

Aus dem Institut für Systemische Neurowissenschaften
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff

**Untersuchung der neuronalen Korrelate
reflektorischer und endogen initiiertter
Augenbewegungen mittels
meta-analytischer Verfahren**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Isabelle Kathrin Hundt, geb. Seidler

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

CIESLIK, E. C. ; SEIDLER, I. K. ; LAIRD, A. R. ; FOX, P. T. ; EICKHOFF, S. B.: Different involvement of subregions within dorsal premotor and medial frontal cortex for pro- and antisaccades. In: *Neurosci Biobehav Rev* 68 (2016), S. 256–269.

Zusammenfassung

Die Sakkaden-Aufgabe ist ein gut untersuchter Versuchsaufbau, der es ermöglicht, reflexives Verhalten zu untersuchen. Demgegenüber steht die Antisakkaden-Aufgabe als ein standardisiertes Paradigma zur Untersuchung flexibler Kontrolle motorischen Verhaltens. Bildgebende Verfahren ermöglichen in diesem Zusammenhang die Untersuchung neuronaler Korrelate. In der vorliegenden Arbeit wird eine Metaanalyse durchgeführt, um zu erforschen, welche Hirnregionen konsistent mit der Durchführung von Sakkaden bzw. Antisakkaden assoziiert sind. Ziel dieser Metaanalyse ist es, die Gemeinsamkeiten aber auch die Unterschiede der neuronalen Netzwerke bei der Sakkaden- und Antisakkaden-Aufgabe darzustellen.

Die Metaanalyse basiert auf 31 Positronenemissionstomographie- (PET) und funktionellen Magnetresonanztomographie- (fMRT) Experimenten, die Sakkaden und Antisakkaden bei gesunden Probanden ohne psychiatrische oder neurologische Vorgeschichte untersucht haben. Es werden nur solche Studien eingeschlossen, die Ganzhirn-Analysen (englisch: *whole-brain analysis*) durchgeführt und Koordinaten in einem standardisierten Raum angegeben haben (Montreal-Neurological-Institute- (MNI) oder TALAIRACH-Raum). Alle berichteten Ergebnisse sind auf einer $p < 0,05$ cluster-level FWE-korrigierten Schwelle signifikant und werden zur neuroanatomischen Zuordnung mit der Anatomy Toolbox überlagert.

Die Testung auf differentielle Effekte zwischen Sakkaden und Antisakkaden zeigt eine konsistente Aktivierung der lateralen Anteile der frontalen Augenfelder (FEF) und des supplementären Augenfeldes (SEF) für Sakkaden. Demgegenüber zeigen Antisakkaden konsistente Aktivität in den medialen Anteilen der FEF und im anterioren mitzingulären Kortex (aMCC).

Um ein besseres Verständnis der Netzwerke, in die diese Areale integriert sind, zu bekommen, werden funktionelle Konnektivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass die frontalen Regionen, die mit den Sakkaden assoziiert sind, in Zusammenhang mit kortikalen und subkortikalen motorischen Arealen stehen, während die antisakkaden-assoziierten Areale in Netzwerke integriert sind, die in Verbindung mit kognitiver Kontrolle gebracht werden.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass die lateralen Anteile der FEF und auch das SEF mit Netzwerken assoziiert sind, die in eher basalen und reflexiven Prozessen involviert sind. Demgegenüber stehen die medialen Anteile der FEF und der aMCC in Verbindung zu Arealen, die mit Prozessen assoziiert sind, die eine höhere kognitive Kontrolle erfordern.

Abstract

The antisaccade task is a standard paradigm to investigate flexible control over behaviour. In contrast to this, a saccade requires a direct sensory-motor translation. Hence, performance in the antisaccade task can be contrasted with performance in the saccade task to decouple regions associated with an increase in cognitive control of motor behaviour. In this thesis, a meta-analysis is used to explore which areas are consistently involved in the performance of saccades and antisaccades and which areas are associated with an increase in executive control of eye movements.

