reziprozität, 3-12: doppelte Reziprozität mit Konvergenz, 3-13: komplette Reziprozität. Auf der Ordinate sind die Häufigkeiten der Motive logarithmisch aufgetragen. Es wurden 1000 Rewiring-Randomisierungen durchgeführt und die Häufigkeiten der Motive der Randomisierungen als schwarze Punkte aufgetragen, während die Häufigkeiten des T1-Konnektoms mit blauen Punkten symbolisiert werden.

Tabelle 8: Die Häufigkeiten der Beteiligungen von Regionen an den Motivbildungen wurden sortiert, um die Ränge der Regionen zu bestimmen. Anschließend wurden die mittleren Ränge (AvgRank) berechnet und die Regionen nach mittleren Rängen aufsteigend sortiert.

Abk.	AvgRank	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	syC	syl	syO	r4ca	r5ca	r4ci	r5ci	nr4ci	nr5ci
Re R	4.73	44	61	25	78	4	61	1	18	32	3	11	9	2	110	153	97	77	88	2	0	0	0
PF L	4.86	21	58	17	43	6	45	1	10	27	4	5	13	2	136	30	82	66	119	2	0	4	2
Re L	5.41	36	53	18	71	4	53	1	18	33	3	12	8	2	99	87	71	88	122	2	0	0	0
PF R	5.77	20	58	17	42	6	47	1	10	26	4	4	14	2	137	24	63	56	91	2	0	4	2
VLG L	6.82	24	32	20	82	7	37	0	5	29	2	8	11	4	89	211	41	54	89	0	0	0	0
VLG R	8.23	17	24	16	78	7	32	0	3	30	2	7	10	4	83	177	29	65	123	0	0	0	0
SPF R	9.95	14	32	12	43	2	29	0	6	14	2	4	9	3	166	176	76	12	36	0	0	2	1
SPF L	10.18	14	32	10	43	2	29	0	7	14	2	4	9	3	170	162	64	12	35	0	0	2	1
CL R	13.59	15	37	9	30	1	23	1	3	10	4	2	10	1	137	29	48	15	23	0	0	0	0
CL L	14.18	15	36	9	31	1	23	1	3	10	4	2	10	1	128	30	42	14	18	0	0	0	0
ZID R	14.23	28	43	22	37	2	23	0	1	10	2	5	3	1	148	53	29	8	8	0	0	3	1
ZID L	14.73	28	43	21	37	2	23	0	1	10	2	5	3	1	157	48	23	8	8	0	0	3	1
CM L	15.18	10	21	13	29	4	18	0	3	10	4	6	7	2	52	30	9	18	44	2	0	0	0
CM R	15.23	9	21	13	29	4	19	0	3	10	4	6	7	2	50	30	14	17	38	2	0	0	0
VPL L	17.68	14	8	8	21	1	25	0	1	7	2	7	7	4	122	21	40	15	27	1	0	0	0
VPL R	18.14	13	8	8	21	1	25	0	1	7	2	7	7	4	132	21	27	15	27	1	0	0	0
MG L	18.55	7	20	14	19	1	22	0	7	12	0	2	2	1	44	40	38	23	42	0	0	0	0
ZIC L	19.18	3	13	6	38	0	15	0	4	14	1	0	3	4	62	135	29	16	44	0	0	0	0
ZIC R	19.23	3	13	5	38	0	15	0	4	14	1	0	3	4	62	133	35	16	44	0	0	0	0
VPM L	19.36	12	12	3	24	1	23	0	1	6	0	6	8	4	106	28	37	15	27	1	0	0	0
ZIV R	19.95	6	14	14	17	0	20	0	3	12	0	4	3	1	48	51	13	23	44	0	0	0	0
ZIV L	20	6	14	13	17	0	20	0	3	12	0	4	3	1	48	49	20	23	43	0	0	0	0
VPM R	20.14	11	12	3	24	1	23	0	1	6	0	6	8	4	116	28	24	15	27	1	0	0	0
Rh R	20.45	25	30	3	27	5	15	0	9	3	2	2	5	2	36	10	25	9	6	0	0	0	0
Rh L	20.59	26	30	3	27	5	14	0	9	3	2	2	5	2	37	10	27	9	6	0	0	0	0
SG L	22.05	9	16	10	17	2	18	1	3	8	0	1	2	1	47	46	44	1	5	0	0	1	0
PIL R	22.36	12	18	5	11	4	15	0	4	3	0	1	3	1	76	32	47	6	6	0	0	2	0
PIL L	22.55	12	18	5	13	4	15	0	4	3	0	1	3	1	68	43	42	6	5	0	0	2	0
SG R	22.73	7	16	10	17	2	18	1	3	8	0	1	2	1	47	47	38	1	5	0	0	1	0
F L	22.95	9	27	8	14	4	15	1	1	4	4	0	2	0	71	12	42	1	6	0	0	1	1
F R	22.95	9	27	9	14	4	15	1	1	4	4	0	2	0	77	12	37	1	6	0	0	1	1
PT L	24.05	13	11	9	23	6	10	0	1	5	1	3	2	0	29	40	10	10	12	0	0	0	0
MG R	24.05	2	6	4	18	1	10	0	4	12	0	0	2	1	53	34	23	24	49	0	0	0	0
PT R	24.23	12	11	9	23	6	11	0	1	5	1	3	2	0	29	40	14	9	6	0	0	0	0
VM L	24.91	9	24	7	16	7	13	1	3	2	1	0	4	1	64	7	20	0	0	0	0	0	0
VM R	25.23	9	25	7	16	7	13	1	3	2	1	0	4	1	78	7	8	0	0	0	0	0	0
VL L	25.95	9	19	12	19	4	7	0	2	6	3	0	1	0	13	31	4	8	12	0	0	0	0
VL R	26.45	9	20	12	18	4	7	0	2	6	3	0	1	0	11	19	4	9	17	0	0	0	0
PVP L	27.18	10	9	8	18	0	12	0	2	5	0	2	2	1	22	9	24	11	12	0	0	0	0
PVP R	27.55	10	9	8	18	0	13	0	2	5	0	2	2	1	24	9	21	10	6	0	0	0	0
SFO R	30.95	0	4	4	10	1	12	0	2	9	0	0	0	0	25	5	17	23	29	0	0	0	0
SFO L	31	0	4	4	10	1	11	0	2	9	0	0	0	0	25	5	13	24	36	0	0	0	0
ZIR L	31.32	5	8	4	14	0	5	0	1	6	0	0	1	0	25	22	3	15	28	0	0	0	0
ZIR R	31.55	5	8	4	14	0	5	0	1	6	0	0	1	0	25	16	3	15	27	0	0	0	0
IMD R	31.68	18	13	5	13	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IMD L	31.77	19	12	5	13	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PVA R	32.05	6	6	7	7	1	10	0	1	5	1	0	2	0	13	1	14	10	6	0	0	0	0
DLG L	32.09	0	0	0	17	0	2	0	0	12	0	0	0	1	10	74	6	15	27	0	0	0	0
DLG R	32.09	0	0	0	17	0	2	0	0	12	0	0	0	1	10	74	6	15	27	0	0	0	0
PVA L	32.14	6	6	7	7	1	9	0	1	5	1	0	2	0	13	1	10	11	12	0	0	0	0
PLi R	32.18	5	8	5	11	0	8	0	1	5	0	0	1	0	46	29	11	1	6	0	0	1	0
PLi L	32.23	5	8	5	11	0	8	0	1	5	0	0	1	0	47	25	11	1	6	0	0	1	0
SubD L	32.55	13	21	3	12	4	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
SubD R	32.68	13	20	3	12	4	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
IAM R	36.77	12	11	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MDC R	36.77	12	11	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MDM R	36.77	12	11	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IAM L	37	12	10	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MDC L	37	12	10	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MDM L	37	12	10	0	9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MDL L	37.86	16	5	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
MDL R	37.86	16	5	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
PoT L	39.64	8	1	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PoT R	39.86	6	1	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VRe L	40.36	8	1	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VRe R	40.45	7	1	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PC L	40.5	2	4	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
PC R	40.5	2	4	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
AD L	40.91	5	2	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AD R	40.91	5	2	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3.3.13 Zyklenanalyse

Mittels Zyklenanalyse (*CycleCount*) wird die Anzahl der Regionen ermittelt, die passiert werden müssen, damit die letzte Verbindung wieder zur Ausgangsregion verläuft und damit ein Pfad geschlossen wird. Da mehrere Verbindungen über Zwischenknoten zum Ausgangsknoten

zurück möglich sein können, lassen sich diese zählen. Regionen die über viele Zyklen erreichbar sind, kommt eine wichtige Funktion im Netzwerk zu, da zahlreiche Pfade durch solche Knoten verlaufen und diese Gebiete relativ viel Einfluss auf transmittierte Signale haben können. In Tabelle 9 ist die Häufigkeit von Zyklen für die Zyklengrößen 1 bis 10 aufgeführt. Eine Zyklusgröße von 1 gibt an, dass mindestens eine Verbindung innerhalb eines Gebietes existiert und 2 bedeutet, dass es eine Zwischenregion gibt bzw. 2 Kanten oder Verbindungen notwendig sind, um zum Ausgangsgebiet wieder zurückzugelangen. Die größte Zahl von Zyklen weist der parafascicular thalamic nucleus auf gefolgt von ventral lateral geniculate nucleus und dem centrolateral thalamic nucleus.

Tabelle 9: Zyklusanalyse des T1-Netzwerkes. In den Spalten 1 bis 10 sind die Anzahl der Knoten in zyklischen Verbindungen angegeben. Die Häufigkeit mit der bestimmte Gebiete an der Bildung von zyklischen Verbindungen beteiligt sind, ist in den Zeilen angegeben. Die Sortierung erfolgte für die 10er Zyklen absteigend.

Region	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Parafascicular thalamic nucleus	1	6	23	126	578	2776	12870	58136	257212	1105364
Ventral lateral geniculate nucleus	1	8	21	99	446	2189	10332	47261	208564	892871
Centrolateral thalamic nucleus	0	4	17	79	358	1768	8479	39195	176091	771900
Reuniens thalamic nucleus	1	8	17	66	321	1559	7404	34360	156473	697805
Subparafascicular thalamic nucleus	1	7	17	55	199	1012	5448	27736	133799	614665
Zona incerta dorsal part	0	3	7	55	252	1277	6349	30064	138270	610632
Ventral posterolateral thalamic nucleus	1	5	17	62	278	1242	5680	25260	113566	506104
Ventral posteromedial thalamic nucleus	1	5	16	56	258	1103	5003	22112	99391	442764
Central medial thalamic nucleus	0	4	15	53	216	952	4436	20241	93662	426984
Nucleus of the fields of Forel	0	1	7	30	122	599	3063	15224	73147	337464
Zona incerta caudal part	0	6	12	43	124	628	3056	15028	71457	327484
Suprageniculate thalamic nucleus	0	2	5	26	95	517	2681	13290	62698	281705
Ventromedial thalamic nucleus	0	2	8	30	146	655	2986	13465	61561	280206
Zona incerta ventral part	0	3	5	26	95	495	2418	11582	54413	246324
Medial geniculate nucleus	1	3	4	15	82	451	2362	11551	53376	238584
Posterior intralaminar thalamic nucleus	1	2	5	16	72	358	1900	9570	45940	210037
Rhomboid thalamic nucleus	1	3	11	32	111	473	1996	8679	38482	173604
Ventrolateral thalamic nucleus	1	1	4	23	106	475	2032	8939	39382	173504
Paratenial thalamic nucleus	0	1	3	17	73	334	1505	6874	31476	143542
Paraventricular thalamic nucleus posterior part	0	2	4	10	31	159	803	3876	18103	82821
Subfornical organ	0	2	0	2	21	127	659	3134	14721	67839
Zona incerta rostral part	0	2	1	9	13	120	561	2897	13961	65127
Posterior limitans thalamic nucleus	0	1	1	7	16	92	512	2641	12896	59121
Dorsal geniculate nucleus	0	2	2	8	18	97	448	2218	10451	46411
Paraventricular thalamic nucleus anterior part	0	1	3	7	21	92	415	1848	8278	37478
Paracentral thalamic nucleus	0	0	0	0	0	1	28	116	650	2790
Anterodorsal thalamic nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interoanteromedial thalamic nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posterior thalamic nuclear group triangular part	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mediodorsal thalamic nucleus central part	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mediodorsal thalamic nucleus lateral part	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mediodorsal thalamic nucleus medial part	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Submedius thalamic nucleus dorsal part	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ventral reuniens thalamic nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intermediodorsal thalamic nucleus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

3.4 Unbekannte Verbindungen

Im bilateralen T1-Konnektom existieren 64 Regionen ohne Verbindungen. Für diese Regionen sind weder intrinsische Afferenzen noch Efferenzen beschrieben worden. Werden sämtliche nicht-thalamische Regionen (1856) mit thalamischen Afferenzen und Efferenzen in das bilaterale T1-Konnektom aufgenommen (Regionen Filterung bis zur Hierarchieebene 12), dann verbleiben nur noch 4 linkshemisphärische und die gleichen 4 rechtshemisphärischen thalamischen

Regionen für die keine Verbindungsinformation vorliegen: Intermedioventral thalamic nucleus, internal medullary lamina, paraxiphoid nucleus of thalamus und der ventral linear nucleus of the thalamus. Eine erweiterte Suche mit weniger starken Filtereinstellungen für diese 4 Regionen ergab lediglich noch Afferenzen zur internal medullary lamina vom lateralen hypothalamus. Somit sind keine Verbindungen von und zum intermedioventral thalamic nucleus, paraxiphoid nucleus of the thalamus und zum ventral linear nucleus of the thalamus bekannt.

3.5 Das extrinsische T2-Konnektom

Das extrinsische T2-Konnektom wird aus T1-Regionen des Thalamus gebildet, welche zahlreiche extrinsische Verbindungen aufweisen. Das Konnektom besteht primär aus bilateralen Regionen, womit auch kontralaterale Konnektivitäten im T2-Konnektom erkennbar werden. In den kumulativen Darstellungen der Kanten bzw. Verbindungen sind keine Details zu erkennen, da die Adjazenzmatrix aus 412^2 Matrixelementen aufgebaut ist (Abbildung 37). Mit dieser bilateralen Ansicht wird deutlich, dass kontralaterale bzw. interhemisphärische thalamische Konnektivitäten relativ selten auftreten. Daher wird das unilaterale T2-Konnektom im Folgenden beschrieben, in welchem mehr Details sichtbar werden.

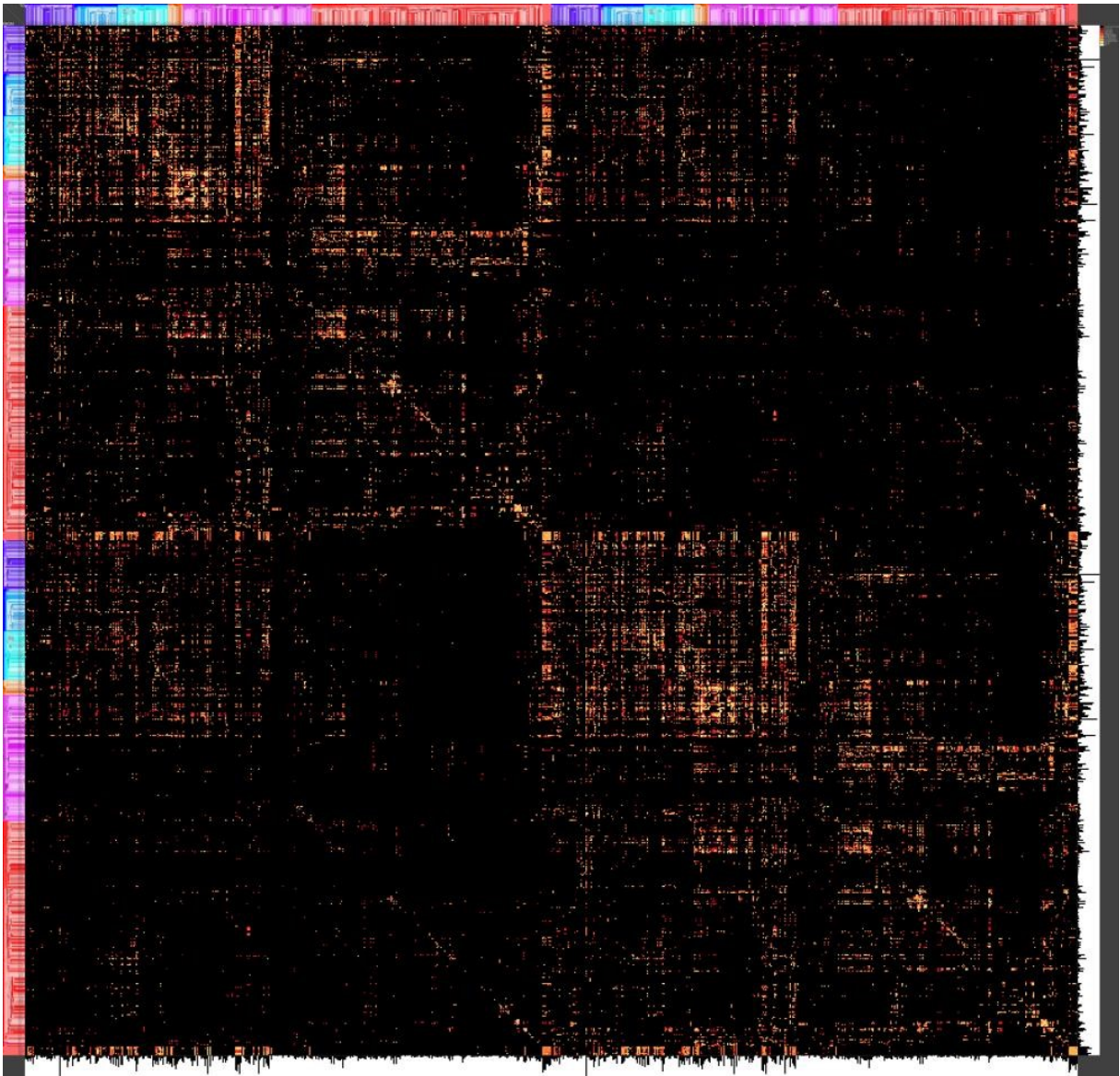


Abbildung 37: Bilaterales T2-Konnektom zeigt relativ wenige kontralaterale thalamische Verbindungen.

Das unilaterale T2-Konnektom besteht aus einer Graph-Komponente und enthält 12615 Verbindungen, von denen 2447 reziprok sind. Die mittlere Anzahl an Verbindungen pro Gebiet im T2-Konnektom beträgt 61 bei einer relativ geringen Liniendichte von 7%. Der mittlere graphentheoretische Abstand beträgt 2,3, der mittlere Clusterkoeffizient liegt bei 0,29 und die Small-Worldness bei 3,4 (Abbildung 38). Um diese Werte besser einordnen zu können, wurde eine Randomisierung mit unterschiedlichen Grad-erhaltenden Randomisierungsmodellen vorgenommen und in (Abbildung 38) wiedergegeben. Die Verteilung der Knotengrade ergab eine relativ hohe Übereinstimmung mit der skalenfreien Eigenschaft (der Δ Fehler von 0,3 bzw. 30% gibt die Abweichung von einer für skalenfreie Netzwerke typischen Potenzfunktion wieder).

Zudem treten in dem intrinsisch-extrinsischen T2-Konnektom auch 126 Kollateralen Ursprünge und 157 Kollateralen Ziele bzw. Terminalen auf.

Global parameters													
Nodes	Edges	Self-references	Ipsilateral_L	Ipsilateral_R	Contralateral	Avg_DG	Line density (%)	Cy	CyC	Avg_HD			
412	12615	155	12615	0	0	61.0	7.0	12359	0.0	12.0			
Colat Source IPSI	Colat Source CONT.	Colat Target IPSI	Colat Target CONT.	Colat complete	AffColat Source IPSI	AffColat Source CO.	AffColat Target IPSI	AffColat Target CO.	AffColat complete	Paths complete	Path of length 2		
126	0	157	0	5	0	0	0	0	1	1			
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	<input checked="" type="checkbox"/> KE SW	<input type="checkbox"/> Target AvgCC					
Number	100	100	100	100	100	100	100	1					
Parameter	0.2	β	1.0	β	1.0	β	0.1	β	100.0	β			
Name	Real network	Erdos Renyi	Watts-Strogatz	Barabasi-Albert	Modified BA	Modified OHO	Rewiring	Reciprocal	KE SW	Target AvgCC			
Isolated nodes	0	0	0	9	5.46	0	0	0	0	0			
Connected compone.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
Reciprocal edges	2447	470.99	4213.33	1588.29	1937.19	4085	1241.24	2447	4253.77				
Heterogeneity	0.8751	0.1226	0.0582	0.7342	0.8384	0.5023	0.8751	0.8751	1.2425				
Degree distribution e.	4.7727	3.3737	2.6595	4.0856	4.8023	4.244	4.7727	4.7727	3.753				
Diameter	6	3	3.03	3	4.74	4.95	5.29	5.31	3.02				
Average path length	2.3321	2.02	2.2933	2.0302	2.1785	2.5022	2.2237	2.2333	1.9617				
Average path length -	1.7859	1.688	1.6238	1.6451	1.8031	1.6238	1.9215	1.49	2				
Centrality	0.4417	0.9551	0.0257	0.3358	0.3347	0.1436	0.4753	0.418	0.8087				
Central point domina.	0.9611	0.4806	0.462	0.9203	0.9152	0.9102	0.9535	0.9535	0.9888				
Average cluster coeff.	0.2887	0.0746	0.3348	0.1608	0.202	0.3536	0.2312	0.2188	0.4621				
Average flow coefficient	0.3279	0.2698	0.5688	0.3001	0.3067	0.5379	0.2544	0.3108	0.5275				
Small-worldness	3.3535	1	3.9553	2.1449	2.5113	3.8284	2.8168	2.6534	6.3817				
Modularity	0.2685	0.0994	0.4392	0.095	0.0887	0.4184	0.0943	0.0936	0.3396				
Directed Modularity	0.2148	0.0906	0.5362	0.0959	0.0786	0.4859	0.0746	0.0836	0.3473				
Transitivity	0.273	0.0745	0.4062	0.1701	0.2062	0.3209	0.203	0.2074	0.196				
Global Efficiency	0.4723	0.5215	0.476	0.4984	0.472	0.444	0.4877	0.4863	0.5312				
Harmonic mean	2.1172	1.9176	2.101	2.0065	2.119	2.2522	2.0504	2.0565	1.8827				
Local Efficiency	0.554	0.3926	0.5398	0.5007	0.4988	0.6721	0.5367	0.5117	0.7272				
Directed assortability	-0.0833	-0.0019	0.0778	-0.0209	-0.0444	0.3391	-0.1239	-0.1126	-0.2957				
Cyclic coefficient	0.1318	0.1257	0.1366	0.1292	0.1279	0.1395	0.1316	0.1311	0.1468				
Average search infor.	9.5258	8.5008	9.298	8.4286	8.6207	10.597	9.3078	9.3914	9.5167				
Knotty-centredness	0.1889	0.0089	0.01	0.3416	0.1988	0.3319	0.2595	0.2662	0.6097				
Scale-Free property	$\Delta=0.3$ $\gamma=0.48$ $\sigma=0.04$	$\Delta=1.7$ $\gamma=0.72$ $\sigma=0.31$	$\Delta=3.5$ $\gamma=1.42$ $\sigma=0$	$\Delta=0.5$ $\gamma=1.21$ $\sigma=1.2$	$\Delta=0.3$ $\gamma=0.42$ $\sigma=0.03$	$\Delta=0.3$ $\gamma=1.52$ $\sigma=5.46$	$\Delta=0.3$ $\gamma=0.48$ $\sigma=0.04$	$\Delta=0.3$ $\gamma=0.48$ $\sigma=0.04$	$\Delta=0.3$ $\gamma=0.48$ $\sigma=0.39$	$\Delta=0.7$ $\gamma=0.95$ $\sigma=0.39$			
Exponential approx.	$\Delta=0.3$ $\gamma=140.78$ $\sigma=0.01$	$\Delta=1.7$ $\gamma=52.61$ $\sigma=0.05$	$\Delta=3.5$ $\gamma=75.85$ $\sigma=0.01$	$\Delta=0.6$ $\gamma=102.42$ $\sigma=0.01$	$\Delta=0.2$ $\gamma=135.86$ $\sigma=0.01$	$\Delta=0.4$ $\gamma=55.88$ $\sigma=0.03$	$\Delta=0.3$ $\gamma=140.78$ $\sigma=0.01$	$\Delta=0.3$ $\gamma=140.78$ $\sigma=0.01$	$\Delta=0.9$ $\gamma=329.17$ $\sigma=0.01$				

Abbildung 38: Globale Netzwerkparameter des unilateralen T2-Konnektoms mit 8 Grad-erhaltenden Zufallsmodellen, die jeweils 100-mal durchlaufen wurden und deren Parameter als Mittelwerte angegeben wurden.

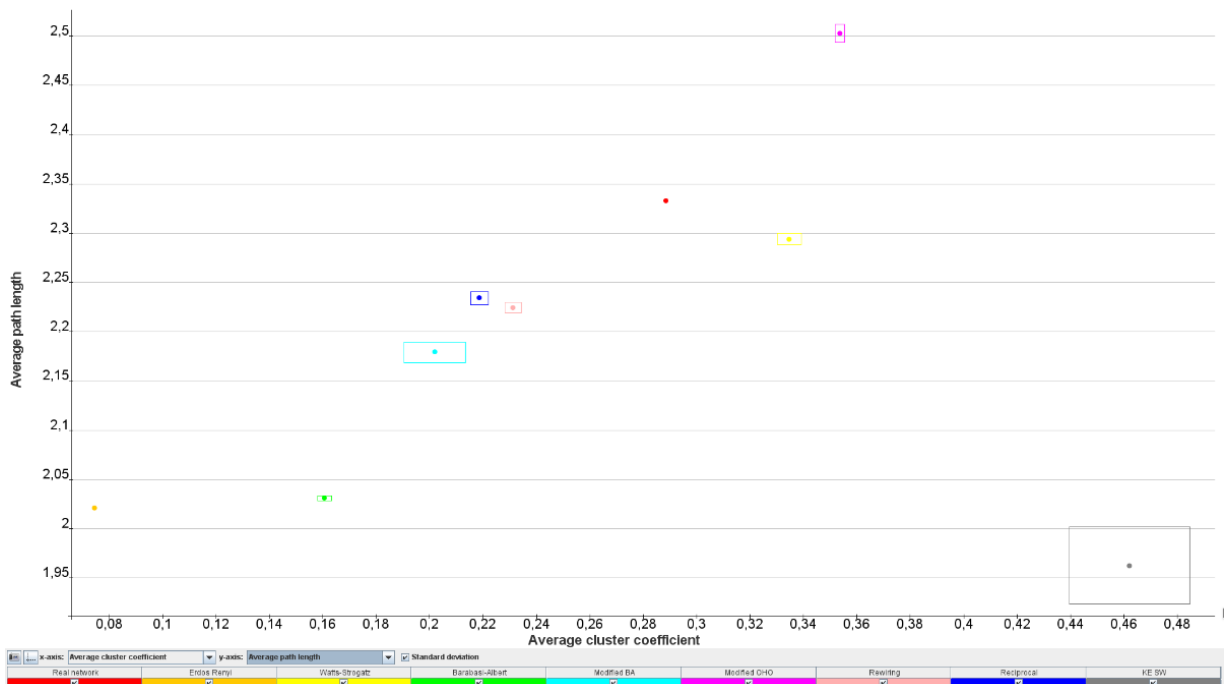


Abbildung 39: Darstellung des mittleren Cluster Koeffizienten in Abhängigkeit von der mittleren Pfadlänge. Eine größere Ähnlichkeit der empirischen T2-Konnektomdaten (roter Punkt) besteht zum Watts-Strogatz Zufallsmodell (gelbes Rechteck mit gelben Punkt).

Das empirische T2-Konnektom (roter Punkt) ist dem Randomisierungsmodell nach Watts-Strogatz am ähnlichsten (Abbildung 39). Das Watts-Strogatz Modell (gelbes Rechteck mit gelben Punkt) erzeugt Netzwerke, in denen die mittlere Pfadlänge relativ klein ist und der Clusterkoeffizient relativ groß ist, was typisch für Kleine-Welt Netzwerke ist. Somit ähnelt das unilaterale T2-Konnektom besonders dem kleine Welt Zufallsmodell nach Watts-Strogatz.

3.5.1 Lokale Netzwerkeigenschaften des T2-Konnektoms

Die meisten kontralateralen Verbindungen weist der submedius thalamic nucleus auf. Er verfügt sogar über mehr kontralaterale als ipsilaterale Verbindungen, da der Lat_{All} Index 0,4 beträgt ($Lat_{All} = \Sigma \text{ Ipsi} / (\Sigma \text{ Ipsi} + \Sigma \text{ Contra})$). Relativ viele kontralaterale Verbindungen haben noch die retroruniens area und der reticular thalamic nucleus ($Lat_{All}=0,667$). Die zona incerta caudal part hat mit Abstand einen relativ niedrigen Lat_{Rec} Wert von 0,571, was bedeutet, dass sie relativ viele kontralaterale reziproke Verbindungen aufweist. Somit gibt es bestimmte Gebiete die relative umfangreiche kontralaterale Konnektivitäten besitzen im Vergleich zu deutlich mehr thalamischen Regionen, die wenige bis keine kontralaterale Konnektivität aufweisen (Abbildung 40).

In der Einleitung wurde ausgeführt, dass der nucleus mediodorsalis zahlreiche reziproke Verbindungen zur orbitalen Hirnrindenregionen aufweist. Mit der Reziprozitätsmatrix des T2-Konnektoms kann genau dieses Phänomen bestätigt werden (Abbildung 52). Außerdem lässt sich in der Adjazenzmatrix das in der Literatur beschriebene Phänomen der intrathalamischen Konnektivität der retikulären thalamischen Regionen erkennen. Genau diese Regionen weisen jedoch keine Efferenzen zu kortikalen Rindengebieten und kaum Afferenzen von kortikalen Regionen auf (Abbildung 53).

