

**Aus dem C. & O. Vogt Institut für Hirnforschung
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. K. Zilles**

Analyse und Computersimulation der Organisation und funktionellen Bedeutung thalamo-präfrontaler Projektionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von
Lars Kamper**

2004

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan**

Referent: Priv. Doz. Dr. med. R. Kötter

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. K. Amunts

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	Inhalt und Ziele dieser Dissertation	5
1.2	Der Thalamus des Primaten	6
1.2.1	Morphologie des Thalamus	6
1.2.2	Systematik der thalamische Kerngebiete	10
1.3	Thalamo-kortikale Projektionen	16
2	DATENERHEBUNG	18
2.1	Einleitung	18
2.2	Methoden	20
2.2.1	Sammlung und Repräsentation der Konnektivitätsdaten	20
2.2.2	Integration und Transformation der Konnektivitätsdaten	24
2.2.3	Darstellung der integrierten Konnektivitätsdaten	25
2.3	Ergebnisse	25
2.4	Diskussion	27
3	MULTIVARIATE ANALYSEN	30
3.1	Methoden	30
3.1.1	Nicht-metrische Multidimensionale Skalierung (NMDS)	31
3.1.2	Hierarchische Clusteranalyse (HCA)	32
3.2	Ergebnisse	33
3.2.1	Analyse der thalamischen Kerngebiete	33
3.2.2	Analyse der präfrontalen Areale	40
3.3	Diskussion	43
3.3.1	Interpretation der Befunde	43
3.3.2	Funktionelle Relevanz	47
4	COMPUTERSIMULATIONEN	50
4.1	Einleitung	50
4.2	Methoden	51
4.2.1	Netzwerkimplementierung	51

4.2.2	Einfluss thalamo-kortikaler Aktivierung auf präfrontale Aktivität (Simulation 1)	52
4.2.3	Hypothese und Modell zu Befunden bei schizophrenen Patienten (Simulation 2)	54
4.3	Ergebnisse	55
4.3.1	Simulation 1	55
4.3.2	Simulation 2	57
4.4	Diskussion	59
4.4.1	Interpretation der Befunde	59
4.4.2	Kritische Wertung	60
5	ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION	61
	LEBENS LAUF	64
	DANKSAGUNG	65
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	66
	LITERATURVERZEICHNIS	68
	ABSTRACT	73

1 Einleitung

1.1 Inhalt und Ziele dieser Dissertation

Struktur und Funktion des Gehirns stehen in einem engen Zusammenhang. Die detaillierte Aufklärung solcher Zusammenhänge stellt heute eine der wichtigsten Aufgaben der Hirnforschung dar. Die anatomischen Konnektivitätsmuster spielen in systemtheoretischen Konzepten kognitiver Funktionen eine zentrale Rolle (McIntosh 2000). Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Organisation und Bedeutung thalamo-kortikaler Projektionsfasern und intra-kortikaler Assoziationsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen (am Beispiel der Schizophrenie) analysiert werden.

Folgende Fragestellungen standen im Vordergrund:

- Wie lassen sich die thalamischen Kerne in Bezug auf ihre thalamo-kortikalen Projektionsmuster gliedern? Können Belege für die Theorie der Kerngrenzen übergreifenden Projektionsausgänge gefunden werden?
- Existieren innerhalb der einzelnen Unterkerne Spezialisierungen bzw. können mit Hilfe der Konnektivität strittige Zuordnungen von Unterkernen zu einem gemeinsamen Oberkern geklärt werden?
- Wie verhalten sich die thalamischen Projektionen zu den topographisch unterscheidbaren Regionen des Präfrontalkortex?

Zur Untersuchung der anatomischen Konnektivität zwischen Thalamus und PFC wurden zunächst alle bekannten thalamo-präfrontalen Verbindungen aus anatomischen Tracingstudien systematisch in einer Datenbank erfasst und algorithmisch zusammengefasst. Die oben genannten Fragestellungen wurden durch multivariate statistische Analyse der thalamo-kortikalen Projektionsmuster untersucht.

Anschließend sollte die funktionelle Relevanz der thalamo-präfrontalen Projektionen analysiert werden. Dazu wurden folgende Fragen mit Hilfe eines Computermodells untersucht.

- Haben Veränderungen der thalamo-präfrontalen Projektionen einen Einfluss auf die präfrontalen Aktivitätsmuster?
- Könnte eine kortikale Kompensation an reduzierte thalamische Eingänge die teilweise widersprüchlichen, präfrontalen Aktivierungsbefunde bei schizophrenen Patienten erklären?

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert (Kamper et al. 2002).

1.2 Der Thalamus des Primaten

Der allgemein gebräuchliche Begriff Thalamus bezeichnet heute genau genommen den Thalamus dorsalis des Zwischenhirns (Diencephalon). Die etagenförmige Gliederung des Diencephalons in (1) Epithalamus, (2) Thalamus dorsalis mit Metathalamus, (3) Hypothalamus und (4) Subthalamus (Crouch 1934; Jones 1985; Walker 1938) ist nur im embryonalen Gehirn erkennbar. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Unterkernen des Thalamus dorsalis. Im Folgenden wird vereinfachend der Kurzbegriff Thalamus verwendet. Die genaue Herkunft des Wortes „Thalamus“ ist nicht geklärt. Das ägyptische Wort *thalam* bedeutet so viel wie Vorzimmer und wurde häufig für Eingangshallen von Tempeln benutzt. Auch der von dem griechischen Anatomen Galen geprägte Begriff *thalamos* bedeutet Innenraum oder Speicherraum (Jones 1985; Walker 1938). Zur Zeit Galens war mit dem Thalamus ein Raum für die Lokalisation des menschlichen Geistes gefunden (Walker 1938). Aus dieser Vorstellung und der engen topographischen Nachbarschaft entstand die für Jahrhunderte geltende Beziehung zwischen Thalamus und dem Tractus opticus sowie der daraus resultierende Begriff „optic thalamus“. Ab dem 19. Jahrhundert setzte sich, unter anderem basierend auf den Arbeiten von Luys (1865), die Theorie zum Thalamus als sensorischem Relais-Zentrum durch. Seitdem wird der Thalamus oft auch als das „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Mit Ausnahme des olfaktorischen Systems werden hier alle neuronalen Informationen aus der sensorischen und motorischen Peripherie umgeschaltet, bevor sie die Hirnrinde erreichen (Jones 1985; Le Gros Clark 1932; Sherman et al. 1996).

1.2.1 Morphologie des Thalamus

Topographisch besteht der Thalamus aus durch zwei Marklamellen getrennten Kerngruppen beidseits des dritten Ventrikels. Die Lamina medullaris interna trennt einen anterioren Kernkomplex (Nuclei anteriores), eine mediale (Nuclei mediales) und eine laterale (Nuclei laterales) Kernmasse (Abb. 1). Von Letzterer grenzen sich nach caudal der posteriore Kernkomplex sowie der Metathalamus ab. Die Lamina medullaris externa (Abb. 2) umfaßt den gesamten Thalamus von lateral und oral und trennt den Nucleus reticularis von den lateralen Kerngruppen (Aronson et al. 1934; Crouch 1934; Walker 1938).

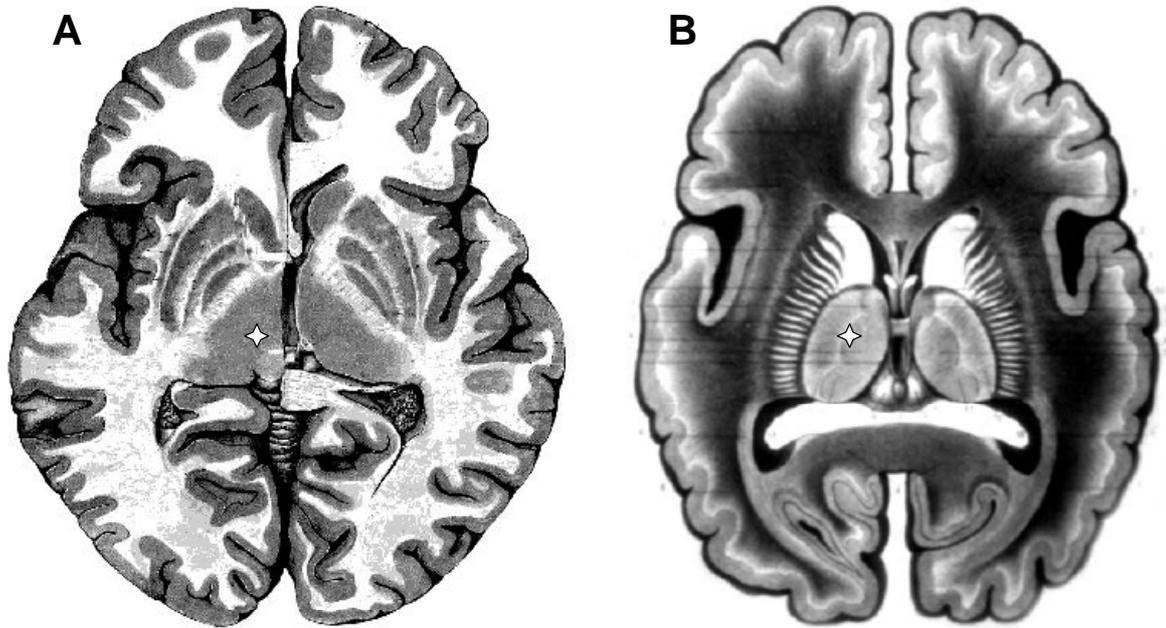


Abbildung 1: Transversale Hirnschnitte zur Verdeutlichung (A) der Topographie (nach Leonhardt et al. 1987) und (B) der makroskopischen Gliederung (nach Luys 1865) des Thalamus [è] beim Menschen.

Zur Einteilung der einzelnen Kerngebiete wurden unterschiedliche Methoden eingesetzt, so ist z. B. eine zyto-, myeloarchitektonische oder histochemische Gliederung möglich. Die erste Beschreibung von thalamischen Unterkernen stammt von Karl Friedrich Burdach (1822). An alkoholfixierten Schnitten des menschlichen Gehirns identifizierte er die Lamina medullaris interna und die vier topographisch eingeteilten Kerngruppen. Luys (1865) untersuchte frische Hirnschnitte und grenzte ebenfalls vier Zentren (centre antérieur, centre moyen, centre médian und centre postérieur) thalamischer Kerngruppen ab (Abb. 1B). Die Problematik inkongruenter Parzellierungen hängt eng mit methodischen Einschränkungen der verwendeten Techniken zusammen. Eine Übergewichtung bestimmter Methoden führte in der Vergangenheit oft zu Missverständnissen zwischen den einzelnen Parzellierungsschemata (Jones 1997; Percheron et al. 1996). Walker setzte bereits 1938 – in Läsionsstudien nachgewiesene – thalamo-kortikale Verbindungen als Kriterium für die Kartierung der thalamischen Kerne des Makaken ein. Olszewski (1952) hingegen bezog sich in seinem Atlas des Makaken in erster Linie auf den histologischen Charakter der einzelnen Kerngebiete. Für die Analysen in der vorliegenden Arbeit wurde die Nomenklatur (Tab. 1) und die zyto- und myeloarchitektonische Gliederung (Abb. 2) von Olszewski verwendet.

<u>Anteriorer Kernkomplex</u>	AN
Ncl. anterior ventralis	AV
Ncl. anterior medialis	AM
Ncl. anterior dorsalis	AD
<u>Medialer Kernkomplex</u>	
Ncl. medialis dorsalis	MD
- pars magnocellularis	MDmc
- pars parvocellularis	MDpc
- pars multiformis	MDmf
- pars densocellularis	MDdc
<u>Intralaminäre Kerne</u>	IL
Ncl. centralis lateralis	Cl
Ncl. centrum medianum	Cn.Md
Ncl. centralis superior	Cs
Ncl. centralis superior lat.	Csl
Ncl. paracentralis	Pcn
Ncl. parafascicularis	Pf
Ncl. Parataenialis	Pt
<u>Mittellinienkerne</u>	ML
Ncl. alaris	Al
Ncl. centralis densocellularis	Cdc
Ncl. centralis inferior	Cif
Ncl. centralis intermedialis	Cim
Ncl. centralis latocellularis	Clc
Ncl. paraventricularis	Pa
Ncl. paraventricularis caud.	Pac
Ncl. reuniens	Re
Ncl. rotundus	Ro
<u>Posteriorer Kernkomplex</u>	
Ncl. pulvinaris	Pul
- pars inferior (Pi)	Pul.i
- pars lateralis (Pl)	Pul.l
- pars medialis (Pm)	Pul.m
- pars oralis (Po)	Pul.o

Ncl. limitans	Li
Ncl. suprageniculatus	SG
<u>Ventro-lateraler Kernkomplex</u>	
<i>Ncll. dorsales</i>	
Ncl. laterodorsalis	LD
Ncl. lateroposterior	LP
<i>Ncll. ventrales</i>	
Ncl. ventralis posterior	VP
Ncl. ventralis posterior inferior	VPI
Ncl. ventralis posterior lateralis	VPL
- pars caudalis	VPLc
- pars oralis	VPLo
Ncl. ventralis posterior medialis	VPM
- pars parvocellularis	VPMpc
Ncl. ventralis anterior	VA
- pars magnocellularis	VAmc
- pars parvocellularis	Vapc
Ncl. ventralis lateralis	VL
- pars caudalis	VLc
- pars oralis	VLo
- pars postrema	VLps
Area X	X
<u>Metathalamus</u>	
Ncl. geniculatus lateralis	GL
- dorsalis	GLd
- ventralis	GLv
Ncl. geniculatus medialis	GM
- parvocellularis	GMpc
- magnocellularis	GMmc
Ncl. reticularis	R

Tabelle 1: Hierarchische Einteilung der thalamischen Kerngebiete, nach Olszewski (1952)

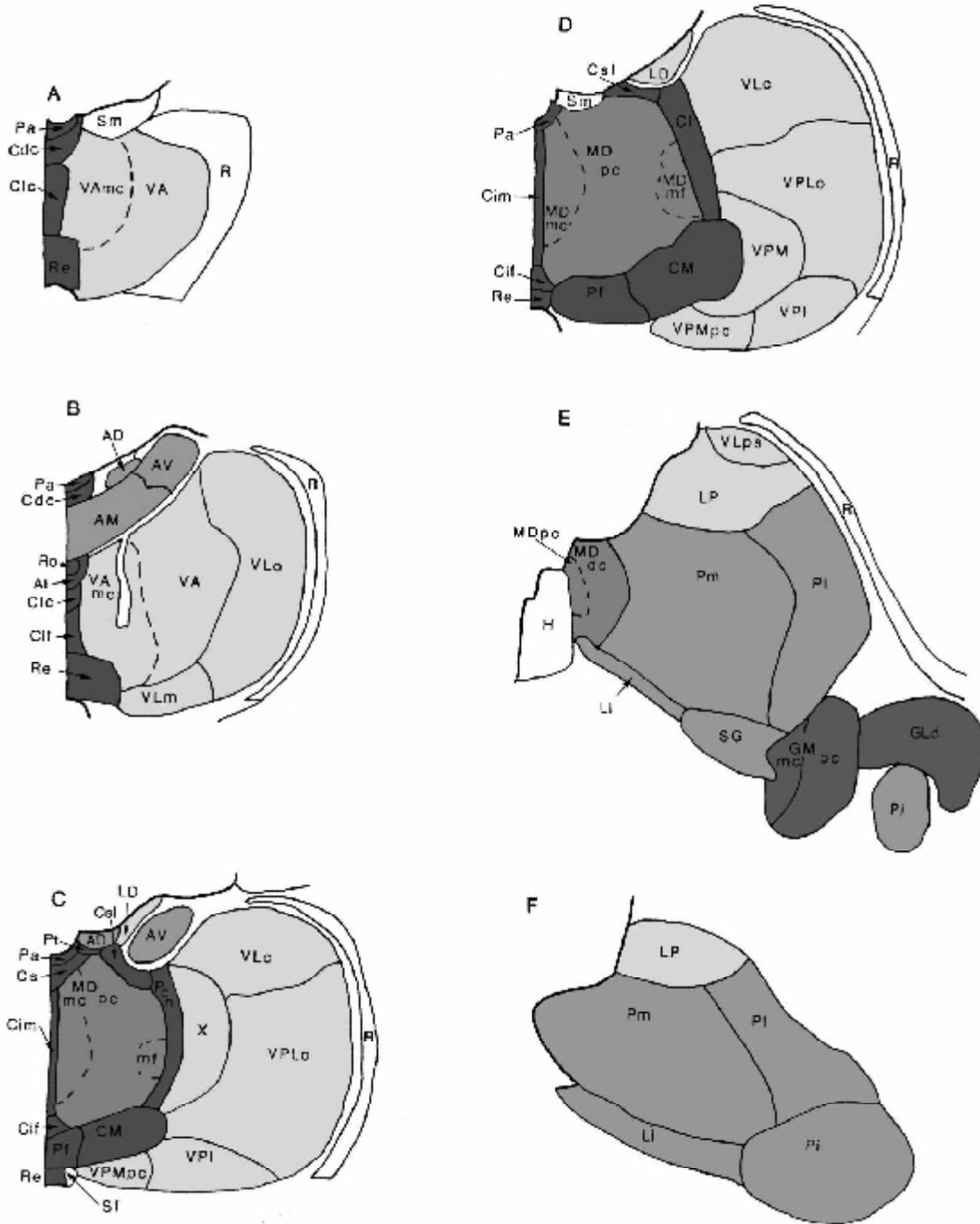


Abbildung 2: Schematische Illustration der thalamischen Kerngebiete in koronaren Schnitten von rostral nach caudal modifiziert nach Olszewski (1952)

1.2.2 Systematik der thalamische Kerngebiete

Die einzelnen thalamischen Kerngebiete unterscheiden sich in ihren kortikalen Projektionen und sind in unterschiedliche funktionelle Systeme eingegliedert. Nach Jones (Jones 1985) werden spezifische und unspezifische thalamo-kortikale Projektionen unterschieden. Bei spezifischen Projektionen handelt es sich um topographisch organisierte („*nucleus-to-field*“) Projektionen aus den klassischen Relais-Kernen nur zu einzelnen, bestimmten, kortikalen Arealen (Abb. 3A). Die unspezifischen Projektionen besitzen ein diffuseres, Arealgrenzen überschreitendes Projektionsmuster zu mehreren kortikalen Regionen (Abb. 3D). Von einem Oberkern können gleichzeitig spezifische und unspezifische Projektionen ausgehen, da einzelne Unterkerne unterschiedliche Projektionen besitzen können (Abb. 3B). Die unspezifischen Projektionen können außerdem eine Konzentration auf bestimmte kortikale Regionen zeigen (Abb. 3C).

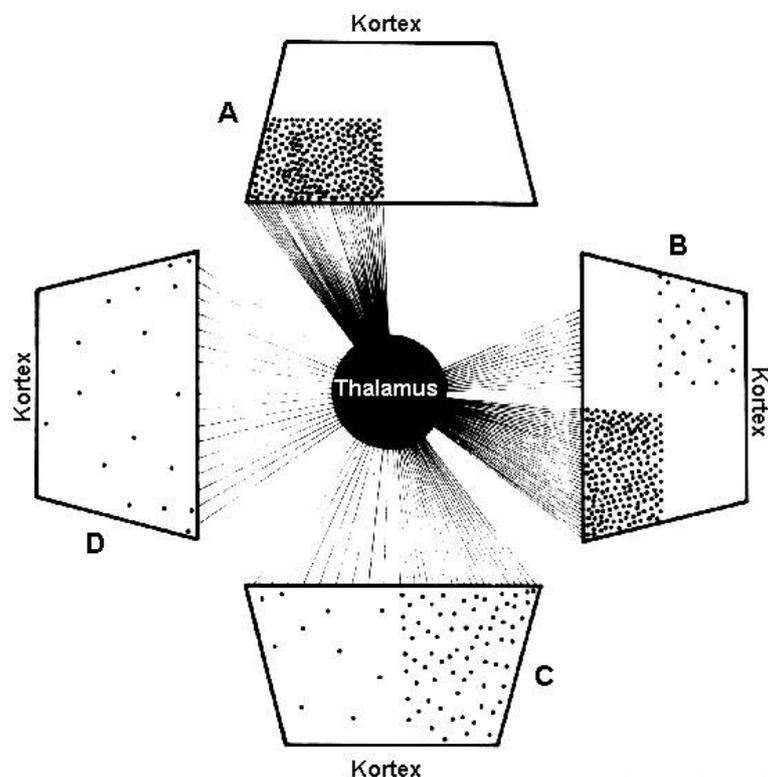


Abbildung 3: Muster thalamo-kortikaler Projektionen nach Macchi (1983) in der Katze (aus Jones 1985): (A) Kerne mit starken Projektionen zu einem kortikalen Areal, (B) Kerne mit starken Projektionen zu einem und diffusen Projektionen zu anderen kortikalen Arealen, (C) Kerne mit diffusen Projektionen zu mehreren kortikalen Arealen und einer Konzentration auf bestimmte Areale, (D) Kerne mit gleichmäßig verteilten diffusen Projektionen.

Über die Funktion der unspezifischen Unterkerne ist verglichen mit den spezifischen Relais-Kernen noch wenig bekannt. Schmahmann (2003) zeigt in seiner Übersichtsarbeit eine umfassende Auflistung der klinischen Manifestationen ischämischer Läsionen in verschiedenen thalamischen Kerngebieten und funktionellen Kerngruppen. In aktuelleren Untersuchungen (Jones 1997) werden die spezifischen und unspezifischen Kerngebiete in funktionelle Untergruppen eingeteilt (Tab. 2). Auf den Nucleus reticularis wird aufgrund fehlender kortikaler Projektionen im Folgenden nicht näher eingegangen.

Spezifische Projektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Spezifisch sensorische Kerngebiete - Spezifisch motorische Kerngebiete
Unspezifische Projektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Assoziative Kerngebiete - Limbische Kerngebiete - Intralaminäre und Mittellinien-Kerngebiete

Tabelle 2: Thalamische Kerngebiete und Typen thalamo-kortikaler Projektionen mod. nach Jones (1997)

Spezifische Kerngebiete

Die Kerne des spezifischen Thalamus haben klar definierte Funktionen im sensorischen und motorischen System und größtenteils topographisch organisierte Projektionen zum zerebralen Kortex (Sherman et al. 1996; Sherman et al. 2002). Sie liegen hauptsächlich im ventralen Teil der lateralen Kernmasse und als Metathalamus benachbart zum posterioren Kernkomplex.

Die spezifisch sensorische Kerngruppe besteht aus den in aufsteigende Sinnesbahnen eingebundenen Kernen. Somato-sensorische Informationen durchlaufen den medialen und lateralen Teil der Nuclei ventrales posteriores (VPM und VPL). Olszewski unterscheidet in seinem VPL einen oralen Teil (VPLo) mit fast ausschließlich großen, multipolaren, gut anfärbenden Neuronen einer geringen Zelldichte von einem kaudalen Teil (VPLc) mit einer höheren Zelldichte und unterschiedlich großen Neuronen. Der inferiore Unterkern (VPI) erhält Informationen aus dem vestibulären System. Während der Metathalamus in Form des Corpus geniculatum mediale (GM) und des Corpus geniculatum laterale pars dorsalis (GLd) integrale Bestandteile der Hör- bzw. Sehbahn bildet.

Der motorische Thalamus besteht aus dem Nucleus ventralis anterior (VA), dem Nucleus ventralis lateralis (VL) und der Area X (Percheron et al. 1996). Aufgrund ihrer reziproken Verbindungen zum Prämotorikortex werden VA und VL als Relaiskerne der Basalganglien bezeichnet (McFarland et al. 2002) und dem extrapyramidal motorischen System zugerechnet. Zusätzlich wird der orale Teil von VPL (VPLo) wegen seiner zerebellären Eingänge inzwischen auch zum motorischen Thalamus gezählt (z. B. Percheron et al. 1996; Rouiller et al. 1999; Tian et al. 1997).

Assoziative Kerngebiete

Die assoziativen Kerngebiete sind in heterogene Untereinheiten eingeteilt und über den gesamten Thalamus verteilt. Über ihre Projektionsmuster ist im Vergleich zu den topographisch organisierten Punkt zu Punkt Verschaltungen der spezifischen sensorischen Kerne wesentlich weniger bekannt. Der Nucleus mediodorsalis (MD) wird medial von den Mittellinienkernen und nach lateral von der Lamina medullaris interna und den darin enthaltenen intralaminären Kerngebieten begrenzt. Er bildet beim Primaten den einzigen Vertreter des medialen Kernkomplexes.