The meta-analysis is carried out on 31 fMRI and PET experiments investigating saccades and antisaccades of healthy participants without any psychiatric or neurological history. In this meta-analysis only studies with whole brain coverage reporting coordinates in a standard space (MNI or TALAIRACH) are included. Probabilistic cytoarchitectonic maps of cortical areas are used to identify the most probable brain area for the activation revealed by each analysis. All reported results are significant at $p < 0.05$ cluster level FWE-corrected.

The results of the meta-analysis reveal a consistent activation in the lateral part of the FEF and the SEF for the saccades. In contrast, when testing for regions consistently activated during antisaccades the results show an increased activation for the medial part of the FEF as well as the aMCC. To get a better understanding of the networks, in which these areas are integrated, functional connectivity analyses are carried out. The results reveal that the frontal saccades-associated regions are more involved in motor-associated regions. In contrast, the antisaccades-associated regions are connected to regions of higher cognitive control.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Prozess Metaanalyse	16
3.1	Sakkaden vs. Rest	19
3.2	Antisakkaden vs. Rest	21
3.3	Antisakkaden vs. Sakkaden	22
3.4	Antisakkaden vs. Sakkaden – Sakkaden vs. Antisakkaden	23
3.5	Überlappung Sakkaden und Antisakkaden vs. Sakkaden	24
3.6	MACM-FC: laterales FEF vs. mediales FEF – mediales FEF vs. laterales FEF	26
3.7	MACM-FC: SEF vs. aMCC – aMCC vs. SEF	26
3.8	MACM-Konjunktion: laterale FEF und SEF – mediale FEF und aMCC	26
3.9	RS-FC: laterale FEF vs. mediale FEF – mediale FEF vs. laterale FEF	30
3.10	RS-FC: SEF vs. aMCC – aMCC vs. SEF	30
3.11	RS-Konjunktion: laterale FEF und SEF – mediale FEF und aMCC	31

Tabellenverzeichnis

2.1	Eingeschlossene Experimente	12
3.1	Sakkaden vs. Rest	20
3.2	Antisakkaden vs. Rest	21
3.3	Antisakkaden vs. Sakkaden	22
3.4	Sakkaden vs. Antisakkaden	23
3.5	MACM-Analyse für das laterale FEF und SEF	27
3.6	MACM-Analyse für das mediale FEF und aMCC	28
3.7	Resting-State-Analyse für die lateralen FEF und SEF	32
3.8	Resting-State-Analyse für das mediale FEF und aMCC	33
A.1	Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern bei den Sakkaden	65
A.2	Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern bei den Antisakkaden	66
A.3	Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern des Antisakkaden vs. Sakkaden-Kontrastes	68
A.4	MACM-FC laterales FEF vs. mediales FEF	69
A.5	MACM-FC SEF vs. aMCC	71
A.6	MACM-FC mediales FEF vs. laterales FEF	72
A.7	MACM-FC aMCC vs. SEF	73
A.8	RS-FC FEF lateral vs. FEF medial	74
A.9	RS-FC SEF vs. aMCC	76
A.10	RS-FC mediales FEF vs. laterales FEF	77
A.11	RS-FC aMCC vs. SEF	78