Den größten DG_{All} Wert im extrinsischen T2-Konnektom besitzt die VTA mit 338 Verbindungen, die relativ ausgeglichen über 165 Input- und 173 Output-Verbindungen innerhalb dieses Konnektoms verteilt sind (Tabelle 10). Der parafascicular thalamic nucleus (279) und der reuniens thalamic nucleus (278) sind zwei thalamische Gebiete mit mehr als 270 Verbindungen, welche auf das extrinsische VTA Gebiet folgen. Der hypothalamische Kern paraventricular nucleus ist das hypothalamische Gebiet mit den meisten Verbindungen (253) im extrinsischen T2-Konnektom. Danach folgen noch der central medial thalamic nucleus (241) und der nucleus of the solitary tract (229). Erst auf Position 7 findet sich der Amygdala Kern medial amygdaloid nucleus.

Zwar ist die lineare Korrelation zwischen Katz-Index und DG_{All} mit 0,94 groß aber es gibt doch einige Unterschiede bezüglich der Ränge von Regionen im T2-Konnektom (Abbildung 41). Der reuniens thalamic nucleus hat den größten Katz-Index (163,7) gefolgt von VTA mit 158,7, paraventricular hypothalamic nucleus mit 135,6 und dem parafascicular thalamic nucleus mit 127,8 (Tabelle 10). Danach folgt noch der central medial thalamic nucleus (125,9) und das Amygdala Gebiet medial amygdaloid nucleus mit 121,7.

Die größten BC-Werte (s. S. 55ff) weisen VTA (0,079), der parafascicular thalamic nucleus mit 0,059 und der reuniens thalamic nucleus mit 0,036 auf. Somit ist nur ein geringer Unterschied

in der Rangfolge der Regionen im Vergleich mit dem Katz-Index vorhanden. Die Unterschiede der BC-Werte zwischen diesen Regionen sind deutlich größer als zwischen den zahlreichen übrigen Regionen, wo meist gleiche BC-Werte vorliegen. Der Korrelationskoeffizient für die Beziehung zwischen BC und DG_{All} Werten beträgt 0,763. Der approximierte Shapley-Wert für das T2-Konnektom lässt sich nicht mehr, aufgrund seiner Komplexität, mit der vorhandenen Hardwareausstattung berechnen.

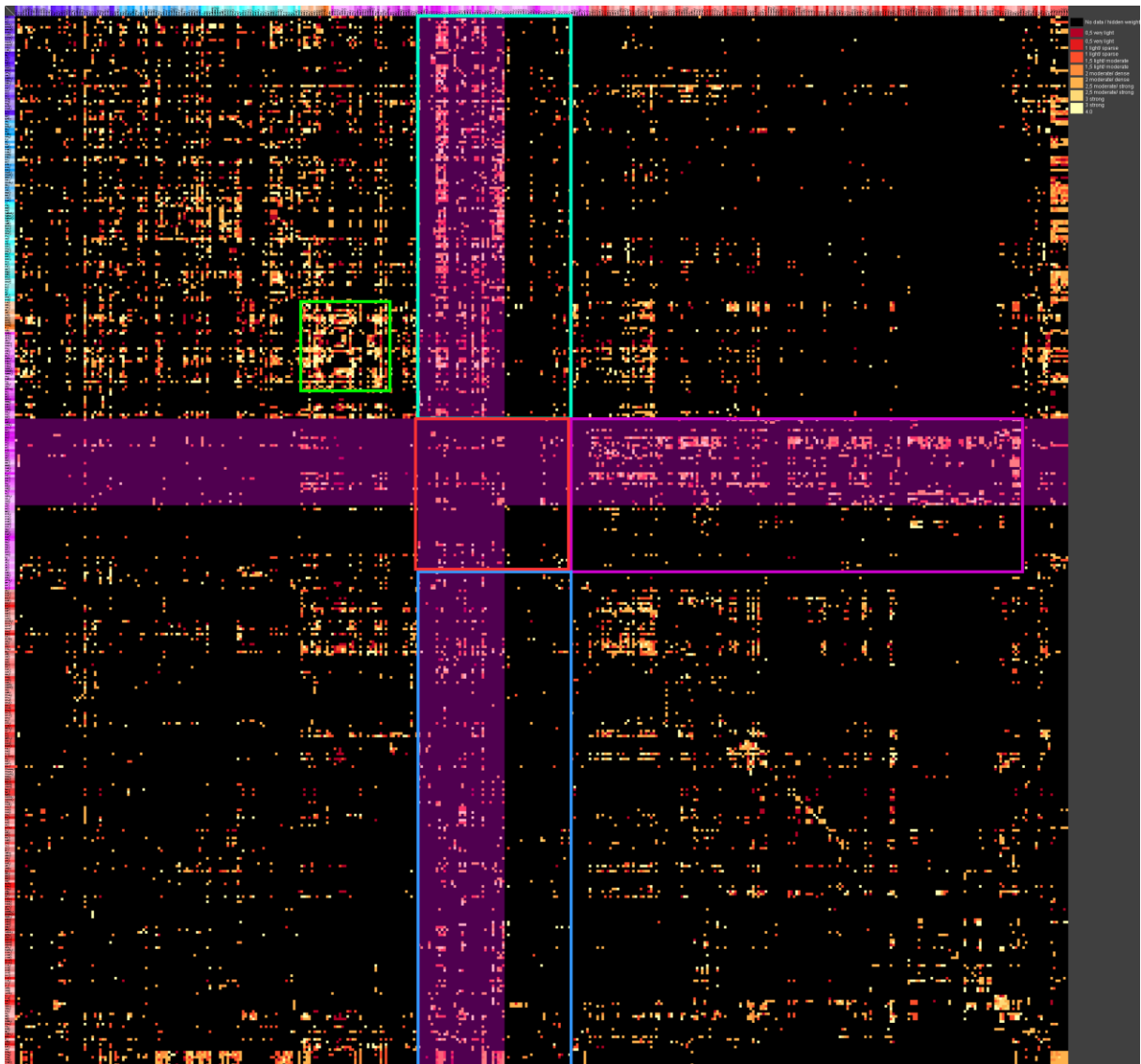


Abbildung 40: Unilaterales T2-Konnektom mit Bereichen größerer Verbindungsdichten. Grün: intrinsische hypothalamische Verbindungen, Rot: intrinsische thalamische Verbindungen, Türkis: mes-, met- und myelenzephal thalamische Input Verbindungen, Hellblau: kortikale und subkortikale thalamische Input Verbindungen, Magenta: extrinsische thalamische Output Verbindungen, transparente Magentabereiche: thalamische Regionen mit konzentrierteren Input- und Output-Verbindungen.

Tabelle 10: Ausgewählte lokaler Netzwerkparameter des unilateralen T2-Konnektivitäts (sortiert nach DG_{All}), die vergleichbar sind mit den Parametern des T1-Konnektivitäts in Tabelle 6.

Name	Rec	Rank	DG _{All}	DG _{Out}	DG _{In}	Katz	BC	EC	Hub	Aut
Ventral tegmental area A10_L	106	1,3333	338	165	173	158,722	0,079	1	1	0,907
Parafascicular thalamic nucleus_L	56	9,5556	279	123	156	127,802	0,059	0,534	0,577	0,778
Reuniens thalamic nucleus_L	57	10,1111	278	104	174	163,668	0,036	0,514	0,563	1
Paraventricular hypothalamic nucleus_L	91	5,1111	253	120	133	135,575	0,017	0,973	0,915	0,856
Central medial thalamic nucleus_L	27	28	241	104	137	125,956	0,031	0,364	0,417	0,805
Nucleus of the solitary tract_L	71	7,4444	229	122	107	101,749	0,018	0,985	0,946	0,66
Medial amygdaloid nucleus_L	72	7,8889	227	106	121	121,689	0,027	0,776	0,72	0,693
Medial preoptic area_L	77	9	223	105	118	120,387	0,013	0,902	0,788	0,78
Laterodorsal tegmental nucleus_L	53	9,7778	221	121	100	104,136	0,017	0,844	0,866	0,675
Posterior hypothalamic area_L	49	13,5556	207	117	90	94,9162	0,015	0,852	0,855	0,622
Centrolateral thalamic nucleus_L	23	56,4444	204	76	128	104,434	0,03	0,17	0,192	0,679
Anterior hypothalamic area_L	57	13,7778	201	109	92	92,4775	0,011	0,871	0,792	0,626
Rhomboid thalamic nucleus_L	22	32,5556	201	95	106	99,5299	0,018	0,393	0,445	0,666
Lateral preoptic area_L	50	14,4444	195	95	100	104,697	0,013	0,759	0,73	0,634
Raphe magnus nucleus_L	49	17,1111	189	95	94	92,2538	0,01	0,765	0,755	0,647
Ventromedial thalamic nucleus_L	28	51,1111	189	71	118	99,0754	0,033	0,22	0,244	0,569
Lumbar segments_L	54	17	181	87	94	97,8327	0,012	0,646	0,645	0,637
Lateral hypothalamic area perifornical part_L	28	43,5556	176	133	43	51,5493	0,008	0,938	0,938	0,331
Arcuate nucleus_L	51	18,8889	176	85	91	92,05	0,01	0,762	0,674	0,597
Prebrachial segments_L	51	19,3333	173	74	99	94,5431	0,019	0,565	0,561	0,578
Medial septal nucleus_L	47	29,6667	167	66	101	104,877	0,008	0,502	0,44	0,674
Paracentral thalamic nucleus_L	9	76,4444	165	75	90	73,0848	0,015	0,192	0,209	0,487
Paratenial thalamic nucleus_L	35	34,4444	164	79	85	88,0929	0,011	0,433	0,465	0,525
Lateral entorhinal cortex_L	51	44,8889	164	74	90	87,4378	0,023	0,321	0,323	0,402
Brachial segments_L	42	26,6667	163	69	94	89,6144	0,012	0,536	0,544	0,543
Nucleus of the horizontal limb of the diagonal preoptic nucleus_L	39	31,2222	162	75	87	93,1775	0,008	0,474	0,487	0,599
Medial preoptic nucleus_L	52	26,7778	160	82	78	83,3049	0,005	0,752	0,659	0,552
Edinger Westphal nucleus_L	41	25,8889	156	69	87	88,6798	0,011	0,609	0,618	0,565
Parvocellular reticular nucleus_L	31	32,4444	154	71	83	76,824	0,01	0,511	0,551	0,551
Central amygdaloid nucleus medial division_L	40	30,3333	152	72	80	84,2631	0,009	0,643	0,55	0,5
Piriform cortex_L	42	46,1111	148	64	84	88,1112	0,01	0,377	0,362	0,492
Medial orbital cortex_L	32	46,6667	142	82	60	70,4767	0,01	0,468	0,507	0,3
Perifornical nucleus_L	20	73,1111	140	108	32	35,4404	0,003	0,906	0,838	0,237
Lateral orbital cortex_L	28	60,2222	138	68	70	75,7819	0,017	0,31	0,326	0,304
Dorsolateral periaqueductal gray_L	23	46,1111	137	84	53	57,5045	0,008	0,685	0,654	0,381
Cuneiforme nucleus_L	28	40,1111	137	71	66	64,432	0,006	0,544	0,587	0,466
Nucleus of the vertical limb of the diagonal band_L	35	46,6667	137	62	75	88,0591	0,005	0,404	0,435	0,549
Upper thoracic spinal cord_L	41	42	137	60	77	82,6552	0,005	0,481	0,487	0,525
Ectorhinal cortex_L	45	70,7778	136	59	77	71,1851	0,018	0,244	0,224	0,274
Retrochiasmatic area_L	39	40	135	70	65	68,6344	0,004	0,651	0,581	0,453
Ventrolateral thalamic nucleus_L	19	93,2222	134	48	86	72,3519	0,015	0,104	0,114	0,413
Mid thoracic segments_L	36	45,7778	132	62	70	72,5573	0,003	0,512	0,524	0,48
Lateral periaqueductal gray_L	26	45,1111	129	59	70	78,6402	0,006	0,51	0,511	0,504
Principal sensory trigeminal nucleus_L	30	47,3333	128	66	62	60,5302	0,006	0,541	0,535	0,389
Mesencephalic trigeminal nucleus_L	21	56,8889	126	50	76	79,4679	0,005	0,435	0,427	0,525
Subiculum ventral part_L	36	54,2222	126	78	48	58,0227	0,006	0,545	0,507	0,273
Sacral segments_L	36	48,8889	126	61	65	74,6965	0,003	0,487	0,51	0,499
Lateral hypothalamic area juxtadorsomedial region_L	46	44,4444	124	62	62	71,2846	0,007	0,535	0,497	0,403
Lateral reticular nucleus_L	30	48,7778	123	66	57	63,3161	0,006	0,523	0,53	0,396
Pontine reticular nucleus caudal part_L	29	57,6667	122	54	68	69,6205	0,003	0,424	0,471	0,469
Dorsomedial hypothalamic nucleus_L	27	50,4444	121	69	52	55,758	0,006	0,671	0,587	0,391
Supraoptic nucleus [Supraoptic region]_L	23	75,7778	119	38	81	91,3387	0,002	0,385	0,296	0,586
Anterior cortical amygdaloid nucleus_L	32	62,1111	119	71	48	57,3659	0,003	0,55	0,518	0,322
Ventral posteromedial thalamic nucleus_L	20	95,6667	116	39	77	66,8407	0,012	0,136	0,161	0,372
Anterior amygdaloid area_L	26	67,7778	116	61	55	65,1474	0,003	0,424	0,406	0,372
Medullary reticular nucleus dorsal part_L	30	57,8889	114	58	56	59,8292	0,003	0,484	0,517	0,418
Lateral paragigantocellular nucleus_L	30	59,6667	114	55	59	61,6861	0,003	0,496	0,519	0,424
Lower thoracic spinal cord_L	30	67,8889	114	50	64	68,239	0,002	0,413	0,445	0,444
Endopiriform system_L	28	69,3333	112	49	63	70,9448	0,006	0,328	0,318	0,405
Bed nucleus of the stria terminalis medial division_L	29	64,8889	112	47	65	75,5526	0,002	0,474	0,402	0,459
Agranular insular cortex posterior part_L	25	80,1111	112	63	49	55,3173	0,006	0,336	0,339	0,23
Deep mesencephalic nucleus_L	16	77,4444	110	48	62	58,4703	0,004	0,352	0,427	0,407
Dorsal hypothalamic area_L	19	74,3333	110	64	46	47,3788	0,002	0,558	0,572	0,332
Interpeduncular nucleus_L	25	65,6667	110	56	54	57,2887	0,004	0,474	0,468	0,367
Tuberomammillary nucleus_L	23	69,8889	109	62	47	54,8302	0,003	0,484	0,508	0,382
A8 dopamine cells retrorubral group_L	17	78,3333	109	51	58	61,1669	0,004	0,336	0,412	0,371
Ventral orbital cortex_L	25	81,5556	109	55	54	63,7035	0,011	0,29	0,316	0,224
Subcoeruleus nucleus_L	20	78,6667	108	72	36	39,4365	0,003	0,562	0,606	0,252
Facial nucleus_L	18	102,333	108	23	85	85,3546	0,003	0,193	0,194	0,53
Dorsal raphe nucleus rostral part_L	20	74,5556	108	56	52	58,5617	0,003	0,421	0,467	0,356
Paraventricular thalamic nucleus posterior part_L	11	92,8889	108	51	57	59,3034	0,003	0,306	0,327	0,402
Posterior basomedial nucleus_L	25	77,1111	107	62	45	46,4647	0,005	0,445	0,384	0,28
Raphe pallidus nucleus_L	22	74,5556	106	44	62	73,9398	0,003	0,367	0,368	0,485
Dysgranular insular cortex_L	18	92,3333	106	70	36	40,3439	0,011	0,396	0,387	0,152
Secondary visual cortex lateral area_L	25	121,444	105	63	42	35,7438	0,019	0,115	0,139	0,123
Dorsomedial hypothalamic nucleus dorsomedial Koelliker Fuse nucleus_L	0	226,222	104	103	1	1,0261	0	0,772	0,761	0,014
Ventromedial hypothalamic nucleus venomediodorsal thalamic nucleus medial part_L	23	82,7778	103	55	48	46,4508	0,002	0,467	0,471	0,338
Anterior hypothalamic nucleus_L	20	94,3333	103	73	30	36,3605	0,002	0,643	0,61	0,207
Anterior hypothalamic nucleus_L	13	123,444	103	21	82	80,4172	0,005	0,093	0,086	0,47
Ventral posterolateral thalamic nucleus_L	27	79,3333	102	45	57	60,7572	0,002	0,451	0,368	0,422
Posterior basolateral nucleus_L	11	125,778	102	29	73	66,0918	0,01	0,071	0,106	0,349
Anterior basomedial nucleus_L	25	94,5556	102	53	49	48,9718	0,004	0,316	0,276	0,268
Spinal trigeminal nucleus oral part_L	24	84,3333	102	63	39	41,1384	0,003	0,527	0,478	0,225
Dorsal motor nucleus of vagus_L	23	88,3333	100	59	41	37,7809	0,003	0,462	0,449	0,258
Dorsal motor nucleus of vagus_L	16	98,7778	100	29	71	73,4793	0,002	0,301	0,287	0,451

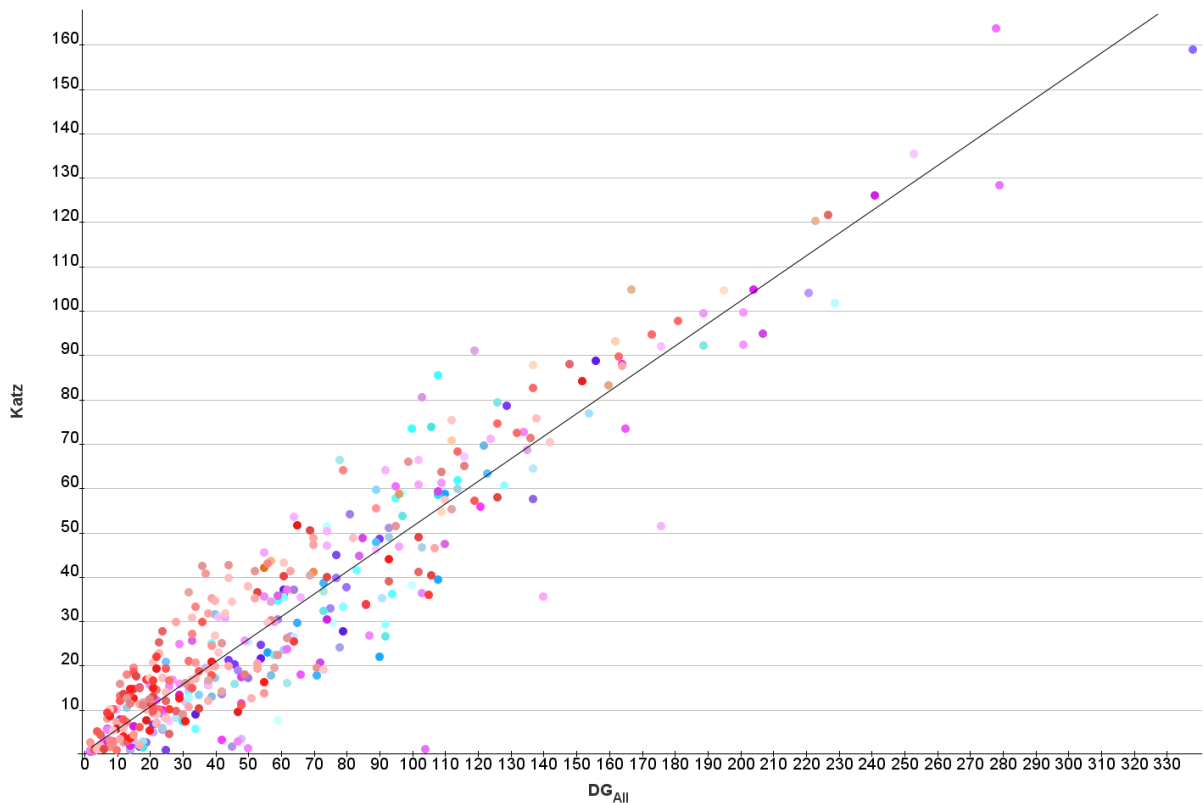


Abbildung 41: Katz-Index und DG_{All} weisen im extrinsischen unilateralen T2-Konnektom eine hohe lineare Korrelation von 0,94 auf.

Die lokalen Parameter wurden mittels Rangbildung und Mittelung zusammengefasst und die 100 Regionen im Rang-Diagramm wiedergegeben, die die höchsten Ränge besitzen bzw. die kleinsten Rang-Indizes. Theoretisch könnten auch die mittleren Ränge über alle lokalen Parameter und diese dann für alle 412 Regionen des T2-Konnektoms visualisiert werden, was jedoch in dem Rangdiagramm zu unübersichtlich wird. VTA, Pa und Sol weisen die höchsten mittleren Ränge auf (Abbildung 42).

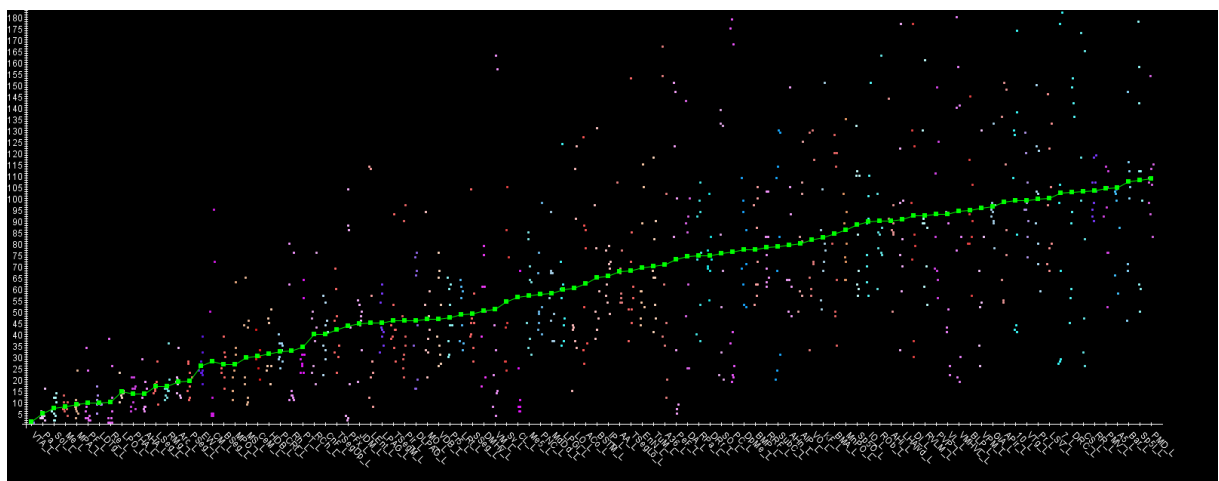


Abbildung 42: Rangdiagramm mit mittleren Rängen (grün) und einzelnen Parametern pro Region. Im Gegensatz zu Abbildung 34 wurde hier die Abszisse nicht invertiert. Der kleinste Rangindex entspricht dem höchsten Rang und wurde für VTA bestimmt.

Die stärksten Veränderungen sind auch zu beobachten, wenn VTA und Pa aus dem Konnektom entfernt werden. Dies wurde mittels einer Vulnerabilitätsanalyse herausgefunden (Tabelle 11). Allerdings kommt dem nucleus of the solitary tract hier erst der Rang 23, im Gegensatz zu Rang 3 der lokalen Netzwerkparameter, mit einer Closeness Reduktion von 0,235% zu.

Tabelle 11: Vulnerabilitäten des unilateralen T2-Konnektoms. Wird die ventral tegmental area (VTA =A10) entfernt, nimmt der mittlere Abstand zwischen den Regionen zu und die Closeness sinkt um ca.1,7%.

Region	Vulnerabilität
Ventral tegmental area A10	1,6671
Parafascicular thalamic nucleus	0,8878
Peripeduncular nucleus	0,7072
Anterodorsal thalamic nucleus	0,6115
Medial amygdaloid nucleus	0,4976
Ventromedial thalamic nucleus	0,4855
Lateral entorhinal cortex	0,4271
Reuniens thalamic nucleus	0,418
Secondary visual cortex medial area	0,3553
Central medial thalamic nucleus	0,3409
Edinger Westphal nucleus	0,3192
Parvicellular reticular nucleus	0,3138
Centrolateral thalamic nucleus	0,3114
Ventrolateral thalamic nucleus	0,3069
Piriform cortex	0,3067

3.5.2 Motivanalyse des unilateralen extrinsischen T2-Konnektoms

Die Motivanalyse (Echtermeyer et al. 2011, Schwöbbermeyer und Wünschiers 2012, Koschützki et al. 2007) für das T2-Konnektom wurde mit der Grad-erhaltenden Rewiring Randomisierung über 1000 Iterationen durchgeführt. Besonders große Abweichungen von den zufälligen Häufigkeiten von Motiven ergaben sich für das 3-02 Kettenmotiv, was deutlich seltener im T2-Konnektom realisiert ist als in den randomisierten Konnektomen (). Das Gleiche gilt auch für das divergente 3-01 und das konvergente 3-03 Motiv. Das 3-04 Kettenmotiv wie das konvergente 3-06 Motiv mit jeweils einer reziproken Verbindung kommen häufiger im T2-Konnektom vor. Nahezu alle Motive mit mindestens einer reziproken Verbindung treten im T2-Konnektom häufiger auf als in den randomisierten Konnektomen. Eine Ausnahme stellt das 3-10 Motiv dar, welches seltener im T2-Konnektom realisiert ist. Es hat eine gewisse strukturelle Verwandtschaft mit dem zirkulären 3-07 Motiv bzw. kann als zirkuläres Motiv mit einer reziproken Verbindung beschrieben werden. Das zirkuläre Motiv 3-07 tritt ebenfalls seltener im T2-Konnektom auf als in den Randomisierungen. Es wurde getestet, ob dies auch der Fall ist, wenn die Anzahl der reziproken Verbindungen genauso groß ist in den rewiring Randomisierungen wie im empirischen T2-Konnektom (reciprocal-rewiring). Aufgrund des relativ großen T2-

Konnektoms ($>12 \times 10^3$ Verbindungen und >400 Regionen) wurde die Isomorphismus-Suche nur für das zirkuläre 3-07 Motiv über 1000 Iterationen ausgeführt. Interessanterweise zeigt sich hier eine signifikante Erhöhung des Auftretens des 3-07 Motivs im T2-Konnektom im Vergleich mit 1000 randomisierten Konnektomen. Durch die Konstanzhaltung der reziproken Kanten nimmt die Häufigkeit des zirkulären Motivs im reciprocal-rewiring Konnektom zu. Somit ist dieses Motiv nichtzufällig häufiger im T2-Konnektom ausgebildet und scheint eine spezielle Funktion für die Netzwerkstruktur des T2-Konnektoms zu haben. Die Signifikanzen im Zusammenhang mit Mittelwerten und Streuungen der Motivhäufigkeiten sind im Z-Score Diagramm zu erkennen (Abbildung 44).

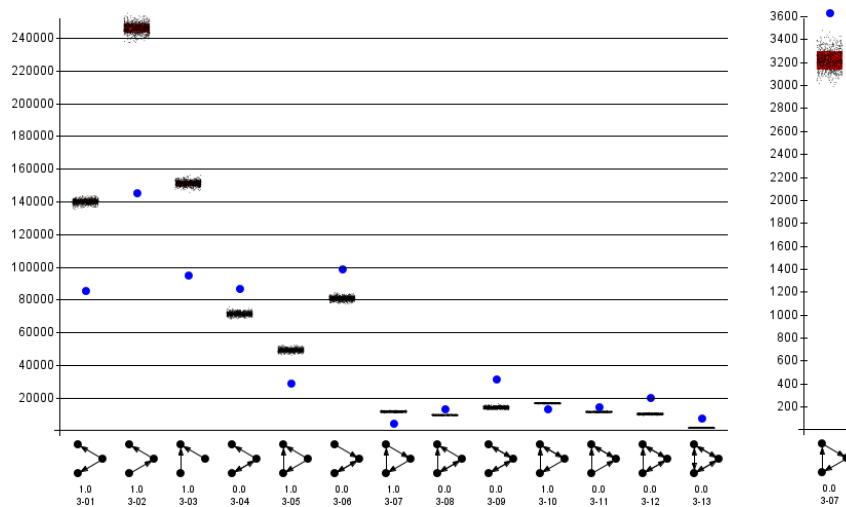


Abbildung 43: Motiv-Analyse des unilateralen T2-Konnektoms mittels Grad-erhaltender rewiring Randomisierung. Es wurden 1000 Iterationen angewendet. Rechts daneben wurde das zirkuläre Motiv 3-07 über 1000 rewiring Randomisierungen mit der gleichen Anzahl an reziproken Verbindungen wie im empirischen T2-Konnektom abgebildet.

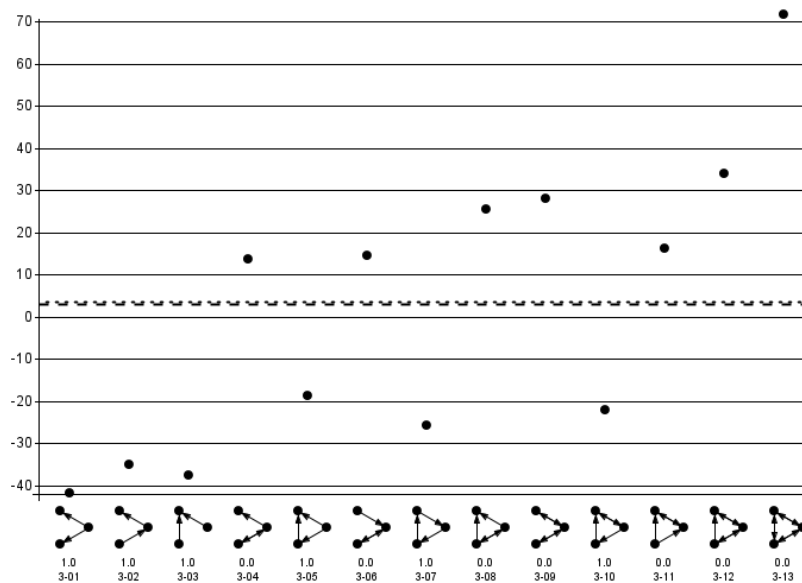


Abbildung 44: Z-Score Diagramm der Motiv-Analyse. Die klein gestrichelte Linie entspricht dem Signifikanzniveau $p \leq 0,0001$ und die lang gestrichelte Linie einem $p \leq 0,001$. Diese beiden Linien liegen in diesem Fall sehr dicht übereinander zwischen 0 und 5.