Nach Olszewski (1952) wird der Nucleus mediodorsalis in vier Unterkern eingeteilt. Er grenzte einen medial gelegenen großzelligen (MDmc), einen lateral daneben gelegenen kleinzelligen (MDpc), einen noch weiter lateral liegenden multiformen (MDmf) und einen densozellulären Unterkern (MDdc) posterolateral von MDpc mit stark anfärbenden Zellen ab (Abb. 2). Die Zuordnung dieser Zellen bezeichnete er als eine temporäre Lösung. Zuvor hatten sowohl Aronson und Papez (1934) als auch Friedmann (1911) diese Zellen als einen Unterkern des Pulvinar (Px) bezeichnet. In ihrer histochemischen post mortem Studie im Menschen beziehen Hirai und Jones (1989) MDdc mit in den Nucleus centralis lateralis (Cl) ein.

In neuropathologischen Studien wurde eine Reduktion des Volumens und der Neuronenzahl des Nucleus mediodorsalis bei schizophrenen Patienten beschrieben (Danos et al. 2003; Pakkenberg 1990; Pakkenberg 1992). Popken und Kollegen (2000) konnten sogar einen spezifischen Neuronverlust in Unterkernen des Nucleus mediodorsalis zeigen. Eine signifikante Reduktion beschränkte sich in ihrer Untersuchung auf den densozellulären (MDdc) und parvozellulären (MDpc) Unterkern, während MDmc nicht signifikant verändert war. Bei einer 33-jährigen Patientin mit einer Läsion des rechten MD beobachteten Miller und Kollegen (2001) eine retrograde Amnesie für autobiographische und historische Daten, während keine Hinweise auf allgemeine intellektuelle Einschränkungen gefunden wurden. Gaffan und Parker (2000) untersuchten Makaken mit umschriebenen bilateralen Läsionen im magnozellularen Anteil von MD. Sie beobachteten eine deutliche postoperative Beeinträchtigung des Erlernens von Assoziationen von bestimmten Objekten mit Belohnungen („*object-reward-association memory*“). Wie in ihrer Studie zum anterioren Kernkomplex (1997) konnten sie auch bei Läsionen in MDmc eine Störung des „*object-in-place*“ Gedächtnisses zeigen.

Die Nuclei pulvinares (Pul) bilden eine große, heterogene Gruppe von Kerngebieten im posterioren Kernkomplex und nehmen beim Primaten bis zu einem Viertel des thalamischen Gesamtvolumens ein. Die evolutionsgeschichtliche Ausdehnung des Pulvinar geht mit der Expansion des Neokortex, besonders in präfrontalen und parieto-occipito-temporalen Assoziationsarealen einher. Funktionell sind die Nuclei pulvinares an der Aufmerksamkeitssteuerung und der sensorischen Integration beteiligt. LaBerge und Buchsbaum (1990) zeigten mittels Positronen-Emissions-Tomographie eine Erhöhung der Glukoseaufnahme im kontralateralen Pulvinar bei der einseitigen aufmerksamsabhängigen Objekterkennung („*selective attention task*“). Des Weiteren konnten Karnath et al. (2002) umschriebene, unilaterale Läsionen des Pulvinares bei Patienten mit räumlichem Neglekt nach ischämischem Schlaganfall in der zerebralen Bildgebung, mittels MRT und CT, nachweisen.

Der mediale Unterkern (Pul.m) unterscheidet sich durch seine relativ kleinen Neurone (Ma et al. 1998) und seine deutlichen Projektionen zum präfrontalen Kortex (Bachevalier et al. 1997; Barbas et al. 1991; Romanski et al. 1997) von den restlichen pulvinären Unterkernen. Der laterale (Pul.l) und inferiore Unterkern (Pul.i), die beide große und stark anfärbbare Zellen enthalten, werden oft auch als visuelles Pulvinar bezeichnet. In elektrophysiologischen Studien konnte eine komplette Abbildung des kontralateralen Gesichtsfeldes im visuellen Pulvinar identifiziert werden (Bender 1981). Beide Unterkerne empfangen Eingänge vom Colliculus superior sowie dem striatären und extrastriatären visuellen Kortex und projizieren zu temporalen (Area MT) und dorsolateralen (Area DLr) visuellen kortikalen Arealen des Makaken (Cusick et al. 1993; Gutierrez et al. 1995; Weller et al. 2002). Der orale Unterkern (Pul.o) bildet im Vergleich zum restlichen Pulvinar eine weniger zellreiche Kernmasse zwischen Cn.MD und VPLc, über deren Funktion äußerst wenig bekannt ist. Walker (1938) vernachlässigte die Zellen des oralen Unterkerns und grenzte nur die drei erstgenannten Unterkerne des Nucleus pulvinaris ab.

Der restliche posteriore Kernkomplex besteht nach Olszewski aus dem Nucleus limitans (Li) und dem Nucleus suprageniculatus (SG). Den medialen Teil dieser Kerngruppe bildet Li, über dessen Funktion nur sehr wenig bekannt ist. Aufgrund seiner Projektionen zum retroinsulären Kortex werden ihm nozizeptive Funktionen zugerechnet. Der laterale Bereich wird hauptsächlich von SG gebildet. Diesem werden wegen seiner Projektionen zum auditorischen Kortex sowie der unklaren histologischen Begrenzung zum Nucleus geniculatus medialis (GM) auditorische Funktionen zugesprochen (Burton et al. 1976). Verglichen mit dem anterioren Kernkomplex unterscheiden sich die Untereinheiten des posterioren Kernkomplexes nicht durch deutliche histologische Charakteristika. Daher gibt es bei der Zuordnung von SG und Li in der Literatur zum Teil widersprüchliche Aussagen. So wird zum Beispiel SG von Aronson und Papez (1934) zu den lateralen Kerngruppen, und Li wegen seiner engen Assoziation zur Lamina medullaris interna von einigen Autoren zu den Kernen der Mittellinie gezählt (Le Gros Clark 1936; Percheron et al. 1996). Andere Autoren grenzen im posterioren Kernkomplex zusätzlich noch einen Nucleus posterior ab (Burton et al. 1976; Hirai et al. 1989). Olszewski (1952) grenzt den Nucleus posterior nicht als separaten Kern ab, sondern schließt dessen Zellen mit in den Nucleus suprageniculatus ein (Hirai et al. 1989).

Limbische Kerne

Hauptkerne des sogenannten limbischen Thalamus sind der anteriore Kernkomplex (AN), und der Nucleus lateralis dorsalis (LD). Beiden sind reziproke Verbindungen mit anderen limbischen Hirnstrukturen (Bentivoglio et al. 1993), wie dem Hippocampus, der Amygdala sowie dem entorhinalen (Shibata 1996) und zingulären (Vogt et al. 1987) Kortex gemeinsam. Der anteriore Kernkomplex liegt in der vorderen Gabelung der Lamina medullaris interna und besteht aus drei Unterkernen. Der dorsale Unterkern (AD) besteht zytoarchitektonisch aus deutlich anfärbbaren Neuronen mit hoher Zelldichte. Die beiden restlichen Unterkerne (AM und AV) heben sich durch eine geringere Zelldichte von AD ab und unterscheiden sich myeloarchitektonisch voneinander (Olszewski 1952). Beim Makaken beobachteten Parker und Gaffan (1997) nach chirurgischer Ablation der anterioren thalamischen Kerngebiete eine deutliche Beeinträchtigung bei der Durchführung einer zuvor eingeübten Aufgabe zur Objektlokalisierung vor einem komplexen Hintergrund („*object-in-place memory*“).

Der Nucleus lateralis dorsalis (LD) schließt sich nach kaudal an den Nucleus anterior ventralis (AV) an. Beide Kerne besitzen sehr ähnliche kortikale Verbindungen zum Gyrus cinguli (Vogt et al. 1987). In einer Untersuchung an Ratten zeigte Shibata (1996), dass beide Kerne zusätzlich Projektionen aus dem entorhinalen Kortex erhalten. Zusätzliche limbische Zellgruppen, die ebenfalls in reziproker Verbindung mit klassischen limbischen Strukturen stehen, finden sich auch in weiteren thalamischen Kernen, wie den intralaminären- und Mittellinienkernen sowie Zellgruppen in VA, MDmc und Pul.m (Bentivoglio et al. 1993).

Intralaminäre und Mittellinienkerne

Die intralaminären (IL) und Mittellinienkerne (ML) bilden eine komplexe und weitverteilte Gruppe von teilweise sehr kleinen Kerngebieten, die Olszewski aufgrund struktureller und topographischer Kriterien einteilte. Die intralaminären Kerne liegen innerhalb der Lamina medullaris interna. Die beiden bekanntesten Vertreter sind der Nucleus centralis lateralis (Cl) und der Nucleus centrum medianum (Cn.Md) nach Luys (1865). Letzterer wurde von Walker (1938) noch dem medialen Kernkomplex zugerechnet. Die Mittellinienkerne trennen den medialen Teil des Thalamus vom Ependym des dritten Ventrikels und erstrecken sich teilweise bis in die Adhaesio interthalamica. Beide Kerngruppen sind als Teile des „*medial pain system*“ (Sewards et al. 2002) an der Übermittlung von somatosensorischen und nozizeptiven Informationen aus dem Hirnstamm, sowie der ebenfalls über den Hirnstamm vermittelten Weckreaktion („*arousal*“) beteiligt (Krout et al. 2002).

In einer neuropathologischen post mortem Studie beobachteten Henderson und Kollegen (2000) einen Neuronverlust in den intralaminären Kerngruppen bei Morbus Parkinson und der progressiven supranukleären Paralyse. Chatterjee et al. (1997) beobachteten bei einer Patientin bilaterale Läsionen in ML und IL, sowie MD und VL aufgrund eines paramedianen Thalamusinfarktes. Neben einer deutlichen Amnesie bestand eine bizarre, diskontinuierliche und zeitlich inkoherente Sprache. Die Autoren interpretierten die gestörte Sprachproduktion als Manifestation einer Denkstörung infolge der Schädigung im Bereich der Mittellinienkerne.

1.3 Thalamo-kortikale Projektionen

Nissl (1913) untersuchte in kortikalen Läsionsstudien die resultierende retrograde Degeneration von Neuronen im Thalamus des Kaninchens. Ähnliche Läsionsstudien führte von Monakow (1895) durch. Diese Studien lieferten erste Erkenntnisse über die thalamo-kortikalen Projektionen. Le Gros Clark (1932) und Walker (1938) wiesen thalamo-kortikale Projektionen anhand von Läsionsstudien im Affengehirn nach.

Informationen über die thalamo-kortikalen Projektionen sind die Grundlage für die Analyse funktioneller Systeme, da sie eine Schlüsselrolle in der kortikalen Aktivierung (Le Gros Clark 1932) besitzen und somit zum Verständnis kortikaler Netzwerke beitragen können (vgl. Scannell et al. 1999).

Neben der Einteilung in spezifische und unspezifische Projektionen besagen andere Theorien, dass sich die Quellen thalamo-kortikaler Projektionen nicht an zytoarchitektonische Kerngrenzen halten. Diese Ursprünge werden als parasagittale Bänder bezeichnet und können sich über mehrere Kerne ausdehnen (Darian-Smith et al. 1990; Kievit et al. 1977; Percheron et al. 1996). Die Einteilung in anatomisch abgrenzbare Kerngebiete hat sich aber für den experimentellen Umgang als praktikabler erwiesen als die Einteilung in Entitäten ohne anatomisches Korrelat. Dies gilt sowohl für histologische Studien zur intra-thalamischen Rezeptorverteilung (Jones et al. 1998), als auch für die moderne Bildgebung. Spinks und Kollegen (2002) demonstrieren zum Beispiel eine Methode zur automatischen Abgrenzung und Messung des Nucleus mediodorsalis und Fujita et al. (2001) für den Nucleus geniculatus lateralis.

Die kortikalen Projektionen des Nucleus mediodorsalis wurden in der Vergangenheit zur Definition des präfrontalen Kortex (PFC; Abb. 4) herangezogen. Der PFC wurde erstmals von Rose und Woolsey (1948) als exklusives Zielgebiet der Efferenzen von MD definiert. Diese Assoziation wurde unter anderem auf die parallele Elaboration beider Hirnstrukturen in höheren Säugetieren zurückgeführt (Le Gros Clark 1932; Walker 1938). Aktuellere Studien untersuchten auch die präfrontalen Projektionen der restlichen thalamischen Kerne (Barbas et al. 1991) und schließen diese in die Definition des PFC mit ein (Goldman-Rakic et al. 1985). Bisher fehlt es allerdings an zusammenfassenden Netzwerkuntersuchungen.

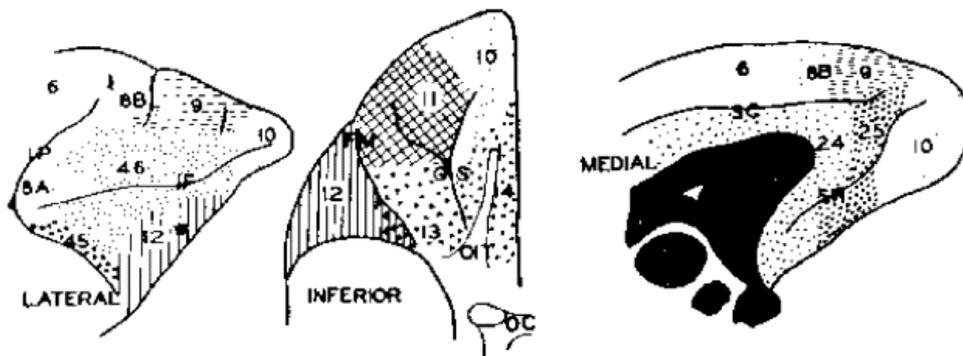


Abbildung 4: Der präfrontale Kortex in der Nomenklatur nach Walker (1940) in Ansichten von lateral, orbital und medial

Pathologische Veränderungen der thalamo-präfrontalen Projektionen wurden schon oft in Theorien über die Pathogenese der Schizophrenie einbezogen (Andreasen et al. 1997; Andreasen et al. 1998; Benes 2000; Franzen et al. 1975). Friston (1998) formulierte zur Ätiologie der Schizophrenie eine Diskonnektions-Hypothese, in der er sowohl eine entwicklungsbiologische („dysplastische“), als auch eine aktivitätsabhängige Störung der neuronalen Plastizität zu Grunde legt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die thalamo-präfrontalen Projektionsmuster analysiert und mit funktionellen Befunden in Bezug gesetzt und im Hinblick auf ihren Stellenwert bei Schizophrenie untersucht.

2 Datenerhebung

2.1 Einleitung

In der experimentellen Neuroanatomie existieren unterschiedliche Methoden, um Daten über die Verbindung zwischen verschiedenen Hirnstrukturen zu erhalten: (i) Studien der postläsionalen Degeneration („lesion studies“) von Faserbahnen (Walker 1938), (ii) die Strychnin-Neuronographie (Dusser de Barenne et al. 1938; Dusser de Barenne et al. 1939), (iii) Tracingexperimente (Vercelli et al. 2000; Wolf 1997) oder (iv) modernere Techniken wie die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (Basser et al. 1994; Burns et al. 2003).

Informationen zur strukturellen Konnektivität aus Läsionsstudien werden heute aufgrund methodischer Einschränkungen als wenig valide eingestuft, zum Beispiel wegen der problematischen Dosierbarkeit und der unkalkulierbaren Wirkung auf den Läsionsort durchziehende Nervenfasern.

Bei der Strychnin-Neuronographie wurde eine hochkonzentrierte Strychninlösung in umschriebene Kortexregionen appliziert. Die Blockade der dortigen inhibitorischen Glyzin- und GABA_A-Rezeptoren bewirkte eine lokale Disinhibition (Klee et al. 1992), die über einen Zeitraum von 15-30 min reversible und reproduzierbare epileptiforme elektrische Potenziale in weiteren kortikalen Regionen hervorrief (Dusser de Barenne et al. 1938). Die systematische Datensammlung aus diesen Studien hat bereits eine umfangreiche Übersicht zur funktionellen kortikalen Konnektivität geliefert (Stephan et al. 2000). Zur Untersuchung struktureller anatomischer Konnektivität ist die Strychnin-Neuronographie allerdings nicht valide genug (Kötter & Sommer 2000).

Mit der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (dMRT), einer vergleichsweise jungen Methode, ist erstmals eine *in vivo* Darstellung von Konnektivität auch beim Menschen möglich. Jedoch gelingt es mit dMRT bisher nur, große Faserbahnen, wie zum Beispiel den Fasciculus arcuatus oder uncinatus darzustellen (Basser et al. 1994; Burns et al. 2003; Parker et al. 2002). Darüber hinaus lässt das gegenwärtige Verfahren keine Unterscheidung zwischen Afferenzen und Efferenzen zu.

Die anatomischen Tracingexperimente stellen derzeit das zuverlässigste und am weitesten verbreitete Verfahren zur Analyse struktureller Konnektivität dar. Aufgrund der vergleichsweise einfach zu interpretierenden Ergebnisse, der guten Datenlage und der Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander wurden für die vorliegende Arbeit nur Daten aus anatomischen Tracingstudien verwendet. In diesen Studien werden Substanzen („Tracer“), die axonal transportiert werden, in bestimmte Hirnstrukturen injiziert und dann in mit dem Ausgangsareal verbundenen Regionen nachgewiesen. Dieser Nachweis kann über den optischen Nachweis des Tracers oder seiner Reaktionsprodukte, oder bei radioaktiv markierten Aminosäuren über den radioaktiven Zerfall geführt werden. Da der axonale Transport sowohl in Richtung auf die terminalen Synapsen (anterograd) als auch umgekehrt (retrograd) zurück zum Zellkern des Neurons gerichtet ist, können Tracer prinzipiell in diese beiden Richtungen transportiert werden. Richtungsselektive Tracersubstanzen werden ausschließlich in eine Richtung transportiert, z. B. der fluoreszierende Tracer „Diamidino yellow“ nur retrograd und radioaktiv markierte Aminosäuren nur anterograd. Mit ausschließlich retrograd transportierten Substanzen werden nur die Afferenzen und mit anterograd transportierten Tracern nur die Efferenzen des injizierten Ausgangsareals dargestellt. Weiterführende methodische Informationen finden sich in Köbbert et al. (2000) und Vercelli et al. (2000).

Neuroanatomische Tracingexperimente werden vor allem an Affen, Katzen und Ratten durchgeführt. Die unterschiedlichen Tierarten sind aufgrund evolutionärer Unterschiede der makroskopischen und mikrostrukturellen Gliederung des Gehirns nur bedingt vergleichbar. Für diese Dissertation wurden daher ausschließlich Ergebnisse aus Studien beim Makaken verwendet, einerseits wegen der zahlreichen, verfügbaren Konnektivitätsstudien aber auch wegen ihrer evolutionsgeschichtlichen Nähe zum Menschen, bei dem keine in vivo Analyse der mikrostrukturellen Konnektivität existiert. Aufgrund eines möglichen Einflusses von Reifungsprozessen wurden nur Daten von erwachsenen Tieren berücksichtigt.

Die einzelnen Tracingstudien sind oft auf spezielle (sub-) kortikale Regionen fokussiert und werden nur an einer begrenzten Zahl von Individuen durchgeführt. Für die Interpretation der Ergebnisse und den Vergleich mit den Resultaten anderer Studien werden objektive Hilfsmittel benötigt. Daher ist die systematische Sammlung und objektive Integration der publizierten Daten notwendig, um einen zusammenfassenden Überblick über alle bekannten Verbindungen zu erhalten.

2.2 Methoden

Die computergestützte Generierung der Konnektivitätsdaten verläuft in getrennten Einzelschritten. Am Anfang steht die systematische Repräsentation der publizierten Ergebnisse. Anschließend folgt die algorithmische Integration und die Transformation der Konnektivitätsdaten in beliebige Kartierungsschemata (vgl. Abb. 5).

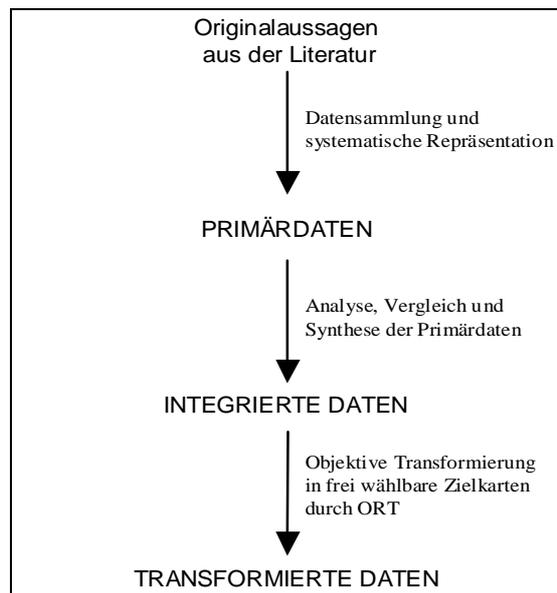


Abbildung 5: Ablauf der Datenrepräsentation, -integration und -transformation (nach Stephan et al. 2001)

2.2.1 Sammlung und Repräsentation der Konnektivitätsdaten

Die Konnektivitätsdaten wurden nach der systematischen und standardisierten Auswertung von Tracingstudien in der CoCoMac-Datenbank (Collation of Connectivity on the Macaque brain) gesammelt. Diese stellt die momentan umfangreichste Datenbank zerebraler Konnektivität bei Primaten dar. Datenbanktheoretisch handelt es sich um eine relationale Datenbank, deren Einträge in über hierarchische Relationen verknüpften Tabellen repräsentiert werden. Diese Tabellen können in drei Kategorien eingeteilt werden.

(1) Die bibliographischen Tabellen enthalten Informationen zu den Autoren, dem Publikationsjahr und der Publikationsart, sowie einer genauen Referenz und, falls vorhanden, einen Verweis auf den Eintrag in der PubMed-Datenbank. (2) Die Tabellen zur Hirnkartierung enthalten Informationen zur verwendeten Nomenklatur und zur Beziehung zwischen den BrainSites der verschiedenen Hirnkarten. (3) Die Tabellen zu den experimentellen Befunden enthalten detaillierte Informationen über die jeweiligen Experimente. Die genaue Repräsentation der methodischen Protokolle ermöglicht es, für spätere Analysen nur Daten zu berücksichtigen, die z. B. durch eine bestimmten Tracersubstanz oder ein bestimmtes histologisches Verfahren zur Arealabgrenzung erhoben wurden.

Aus Gründen größtmöglicher Transparenz und zur Minimierung der Beobachterabhängigkeit werden alle Daten in den Hirnkarten der Originalpublikation vorgehalten. Bei der Eingabe werden alle Aussagen mit Präzisions-Codes hinsichtlich der Genauigkeit ihrer Beschreibung in Text und Bild bewertet („precision of data description“ = PD-Codes). Diese PD-Codes machen aufgrund der beabsichtigten Wertungsfreiheit keine Angaben über die inhaltliche Korrektheit, sondern zur Darstellungsqualität. Detaillierte Beschreibungen dieser Konzepte und alle Kodierungsschemata wurden bereits publiziert (Stephan et al. 2001; Stephan et al. 2000) und sind unter www.CoCoMac.org (Kamper et al. 2002) verfügbar.

Daten zur Hirnkartierung

Anatomische Tracingstudien beschreiben ihre Ergebnisse nicht im dreidimensionalen Raum, sondern anhand von mikrostrukturell (z. B. Zytoarchitektonik, Enzymverteilung) oder funktionell (z. B. Elektrophysiologie) definierten Regionen. Diese koordinaten-unabhängigen Hirnstrukturen werden im Kortex klassischerweise als Areale oder Felder und im Subkortex als Kerne bzw. Nuklei bezeichnet. Im Rahmen der systematischen Datensammlung wird der einheitliche Begriff „BrainSite“ verwendet. Eine Gruppe solcher BrainSites, die in einer Publikation erwähnt wurde, wird als spezifische „Hirnkarte“ bezeichnet. Unterschiede in der Genauigkeit oder eine Inkongruenz zwischen verschiedenen Hirnkarten („Parzellierungsproblem“) können die Vergleichbarkeit und die zur Analyse notwendige Integration beeinträchtigen. Zur Lösung dieses Problems wurde die „Objektive Relationale Transformation“ (vgl. Abschnitt 2.1.3), ein computergestützter Algorithmus, entwickelt.

Voraussetzung für diese algorithmische Behandlung von Hirnkarten ist das Konzept der „Intermap Relations“ (Stephan et al. 2000). Es erlaubt, Konnektivitätsdaten aus unterschiedlichen und eventuell inkongruenten Hirnkarten miteinander zu vergleichen. Alle möglichen logischen Beziehungen zwischen zwei BrainSites können durch einen Kode („Relation Code“ = RC) repräsentiert werden (vgl. Abb. 6). Die zu vergleichenden BrainSites (A und B) können identisch sein (RC = „I“), A kann größer als B sein (RC = „L“), A kann ein Subareal von B sein (RC = „S“), die beiden Areale können überlappen (RC = „O“) und die beiden Areale können völlig disjunkt sein (RC = „D“, nicht abgebildet).



Abbildung 6: Kodierung möglicher Beziehungen („relation code“) zwischen zwei Hirnarealen (Stephan et al. 2000).