Abkürzungsverzeichnis

ALE	activation likelihood estimation
aMCC	anterior midcingulate cortex (deutsch: <i>anteriorer mittlerer zingulärer Kortex</i>)
ANOVA	analysis of variance (deutsch: <i>Varianzanalyse</i>)
BN	burst neurons
BOLD	blood oxygenation level dependent
CEF	cingulate eye field (deutsch: <i>zinguläres Augenfeld</i>)
dACC	dorsal anterior cingulate cortex (deutsch: <i>dorsaler anteriorer zingulärer Kortex</i>)
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex (deutsch: <i>dorsolateraler präfrontaler Kortex</i>)
DMN	default mode network
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	echo planar imaging (deutsch: <i>echoplanare Bildgebungssequenz</i>)
FC	functional connectivity (deutsch: <i>funktionelle Konnektivität</i>)
FEF	frontal eye field (deutsch: <i>frontales Augenfeld</i>)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	family-wise error
FWER	family-wise error rate
IFG	inferior frontal gyrus (deutsch: <i>Gyrus frontalis inferior</i>)
IFS	inferior frontal sulcus (deutsch: <i>Sulcus frontalis inferior</i>)
IPC	inferior parietal cortex (deutsch: <i>inferiorer parietaler Kortex</i>)
IPL	inferior parietal lobe (deutsch: <i>Lobus parietalis inferior</i>)

Abkürzungsverzeichnis

IPS	intraparietal sulcus (deutsch: <i>Sulcus intraparietalis</i>)
MA	modelled activation
MACM	meta-analytic connectivity modeling
MD	multiple demand
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MTG	middle temporal gyrus (deutsch: <i>mittlerer temporaler Gyrus</i>)
OKN	optokinetischer Nystagmus
PCC	posterior cingulate cortex (deutsch: <i>posteriorer zingulärer Kortex</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	prefrontal cortex (deutsch: <i>präfrontaler Kortex</i>)
PPC	posterior parietal cortex (deutsch: <i>posteriorer parietaler Kortex</i>)
PPRF	paramedian pontine reticular formation (deutsch: <i>paramediane pontine Formatio reticularis</i>)
rCBF	regional cerebral blood flow (deutsch: <i>regionaler cerebraler Blutfluss</i>)
ROI	region of interest
RS	resting state
SEF	supplementary eye field (deutsch: <i>supplementäres Augenfeld</i>)
SMA	supplementary motor area (deutsch: <i>supplementär motorisches Areal</i>)
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPL	superior parietal lobe (deutsch: <i>Lobus parietalis superior</i>)
SPM	statistical probability maps
STG	superior temporal gyrus (deutsch: <i>Gyrus temporalis superior</i>)
STS	superior temporal sulcus (deutsch: <i>Sulcus temporalis superior</i>)
TAL	TALAIRACH/TOURNOUX

Abkürzungsverzeichnis

TE	echo time
TR	repetition time
VOR	vestibulo-okulärer Reflex

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Sakkaden	1
1.1.1 Antisakkaden	3
1.2 Angewendete Analysen	5
1.2.1 Metaanalysen	6
1.2.2 Konnektivitätsanalysen	7
1.3 Forschungsstand und Untersuchungsziel	8
2 Material und Methoden	10
2.1 Auswahlkriterien zugrundeliegender Daten	10
2.2 Activation Likelihood Estimation (ALE) Algorithmus	14
2.3 Meta-Analytic Connectivity Modeling (MACM)	17
2.4 Resting-State (RS)	17
3 Ergebnisse	19
3.1 Metaanalyse	19
3.1.1 Sakkaden vs. Rest	19
3.1.2 Antisakkaden vs. Rest	20
3.1.3 Antisakkaden vs. Sakkaden	20
3.2 Aufgabenabhängige und -unabhängige funktionelle Konnektivitätsanalysen	24
3.2.1 Aufgabenabhängige funktionelle Konnektivität	25
3.2.2 Resting-State funktionelle Konnektivität (RS-FC)	30
4 Diskussion	35
4.1 Metaanalyse	35
4.1.1 Gehirnregionen und ihre Funktionen	36
4.2 Funktionelle Konnektivitätsanalysen	43
4.2.1 Aufgabenabhängige und -unabhängige funktionelle Konnektivitätsanalysen	44
4.2.2 Vergleich der metaanalytischen und FC-Ergebnisse	48

5 Schlussbetrachtung	50
Literaturverzeichnis	51
Anhang	65
Danksagung	79

1 Einleitung

Die alltägliche Fähigkeit, auf Reize unserer Umgebung reflexiv mit einer motorischen Antwort zu reagieren, ist eine unentbehrliche Eigenschaft. Genauso wichtig ist aber auch die Fähigkeit, diese reflexive Antwort zu unterdrücken.