3.5.3 Zyklusanalyse des unilateralen extrinsischen T2-Konnektoms

Die Zyklusanalyse wurde für das unilaterale extrinsische T2-Konnektom für 5 Konnektivitätszyklen durchgeführt, da das T2-Konnektom mit über 12000 Verbindungen deutlich größer ist als das T1-Konnektom. Nach der Sortierung der Häufigkeiten von 5er Zyklen ergab sich die in Tabelle 12 wiedergegebene Rangfolge. VTA ist an der Bildung der meisten Zyklen beteiligt. Danach folgt der paraventricular hypothalamic nucleus, die medial preoptic area und der nucleus of the solitary tract. Auch für diese Analyse zeigt sich, dass VTA zwar die am häufigsten beteiligte Region bei der Zyklenbildung ist aber die Rangfolge anderer Regionen im Vergleich mit den mittleren Rängen der lokalen Parameter oder Vulnerabilitäten einige Unterschiede aufweist.

Tabelle 12: Zyklusanalyse des unilateralen T2-Netzwerkes. In den Spalten 1 bis 5 sind die Anzahl der Knoten in zyklischen Verbindungen angegeben. Die Häufigkeit mit der bestimmte Gebiete an der Bildung von zyklischen Verbindungen beteiligt sind, ist in den Zeilen angegeben. Die Sortierung erfolgte für die 5er Zyklen absteigend. Die meisten zyklischen Verbindungen verlaufen durch VTA.

Region	1	2	3	4	5
Ventral tegmental area A10	1	106	4161	199245	9469830
Paraventricular hypothalamic nucleus	1	91	3728	176917	8378466
Medial preoptic area	1	77	3139	147803	7000769
Nucleus of the solitary tract	1	71	2863	133157	6282932
Medial amygdaloid nucleus	1	72	2757	128258	6056186
Laterodorsal tegmental nucleus	1	53	2502	119815	5731171
Lateral preoptic area	0	50	2344	111529	5341036
Posterior hypothalamic area	1	49	2268	110415	5326037
Reuniens thalamic nucleus	1	57	2293	110981	5315948
Anterior hypothalamic area	1	57	2363	110326	5245493
Raphe magnus nucleus	1	49	2042	95763	4565472
Arcuate nucleus	1	51	2056	95092	4548800
Lumbar segments	1	54	2140	92946	4239097
Medial preoptic nucleus	1	52	1930	88560	4208028
Parafascicular thalamic nucleus	1	56	1853	84539	3973849
Etinger Westphal nucleus	0	41	1595	75243	3590208
Medial septal nucleus	0	47	1617	74698	3570471
Central amygdaloid nucleus medial division	1	40	1526	73111	3558501
Lateral hypothalamic area perifornical part	0	28	1477	72274	3491047
Prebrachial segments	1	51	1829	77239	3473313
Brachial segments	1	42	1648	70173	3157787
Nucleus of the horizontal limb of the diagonal band	0	39	1339	62713	3002426
Retrochiasmatic area	1	39	1351	62570	2981417
Central medial thalamic nucleus	0	27	1140	58886	2919857
Lateral periaqueductal gray	1	26	1206	57159	2743026
Upper thoracic spinal cord	1	41	1437	60818	2740321
Paratenial thalamic nucleus	0	35	1265	57391	2676851
Lateral hypothalamic area juxtadorsomedial region	0	46	1199	56705	2676295
Dorsolateral periaqueductal gray	1	23	1111	54329	2663377
Sacral segments	1	36	1258	55333	2552920
Parvicellular reticular nucleus	1	31	1162	53980	2534042
Mid thoracal segments	1	36	1316	55947	2533661
Dorsomedial hypothalamic nucleus	1	27	1127	52487	2509111
Nucleus of the vertical limb of the diagonal band	0	35	1091	50812	2463505
Bed nucleus of the stria terminalis medial division	1	29	1075	50994	2460556

3.5.4 Thalamo-extrathalamische Konnektivität des T2-Konnektoms in der Untermengenanalyse

Efferente und afferente Verbindungen von thalamischen Kerngebieten lassen sich u.a. bezüglich ihres Verbindungsgewichtes, dem Vorhandensein einer reziproken Verbindung, lokalen Netzwerkparametern sowie der Anzahl von Verbindungen zu mehreren thalamischen Gebieten filtern. Hiermit lassen sich die thalamischen Gebiete bestimmen, die wichtig sind für die extrathalamische Konnektivität. Re, CL und Pf sind die thalamischen Gebiete mit den meisten und intensivsten Verbindungen mit extrathalamischen Regionen (Abbildung 45). Die Visualisierung erfolgt in multidimensionalen zirkulären Rangdiagrammen (MDCR), die unterschiedliche lokale Netzwerkparameter veranschaulichen und die Filterresultate abbilden. In den MDCRs des thalamischen Komplexes wird gut sichtbar, dass subkortikale und kortikale Konnektivität durch relativ zahlreiche rot-orange eingefärbte Bögen der Oberseite der Diagramme erkennbar sind. Umgekehrt wurden die extrinsischen Regionen gefiltert, die die meisten und intensivsten Verbindungen, mit mehreren thalamischen Regionen aufweisen (Abbildung 46). Hierbei handelt es sich um LDTg, MO, Me und VO. Es fällt auf, dass orbitale Hirnrindengebiete (MO, VO, LO) im Vergleich mit anderen kortikalen Gebieten deutlich mehr Verbindungen mit thalamischen Gebieten aufweisen. LDTg, rAGm und VO haben gemeinsam, dass sie Verbindungen mit ähnlichen thalamischen Regionen PC, CL, CM, AD und IAM besitzen. AcbC, PS, Aco und Sv bilden eine zweite Gruppe mit präferentiellen Verbindungen mit Rh, IMD, PT, PVA und PVP. Mo hat hingegen Verbindungen mit beiden thalamischen Gebietsgruppen.

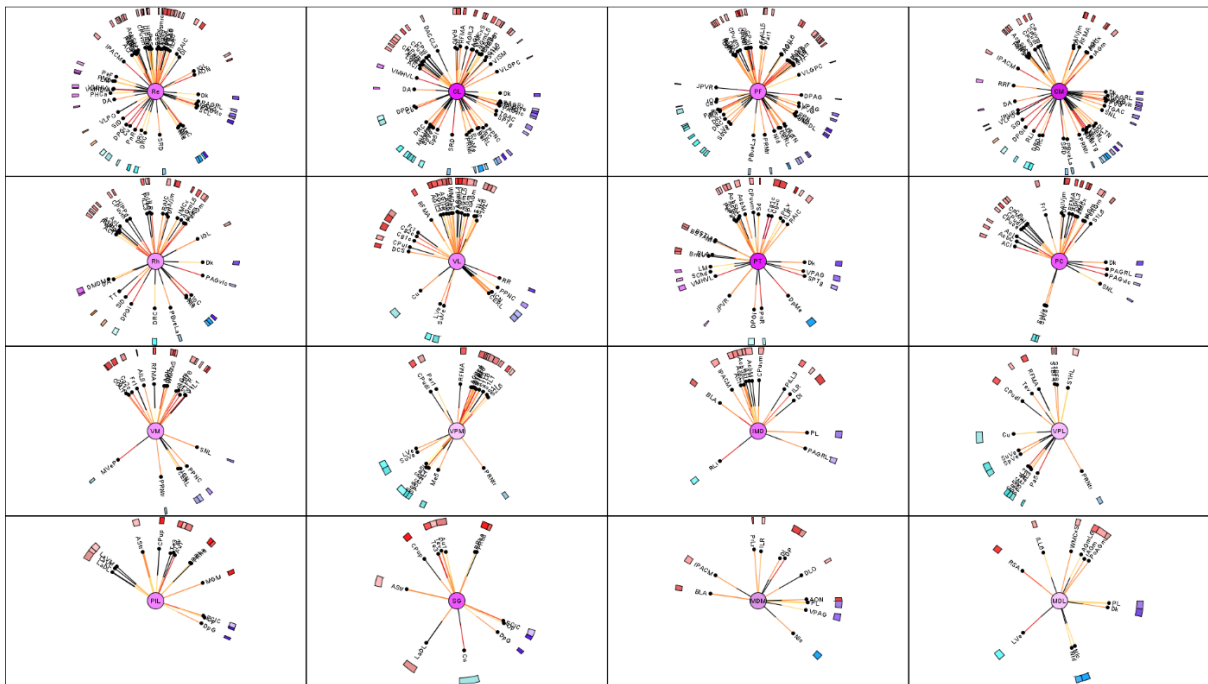


Abbildung 45: Alle thalamischen Regionen (Kreise im Zentrum) wurden der ersten Untermenge zugeordnet und alle nicht thalamischen Regionen der zweiten Untermenge. Die Häufigkeit von Verbindungen wird durch die Liniendicke kodiert und die Verbindungsgewichte durch die Farbkodierung der Adjazenzmatrix. Reziproke Verbindungen sind in Form von komplett farbigen Linien sichtbar und nicht reziproke Verbindungen werden durch eine schwarze Linie repräsentiert. Die Regionen mit den 20% größten mittleren lokalen Netzwerkrängen in Kombination mit mehrfach beobachteten Verbindungen (Reliabilität) und mindestens 4 efferenten oder afferenten Verbindungen mit thalamischen Regionen wurden herausgefiltert. Die thalamischen Gebiete wurden bezüglich der Anzahl von gefilterten extrathalamischen Verbindungen sortiert. Somit befinden sich die Regionen mit den meisten extrinsischen Verbindungen oben links im Diagrammfeld (Re) gefolgt von CL und PF.

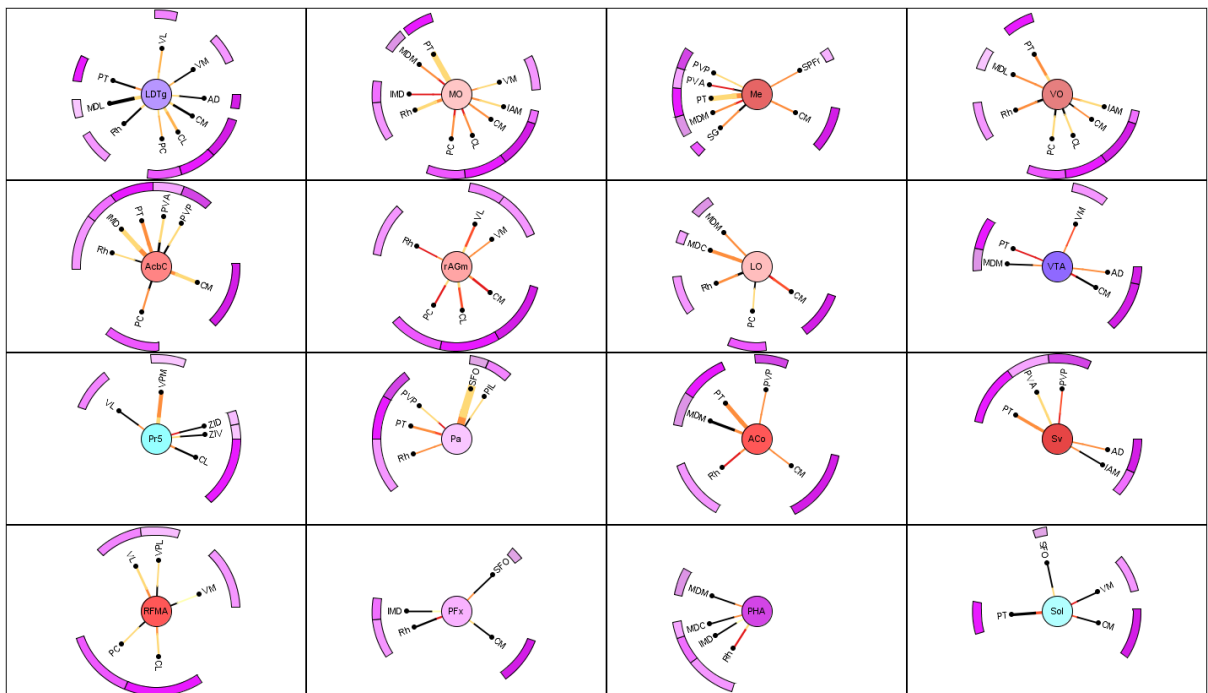


Abbildung 46: Alle extrathalamischen Regionen (Kreise im Zentrum) wurden der ersten Untermenge zugeordnet und alle thalamischen Regionen der zweiten Untermenge (Bögen). Die Häufigkeit von Verbindungen wird durch die Liniendicke kodiert und die Verbindungsgewichte durch die Farbkodierung der Adjazenzmatrix. Reziproke Verbindungen sind in Form von komplett farbigen Linien sichtbar und nicht reziproke Verbindungen haben eine schwarze Linie. Die Regionen mit den 20% meisten Verbindungen (DG_{All}) in Kombination mit mehrfach beobachteten Verbindungen (Reliabilität) und mindestens 4 efferenten oder afferenten Verbindungen mit extrathalamischen Regionen wurden herausgefiltert. Die extrathalamischen Gebiete wurden bezüglich der Anzahl von gefilterten thalamischen Verbindungen sortiert.

3.5.5 Rich club Analyse im unilateralen T2-Konnektom

Der Rich club Koeffizient ist ein Maß, welches angibt wie stark Gebiete mit großem Grad (DG_{All}) untereinander verbunden sind (Harriger et al. 2012, Liang et al. 2018, van den Heuvel und Sporns 2011, Colizza et al. 2006). Verglichen werden die Gradverteilungen des empirischen T2-Konnektoms mit einem Zufallsmodell, welches 100-mal wiederholt wird. Der Rich club Koeffizient wird auf der Abszisse aufgetragen und der Grad der Knoten bzw. Gebiete auf der Ordinate (Abbildung 47). Über den Gradbereich zwischen 93 und 115 liegt die Häufigkeit der Verbindungen oberhalb der Kurve der zufälligen Netzwerke und weicht damit von diesen ab. Der leicht erhöhte Grad (Summe von Efferenzen und Afferenzen pro Region) im T2-Konnektom ist kein zufälliges Phänomen. Im Bereich 130 bis 163 liegen die Häufigkeiten der Verbindungen im T2-Konnektom unterhalb der mittleren Zufallsverteilung und sind damit nicht-zufällig seltener ausgeprägt im T2-Konnektom. Für sehr große Grade ab 253 scheint die empirische Kurve besonders stark von der mittleren Häufigkeit der Grade im Zufallsmodell abzuweichen.



Abbildung 47: Rich-Club Analyse des unilateralen T2-Konnektoms. Die mittlere Anzahl von Verbindungen (DG_{All}) bzw. Graden (Degree) von 100 Zufallsnetzwerken ist mit der grünen Kurve angegeben. Die dünnen grünen Kurven geben die Minima bzw. Maxima an. Die rote Kurve gibt die Grad-Verteilung im T2-Konnektom wieder. Die Kreuzung der schwarzen Linien weist auf den Bereich, an welchem im empirischen Konnektom der Grad von den zufälligen Netzwerken jenseits der Minima abweicht.

3.5.6 SER und FHN Koaktivierungen im T2-Konnektom

Neben der Untersuchung der Struktur von Konnektomen können auch dynamische Eigenschaften von Konnektomen analysiert werden. Es soll herausgefunden werden, welche Regionen in einem dynamischen Modell besonders häufig koaktiviert werden, was mittels Koaktivierungsmatrizen dargestellt werden kann (Messé et al. 2015, Messé et al. 2018). Hierzu wird den Regionen bzw. Knoten „Änderungsvorschriften“ zugeordnet, wie z.B. in Form von Differentialgleichungen (Messé et al. 2015), woraus sich dann gekoppelte Differentialgleichungen ergeben. Die Kopplungsmatrix entspricht der T2-Adjazenzmatrix bzw. den neuronalen Verbindungen des T2-Konnektoms. Das FitzHugh-Nagumo Modell mit Parametern und in einer Form, die für die Anwendung in einem Konnektom geeignet sind, wurde über eine Anzahl von 500 Schritten bei einer Schrittgröße von 1 angewendet ($\alpha=0$, $\beta=-0,064$, $\gamma=1,0$, $\phi=1,0$, $\varepsilon=2,0$, $k=1,0$, $\sigma=0$, $\tau_X=1,0$, $\tau_Y=1,0$, $2 < x_0 < 2$, $2 < y_0 < 2$) (Messé et al. 2015). Regionen, die wenige Verbindungen aufweisen (IMA) (Abbildung 48), zeigen in ihrer Aktivierungskurve geringere Amplituden im Vergleich mit Regionen die viele Verbindungen (Re) (Abbildung 49) besitzen. Die Aktivierungskurven wurden für jedes Regionenpaar verglichen und der Grad der Übereinstimmung in die FHN-Koaktivierungsmatrix eingetragen (Abbildung 50). Unten rechts in der FHN-Koaktivierungsmatrix sind relativ viele große Koaktivierungen zu sehen. Diese Bereiche entsprechen subkortikalen und kortikalen Regionen, die somit relativ hohe Koaktivierungen aufweisen.

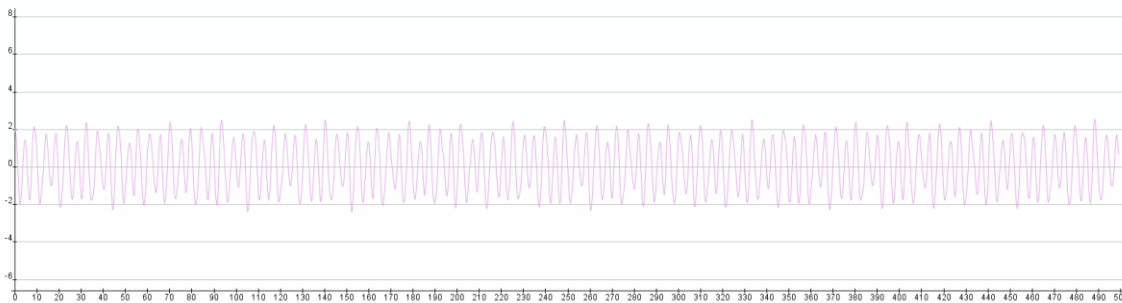


Abbildung 48: Die Aktivierungskurve der intramedullary thalamic area (IMA) über 500 Schritte (x-Achse) zeigt relativ kleine Amplituden (y-Achse: Membranspannungen als direkte nicht-skalierte Funktionswerte des FHN Modells).

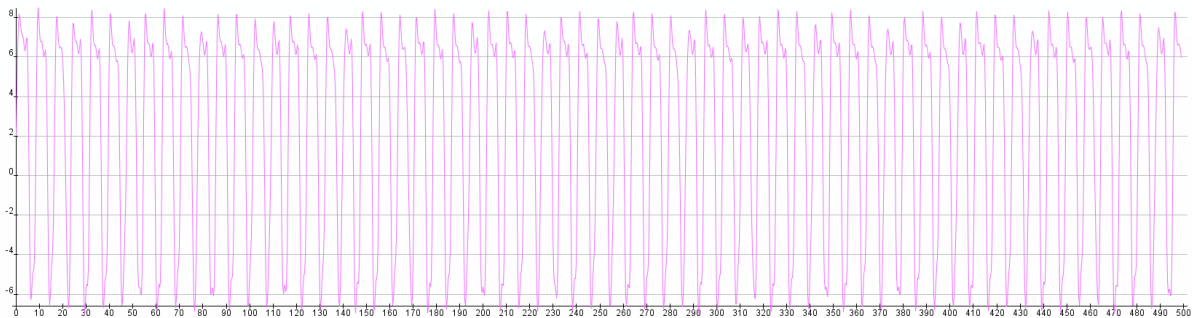


Abbildung 49: Aktivierungskurve von Re im FHN-Modell. Die Amplituden sind größer als im Vergleich mit der IMA Region.

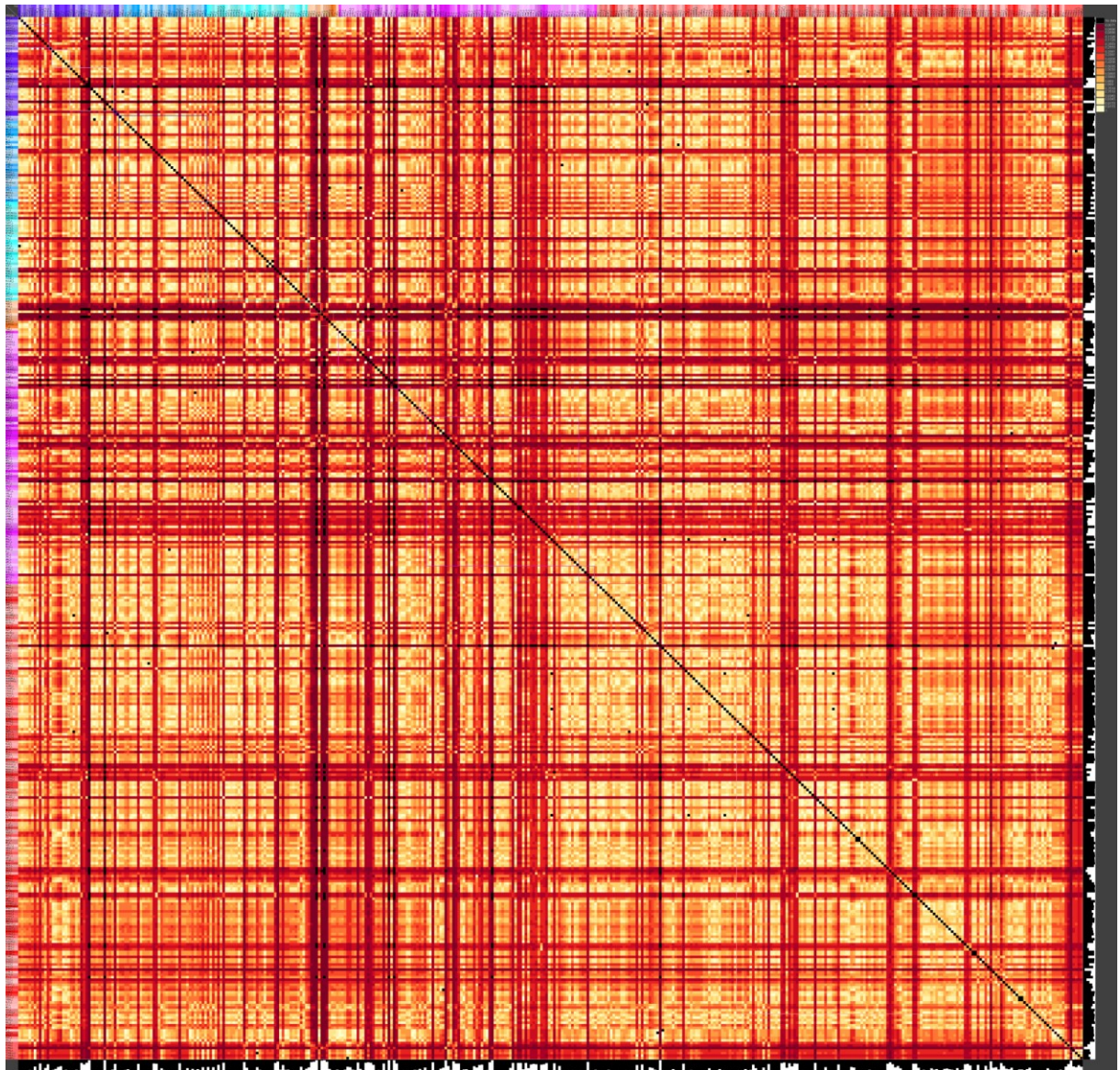


Abbildung 50: Koaktivierungsmatrix des T2-Konnektoms mit dem FHN-Modell über 500 Schritte. Besonders große Koaktivierungen (gelb bis weiss) finden sich unter kortikalen Gebieten. Kleinere Bereiche mit größeren Koaktivierungen gibt es nur in kleineren Regionengruppen des Thalamus. Dieser Bereich wurde vergrößert und in Abbildung 51 dargestellt.

Die FHN-Koaktivierungen der thalamischen Regionen wurden in Abbildung 51 vergrößert. Die grün markierten Bereiche zeigen erhöhte Koaktivierungen für die Bereichspaare 1) ventral group of the dorsal thalamus und mammillary body, 2) zona incerta und mammillary body, 3) ventral group of the dorsal thalamus und 4) medial group of the dorsal thalamus und ventral group of the dorsal thalamus. Für die Koaktivierungen von 3) der ventral group of the dorsal thalamus sind die intrinsischen Koaktivierungen um die Hauptdiagonale gemeint.

Umfangreichere Koaktivierungen sind für die Bereichspaare zona incerta und accumbens sowie CPu Regionen erkennbar. Auch die ventral group of the dorsal thalamus und accumbens sowie Pu zeigen erhöhte Koaktivierungen. Schließlich fallen die Koaktivierungsbereiche von ventral group of the dorsal thalamus und limbischen kortikalen Gebieten sowie zona incerta Gebieten und lim-

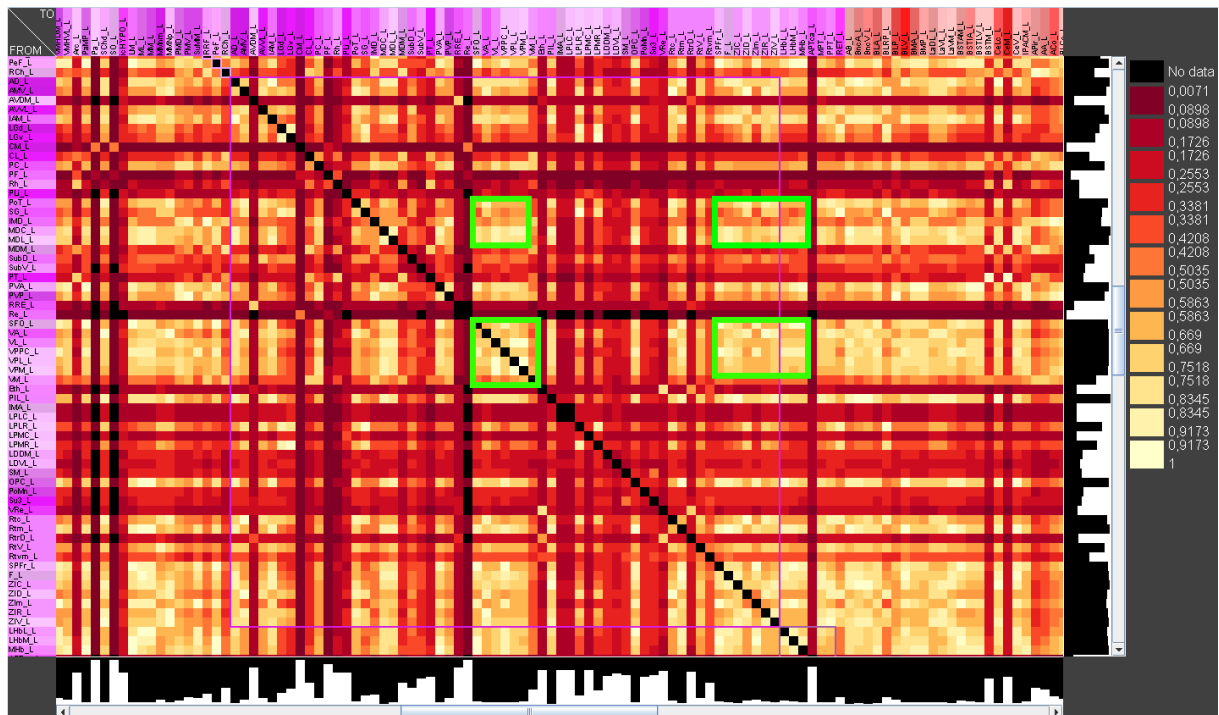


Abbildung 51: Vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 50. Hier sind die Koaktivierungen thalamischer Regionen wiedergegeben. Die grün markierten Bereichen heben größere zusammenhängende thalamische Gebiete mit größeren Koaktivierungen hervor.

bischen kortikalen Gebieten auf. Die Koaktivierungen von ventral group of the dorsal thalamus sowie zona incerta Regionen mit motorischen und sensorischen kortikalen Arealen scheinen etwas niedriger bzw. im mittleren Koaktivierungsbereich zu liegen.

Die ebenfalls von Messé et al. (2015) vorgeschlagene susceptible-excited-refractory dynamic cycle (SER) Methode basiert auf einem Diffusionsmodell (in *neuroVIISAS* verwendete Parameter des SER Modells: $f=0,001$, $p=0,1$, $\text{Rand}=1000$, $\text{Timesteps}=5000$, relative to coactivation) und zeigt weniger differenzierte Koaktivierungen als das FHN-Neuronen-Modell (Abbildung 55). Stärkere Koaktivierungen finden sich wie bei dem FHN-Modell im Bereich der subkortikalen und kortikalen Gebiete. Die Koaktivierungen im Bereich der thalamischen Gebiete zeigen wenige Differenzierungen und liegen nahezu alle im mittleren Koaktivierungsbereich. Daher wird die SER-Koaktivierungsmatrix auch nicht weiter erläutert. Im Gegensatz zu den mittleren Koaktivierungen des FHN-Modells wurden im SER-Modell weniger starke Korrelationen mit lokalen Netzwerkparametern gefunden. In Abbildung 54 sind einige Netzwerkparameter (DG_{All} , REC: Reziprozitäten, Lev: Leverage (Joyce et al. 2010), Loc: Locality index (Costa et al. 2009), MC: modal controllability (Gu et al. 2015), Katz: Katz index (Lü et al. 2009), Aut: Autoritativens (Kleinberg 1999)) die größere Korrelationen mit mittleren Rängen von Regionen mit Koaktivierungen im FHN-Modell aufweisen, abgebildet.

3.5.7 Analyse von konnektionalen thalamischen Regionengruppen

Regionen, die untereinander viele Verbindungen haben, lassen sich zu Gruppen zusammenfassen. Gruppenbildungen lassen sich u.a. mittels hierarchischen Clusteranalysen bestimmen. Hier sollen Gruppen oder Clusterungen von thalamischen Regionen gefunden werden, in denen möglichst viele dieser Regionen aufgrund ihrer konnektionalen Ähnlichkeit (gewichtete und ungewichtete Verbindungen, CMI_{All} und GTOM Ähnlichkeiten) mit bestimmten übergeordneten Regionen oder Regionengruppen ein Cluster bilden. Eine solche Clusterung würde für einen strukturell-konnektionalen Zusammenhang sprechen. Es wurde das gerichtete und gewichtete Modularitätsverfahren und das hierarchische Spektralclusterverfahren angewendet. Beide Verfahren zeigen, dass die meisten thalamischen Gebiete in Clustern auftreten, in denen die Clustermitglieder nur wenig miteinander verbunden sind bzw. wenige Verbindungen um die Hauptdiagonale liegen, was einer um die Hauptdiagonalen dünn besetzten Matrix entspricht.