Experimentelle Daten

Die Anfärbung wird im injizierten Areal und nach axonalem Transport in den sogenannten „LabelledSites“ beschrieben. Die zugehörigen Detailinformationen werden in untereinander verknüpften Tabellen (Tab. 3) beschrieben

Methods	- Tracersubstanz und Injektionsmethode - Schichtdicke der histologischen Schnitte
Methods Animals	- Anzahl, Spezies, Alter, Gewicht und Geschlecht der Tiere
Injections	- Name der injizierten BrainSite - Hemisphäre (links oder rechts) - Ausdehnung der Injektion in der betroffenen BrainSite - Volumen und Konzentration der injizierten Substanz - Eventuelle zusätzlich von der Injektion betroffene BrainSites - Eventuelle methodische Probleme bei Injektion
Injections AffectedSites	- Name der zusätzlich betroffenen BrainSite mit Ausdehnung der Injektion in der zusätzlich betroffenen BrainSite
Injections Laminae	- Durch die Injektion betroffene Laminae
LabelledSites Data	- Name der angefärbten BrainSite und relative Anfärbungsstärke - Ausdehnung der Anfärbung in der betroffenen BrainSite
LabelledSites Descriptions	- Hemisphäre (ipsilateral, kontralateral) - Angefärbte Struktur (Neuronsoma, Terminal)
LabelledSites Data Laminae	- Laminäres Verteilungsmuster in einer angefärbten BrainSite
LabelledSites Data QD	- Quantitative Daten (QD): Neurone pro BrainSite oder Lamina mit absoluter Anzahl oder in Prozent

Tabelle 3: Inhalt der einzelnen Tabellen mit den enthaltenen Daten. In allen Tabellen existieren Felder für die genaue textuelle bzw. graphische Referenz und für ein Originalzitat

Neben den eigentlichen Verbindungsdaten werde Angaben über die Stärke der Verbindung („strength/density code“ = SC) und die Tracerausdehnung („extension code“ = EC) im injizierten und im resultierend angefärbten Areal nachgehalten. Für die spätere algorithmische Verwertung werden diese Daten klassifiziert. So wird der SC mit „0“ für nicht vorhandene, „1“ für schwache, „2“ für mittlere, „3“ für starke und „X“ für vorhandene Verbindungen ungenannter Verbindungsstärke und der EC (Abb. 7) mit „P“ für eine partielle, „C“ für eine komplette, „X“ für eine mindestens partielle und „N“ für nicht vorhandene Ausdehnung des markierten Feldes innerhalb der jeweiligen BrainSite repräsentiert. Der EC „N“ wird nur für untersuchte BrainSites ohne Label verwendet.

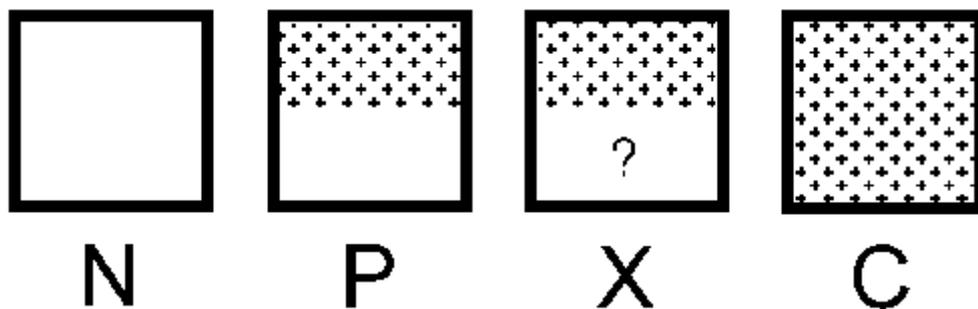


Abbildung 7: Kodierung des Ausmaßes der Markierung eines Areals („extension code“) (Stephan et al. 2000).

2.2.2 Integration und Transformation der Konnektivitätsdaten

Am Anfang der Datenintegration steht die benutzerdefinierte Datenauswahl anhand methodischer Kriterien. So können z. B. nur Studien an bestimmten Makakenspezies oder mit speziellen Tracingsubstanzen berücksichtigt werden. Redundante Daten werden, anhand der vergebenen PD-Codes zu einem konsistenten Datensatz zusammengefasst. Bei widersprüchlichen Informationen werden präziser beschriebene Informationen anhand des besseren PD-Codes ausgewählt.

Zum objektiven, reproduzierbaren Transfer der Verbindungsdaten in benutzerdefinierte Hirnkarten, ist es erforderlich, zwei wesentliche Probleme zu lösen. Einerseits werden die in der Literatur beschriebenen Hirnkarten häufig nur mit einer begrenzten Anzahl anderer Karten in Bezug gesetzt und die Relationen zu vielen anderen Karten nicht erwähnt („Problem unbekannter Relationen“). Es ist also notwendig, unbekannte Relationen aus bekannten abzuleiten. Außerdem werden die verschiedenen Ergebnisse in unterschiedlichen und zum Teil inkongruenten Hirnkarten beschrieben („Parzellierungsproblem“).

Die *Objektive Relationale Transformation* (ORT) (Stephan et al. 2000) ist eine koordinaten-unabhängige Lösung dieser beiden Probleme, da sie den objektiven Transfer der Konnektivitätsdaten zwischen verschiedenen Hirnkarten erlaubt. Es handelt sich dabei um eine algorithmische Methode zur effizienten, transparenten und reproduzierbaren Transformation von Konnektivitätsdaten in frei (flexibel) wählbare Zielkarten. Zur Ableitung unbekannter Relationen erzeugt die erste Komponente von ORT einen Übersetzungsgraphen, der möglichst viele Pfade zwischen den einzelnen BrainSites enthält. Grundlage für die Erstellung sind die vergebenen Relations-Kodes (vgl. Abschnitt 2.2.1) für die Beziehungen zwischen den BrainSites der einzelnen Hirnkarten. Den zweiten Schritt stellt die Übersetzung der Konnektivitätsdaten in die gewählte Zielkarte dar. Diese erfolgt anhand der einzelnen Pfade des erzeugten Übersetzungsgraphen. Bei der algorithmischen Transformation von Konnektivitätsdaten ist nicht nur ein Areal in Ausgangs- und Zielkarte zu beachten, sondern pro Karte sowohl ein sendendes Areal (SourceSite) als auch ein empfangendes Areal (TargetSite). Für beide muss eine Zielkarte bestimmt werden, in welche die Konnektivitätsdaten übersetzt werden sollen. Durch die Kombination der „Extension Codes“ (EC's) für Source- und TargetSite, sowie die Berücksichtigung der Richtung des axonalen Tracertransports resultiert ein „ProjectionCode“ (PrC), welcher die tatsächliche Verbindung zwischen zwei Arealen darstellt. Eine ausführliche Darstellung der mathematischen Details von ORT findet sich in Stephan et al. (2000). In den hier vorliegenden Analysen wurden die Verbindungsdaten aus CoCoMac für die thalamischen Kerngruppen in das Parzellierungsschema von Olszewski (1952) und für den PFC in die Hirnkarte nach Walker (1940) transformiert.

2.2.3 Darstellung der integrierten Konnektivitätsdaten

ORT liefert je nach Ausmaß der berechneten Hirnkarten verschiedenste Informationen über die Verbindungen der ausgewählten Areale. Dazu zählen die Injektionsstelle, die markierten Areale und die verwendete Tracersubstanz, sowie zusätzliche Detailinformationen über die Verbindungsstärken und das laminäre Muster der Verbindung. Diese komplexen Informationen erfordern eine intuitive und zusammenfassende Darstellung. Die Konnektivitätsmatrix (Tab. 4) ermöglicht eine solche kompakte Darstellung der Daten. Dabei handelt es sich um Tabellen, in denen die Ausgangsareale in den Zeilen (SourceSites: Efferenzen) und die Zielareale in den Spalten (TargetSites: Afferenzen) aufgetragen werden. An den jeweiligen Schnittpunkten kann die Stärke und Existenz einer Verbindung abgelesen werden. Dadurch bilden die Matrizen eine praktikable und übersichtliche Basis für weiterführende Analysen (Felleman et al. 1991; Kamper et al. 2002; Scannell et al. 1999; Young 1992; Young 1993).

Die Einträge in den erzeugten Konnektivitätsdaten haben non-metrischen Charakter, d.h. es gibt keine quantitative Information über die Anzahl von Axonen, die von einem Areal zum anderen Areal projizieren. Meistens besteht die Information nur aus einer groben und teilweise sehr subjektiven, semi-quantitativen Abschätzung über die Projektionsstärke (SC, siehe oben). Die zu analysierenden Ausgangsmatrizen enthalten daher im besten Fall ordinal skalierte Abschätzungen der Dichte (0,1,2,3). Die am weitesten verbreitete Art der Datenpräsentation beruht jedoch auf der binären Information, mit vorhandener (1) und nicht vorhandener (0) Verbindung.

2.3 Ergebnisse

Nach der Transformierung in die entsprechenden Zielkarten, Walker (1940) für den PFC und Olszewski (1952) für den Thalamus, resultierte eine Matrix (Tab. 4) mit 660 möglichen Verbindungen. Die Konnektivitätsmatrix war mit 409 Einträgen zu 61,9 % gefüllt. Von diesen Einträgen stellten 191 (46,6 %) existierende, fünf (1,2 %) starke und sieben (1,7 %) schwache Verbindungen dar. Für 226 (55,2 %) explizit untersuchte Verbindungen wurde kein Hinweis gefunden. Bei alleiniger Betrachtung der Projektionen aus den thalamischen Oberkernen ergibt sich eine mit 149 Einträgen zu 77,6% gefüllte Matrix.

	Area 10	Area 11	Area 12	Area 13	Area 14	Area 24	Area 25	Area 45	Area 46	Area 8A	Area 8B	Area 9
AN		X	X	0	X	X	X	0	X	0	0	0
AD		0	0		0	0	X	0	0	0		
AM		X	X	0	X	X	X	0	0	0	0	0
AV		0	0	0	0	0	X	0	X	0	0	0
MD	X	X	X	3	X	X	1	3	X	X	X	X
MDdc		X	X	0	X	X	0		X	X		
MDmc	0	X	X	3	X	0	0	2	X	1		1
MDmf		0	X	0	0		0		0	3		
MDpc		X	X	0	X	X	0	0	X	X		X
IL	0	X	X	0	X	X	X	0	X	X		
Cl		0	X	0	0		0		X	X		
Cn.Md		0	X	0	0		X		X	X		
Cs	0	X	0		X		X		0	0		
Csl		X	0		X	X	X		X	X		
Pcn		X	X	X	X		X	0	X	X		
Pf		X	X	X	X		X		X	0		
Pt												
Re		X	X		X	X	X		X	0		
Ro						0			0			
ML	0	X	X		X	X	X	0	X	X		
Al						0						
Cdc		X	X		X	0	X	0	0	X		
Clc		X	X		X	X	X	0	0	0		
Cif	0	X	X		X		X		X	X		
Cim	0		X		X		X		0	0		
Pa	0	X	X		X	X	X		0	0		
Pac		X	X		X		X		0	0		
Pul	X	X	X	1	X	1	X	X	X	X	0	X
Pul.i	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X		0
Pul.l	0	0	0	0	0	0	0	X	X	X	0	0
Pul.m	X	X	X	X	X	1	X	X	3	X		X
Pul.o	0	0	0	0	0		0	0	0			
Li	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X		X
SG	X	0	X		0	0	X	0	X	X		X
LD		0	0		0		0		0	0		
LP	0	0	0	0	0	0	0	0	X	X		0
VA		X	X	X	X	0	X	X	X	X		
VAmc		X	X		X	0	X	X	X	0		
VApC		0	0	0	0			X	0			
VL		X	X	0	X		X	X	X	X		
VLc		0	0	0	0		0	0	0	0		
VLm		0	0		X		0		0	X		
VLo		0	0	0	0		0	X	0	0		
VLps		0			0				0			
X			X		X		X	X	1	X		
VP		0	0	0	0		0	0	0	0		
VPI		0	0	0	0		0	0	0	0		
VPL		0	0	0	0		0	0	0			
VPLc		0	0	0	0		0	0	0			
VPLo		0	0	0	0		0	0	0			
VPM		0	0		0		0	0	0	0		
VPMpc		0	0		0		0		0	0		
GL												
GM	X	0	0	0	0	0	0	0	0	X		0
R		0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Tabelle 4: Matrix der thalamo-präfrontalen Projektionen, die Verbindungsstärken sind durch 0 (nicht vorhanden), 1 (schwach), 2 (durchschnittlich) und 3 (stark) dargestellt. Die Projektionen der einzelnen Unterkerne (weiß hinterlegte Zeilen) sind denen der jeweiligen Oberkerne (grau hinterlegt) zugeordnet.

Die resultierende Konnektivitätsmatrix zeigte die prominenten Projektionen von MD als Teil eines dichten Projektionsmusters zum PFC. Zusätzliche Quellen zahlreicher Projektionen waren das Pulvinar (Pul), der Nucleus limitans (Li) sowie mit etwas geringer Verbindungszahl die intralaminären- (IL) und Mittellinienkerne (ML). Interessanterweise besaßen die Subkerne der einzelnen Kerngebiete sehr unterschiedliche Projektionsmuster (Tab. 4). Unter den Unterkernen von MD zeigte der magnozellularer Teil erwartungsgemäß die ausgeprägtesten und MDmf die geringsten Projektionen. Weitere deutliche thalamische Efferenzen kamen aus dem anterioren Kernkomplex (AN), dem Nucleus ventralis anterior (VA), dem Nucleus ventralis lateralis (VL) und der Area X (X) sowie dem Nucleus suprageniculatus (SG). Bei den Unterkernen des Nucleus ventralis posterior (VPI, VPL und VPM) und des Nucleus geniculatus (GL, GM) handelte es sich überwiegend um klassische Relaiskerne, die bis auf den medialen Unterkern des Nucleus geniculatus (GM) keine präfrontalen Efferenzen aufwiesen.

2.4 Diskussion

Die errechnete Konnektivitätsmatrix (Tab. 4) zeigte die derzeit ausführlichste Darstellung thalamo-präfrontaler Verbindungen. Die ausgeprägten Projektionen der unspezifischen, der limbischen und der intralaminären Kerngebiete sowie der Mittellinienkerne (MD, Pul, AN, IL und ML) waren deutlich zu erkennen. Interessanterweise projizierte auch der Nucleus limitans (Li), über dessen Funktion bisher nur wenig bekannt ist, massiv zum präfrontalen Kortex.

Kritische Wertung

Die Repräsentation von Konnektivitätsdaten in CoCoMac war ursprünglich auf kortikale Regionen ausgerichtet. Zur Sammlung der thalamo-kortikalen Verbindungsdaten waren, z. B. bei der Repräsentation der Tracerausdehnung, Modifikationen notwendig. Im Kortex wird die Tracerausdehnung in der Regel durch eine zweidimensionale Aufsicht dargestellt. Im Subkortex hingegen erfolgt die Darstellung der dreidimensionalen Struktur fast ausschließlich in Form von Schnittebenen durch den angefärbten Hirnkern. Diese Schnitte zeigen dabei häufig nur exemplarische Anschnitte des untersuchten Kerngebietes. Selbst wenn alle gezeigten Schnittebenen einen komplett markierten Kern zeigen, könnten dazwischen Regionen mit fehlender oder nur partieller Markierung liegen. Genauso können in einem nur partiell angefärbten Kern, bei entsprechender Schnittführung, Anschnitte mit komplettem Label entstehen. Informationen zur Tracerausdehnung aus abgebildeten Hirnschnitten werden daher nur dann verwendet und mit einem entsprechenden Präzisionskode (PDC) gekennzeichnet, wenn keine Informationen im Text gegeben werden.

In kleinen thalamischen Unterkernen finden sich aufgrund der geringen Größe und der schwierigen Erreichbarkeit seltener methodisch einwandfreie Injektionen. Dies führt dazu, dass weniger Daten zu diesen Regionen publiziert werden. Weiterhin halten Daten mit überlappenden Injektionen oder einer Beteiligung der weißen Substanz nicht den strikten Datenintegrationskriterien von ORT stand und erscheinen somit nicht in der Konnektivitätsmatrix. Neben methodischen Problemen führt eine Schwerpunktsetzung in vielen Publikationen zu fehlenden Informationen. Viele Publikationen sind nur auf die prägnant angefärbten thalamischen Regionen fokussiert und erwähnen nicht die Gesamtheit aller thalamischen Unterkerne. Außerdem untersucht keine Studie die präfrontalen Projektionen aus dem Metathalamus oder den ventralen Relaiskernen. Die vorhandenen Informationen zu diesen Kernen stammen hauptsächlich aus Artikeln mit anderem Fokus (z. B. MD oder Pul.m), die aber zusätzliche Aussagen über diese anderen Kerne machen. Eine Komplettierung der Informationen zu den thalamo-präfrontalen Projektionen würde nur die explizite Untersuchung dieser Bereiche darstellen. Die hier vorgestellte systematische Datensammlung hilft – im Hinblick auf präfrontale Projektionen – schlecht untersuchte thalamische Regionen, wie etwa den Nucleus geniculatus lateralis (GL), aufzudecken.

Andere Untersuchungen thalamo-präfrontaler Projektionen

In der Vergangenheit wurden die Projektionen von MD zur Definition des präfrontalen Kortex herangezogen und von Rose und Woolsey (1948) als exklusives Zielgebiet der Efferenzen von MD definiert. Aktuellere Tracingstudien schließen in diese Definition die Gesamtheit der thalamo-präfrontalen Eingänge ein (Barbas et al. 1991; Goldman-Rakic et al. 1985). Diese wurden aber immer an einer begrenzten Zahl von Individuen durchgeführt. Es existiert momentan noch keine integrierende Übersichtsarbeit zu den thalamo-kortikalen Projektionen beim Affen.

Bisherige Übersichtsarbeiten, wie z. B. die Arbeit von Scannell und Kollegen (1999) in der Katze, waren auf die subjektive Interpretation von verschiedenen Parzellierungen bei der Zusammentragung der publizierten Daten angewiesen. Erstmals wurde im Rahmen dieser Dissertation eine algorithmische Methode zur Integration der thalamo-kortikalen Projektionen eingesetzt. Zusätzlich können die errechneten Daten flexibel und objektiv in beliebige Parzellierungsschemata transferiert werden. Scannell et al. haben bei ihrer Betrachtung des Gesamtkortex eine wesentlich gröbere Unterteilung des PFC der Katze in nur drei Areale (lateral, dorsomedial und infralimbisch) vorgenommen, die bei Primaten keine ausreichende Differenzierung bietet.

Für MD zeigten Barbas et al. (1991) in ihren ausführlichen Tracingexperimenten für den kleinzelligen Unterkern (MDpc) hauptsächlich Projektionen zu dorso-lateralen Zielarealen (Area 46, Area 8). Der großzellige Unterkern (MDmc) erreichte, gemeinsam mit einer Vielzahl anderer Unterkerne (u.a. aus IL und AN), eher orbito-medial gelegene Areale. Die Daten der integrierenden Untersuchung zeigten aber für MDpc und MDmc Projektionen sowohl zu orbito-medialen als auch dorso-lateralen PFC. Zum genaueren Vergleich und zur Analyse der komplexen Projektionmuster wurden im Folgenden zwei unabhängige multivariate statistische Methoden angewandt.

3 Multivariate Analysen

3.1 Methoden

Die erzeugten Konnektivitätsmatrizen wurden mit zwei unabhängigen multivariaten Verfahren, der Nicht-metrischen Multidimensionalen Skalierung (NMDS) und der Hierarchischen Clusteranalyse (HCA), untersucht. Beide Analysemethoden sind in SYSTAT 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) implementiert und wurden an einem PC mit dem Windows 2000 Betriebssystem durchgeführt.

Ausgehend von der resultierenden Konnektivitätsmatrix wurden die präfrontalen Efferenzen der einzelnen thalamischen Ober- und Unterkerne untersucht. Für die multivariaten Statistiken der graduierten Matrizen wurde für existierende Verbindungen unbekannter Stärke (X) eine mittlere Verbindungsstärke (2) angenommen und für die Analyse der binären Matrizen wurden alle Verbindung bekannter und unbekannter Stärke auf einen einheitlichen Wert (1) gesetzt. Wie bei zuvor beschriebenen Analysen (Scannell et al. 1999; Young 1992) wurden fehlende Werte jeweils als nicht-existente Verbindungen angesehen (0). Die zu analysierenden Spaltenvektoren wurden durch eine vorhergehende Korrelation auf Werte zwischen -1 und 1 normiert. Mit Hilfe binärer Ausgangsmatrizen lassen sich Unterschiede zwischen Kerngebieten mit zahlreichen und solchen mit geringeren präfrontalen Efferenzen, sowie Unterschiede in den kortikalen Zielarealen untersuchen. Die graduierten Matrizen erlauben zusätzlich Aussagen über Muster in den Projektionsstärken der einzelnen Kerne. Die binären Ausgangsmatrizen wurden nach dem „simple matching“ Algorithmus korreliert. Für die Ordinaldaten der graduierten Matrizen wurde der Korrelationskoeffizient nach „Spearman“ (vgl. Gleichung 1) verwendet.

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

Gleichung 1: Mathematische Darstellung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman

3.1.1 Nicht-metrische Multidimensionale Skalierung (NMDS)

Zur Analyse mittels Multidimensionaler Skalierung werden Ähnlichkeiten zwischen zwei Objekten in Form des sogenannten Proximitätswertes (P) angegeben. Objekte mit ähnlichen zu untersuchenden Parametern lagern sich dabei zu Gruppen im hochdimensionalen Raum zusammen. Mit Hilfe der Multidimensionalen Skalierung (MDS) werden die zu analysierenden Objekte entsprechend ihrer Ähnlichkeiten in einem Raum möglichst kleiner Dimension abgebildet. Dabei werden mit dem Ziel einer intuitiven Visualisierung Räume mit maximal drei Dimensionen angestrebt.

Die einfachste Form ist die absolute oder metrische MDS, hierbei entspricht der Proximitätswert genau der umgekehrten Distanz zwischen den zu vergleichenden Objekten wie z. B. den Abständen zwischen allen deutschen Großstädten. Als resultierendes MDS Diagramm würde eine maßstabsgetreue Karte Deutschlands entstehen (Backhaus et al. 1996).

Im Gegensatz dazu wird bei der Nichtmetrischen MDS (NMDS) eine ordnungserhaltende Transformation der Proximitäten verwendet. In der resultierenden Abbildung wird nur die Abstandsreihenfolge der Objekte dargestellt. Bei der Untersuchung der Abstände zwischen den deutschen Städten würde ein NMDS Diagramm entstehen in dem die Rangfolge der Abstände erhalten wäre, der Abstand aber nicht proportional zu den absoluten Werten wäre.

Aufgrund der niedrig dimensionalen Abbildung resultiert die Gruppierung im NMDS meistens nicht in einer perfekten Lösung, sondern nur in einer approximativen Konfiguration. Um dieser Ungenauigkeit Rechnung zu tragen, wurde ein Fehlermaß definiert. Dieses Fehlermaß kann für jedes Objektpaar angegeben werden. Es stellt die quadrierte Differenz zwischen dem tatsächlichen Abstand in der Konfiguration (d) und der optimalen Funktion der Proximitätswerte im niedrig dimensionalen Raum (δ) dar. Der Gesamtfehler einer NMDS-Lösung ergibt sich dann aus der Summe aller einzelnen Fehler. Aufgrund der Maßstabsabhängigkeit dieses Gesamtfehlers erfolgt eine Normierung, indem der Fehlerwert durch die Summe aller quadrierten Distanzen geteilt wird und anschließend die Wurzel gezogen wird. Das erhaltene Fehlermaß ist der sogenannte Stresskoeffizient (=Stress) einer NMDS-Konfiguration (vgl. Gleichung 2).

$$Stress = \sqrt{\frac{\sum_{ij} (d_{ij} - \delta_{ij})^2}{\sum_{ij} d_{ij}^2}}$$

Gleichung 2: Mathematische Formel zur Errechnung des Stresskoeffizienten einer NMDS Analyse (nach Kruskal 1964): d = tatsächliche Distanz in der errechneten Konfiguration; δ = optimale Funktion der Proximitätswerte

Bei einer perfekten Lösung, für die gelten muss ($d_{ij} = \delta_{ij}$) ist der Stress gleich null. Dadurch stellt der Stress ein deskriptives Maß für die Anpassungsgüte der Skalierung in einen niedriger-dimensionalen Raum dar. Ein Stress von 0.1 wird als ausreichend, einen Stress von 0.05 als gut und einen Stress von 0.025 als exzellent betrachtet (Backhaus et al. 1996; Burns et al. 2000). Die anschließende Interpretation der jeweiligen NMDS Diagramme setzt eine genaue Sachkenntnis und die Berücksichtigung der zugrundeliegenden Datenqualität sowie der verwendeten Parameter voraus (Backhaus et al. 1996; Borg et al. 1997).