Bei der gerichteten und gewichteten Modularitätsberechnung (Blondel et al. 2008) konnte ein Cluster bestimmt werden, dem 14 thalamische Regionen zugeordnet wurden und welches auch VPL enthält (Abbildung 56). Unabhängig von der primären hierarchischen Gliederung der Atlasgebiete in *neuroVIISAS* hat das Verfahren automatisch VPL und primäre somatosensorische kortikale Areale einem Cluster mit den meisten thalamischen Gebieten zugeordnet. In Abbildung 56a ist ein dichter besetzter Bereich um die Hauptdiagonale zu erkennen, der durch einen sehr dünnen, weißen Rahmen markiert wurde. Hier liegt eine lokal starke Konnektivität von hypothalamischen Gebieten vor. Des Weiteren hat das Verfahren im oberen linken Quadranten der Matrix ein etwas dichter besetzter Bereich generiert, in dem auffallend viele Regionen des Mesencephalons, Metencephalons und Myelencephalons liegen. Des Weiteren befindet sich im unteren rechten Abschnitt der Matrix ein quadratischer Bereich mit erhöhter Konnektivität. Hier wurden besonders limbische, parahippokampale und orbitofrontale Regionen zusammengestellt.

Die Spektralanalyse (van den Heuvel et al. 2008) ergab mehrere Cluster, von denen ein Cluster besonders viele (13) thalamische Regionen enthält (Abbildung 57). Auch in diesem grün markierten Cluster finden sich VPL und primär somatosensorische Gebiete wieder (Abbildung 57d). Außerdem liegen auffallend viele Regionen des Mesencephalons, Metencephalons und Myelencephalons in diesem relativ großen zentralen Cluster um die Hauptdiagonale. Im unteren rechten Bereich des grünen Rahmens wird die Konnektivität schwächer. Genau in diesem Bereich sind Regionen der Basalganglien von der Spektralclusteranalyse eingeordnet worden. Diese gefundenen Gruppenbildungen zeigen sich auch in anderen Clusteranalysen (hier nicht wiedergegeben

sind) und scheinen einem übergeordneten Prinzip zu folgen. Zusammenfassend lässt sich u.a. festhalten, dass VPL und S1, dem bekannten Projektionsprinzip entsprechend, auch in der hier durchgeführten Analyse stets einem spezifischen Cluster zugeordnet worden.

3.5.8 Multidimensionale Skalierung (MDS) und selbstorganisierende Karten (SOM)

Wenn die Unterschiede der Verbindungen eines Regionenpaares gering sind, werden diese beiden Regionen dicht zusammen im MDS-Diagramm positioniert (Ye et al. 2015). Somit lassen sich konnektional ähnliche Regionen und Gruppen von Regionen wie in der CMI_{All} oder GTOM Matrix erkennen. Grundlage dieser MDS Anwendung sind also Verbindungsähnlichkeiten von Regionen und nicht etwa lokale Parameter der Regionen. Die Verbindungsähnlichkeiten lassen sich im MDS-Diagramm veranschaulichen. Aufgrund des umfangreichen Konnektoms können zahlreiche Regionen nur überlagert abgebildet werden. Daher wurde die interaktive Vergrößerungsfunktion verwendet, um den Bereich vergrößert und mit weniger überlagerten Regionen darzustellen, in dem besonders viele thalamische Gebiete auftreten. Im rechten oberen Quadranten liegen nur vereinzelt thalamische Regionen zusammen mit hypothalamischen Gebieten und Arealen der *Formatio reticularis* (Abbildung 58). Lediglich zwei thalamische Regionen (*posterior thalamic nucleus*, *nucleus of the fields of Forel*) sind dem unteren rechten Quadranten zugeordnet worden. Im oberen linken Quadranten sind die meisten kortikalen mit einigen thalamischen Gebieten lokalisiert. Die meisten thalamischen Regionen treten im unteren linken Quadranten auf. Hier liegen sie in der Nähe von bestimmten kortikalen (*insular*, *cingulate*, *prelimbic*, *prefrontal*, *retrosplenial*, S1) und subkortikalen Gebieten, mit denen sie eine größere konnektionale Ähnlichkeit gemeinsam haben. Werden auch die kortikalen Gebiete farblich hervorgehoben (Abbildung 58b) wird im Vergleich mit Abbildung 58a die relativ starke Durchmischung bzw. konnektionale Ähnlichkeit mit kortikalen Gebieten deutlich (oberer linker Quadrant).

Die selbstorganisierende Karte bzw. Kohonenkarte (Saraswati et al. 2018) visualisiert Verbindungsähnlichkeiten auf der Grundlage eines künstlichen neuronalen Netzes (unüberwachtes Lernverfahren). Es wurden 1000 Iterationen mit einem Vergleichsradius von 20 ($\approx \sqrt{n}$, $n=412$, 412 T2-Konnektom Regionen) durchgeführt und das SOM-Diagramm ähnlich wie bei dem MDS-Diagramm in 4 Quadranten unterteilt. Die meisten thalamischen Regionen liegen im oberen linken Quadranten des SOM-Diagramms (Abbildung 59a). Eine auffallende Gruppe mit VPL liegt im oberen rechten Quadranten in der Nähe von spinalen Segmenten. *Zona incerta* scheinen in diesem Quadranten konnektionale Ähnlichkeit mit mesenzephalen Regionen aufzuweisen. Eine weitere mesenzephalothalamische Gruppe findet sich im unteren linken Quadranten. In diesem fällt auch

die konnektionale Ähnlichkeit von MDM, MDL, MDC, IMD, PVA, IAM und AD mit orbitalen kortikalen Arealen auf. Die relativ starke Durchmischung und damit konnektionale Ähnlichkeit wird in Abbildung 59b im oberen linken Quadranten sichtbar. Die rot eingefärbten kortikalen Gebiete liegen in unmittelbarer Nachbarschaft zu violett eingefärbten thalamischen Regionen.

3.5.9 K-Cores des T2-Konnektoms

Die Analyse der Coreness erleichtert die Erkennung von eng miteinander verbundenen Gruppen eines Konnektoms. Der K-Core gibt die größte der Gruppen an, deren Mitglieder mit mindestens k anderen Regionen innerhalb der Regionengruppe verbunden sind (van den Heuvel und Sporns 2011). Der K-Core ist somit ein Netzwerkmaß, welches für die Erkennung kleinerer, miteinander verbundener Kernbereiche in einem Konnektom bzw. Netzwerk geeignet ist. Um eine Region einem K-Core zu zuordnen, muss diese mit mindestens k anderen Regionen derselben Gruppe verbunden sein (unabhängig von Verbindungen außerhalb der Gruppe). Der Wert "k" wird auch als Coreness der Regionengruppe bezeichnet. So ist z. B. eine Regionengruppe der *2-Core*, wenn sie nur Regionen enthält, die mit mindestens *zwei* anderen Regionen innerhalb derselben Regionengruppe verbunden sind.

Der innerste Ring im K-Core Diagramm (Abbildung 60) enthält 24 Regionen zu denen spinale Segmente, mesenzephalische Regionen, hypothalamische und Regionen der Medulla oblongata gehören. Kortikale Regionen sind diesem innersten Core mit maximaler Konnektivität nicht zugeordnet worden. Im 2. und 3. Ring treten dann die thalamischen Regionen Re, PF und Rh auf. Diese gehören somit zu den am intensivsten verbundenen Regionen, die mit anderen Regionen hoher Konnektivität verbunden sind. Sämtliche thalamische Regionen sind im K-Core Diagramm mit roten Kreisen hervorgehoben. Somit wird deutlich, dass es auch thalamische Regionen auf den äußeren K-Core Kreisen gibt, die nur sehr wenige Verbindungen aufweisen. Als wichtige Information dieser Analyse soll hervorgehoben werden, dass 7 thalamische Regionen mit den am intensivsten verbundenen Regionen des Konnektoms Interkonnektivität besitzen.

4 Diskussion

In diesem Abschnitt werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst und interpretiert. Zudem erfolgt eine kritische Betrachtung der Methodik und des hier verwendeten Materials. Schließlich werden Schlussfolgerungen dieser Arbeit und eine vergleichende Betrachtung der Ergebnisse weiterer Arbeitsgruppen erörtert. Da eine Konnektomanalyse des Thalamus der Laborrate bislang, unter Berücksichtigung der gesamten in der Literatur verfügbaren Tract-tracing Verbindungen, noch nicht durchgeführt wurde, lässt sich dies als Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Arbeit herausstellen. Des Weiteren wird ein Ausblick auf zukünftige Analysen, die sich aus der Arbeit ergeben, ausgeführt. Die in der Einleitung formulierten Fragen werden im Kapitel 4.7 beantwortet.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Erfassung von neuronalen Verbindungen innerhalb des Kernkomplexes des Thalamus und zwischen thalamischen Kernen (intrinsisch) und nicht-thalamischen (extrinsischen) Regionen des ZNS wurde in dieser Arbeit durch eine Metaanalyse von Publikationen, in denen Tract-tracing Techniken angewendet wurden, durchgeführt. Dieses Vorgehen ist eine etablierte Methode, die von unterschiedlichen Arbeitsgruppen angewendet wird (Bota et al. 2012, Sugar et al. 2011, van Strien et al. 2009, Agster und Burwell 2013, Wilber et al. 2014), um Konnektome zu erstellen. In der Einleitung wurde beschrieben, welche anderen Methoden es gibt, um Konnektome zu erzeugen. Viele dieser Methoden haben Vorteile und Nachteile und werden daher häufig nur für spezielle Fragestellungen ausgeführt. Eine besonders interessante Methode ist das Clarity Verfahren. Mit der weiterentwickelten Clarity Methode u/vDISCO lassen sich ganze Kleintiere wie Labormäuse transparent machen und hochaufgelöst mikroskopieren sowie digitalisieren. Dabei bleibt die makroskopische Morphologie erhalten, sodass auch mit Antikörpern selektiv mikroskopische Morphologien (Gefäße, Nerven, Zellpopulationen) visualisiert (Cai et al. 2018) werden können. Es wurden 433 Publikationen gefunden, in denen neuronales Tract-tracing angewendet wurde und Verbindungen entweder innerhalb des Thalamus oder Afferenzen und Efferenzen mit extrinsischen Regionen beschrieben wurden. Alle Verbindungen wurden systematisch in jeder Publikation erfasst, sodass auch gleiche Verbindungen in der Datenbank des Ratten-Konnektoms verfügbar sind, die weitere statistische Auswertungen ermöglichen, was mit dem Vorgehen von (Bota et al. 2015) nicht möglich wäre, da von dieser Arbeitsgruppe einzelne Verbindungen unabhängig von der Beschreibungshäufigkeit, nur einmal erfasst werden.

Wie in verschiedenen Arbeiten bereits ausführlich beschrieben ist die Organisation von Hirnregionen in eine Ontologie eingebettet (Kettlitz 2013, Schmitt et al. 2016a, Schmitt et al. 2012, Philipp 2012). Daher können Konnektome je nach Zusammenstellung bzw. Auswahl von Regionen auf unterschiedlichen Betrachtungsebenen untersucht werden. Hier wurde das geringer aufgelöste *bilaterale T1-Konnektom* mit 70 Regionen und 347 sog. kumulierten Verbindungen aus dem Gesamtkonnektom gefiltert. Kumulierte Verbindungen sind neuronale Verbindungen zwischen Zweigen von ausgewählten Regionen der Ontologie. Das T1-Konnektom besteht aus thalamischen Regionen, die auch im stereotaktischen Atlas identifiziert wurden (Paxinos und Watson 2014). Als weiteres Konnektom wurde das unilaterale extrinsische Konnektom untersucht. Hierzu wurde die unilaterale Gebietsauswahl des T1-Konnektoms als Ausgangsauswahl verwendet. Dann wurden alle extrinsischen Regionen des T1-Konnektoms der gleichen Hemisphäre über eine implementierte Filterfunktion im T2-Konnektom sichtbar. Das *unilaterale T2-Konnektom* besteht aus 412 Regionen, welche durch 12615 Verbindungen in Kontakt zueinander stehen. Das extrinsische Konnektom wurde nur unilateral analysiert, da geeignete Rechenkapazitäten für das bilaterale Konnektom mit 824 Regionen und 33552 Konnektivitäten nicht verfügbar waren und nicht bereitgestellt werden konnten.

Im Material und Methoden Abschnitt wurde beschrieben wie die Regionen für das T1- und das T2-Konnektom gefiltert wurden und es wurde gezeigt, wie die Ontologien dieser Konnektome aufgebaut sind. Auch eine 3D-Visualisierung wurde auf der Grundlage der Atlas-Konturen der thalamischen Gebiete vorgenommen.

Die Konnektomanalyse beginnt mit der Repräsentation von Paaren von Regionen in Form von zweidimensionalen Matrizen. Ein grundlegender Matrixtyp in der Konnektomik ist die Adjazenz- oder Verbundmatrix. Hier wurden die Eigenschaften der direkten und kumulierten Konnektivitäten in binärer und gewichteter (semiquantitativ geschätzte Axon Dichten) Form dargestellt. Auffällig ist die geringe kontralaterale Konnektivität im T1-Konnektom. Es konnten jedoch reziproke stark gewichtete kontralaterale Konnektivitäten identifiziert werden (Zona incerta, Nc. reuniens). Mittels differentieller Konnektomanalyse ließen sich deutliche Unterschiede zwischen dem direkten und dem kumulierten T1-Konnektom feststellen (S. 35).

Da sämtliche beschriebenen Verbindungen in den Publikationen erfasst wurden, ist es möglich Beobachtungshäufigkeiten, Validitäten und Verifikationen von Verbindungen durch andere Autoren vorzunehmen. So stellte sich heraus, dass die Verbindungen von SFO zu Re und VLG zu Re sowie Re zu VL besonders valide sind.

Die Erreichbarkeit über gerichtete neuronale Verbindungen wurde mittels der graphentheoretischen Distanzmatrix bestimmt. Die meisten ipsilateralen thalamischen Gebiete sind untereinander über 1 bis 2 Verbindungen erreichbar. Vertieft wurde diese Analyse mit der Berechnung der erweiterten Distanzenmatrix, mit welcher bestimmte Gruppen wie die Pli-Po-SG und VM-PIL-SPF Gruppe u.a. bestimmt wurden, die große Verbindungsgewichte, bei relativ geringen räumlichen Distanzen zu kontralateralen Gebieten aufweisen (S. 46).

In der Connectivity matching Matrix gibt es auch eine Gruppierung von thalamischen Regionen. Bei dieser Matrix haben die Regionen große CMI-Werte, wenn ihre Verbindungspartner gleich sind. Hier fällt eine Gruppe von PT, PVA, PVP, Re, SFO, VL, VPL, VPM und VM auf, die zusammen mit ZI-Regionen und metathalamischen Gebieten eine größere Clusterung ergibt (S. 47). Eine gut vergleichbare Gruppierung ist auch in der mit der CMI-Matrix verwandten GTOM-Matrix zu erkennen (S. 49).

Die Communicability Matrix des T1-Konnektoms zeigt große Werte für die Regionenpaare VL, VPL, VPM und VM sowie SPF, ZI-Regionen, metathalamische Gebiete und VL, VPL und VPM. Durch diese Paare von Regionen verlaufen also besonders viele Verbindungen (S. 48).

Die globale Konnektivitätsanalyse hat ergeben, dass das T1-Konnektom eine Small-World Netzwerkarchitektur hat und mit dem Netzwerkmodell von Klemm-Eguíluz (Klemm und Eguíluz 2002) am besten approximiert werden kann. Der mittlere Abstand zwischen den Regionen beträgt 2,74 Verbindungen bei einem mittleren Clusterkoeffizienten von 0,374.

Durch die Zuordnung allgemeiner Funktionen zu T1-Regionen konnten mittels Modularitätsanalyse 5 funktionelle Module bestimmt werden. Somit finden sich mehr Verbindungen zwischen thalamischen Regionen, die motorische Prozesse verarbeiten, als zu anderen Modulen wie dem Aufmerksamkeits Modul, Vision Modul, Auditions Modul.

Die lokale Konnektivitätsanalyse zeigt, dass der Nc. reuniens die niedrigste Rangzahl und damit die größte Bedeutung im bilateralen intrinsischen T1-Konnektom einnimmt. Weitere niedrige Rangzahlen haben der ventral lateral geniculate nucleus und der parafascicular thalamic nucleus. Die große Bedeutung dieser thalamischen Regionen spiegelt sich auch in der Vulnerabilitätsanalyse wieder und an der Beteiligung bei der Bildung von Motiven und zyklischen Verbindungen.

Das T2-Konnektom besteht aus den Regionen des thalamischen T1-Konnektoms und allen nicht-thalamischen Regionen die Verbindungen mit T1-Regionen besitzen. Das T2-Konnektom ist aus 412 Regionen und 12615 Verbindungen aufgebaut. Die Small-Worldness beträgt in diesem Konnektom 3,4 bei einem mittleren Clusterkoeffizienten von 0,29 und einer mittleren Pfadlänge

von 2,3. Dieses Konnektom ähnelt dem Watts-Strogatz Netzwerkmodell am meisten. Dieses Netzwerkmodell ist ein Small-World Netzwerk.

Die lokale Netzwerkanalyse hat mittels Rangbildung ergeben, dass als extrinsische Region VTA die größte Bedeutung im Netzwerk zukommt. Zweit- und drittgrößte Bedeutung haben der parafascicular thalamic nucleus und der reuniens nucleus. Aber auch das hypothalamische Gebiet paraventricular nucleus hat im T2-Netzwerk eine große Bedeutung. Auffallend viele Verbindungen im T2-Konnektom hat der nucleus of the solitary tract. Verschiedene lokale Parameter weisen eine große Korrelation ($>0,9$) mit dem Degree all (Summe der Input und Output Verbindungen) Werten auf, womit deutlich wird, dass dies ein besonders wichtiger lokaler Parameter ist.

Die Motiv-Analyse des T2-Konnektoms ergab sowohl signifikant höheres als auch niedriges Auftreten bestimmter Motive im Vergleich mit Grad-erhaltenden rewiring Randomisierungen. Die größte Abweichung mit vermehrter Häufigkeit im Vergleich mit Randomisierungen zeigte sich für das vollständig reziproke Motiv (3-13). Interessant ist das etwas häufigere Auftreten des zirkulären 3 Knoten Motivs in einer rewiring Randomisierung, bei welcher die Anzahl der reziproken Verbindungen genauso groß ist wie im empirischen T2-Konnektom. Dies könnte ein Hinweis auf einen funktionellen Mikroschaltkreis sein, der speziell im extrinsischen thalamischen Konnektom signifikant häufiger auftritt als in anderen partiellen Konnektomen der Labormaus.

Ähnlich wie bei der lokalen Netzwerkanalyse sind die VTA, Pa und Sol die Regionen in der Zyklusanalyse, durch welche die meisten zyklischen Verbindungen verlaufen. Hinzugekommen ist noch die medial preoptic area, welche an dritter Stelle der Regionen im T2-Konnektom steht und durch welche besonders viele zyklische Verbindungen verlaufen.

Mit der neu entwickelten Untermengen Analyse lassen sich zwei Gruppen von Regionen, wie z.B. thalamische Gruppe und nicht-thalamische Gruppe, definieren und bezüglich ihrer Verbindungen vergleichen. Mit dieser Methode können Regionen durch Multiparameter Filterung und Sortierung identifiziert werden, die intensive Verbindung von oder zu den Regionen der anderen Gruppe aufweisen. Es wurde herausgefunden, dass Re, CL und Pf die thalamischen Regionen mit den intensivsten Verbindungen (bzgl. Gewicht, Verbindungsanzahl, Reziprozitäten) zu (thalamofugal) extrathalamischen Regionen sind (S. 75). Diese Filterung wurde auch umgekehrt durchgeführt, um die extrathalamischen Regionen zu bestimmen, die intensive Verbindungen mit thalamischen Regionen besitzen (thalamopedal). Hierbei fällt die Häufung der orbitalen Rindengebiete MO, VO und LO auf.

Soweit wurden die T1- und T2-Konnektome in Hinblick auf ihre konnektionale Struktur untersucht. Zusätzlich lassen sich auch dynamische Eigenschaften von Konnektomen untersuchen, in

dem die Verbindungen der Adjazenzmatrix verwendet werden, um Diffusionsprozesse oder eine Schwingung bzw. Oszillation zu verbundenen Knoten bzw. Gebieten weiterzuleiten und dort mit anderen Signalen zusammenzuführen (Messé et al. 2015). Das FitzHugh-Nagumo Model mit den in Messé et al. (2015) vorgeschlagenen Parametern wurde über 500 Schritte im T2-Konnektom angewendet. Nach der Simulation wurden Koaktivierungsmatrizen berechnet, die angeben, wie häufig ein Paar von Regionen gemeinsam aktiviert wird. Je größer die Ähnlichkeit der Aktivierungen ist, desto größere Koaktivierungswerte werden in die Matrix eingetragen. Mehrere kortikale Regionen zeigten in der Koaktivierungsmatrix eine auffallend hohe Koaktivierung. Auch disseminierte thalamische Gebiete [ventral group dorsal thalamus, mammillary body], [zona incerta, mammillary body] sowie [medial group of the dorsal thalamus, ventral group of the dorsal thalamus] fielen durch höhere Koaktivierungen auf (S. 78). Diese Koaktivierungen können als Hinweise auf funktionelle Kopplungen von Regionen sein, die mit weiteren Analysen genauer untersucht werden müssten. Schließlich wurden relativ ausgeprägte Korrelationen von mittleren Koaktivierungen der T2-Regionen und 8 verschiedenen lokalen Netzwerkparametern gefunden, die nahelegen, dass Regionen mit großer Bedeutung (AvgRank) auch relativ große mittlere Koaktivierungen hervorrufen.

Das susceptible excited refractory Model (SER) (Messé et al. 2015) zeigte in einem anderen kortikalen Bereich größere Koaktivierungen. Diese Regionen gehören zu limbischen und insulären Kortextbereichen sowie feineren Verbindungen zwischen kortikalen Schichten.

Abschließend wurden Gruppenbildungen (Clusterungen) untersucht. Hierbei werden Regionen zu Gruppen zusammengefasst, wenn sie ähnliche und/oder mehr Verbindungen untereinander besitzen als zu Regionen anderer Gruppen. Interessanterweise zeigte sich, dass VPL unabhängig von der vorgegebenen strukturellen Gliederung aufgrund seiner konnektionalen Eigenschaften zusammen mit S1 Arealen einem Cluster zugeordnet wurde, welches 13 weitere thalamische Gebiete enthält (gerichtete und gewichtete Modularitätsanalyse). Auch die Spektralanalyse ergab ein ähnliches Ergebnis, bei dem VPL zusammen mit S1 Regionen in einem Cluster liegt. Daneben wurde noch ein Cluster identifiziert, in dem sehr intensiv miteinander verbundene Gebiete des Mes-, Met- und Myelenzephalons liegen sowie vereinzelt auch thalamische Gebiete (Abbildung 56).

Gebiete mit konnektionalen Ähnlichkeiten wurden auch mit der Methode der selbstorganisierenden Karten (SOM) in Diagrammen dargestellt. SOM zeigt eindrucksvoll eine Zusammenlagerung von VPL, VPM, VL, VM, Rh Gebieten mit spinalen Regionen zwischen denen ein enger konnektionaler Zusammenhang besteht und der auch algorithmisch hiermit nachvollziehbar wird. MDM,

MDL und MDC liegen in der Nähe von VO, LO, MO und AIP u.a. Im Diagramm der multidimensionalen Skalierung sind zwei Phänomene erkennbar. Zum einen eine thalamische Gruppenbildung am Übergang der linken oberen und unteren Quadranten und eine disseminierte Verteilung von thalamischen Regionen im oberen rechten Quadranten. Vor allem im Bereich des thalamischen Clusters sind relativ dicht diverse kortikale Areale positioniert worden, was eine konnektionale Ähnlichkeit widerspiegelt.

4.2 Kritische Betrachtung der Methodik

Das Herauslesen und standardisierte Zusammenfassen von neuronalen Verbindungsdaten aus begutachteten Publikationen, in denen Tract-tracing Methoden angewendet wurden, ist eine Metaanalyse (Glass 1976), die auch als retrospektive Studie (Mann 2003) bezeichnet werden kann, da nach dem Erscheinen der Publikation die Datengenerierung erfolgte. Dieses Vorgehen zur Erfassung („collation“ und „curation“) konnektionaler Daten wird von diversen Arbeitsgruppen zur Generierung von Tract-tracing basierten Konnektomen durchgeführt (Sugar et al. 2011, Bota et al. 2012, Papp et al. 2016, Tomás Pereira et al. 2016, Zséli et al. 2016). Die *bekannt*en intrinsischen und extrinsischen neuronalen Verbindungen der thalamischen Kerngebiete sollten möglichst vollständig erfasst werden. Daher wurden sämtliche bis zum Auswertungszeitpunkt publizierten Arbeiten, welche die im Material und Methoden Teil aufgeführten Bedingungen erfüllen, ausgewertet. Hervorgehoben sind die bekannten Verbindungen, da das zu generierende Konnektom, selbstverständlich nicht den Anspruch auf konnektionale Vollständigkeit erheben kann. Nach der Auswertung werden weitere Studien folgen in denen primäre thalamische Konnektivität mittels Tract-tracing beschrieben wird. Diese Arbeiten werden dann kontinuierlich aber nachträglich ausgewertet und in das Programm *neuroVHSAS* von der Connectomics-Arbeitsgruppe des Institutes für Anatomie (Universität Rostock) importiert. Sie sind aber nicht mehr Teil dieser Arbeit und somit der hier vorgestellten und analysierten T1- und T2-Konnektome. Die Ähnlichkeit der experimentellen Bedingungen in unterschiedlichen Studien, in denen Tract-tracing Methodik angewendet wurde, soll möglichst groß sein, um konsistente neuronale Verbindungen der Laborratte in einem Konnektom zu vereinigen. Eine nicht konsistente Zusammenstellung von neuronalen Verbindungen wäre z.B. eine Mischung von neuronalen Verbindungen aus anderen Organismen wie Rhesus Affen und Labormäusen mit Laborratten. Eine weitere Inkonsistenz wäre die Mischung von normalen oder Kontrolltier Verbindungsdaten mit Verbindungen von genetisch modifizierten Laborratten (mit Ausnahme von GFP transfizierten Tieren für virales Tract-tracing) sowie läsionierten Tieren mit reaktiver axonaler Degeneration (Andersson et al. 2018, Reddaway et al. 2012, Schwartz et al. 2005).

Folgende Bedingungen mussten die Studien erfüllen, um ausgewertet zu werden: Injektion von Tracersubstanzen in den Thalamus der adulten Ratte, Ausschluss von Degenerationsstudien und Läsionsstudien, Studien an neonatalen Ratten während der zentralnervösen Entwicklung und Versuche mit transgen veränderten Tieren. Außerdem wurden Verbindungen ausgeschlossen, die von *fibers of passage* ausgehen und somit die Ursprungsregionen nicht sicher bestimmbar sind. Somit wurden ungefähr vergleichbare Versuchsbedingungen beachtet und nur neuronale Verbindungen, die in gesunden erwachsenen Tiergehirnen beschrieben wurden, erfasst. Das Geschlecht der Laborratten der Studien wurde erfasst, sofern es angegeben wurde. Aber die Auswertung wurde nicht nach männlichen und weiblichen Konnektom durchgeführt, da deutlich mehr Tract-tracing Studien an männlichen Ratten vorgenommen wurden. Es sollte dabei berücksichtigt werden, dass Unterschiede wie z. B. in der Verteilung von Tracern zwischen den Geschlechtern, auftreten können. Interessanterweise wurde in einem Experiment 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 mit männlichen Ratten beobachtet.

Im Folgenden werden 7 methodische Probleme dargestellt. Zunächst können *ungenau* Applikationen (1) der Tracersubstanzen in älteren Publikationen dazu führen, dass nicht präzise in die gewünschten Regionen injiziert wurde und infolgedessen inkorrekte Verbindungsdaten in die Auswertung aufgenommen wurden (Sugar et al. 2011). Dieses Problem wurde durch die genaue Überprüfung der Publikationen und durch die große Anzahl an ausgewerteten Studien (Mittlung von Verbindungen mit Streuungsberechnungen in *neuroVIISAS*) sowie durch Einschluss aktuellerer Studien mit größeren Applikationsgenauigkeiten minimiert. Eine grundsätzliche Kritik, die die Genauigkeit der Tract-tracing Methode betrifft, besteht darin, dass „*fibers-of-passage*“ (2) Tracer-Substanz aufnehmen können und damit die exakte Ursprung-Ziel Beziehung des axonalen Tract-tracing ungenauer wird, da der Tracer in Regionen transportiert werden kann, die keine direkte Verbindungen zum Ursprung oder zum Ziel besitzen. Eine weitere Problematik sind möglicherweise vorhandene, aber nicht explizit beschriebene oder benannte neuronale Verbindungen sowie nicht beschriebene aber explizit nichtexistente neuronale Verbindungen. Beispielsweise kann beschrieben werden, dass Region A Verbindungen zu Region B besitzt. Jedoch wurde keine Verbindung der Unterregion A1 (Unterregion von Region A) zu Region B beschrieben bzw. überhaupt nicht erwähnt. Gleichwohl ist Region A1 eine Unterregion von A und es ist durchaus möglich, dass für diese Unterregion Verbindungen existieren. Um dieses Problem zu lösen wurden bei der Erwähnung nichtexistenter neuronaler Verbindungen diese als nichtexistent bzw. *not present* (0)

mit erfasst. Sofern es unsicher ist, ob die Verbindung tatsächlich existent ist, wurde der Wert *unknown, not known* (-3) der Verbindung zugeordnet und bei noch größerer Unsicherheit die Verbindung nicht erfasst. Auf diese Weise wurden möglichst exakte und dicht an den Rohdaten liegende Verbindungs-Informationen mit geringer Auswerter Interpretation generiert. Somit sind auch die interessanten Informationen zu Regionen, die explizit nicht miteinander verbunden sind, in der Auswertung berücksichtigt worden. In einigen Publikationen fanden sich Angaben darüber, dass in benachbarte Regionen Tracersubstanzen *diffundiert* (spreading) (3) sind und damit die Exaktheit der Ursprünge und/oder Ziele reduziert ist. Es kann in diesen Fällen nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob auch die Nachbarregionen zu der zu untersuchenden Region Verbindungen besitzen (Allen und Hopkins 1998). Solche Verbindung-Beschreibungen wurden größtenteils nicht mit in der Auswertung erfasst, da die Unsicherheit inkorrekte Verbindungsdaten aufzunehmen zu groß war. Außerdem variiert die *Einwirkzeit* (4) der Tracersubstanzen bzw. die Überlebenszeit der Tiere erheblich: z.B. Gonchar und Burkhalter (2003) 18-24h Einwirkdauer, Iida et al. (2010) 7-10 Tage. So können bei längerer Einwirkzeit zahlreichere Verbindungen bzw. höhere Verbindungsgewichte beschreiben werden, sodass der Vergleich der gleichen Verbindung in anderen Studien problematisch wird. Sogar die *Applikationsart* (5) kann sich deutlich unterscheiden, teilweise wurden Drukinjektionen oder iontophoretische Applikationen zum schnelleren Transport der Tracer durchgeführt, was auch zu unterschiedlich intensiven Markierungen von Axonen führen könnte. Weitere Variationen von Verbindungs-Informationen können durch die Verwendung von unterschiedlichen Konzentrationen und Volumina der Tracer zustande kommen. Eine Lösung dieses Problems kann darin bestehen möglichst gleiche Versuchsbedingungen für die Selektion von Verbindungen zu berücksichtigen, was jedoch bei den bereits ausgewerteten Studien zu einer erheblichen Dezimierung an Publikationen führen kann und die Stichprobe der Metaanalyse zu klein ausfallen könnte, sodass Konnektome in mehrere Komponenten zerfallen könnten. Des Weiteren variiert auch die Art der Beschreibung von Regionen und den untersuchten neuronalen Verbindungen zwischen den Publikationen. Meist werden die Verbindungen Darstellungen nur in Textform unterschiedlich ausführlich beschrieben. Diese werden häufig durch Bild-Dokumentationen spezifiziert. Besonders gut geeignet für die Auswertung und Erfassung von Verbindung sind tabellarische Präsentationen. Zur exakten Übertragung ist eine Tabellenform mit der Angabe von Ursprungs- und Zielregionen, Laminae und der Beschreibung von Verbindungsgewichten gut geeignet. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die manuelle Erfassung von Verbindungsdaten durch einen Auswertung standardisiert erfolgt und eine Form von digitaler Datenerfassung bzw.