Im Hinblick auf Konnektivitätsdaten können die Ähnlichkeiten zwischen den Projektionsmustern als räumliche Beziehungen der enthaltenen Hirnareale in einem höher-dimensionalen Raum angesehen werden (Kötter & Stephan 2003). Areale mit ähnlichen Verbindungsmustern liegen hierbei näher zusammen als solche mit unterschiedlichen Verbindungsmustern. Durch Reduktion der Dimensionalität kann damit die konnektionale Topologie der Hirnareale veranschaulicht werden (Young 1992).

3.1.2 Hierarchische Clusteranalyse (HCA)

Die hierarchische Clusteranalyse bildet Cluster von Objekten, die als Bäume (Dendrogramme) dargestellt werden. Die zu untersuchenden Objekte werden über Merkmalsvektoren erfasst. Über diese können gleichartige Objekte zu Clustern zusammengefasst werden. Die Objekte innerhalb einer Gruppe sollen möglichst homogen, die einzelnen Cluster dagegen möglichst unterscheidbar sein. Zu Beginn der Analyse bildet jedes Areal einen eigenen Cluster. Nach Berechnung der Distanzen zwischen allen Arealen werden die zwei Areale mit der kleinsten Distanz fusioniert und der Prozess wiederholt, bis alle Areale zu einem Cluster verschmolzen sind. Dadurch entstehen bei der HCA Dendrogramme von hierarchischen Clustern, deren Hierarchien durch sukzessive Vereinigung von Objekten, entsprechend ihrer Ähnlichkeit, geformt werden. An jedem Punkt des Clusterbaumes können die einzelnen Objekte genau einem Cluster zugeordnet werden.

Für die Fusion von Clustern wurde in den hier vorliegenden Analysen die „complete linkage“ Methode verwendet. Bei diesem Algorithmus wird aus zwei zu verbindenden Clustern das jeweils unterschiedlichste Objektpaar benutzt, um die Distanz zwischen den beiden Clustern zu errechnen. Die Distanz wurde unter Verwendung euklidischer Metrik (d.h. die Wurzel der Summer der mittleren quadrierten Distanzen) errechnet.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Analyse der thalamischen Kerngebiete

3.2.1.1 Thalamische Oberkerne

Die thalamischen Oberkerne werden in den multivariaten Analysemethoden in zwei Hauptgruppen gegliedert. In den NMDS Analysen der binären Matrix (Abb. 8) gruppieren sich die thalamischen Oberkerne mit besonders zahlreichen präfrontalen Efferenzen (MD, Pul, Li) zusammen mit differenzierter projizierenden Kernen (AN, IL, ML, VA, VL und Area X). Diese Kerngruppen stehen einer Gruppe mit geringeren (GM, LP) und fehlenden Efferenzen (GL, LD, R, VP) zum PFC gegenüber, wobei der Nucleus suprageniculatus (SG) eine auffällige Sonderstellung einnimmt.

Interessanterweise liegen AN, Area X und SG, mit jeweils sechs präfrontalen Projektionen, in Dimension 1 ungefähr auf einer Ebene mit IL, ML und VL, mit jeweils sieben präfrontalen Efferenzen. Während in der zweiten Dimension ein deutlicher Unterschied zwischen AN und SG vorliegt. Dieser kommt durch die unterschiedlichen Projektionsmuster zustande. Von den jeweils sechs Projektionen sind beiden Kernen die Verbindungen zur Area 12, 25 und 46 gemeinsam. Die restlichen drei Efferenzen von AN liegen mit Area 11, 14 und 24 alle im orbito-medialen Bereich des PFC. Die Zielareale von SG liegen mit Area 8A und 9 überwiegend im dorso-lateralen PFC und mit Area 10 im Bereich des Frontalpols. Im unteren Bereich der Anordnung bilden Li und SG zusammen mit GM eine Achse, wobei GM und Li den supragenikulären Nucleus (SG) flankieren. Am rechten Ende bildet Li eine Gruppe mit den assoziativen Kerngruppen (MD und Pul). Während GM im linken Bereich in der Nähe der typischen thalamischen Relaiskerne liegt, sich von diesen aber durch seine zwei präfrontalen Projektionen zu Area 8A und 10 abgrenzt.

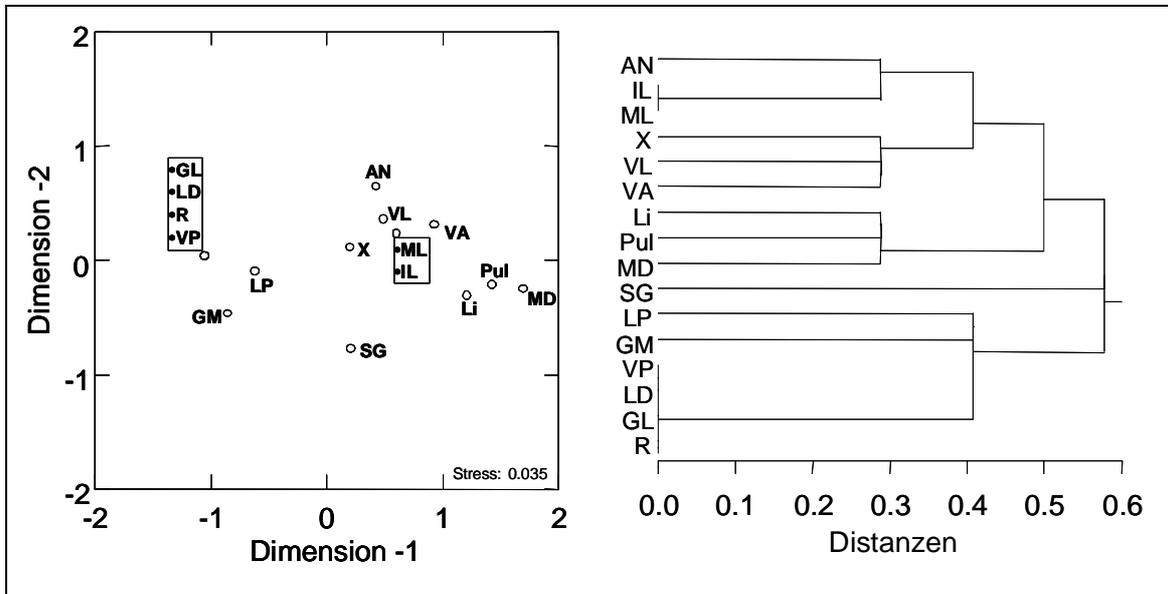


Abbildung 8: Analyse der thalamischen Oberkerne im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der binären Ausgangsmatrix

Die HCA der binären Matrix (Abb. 8) bestätigt die grobe Einteilung der thalamischen Kerngebiete. Auch hier lässt sich ein Cluster von Kerngebieten mit zahlreichen präfrontalen Projektionen von einem Cluster mit geringeren (GM, LP) und fehlenden Efferenzen (GL, LD, R, VP) unterscheiden. Erneut lässt sich SG keinem dieser Cluster zuordnen, sondern unterscheidet sich deutlich sowohl von den Kernen mit umfangreichen als auch von denen mit geringeren präfrontalen Efferenzen. Innerhalb des Clusters mit deutlichen präfrontalen Projektionen entstehen drei Untergruppen von jeweils drei Kernen. Der erste Subcluster wird gebildet von MD, Pul und Li, den Kernen mit den ausgeprägtesten thalamo-präfrontalen Projektionen. Unter diesen projiziert MD zu allen Arealen des PFC, Pul fehlt nur die Projektion zu Area 8B und Li projiziert zu allen präfrontalen Arealen mit Ausnahme von Area 45 und 8B. Gemeinsames Merkmal der thalamischen Kerngebiete in den beiden weiteren Subclustern ist die fehlende Verbindung zu Area 10, 9 und 8B. Im zweiten Subcluster liegen AN, IL und ML, hierunter zeigen IL und ML aufgrund ihrer identischen Projektionsmuster – wie schon im NMDS – überhaupt keine Unterschiede. Alle drei Kerne unterscheiden sich von den beiden anderen Subclustern durch ihre Projektionen zur Area 24 und die fehlende Efferenz zur Area 45. Charakteristisch für die Kerngebiete des dritten Subclusters (VA, VL und Area X) ist die fehlende Projektion zur Area 24.

Unter Verwendung der graduierten Ausgangsmatrix entsteht im NMDS eine etwas andere Anordnung (Abb. 9). Neben der alleinigen Existenz einer Verbindung hat bei einer graduierten Ausgangsmatrix auch die Verbindungsstärke einen Einfluss auf die Gruppierung. So liegen die Kerne mit zahlreichen Verbindungen zum PFC (MD, Li, Pul) aufgrund ihrer unterschiedlichen Projektionsstärken (Tab. 4) deutlich voneinander getrennt. Allerdings gruppieren sich AN, IL und ML – wie in der HCA der binären Matrix – erneut zusammen, und VA, VL und Area X bilden wieder eine Gruppe, da für keinen dieser Kerne die Verbindungsstärke definiert war. Dementsprechend hat bei diesen Kernen die Verwendung einer graduierten Ausgangsmatrix, genau wie für Kerne ohne präfrontale Verbindungen, keinen Einfluss auf die Gruppierung. Die HCA der graduierten Ausgangsmatrix bestätigt das Auseinanderbrechen des Clusters aus MD, Pul und Li, während auch hier die restlichen Cluster erneut zur Darstellung kommen.

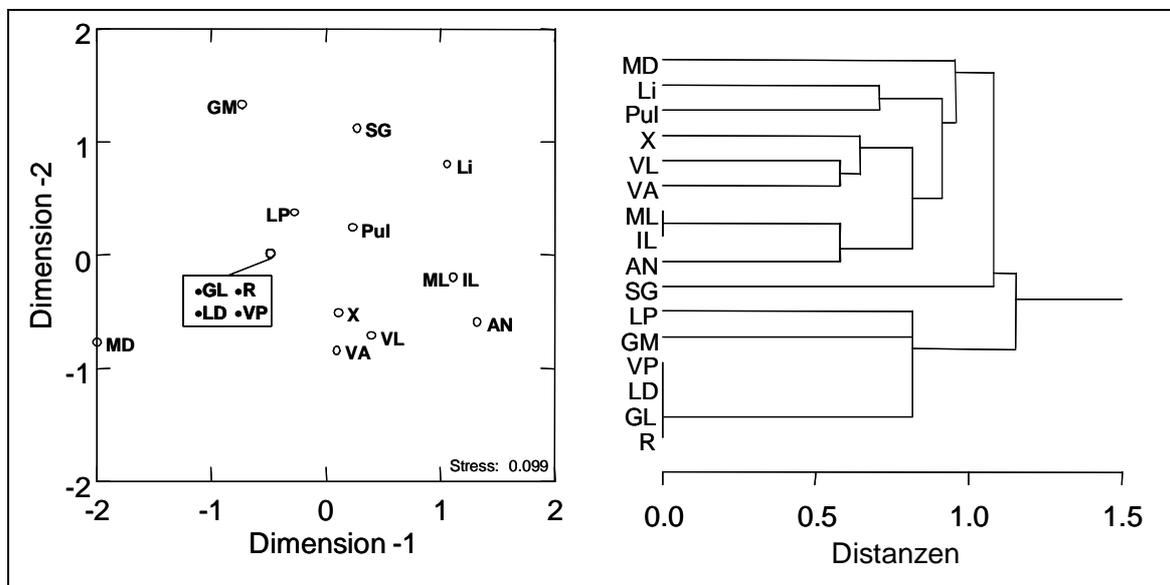


Abbildung 9: Analyse der thalamischen Oberkerne im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der graduierten Ausgangsmatrix

3.2.1.2 Thalamische Unterkerne

Bei der Analyse aller thalamischen Unterkerne zeigte sich auch eine deutliche Gliederung in Kerne mit zahlreichen präfrontalen Efferenzen und solche mit wenigen oder fehlenden Projektionen. Die enorme Datenmenge ist nur durch eine Gliederung der Matrix nach inhaltlichen Kriterien einer übersichtlichen Analyse zugänglich. Dazu wurden im Folgenden einzelne thalamische Unterkerne mit der beschriebenen Gruppierung der thalamischen Oberkerne in Bezug gesetzt.

Nuclei anteriores (AN), Nucleus mediodorsalis (MD) und Pulvinar (Pul)

Im NMDS verteilen sich die Unterkerne von MD sowie des pulvinären und anterioren Kernkomplexes zwischen den übrigen thalamischen Kerngebieten (Abb. 10). So gruppieren sich die Unterkerne von MD hauptsächlich um die Kerne mit zahlreichen Projektionen zum PFC. Der magnozellularäre Anteil (MDmc) ist in der weiteren Nachbarschaft von VA zu finden. Beiden ist die fehlende Verbindung zur Area 24 gemeinsam, während MDpc und MDdc die intralaminären (IL) sowie die Mittellinienkerne (ML) flankieren.

Außerdem ist deutlich zu erkennen, dass der mediale Anteil des Pulvinars (Pul.m) und mediale Unterkern der anterioren Kerngruppe (AM) alleine für die prominenten Projektionen ihrer Oberkerne zum PFC verantwortlich sind. Pul.m platziert sich genau mit dem pulvinären Oberkern (Pul) zusammen und AM liegt in direkter Nachbarschaft von AN, dem Oberkern des anterioren Kernkomplexes. Als einziger Unterkern von MD ist der multifforme Unterkern (MDmf) nicht in der Umgebung der Kerne mit zahlreichen präfrontalen Efferenzen zu finden, sondern platziert sich zusammen mit Pul.l und Pul.i zwischen AD, AV, GM und LP, den Kernen mit wenigen Efferenzen. Der orale Unterkern des Pulvinars (Pul.o) bildet zusammen mit GL, LD, R und VP die Gruppe ohne präfrontale Efferenzen.

Bei der HCA (Abb. 10) entsteht, wie bei der alleinigen Betrachtung der Oberkerne, wieder ein Cluster aus drei Subclustern mit zahlreichen präfrontalen Efferenzen sowie ein Cluster aus Kerngebieten mit geringen präfrontalen Efferenzen. Pul.m fällt in den bekannten Subcluster aus MD, Pul und Li, während der Subcluster aus AN, IL und ML um MDpc, MDdc und AM erweitert ist. Der dritte Subcluster aus VA, VL und Area X kommt unverändert zur Darstellung.

In dem Cluster mit wenigen thalamo-präfrontalen Projektionen bilden Pul.i und Pul.l zusammen mit LP einen Subcluster aufgrund ihrer gemeinsamen Efferenzen zu den dorsolateralen Arealen 8A und 46, wobei Pul.l sich wegen seiner Projektion zur Area 45 leicht von den beiden anderen Kernen abgrenzt. Gemeinsamkeit der präfrontalen Zielareale ist die Lage im lateralen PFC (vgl. Abb. 4). In beiden Analysemethoden bestätigte sich die Sonderstellung von SG.

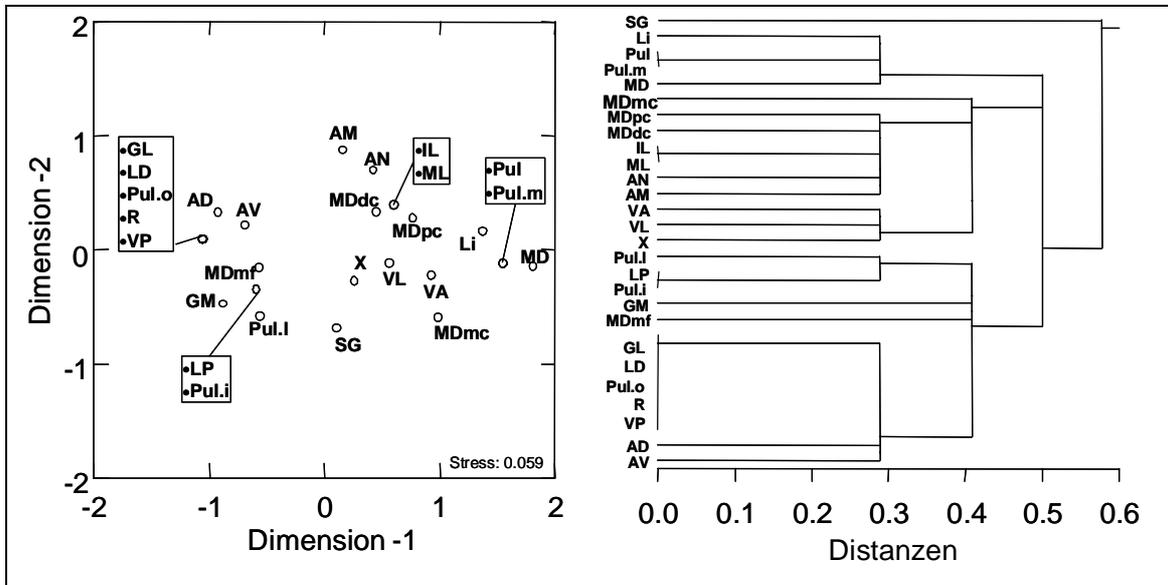


Abbildung 10: Analyse der Unterkerne von MD und Pul im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der binären Ausgangsmatrix

Intralaminäre (IL) und Mittellinienkerne (ML)

Die Analyse der Unterkerne aus den intralaminären und den Mittellinienkernen zeigt im NMDS (Abb. 11) die Kumulation der meisten Unterkerne um ihre beiden Oberkerne. Außerhalb dieser Gruppe liegen, neben einigen Unterkerne mit fehlenden präfrontalen Efferenzen (Al, Cld, Pt, Ro, Sf), nur Cn.Md und Cl. Diese platzieren sich im NMDS zwischen den Kerngruppen mit zahlreichen und denen mit geringen bzw. fehlenden Efferenzen und lassen sich keiner der Gruppierung zuordnen.

Auch in der HCA (Abb. 11) nehmen Cn.Md und Cl eine exponierte Stellung ein. Dabei gliedert sich Cn.MD allerdings dem Cluster mit zahlreichen Efferenzen an, während Cl in den Cluster mit wenigen Efferenzen fällt und dort zusammen mit LP einen neuen Subcluster bildet. Die Sonderstellung dieser beiden Kerne entsteht durch ihre fehlende Projektion zur Area 11 und Area 14. Alle anderen Unterkerne von IL und ML mit präfrontalen Projektionen sind nämlich mit diesen beiden Arealen verbunden. Untereinander unterscheiden sich die Kerne nur in der fehlenden Projektion von Cl zur Area 25.

Des Weiteren lassen sich in der HCA innerhalb des Clusters aus Kerngebieten mit zahlreichen präfrontalen Efferenzen einige Untergruppen abgrenzen. Der Subcluster aus MD, Pul und Li kommt wie in der Untersuchung der thalamischen Oberkerne zur Darstellung. Die Unterkerne von IL und ML verteilen sich sowohl um den Subcluster ihrer Oberkerne (IL und ML) mit AN, als auch um den Subcluster aus VA, VL und X. Interessanterweise verschwimmen dadurch die Grenzen zwischen diesen beiden Subclustern.

Die Unterkerne mit fehlenden Efferenzen fallen im NMDS und HCA in die vorbeschriebene Gruppe (GL, LD, R, VP). Bei ihnen handelt es sich um sehr kleine Kerne, deren Konnektivität nur selten untersucht wurde, was auch an der geringen Anzahl von Einträgen in der Konnektivitätsmatrix (Tab. 4) zu erkennen ist.

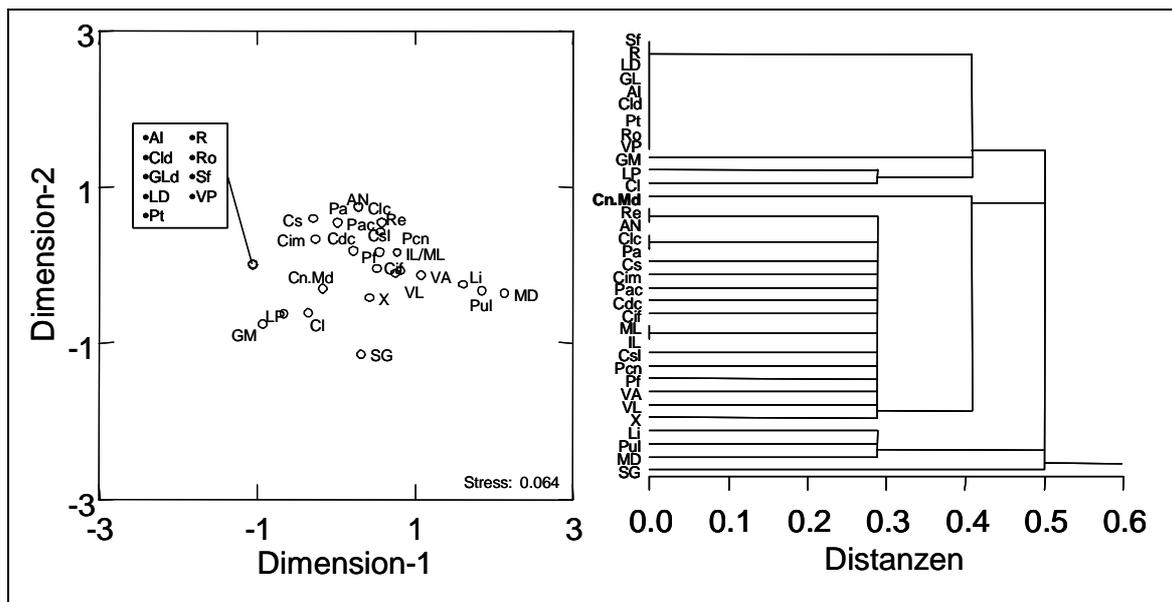


Abbildung 11: Analyse der Unterkerne von IL und ML im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der binären Ausgangsmatrix

Nucleus ventralis anterior (VA) und lateralis (VL)

Bei der Analyse der Unterkerne des Nucleus ventralis anterior (VA) und des Nucleus ventralis lateralis (VL) zeigt sich neben den bekannten Gruppierungen der thalamischen Kerne eine deutliche Differenzierung ihrer Unterkerne anhand ihrer präfrontalen Projektionen sowohl im NMDS als auch in der HCA (Abb. 12).

Im NMDS platziert sich VAmc als einziger Unterkerne in der Gruppe mit deutlichen präfrontalen Projektionen. In der Gruppe der schwach bis gar nicht projizierenden Kerngebiete platzieren sich VLc und VLps zusammen mit den Kernen ohne Efferenzen zum präfrontalen Kortex (GL, LD, R, VP). In enger Nachbarschaft liegen VApc und VLo, beiden ist die ausschließliche Projektion zur Area 45 gemeinsam. Der mediale Unterkerne (VLm) bildet zusammen mit GM und LP eine weitere aber wesentlich heterogenere Untergruppe. Diese drei Kerne projizieren alle zur Area 8A, aber jeder hat zusätzlich ein eigenes Zielareal, und zwar sendet GM Efferenzen zu Area 10, LP zu Area 46 und VLm zu Area 14.

In der HCA ist die Gruppierung innerhalb der Gruppe mit zahlreichen Efferenzen zum PFC noch deutlicher. Es entsteht der bekannte Subcluster aus VA, VL und Area X. Dieser wird durch den magnozellularen Unterkerne von VA (VAmc) erweitert, der eine deutliche Ähnlichkeit mit seinem Oberkerne zeigt. Die anderen beiden Subcluster aus MD, Pul und Li sowie IL, ML und AN kommen wieder deutlich zur Darstellung. Konstant mit den vorhergehenden Analysen lässt sich SG sowohl im NMDS als auch in der HCA keiner der beiden großen Gruppen zuordnen.

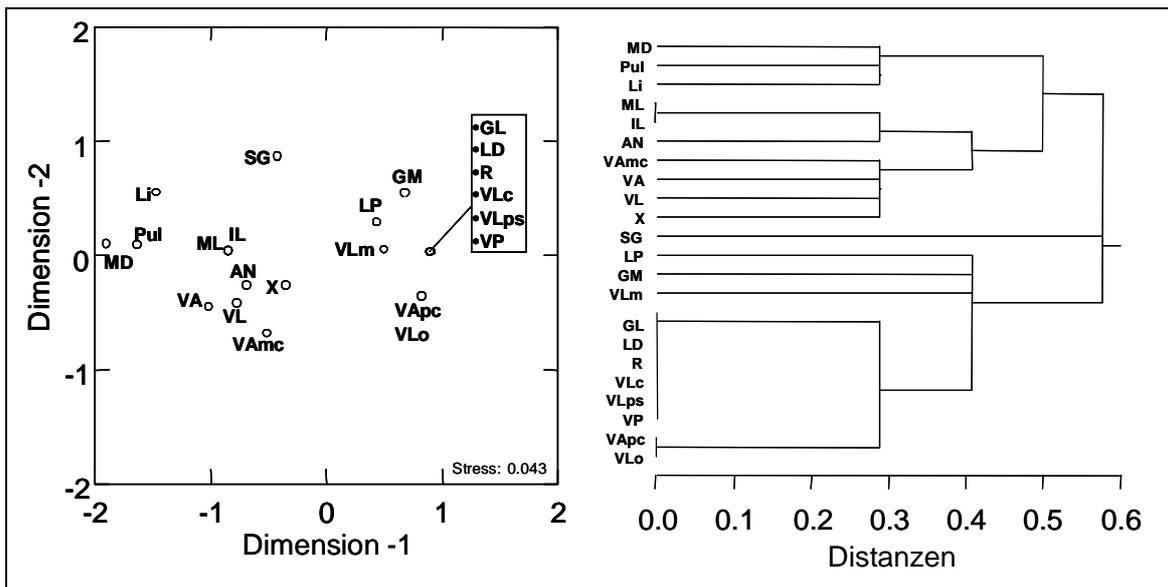


Abbildung 12: Analyse der Unterkerne von VA und VL im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der binären Ausgangsmatrix

3.2.2 Analyse der präfrontalen Areale

Bei der Betrachtung der Spalten in der Konnektivitätsmatrix (Tab. 4) können Ähnlichkeiten in den Eingängen der präfrontalen Areale analysiert werden. Im Folgenden wurden die Eingänge aus den Oberkernen und aus den gesamten thalamischen Unterkernen durchgeführt.