Digitalisierung gefilterter oder spezifischer analoger gedruckter Informationen über neuronale Verbindungen darstellt.

Leider werden meist wichtige funktionelle Aspekte neuronaler Verbindungen in Tract-tracing Studien nicht untersucht. So werden nur selten Angaben über inhibitorische oder exzitatorische Wirkungen von Verbindungen (Sugar et al. 2011) gemacht, die jedoch für dynamische Untersuchungen mittels Modellbildung und Simulation wichtig wären.

Auch werden den meisten Tract-tracing Publikationen keine Angaben über Neurotransmitter und Rezeptoren gefunden (Fisk und Wyss 1999) bzw. die Untersuchungen haben andere Schwerpunkte wie laminäre Strukturen und Erfassung kontralateraler Verbindungen. Eine weitere Auswertung und Integration von elektrophysiologischen Daten wäre sehr interessant und könnte relativ einfach in das Konnektom Projekt integriert werden.

Schließlich führt das von Kamper (2004) dargestellte *Parzellierungsproblem* (6) zu weiteren Einschränkungen der Objektivität der Konnektomdaten. Variierende Definitionen und Begrenzen der Regionen von unterschiedlichen Autoren machen eindeutige Zuordnungen von Ursprungs- und Zielregionen von neuronalen Verbindungen häufig schwierig. Zudem werden teilweise multiple *Nomenklaturen* (7) für dasselbe Gebiet verwendet, was im Kapitel „Material und Methoden“ bereits beispielhaft ausgeführt wurde (Noori et al. 2017). Daher wurde so genau wie möglich die Lokalisation von Regionen mit den Bezeichnungen in dem stereotaktischen Atlas von (Paxinos und Watson 2014) bestimmt oder die in der Literatur gebräuchlichste Bezeichnung verwendet bzw. bei großer Uneindeutigkeit eine Unterregion zur Fehlerminimierung eingefügt. Zusätzlich wurden die in den Tract-tracing Publikationen benutzten Synonyme zum späteren Nachschlagen in das Laborratten Konnektomprojekt von *neuroVIISAS* importiert.

Die hier durchgeführten Analysen nach einem Workflow, der mit einem (1) Matrix Überblick beginnt, (2) Reliabilität und Filterung der wichtigsten Verbindungen, (3) globaler Netzwerkanalyse, (4) lokaler Netzwerkanalyse, (5) Motiv-Analyse, (6) Untermengenanalyse, (7) Clusteranalysen, (8) spezielle statistische Analysen (MDS, SOM, Hauptkomponentenanalyse) und schließlich (9) funktionelle bzw. dynamische Analysen endet, beinhaltet über 100 Algorithmen, zu denen es viele alternative Verfahren gibt. So lassen sich insbesondere bei der Clusteranalyse, z.B. den Spektralverfahren (Rohe et al. 2016, Sato et al. 2016) und dem Konsensusclustering (Rasero et al. 2017, Lancichinetti und Fortunato 2012) neue Clusterbildungen untersuchen. Ein weiterer Bereich, der zurzeit intensiv weiterentwickelt wird, sind die dynamischen Eigenschaften von Konnektomen. Hier wurden SER und FHN Modelle auf das T2-Konnektom angewendet und stärkere Koaktivie-

rungen von Gruppen von Regionenpaaren gefunden. Auch hier können weitere Diffusionsverfahren (Gierer und Meinhardt 1972, Nakao und Mikhailov 2010, Koch und Meinhardt 1994) und gekoppelte Neuronen Modelle (Markram et al. 2015, Deco et al. 2009, Ghosh et al. 2008, Messé et al. 2015, Messé et al. 2018) als auch Populationsanalysen (Gewaltig und Diesmann 2007) durchgeführt werden.

4.3 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Die variierende Benutzung, Einführung und leichte Modifikation (Umstellung von Begriffen) von Regionenbezeichnungen sowie Verwendung von unterschiedlichen Nomenklaturen wie z.B. der Swanson-Terminologie und der Paxinos-Terminologie (Swanson 2004a, Paxinos und Watson 2014) führt zu Zuordnungsproblemen und Problemen bei der Auswahl bzw. Definition von Konnektomen. Inzwischen wurden die beiden Nomenklaturen des ZNS der Laborratte in der Promotion von Sellner-Tesch (Sellner-Tesch 2018) systematisch verglichen und in Beziehung zueinander gesetzt, sodass ein Konnektom, welches in der Terminologie von Swanson erzeugt wurde in ein Konnektom mit Paxinos Terminologie „übersetzt“ werden kann.

Das Problem der inkonsistenten Nomenklaturen wurde minimiert, indem das T1 Ausgangskonnektom nur Regionen enthält, welche sich in dem Atlas von Paxinos und Watson (Paxinos und Watson 2014) befinden. Der Nachteil ist, dass andere Verbindungen von Regionen oder überlappende Definitionen von Regionen nicht in die Analyse eingehen und somit die Vollständigkeit bekannter Verbindungen reduziert wird. Dafür sind die Knoten und Kanten der T1- und T2-Konnektome aber eindeutiger und konsistenter.

Es kann vorkommen, dass in Publikationen für dieselbe Gehirnregion divergierende Bezeichnungen oder aber für unterschiedliche Gehirnregionen ähnliche bzw. identische Begriffe verwendet werden. Insofern ist es möglich, dass gleiche Regionen inkorrekt mehrfach in die Ontologie aufgenommen werden können. Mit der *neuroVIISAS* Funktion Teilbäume zu *zuklappen* können die Verbindungsdaten von synonymen Regionen mit darüber liegenden Regionen der Hierarchie fusioniert werden, womit sich das Problem von multiplen gleichen Regionen reduziert lässt.

Mit diesem Vorgehen kann auf einer hohen Gliederungsebene eine größere Zuverlässigkeit erreicht werden, jedoch nehmen die Ungenauigkeiten auf tiefer liegenden Gliederungsebenen der Hierarchie bzw. Ontologie zu. Das T2-Konnektom enthält die gleichen thalamischen Atlas-Regionen wie das T1-Konnektom und zusätzlich die gesamte extrinsische Konnektivität, von Regionen, die auf einer mittleren Hierarchieebene lokalisiert sind.

In der bilateralen T1-Adjazenzmatrix sind deutlich weniger kontralaterale als ipsilaterale Verbin-

dungen zu erkennen. Im Vergleich mit kortikalen Konnektomen (Meinhardt 2018) zeigen sich auffallend weniger kontralaterale Projektionen im T1-Konnektom. Somit scheinen die wenigen kontralateralen thalamischen Projektionen für eine geringe Bedeutung von thalamischer kontralateraler Signalverarbeitung zu sprechen. Es stellt sich dennoch die Frage, ob die geringere Anzahl kontralateraler neuronaler Verbindungen eine tatsächliche neurobiologische Eigenschaft des Thalamus darstellen oder ob die Autoren kontralaterale Verbindungen seltener untersuchten. Dies könnte z.B. daran liegen, dass thalamische Regionen sehr dicht zusammenliegen und relativ klein sowie schwer abgrenzbar sind. Experimente, bei denen es auf exakte Ursprungs- und Zielgebiets Abgrenzungen ankommt, sind aufgrund von Tracer-Diffusionen schwieriger zu interpretieren bzw. die Wahrscheinlichkeit für unspezifische Ursprung-Ziel-Identifikationen steigt.

Eine Einbettung des T1- oder T2-Konnektoms in ein vollständiges Konnektom im Sinn von allen erfassten *bekannt* neuronalen Verbindungen auf sämtlichen Skalen einer hierarchischen bzw. neuroontologischen Gebietsstrukturierung (Makro-, Meso- und Mikroskala) über alle Gebiete des Nervensystems inklusive des peripheren Nervensystems (Bota et al. 2015, Bota et al. 2012) ist prinzipiell möglich und könnte ein umfassenderes Bild von thalamischer Konnektivität ergeben. Zurzeit kann eine solche *multilevel* Analyse nur schrittweise durchgeführt werden und nicht als einheitliche Multiskalen-Analyse. Eine weitere interessante Form von Multiskalen-Analyse ist über die Verbindungsgewichte denkbar, wobei die Verbindungsgewichte dann die zu explorierende Skala bilden.

Ein klinisch-experimenteller Nutzen der vorgelegten Untersuchungen und Methoden kann für die Neurologie interessant sein, da neurowissenschaftliche Programme wie z.B. *neuroVIISAS* oder *Golgi* (unter www.usegolgi.com) genauere Informationen (im Fall von *neuroVIISAS* auch *multidimensionale Informationen*: Atlas, Verbindungen, Eigenschaften von Verbindungen, multiple Terminologien, Bindung funktioneller Daten) über die Neuroanatomie, Projektionspfade und Informationstransfer in Konnektomen verfügbar machen (Brown und Swanson 2015). So werden Anatomie und Funktion bzw. Struktur-Funktions-Relationen (Batista-García-Ramó und Fernández-Verdecia 2018) besser nutzbar, da aus der großen Masse an Publikationen endlich alle neuronalen Verbindungsdaten extrahiert wurden sowie Analysemethoden für und Visualisierungen von diesen Daten das Verständnis von Erkrankungen aber auch die Hypothesenbildung für neue Projekte erleichtern.

4.4 Kritische Betrachtung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen

Die Limitationen der Konnektom-Datenbank und Studien sowie die zugrundeliegenden Auswertungen von neuronalen Verbindungen im Projekt *BAMS* und *BAMS-II* (Brain Architecture Management System) (Bota et al. 2005, Bota und Swanson 2007, Bota und Swanson 2008, Bota und Swanson 2010, Bohland et al. 2009, Bota et al. 2012, Bota et al. 2015, Brown und Swanson 2015) wurden ausführlich erläutert und abgegrenzt von den Konnektom-Analysen der Rostocker Arbeitsgruppe (Meinhardt 2018). Die Unterschiede sind vor allem gravierend in Hinblick auf den sehr geringen Umfang der Literatur-Auswertungen in *BAMS*.

Die Tract-tracing Daten aus Metastudien können auch mit einer anderen Open-Source Software von Tallis (Tallis et al. 2011), welches einen Ratten-Atlas enthält, gesammelt werden. Diese Verbindungsdaten lassen sich dann nach Swanson (2004b) in einen digitalen Atlas abbilden und durch den Endbenutzer weiter verarbeiten. Die Tallis-Software setzt bestehende Softwarebausteine wie NeuARt (Dashti AE et al. 2001, Burns et al. 2006) und Bioscholar (Russ et al. 2011) zusammen und erlaubt erweiterte Auswertungsmöglichkeiten. Dieses Open-Source Projekt versucht Verbindungen auf der Makro- und auf der Mesoskalenebene (zwischen Neuronen Populationen) darzustellen, welche im Wesentlichen auf den Daten von BAMS (Bota et al. 2005, Bota und Swanson 2008, Bota und Swanson 2010) zurückgehen. Die Software enthält eine unbedeutende Anzahl von 78 Experimenten mit nur 58 Kerngebieten und 383 Zielgebieten, die über 3000 Konnektivitäten (Tallis et al. 2011) in Verbindung stehen. Außerdem wurde mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie das globale Netzwerk des Rattengehirns auf der Makroskala gemessen. Schon bei dieser sehr geringen Auflösung ließen sich Parameter wie Small-Worldness und Potenzgesetz Eigenschaften berechnen, welche eine lineare Abhängigkeit der Frequenz der Knotengrade aufweisen (Schwarz et al. 2012).

Diverse Tract-tracing Studien der letzten Jahre sind meist auf spezifische Areale der Hirnrinde beschränkt (Sugar et al. 2011, van Strien et al. 2009, Agster und Burwell 2013, Wilber et al. 2014). Häufig werden neuronale Verbindungen von kortikalen Arealen von und zu thalamischen Kerngebieten beschrieben. Diese Verbindungen wurden selbstverständlich auch in der extrinsischen T2-Auswertung berücksichtigt.

Partielle Konnektome sowie Konnektome verschiedener Spezies, wie z.B. Fadenwurm, Katze, Makak, Maus und Mensch wurden in diversen Publikationen ausgewertet und sind in *neuroVIISAS* in Form separater Projekte verfügbar (White et al. 1986b, Felleman und van Essen 1991a, Young 1992, Young 1993, Scannell 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. 2017). In keinem dieser Projekte wurden bislang umfassend neuronale Verbindungen des Thalamus oder Verbindungen von ontogenetischen Thalamus-Äquivalenten untersucht. Somit liegt das Problem vor, dass meine Thalamus Verbindungsdaten nicht mit anderen Studien verglichen werden können, da bislang keine Arbeitsgruppe die intrinsische und extrinsische Konnektivität des Thalamus aus der Netzwerk- oder Konnektom-Perspektive umfassend untersucht hat.

4.5 Alleinstellungsmerkmale der Konnektomanalyse des Thalamus

Ein wesentliches Ergebnis meiner Arbeit besteht in der systematischen, konsistenten und vollständigen Erfassung von neuronalen Verbindungsdaten des Thalamus der Labormaus. Hierbei wurden auch spinale Afferenzen und Efferenzen berücksichtigt. Darüber hinaus wurden alle Kolateralen und neuronalen Pfade erfasst. Letztere sind Verbindungen die mittels transsynaptischen Transport in den Publikationen beobachtet wurden. Diese Verbindungsentitäten wurden im Rahmen dieser Arbeit aber nicht weiter ausgewertet, da sie ausführlich in einer anderen Arbeit mit speziellen neuen graphentheoretischen Methoden analysiert werden. Eine Besonderheit meiner Auswertungen besteht in der Erfassung von bilateralen und kontralateralen neuronalen Verbindungen, die bislang kaum Beachtung fanden in anderen Metastudien basierten Konnektom Generierungen. Sämtliche intrinsischen und extrinsischen Verbindungsdaten des Thalamus sind auf einem frei zugänglichen Webserver über das Internet erreichbar: <http://neuroviisas.med.uni-rostock.de/connectome/index.php>. Nach wie vor gibt kein vergleichbares Projekt, das in einer Metaanalyse die Gesamtheit der *bekannt* neuronalen Verbindungen derart umfassend erfasst und erforscht hat.

4.6 Ausblick

Inzwischen konnten alle zentralnervösen Regionen als auch das gesamte periphere Nervensystem der Ratte durch Akquisition von neuronalen Verbindungen, die mittels Tract-tracing Methoden sichtbar gemacht wurden in ein Projekt in *neuroVIISAS* integriert werden. Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Ratten Konnektom Projekten wurde die Tract-tracing Literatur in mehreren Teilprojekten unserer Arbeitsgruppe vollständig ausgewertet (ca. 7800 Publikationen). Ein wichtiger bereits in Unterkapitel 4.2 skizzierter Aspekt ist die Untersuchung der funktionellen Interaktionen. Insofern ist die Information, ob eine Verbindung exzitatorisch oder inhibitorisch ist bzw. über welche Neurotransmitter sie verfügt, interessant (Sugar et al. 2011). Es ist denkbar, dass mRNA Profile, die charakteristisch für inhibitorische oder exzitatorische Neurone sind aus dem Allen-

Mouse Atlas (Lein et al. 2007) gefiltert werden, Ratten Atlas-Regionen zugeordnet werden und dann über eine Schätz-Funktion das Ausmaß an Exzitation bzw. Inhibition für Simulationen verfügbar wird. Dann könnte das Ratten-Konnektom als eine noch realistischere Basis für Modellierung von neuronaler Dynamik sein. Daneben wäre auch der Ansatz von Ullo et al. (2015) denkbar, hier wurde jedoch nur ein sehr eingeschränktes und partielles Konnektom auf der Mesoskala erzeugt. Die semiautomatische Extraktion von Metadaten könnte sinnvolle Vergleichsdaten verfügbar machen und wurde von Papp et al. (2016) bereits vorgestellt. Daten von anderen Spezies liegen seit längerem in *neuroVIISAS* in Projektform (project files) vor und können von dem System geladen und aktualisiert werden, womit zeitnahe Darstellungen und Analysen neuer und aktualisierter Konnektome einfach realisierbar sind. Alle konnektionalen Daten der Spezies sind zum Herunterladen auf der *neuroVIISAS* Webpage verfügbar. Eine Erweiterung auf das humane Konnektom wäre wichtig. Erste menschliche traktographische Datensätze können in *neuroVIISAS* importiert werden und stehen ebenfalls auf der Webpage zum Runterladen bereit. Bota et al. (2012) führen aus, dass ein Konnektom erst vollständig ist, wenn sämtliche Daten auf der Makroskala mit Gehirnregionen, der Mesoskala mit Neuronenpopulationen und der Mikroskala mit spezifischen Neuronen zusammengeführt wurden. Dies wäre eine wichtige Weiterentwicklung für zukünftige Konnektomprojekte und kann bereits konzeptuell mit *neuroVIISAS* (Schmitt und Eipert 2012) durchgeführt werden. Zur Zeit werden neue Workflows in *neuroVIISAS* implementiert, um Simulationen von Läsionen der grauen (Infarkt, neurodegenerative Erkrankungen) (Schmitt et al. 2017) und der weißen Substanz (Infarkt, Demyelinisierungserkrankungen) verschiedener neuronaler funktioneller Systeme zu erstellen. Ziel dieser neuen Untersuchungen sind Vorhersagen über funktionelle Ausfälle auf der Grundlage von konnektionalen Daten und simulierten Störungen zu geben.

In dieser Arbeit wurden erstmals Ergebnisse von dynamischen Veränderungen eines Diffusionsmodells und eines gekoppelten Neuronen Modells in Form von Koaktivierungsmatrizen vorgestellt. Diese dynamischen Untersuchungen auf der Grundlage von strukturellen Konnektomdaten müssen zukünftig systematisch für die Analyse von partiellen aber auch Gesamtkonnektomen durchgeführt werden, um besser die dynamischen Interaktionen von Regionen Ensembles zu erkennen.

4.7 Fazit und Beantwortung der Fragen dieser Arbeit

1. Wie viele Verbindungen des intrinsischen und extrinsischen Thalamus Konnektoms wurden bisher in den ausgewerteten Publikationen beschrieben?

Das bilaterale intrinsische Konnektom des Thalamus enthält 347 kumulierte neuronale Verbindungen und 271 direkte Verbindungen zwischen Regionen, die im stereotaktischen Atlas definiert worden sind. Das unilaterale extrinsische T2-Konnektom ist aus 412 Regionen aufgebaut, welche mit 12615 neuronalen Konnektivitäten untereinander in Verbindung stehen. Das bilaterale T2-Konnektom setzt sich aus 824 Regionen und 33552 Konnektivitäten zusammen.

2. Welche ipsi- und kontralateralen Konnektivitäten des Thalamus befinden sich in dem erstellten Konnektom und in welchem Verhältnis stehen ipsi- und kontralaterale thalamische Konnektivität zueinander?

Es kommen deutlich mehr ipsilaterale als kontralaterale Verbindungen im intrinsischen Konnektom des Thalamus vor. Es konnten Regionen identifiziert werden, die zu mehreren anderen kontralateralen thalamischen Gebieten Verbindungen besitzen, wie der mediodorsal thalamic nucleus, subparafascicular thalamic nucleus, parafascicular nucleus und der centrolateral thalamic nucleus.

3. Gibt es einen Unterschied für das Auftreten von reziproken Verbindungen im empirischen Thalamus Konnektom im Vergleich mit randomisierten Thalamus Konnektomen?

Im empirischen T1-Konnektom treten ca. dreimal mehr reziproke Verbindungen (84) auf als im Grad-erhaltenden rewiring Modell (26). Im empirischen T2-Konnektom wurden 2447 reziproke Verbindungen gefunden, während in der Grad-erhaltenden rewiring Simulation 1241 reziproke Verbindungen zustande kamen. Die größere Anzahl von reziproken Verbindungen in den intrinsischen und extrinsischen Konnektomen des Thalamus ist ein Hinweis auf die Bedeutung spezifischer thalamischer Reziprozitäten.

4. Ist der Thalamus konnektional modular aufgebaut und korrelieren die Module mit übergeordneten Funktionen?

Das bilaterale intrinsische T1-Konnektom weist eine ausgeprägte Modularität von 5 Modulen auf. Es konnte gezeigt werden, dass für bestimmte funktionelle Regionen Zuordnungen gehäuft in bestimmten Modulen auftreten, welche jedoch nur durch die Analyse der strukturellen Verbindungsinformationen gebildet wurden. Somit konnte ein motorisches Modul, ein Aufmerksamkeitsmodul, ein visuelles Modul und ein auditives Modul identifiziert werden.

5. Welche thalamischen Kerngebiete haben die höchste Konnektivität und sind besonders wichtig für das intrinsische bzw. extrinsische thalamische Konnektom?

Die drei am intensivsten verbundenen und besonders wichtigen Regionen im intrinsischen T1-Konnektom sind der reuniens nucleus, der ventral lateral geniculate nucleus und der parafascicular thalamic nucleus. Im extrinsischen T2-Konnektom wird die ventral tegmental area zur wichtigsten Region gefolgt von dem parafascicular thalamic nucleus und dem reuniens thalamic nucleus. Somit verbleiben 2 thalamische Kerne auf den größten Rängen im besonders umfangreichen T2-Konnektom. Dies spricht für eine große Bedeutung dieser thalamischen Kerne im extrinsischen thalamischen Konnektom.

6. Gibt es thalamische Gebiete, die im stereotaktischen Atlas von Paxinos und Watson (Paxinos und Watson 2014) aufgeführt sind aber für die noch keine Afferenzen und/oder Efferenzen bekannt sind?

Mittels der Filterung von Afferenzen und Efferenzen sowohl thalamischer (intrinsischer) als auch nicht-thalamischer (extrinsischer) Regionen wurden 3 thalamische Regionen in der linken und 3 identische Regionen der rechten Hemisphäre gefunden, für die keine Verbindungen gefunden wurden. Hierbei handelt es sich um den intermedioventral thalamic nucleus, den paraxiphoid nucleus of the thalamus und den ventral linear nucleus of the thalamus.

5 Literatur

- Aggleton JP und Nelson AJD (2015). Why do lesions in the rodent anterior thalamic nuclei cause such severe spatial deficits? *Neurosci Biobehav Rev* 54: 131–144
- Agster KL und Burwell RD (2013). Hippocampal and subicular efferents and afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Behav Brain Res* 254: 50–64
- Alcaraz F, Marchand AR, Vidal E, Guillou A, Faugère A, Coutureau E und Wolff M (2015). Flexible Use of Predictive Cues beyond the Orbitofrontal Cortex: Role of the Submedial Thalamic Nucleus. *J Neurosci* 35: 13183–13193
- Ali M, Cholvin T, Muller MA, Cosquer B, Kelche C, Cassel J-C und Pereira de Vasconcelos A (2017). Environmental enrichment enhances systems-level consolidation of a spatial memory after lesions of the ventral midline thalamus. *Neurobiol Learn Mem* 141: 108–123
- Allen GV und 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
- Alloway KD, Mutic JJ, Hoffer ZS und Hoover JE (2000). Overlapping corticostriatal projections from the rodent vibrissal representations in primary and secondary somatosensory cortex. *J. Comp. Neurol.* 428: 51–67
- Andersson G, Orädd G, Sultan F und Novikov LN (2018). In vivo Diffusion Tensor Imaging, Diffusion Kurtosis Imaging, and Tractography of a Sciatic Nerve Injury Model in Rat at 9.4T. *Sci Rep* 8: 12911
- Andy OJ (1970). Thalamotomy in hyperactive and aggressive behavior. *Confin Neurol* 32: 322–325
- Augustine V, Gokce SK, Lee S, Wang B, Davidson TJ, Reimann F, Gribble F, Deisseroth K, Lois C und Oka Y (2018). Hierarchical neural architecture underlying thirst regulation. *Nature* 555: 204–209
- Axer M, Amunts K, Grässel D, Palm C, Dammers J, Axer H, Pietrzyk U und Zilles K (2011). A novel approach to the human connectome: ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage* 54: 1091–1101
- Bähr M (2014). *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik*. Stuttgart: Thieme

- Bailey P, Barenne JdD, Garol HW und McCulloch WS (1940). Sensory cortex of chim-panzee. *Journal of Neurophysiology* 3: 469–485
- Bailey P und Bonin Gv (1951). *The isocortex of man*. Urbana: Univ. of Illinois Press
- Barenne JGD de und McCulloch WS (1939). The sensory cortex of the chimpanzee. *Experimental Biology and Medicine* 42: 27–29
- Barry KM, Paolini AG, Robertson D und Mulders WHAM (2015). Modulation of medial geniculate nucleus neuronal activity by electrical stimulation of the nucleus accumbens. *Neuroscience* 308: 1–10
- Batista-García-Ramó K und Fernández-Verdecia CI (2018). What We Know About the Brain Structure-Function Relationship. *Behav Sci (Basel)* 8
- Baudoin A und Puech P (1949). Premiers essais d'intervention directe sur le thalamus. *Rev Neurol* 81: 78–81
- Bay HH und Cavdar S (2013). Regional connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat. *J Integr Neurosci* 12: 201–219
- Bayless DW und 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
- Blomstedt P, Stenmark Persson R, Hariz G-M, Linder J, Fredricks A, Häggström B, Philipsson J, Forsgren L und Hariz M (2018). Deep brain stimulation in the caudal zona incerta versus best medical treatment in patients with Parkinson's disease: a randomised blinded evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89: 710–716
- Blondel VD, Guillaume J-L, Lambiotte R und Lefebvre E (2008). Fast unfolding of communities in large networks. *J. Stat. Mech.* 2008: P10008
- Bohland JW, Wu C, Barbas H, Bokil H, Bota M, Breiter HC, Cline HT, Doyle JC, Freed PJ, Greenspan RJ, Haber SN, Hawrylycz M, Herrera DG, Hilgetag CC, Huang ZJ, Jones A, Jones EG, Karten HJ, Kleinfeld D, Kötter R, Lester HA, Lin JM, Mensh BD, Mikula S, Panksepp J, Price JL, Safdieh J, Saper CB, Schiff ND, Schmammann JD, Stillman BW, Svoboda K, Swanson LW, Toga AW, van Essen DC, Watson JD und Mitra PP (2009). A proposal for a coordinated effort for the determination of brainwide neuroanatomical connectivity in model organisms at a mesoscopic scale. *PLoS Comput Biol* 5: e1000334

- Bota M, Dong H-W und Swanson LW (2005). Brain architecture management system. *Neuroinformatics* 3: 15–48
- Bota M, Dong H-W und Swanson LW (2012). Combining collation and annotation efforts toward completion of the rat and mouse connectomes in BAMS. *Front Neuroinform* 6: 2
- Bota M, Sporns O und Swanson LW (2015). Architecture of the cerebral cortical association connectome underlying cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: E2093-101
- Bota M und Swanson LW (2007). Online workbenches for neural network connections. *J. Comp. Neurol.* 500: 807–814
- Bota M und Swanson LW (2008). BAMS Neuroanatomical Ontology: Design and Implementation. *Front Neuroinform* 2: 2
- Bota M und Swanson LW (2010). Collating and Curating Neuroanatomical Nomenclatures: Principles and Use of the Brain Architecture Knowledge Management System (BAMS). *Front Neuroinform* 4: 3
- Brown RA und Swanson LW (2015). Golgi: Interactive Online Brain Mapping. *Front Neuroinform* 9: 26
- Budinger E, Brosch M, Scheich H und Mylius J (2013). The subcortical auditory structures in the Mongolian gerbil: II. Frequency-related topography of the connections with cortical field AI. *J. Comp. Neurol.* 521: 2772–2797
- Budinger E, Heil P, Hess A und Scheich H (2006). Multisensory processing via early cortical stages: Connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* 143: 1065–1083
- Burns G (1997). *Neural Connectivity of the Rat: Theory, Methods and Applications*. Dissertation zur Erlangung Dr. phil.: Magdalen College
- Burns GAPC, Cheng W-C, Thompson RH und Swanson LW (2006). The NeuARt II system: a viewing tool for neuroanatomical data based on published neuroanatomical atlases. *BMC Bioinformatics* 7: 531
- Cai R, Pan C, Ghasemigharagoz A, Todorov MI, Foerster B, Zhao S, Bhatia HS, Mrowka L, Theodorou D, Rempfler M, Xavier A, Kress BT, Benakis C, Liesz A, Menze B, Kerschensteiner M, Nedergaard M und Erturk A (2018). Panoptic vDISCO imaging reveals neuronal connectivity, remote trauma effects and meningeal vessels in intact transparent mice