Afferenzen der thalamischen Oberkerne

Die statistischen Analysen der thalamo-präfrontalen Projektionen aus den Oberkernen (Abb. 13), erzeugt im NMDS eine Gliederung der präfrontalen Areale in die folgenden zwei Gruppen: (i) Area 11, 12, 14, 25, 46 und 8A und (ii) 8B, 9, 10, 13 und 45. Dazwischen nimmt Area 24 eine Sonderstellung ein. Die erste Gruppe besteht aus Arealen mit zahlreichen und die zweite Gruppe aus Arealen mit einer geringeren Anzahl an thalamischen Eingängen.

Innerhalb der Gruppe mit zahlreichen Verbindungen haben Area 12 und 25 identische Eingänge aus den stark projizierenden und motorischen thalamischen Oberkernen. Gemeinsames Kriterium von Area 11 und 14 sind die Eingänge der stark projizierenden Kerne (AN, MD, IL, ML, Pul und Li) und die Projektionen aus den motorischen Kernen (VA, VL), sowie die fehlende Verbindung mit dem Nucleus suprageniculatus (SG). Einziger Unterschied zwischen beiden ist die zusätzliche Projektion des dritten motorischen Kerngebietes (Area X) zur Area 14. Die dorso-lateralen präfrontalen Areale 8A und 46 empfangen als Einzige Projektionen vom Nucleus lateroposterior (LP). Zusätzliche Eingänge erhalten aus den motorischen Unterkernen VA, VL und Area X, den stark projizierenden Kernen MD, IL, ML, Pul und Li, sowie SG. Untereinander unterscheiden sich beide Areale durch die Projektion von AN zu Area 46 und die Projektion von GM zu Area 8A. Die Sonderstellung von Area 24 wird durch die umfassenden Eingänge aus den stark projizierenden Kernen (AN, MD, IL, ML, Pul, Li) und die fehlenden Eingänge aus den drei motorischen Kernen (VA, VL, Area X) verursacht.

Die Areale des zweiten Hauptclusters unterscheiden sich sowohl im Hinblick auf die Anzahl aber auch aufgrund ihrer Projektionsmuster. Mit fünf thalamischen Projektionen erhält die dorso-laterale Area 45 die meisten Eingänge. Darunter sind drei Projektionen aus dem motorischen Thalamus (VA, VL, Area X) besonders auffällig, da die anderen Kerne dieses Clusters hauptsächlich Projektionen aus den stark projizierenden Kernen erhalten. Area 9 und 10 besitzen vier identische thalamische Eingänge. Neben den drei gemeinsamen Eingängen mit Area 13 aus MD, Pul und Li, erhalten Area 9 und 10 eine Projektion aus SG und Area 13 aus dem VA. Bei der insgesamt schlechtesten Datenlage hat Area 8B nur einen Eingang aus dem Nucleus mediodorsalis.

Im HCA bestätigt sich die Einteilung in die beiden Hauptgruppen mit zahlreichen bzw. geringen thalamischen Eingängen. Die Sonderstellung der Area 24 fällt hier allerdings nicht so deutlich aus.

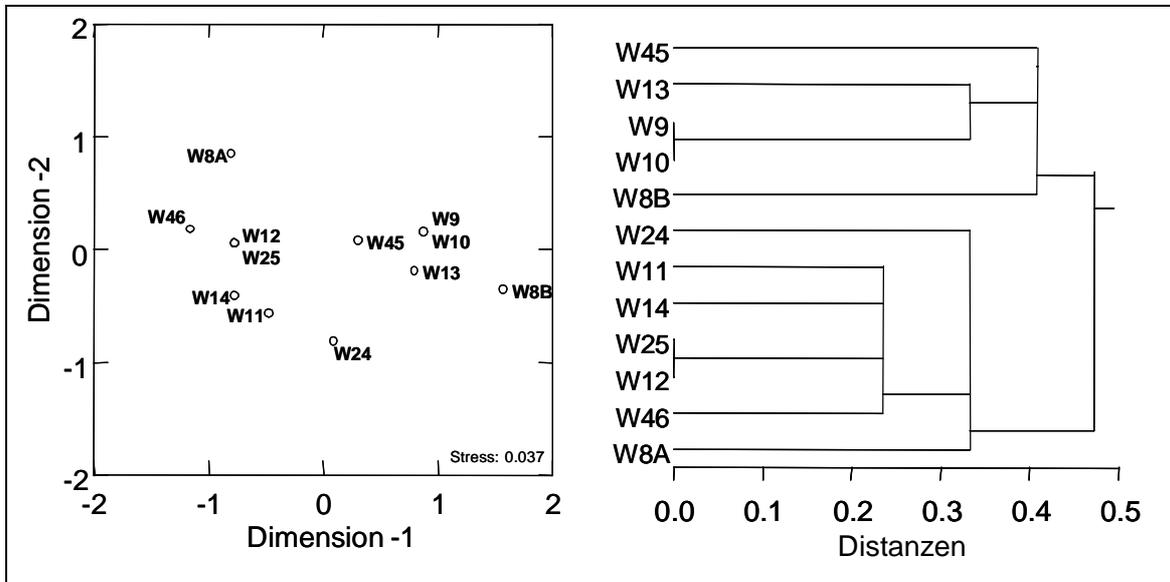


Abbildung 13: Analyse der präfrontalen Zielareale im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der Projektionen der thalamischen Oberkerne in der binären Matrix

Afferenzen der thalamischen Unterkerne

Bei der Analyse des Einflusses der gesamten thalamischen Unterkerne auf die präfrontale Gliederung resultiert ebenfalls eine Aufspaltung in zwei durch orbitale Areale charakterisierte Cluster mit jeweils zusätzlichen dorso-lateralen Arealen: (i) Area 11, 12, 14, 25, 46, 8A und (ii) Area 10, 13, 45, 8B, 9. Weiterhin bestätigte sich die Sonderstellung von Area 24 zwischen den beiden Hauptgruppen.

Bei Verwendung der Projektionen aus den thalamischen Unterkerne werden die Abstände zwischen den einzelnen Gruppen größer und die Abstände innerhalb der Gruppen kleiner (Abb. 14). Innerhalb der Gruppe mit zahlreichen thalamischen Eingängen ist der Unterschied von Area 8A und 46 zu der Gruppe aus Area 11, 12 und 14 und 25 deutlicher zu erkennen. Innerhalb des Clusters mit geringen thalamischen Eingängen zeigen die Areale untereinander deutlichere Assoziationen mit Ausnahme der dorso-lateralen Area 45.

Auch im HCA (Abb. 14) bildet sich wieder der Cluster aus Area 8B, 9, 10, 13 und 45. Innerhalb dieses Clusters ist die zentrale Rolle von Area 8B, 9 und 10, den Arealen mit der geringsten Anzahl von Eingängen thalamischer Projektionen (vgl. Tab. 4), sowie der Unterschied zu Area 45 zu erkennen. Ein weiterer Cluster entsteht aus Arealen mit zahlreichen thalamischen Eingängen (11, 12, 14 und 25).

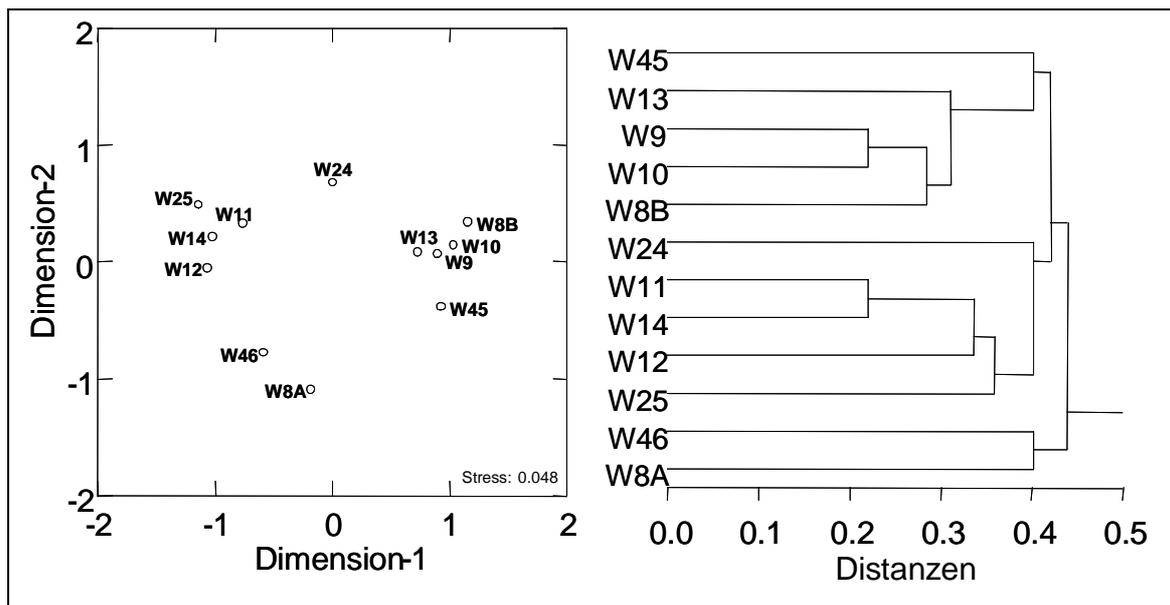


Abbildung 14: Analyse der präfrontalen Zielareale im NMDS (links) und HCA (rechts) unter Verwendung der Projektionen aller thalamischen Unterkerne in der binären Matrix

3.3 Diskussion

3.3.1 Interpretation der Befunde

Thalamische Oberkerne

Die Analyse der thalamo-präfrontalen Projektionsmuster ergab eine deutliche Gliederung in Kerne mit starken Verbindungen zum PFC auf der einen Seite, und Kerne mit geringen bzw. fehlenden Projektionen auf der anderen Seite. Die weitere Differenzierung innerhalb der Gruppen erfolgte sowohl aufgrund quantitativ (Anzahl der Zielareale) als auch qualitativ (Verteilung der Zielareale) unterschiedlicher Projektionsmuster.

Die Kerne mit zahlreichen präfrontalen Efferenzen sind überwiegend medial der Lamina medullaris interna oder als intralaminäre Kerne direkt innerhalb lokalisiert. Während die Kerne mit einer geringen Anzahl bzw. fehlenden Projektionen in den Bereich der lateralen Kerngruppen fallen. Der magnozellularer Unterkern von VA (VAmc) und der mediale Unterkern von VL (VLm) bilden eine Ausnahme. Beide werden klassischerweise zu den lateralen Kerngruppen gezählt, liegen innerhalb dieser aber am weitesten medial und begrenzen die Lamina medullaris interna von lateral. Diese Ergebnisse sind gut mit der Theorie der Kerngrenzen übergreifenden parasagittal verlaufenden Zonen ohne zytoarchitektonische Begrenzung als Ausgang für thalamo-kortikale Projektionen kompatibel (Darian-Smith et al. 1990; Kievit et al. 1977; Percheron et al. 1996).

Anteriorer Kernkomplex

Aufgrund der klaren histologischen Abgrenzbarkeit der Unterkerne existieren im anterioren Kernkomplex keine strittigen Zuordnungen oder unterschiedliche Parzellierungen. Die breiten Efferenzen der anterioren Kerngruppe scheinen fast ausschließlich durch die Projektionen des medialen (AM) Anteils gebildet zu werden. Gemeinsames Merkmal aller drei Unterkerne ist die Projektion zur orbito-medialen Area 25 und die fehlende Verbindung zur dorso-lateralen Area 45.

Nucleus mediodorsalis

Schon die resultierende Konnektivitätsmatrix zeigt die in der Literatur beschriebenen Projektionen des Nucleus mediodorsalis und besonders des medialen Unterkerns (MDmc) (Bachevalier et al. 1997; Barbas et al. 1991; Giguere et al. 1988; Goldman-Rakic et al. 1985; Ray et al. 1993; Rose et al. 1948). Die Untersuchungen der Unterkerne des Nucleus mediodorsalis ergaben eine deutliche Ähnlichkeit der präfrontalen Efferenzen von MDdc und MDpc. Weiterhin wurden keine Assoziationen von MDdc zu pulvinären Unterkernen oder zu CI gefunden. Dies kann als Argument für Olszewski's Einteilung der densozellulären Zellen zum MD gesehen werden.

Der multiforme Unterkern (MDmf) projiziert kaum zum PFC und zeigt in den multivariaten Analysen deutliche Unterschiede zu den restlichen Unterkernen. Ursächlich hierfür sind die explizit als abwesend gekennzeichneten Verbindungen zu fünf präfrontalen Arealen (Tab. 4). Allerdings besitzt MDmf als einziger Unterkern von MD eine starke Projektion zur Area 8A, dem frontalen Augenfeld.

Intralaminäre und Mittellinienkerne

Die Untersuchung von IL und ML ergab, neben der Kumulation der meisten Unterkerne in der Gruppe mit zahlreichen thalamo-präfrontalen Projektionen, eine Sonderstellung des Nucleus centralis lateralis (Cl) und des Nucleus centrum medianum (Cn.Md). Diese zählen zu den größten und am häufigsten untersuchten Unterkernen der intralaminären Kerngruppe. Bereits histologisch lässt sich Cn.Md durch seinen speziellen zytoarchitektonischen Charakter und die besonders deutliche Anfärbung in der AChE-Färbung von den anderen intralaminären Unterkernen abgrenzen (Barbas et al. 1991). Auch Cl kann zytoarchitektonisch und aufgrund seiner nur leichten Anfärbung in der AChE-Färbung gut von den anderen intralaminären Kernen unterschieden werden (Barbas et al. 1991). Für eine von van der Werf und Kollegen (2002) vorgeschlagene, funktionelle Einteilung der intralaminären und Mittellinienkerne in topographisch unterscheidbare Gruppen (dorsal, ventral, lateral, posterior) konnten in den vorliegenden Untersuchungen keine Hinweise gefunden werden.

Posteriores Kernkomplex

Die zahlreichen Projektionen des medialen Pulvinar (Pul.m) zu allen präfrontalen Arealen mit Ausnahme der Area 8B wurden bereits in der Konnektivitätsmatrix deutlich. Der inferiore und laterale Unterkern projizieren gemeinsam zur Area 8A, Area 46 und Pul.l zusätzlich zu Area 45. Auffällig sind die Projektionen zur Area 8A (frontales Augenfeld nach Felleman et al. 1991), da auch den beiden pulvinären Unterkernen (Pul.l und Pul.i) visuelle Funktionen zugesprochen werden. Beide bilden das histochemisch abgegrenzte visuelle Pulvinar nach Cusick et al. (1993) und Gutierrez et al. (1995). Der orale Unterkern (Pul.o) zeichnete sich, bei nur vier unbekanntem Verbindungen, durch das völlige Fehlen präfrontaler Projektionen aus.

Bei der Betrachtung der restlichen Kerne des posterioren Kernkomplexes waren die zahlreichen Projektionen des Nucleus limitans (Li) und die konstante Sonderstellung des Nucleus suprageniculatus (SG) auffällig. Letzterem werden aufgrund seiner histologischen Beziehungen zum Nucleus geniculatus medialis (GM) und seiner Projektionen zu auditorischen kortikalen Zentren (Burton et al. 1976) auditive Funktionen zugerechnet. Im Hinblick auf die präfrontalen Projektionen unterscheidet er sich allerdings deutlich sowohl von GM als auch von Li, mit dem er häufig zu einem Kernkomplex (SG-Li) zusammengefasst wird (Burton et al. 1976).

Hirai und Jones (1989) grenzen von SG noch einen Nucleus posterior ab. Die Mehrzahl der Tracingstudien arbeiten aber mit der Nomenklatur von Olszewski und beziehen die Neurone des Nucleus posterior mit in den Nucleus suprageniculatus ein. Genauere Untersuchungen der Projektionen des posterioren Thalamus müssten klären, ob die Sonderstellung von SG durch eine Zusammenfassung seiner eigenen Projektionen mit denen des von Olszewski nicht abgegrenzten Nucleus posterior verursacht wurde.

Lateraler Kernkomplex und Metathalamus

Innerhalb des lateralen Kernkomplexes besaßen nur die Kerne des motorischen Thalamus (VA, VL und die Area X) deutliche präfrontale Projektionen. Die Analyse der Unterkerne von VA und VL ergab, dass jeweils der am weitesten medial und in direkter Nachbarschaft zur Lamina medullaris interna gelegene Unterkern (VAmc bzw. VLm) die meisten präfrontalen Projektionen besaß. Allerdings platzierte sich nur VAmc aufgrund seiner Projektionen zu sechs präfrontalen Arealen in der Gruppe Kerne mit zahlreichen Projektionen (vgl. Abb. 12). In modernen Studien wird VAmc sogar als ein Teil der intralaminären Nuclei angesehen (Hirai et al. 1989), was durch die statistischen Analysen unterstützt wird. Von den spezifischen sensorischen Kernen Nucleus ventroposterior (VP) und Corpus geniculatum (GL, GM) besitzt nur GM zwei präfrontale Projektionen zur Area 8A und 10. In ihrer Konnektivitätsanalyse der auditorischen Projektionen zum PFC ordneten Rybacki et al. (2003) diese beiden Areale verschiedenen auditorischen Streams zu. Dabei war Area 8A Teil einer Gruppe kaudaler präfrontaler Areale mit Projektionen aus auditorischen Arealen, denen die Lokalisation akustischer Informationen („Where“-Information) zugesprochen wird. Während Area 10 mit anderen rostralen präfrontalen Arealen Projektionen aus Arealen erhält, denen die akustische Reizidentifizierung zugesprochen wird („What“-Information). Auf der Ebene der thalamo-präfrontalen Projektionen konnten in der vorliegenden Arbeit Projektionen aus GM in beiden Systemen gezeigt werden.

Organisation der präfrontalen Zielareale

Die Gruppierungen der präfrontalen Areale halten sich nicht an makroanatomische Regionen, wie orbitale, mesiale und (dorso-)laterale Bereiche. Die entstandenen Hauptcluster bestehen beide aus orbitalen präfrontalen Arealen mit zusätzlichen Arealen des dorso-lateralen PFC. Die Gruppe mit zahlreichen thalamischen Eingängen umfasst die Areale 11, 12, 14, 25, 46 und 8A, während die Areale 10, 13, 45, 8B, und 9 nur wenige thalamische Projektionen erhalten. Zwischen beiden Hauptclustern liegt das mesiale Areal 24. Gemeinsames Merkmal aller Areale des Clusters mit zahlreichen thalamischen Eingängen sind die Projektionen aus den motorischen Kernen, nur Area 11 fehlt der Eingang aus der Area X.

In einer Untersuchung der intra-kortikalen präfrontalen Verbindungen (Kötter et al. 2001) grenzt sich eine Gruppe von stark verbundenen Arealen (10, 11, 12, 13, 14, 25) ab, die den kompletten orbitalen PFC und den angrenzenden rostralen Anteil des Gyrus cinguli ausmachen. Außerdem entstand eine Gruppe aus lateralen Arealen 8A, 8B, 45 and 46. Während die Areale 9 und 24 eine Mittelstellung zwischen den beiden Gruppen einnehmen. Die vorliegende Untersuchung ergab im Gegensatz zu den Analysen intra-präfrontaler (Kötter et al. 2001), temporaler (Bozkurt et al. 2002) und amygdalärer (Bozkurt et al. 2001) Projektionen keine Hinweise für eine Gliederung in dorso-laterale und orbito-mediale präfrontale Areale. Auch die von Barbas und Kollegen (1991) vorgeschlagene Gliederung in baso-ventrale und medio-dorsale Areale, aufgrund der verschiedenen laminären Differenzierung, konnte nicht bestätigt werden. Interessanterweise fand sich aber, wie auch in den intra-präfrontalen Analysen, eine Sonderstellung der mesialen Area 24.

3.3.2 Funktionelle Relevanz

In ihrem Übersichtsartikel definieren Alexander et al. (1986) geschlossene Verbindungskreisläufe („Circuits“) zwischen Thalamus, präfrontalem Kortex und den Basalganglien im Makaken (Abb. 15). Innerhalb dieser Circuits gehen präfrontale Projektionen von unterschiedlichen, durch Basalganglien-Inputs definierten Regionen der thalamischen Unterkerne aus, denen segregierte Funktionen zugeordnet werden. Die Verbindungsinformationen stammen aus Tracingstudien zu den jeweiligen Regionen. Teil des okulomotorischen Circuits nach Alexander et al. ist die kortikale Projektion des paralaminaeren MD (MDpl) zum frontalen Augenfeld (FEF). Der dorso-laterale präfrontale Circuit enthält die Projektion von MDpc zu Area 9 und 46 und der laterale orbito-frontale Circuit die Projektion von MDmc zu Area 45. Die Projektion zum anterioren zingulären Kortex (Area 24) stammt aus dem posterior medialen MD (pm-MD).

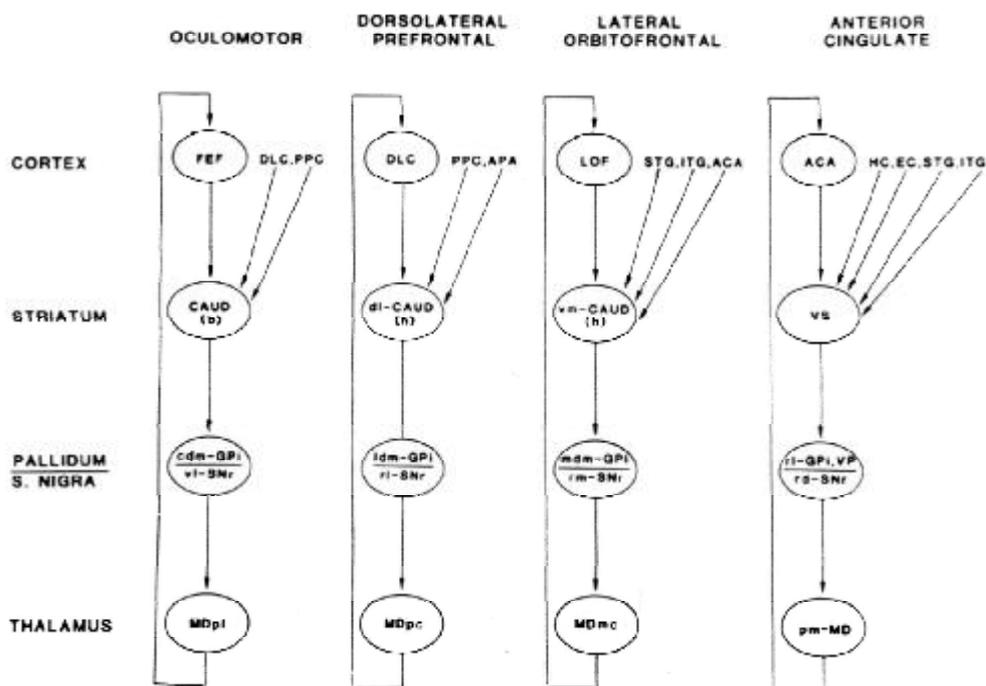


Abbildung 15: Circuits zwischen Thalamus und PFC, modifiziert nach Alexander et al. (1986). MDpl (= paralaminaerer MD), pm-MD (= posterior-medialer MD)

Die von Olszewskis Nomenklatur abweichenden Akronyme entstehen dadurch, dass die Autoren der von Alexander et al. (1986) zitierten Studien ihre Ergebnisse zwar nach Olszewski beschreiben, für die Tracerausdehnung aber bestimmte Sub-Regionen innerhalb von MD angeben. Diese Regionen wurden von Alexander und Kollegen als neue Kompartimente behandelt und mit neuen Bezeichnungen versehen. Die Angabe „paralaminar MD“ (MDpl) spricht von der anatomischen Lage her am ehesten für MDmf. Während „posterior medial MD“ (pm-MD) wahrscheinlich den densozellularen Unterkern (MDdc) zusammen mit dorsalen Anteilen von MDpc bezeichnet (vgl. Abb. 2).

Der dreidimensionale Plot des rektangulären NMDS (Abb. 16) zeigt die anatomischen Verbindungen der Unterkerne von MD. Zur Darstellung wurde eine Ansicht gewählt, in der die von Alexander et al. vorgeschlagenen Beziehungen der thalamischen Kerne zum PFC besonders deutlich wurden. So konnten die Beziehungen von MDmc zum orbito-lateralen PFC (Area 45 und 13) und von MDpc zum dorso-lateralen PFC (Area 46 und 9) bestätigt werden. Weiterhin sind die Projektionen des paralaminar gelegenen MDmf zum frontalen Augenfeld (Area 8A) und vom dorsal gelegenen MDdc zum anterioren zingulären Kortex (Area 24) zu erkennen. Allerdings fällt auch auf, dass es sich dabei nicht um exklusive (segregierte) Projektionen aus den einzelnen Unterkernen handelt, sondern viele überlappende Projektionen und Beziehungen der Unterkerne zum PFC existieren. Daher können die Circuits nicht als streng segregierte Schleifen angesehen werden. Weiterhin wird, besonders am Beispiel der Area 12 (mit Eingängen aus allen Unterkernen), aber auch der integrierende Charakter der thalamo-präfrontalen Projektionen deutlich. Das Konzept von Alexander et al. konnte somit im Wesentlichen bestätigt werden. Allerdings stellte sich gleichzeitig heraus, dass es nur den segregierten Aspekt der thalamo-präfrontalen Verbindungsmuster berücksichtigt, während es den integrativen Aspekt ignoriert.

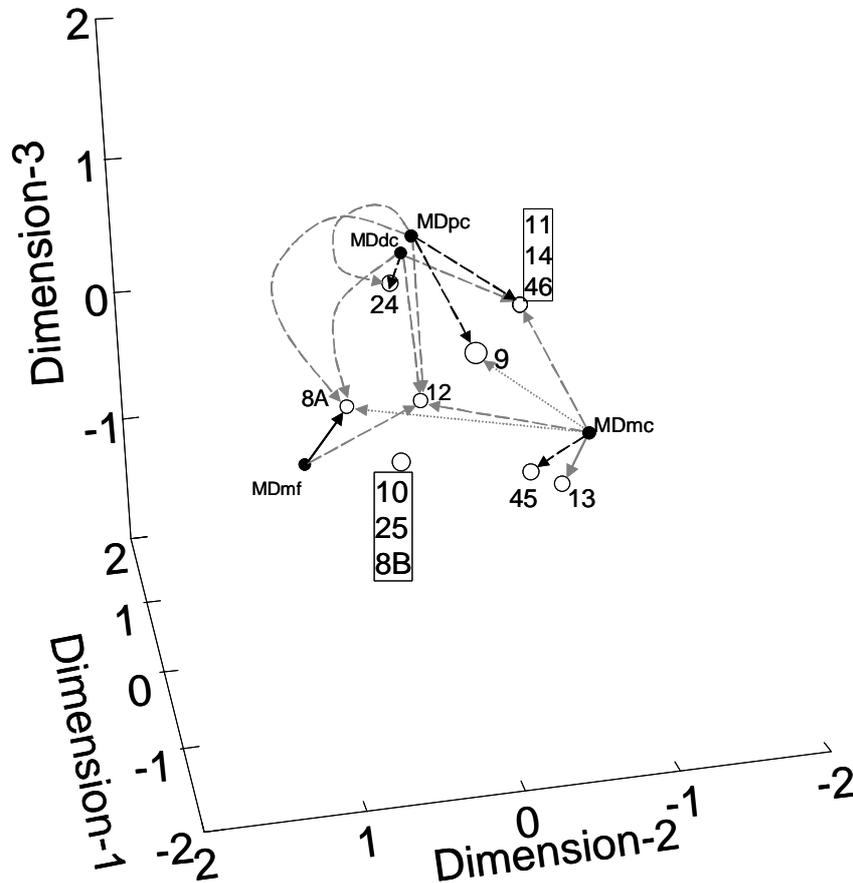


Abbildung 16: Rektangulärer MDS-Plot (dreidimensional) der präfrontalen Projektionen aus den Unterkernen von MD. Die Projektionen nach Alexander et al. (1986) sind in schwarz und die zusätzlichen Projektionen aus der CoCoMac-Datenbank in grau dargestellt. Schwache Verbindungen (SC = 1) sind gepunktet, mittelstarke (SC = 2) gestrichelt und starke (SC = 3) durch eine durchgezogene Linie dargestellt.

Anschließend an die Untersuchung der rein anatomischen Verbindungsmuster, wurde im Folgenden versucht, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Morphologie und funktionellen Befunden im thalamo-präfrontalen Netzwerk aufzudecken.

4 Computersimulationen

4.1 Einleitung

Pathologien der thalamo-präfrontalen Projektionen (Andreasen et al. 1997; Andreasen et al. 1998; Benes 2000) und strukturelle Veränderungen des Nucleus mediodorsalis (Andreasen et al. 1994; Pakkenberg 1990; Pakkenberg 1992) wurden schon oft in Theorien über die Pathogenese der Schizophrenie einbezogen. Schizophrene Syndrome stellen mit einer Prävalenz von etwa 1% die weltweit häufigsten psychiatrischen Erkrankungen dar. Symptome der Schizophrenie sind Denkstörungen, Wahnvorstellungen und Wahrnehmungsstörungen sowie motorische und affektive Störungen. Die Ätiologie und die den Verlauf der Erkrankung bestimmenden Faktoren sind weitgehend ungeklärt (Harrison 1999; Lewis et al. 2000). Neuropathologische Studien zur Pathophysiologie der Schizophrenie haben zum Beispiel einen Verlust von Neuronen im Nucleus mediodorsalis (Byne et al. 2002; Popken et al. 2000; Young et al. 2000) und eine verringerte Neuropildichte im PFC (Selemon et al. 1999) aufgedeckt. Viele Theorien zur Pathogenese gehen – neben einer entwicklungsgeschichtlichen Beeinträchtigung verschiedenster Hirnstrukturen – von Fehlfunktionen im thalamo-präfrontalen Netzwerk aus (Harrison 1999; Lewis et al. 2000). Schon der klassische Begriff der „Hypofrontalität“ für eine verminderte Aktivierung des frontalen Kortex bei schizophrenen Patienten (Andreasen et al. 1997; Franzen et al. 1975) wurden mit Defekten von Projektionen vom MD zum PFC erklärt. Dieses Konzept steht jedoch im Gegensatz zu neueren Befunden einer task-spezifischen Überaktivierung des dorso-lateralen PFC in Studien mit funktioneller Bildgebung (Callicott et al. 2000; Manoach et al. 1999).

Zur Klärung dieser Widersprüche wurde mit Hilfe von Computersimulationen der Einfluss der thalamo-präfrontalen Projektionen auf die Aktivität im PFC untersucht. Anschließend wurde eine Hypothese zur Verbindung des klassischen Konzeptes der Hypofrontalität mit den aktuellen Befunden einer präfrontalen Überaktivierung bei schizophrenen Patienten überprüft. Basierend auf der anatomischen Konnektivität, bauen die vorgestellten Untersuchungen thematisch aufeinander auf und werden in entsprechender Reihenfolge beschrieben.

4.2 Methoden

4.2.1 Netzwerkimplementierung

Das thalamo-kortikale Netzwerk wurde mit der Simulationssoftware GENESIS (General NEuralSIMulation System) implementiert. GENESIS ist ein Software-Tool zur Erstellung und Simulation von neuronalen Modellen (Bower et al. 1998; Wilson et al. 1989). Ursprünglich wurde sie für Simulationen des Nervensystems auf zellulärer und Netzwerkebene konzipiert, wo einzelne Neurone oder neuronale Kompartimente (z.B. Soma, Dendritensegmente) durch unterschiedliche Einheiten repräsentiert werden. Bei großen Netzwerkmodellen von Neuronpopulationen oder ganzen Arealen hat es sich aber bewährt, nur diese selbst als Komponenten zu implementieren (Kötter et al. 2002). Der modulare Aufbau der GENESIS Plattform erlaubt eine schnelle Erstellung und Modifizierung von Simulationen. Bei Bedarf können die bestehenden Objekte verändert und neue Objekte programmiert werden.

Bei den hier verwendeten Komponenten für die Darstellung der Hirnareale handelt es sich um sogenannte „integrate-and-fire“ (I&F) Einheiten. Diese Module summieren gewichtete Inputs, führen Schwellwertoperationen aus und generieren daraus Outputs, die in großen Netzwerken propagiert werden können. Jede I&F-Einheit wurde in Form der Differenzialgleichung (Gleichung 3) äquivalenter elektrischer Schaltkreise implementiert:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{(E_{rest} - V_m)}{R_m} + \sum_k I_k + I_{inject}$$

Gleichung 3: Differenzialgleichung für die I&F-Einheiten der Computersimulationen.
 C_m : Membrankapazität, E_{rest} : Ruhemembranpotenzial, V_m : aktuelles Membranpotenzial,
 R_m : Membranwiderstand, I_k : Ionenströme, I_{inject} : eventuelle Strominjektion

Die einzelnen I&F-Einheiten wurden durch eine exzitatorische und eine selbst inhibierende Synapse erweitert. Die simulierten präfrontalen Areale und thalamischen Kerne wurden entsprechend ihrer anatomischen Konnektivität verbunden. Dies erfolgte über den Import der berechneten Konnektivitätsmatrizen aus CoCoMac. Die präfrontale Aktivierung wurde durch die simulierte Aktivität des MD ausgelöst. Dieser Kern wurde aufgrund der beschriebenen neuropathologischen Befunde und seiner prominenten Projektionen zu allen präfrontalen Arealen (vgl. Tab. 4) ausgewählt.

Die verwendeten Parameter waren identisch mit denen in Kötter et al. (2002) und werden hier nur kurz erwähnt. Jede I&F-Einheit besaß einheitliche Parameter für die simulierte Membran ($E_{\text{rest}} = 0.0 \text{ V}$, $C_m = 0.5 \text{ nF}$, $R_m = 40 \text{ M}\Omega$) und sendete kontinuierliche Membranpotentiale zu einem integrierten Spike-Generator. Hier wurde beim Überschreiten des Schwellenwertes für das Membranpotenzial von $0,5 \text{ V}$, bei einer absoluten Refraktärzeit von 3 ms , ein Aktionspotenzial ausgelöst. Aufgrund der hauptsächlich glutamatergen thalamo-kortikalen Projektionen (Jones 1985; Jones 2002) kamen ausschließlich exzitatorische thalamo-kortikale Synapsen zum Einsatz. Die modellierten Synapsen erzeugten schnelle, dem „AMPA“-Rezeptor ähnliche Aktivierungen, die durch entsprechende Parameter ($E_{\text{rev}} = 0.0 \text{ V}$, $g_{\text{max}} = 1.0 \mu\text{S}$; $\tau_1 = 2.3 \text{ ms}$; $\tau_2 = 0.1 \text{ ms}$) repräsentiert wurden. Nach jedem Aktionspotenzial supprimierte eine selbst-inhibierende Synapse das Membranpotenzial der einzelnen Kompartimente auf unterschwellige Werte. Die verwendeten Parameter entsprachen denen eines GABA_B-Rezeptormodells ($E_{\text{rev}} = 0,0 \text{ V}$, $g_{\text{max}} = 1,0 \mu\text{S}$, Verzögerung = 0 s , $\tau_1 = 40 \text{ ms}$, $\tau_2 = 80 \text{ ms}$, Gewicht = 1). Der Simulationszeitschritt für eine numerische Integration betrug $10 \mu\text{s}$ bei einer gesamten simulierten Zeit von einer Sekunde.

4.2.2 Einfluss thalamo-kortikaler Aktivierung auf präfrontale Aktivität (Simulation 1)

Die Aktivierung im anatomisch realistischen Modell (REAL) wurde mit drei weiteren Simulationen randomisierter Konnektivität verglichen. Dazu wurde die Konnektivitätsmatrix auf drei verschiedene Arten modifiziert (Abb. 17): Es wurden (i) die thalamischen (randomTHA), (ii) die intra-präfrontalen (randomPFC) und (iii) die sowohl intra-präfrontalen als auch thalamischen Projektionen in einer Matrix (randomALL) randomisiert. Für die einzelnen Kategorien wurden jeweils 20 Matrizen erstellt, was eine Gesamtzahl von 60 randomisierten Matrizen für die Kontrollsituationen ergab.

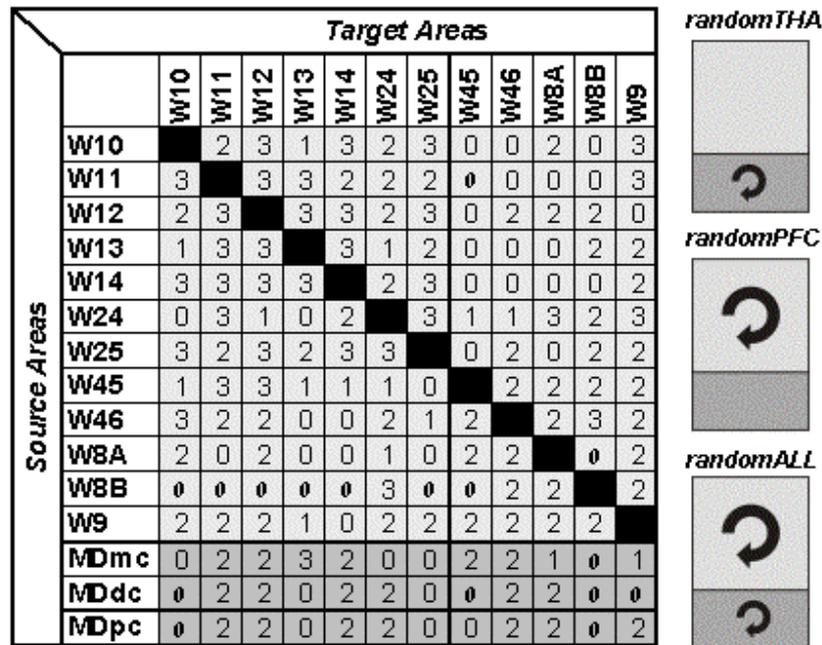


Abbildung 17: Ausgangsmatrix für die Simulationen. Die Modifikationen entsprechen denen für die multivariaten Analysen. Rechts sind die randomisierten Kategorien skizziert, der randomisierte Anteil enthält den Rotationspfeil. Präfrontale Matrix (hellgrau), thalamo-kortikale Matrix (dunkelgrau).

Die Analyse der resultierenden Aktivierungen (Spike-Frequenz) in den einzelnen kortikalen Arealen erfolgte mit zwei verschiedenen statistischen Methoden. Zuerst wurde für jedes Areal die Frequenz in der anatomischen Simulation mit den korrespondierenden Arealen aus den drei randomisierten Kategorien verglichen. Dazu wurde für jedes Areal die Standardabweichung zwischen den mittleren Frequenzen der randomisierten Simulationen und den Frequenzen des REAL-Modells berechnet.

Zum Vergleich der randomisierten Kategorien untereinander und mit dem REAL-Modell kam außerdem eine multivariate Varianzanalyse (SPSS, v. 9.0, SPSS, Inc.) der Arealfrequenzen zum Einsatz. Die Frequenzen jedes einzelnen Areals wurden mittels post-hoc Paarvergleichen mit Hilfe der Bonferroni Korrektur analysiert. Werte von $p < 0,05$ galten als signifikant.

4.2.3 Hypothese und Modell zu Befunden bei schizophrenen Patienten (Simulation 2)

Hypothese

Die sowohl von Callicott und Kollegen (2000) als auch Manoach et al. (1999) beschriebene task-abhängige präfrontale Überaktivierung als auch die klassischen Befunde der Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten könnten durch eine kompensatorische Übererregbarkeit der präfrontalen Areale als Reaktion auf den Verlust an thalamo-präfrontalen Afferenzen erklärt werden. Thalamo-präfrontale Aktivierungen resultierten dann (aufgrund der verminderten Projektionsneurone) in einer herabgesetzten oder fast normalen präfrontalen Aktivität. Bei fehlender Spezifität dieser Hypersensitivität würde eine Aktivierung des PFC über andere zerebrale, nicht-thalamische Bereiche zu einer überhöhten Aktivierung der betroffenen Areale führen.

Implementation der pathologischen Befunde

Die Aktivitätsausbreitung im dorso-lateralen PFC (Area 9 und 46) wurde mit physiologischer und schizophrenie-typischer Aktivierung verglichen. Dazu wurden die oben beschriebenen pathologischen Befunde bei schizophrenen Patienten, deutlich vereinfacht, implementiert (Tab. 5). Zusätzlich wurde das Konzept der Hypersensitivität in den kortikalen Zielarealen von MDpc und MDdc durch ein Herabsetzen des Schwellenwertes für die Auslösung eines Aktionspotentials von 0,5 mV auf 0,2 mV simuliert.

Pathologische Beobachtung	Implementierung
Signifikante Neuron-Reduktion im MDpc und MDdc schizophrener Patienten (Popken et al. 2000)	Fall-spezifische Stimulation der Subnuclei von MD.
Keine signifikante neuronale Reduktion in MDmc (Popken et al. 2000)	§ Normale Simulation: Aktivierung über alle Unterkerne von MD § Simulation schizophrener Befunde: Aktivierung ausschließlich über MDmc
Vermehrte Aktivierung des dorso-lateralen PFC schizophrener Patienten bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis (Callicott et al. 2000)	Kompensatorische Hypersensitivität der präfrontalen Zielareale von MDpc und MDdc als Adaptation an die verminderten thalamischen Inputs

Tabelle 5: Beobachtungen bei Schizophrenie und deren Implementation

Um eine Veränderung der Aktivierungsmuster in den betroffenen Arealen zu beobachten, wurde ein zusätzlicher artifizieller Input (InputX) mit mittlerer Verbindungsstärke zu allen präfrontalen Arealen eingeführt. Die Aktivierungsmuster der kortikalen Areale wurden bei normalen und reduzierten thalamo-kortikalen Inputs jeweils bei normaler und verstärkter kortikaler Erregbarkeit untersucht. Tabelle 6 zeigt eine systematische Auflistung der simulierten Zustände.

Zustand	MDmc	MDpc/M Ddc	InputX	Hyper-sensitivität	Beschreibung
1	+	+	-	-	Gesunder Proband, thalamische Aktivierung, ohne kortikale Adaption
2a	-	-	-	-	Schizophrener Proband, thalamische Aktivierung, ohne kortikale Adaption
2b	+	-	-	+	Schizophrener Proband, thalamische Aktivierung, mit kortikaler Adaption
3	-	-	+	-	Gesunder Proband, kortikale Aktivierung, ohne kortikale Adaption
4	-	-	+	+	Schizophrener Proband, kortikale Aktivierung, mit kortikaler Adaption

Tabelle 6: Simulierte Zustände. Die präfrontale Hypersensitivität wurde durch das Herabsetzen des Schwellenwertes für die Auslösung eines Aktionspotenzials in den präfrontalen Arealen implementiert

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Simulation 1

Die Simulation der thalamo-kortikalen Aktivierung, basierend auf der realen anatomischen Konnektivität, ergab ein charakteristisches Aktivitätsmuster im PFC. Die Simulationen mit randomisierten Verbindungseigenschaften erzeugten ein deutlich verschiedenes Aktivitätsmuster in den präfrontalen Zielarealen (Abb. 18).

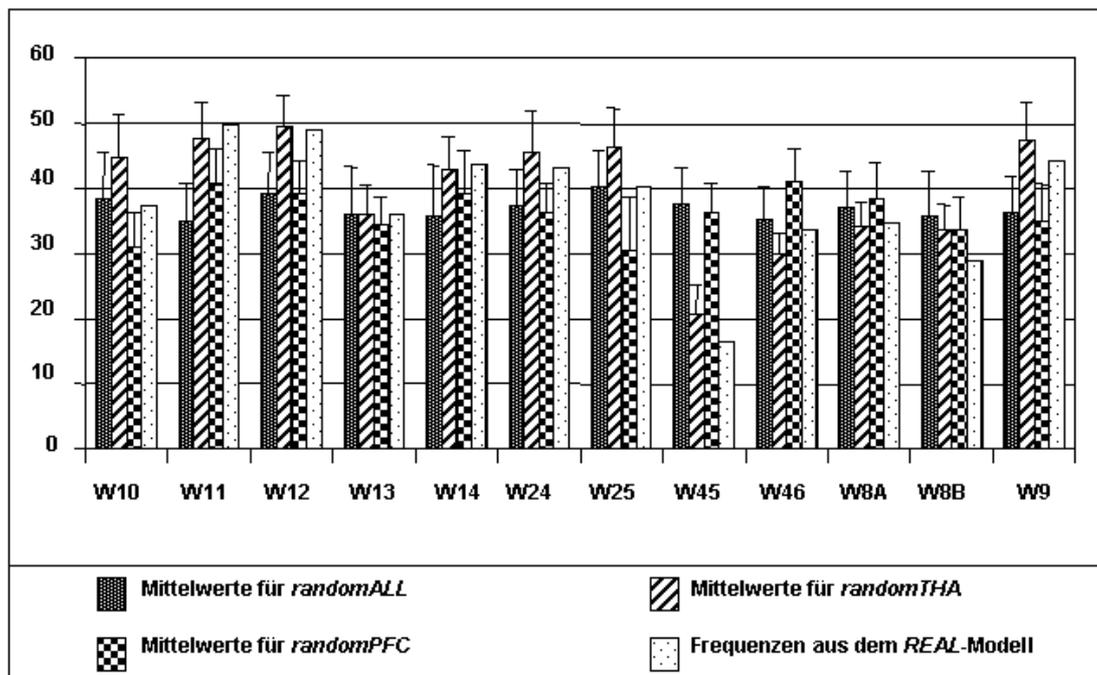


Abbildung 18: Präfrontale Aktivierungsfrequenzen (in Hz) für die drei verschiedenen randomisierten Kategorien im Vergleich zu den Frequenzen der Simulation des anatomischen Netzwerks

Beim Vergleich der einzelnen Areale wurden diejenigen markiert, deren mittlere Frequenzen in den drei randomisierten Modellen um mehr als zwei Standardabweichungen von der REAL-Simulation abwichen (Abb. 19). Für das randomALL-Modell waren das die Areale 11 und 45, für das randomPFC-Modell nur das Areal 45 und für die letzte Kategorie (randomTha) wich kein Areal um mehr als zwei Standardabweichungen von der Frequenz im REAL-Modell ab.

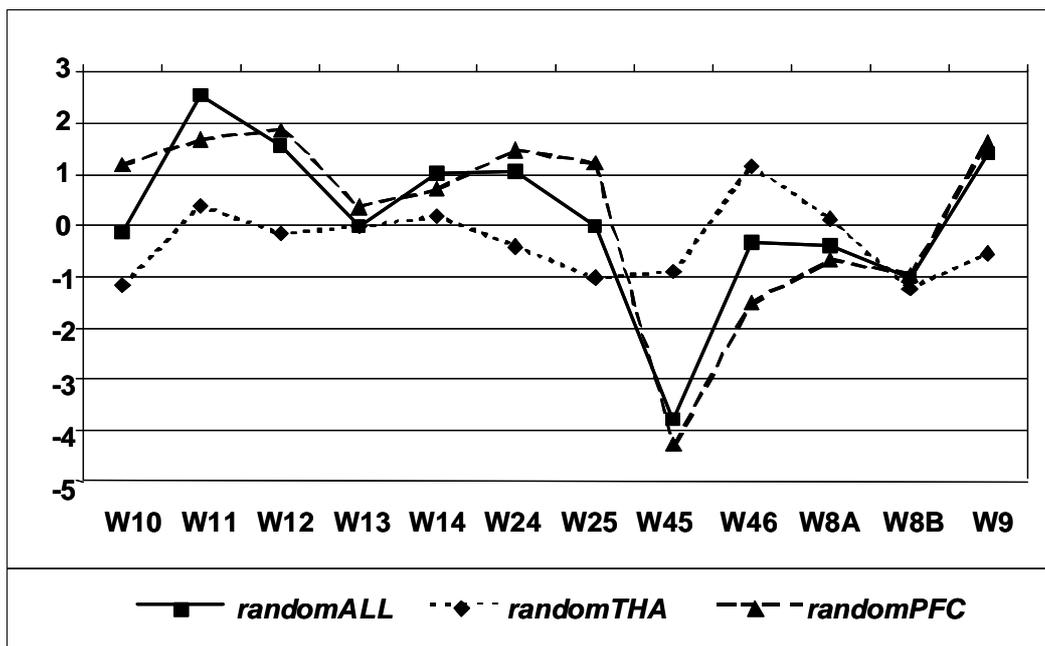


Abbildung 19: Standardabweichungen zwischen den Frequenzen im REAL-Modell und den Mittelwerten der 20 Simulationen für die einzelnen Kategorien

Im Rahmen der multivariaten Paarvergleiche der Arealfrequenzen aus den randomisierten Modellen ergaben sich signifikante Unterschiede für Area 10, 11, 25 und 46 zwischen allen drei Kategorien. Zwischen randomTHA und den verbleibenden zwei randomisierten Kategorien wurden signifikante Unterschiede in Area 12, 24, 45 und 9 gefunden. Während sich zwischen randomTHA and randomALL nur signifikante Unterschiede für Area 14 und 8A zeigten. Nur für Area 13 und 8B wurden überhaupt keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Kategorien gefunden.