- Cajal SR (1894). The Croonian Lecture: La Fine Structure des Centres Nerveux. Proceedings of the Royal Society of London 55: 444–468
- Callaway EM und Katz LC (1993). Photostimulation using caged glutamate reveals functional circuitry in living brain slices. Proc Natl Acad Sci U S A 90: 7661–7665
- Cassel J-C, Pereira de Vasconcelos A, Loureiro M, Cholvin T, Dalrymple-Alford JC und Vertes RP (2013). The reuniens and rhomboid nuclei: neuroanatomy, electrophysiological characteristics and behavioral implications. Prog Neurobiol 111: 34–52
- Chandran AS, Joshi S, Thorburn M, Stell R und Lind CRP (2017). Dystonic tics induced by deep brain stimulation of the posterior subthalamic area for essential tremor. J Neurosurg 126: 386–390
- Cholvin T, Hok V, Giorgi L, Chaillan FA und Poucet B (2018). Ventral Midline Thalamus Is Necessary for Hippocampal Place Field Stability and Cell Firing Modulation. J Neurosci 38: 158–172
- Cholvin T, Loureiro M, Cassel R, Cosquer B, Geiger K, Sa Nogueira D de, Raingard H, Robelin L, Kelche C, Pereira de Vasconcelos A und Cassel J-C (2013). The ventral midline thalamus contributes to strategy shifting in a memory task requiring both prefrontal cortical and hippocampal functions. J Neurosci 33: 8772–8783
- Chrobok L, Palus K und Lewandowski MH (2016). Orexins excite ventrolateral geniculate nucleus neurons predominantly via OX2 receptors. Neuropharmacology 103: 236–246
- 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 und Deisseroth K (2013). Structural and molecular interrogation of intact biological systems. Nature 497: 332–337
- Colizza V, Flammini A, Serrano MA und Vespignani A (2006). Detecting rich-club ordering in complex networks. Nature Phys 2: 110–115
- Cona G, Laera G, Edelstyn N und Bisiacchi PS (2018). Deficits in prospective memory following damage to the medial subdivision of the mediodorsal thalamic nucleus. J Neuropsychol
- Condés-Lara (1998). Different direct pathways of locus coeruleus to medial prefrontal cortex and centrolateral thalamic nucleus: electrical stimulation effects on the evoked responses to nociceptive peripheral stimulation. Eur J Pain 2: 15–23
- Costa LdF, Rodrigues FA, Hilgetag CC und Kaiser M (2009). Beyond the average: Detecting global singular nodes from local features in complex networks. EPL 87: 1–6

- Dashti AE, Burns GAPC, Simmons DM, Swanson L, Ghandeharizadeh S, Shahabi C, Stone J und Jia S (2001). The Neuroanatomical Rat Brain Viewer (NeuART): A system for registering data against brain atlases. *In: Grethe J. S., Arbib M. A. (Hg.) Computing the Brain: A Guide to Neuroinformatics*. San Diego: Academic Press; S. 189–202
- Deco G, Jirsa V, McIntosh AR, Sporns O und Kötter R (2009). Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 10302–10307
- Di Prisco GV und Vertes RP (2006). Excitatory actions of the ventral midline thalamus (rhomboid/reuniens) on the medial prefrontal cortex in the rat. *Synapse* 60: 45–55
- Diamond ME und Ahissar E (2007). When outgoing and incoming signals meet: new insights from the zona incerta. *Neuron* 56: 578–579
- Diestel R (2010). *Graphentheorie*. Heidelberg [u.a.]: Springer
- Duval C, Panisset M, Bertrand G und Sadikot AF (2000). Evidence that ventrolateral thalamotomy may eliminate the supraspinal component of both pathological and physiological tremors. *Exp Brain Res* 132: 216–222
- Echtermeyer C, Costa LdF, Rodrigues FA und Kaiser M (2011). Automatic network fingerprinting through single-node motifs. *PLoS ONE* 6: e15765
- Farber IC und Grinvald A (1983). Identification of presynaptic neurons by laser photostimulation. *Science* 222: 1025–1027
- Felleman DJ und van Essen D (1991a). *Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex*: University of Texas Medical School
- Felleman DJ und van Essen DC (1991b). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1–47
- Ferrara NC, Cullen PK, Pullins SP, Rotondo EK und Helmstetter FJ (2017). Input from the medial geniculate nucleus modulates amygdala encoding of fear memory discrimination. *Learn Mem* 24: 414–421
- Fink RP und Heimer L (1967). Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain Res* 4: 369–374
- Fisk GD und Wyss JM (1999). Associational projections of the anterior midline cortex in the rat: Intracingulate and retrosplenial connections. *Brain Res* 825: 1–13

- Fitch RH, Alexander ML und Threlkeld SW (2013). Early neural disruption and auditory processing outcomes in rodent models: implications for developmental language disability. *Front Syst Neurosci* 7: 58
- Freeman W und Watts JW (1950). *Psychosurgery*. Springfield: Thomas
- Fytagoridis A, Åström M, Samuelsson J und Blomstedt P (2016). Deep Brain Stimulation of the Caudal Zona Incerta: Tremor Control in Relation to the Location of Stimulation Fields. *Stereotact Funct Neurosurg* 94: 363–370
- Geerling JC, Mettenleiter TC und Loewy AD (2006). Viral tracers for the analysis of neural circuits. In: Zaborszky L, Wouterlood FG, Lanciego JL (Hrsg.) (2006) *Neuroanatomical Tract-Tracing 3, Molecules, Neurons, and Systems*. S. 263-303, Springer.
- Gerhard S, Daducci A, Lemkaddem A, Meuli R, Thiran J und Hagmann P (2011). The connectome viewer toolkit: an open source framework to manage, analyze and visualize connectomes. *Front Neuroinform* 5: 3
- Gewaltig M-O und Diesmann M (2007). NEST (NEural Simulation Tool). *Scholarpedia* 2: 1430
- Ghosh A, Rho Y, McIntosh AR, Kötter R und Jirsa VK (2008). Noise during rest enables the exploration of the brain's dynamic repertoire. *PLoS Comput Biol* 4: e1000196
- Gierer A und Meinhardt H (1972). A theory of biological pattern formation. *Kybernetik* 12: 30–39
- Glass GV (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher* 5: 3–8
- Gonchar Y und Burkhalter A (2003). Distinct GABAergic targets of feedforward and feedback connections between lower and higher areas of rat visual cortex. *J Neurosci* 23: 10904–10912
- González-Hernández A, Martínez-Lorenzana G, Rojas-Piloni G, Rodríguez-Jiménez J, Hernández-Linares Y, Villanueva L und Condés-Lara M (2013). Spinal LTP induced by sciatic nerve electrical stimulation enhances posterior triangular thalamic nociceptive responses. *Neuroscience* 234: 125–134
- Goulas A, Uylings HBM und Hilgetag CC (2017). Principles of ipsilateral and contralateral cortico-cortical connectivity in the mouse. *Brain Struct Funct* 222: 1281–1295
- Govindaiah G und Cox CL (2005). Excitatory actions of dopamine via D1-like receptors in the rat lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology* 94: 3708–3718
- Groenewegen HJ und Witter MP (2004). Paxinos G (Ed.) *The rat nervous system*. 3rd Ed. Elsevier USA: 407-453.: Thalamus

- Gruber TR (1993). A translation approach to portable ontology specifications. *Knowledge Acquisition* 5: 199–220
- Gu S, Pasqualetti F, Cieslak M, Telesford QK, Yu AB, Kahn AE, Medaglia JD, Vettel JM, Miller MB, Grafton ST und Bassett DS (2015). Controllability of structural brain networks. *Nat Commun* 6: 8414
- Hagmann P (2005). From Diffusion MRI to Brain Connectomics. Dissertation, École Polytechnique Fédérale de Lausanne.
- Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Gerhard S, Grant PE, van Wvedeen, Meuli R, Thiran J-P, Honey CJ und Sporns O (2010). MR connectomics: Principles and challenges. *J Neurosci Methods* 194: 34–45
- Harriger L, van den Heuvel MP und Sporns O (2012). Rich club organization of macaque cerebral cortex and its role in network communication. *PLoS ONE* 7: e46497
- Hayworth KJ, Kasthuri N, Schalek R und Lichtman JW (2006). Automating the collection of ultrathin serial sections for large volume TEM reconstructions. *Microsc Microanal* 12: 86–87
- Henriksen S, Pang R und Wronkiewicz M (2016). A simple generative model of the mouse mesoscale connectome. *Elife* 5: e12366
- Hesse W (2002). Ontologie(n). *Informatik-Spektrum* 25: 477–480
- Honey CJ, Kötter R, Breakspear M und Sporns O (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *PNAS* 104: 10240–10245
- Iida C, Oka A, Moritani M, Kato T, Haque T, Sato F, Nakamura M, Uchino K, Seki S, Bae YC, Takada K und Yoshida A (2010). Corticofugal direct projections to primary afferent neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus of rats. *Neuroscience* 169: 1739–1757
- Inoue M, Duysens J, Vossen JM und Coenen AM (1993). Thalamic multiple-unit activity underlying spike-wave discharges in anesthetized rats. *Brain Res* 612: 35–40
- Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, Alemán-Gómez Y und Melie-García L (2008). Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory. *Neuroimage* 40: 1064–1076
- Iwai H, Kuramoto E, Yamanaka A, Sonomura T, Uemura M und Goto T (2015). Ascending parabrachio-thalamo-striatal pathways: potential circuits for integration of gustatory and oral motor functions. *Neuroscience* 294: 1–13

- Iwasaki H, Jodo E, Kawauchi A, Miki T, Kayama Y und Koyama Y (2010). Role of the lateral pre-optic area and the bed nucleus of stria terminalis in the regulation of penile erection. *Brain Res* 1357: 70–78
- JabRef Development Team (2015). JabRef. <http://jabref.sf.net>.
- Jankowski MM, Ronnqvist KC, Tsanov M, Vann SD, Wright NF, Erichsen JT, Aggleton JP und O'Mara SM (2013). The anterior thalamus provides a subcortical circuit supporting memory and spatial navigation. *Front Syst Neurosci* 7: 45
- Jaramillo AA, Randall PA, Frisbee S und Besheer J (2016). Modulation of sensitivity to alcohol by cortical and thalamic brain regions. *Eur J Neurosci* 44: 2569–2580
- Johansen-Berg H und Behrens TE (2009). *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy*. Academic Press
- Jones EG (2007). *The thalamus*. New York: Springer
- Joyce KE, Laurienti PJ, Burdette JH und Hayasaka S (2010). A new measure of centrality for brain networks. *PLoS ONE* 5: e12200
- Kaiser M (2011). A tutorial in connectome analysis: topological and spatial features of brain networks. *Neuroimage* 57: 892–907
- Kaiser M und Hilgetag CC (2006). Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS Comput Biol* 2: e95
- Kamper L (2004). *Analyse und Computersimulation der Organisation und funktionellen Bedeutung thalamo-präfrontaler Projektionen*. Medizinische Disseration: Heinrich-Heine Universität
- Kettlitz R (2013). *Das Konnektom der Basalganglien der Ratte*. Medizinische Dissertation: Universität Rostock
- Klee, Shirasaki T, Nakaye T, Akaike N und Melikov EN (1992). Interaction of strychnine and bicuculline with GABA- and glycine induced chloride currents in isolated CA1 neurons. *In: Speckmann EJ und Gutnick MJ (Hg.) Epilepsy and inhibition: Symposium : Papers: Urban & Schwarzenberg; S. 93–106*
- Kleinberg JM (1999). Authoritative sources in a hyperlinked environment. *J. ACM* 46: 604–632
- Klemm K und Eguíluz VM (2002). Highly clustered scale-free networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 65: 36123

- Köbber C, Apps R, Bechmann I, Lanciego JL, Mey J und Thanos S (2000). Current concepts in neuroanatomical tracing. *Prog Neurobiol* 62: 327–351
- Koch AJ und Meinhardt H (1994). Biological pattern formation: from basic mechanisms to complex structures. *Rev. Mod. Phys.* 66: 1481–1507
- Koch C und Laurent G (1999). Complexity and the nervous system. *Science* 284: 96–98
- Kolmac C und Mitrofanis J (2000). Organization of brain stem afferents to the ventral lateral geniculate nucleus of rats. *Vis Neurosci* 17: 313–318
- Koschützki D, Schwöbbermeyer H und Schreiber F (2007). Ranking of network elements based on functional substructures. *J Theor Biol* 248: 471–479
- Kötter R, Reid AT, Krumnack A, Wanke E und Sporns O (2007). Shapley ratings in brain networks. *Front Neuroinform* 1: 2
- Kuo C-S, Chai S-C und Chen H-H (2011). Mediodorsal nucleus of the thalamus is critical for the expression of memory of methamphetamine-produced conditioned place preference in rats. *Neuroscience* 178: 138–146
- Lancichinetti A und Fortunato S (2012). Consensus clustering in complex networks. *Sci Rep* 2: 336
- Lanuza E, Moncho-Bogani J und Ledoux JE (2008). Unconditioned stimulus pathways to the amygdala: effects of lesions of the posterior intralaminar thalamus on foot-shock-induced c-Fos expression in the subdivisions of the lateral amygdala. *Neuroscience* 155: 959–968
- Larson SD und Martone ME (2009). Ontologies for Neuroscience: What are they and What are they Good for? *Front Neurosci* 3: 60–67
- Leergaard TB, Hilgetag CC und Sporns O (2012). Mapping the connectome: multi-level analysis of brain connectivity. *Front Neuroinform* 6: 14
- Lein ES, Hawrylycz MJ, Ao N, Ayres M, Bensinger A, Bernard A, Boe AF, Boguski MS, Brockway KS, Byrnes EJ, Chen L, Chen L, Chen T-M, Chin MC, Chong J, Crook BE, Czaplinska A, Dang CN, Datta S, Dee NR, Desaki AL, Desta T, Diep E, Dolbeare TA, Donelan MJ, Dong H-W, Dougherty JG, Duncan BJ, Ebbert AJ, Eichele G, Estin LK, Faber C, Facer BA, Fields R, Fischer SR, Fliss TP, Frensley C, Gates SN, Glattfelder KJ, Halverson KR, Hart MR, Hohmann JG, Howell MP, Jeung DP, Johnson RA, Karr PT, Kawal R, Kidney JM, Knapik RH, Kuan CL, Lake JH, Laramee AR, Larsen KD, Lau C, Lemon TA, Liang AJ, Liu Y, Luong LT, Michaels J, Morgan JJ, Morgan RJ, Mortrud MT, Mosqueda NF, Ng LL, Ng R, Orta GJ, Overly CC, Pak TH, Parry SE,

- Pathak SD, Pearson OC, Puchalski RB, Riley ZL, Rockett HR, Rowland SA, Royall JJ, Ruiz MJ, Sarno NR, Schaffnit K, Shapovalova NV, Sivasay T, Slaughterbeck CR, Smith SC, Smith KA, Smith BI, Sodt AJ, Stewart NN, Stumpf K-R, Sunkin SM, Sutram M, Tam A, Teemer CD, Thaller C, Thompson CL, Varnam LR, Visel A, Whitlock RM, Wohnoutka PE, Wolkey CK, Wong VY, Wood M, Yaylaoglu MB, Young RC, Youngstrom BL, Yuan XF, Zhang B, Zwingman TA und Jones AR (2007). Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* 445: 168–176
- Lenschow C und Brecht M (2018). Physiological and Anatomical Outputs of Rat Genital Cortex. *Cerebral Cortex* 28: 1472–1486
- Liang X, Hsu L-M, Lu H, Sumiyoshi A, He Y und Yang Y (2018). The Rich-Club Organization in Rat Functional Brain Network to Balance Between Communication Cost and Efficiency. *Cerebral Cortex* 28: 924–935
- Lichtman JW, Livet J und Sanes JR (2008). A technicolour approach to the connectome. *Nat Rev Neurosci* 9: 417–422
- Lin RC, Nicolelis MA und Chapin JK (1997). Topographic and laminar organizations of the incerto-cortical pathway in rats. *Neuroscience* 81: 641–651
- Liu J, Zhang M-Q, Wu X, Lazarus M, Cherasse Y, Yuan M-Y, Huang Z-L und Li R-X (2017). Activation of Parvalbumin Neurons in the Rostro-Dorsal Sector of the Thalamic Reticular Nucleus Promotes Sensitivity to Pain in Mice. *Neuroscience* 366: 113–123
- Livet J, Weissman TA, Kang H, Draft RW, Lu J, Bennis RA, Sanes JR und Lichtman JW (2007). Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature* 450: 56–62
- Loewy AD (1998). Viruses as transneuronal tracers for defining neural circuits. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 679–684
- Loureiro M, Cholvin T, Lopez J, Merienne N, Latreche A, Cosquer B, Geiger K, Kelche C, Cassel J-C und Pereira de Vasconcelos A (2012). The ventral midline thalamus (reuniens and rhomboid nuclei) contributes to the persistence of spatial memory in rats. *J Neurosci* 32: 9947–9959
- Lü L, Jin C-H und Zhou T (2009). Similarity index based on local paths for link prediction of complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 80: 46122

- Mann CJ (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency Medicine Journal* 20: 54–60
- Marcus DS, Harwell J, Olsen T, Hodge M, Glasser MF, Prior F, Jenkinson M, Laumann T, Curtiss SW und van Essen DC (2011). Informatics and data mining tools and strategies for the human connectome project. *Front Neuroinform* 5: 4
- Markram H, Muller E, Ramaswamy S, Reimann MW, Abdellah M, Sanchez CA, Ailamaki A, Alonso-Nanclares L, Antille N, Arsever S, Kahou GAA, Berger TK, Bilgili A, Buncic N, Chalmourda A, Chindemi G, Courcol J-D, Delalondre F, Delattre V, Druckmann S, Dumusc R, Dynes J, Eilemann S, Gal E, Gevaert ME, Ghobril J-P, Gidon A, Graham JW, Gupta A, Haenel V, Hay E, Heinis T, Hernando JB, Hines M, Kanari L, Keller D, Kenyon J, Khazen G, Kim Y, King JG, Kisvarday Z, Kumbhar P, Lasserre S, Le Bé J-V, Magalhães BRC, Merchán-Pérez A, Meystre J, Morrice BR, Muller J, Muñoz-Céspedes A, Muralidhar S, Muthurasa K, Nachbaur D, Newton TH, Nolte M, Ovcharenko A, Palacios J, Pastor L, Perin R, Ranjan R, Riachi I, Rodríguez J-R, Riquelme JL, Rössert C, Sfyraakis K, Shi Y, Shillcock JC, Silberberg G, Silva R, Tauheed F, Telefont M, Toledo-Rodriguez M, Tränkler T, van Geit W, Díaz JV, Walker R, Wang Y, Zaninetta SM, DeFelipe J, Hill SL, Segev I und Schürmann F (2015). Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry. *Cell* 163: 456–492
- McDermott LJ und Grossman SP (1979). Regulation of calorie intake in rats with rostral zona incerta lesions: effects of caloric density or palatability of the diet. *Physiol Behav* 23: 1135–1140
- McDermott LJ und Grossman SP (1980). The effects of amphetamine or caffeine on the response to glucoprivation in rats with rostral zona incerta lesions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 12: 949–957
- Meinhardt J (2018). Das Konnektom des Cortex cerebri der Ratte. Dissertation: Universität Rostock
- Messé A, Hütt M-T und Hilgetag CC (2018). Toward a theory of coactivation patterns in excitable neural networks. *PLoS Comput Biol* 14: e1006084
- Messé A, Hütt M-T, König P und Hilgetag CC (2015). A closer look at the apparent correlation of structural and functional connectivity in excitable neural networks. *Sci Rep* 5: 7870
- Millan EZ, Ong Z und McNally GP (2017). Paraventricular thalamus: Gateway to feeding, appetitive motivation, and drug addiction. *Prog Brain Res* 235: 113–137
- Modha DS und Singh R (2010). Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 13485–13490

- Moldrich RX, Pannek K, Hoch R, Rubenstein JL, Kurniawan ND und Richards LJ (2010). Comparative mouse brain tractography of diffusion magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 51: 1027–1036
- Monconduit L und Villanueva L (2005). The lateral ventromedial thalamic nucleus spreads nociceptive signals from the whole body surface to layer I of the frontal cortex. *Eur J Neurosci* 21: 3395–3402
- Nakao H und Mikhailov AS (2010). Turing patterns in network-organized activator–inhibitor systems. *Nature Phys* 6: 544–550
- Nashold BS (1970). Stereotaxic neurosurgery: the present and future. *Am Surg* 36: 91–93
- Nauta WJH und Gygyax PA (1954). Silver impregnation of degenerating axons in the CNS. A modified technique. *Stain Technol* 29: 91–93
- Neudorfer C und Maarouf M (2018). Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Struct Funct* 223: 17–30
- Nevue AA, Felix RA und Portfors CV (2016). Dopaminergic projections of the subparafascicular thalamic nucleus to the auditory brainstem. *Hear Res* 341: 202–209
- Noori HR, Schöttler J, Ercsey-Ravasz M, Cosa-Linan A, Varga M, Toroczkai Z und Spanagel R (2017). A multiscale cerebral neurochemical connectome of the rat brain. *PLoS Biol* 15: e2002612
- Novak CM, Smale L und Nunez AA (2000). Rhythms in Fos expression in brain areas related to the sleep-wake cycle in the diurnal *Arvicanthis niloticus*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278: R1267-74
- Oehrman C, Allbutt H und Henderson J (2007). Effect of ventrolateral thalamic nucleus lesions in the unilateral 6-hydroxydopamine rat model. *Behav Brain Res* 183: 67–77
- Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S, Wang Q, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, Hirokawa KE, Bohn P, Joines KM, Peng H, Hawrylycz MJ, Phillips JW, Hohmann JG, Wohnoutka P, Gerfen CR, Koch C, Bernard A, Dang C, Jones AR und Zeng H (2014). A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature* 508: 207–214

- Palm C, Axer M, Grassel D, Dammers J, Lindemeyer J, Zilles K, Pietrzyk U und Amunts K (2010). Towards Ultra-high resolution fibre tract mapping of the human brain – Registration of polarised light images and reorientation of fibre vectors. *Front Hum Neurosci* 23: 4–9
- Papp EA, Leergaard TB, Csucs G und Bjaalie JG (2016). Brain-Wide Mapping of Axonal Connections: Workflow for Automated Detection and Spatial Analysis of Labeling in Microscopic Sections. *Front Neuroinform* 10: 11
- Paxinos G (2004). *The rat nervous system*. Elsevier Academic Press
- Paxinos G (Hg.) 2015. *The rat nervous system*. Amsterdam: Elsevier/AP Academic Press is an imprint of Elsevier
- Paxinos G und Watson C (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Amsterdam, Boston: Elsevier
- Paxinos G und Watson C (2014). *Paxinos and Watson's the rat brain in stereotaxic coordinates*. Amsterdam: Elsevier Acad. Press
- Philipp K (2012). *Das Amygdala-Konnektom der Ratte*. Medizinische Dissertation: Universität Rostock
- Prasad JA, Abela AR und Chudasama Y (2017). Midline thalamic reuniens lesions improve executive behaviors. *Neuroscience* 345: 77–88
- Prasad JA, Macgregor EM und Chudasama Y (2013). Lesions of the thalamic reuniens cause impulsive but not compulsive responses. *Brain Struct Funct* 218: 85–96
- Price JL (1995). *Thalamus*. San Diego: Academic Press
- Ramachandran VS (2002). *Encyclopedia of the human brain: Ohye, C. Thalamus and thalamic damage*. San Diego, Calif: Academic Press
- Rasero J, Pellicoro M, Angelini L, Cortes JM, Marinazzo D und Stramaglia S (2017). Consensus clustering approach to group brain connectivity matrices. *Netw Neurosci* 1: 242–253
- Reddaway RB, Davidow AW, Deal SL und Hill DL (2012). Impact of chorda tympani nerve injury on cell survival, axon maintenance, and morphology of the chorda tympani nerve terminal field in the nucleus of the solitary tract. *J. Comp. Neurol.* 520: 2395–2413
- Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW und Stam CJ (2007). The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol* 118: 2317–2331

- Rohe K, Qin T und Yu B (2016). Co-clustering directed graphs to discover asymmetries and directional communities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 12679–12684
- Rubinov M und Sporns O (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52: 1059–1069
- Russ TA, Ramakrishnan C, Hovy EH, Bota M und Burns GAPC (2011). Knowledge engineering tools for reasoning with scientific observations and interpretations: a neural connectivity use case. *BMC Bioinformatics* 12: 351
- Saito H, Katagiri A, Okada S, Mikuzuki L, Kubo A, Suzuki T, Ohara K, Lee J, Gionhaku N, Inuma T, Bereiter DA und Iwata K (2017). Ascending projections of nociceptive neurons from trigeminal subnucleus caudalis: A population approach. *Exp Neurol* 293: 124–136
- Saraswati A, van Nguyen T, Hagenbuchner M und Tsoi AC (2018). High-resolution Self-Organizing Maps for advanced visualization and dimension reduction. *Neural Netw* 105: 166–184
- Sato JR, Balardin J, Vidal MC und Fujita A (2016). Identification of segregated regions in the functional brain connectome of autistic patients by a combination of fuzzy spectral clustering and entropy analysis. *J Psychiatry Neurosci* 41: 124–132
- Saund J, Dautan D, Rostron C, Urcelay GP und Gerdjikov TV (2017). Thalamic inputs to dorsomedial striatum are involved in inhibitory control: evidence from the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 234: 2399–2407
- Scannell JW (1999). The Connectional Organization of the Cortico-thalamic System of the Cat. *Cerebral Cortex* 9: 277–299
- Schmitt O, Badurek S, Liu W, Wang Y, Rabiller G, Kanoke A, Eipert P und Liu J (2017). Prediction of regional functional impairment following experimental stroke via connectome analysis. *Sci Rep* 7: 46316
- Schmitt O und Eipert P (2012). neuroVIISAS: approaching multiscale simulation of the rat connectome. *Neuroinformatics* 10: 243–267
- Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, Leßmann F und Wree A (2016a). The connectome of the basal ganglia. *Brain Struct Funct* 221: 753–814
- Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, Leßmann F und Wree A (2016b). The connectome of the basal ganglia. *Brain Struct Funct* 221: 753–814

- Schmitt O, Eipert P, Philipp K, Kettlitz R, Fuellen G und Wree A (2012). The intrinsic connectome of the rat amygdala. *Front Neural Circuits* 6: 81
- Schwartz ED, Chin C-L, Shumsky JS, Jawad AF, Brown BK, Wehrli S, Tessler A, Murray M und Hackney DB (2005). Apparent diffusion coefficients in spinal cord transplants and surrounding white matter correlate with degree of axonal dieback after injury in rats. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 7–18
- Schwarz AJ, Gozzi A, Chessa A und Bifone A (2012). Voxel scale complex networks of functional connectivity in the rat brain: neurochemical state dependence of global and local topological properties. *Comput Math Methods Med* 2012: 615709
- Schwöbbermeyer H und Wünschiers R (2012). MAVisto: a tool for biological network motif analysis. *Methods Mol Biol* 804: 263–280
- Sellner-Tesch LJ (2018). Digitale Rekonstruktion des stereotaktischen Swanson-Atlas der Labormaus und Integration eines Konnektoms. Dissertation: Universität Rostock
- Shibata H und Honda Y (2012). Thalamocortical projections of the anterodorsal thalamic nucleus in the rabbit. *J. Comp. Neurol.* 520: 2647–2656
- Shibata H und Kato A (1993). Topographic relationship between anteromedial thalamic nucleus neurons and their cortical terminal fields in the rat. *Neurosci Res* 17: 63–69
- Sohn Y, Choi M-K, Ahn Y-Y, Lee J und Jeong J (2011). Topological cluster analysis reveals the systemic organization of the *Caenorhabditis elegans* connectome. *PLoS Comput Biol* 7: e1001139
- Spiegel EA, Wycis HT, Freed H und Orchinik CW (1956). A follow-up study of patients treated by thalamotomy and by combined frontal and thalamic lesions. *J Nerv Ment Dis* 124: 39–404
- Spiegel EA, Wycis HT, Marks M und Lee AJ (1947). Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106: 349–350
- Sporns O (2011a). *Networks of the brain*. Cambridge, Mass.: MIT Press
- Sporns O (2011b). The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci* 1224: 109–125
- Squire LR (2008). *Fundamental neuroscience*. Elsevier Academic Press
- Staab S (2002). Wissensmanagement mit Ontologien und Metadaten. https://www.google.de/search?q=Staab,+S.:+Wissensmanagement+mit+Ontologien+und+Metadaten.+2002&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=X9DQVJvTAYfmyQOmzYLoCQ; 03.02.2015

- Stephan KE (2004). Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns. Medizinische Dissertation.: Heinrich-Heine-Universität
- Stephan KE, Kamper L, Bozkurt A, Burns GA, Young MP und Kötter R (2001). Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356: 1159–1186
- Sugar J, Witter MP, van Strien NM und Cappaert NLM (2011). The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Front Neuroinform* 5: 7
- Swanson LW (2000). Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior. *Brain Res* 886: 113–164
- Swanson LW (2004a). *Brain maps III: Structure of the rat brain : an atlas guide printed and electronic templates for data, models, and schematics*. Amsterdam, Boston: Elsevier
- Swanson LW (2004b). *Brain maps III: Structure of the rat brain : an atlas with printed and electronic templates for data, models, and schematics*. San Diego, Calif.: Academic
- Szczepanski PL, Michalak T und Rahwan T (2012). A new approach to betweenness centrality based on the shapley value. *In: The 11th International Conference on Autonomous Agents and Multiagent Systems: Conference Proceedings - Volume II*. Ann Arbor: IFAAMAS; S. 239–246
- Tallis M, Thompson R, Russ TA und Burns GAPC (2011). Knowledge synthesis with maps of neural connectivity. *Front Neuroinform* 5: 24
- Thompson RH und Swanson LW (2010). Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 15235–15239
- Tittmann P (2011). *Graphentheorie: Eine anwendungsorientierte Einführung*. München: Hanser Verlag
- Tomás Pereira I, Agster KL und Burwell RD (2016). Subcortical connections of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. I. afferents. *Hippocampus* 26: 1189–1212
- Truong DT, Rendall AR, Castelluccio BC, Eigsti I-M und Fitch RH (2015). Auditory processing and morphological anomalies in medial geniculate nucleus of *Cntnap2* mutant mice. *Behav Neurosci* 129: 731–743

- Ullo S, Murino V, Maccione A, Berdondini L und Sona D (2015). Bridging the gap in connectomic studies: A particle filtering framework for estimating structural connectivity at network scale. *Med Image Anal* 21: 1–14
- van den Heuvel M, Mandl R und Hulshoff Pol H (2008). Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE* 3: e2001
- van den Heuvel MP und Sporns O (2011). Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci* 31: 15775–15786
- van Strien NM, Cappaert NLM und Witter MP (2009). The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 10: 272–282
- Varshney LR, Chen BL, Paniagua E, Hall DH und Chklovskii DB (2011). Structural properties of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network. *PLoS Comput Biol* 7: e1001066
- Wang CC und Shyu BC (2004). Differential projections from the mediodorsal and centrolateral thalamic nuclei to the frontal cortex in rats. *Brain Res* 995: 226–235
- Wang J-Y, Luo F, Chang J-Y, Woodward DJ und Han J-S (2003). Parallel pain processing in freely moving rats revealed by distributed neuron recording. *Brain Res* 992: 263–271
- Watson C, Lind CRP und Thomas MG (2014). The anatomy of the caudal zona incerta in rodents and primates. *J Anat* 224: 95–107
- White JG, Southgate E, Thomson JN und Brenner S (1986a). The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond , B, Biol Sci* 314: 1–340
- White JG, Southgate E, Thomson JN und Brenner S (1986b). The Structure of the Nervous System of the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 314: 1–340
- Wilber AA, Clark BJ, Demecha AJ, Mesina L, Vos JM und McNaughton BL (2014). Cortical connectivity maps reveal anatomically distinct areas in the parietal cortex of the rat. *Front Neural Circuits* 8: 146
- Woodward J (2015). Methodology, ontology, and interventionism. *Synthese* 192: 3577–3599
- Wright CI und Groenewegen HJ (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 73: 359–373

- Yasui Y, Kayahara T, Nakano K und Mizuno N (1990). The subparafascicular thalamic nucleus of the rat receives projection fibers from the inferior colliculus and auditory cortex. *Brain Res* 537: 323–327
- Ye AQ, Ajilore OA, Conte G, GadElkarim J, Thomas-Ramos G, Zhan L, Yang S, Kumar A, Magin RL, G Forbes A und Leow AD (2015). The intrinsic geometry of the human brain connectome. *Brain Inform* 2: 197–210
- Yip AM und Horvath S (2007). Gene network interconnectedness and the generalized topological overlap measure. *BMC Bioinformatics* 8: 22
- Yoshida A, Fujio T, Sato F, Ali MSS, Haque T, Ohara H, Moritani M, Kato T, Dostrovsky JO und Tachibana Y (2017). Orofacial proprioceptive thalamus of the rat. *Brain Struct Funct* 222: 2655–2669
- Young MP (1992). Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature* 358: 152–155
- Young MP (1993). The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. *Proc Biol Sci* 252: 13–18
- Zaborsky L, Wouterlood FG und Lanciergo JL (2006). *Neuroanatomical tract-tracing 3. Molecules, neurons and systems*. Singapur: Springer
- Zséli G, Vida B, Martinez A, Lechan RM, Khan AM und Fekete C (2016). Elucidation of the anatomy of a satiety network: Focus on connectivity of the parabrachial nucleus in the adult rat. *J. Comp. Neurol.* 524: 2803–2827

6 Tabellenanhang

Tabelle 13: Tract-tracing Substanzen, die in den ausgewerteten Artikeln verwendet wurden.

<i>Abkürzung</i>	<i>Tracing Substanz</i>	<i>Transportrichtung</i>
ADE	[³ H]adenosine	retrograd
AF	Alexa Fluor nonconjugated	retrograd
AF-CTB	Alexa Fluor conjugated CTB	retrograd
AMM	C14 labelled Aminoacid mix	anterograd
ASP	D-[³ H]aspartate	retrograd
BDA 3k / BD	Biotinylated Dextran Amine 3000 MW	retrograd
BDA10k / BD	Biotinylated Dextran Amine 10000 MW = Dextran Biotin	anterograd
BIO	Biocytin	anterograd/retrograd
BIS	Bisbenzamide	retrograd
B-WGA	Biotin-wheat germ agglutinin	retrograd
CHOL	[³ H]Choline	retrograd
CLC	Cobaltic lysine complex	anterograd
COL	Coumarin latex spheres	retrograd
CT, CTX, CTB, CTb	Cholera toxin subunit B	retrograd
CT-HRP	Cholera toxin subunit B conjugated with horseradish peroxidase	anterograd/retrograd
CTB488	Cholera toxin subunit B conjugated with Alexa 488	retrograd
CVS	Challenge virus strain of rabies virus	retrograd
DA3kDA	Dextran amin 3000 Mw	anterograd
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol	retrograd
DiA	4-(4-(dihexadecylamino)styril)-N-methylpyridiniumiodide	retrograd
DiI	Lipophilic carbocyanine tracer	anterograd
DIL	Diocetadecyl-3,3,3,3-tetramethylindocarbocyanine perchlorat	anterograd/retrograd
DR	Doxorubicin = Adriamycin (neurotoxic antibiotic)	retrograd
DTX	Dextran tetramethyl-rhodamine	anterograd
DY	Diamidino Yellow	retrograd
EB	Evans Blue	retrograd
FB	Fast blue	retrograd
FCM	Fluorescein-coated microspheres	retrograd
FDA	Dextran amin conjugated fluorescein	anterograd
FE	Fluoro-Emerald	retrograd
FG	Fluorogold	retrograd
FGr, FL-Gr	Fluoro-Green	retrograd
FR, FL-Re	Fluoro-Red	retrograd
FLB	Fluorescein labeled latex beads, Fluorescent latex microspheres	retrograd
FITC	Fluorescein-isothiocyanate conjugated microspheres	retrograd
FRub	Fluoro-Ruby	anterograd/retrograd
GAB	[³ H]GABA	retrograd
GB	Granular Blue	retrograd
GLY	[³ H]Glycin	retrograd
GOLD	Colloquial gold	retrograd
HRP	Horseradish peroxidase	retrograd
HRP-lectin	Horseradish peroxidase lectin	retrograd
ID	Iron dextran	retrograd
LEU	[³ H]Leucin	anterograd
[³ H]MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	retrograd
MIX	[³ H]Prolin - [³ H]Leucin - [³ H]Lvsine	anterograd
MN2Cl	Mangan Chlorid	anterograd
MR	Micro Ruby = Mini Ruby	retrograd
NB	Neurobiotin	anterograd/retrograd
[¹²⁵ I]NT	Tyr3-Neurotensin	retrograd
NY	Nuclear yellow	retrograd
PRI	Primuline	retrograd
PI	Propidium iodide	retrograd
PHA-L	Phaseolus vulgaris leukoagglutinin	anterograd
PHA-P	Phaseolus vulgaris leukoagglutinin P-Form	anterograd
PHA-E	Phaseolus vulgaris leukoagglutinin E-Form	anterograd
PRO	[³ H]Prolin = tritiated prolin	anterograd
PROLEU	[³ H]Prolin and [³ H]Leucin mixture	anterograd
[³ H]Pro.Leu.Lvs.Hist.Tvro	3H-cocktail	anterograd
RB	Rhodamine-labeled latex beads (Luma-Fluor),	retrograd
ReB	RetroBeads	retrograd
RCM	Rhodamine-coated microspheres	retrograd
RDA	Rhodamine-dextran-amine, Rhodamine-conjugate dextran	anterograd/retrograd
RFL	Radiofrequency lesion	anterograd
RHO-D	D''(tetramethylrhodamine-dextran)	anterograd
RHO-L	Rhodamine latex sphere, Rhodamine latex microspheres (Lumafuor)	retrograd
SEL	Selenium tracing	retrograd
SITS	4-acetamido-4-isothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid	retrograd
SOSE	Sodium selenium (Na ₂ SeO ₃)	retrograd
TB	True Blue	retrograd
TMR-DA	Tetramethylrhodamine dextran amine	retrograd
TRITC	Tetramethylrhodamine isothiocyanate conjugated microspheres	retrograd
VASO	Vasopressin efferents of SCh and Pa	anterograd
WGA-HRP	Wheat germ agglutin horseradish peroxidase	retrograd
WGA-Au-HRP	Wheat germ agglutin conjugated to horseradish peroxidase coupled with gold	retrograd

Tabelle 14: Zusammenstellung typischer Wichtungs-Begriffe (Verbindungsgewichte) ausgewerteten Tract-tracing Publikationen und deren semiquantitative Kodierung. BG: Background.

0	0.5	1	2	3	4
absence of terminal labeling	few faintly labeled	a few labeled	an accumulation of	a significant number of	a very large number of
absent	few, if any, labeled cells	a number of	an appreciable number	clearly visible at lower power magnification	dense collection of
almost free of label	extremely lightly	a small path of labeling	certain number	clumps of labeled fibers	extremely intense
clearly tend to avoid	just greater BG	conspicuous	fair projection	considerable number of	heavy localised clumps of innervation
completely free of labeled cells	Minimal	did not project strongly	labelled cells are prominent	crowded with terminal-like labeling	numerous intensely labelled
devoid of labeled fibers	much lighter	diffuse projections	mid level	dense fields of	very dense
devoid of reaction product	only sparsely	diffusely distributed	moderate	dense labeling	strikingly dense
largely devoid of fibers	Rare	discrete collection of	moderately dense	especially prominent	
largely free of innervation	receive very little label	discrete population of labeled cells	moderately heavy	extensive labeling	
negligible	relative free of label	disperse fibers	moderate proportion of labeled	fibers are very concentrated	
negligible quantity of labeled cells	Scant	distinct groups of neurons	relative significantly	fibers heavily fill	
neither injection site produced sign. labeling	scanty innervated	few	several labeled	filled with densely labeled cells	
nil	some disperse fibers	few scattered	their numbers are more modest	heaviest terminal labeling	
no labeling	very light	gave rise to less labeling		heavy labeled	
remains void of labelled fibers	very lightly	label was seen in patches		high density	
totally unlabelled	very little fiber labelling	label was reliably found		high concentration of terminals	
unlabeled	very minor labeling	light density of		high proportion of labeled neurons	
	very modest	light projection		important contingent	
	very rarely	lightly labeled		impressive number of	
	very sparse	limited number of		intense terminal label	
	very scarce	low		labeled fibr were concentrated	
		minor projection		labelling was strong	
		modest projection		large numbers of	
		occasionally		large proportion of labeled neurons	
		occasional labeled		many intensively labeled	
		only a minor portion			
		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 sliver show terminal labeling		profuse axonal labeling	
		small number of		prominent accumulation of	
		small population of lightly neurons		prominent aggregation	
		some		prominent axonal labeling	
		some disperse labeling		prominent group of labeled cells	
		some labeled		prominent terminal field	
		sometimes		prominent terminal-like	
		sparse		relative high density of	
		weak		relative numerous	
		weak axonal label		relative prominent collection of labeled cells	
				relative prominent labeling	
				rich source	
				richly supplies efferents	
				significant portion	
				sizable numbers of neurons	
				strong bundle of	
				strong labeling was	
				substantial number of	

7 Abbildungsanhang

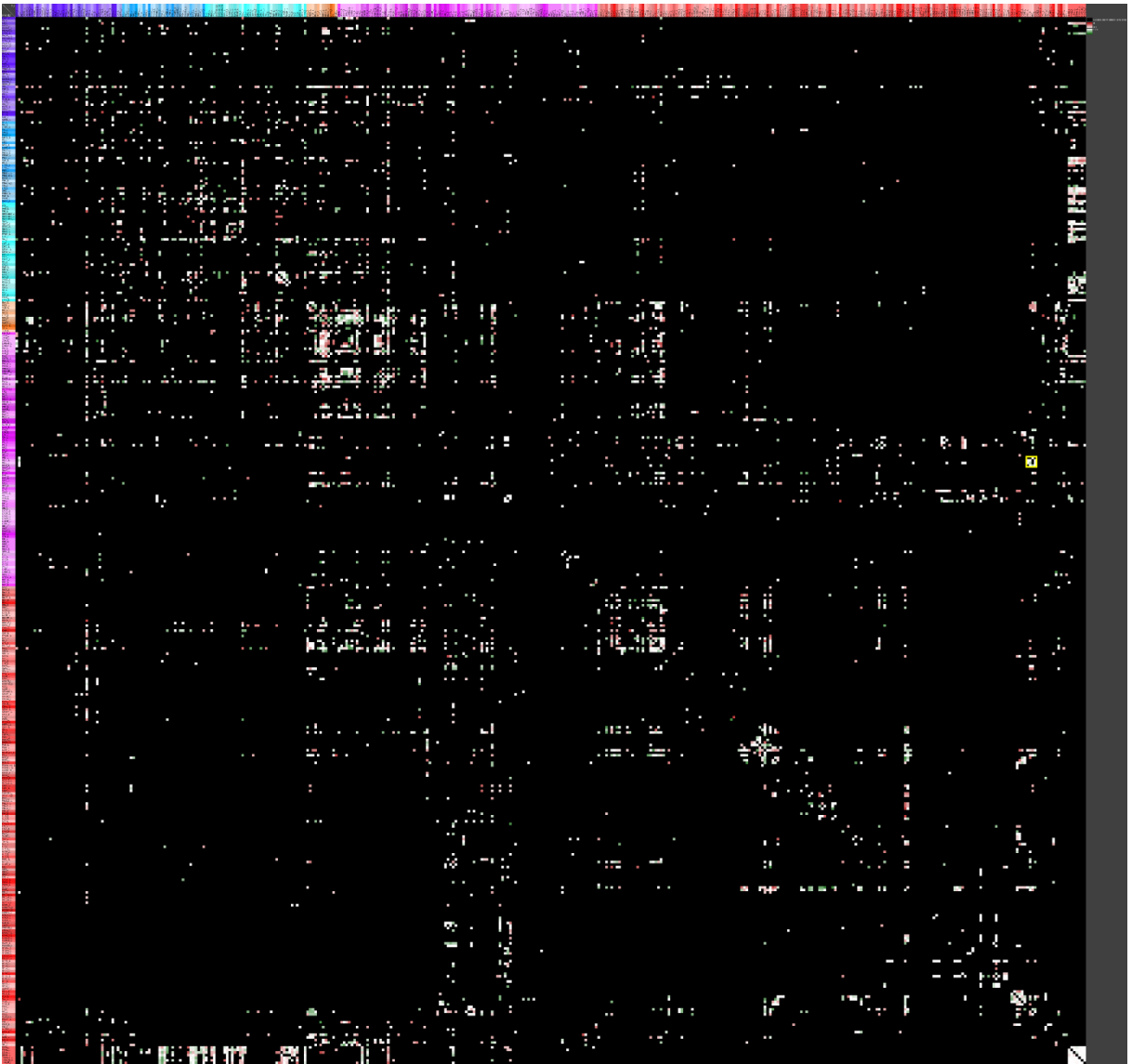


Abbildung 52: Reziprozitätsmatrix des unilateralen extrinsischen T2-Konnektoms. Der kleine gelb markierte Bereich beinhaltet die intensiven reziproken Verbindungen von Untergebieten des Nucleus mediodorsalis und orbitalen Hirnrindenregionen.

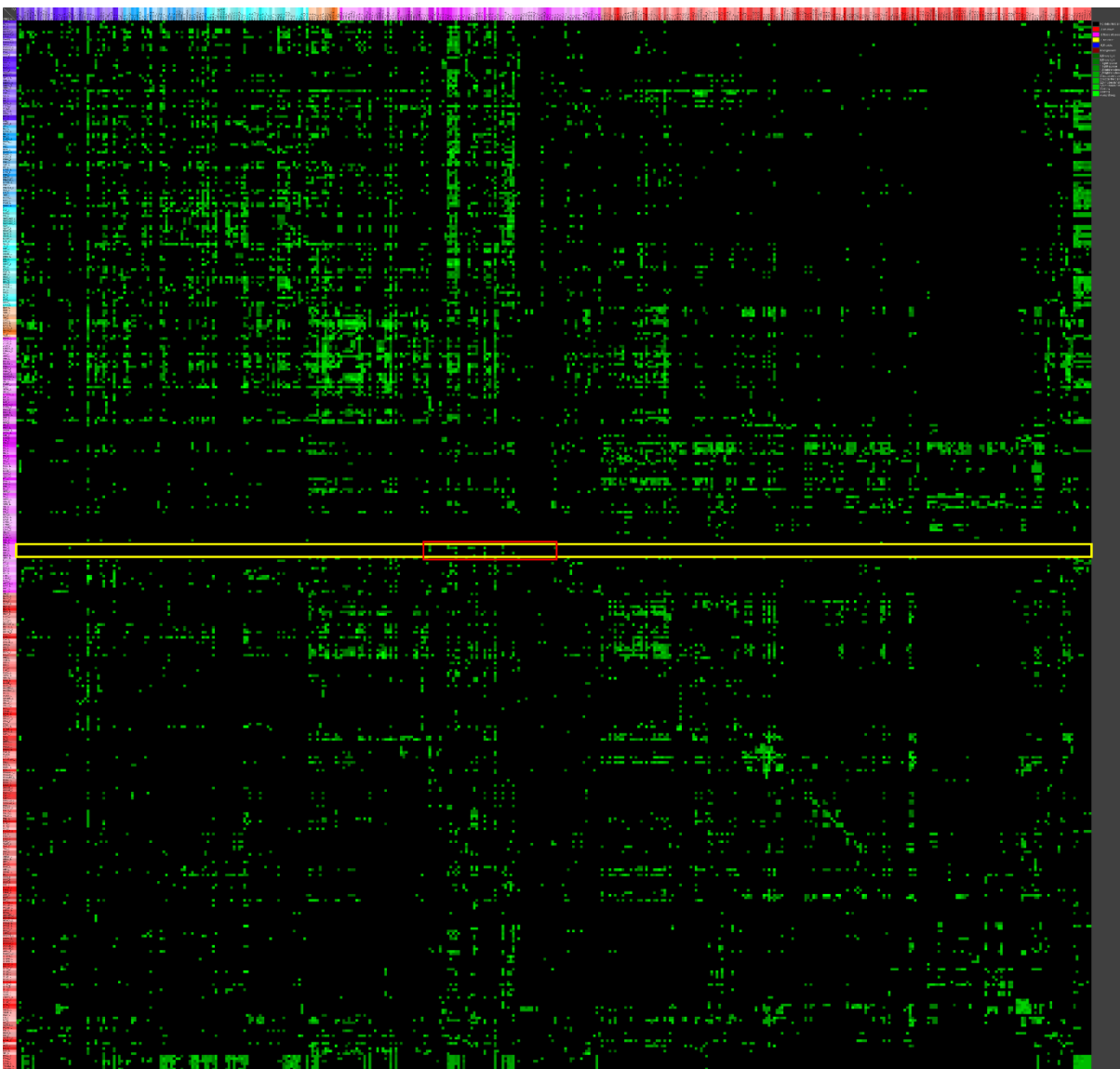


Abbildung 53: Gewichtete Adjazenzmatrix des unilateralen extrinsischen T2-Konnektom. Gelb markiert wurden die Efferenzen der retikulären thalamischen Kerngebiete, die keine Verbindungen zu kortikalen Gebieten aufweisen aber diverse intrathalamische Verbindungen besitzen (roter Bereich).

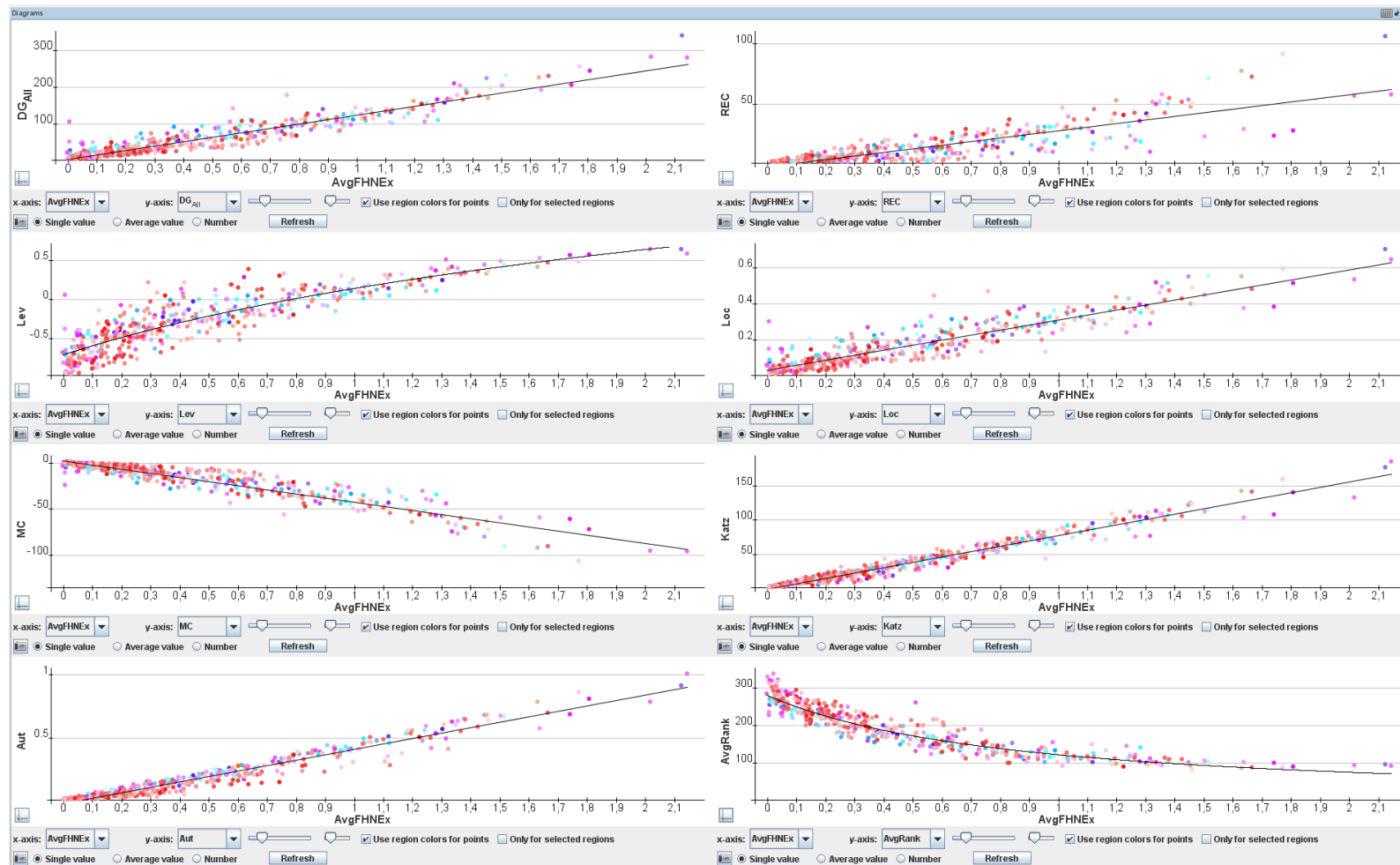


Abbildung 54: Zusammenhänge der mittleren FHN-Koaktivierungen mit 8 lokalen Netzwerkparametern. Der Leverage Parameter (Lev) zeigt einen stärkeren logarithmischen Zusammenhang mit den mittleren FHN-Koaktivierungen und der mittlere Rang (AvgRank) einen engen Zusammenhang mit der Potenzfunktion. Alle anderen Parameter zeigen meist lineare Korrelationen über 0,9. REC: Reziprozität, Lev: Leverage, Loc: Lokalität, MC: modal controllability, Katz: Katz-Index, Aut: Autoritativens.

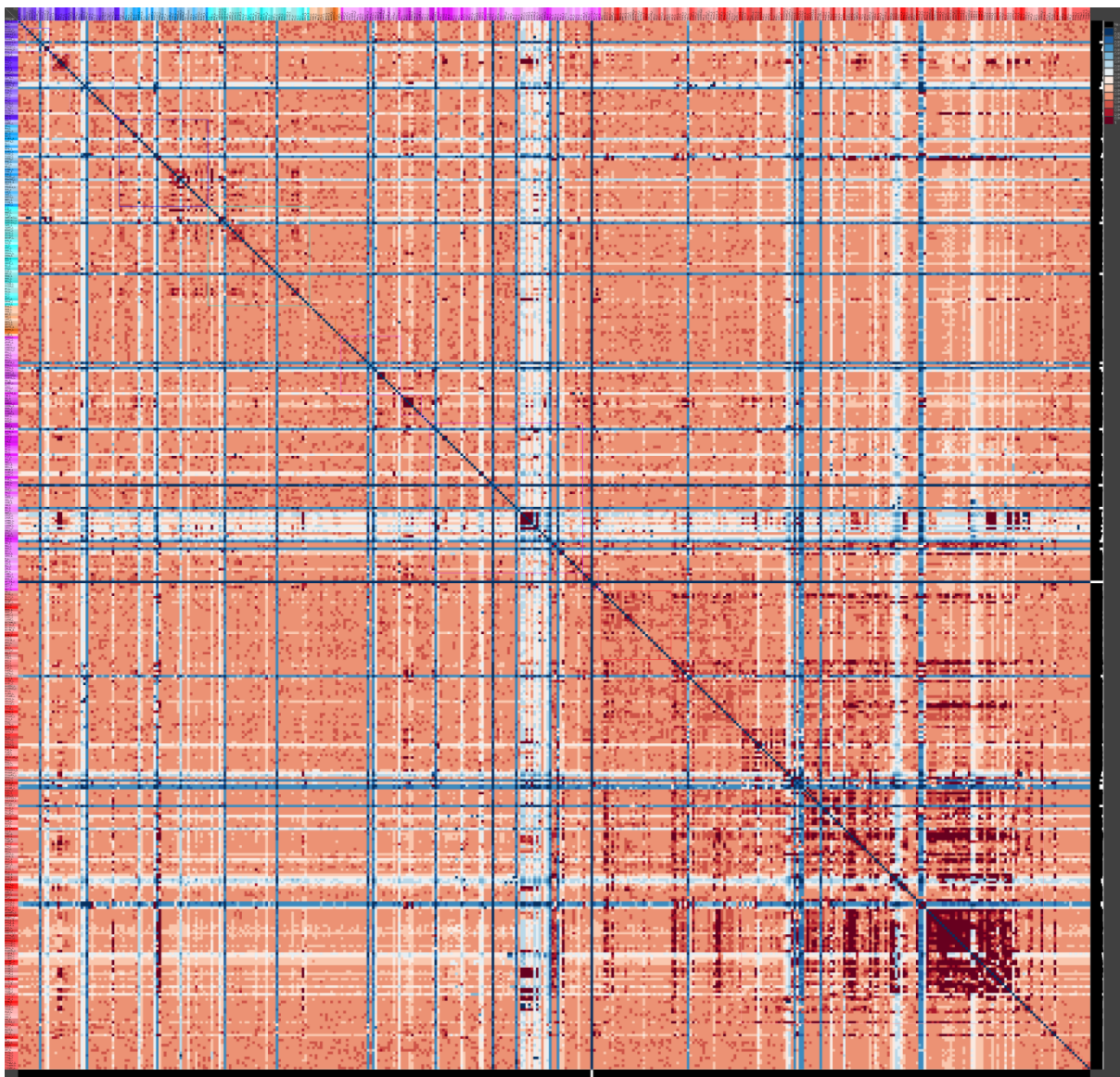


Abbildung 55: SER Koaktivierungsmatrix des unilateralen T2-Konnektoms. Die bimodale Häufigkeitsverteilung der Koaktivierungen wurde mit einer differentiellen Farbskala (blau für den ersten Gipfel und rot für den zweiten Gipfel der Häufigkeitsverteilung) dargestellt. Große Koaktivierungen (dunkelrot) finden sich im rechten unteren Teil der Matrix für die kortikale Regionenpaare.

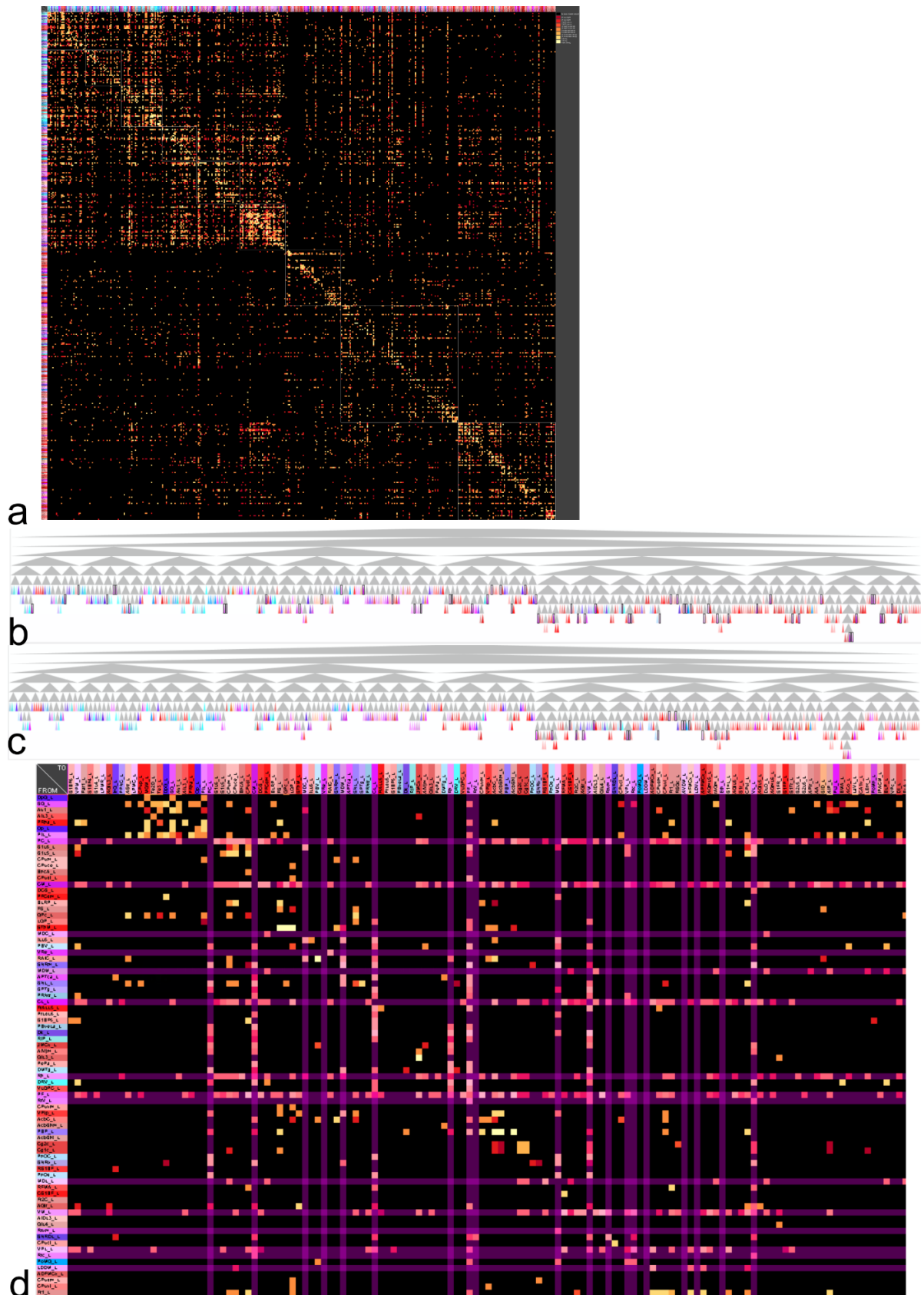


Abbildung 56: Gerichtete und gewichtete Modularitätsanalyse des T2-Konnektoms. a) Gewichtete Adjazenzmatrix mit markierten Clustern (um die Hauptdiagonale) der Hierarchieebene 5. b) Clusterergebnis der Hierarchie. In Grau sind die Hierarchieknoten dargestellt. Die schwarzen Rechtecke der Hierarchieblätter markieren die thalamischen Gebiete. c) Hervorgehobene thalamische Gebiete des Clusters mit den meisten Thalamusregionen, das auch VPL und S1-Unterregionen enthält. d) Ausschnitt aus a) mit hervorgehobenen thalamischen Gebieten.