4.3.2 Simulation 2

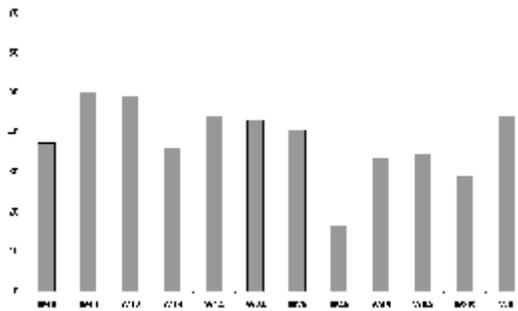
Bei der Simulation der normalen thalamo-kortikalen Aktivierung über die Unterkerne von MD entstand ein „normales“ präfrontales Aktivierungsmuster (Abb. 20: Zustand 1). Areale die Eingänge von allen simulierten thalamischen Unterkernen erhielten (die Areale 11, 12, 14, 24, 46, 8A) hatten höhere Frequenzen als solche, die nur von einem Unterkern Projektionen erhielten. Eine Ausnahme war Area 9, welche besonders stark über intra-präfrontale Verbindungen aktiviert wurde. Die simulierten Spike-Frequenzen des DLPFC waren durchschnittlich 33.5 Hz in Area 46 und 44.2 Hz in Area 9.

Bei der alleinigen Stimulation in MDmc ohne implementierte kortikale Hypersensitivität (Abb. 20: Zustand 2a) wurden, im Vergleich zu Zustand 1, reduzierte Aktivitätsmuster im gesamten PFC beobachtet, besonders in den Zielarealen von MDpc (Area 11, 12, 14, 24, 46, 8A und 9). Aber auch Areale ohne Eingänge von MDpc oder MDdc zeigten niedrigere Spike-Frequenzen als in Zustand 1, wahrscheinlich durch sekundäre Effekte im präfrontalen Netzwerk. Die Spike-Frequenzen im DLPFC waren, relativ zu Zustand 1, 60 % in Area 46 und 82 % in Area 9.

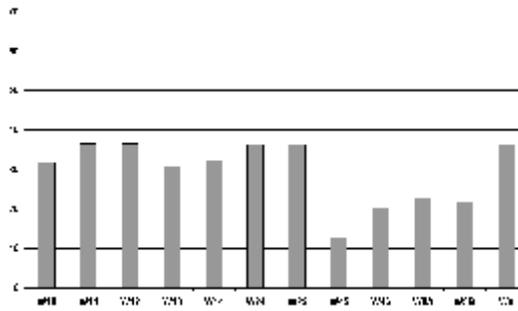
Mit zusätzlich implementierter präfrontaler Hypersensitivität führte die alleinige Stimulation in MDmc (Abb. 20: Zustand 2b) zu einer anteiligen Kompensation der fehlenden thalamischen Inputs. Die Spike-Frequenzen betragen, verglichen mit Zustand 1, 79 % in Area 46 und 90 % in Area 9.

Die Stimulation über einen allgemeinen kortikalen Eingang (InputX) ohne präfrontale Hypersensitivität (Abb. 20: Zustand 3) erzeugte ein homogeneres Aktivitätsmuster. Auffällig waren die vergleichbaren Frequenzen der orbito-medialen Areale. Die Aktivität im DLPFC war 60 % in Area 46 und 70 % in Area 9, verglichen mit dem normalen Zustand 1.

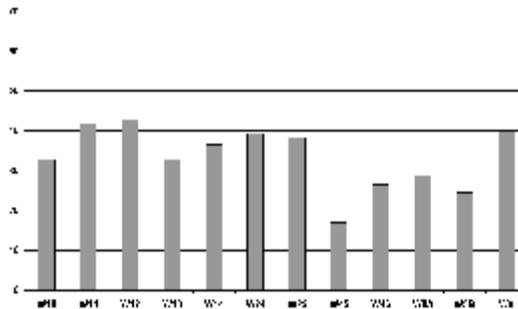
Zusammen mit der simulierten präfrontalen Hypersensitivität erzeugte die Aktivierung über InputX (Abb. 20: Zustand 4) höhere Spike-Frequenzen im gesamten PFC als in Zustand 1. Die Spike-Frequenzen im DLPFC waren, relativ zu Zustand 1, 111 % in Area 46 und 125 % in Area 9.



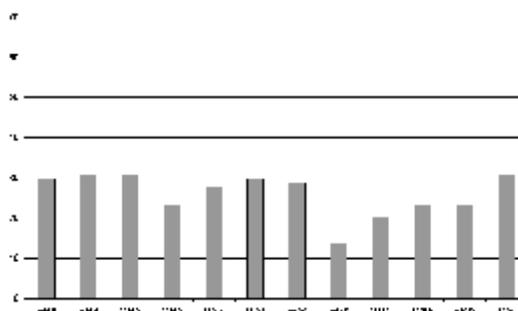
Zustand 1
Aktivierung über MDmc, MDpc
und MDdc;
ohne kortikale Hypersensitivität
Aktivität der Areale des DLPFC:
Area 46 33,5 Hz
Area 9 44,2 Hz



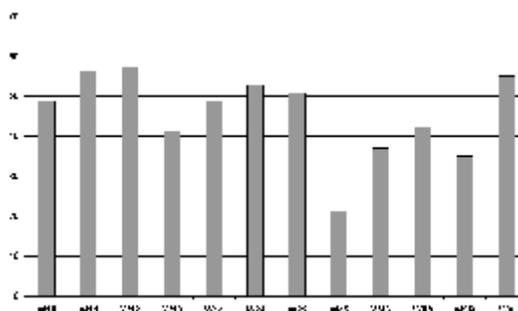
Zustand 2a
Aktivierung über MDmc;
ohne kortikale Hypersensitivität
Aktivität relativ zu 1:
in Area 46 60 %
in Area 9 82 %



Zustand 2b
Aktivierung über MDmc;
mit kortikaler Hypersensitivität
Aktivität relativ zu 1:
in Area 46 79 %
in Area 9 90 %



Zustand 3
Aktivierung in InputX;
ohne kortikale Hypersensitivität
Aktivität relativ zu 1:
in Area 46 60 %
in Area 9 70 %



Zustand 4
Aktivierung in InputX;
mit kortikaler Hypersensitivität
Aktivität relativ zu 1:
in Area 46 111 %
in Area 9 125 %

Abbildung 20: Frequenzen im PFC nach Stimulation in den verschiedenen Fällen und den relativen Aktivitäten in Walkers Area 46 und 9 im Vergleich zu Zustand 1.

4.4 Diskussion

4.4.1 Interpretation der Befunde

Aussagen zu den Eingangshypothesen

Beobachtungen einer präfrontalen Minderaktivierung in schizophrenen Patienten wurden durch vermeintliche Defekte in thalamo-präfrontalen Projektionen erklärt (Andreasen et al. 1998; Benes 2000; Harrison 1999). In Simulation 1 wurde eine präfrontale Aktivitätsänderung allerdings nur dann beobachtet, wenn zusätzlich zu Veränderungen im Thalamus auch Veränderungen der präfrontalen Konnektivität vorlagen. Besonders auffällig waren diese regional spezifischen Aktivitätsunterschiede in der orbito-frontalen Area 11 und der infero-lateralen Area 45. Die Randomisierung der thalamischen Eingänge allein ergab hingegen in keinem Areal signifikante Abweichungen von der Aktivierung im Modell mit anatomischer Konnektivität. Bei schizophrenen Patienten müssten demnach neben den veränderten thalamo-präfrontalen Projektionen zusätzlich präfrontale Kortexveränderungen vorliegen, um beschriebene Aktivitätsänderungen, wie eine Hypofrontalität, zu verursachen.

Das klassische Konzept der Hypofrontalität ist allerdings nicht mit Befunden einer Überaktivierung des dorso-lateralen PFC schizophrener Patienten in der funktionellen Bildgebung (Callicott et al. 2000) kompatibel. Als mögliche Erklärung hierfür wurde die Hypothese einer präfrontalen Übererregbarkeit als Reaktion auf den Verlust an thalamischen Afferenzen aufgestellt. Diese Hypothese wurde durch die Implementation pathologischer Befunde bei schizophrenen Patienten in Simulation 2 untersucht.

- (1) Verlust thalamischer Projektionen (Fall spezifische Stimulaton der Unterkerne von MD)
- (2) Präfrontale Hypersensitivität (Herabgesetzter Schwellwert für die Auslösung eines Aktionspotenzials in den Zielarealen von MDpc und MDdc)

Das erstellte Modell war in der Lage, die unterschiedlichen und teils widersprüchlichen Befunde bei schizophrenen Patienten zu simulieren. Die aufgestellte Hypothese einer kompensatorischen, präfrontalen Hypersensitivität konnte somit nachvollzogen werden.

Zusammenfassend konnte durch die kompensatorische präfrontale Hypersensitivität in ein und demselben Areal, abhängig von der Quelle des Inputs, sowohl eine vermehrte als auch eine verminderte Aktivierung entstehen. Studien, in denen die Probanden mit Aufgaben konfrontiert werden, die in erster Linie thalamo-kortikaler Aktivierung bedürfen, würden so zu einer Hypofrontalität führen. Andere Aufgaben, die nicht-thalamische präfrontale Inputs rekrutieren, würden hingegen zu einer Überaktivierung der Zielareale führen. Durch eine reaktive präfrontale Hypersensitivität könnten somit die Befunde der präfrontalen Überaktivierung (Callicott et al. 2000) erklärt werden.

Andere Netzwerktheorien zur Schizophrenie

Nancy Andreasen und Kollegen (1998) vermuten in ihrer Theorie zur Pathogenese der Schizophrenie ebenfalls eine gestörte Konnektivität. Diese sogenannte schizophrenietypische „Kognitive Dysmetrie“ wird ihrer Meinung nach durch pathologische Verbindungen im zerebello-thalamo-präfrontalen Schaltkreis hervorgerufen, der für die zeitliche Koordination kognitiver Prozesse verantwortlich gemacht wird. Für die einzelnen Bestandteile dieses Schaltkreises existieren zahlreiche pathologische Beobachtungen. Neben den bereits oben erwähnten Veränderungen im Nucleus mediodorsalis und präfrontalen Kortex existieren ebenfalls pathologische Beobachtungen im Zerebellum schizophrener Patienten (Andreasen et al. 1997; Jacobsen et al. 1997; Weinberger et al. 1980). Auch die anatomische Verbindung zwischen den drei Bereichen konnte in einer Studie mit transsynaptischen Tracing-Techniken nachgewiesen werden (Middleton et al. 2001). In der vorliegenden Untersuchung fanden sich bestätigende Hinweise für die Beteiligung der thalamischen und präfrontalen Bestandteile dieses zerebello-thalamo-präfrontalen Schaltkreises bei Schizophrenie.

4.4.2 Kritische Wertung

Bei Sachverhalten, die Gegenstand verschiedenster Theorien und nicht intuitiv zu verstehen sind, können Modelle als vereinfachte Darstellungen die Erforschung erleichtern oder überhaupt erst ermöglichen. Dabei sind Modelle immer auf bestimmte Aspekte des nachempfundenen Originals fokussiert und vernachlässigen bewusst einen Großteil von dessen tatsächlicher Komplexität.

Bei den hier vorgestellten Simulationen wurde ein extrem vereinfachtes Modell von kortikalen und subkortikalen Strukturen (Areal-Modell) verwendet und die intrinsische Komplexität der simulierten Strukturen vernachlässigt. Die eingesetzten Computermodelle stellten ausschließlich die zur Hypothesentestung wesentlichen Details dar. Bei der Implementierung der pathologischen Veränderungen wurde vereinfachend die komplette An- bzw. Abwesenheit der betroffenen thalamischen Subkerne angenommen. Selbstverständlich werden diese Simplifikationen sowohl der biologischen Situation als auch den pathologischen Zuständen nicht gerecht. In der vorgestellten Untersuchung sollte aber ein elementarer Test für die Bedeutung der thalamo-präfrontalen Konnektivität und die vorgestellten Hypothesen generiert werden. Die resultierenden Ergebnisse sollten nicht durch unkontrollierte Einflussfaktoren beeinträchtigt werden.

Aufgrund der geringen zeitlichen und räumlichen Auflösung ist die vorgestellte Simulation natürlich weit davon entfernt, komplizierte kognitive Prozesse, wie z. B. „working memory“ nachzubilden. Aber die Modellierung von realer Anatomie und kortikaler Aktivierung stellt dafür eine Voraussetzung dar.

5 Zusammenfassende Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde die anatomische Organisation und der funktionelle Einfluss von strukturellen Veränderungen im thalamo-präfrontalen Netzwerk untersucht. Die systematische Erhebung, operationalisierte Repräsentation und algorithmische Integration der Ergebnisse von publizierten Tracingstudien ergab den derzeit umfassendsten Datensatz zu thalamo-präfrontalen Projektionen. Ausgehend von diesem Datensatz wurden weitere statistische Analysen und Computersimulationen von Aktivitätsausbreitungen in thalamo-präfrontalen Netzwerken durchgeführt.

Bei den multivariaten statistischen Analysen der einzelnen thalamischen Kerngruppen wurden die umfangreichen und weit verteilten Projektionen der assoziativen und limbischen, sowie der intralaminären und Mittellinienkerne zum PFC visualisiert. Die Projektionsmuster gliederten die Kerne dabei in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe befanden sich die Kerne mit besonders zahlreichen (MD, Li, Pul) und etwas spezialisierteren präfrontalen Projektionen (AN, Area X, SG, IL, ML). Die zweite Gruppe bestand aus Kernen mit sehr wenigen (LP, GM) und Kernen mit fehlenden präfrontalen Projektionen (LD, GL, R, VP).

Generell liegen die Kerne oder einzelne Unterkerne mit zahlreichen Projektionen (MDmc, Pul.m, Li, IL und ML, sowie AM mit einer etwas geringeren Verbindungszahl) vornehmlich im medialen oder sogar paraventriculären Bereich des Thalamus. Während die Oberkerne mit wenigen bzw. fehlenden Projektionen (GL, GM, LD, LP, R und VP) fast ausschließlich im lateralen Bereich lokalisiert sind. Einzige Ausnahmen bilden kleine Unterkerne der intralaminären und Mittellinienkerne, für die keine Informationen vorhanden waren. Dies unterstützt die Beobachtung der parasagittal verlaufenden, krenngrenzenübergreifenden Quellen thalamo-kortikaler Projektionen (Kievit et al. 1977).

Die Unterkerne von MD, Pul und AN zeigten eine deutliche Spezialisierung. Für die Unterkerne von MD konnten die Assoziationen zu geschlossenen Circuits zwischen Thalamus, PFC und Basalganglien von Alexander et al. (1986) nachvollzogen werden. Aufgrund zusätzlicher überlappender Projektionen handelte es sich allerdings aus anatomischer Sicht nicht um streng segregierte Circuits. Innerhalb des Pulvinars zeigte nur der mediale Unterkern (Pul.m) vielfältige präfrontale Projektionen. Für die Kerne des visuellen Pulvinars (Pul.i und Pul.l) konnten deutliche Assoziationen zum frontalen Augenzentrum (Area 8A nach Walker, 1940) dargestellt werden, während der orale Unterkern keine präfrontalen Projektionen besaß. Bezüglich des anterioren Kernkomplexes wurde gezeigt, dass der mediale Unterkern (AM) für einen Hauptteil der präfrontalen Efferenzen verantwortlich ist.

Zusätzlich konnten bisher strittige Zuordnungen von Unterkernen zu den einzelnen Oberkernen überprüft werden. Bei der Analyse der Projektionen aus den Unterkernen des Nucleus mediodorsalis fanden sich bestätigende Hinweise für Olszewskis Zuordnung von MDdc zum mediodorsalen Oberkern, aufgrund der vergleichbaren Projektionsmuster von MDpc. Die Zuordnung des magnozellularen Anteils des Nucleus ventralis anterior (VAmc) zur intralaminären Kerngruppe (Hirai et al. 1989) wurde durch die zahlreichen präfrontalen Projektionen und die Gruppierung in den multivariaten Analysen unterstützt.

Die präfrontalen kortikalen Areale ließen sich in zwei klare Gruppen von Arealen mit zahlreichen auf der einen und Arealen mit geringeren thalamischen Eingängen auf der anderen Seite einteilen. Diese mit zahlreichen Eingängen liegen topographisch sowohl im dorso-lateralen als auch im orbito-medialen PFC. Allein aufgrund der thalamo-präfrontalen Projektionen konnte, im Gegensatz zur Betrachtung der intra-präfrontalen Verbindungen oder anderer kortikaler und subkortikaler Eingänge, keine Einteilung in dorsolaterale und orbito-mediale präfrontale Areale getroffen werden. Interessanterweise findet sich konsistent mit den intra-präfrontalen Analysen (Kötter et al. 2001) auch für die thalamo-präfrontalen Eingänge eine Sonderstellung der mesialen Area 24 zwischen den beiden Arealgruppen.

An die Untersuchung der rein anatomischen Verbindungsmuster anschließend, wurde mit Hilfe von Computermodellen ein möglicher Zusammenhang zwischen der Morphologie und funktionellen Befunden im thalamo-präfrontalen Netzwerk untersucht. Die Computersimulation von anatomisch realer und randomisierter thalamo-kortikaler Aktivierung des PFC zeigte, dass nach Stimulation im Thalamus sowohl die thalamo-präfrontalen aber auch die intra-präfrontalen Verbindungen einen Einfluss auf die resultierenden präfrontalen Aktivitätsmuster haben. Veränderte Projektionen aus MD alleine schienen jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die präfrontale Aktivierung zu haben. Die beobachteten Pathologien in MD können somit nicht alleine für eine veränderte präfrontale Aktivität bei schizophrenen Patienten verantwortlich sein. Zusätzlich müssen Pathologien des PFC vorliegen, was z. B. die von Selemon & Goldman-Rakic (1999) vorgeschlagene Hypothese einer präfrontalen Neuropilreduzierung unterstützt.

Das zweite Computermodell mit der Implementierung von pathologischen Befunden im Thalamus und im PFC war durch eine hypothetische kortikale Anpassung an die reduzierten thalamischen Eingänge in der Lage, die zum Teil widersprüchlichen Befunde bei schizophrenen Patienten nachzubilden. Abhängig von der Quelle der Aktivierung konnte sowohl pathologisch verminderte (Hypofrontalität) als auch pathologisch vermehrte (Hyperfrontalität) Aktivierung in den kortikalen Zielarealen beobachtet werden. Dies unterstützt Hinweise auf eine mögliche thalamo-kortikale Dyskonnektion und pathologische intrapräfrontale Konnektivität bei schizophrenen Patienten.

Insgesamt konnten folgende Einsichten zu Struktur-Funktionsbeziehungen thalamo-präfrontaler Projektionen gewonnen werden:

(1) Homogenität versus Differenzierung der Projektionsmuster:

Der PFC erhält regional unterschiedliche Kombinationen von thalamischen Inputs, dabei werden alle präfrontalen Regionen sowohl von spezifischen als auch von unspezifischen Kerngruppen erreicht

(2) Segregierte Projektionen versus integrative Verarbeitung:

Offenbar spielt die Interaktion zwischen den Arealen und Arealgruppen des PFC eine wichtige Rolle für die präfrontale Aktivitätsausbreitung

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 23. Februar 1976

Geburtsort: Oberhausen

Schulausbildung & Zivildienst

1982 – 1986 Städtische Grundschule an der Landwehr in Oberhausen

1986 – 1995 Bertha von Suttner Gymnasium in Oberhausen

1995 – 1996 Zivildienst im evangelischen Krankenhaus in Oberhausen

Hochschulausbildung

WS1996 – WS2003 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1998 im August - Ärztliche Vorprüfung: Note 2,0

1999 im August - Ärztliche Prüfung, Teil 1: Note 2,0

2002 im April - Ärztliche Prüfung, Teil 2: Note 1,66

2003 im Dezember - Ärztliche Prüfung, Teil 3: Note 1,00

- Gesamtnote der ärztlichen Prüfung: 1,49

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Rolf Kötter sowie Herrn Prof. Dr. Karl Zilles für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Besonderer Dank an meinen Kollegen Ahmet Bozkurt für die konsequente gegenseitige Unterstützung. Nadine Abanador danke ich für mehr als die Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit. Außerdem danke ich meine Eltern und Schwester für die Unterstützung und das aufgebrachte Verständnis während der Jahre meines Studiums.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TRANSVERSALE HIRNSCHNITTE ZUR VERDEUTLICHUNG (A) DER TOPOGRAPHIE (NACH LEONHARDT ET AL. 1987) UND (B) DER MAKROSKOPISCHEN GLIEDERUNG (NACH LUYSS 1865) DES THALAMUS [è] BEIM MENSCHEN.	7
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE ILLUSTRATION DER THALAMISCHEN KERNGEBIETE IN KORONAREN SCHNITTEN VON ROSTRAL NACH CAUDAL MODIFIZIERT NACH OLSZEWSKI (1952).....	9
ABBILDUNG 3: MUSTER THALAMO-KORTIKALER PROJEKTIONEN NACH MACCHI (1983) IN DER KATZE (AUS JONES 1985): (A) KERNE MIT STARKEN PROJEKTIONEN ZU EINEM KORTIKALEN AREAL, (B) KERNE MIT STARKEN PROJEKTIONEN ZU EINEM UND DIFFUSEN PROJEKTIONEN ZU ANDEREN KORTIKALEN AREALEN, (C) KERNE MIT DIFFUSEN PROJEKTIONEN ZU MEHREREN KORTIKALEN AREALEN UND EINER KONZENTRATION AUF BESTIMMTE AREALE, (D) KERNE MIT GLEICHMÄßIG VERTEILTEN DIFFUSEN PROJEKTIONEN.....	10
ABBILDUNG 4: DER PRÄFRONTALE KORTEKX IN DER NOMENKLATUR NACH WALKER (1940) IN ANSICHTEN VON LATERAL, ORBITAL UND MEDIAL	17
ABBILDUNG 5: ABLAUF DER DATENREPRÄSENTATION, -INTEGRATION UND -TRANSFORMATION (NACH STEPHAN ET AL. 2001)	20
ABBILDUNG 6: KODIERUNG MÖGLICHER BEZIEHUNGEN („RELATION CODE“) ZWISCHEN ZWEI HIRNAREALEN (STEPHAN ET AL. 2000).	22
ABBILDUNG 7: KODIERUNG DES AUSMAßES DER MARKIERUNG EINES AREALS („EXTENSION CODE“) (STEPHAN ET AL. 2000).	23
ABBILDUNG 8: ANALYSE DER THALAMISCHEN OBERKERNE IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER BINÄREN AUSGANGSMATRIX	34
ABBILDUNG 9: ANALYSE DER THALAMISCHEN OBERKERNE IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER GRADUIERTEN AUSGANGSMATRIX.....	35
ABBILDUNG 10: ANALYSE DER UNTERKERNE VON MD UND PUL IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER BINÄREN AUSGANGSMATRIX	37
ABBILDUNG 11: ANALYSE DER UNTERKERNE VON IL UND ML IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER BINÄREN AUSGANGSMATRIX	38
ABBILDUNG 12: ANALYSE DER UNTERKERNE VON VA UND VL IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER BINÄREN AUSGANGSMATRIX	39
ABBILDUNG 13: ANALYSE DER PRÄFRONTALEN ZIELAREALE IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER PROJEKTIONEN DER THALAMISCHEN OBERKERNE IN DER BINÄREN MATRIX	41
ABBILDUNG 14: ANALYSE DER PRÄFRONTALEN ZIELAREALE IM NMDS (LINKS) UND HCA (RECHTS) UNTER VERWENDUNG DER PROJEKTIONEN ALLER THALAMISCHEN UNTERKERNE IN DER BINÄREN MATRIX	42
ABBILDUNG 15: CIRCUITS ZWISCHEN THALAMUS UND PFC, MODIFIZIERT NACH ALEXANDER ET AL. (1986). MDPL (= PARALAMINÄRER MD), PM-MD (= POSTERIOR-MEDIALER MD) ...	47
ABBILDUNG 16: REKTANGULÄRER MDS-PLOT (DREIDIMENSIONAL) DER PRÄFRONTALEN PROJEKTIONEN AUS DEN UNTERKERNEN VON MD. DIE PROJEKTIONEN NACH ALEXANDER ET AL. (1986) SIND IN SCHWARZ UND DIE ZUSÄTZLICHEN PROJEKTIONEN AUS DER COCOMAC-DATENBANK IN GRAU DARGESTELLT. SCHWACHE VERBINDUNGEN (SC = 1) SIND GEPUNKTET, MITTELSTARKE (SC = 2) GESTRICHELT UND STARKE (SC = 3) DURCH EINE DURCHGEZOGENE LINIE DARGESTELLT.	49