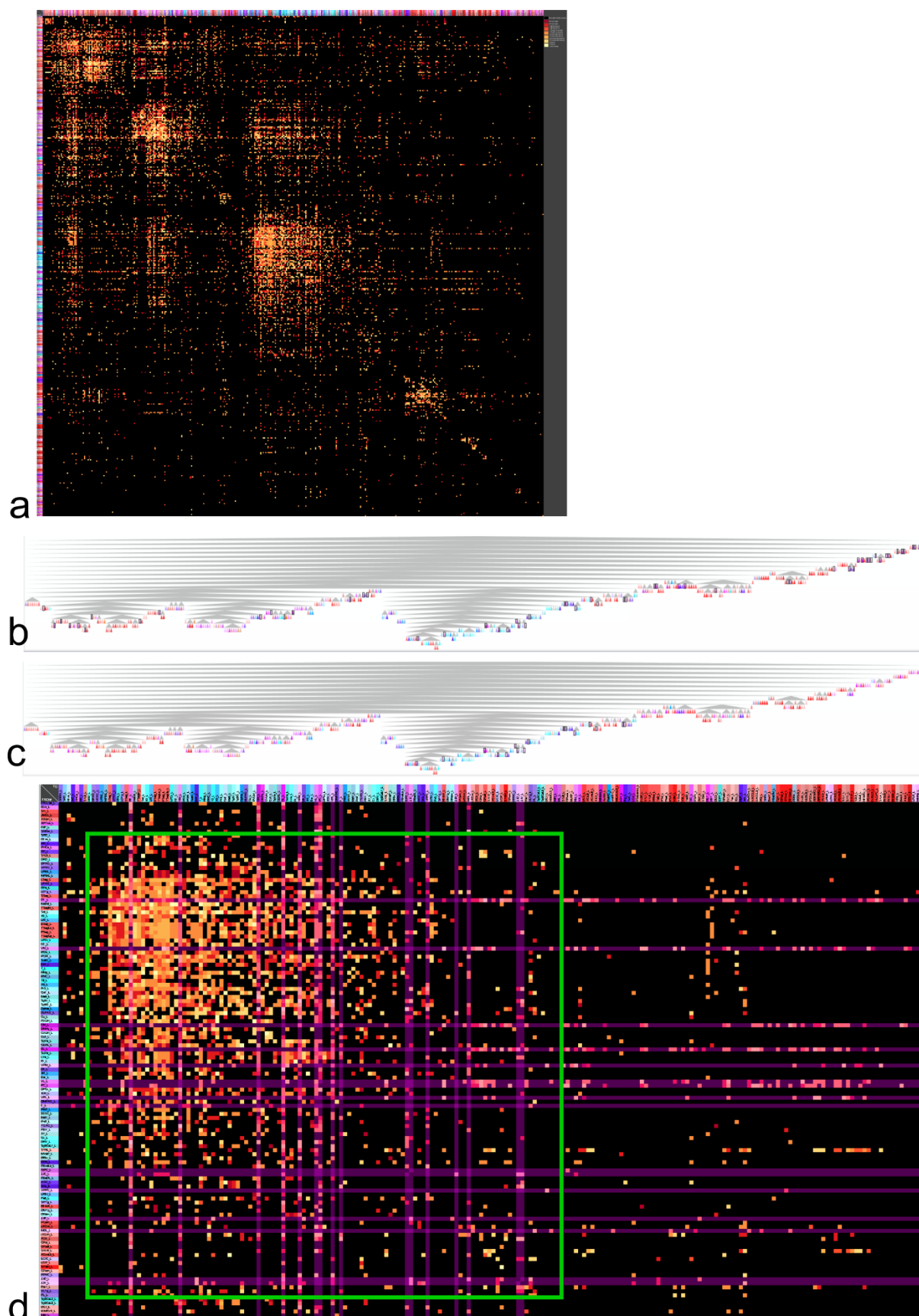


Abbildung 57: Spektralclustering des T2-Konnektoms. a) Adjazenzmatrix nach der Spektralclustering der Original Adjazenzmatrix. b) Durch Spektralclustering generierte Hierarchie mit grauen Clusterknoten. Alle thalamischen Gebiete wurden mit schwarzen Rechtecken markiert. c) Im Cluster mit den meisten thalamischen Gebieten wurden diese selektiv markiert. d) Vergrößerter Bereich aus a) mit Lokalisation der thalamischen Gebiete, die eine größte Anzahl innerhalb eines Clusters aufweisen. Die violetten Streifen markieren Input- und Output-Verbindungen der thalamischen Gebiete des grün markierten Clusters.

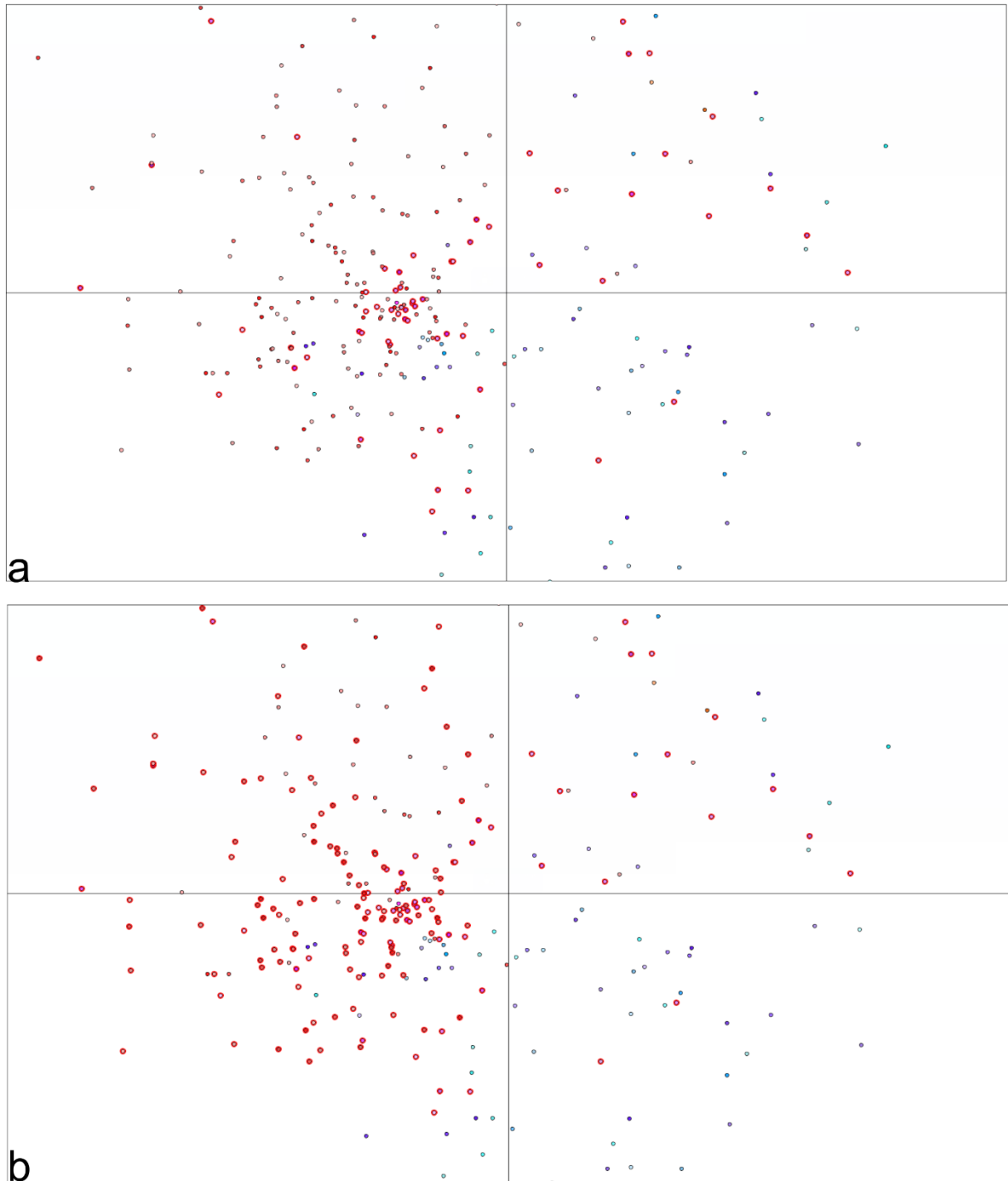
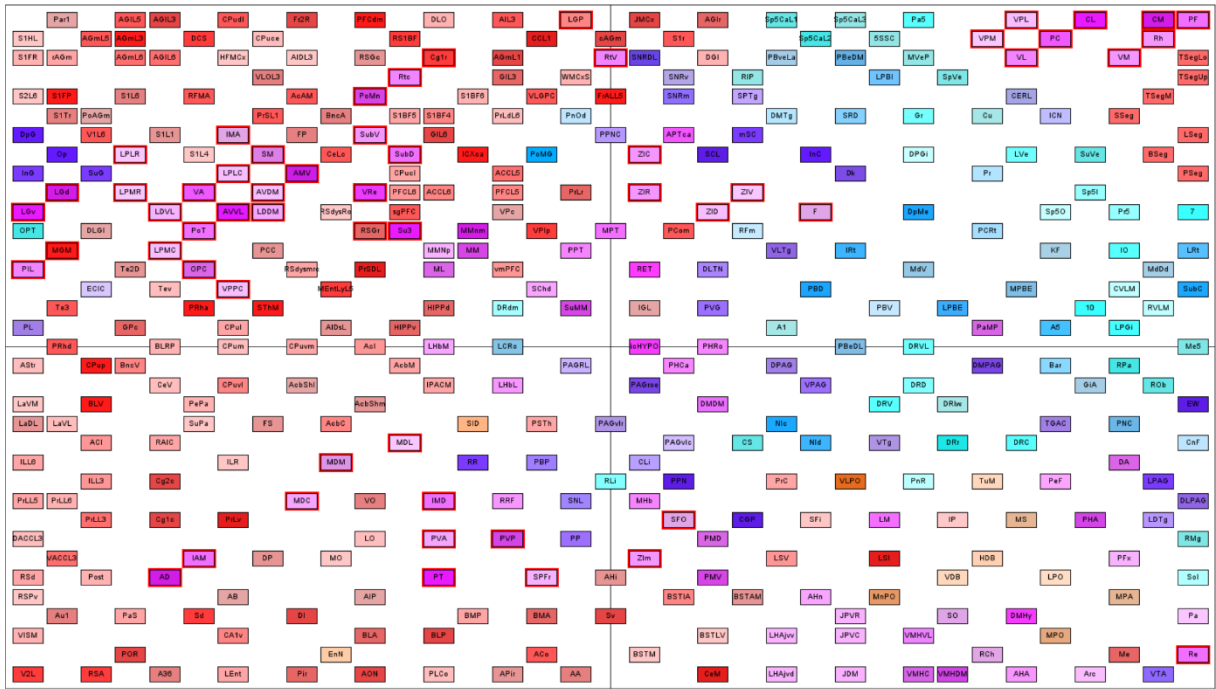
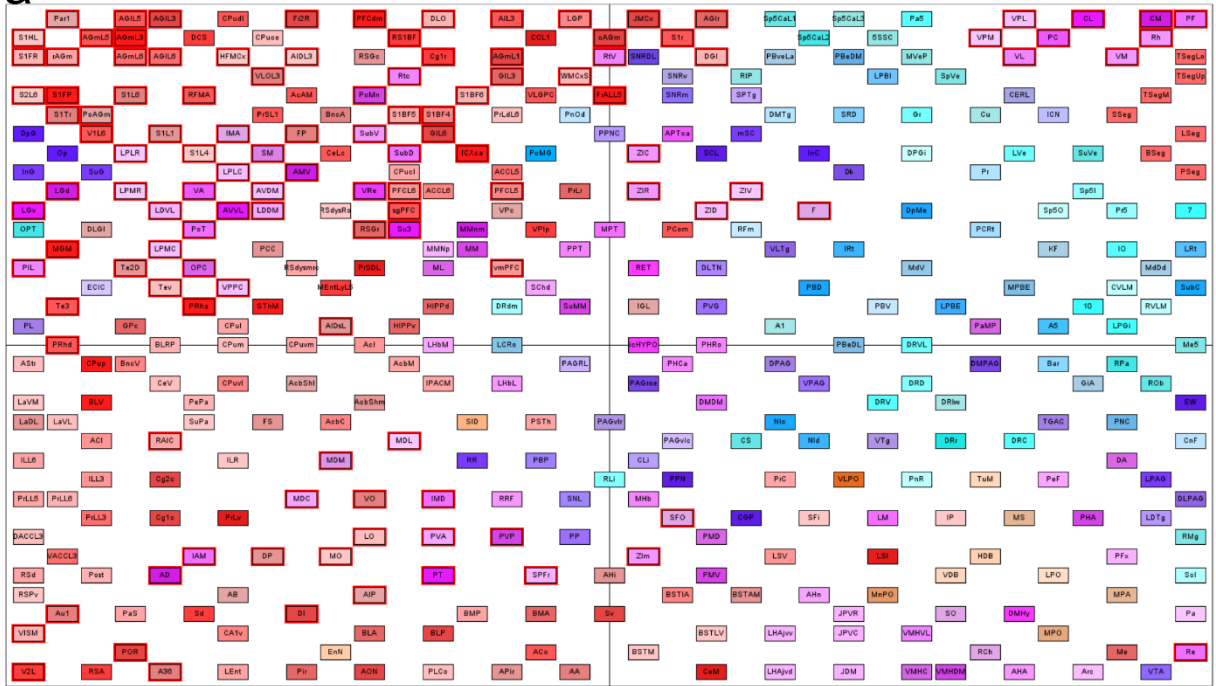


Abbildung 58: Multidimensionale Skalierung der Regionen des T2-Konnektoms. a) Markierung der thalamischen Regionen. Die meisten thalamischen Regionen treten im linken unteren Quadranten auf und sind dort im Bereich der Quadrantengrenze besonders dicht zusammengelagert. Im oberen linken Quadranten hingegen sind diverse kortikale Gebiete zu sehen. b) Kortikale und thalamische Gebiete wurden hier zusammen markiert.



a



b

Abbildung 59: Selbstorganisierende Karte der Regionen des T2-Konnekts. a) Markierung der thalamischen Regionen. b) Markierung der thalamischen und kortikalen Regionen.

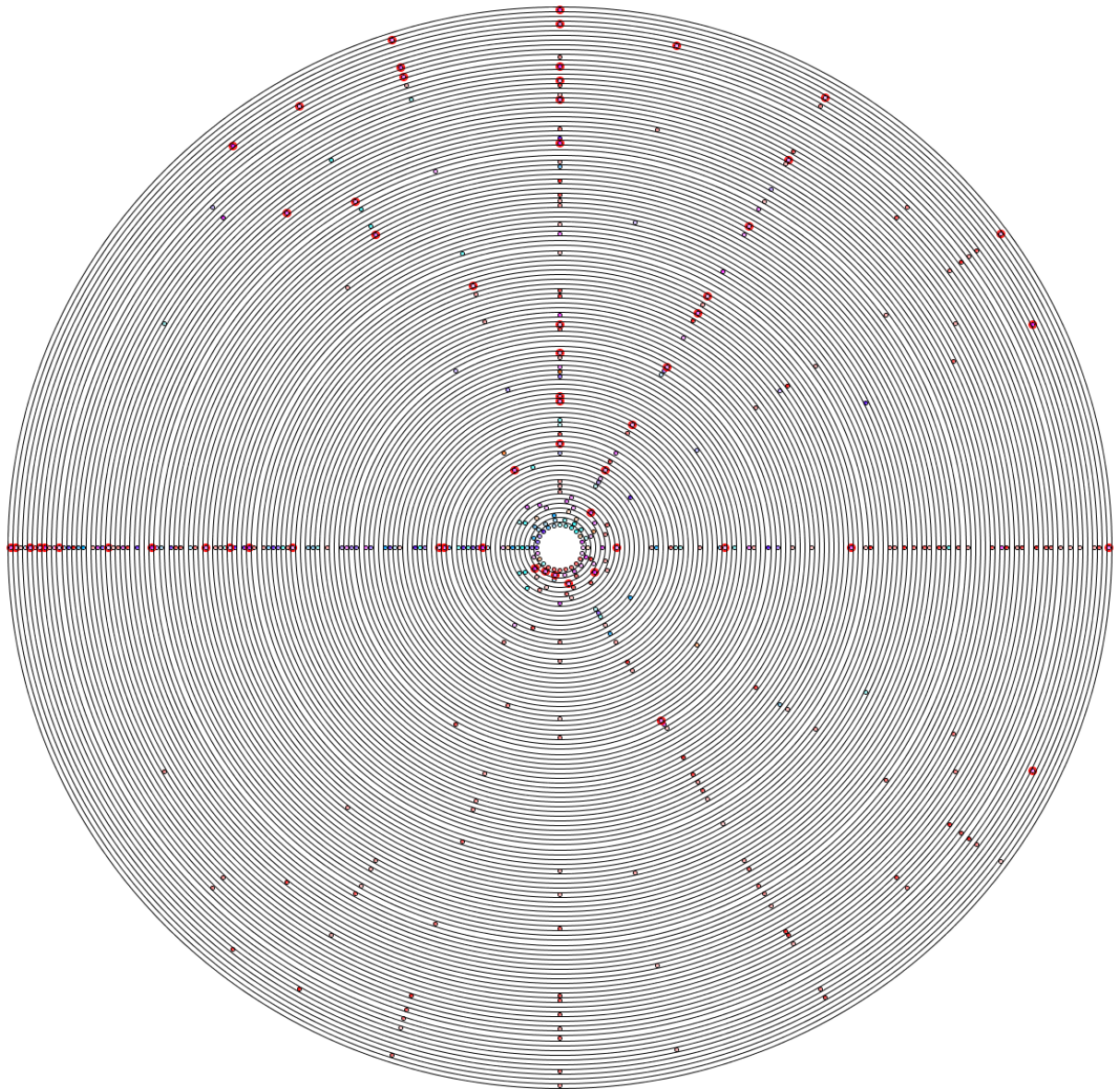


Abbildung 60: K-Core Analyse des T2-Konnektoms. Rot hervorgehoben wurden die thalamischen Regionen. In den Ringen 3-7 sind 7 thalamische Regionen vertreten.

8 Thesen

1. Erstmals wurde das Konnektom des Thalamus der Laborrate erfasst. Hierzu wurden 433 Publikationen gezielt ausgewertet, indem die hierin beschriebenen neuronalen Verbindungen, die mittels Tract-tracing dargestellt wurden, in standardisierte Tabellen übertragen wurden. Die Daten wurden dann weiter in dem Konnektom Analysesystem *neuroVIISAS* importiert und ausgewertet. Zusätzlich zu den 433 Publikationen wurden auch alle neuronalen Verbindungen bei der Analyse der thalamischen Konnektome berücksichtigt, die in anderen Publikationen erwähnt und von anderen Auswertern mit der gleichen Methodik erfasst wurden. Somit sind die *bekannt* neuronalen Verbindungsdaten aus der Literatur des thalamischen Konnektoms vollständig in die Analyse eingegangen.
2. Aufgrund der flexiblen Konnektom Konfiguration wurde ein bilaterales intrinsisches thalamisches T1-Konnektom untersucht und ein unilaterales extrinsisches thalamisches T2-Konnektom. Das T1-Konnektom ist aus 70 Regionen aufgebaut, welche im stereotaktischen Atlas räumlich definiert sind. Diese 35 linkshemisphärischen und 35 rechtshemisphärischen Regionen stehen über 347 kumulierte neuronale Verbindungen (Verbindungen zwischen Unterregionen der 70 Blatt-Regionen) und 271 direkte neuronale Verbindungen zwischen den Blatt-Regionen untereinander in Verbindung. Das unilaterale extrinsische thalamische T2-Konnektom ist aus 412 Regionen aufgebaut, die über 12615 neuronale Verbindungen Kontakte besitzen.
3. Die intrinsischen kontralateralen Konnektivitäten sind deutlich seltener vorhanden als ipsilaterale neuronale Verbindungen. Hervorgehoben werden müssen die kontralateralen thalamischen Verbindungen, die zu mehr als einer kontralateralen Region Verbindungen aufweisen und damit zu einer kontralateralen Signaldivergenz beitragen könnten. Die 4 thalamischen Ursprungsgebiete einer mehrfachen kontralateralen thalamischen Projektion sind der mediodorsal thalamic nucleus, subparafascicular thalamic nucleus, parafascicular nucleus und der centrolateral thalamic nucleus.
4. Sowohl im intrinsischen als auch im extrinsischen thalamischen Konnektom treten deutlich mehr reziproke Verbindungen auf, als in Grad-erhaltenden rewiring Simulationen. Somit scheint das gehäufte Auftreten von thalamischen Verbindungen nicht zufällig und wichtig für die Funktion des thalamischen Netzwerkes zu sein.
5. Aufgrund der Häufigkeit von Verbindungen funktionell definierter thalamischer Regionen konnten 5 funktionelle Module mittels Modularitätsanalyse im bilateralen T1-Konnektom bestimmt werden: motorisches Modul, Aufmerksamkeitsmodul mit den 2 Teilmodulen, visuelles Modul und auditives Modul.
6. Die Bedeutung von Regionen für ein Netzwerk lässt sich über die Rangbildung einzelner lokaler Netzwerkparameter bestimmen oder über eine Mittelwertbildung der Ränge über

- eine Menge lokaler Netzwerkparameter. Die Rangberechnung für das bilaterale intrinsische thalamische Konnektom ergab, dass der reuniens thalamic nucleus, der ventral lateral geniculate nucleus und der parafascicular thalamic nucleus aufgrund ihrer Lokalisation im Netzwerk und der Anzahl ihrer Afferenzen und Efferenzen die drei wichtigsten Regionen darstellen. Im extrinsischen T2-Konnektom nimmt die extrinsische Region ventral tegmental area den ersten Rang ein, gefolgt von den intrinsischen Gebieten parafascicular thalamic nucleus und reuniens nucleus.
7. Das bilaterale intrinsische T1-Konnektom ist aus Motiven oder Subgraphen aufgebaut, die signifikant häufiger im empirischen Konnektom als in Grad-erhaltenden rewiring Randomisierungen auftreten. Die Ränge der Regionen, die besonders häufig an der Bildung von Motiven beteiligt sind, ist mit den Rängen der Regionen der lokalen Netzwerkanalysen vergleichbar: reuniens thalamic nucleus, parafascicular thalamic nucleus und ventral lateral geniculate nucleus. Die Motiv-Analyse im extrinsischen T2-Konnektom ergab, dass das zirkuläre nicht reziproke 3-Knoten Motiv im Vergleich mit der Grad-erhaltenden rewiring Randomisierung und gleichen Anzahlen an reziproken Verbindungen signifikant häufiger auftritt.
 8. Die konnektionalen Beziehungen der Untermenge der thalamischen Gebiete wurden mit denen der Untermenge der nicht-thalamischen Gebiete mittels multidimensionaler Filtrierung untersucht. Hiermit konnte eindeutig festgestellt werden, dass der reuniens thalamic nucleus, der centrolateral thalamic nucleus und der parafascicular thalamic nucleus die meisten, intensivsten und am häufigsten reziproken Verbindungen mit nicht-thalamischen Gebieten aufweisen. Die nicht-thalamischen Gebiete mit den meisten, intensivsten und ähnlichen konnektionalen Beziehungen zu thalamischen Gebieten sind der laterodorsal tegmental nucleus sowie diverse orbitale Rindengebiete.
 9. Mittels dynamischer Modellierung (FitzHugh-Nagumo Modell) konnten größere Bereiche von Koaktivierungen in subkortikalen und kortikalen Regionen des extrinsischen T2-Konnektoms identifiziert werden. 4 kleinere Bereiche von thalamischen Gebieten zeigten ebenfalls stärkere Koaktivierungen im FitzHugh-Nagumo Modell. Hierzu gehören Regionen aus der ventral group of the dorsal thalamus, mammillary body, zona incerta und der medial group of the dorsal thalamus. Somit gibt es Regionen Gruppierungen im Thalamus, die in einem dynamischen Modell größere Koaktivierungen aufweisen, was als Hinweis auf strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit aufgrund der Netzwerkarchitektur interpretiert werden kann.
 10. Die gewichtete und gerichtete Modularitätsanalyse als auch die Spektralanalyse der Verbindungen des extrinsischen T2-Konnektoms ergab, unabhängig von der initialen hierarchischen Gebietsgliederung, eine Zuordnung von VPL und S1 in einem Modul aufgrund ihrer konnektionalen Eigenschaften. Hiermit liegt ein konnektionaler Hinweis vor, dass

diese beiden Gebiete nicht nur funktionell in enger und allgemein bekannter Beziehung zueinander stehen, sondern auch in Hinsicht auf ihre konnektionale Einbettung in das extrinsische T2-Konnektom.

11. Mit der Bestimmung des K-Cores des T2-Konnektoms konnte gezeigt werden, dass 7 thalamische Regionen mit den am intensivsten verbundenen Regionen des Konnektoms Verbindungen aufweisen und damit thalamische Gebiete in den konnektionalen Kern des T2-Konnektoms integriert sind.

Publikationen

Poster:

Schmitt O, Schwanke S, Eipert P, **Lessmann F**, Ruß F, Karnitzki A (2018) The bilateral, weighted and directed 600K whole-body connectome of the rat: neurons, microcircuits, systems in an analytical modeling framework. 113th Annual Meeting / 32. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft, 25.9.-28.9.2018, Rostock.

Schmitt O, Eipert P, Schwanke S, Nitzsche C, Ruß F, Sellner L, Karnitzki A, Jenssen J, **Lessmann F** (2018) The bilateral, weighted and directed 600K whole-body connectome of the rat: neurons, microcircuits, systems in an analytical modeling framework. 11th FENS Forum of Neuroscience, 7.-11.7.2018, Berlin.

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, Klüncker A-C, Kuch L, Ruß F, Jenssen J, Wree A (2017) Differential connectomics of the rat thalamus. Computational Neuroscience Meeting 2017 Antwerpen.

Schmitt O, Eipert P, Klüncker 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, Morawska P, Klüncker 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, Hoffmann R, Morawska P, Klüncker 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, Leiden 25.8.-27.8.2014.

Artikel:

Schmitt O, Eipert P, Kettlitz R, **Lessmann F**, Wree A (2016) The connectome of the basal ganglia. *Brain Struct Funct* 221: 753-814.

Schmitt O, Eipert P, Schwanke S, **Lessmann F**, Meinhardt J, Beier J, Kadir K, Karnitzki A, Sellner L, Klüncker A-C, Kuch L, Ruß F, Jenssen J (2018) Connectome verification: inter-rater and connection reliability of tract-tracing based intrinsic hypothalamic connectivity. *Brief Bioinform.* 2018 Jun 11. doi: 10.1093/bib/bby048. [Epub ahead of print].

Lebenslauf

Felix Lessmann

Geboren am 08.07.1991 in München

Ausbildung

2001-2007	Gymnasium Marienschule Opladen in Leverkusen-Opladen
2007-2008	Indooroopilly State Highschool in Brisbane (Australien)
2008-2010	Norbertus-Gymnasium in Magdeburg (Abitur: 2010)
2010-2017	Humanmedizin an der Universität Rostock
03/2013	1. Teil der ärztlichen Prüfung erfolgreich abgeschlossen
10/2016	2. Teil der ärztlichen Prüfung erfolgreich abgeschlossen
11/2017	3. Teil der ärztlichen Prüfung erfolgreich abgeschlossen

Beruf

seit 06/2018	Arzt in Weiterbildung in der Viszeralchirurgie/Unfallchirurgie in der Diakonissenanstalt Dresden
--------------	--

Praktische Erfahrungen

Praktisches Jahr

1. Terial	Chirurgie: Allgemeinchirurgische Abteilung im Spital Schwyz (Schweiz)
2. Terial	Innere Medizin: Diabetologie (MK1) Städtisches Klinikum Dresden- Neustadt
3. Terial	Wahlterial: Orthopädie Tell Klinik/Spital Schwyz (Schweiz)

Famulaturen

2014	Viszeralchirurgie (Station B) des Universitätsklinikums Rostock
2014	Orthopädie des Universitätsklinikums Rostock
2015	Hausarztpraxis Dr. Lüder (Rostock)
2015	Unfallchirurgische Ambulanz des Universitätsklinikums Rostock
2015	Radiologie des Universitätsklinikums Rostock
2016	Hämatologie/Onkologie des Südstadtklinikums Rostock
2015-2016	Tutor für Kinesio-Taping und Gipsen in der unfallchirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik Rostock, aktive Mitarbeit in der unfallchirurgischen Chefarztsprechstunde

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

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. O. Schmitt für die hervorragende Betreuung und Unterstützung über mehrere Jahre bedanken.

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

Ebenso danke ich Herrn Dr. rer. hum. Dipl.-Math. P. Eipert sowie Herrn Dipl.-Inf. Sebastian Schwanke für die freundliche Hilfe bei der Auswertung der thalamischen Konnektome, der Interpretation von Netzwerkparametern und Matrizen.