<p>ABBILDUNG 17: AUSGANGSMATRIX FÜR DIE SIMULATIONEN. DIE MODIFIKATIONEN ENTSPRECHEN DENEN FÜR DIE MULTIVARIATEN ANALYSEN. RECHTS SIND DIE RANDOMISIERTEN KATEGORIEN SKIZZIERT, DER RANDOMISIERTE ANTEIL ENTHÄLT DEN ROTATIONSPFEIL. PRÄFRONTALE MATRIX (HELLGRAU), THALAMO-KORTIKALE MATRIX (DUNKELGRAU).....</p>	53
<p>ABBILDUNG 18: PRÄFRONTALE AKTIVIERUNGSFREQUENZEN (IN HZ) FÜR DIE DREI VERSCHIEDENEN RANDOMISIERTEN KATEGORIEN IM VERGLEICH ZU DEN FREQUENZEN DER SIMULATION DES ANATOMISCHEN NETZWERKS</p>	55
<p>ABBILDUNG 19: STANDARDABWEICHUNGEN ZWISCHEN DEN FREQUENZEN IM REAL-MODELL UND DEN MITTELWERTEN DER 20 SIMULATIONEN FÜR DIE EINZELNEN KATEGORIEN</p>	56
<p>ABBILDUNG 20: FREQUENZEN IM PFC NACH STIMULATION IN DEN VERSCHIEDENEN FÄLLEN UND DEN RELATIVEN AKTIVITÄTEN IN WALKERS AREA 46 UND 9 IM VERGLEICH ZU ZUSTAND 1.</p>	58

Literaturverzeichnis

- Alexander, G. E., M. R. DeLong und P. L. Strick (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-81.
- Andreasen, N. C., S. Arndt, V. Swayze, 2nd, T. Cizadlo, M. Flaum, D. O'Leary, J. C. Ehrhardt und W. T. Yuh (1994). "Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging." Science **266**(5183): 294-8.
- Andreasen, N. C., D. S. O'Leary, M. Flaum, P. Nopoulos, G. L. Watkins, L. L. Boles Ponto und R. D. Hichwa (1997). "Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients." Lancet **349**(9067): 1730-4.
- Andreasen, N. C., S. Paradiso und D. S. O'Leary (1998). "'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?" Schizophr Bull **24**(2): 203-18.
- Aronson, L. R. und J. W. Papez (1934). "Thalamic nuclei of the Pithecus (Macacus) Rhesus, part II. dorsal thalamus." Archiv Neurol Psychiatry **32**: 27-44.
- Bachevalier, J., M. Meunier, M. X. Lu und L. G. Ungerleider (1997). "Thalamic and temporal cortex input to medial prefrontal cortex in rhesus monkeys." Exp Brain Res **115**(3): 430-44.
- Backhaus, K., B. Erichson, W. Plinke und R. Weiber (1996). Multivariate Analysemethoden. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Barbas, H., T. H. Henion und C. R. Dermon (1991). "Diverse thalamic projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey." J Comp Neurol **313**(1): 65-94.
- Basser, P. J., J. Mattiello und D. LeBihan (1994). "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo." J Magn Reson B **103**(3): 247-54.
- Bender, D. B. (1981). "Retinotopic organization of macaque pulvinar." J Neurophysiol **46**(3): 672-93.
- Benes, F. M. (2000). "Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia." Brain Res Brain Res Rev **31**(2-3): 251-69.
- Bentivoglio, M., K. Kultas-Ilinsky und I. Ilinsky (1993). Limbic Thalamus: Structure, Intrinsic Organization, and Connections. Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus. B. A. Vogt und M. Gabriel. Boston, Birkhäuser: 71-122.
- Borg, I. und P. Groenen (1997). Modern multidimensional scaling. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Bower, J. M. und D. Beeman (1998). The Book of Genesis: Exploring Realistic Neural Models With the General Neural Simulation System. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Bozkurt, A., L. Kamper, K. E. Stephan und R. Kötter (2001). "Organization of primate amygdalo-prefrontal projections." Neurocomputing **38-40**: 1135-1140.
- Bozkurt, A., L. Kamper, K. E. Stephan und R. Kötter (2002). "The structural basis of information transfer from medial temporal lobe to prefrontal cortex in the macaque monkey." Neurocomputing **44-46**: 753-758.
- Burdach, K. F. (1822). Vom Baue und Leben des Gehirns. Leipzig, Dyk'sche Buchhandlung.
- Burns, G. A. und M. P. Young (2000). "Analysis of the connectional organization of neural systems associated with the hippocampus in rats." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **355**(1393): 55-70.
- Burns, J., D. Job, M. E. Bastin, H. Whalley, T. Macgillivray, E. C. Johnstone und S. M. Lawrie (2003). "Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study." Br J Psychiatry **182**: 439-43.
- Burton, H. und E. G. Jones (1976). "The posterior thalamic region and its cortical projection in New World and Old World monkeys." J Comp Neurol **168**(2): 249-301.
- Byne, W., M. S. Buchsbaum, L. A. Mattiace, E. A. Hazlett, E. Kemether, S. L. Elhakem, D. P. Purohit, V. Haroutunian und L. Jones (2002). "Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia." Am J Psychiatry **159**(1): 59-65.
- Callicott, J. H., A. Bertolino, V. S. Mattay, F. J. Langheim, J. Duyn, R. Coppola, T. E. Goldberg und D. R. Weinberger (2000). "Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited." Cereb Cortex **10**(11): 1078-92.

- Chatterjee, A., R. Yapundich, M. Mennemeier, J. M. Mountz, C. Inampudi, J. W. Pan und G. W. Mitchell (1997). "Thalamic thought disorder: on being "a bit addled"." Cortex **33**(3): 419-40.
- Crouch, R. L. (1934). "The Nuclear Configuration of the Thalamus of Macacus Rhesus." J Comp Neurol **59**: 451-485.
- Cusick, C. G., J. L. Scriptor, J. G. Darenbourg und J. T. Weber (1993). "Chemoarchitectonic subdivisions of the visual pulvinar in monkeys and their connectional relations with the middle temporal and rostral dorsolateral visual areas, MT and DLr." J Comp Neurol **336**(1): 1-30.
- Danos, P., B. Baumann, A. Kramer, H. G. Bernstein, R. Stauch, D. Krell, P. Falkai und B. Bogerts (2003). "Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a postmortem study." Schizophr Res **60**(2-3): 141-55.
- Darian-Smith, C., I. Darian-Smith und S. S. Cheema (1990). "Thalamic projections to sensorimotor cortex in the macaque monkey: use of multiple retrograde fluorescent tracers." J Comp Neurol **299**(1): 17-46.
- Dusser de Barenne, J. G. und W. S. McCulloch (1938). "Functional organization in the sensory cortex of the monkey." J Neurophysiol **1**: 69-85.
- Dusser de Barenne, J. G. und W. S. McCulloch (1939). "Physiological delimitation of neurones in the central nervous system." Am J Neurophysiol **127**: 621-628.
- Felleman, D. J. und D. C. Van Essen (1991). "Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex." Cereb Cortex **1**(1): 1-47.
- Franzen, G. und D. H. Ingvar (1975). "Absence of activation in frontal structures during psychological testing of chronic schizophrenics." J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**(10): 1027-32.
- Friedmann, M. (1911). "Die Cytoarchitektonik des Zwischenhirns der Cerophiteken mit besonderer Berücksichtigung des Thalamus opticus." J f Psychol u Neurol **18**: 309.
- Friston, K. J. (1998). "The disconnection hypothesis." Schizophr Res **30**: 115-25.
- Fujita, N., H. Tanaka, M. Takanashi, N. Hirabuki, K. Abe, H. Yoshimura und H. Nakamura (2001). "Lateral geniculate nucleus: anatomic and functional identification by use of MR imaging." AJNR Am J Neuroradiol **22**(9): 1719-26.
- Gaffan, D. und A. Parker (2000). "Mediodorsal thalamic function in scene memory in rhesus monkeys." Brain **123 (Pt 4)**: 816-27.
- Giguere, M. und P. S. Goldman-Rakic (1988). "Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys." J Comp Neurol **277**(2): 195-213.
- Goldman-Rakic, P. S. und L. J. Porrino (1985). "The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe." J Comp Neurol **242**(4): 535-60.
- Gutierrez, C., A. Yaun und C. G. Cusick (1995). "Neurochemical subdivisions of the inferior pulvinar in macaque monkeys." J Comp Neurol **363**(4): 545-562.
- Harrison, P. J. (1999). "The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation." Brain **122 (Pt 4)**: 593-624.
- Henderson, J. M., K. Carpenter, H. Cartwright und G. M. Halliday (2000). "Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications." Brain **123 (Pt 7)**: 1410-21.
- Hirai, T. und E. G. Jones (1989). "A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining." Brain Res Brain Res Rev **14**(1): 1-34.
- Jacobsen, L. K., J. N. Giedd, P. C. Berquin, A. L. Krain, S. D. Hamburger, S. Kumra und J. L. Rapoport (1997). "Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia." Am J Psychiatry **154**(12): 1663-9.
- Jones, E. G. (1985). The Thalamus. New York, Plenum Press.
- Jones, E. G. (1997). A description of the human thalamus. Thalamus, Volume II: Experimental and Clinical Aspects. E. G. Jones und D. A. McCormick. New York, Elsevier: 425-499.
- Jones, E. G. (2002). "Thalamic organization and function after Cajal." Prog Brain Res **136**: 333-57.

- Jones, E. G., B. Tighilet, B. V. Tran und M. M. Huntsman (1998). "Nucleus- and cell-specific expression of NMDA and non-NMDA receptor subunits in monkey thalamus." J Comp Neurol **397**(3): 371-93.
- Kamper, L., A. Bozkurt, P. Nielsen, J. Dyhrfeld-Johnsen, K. E. Stephan und R. Kotter (2002). "Modelling the influence of thalamo-cortical projections on prefrontal activity." Neurocomputing **44-46**: 869-873.
- Kamper, L., A. Bozkurt, K. Rybacki, A. Geissler, I. Gerken, K. E. Stephan und R. Kotter (2002). An introduction to CoCoMac-Online. The online-interface of the primate connectivity database CoCoMac. Neuroscience Databases - A Practical Guide. R. Kotter. Amsterdam, Kluwer Academic Publishers: 155-170.
- Karnath, H.-O., M. Himmelbach und C. Rorden (2002). "The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar." Brain **125**(2): 350-360.
- Kievit, J. und H. G. Kuypers (1977). "Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey." Exp Brain Res **29**(3-4): 299-322.
- Klee, M. R., T. Shirasaki, T. Nakaye, N. Akaike und E. N. Melikov (1992). Interaction of strychnine and bicuculline with GABA- and glycin-induced chloride currents in isolated CA1 neurons. Epilepsy and Inhibition. E. J. Speckmann und M. J. Gutnick. München, Urban & Schwarzenberg: 93-106.
- Kobbert, C., R. Apps, I. Bechmann, J. L. Lanciego, J. Mey und S. Thanos (2000). "Current concepts in neuroanatomical tracing." Prog Neurobiol **62**(4): 327-51.
- Kötter, R., C. C. Hilgetag und K. E. Stephan (2001). "Connectional characteristics of areas in Walker's map of primate prefrontal cortex." Neurocomputing **38-40**: 741-746.
- Kötter, R., P. Nielsen, J. Dyhrfeld-Johnsen, F. T. Sommer und G. Northoff (2002). Multi-level neuron and network modeling in computational neuroanatomy. Computational Neuroanatomy: Principles and Methods. G. Ascoli. Totowa NJ, Humana Press.
- Kötter, R und K. E. Stephan (2003). "Network participation indices: characterizing component roles for information processing in neural networks." Neural Networks **16**:1261-75
- Krout, K. E., R. E. Belzer und A. D. Loewy (2002). "Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat." J Comp Neurol **448**(1): 53-101.
- Kruskal, J. B. (1964). "Nonmetric multidimensional scaling: a numerical method." Psychometrika **29**: 115-129.
- LaBerge, D. und M. Buchsbaum (1990). "Positron emission tomographic measurements of pulvinar activity during an attention task." J Neurosci **10**(2): 613-619.
- Le Gros Clark, W. E. (1932). "The structure and connections of the thalamus." Brain **35**: 406-470.
- Le Gros Clark, W. E. (1936). "Thalamic connections of the temporal lobe of the brain of the monkey." J Anat **70**: 447-464.
- Leonhardt, H., B. Tillmann, G. Töndury und K. Zilles (1987). Rauber/Kobsch, Anatomie des Menschen. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Lewis, D. A. und J. A. Lieberman (2000). "Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology." Neuron **28**(2): 325-34.
- Luis, J. (1865). Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal: Sa structure, ses fonctions et ses maladies. Paris, Baillière, J. B. et Fils.
- Ma, T. P., J. C. Lynch, D. K. Donahoe, H. Attallah und J. A. Rafols (1998). "Organization of the medial pulvinar nucleus in the macaque." Anat Rec **250**(2): 220-37.
- Macchi, G. (1983). Old and new anatomo-functional criteria in the subdivision of the thalamic nuclei. Somatosensory integration in the thalamus. G. Macchi, A. Rustioni und R. Spreafico. Amsterdam, Elsevier: 3-16.
- Manoach, D. S., D. Z. Press, V. Thangaraj, M. M. Searl, D. C. Goff, E. Halpern, C. B. Saper und S. Warach (1999). "Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI." Biol Psychiatry **45**(9): 1128-37.
- McFarland, N. R. und S. N. Haber (2002). "Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas." J Neurosci **22**(18): 8117-32.
- McIntosh, A. R. (2000). "Towards a network theory of cognition." Neural Netw **13**(8-9): 861-70.

- Middleton, F. A. und P. L. Strick (2001). "Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate." J Neurosci **21**(2): 700-12.
- Miller, L. A., D. Caine, A. Harding, E. J. Thompson, M. Large und J. D. Watson (2001). "Right medial thalamic lesion causes isolated retrograde amnesia." Neuropsychologia **39**(10): 1037-46.
- Monakow, C. (1895). "Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Haubenregion, den Sehügel und die Regio subthalamica." Arch Psychiat Nervenkr **27**: 386-478.
- Mufson, E. J. und M. M. Mesulam (1984). "Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus." J Comp Neurol **227**(1): 109-20.
- Nissl, F. (1913). "Die Grosshirnanteile des Kaninchens." Arch Psychiat Nervenkr **27**: 386-478.
- Olszewski, J. (1952). The thalamus of the macaca mulatta. New York, S. Karger.
- Pakkenberg, B. (1990). "Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics." Arch Gen Psychiatry **47**(11): 1023-8.
- Pakkenberg, B. (1992). "The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics." Schizophr Res **7**(2): 95-100.
- Parker, A. und D. Gaffan (1997). "The effect of anterior thalamic and cingulate cortex lesions on object-in-place memory in monkeys." Neuropsychologia **35**(8): 1093-102.
- Parker, G. J., K. E. Stephan, G. J. Barker, J. B. Rowe, D. G. MacManus, C. A. Wheeler-Kingshott, O. Ciccarelli, R. E. Passingham, R. L. Spinks, R. N. Lemon und R. Turner (2002). "Initial demonstration of in vivo tracing of axonal projections in the macaque brain and comparison with the human brain using diffusion tensor imaging and fast marching tractography." Neuroimage **15**(4): 797-809.
- Percheron, G., C. Francois, B. Talbi, J. Yelnik und G. Fenelon (1996). "The primate motor thalamus." Brain Res Brain Res Rev **22**(2): 93-181.
- Popken, G. J., W. E. Bunney, Jr., S. G. Potkin und E. G. Jones (2000). "Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(16): 9276-80.
- Ray, J. P. und J. L. Price (1993). "The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys." J Comp Neurol **337**(1): 1-31.
- Romanski, L. M., M. Giguere, J. F. Bates und P. S. Goldman-Rakic (1997). "Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey." J Comp Neurol **379**(3): 313-32.
- Rose, J. E. und C. N. Woolsey (1948). "The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit sheep and cat." Res. Publ. Assoc. Nerv. & Ment. Dis. **27**: 210-232.
- Rouiller, E. M., J. Tanne, V. Moret und D. Boussaoud (1999). "Origin of thalamic inputs to the primary, premotor, and supplementary motor cortical areas and to area 46 in macaque monkeys: a multiple retrograde tracing study." J Comp Neurol **409**(1): 131-52.
- Rybacki, K. und R. Kötter (2003). Soc. Neuroscience Abstr. **9602**.
- Scannell, J. W., G. A. Burns, C. C. Hilgetag, M. A. O'Neil und M. P. Young (1999). "The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat." Cereb Cortex **9**(3): 277-99.
- Schmahmann, J. D. (2003). "Vascular Syndromes of the Thalamus." Stroke **34**(9): 2264-2278.
- Schmahmann, J. D. und D. N. Pandya (1990). "Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study." J Comp Neurol **295**(2): 299-326.
- Selemon, L. D. und P. S. Goldman-Rakic (1999). "The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia." Biol Psychiatry **45**(1): 17-25.
- Sewards, T. V. und M. A. Sewards (2002). "The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain." Brain Res Bull **59**(3): 163-80.
- Sherman, S. M. und R. W. Guillery (1996). "Functional organization of thalamocortical relays." J Neurophysiol **76**(3): 1367-95.

- Sherman, S. M. und R. W. Guillery (2002). "The role of the thalamus in the flow of information to the cortex." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **357**(1428): 1695-708.
- Shibata, H. (1996). "Direct projections from the entorhinal area to the anteroventral and laterodorsal thalamic nuclei in the rat." Neurosci Res **26**(1): 83-7.
- Spinks, R., V. A. Magnotta, N. C. Andreasen, K. C. Albright, S. Ziebell, P. Nopoulos und M. Cassell (2002). "Manual and automated measurement of the whole thalamus and mediodorsal nucleus using magnetic resonance imaging." Neuroimage **17**(2): 631-42.
- Stephan, K. E., C. C. Hilgetag, G. A. Burns, M. A. O'Neill, M. P. Young und R. Kötter (2000). "Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **355**(1393): 111-26.
- Stephan, K. E., L. Kamper, A. Bozkurt, G. A. Burns, M. P. Young und R. Kötter (2001). "Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac)." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **356**(1412): 1159-86.
- Stephan, K. E., K. Zilles und R. Kötter (2000). "Coordinate-independent mapping of structural and functional data by objective relational transformation (ORT)." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **355**(1393): 37-54.
- Tian, J.-r. und J. C. Lynch (1997). "Subcortical Input to the Smooth and Saccadic Eye Movement Subregions of the Frontal Eye Field in Cebus Monkey." J. Neurosci. **17**(23): 9233-9247.
- Van der Werf, Y. D., M. P. Witter und H. J. Groenewegen (2002). "The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness." Brain Res Brain Res Rev **39**(2-3): 107-40.
- Vercelli, A., M. Repici, D. Garbossa und A. Grimaldi (2000). "Recent techniques for tracing pathways in the central nervous system of developing and adult mammals." Brain Res Bull **51**(1): 11-28.
- Vogt, B. A., D. N. Pandya und D. L. Rosene (1987). "Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents." J Comp Neurol **262**(2): 256-70.
- Walker, A. (1940). "A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey,." J Comp Neurol **98**: 59-86.
- Walker, A. E. (1938). The Primate Thalamus. Chicago, University of Chicago Press.
- Weinberger, D. R., J. E. Kleinman, D. J. Luchins, L. B. Bigelow und R. J. Wyatt (1980). "Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study." Am J Psychiatry **137**(3): 359-61.
- Weller, R. E., G. E. Steele und J. H. Kaas (2002). "Pulvinar and other subcortical connections of dorsolateral visual cortex in monkeys." J Comp Neurol **450**(3): 215-40.
- Wilson, M. A. und J. M. Bower (1989). The simulation of large-scale neural networks. Methods in Neuronal Modeling. From Synapses to Network. C. Koch und I. Segev. Cambridge, MA, MIT press: 291-333.
- Wolf, G. (1997). Neuromorphologie. Methoden der Hirnforschung. G. Wolf. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag: 1-20.
- Young, K. A., K. F. Manaye, C. Liang, P. B. Hicks und D. C. German (2000). "Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia." Biol Psychiatry **47**(11): 944-53.
- Young, M. P. (1992). "Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system." Nature **358**(6382): 152-5.
- Young, M. P. (1993). "The organization of neural systems in the primate cerebral cortex." Proc R Soc Lond B Biol Sci **252**(1333): 13-8.

Abstract

Einleitung: Struktur und Funktion des Gehirns stehen in einem engen Zusammenhang. Die detaillierte Aufklärung solcher Zusammenhänge stellt heute eine der wichtigsten Aufgaben der Hirnforschung dar. Insbesondere spielt die Konnektivität in systemtheoretischen Konzepten kognitiver Funktionen eine zentrale Rolle. Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die Organisation und Bedeutung thalamo-kortikaler Projektionsfasern und intra-kortikaler Assoziationsfasern analysiert. Zur Untersuchung möglicher Struktur-Funktionsbeziehungen wurden die anatomischen Daten mit funktionellen Befunden in Bezug gesetzt und auf Veränderungen bei Schizophrenie untersucht.

Methoden: In der hier vorliegenden Dissertation wurden thalamo-präfrontale Verbindungsmuster anhand anatomischer Konnektivitätsdaten aus Tracingstudien mittels moderner Datenbankanwendungen systematisch und standardisiert ausgewertet. Die Organisation der thalamo-präfrontalen Projektionen wurde anhand unabhängiger multivariater Analysen (multidimensionale Skalierung und hierarchische Clusteranalyse) ausgewertet. Anschließend wurde der funktionelle Einfluss von strukturellen Veränderungen auf die Aktivitätsausbreitung im thalamo-präfrontalen Netzwerk sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen der Morphologie und funktionellen Befunden anhand von Computermodellen untersucht.

Ergebnisse:

1) Im thalamo-präfrontalen Netzwerk gliederten sich die thalamischen Oberkerne in zwei Gruppen mit den assoziativen-, limbischen- und intralaminären Kernen in der ersten und mit den klassischen Relais-Kernen sowie dem Nucleus reticularis in der zweiten Gruppe. Die Untersuchung des Nucleus mediodorsalis (MD), des Pulvinars (Pul), des anterioren Kernkomplexes ergab eine deutliche Differenzierung der Unterkerne. Auch die Analyse des präfrontalen Kortex ergab eine Gliederung in zwei Hauptgruppen mit den Arealen 11, 12, 14, 25, 46, 8A in der ersten und den Arealen 10, 13, 45, 8B, 9 in der zweiten Gruppe.

2) Die Simulation von thalamo-präfrontaler Aktivierung zeigte, dass eine signifikante präfrontale Aktivitätsänderung nur entsteht, wenn neben den thalamo-präfrontalen auch die intra-präfrontalen Verbindungsmuster verändert wurden. Die Nachbildung des Effektes von pathologischen Befunden in einer zweiten Simulation erlaubte die Überprüfung einer hypothetischen kortikalen Anpassung an reduzierte thalamische Eingänge. Abhängig von der Quelle der Aktivierung konnte sowohl eine pathologisch verminderte (Hypofrontalität) als auch eine pathologisch vermehrte Aktivierung (Hyperfrontalität) in den kortikalen Zielarealen beobachtet werden.

Diskussion: Die multivariaten Analysen ergaben bezüglich der thalamischen Kerngebiete einen deutlichen Zusammenhang zwischen Anzahl der präfrontalen Efferenzen und der anatomischen Kernlokalisation: Die thalamischen Unterkerne mit zahlreichen präfrontalen Projektionen liegen vornehmlich im medialen bzw. paraventriculären Bereich des Thalamus, während die Kerne mit wenigen oder fehlenden Projektionen fast ausschließlich im lateralen Kernkomplex lokalisiert sind. Diese strukturellen Beziehungsmuster bestätigen die These der Kerngrenzen übergreifender, parasagittal verlaufender Quellen thalamo-kortikaler Projektionen (Kievit et al. 1977). Des Weiteren dienen die Projektionsmuster der Unterkerne des Nucleus mediodorsalis als Erklärungsansatz für die funktionelle Segregation von Projektionsschleifen zwischen Basalganglien, Thalamus und dem präfrontalen Kortex (Alexander et al. 1986). Im Gegensatz zur klaren topographischen Gliederung der thalamischen Kerne zeigte die Gliederung der präfrontalen Areale eine Überschreitung makroanatomisch definierter Regionen.

Die Simulationsergebnisse geben Hinweise dafür, dass strukturelle Veränderungen in MD nicht alleine für veränderte präfrontale Aktivitätsmuster bei schizophrenen Patienten verantwortlich sind. Dies stimmt mit den weit verbreiteten Thesen über neuropathologische präfrontale Veränderungen überein. Selemon & Goldman-Rakic (1999) postulierten z. B. die These einer präfrontalen Neuropilreduzierung bei Schizophrenie. Dieser Befund liefert eine mögliche Erklärung für widersprüchliche Aktivierungsbefunde bei schizophrenen Patienten.