So ist es z. B. im Straßenverkehr für den Fahrer eines Kraftfahrzeuges von großer Bedeutung, sich nicht durch Reize abseits der Straße, etwa durch ein klingelndes und leuchtendes Mobiltelefon, ablenken zu lassen. Hierzu muss der reflektorische Blick weg von der Straße hin zu dem Mobiltelefon unterdrückt werden, um so weiterhin die Fahrbahn im Blick zu halten.

Zur genauen Untersuchung dieser flexiblen Kontrolle haben sich die Sakkaden- und die Antisakkaden-Aufgaben als ein standardisiertes Paradigma etabliert. Sie ermöglichen einen Vergleich der eher reflexiven Antworten, die durch die Sakkaden-Aufgaben untersucht werden, mit den Prozessen, die bei der komplexeren Antwort in der Antisakkadenaufgabe rekrutiert werden.

Für die vorliegende Arbeit werden hierzu zunächst Begriffe eingeführt und definiert sowie jeweilige Versuchsaufbauten vorgestellt (1.1, 1.1.1). Es stellt sich die Frage, ob sich bei den jeweiligen Aufgaben auch unterschiedliche Netzwerke darstellen, die eine Konsistenz während der jeweiligen Aufgaben zeigen. Diese grundsätzliche Frage soll hier mit Hilfe einer Metaanalyse über Studien mit neuronaler Bildgebung beantwortet werden. Darüber hinaus gilt es zu verstehen, in welchem funktionellen Kontext diese unterschiedlichen Netzwerke stehen, was sich durch funktionelle Konnektivitätsanalysen untersuchen lässt. Beide Methoden werden im Folgenden ebenfalls vorgestellt und erläutert (1.2). Abschließend sollen der aktuelle Stand der Forschung zu Augenbewegungen aufgezeigt und in Abgrenzung hierzu das Ziel der vorliegenden Untersuchung dargestellt werden (1.3).

1.1 Sakkaden

Sakkaden sind definiert als schnelle Augenbewegungen, die es erlauben, den Blick auf Objekte von Interesse auszurichten und sie dadurch einer visuellen Detailanalyse zu unterziehen. Sie werden nicht nur bewusst initiiert (volitionale Sakkaden), sondern sind ebenso Bestandteil unwillkürlich gesteuerter, reflektorischer Augenbewegungen [1].

Die neuronale Verarbeitung einer Sakkade beginnt mit einer visuellen Information, die auf die Retina trifft. Entlang der Sehbahn wird der Reiz über den N. opticus über das Chiasma opticum, in dem ein Teil der Fasern auf die kontralaterale Seite kreuzt, zum Corpus geniculatum laterale geleitet. Von dort zieht die Radiatio optica über den Temporallappen zur primären Sehrinde, die okzipital im Sulcus calcarinus (Area 17)

liegt. Dort angekommen wird die Information zu der angrenzenden sekundären Sehrinde, der Area 18 und 19, gesendet. Daten zur Position oder andere für das motorische Ergebnis relevante Informationen werden zu den parietalen Kortexregionen weitergeleitet, vor allem in den Lobus parietalis superior (SPL) und Sulcus intraparietalis und in die parietalen Augenfelder. Der parietale Kortex wiederum hat eine direkte Verbindung zu den superioren Colliculi sowie eine reziproke Verbindung mit der frontalen Motorregion. Der parietale Kortex ist somit wichtig für verschiedene Aspekte der Kontrolle der Sakkaden [2, 3]. Vom parietalen Kortex aus werden die Informationen zu den frontalen (FEF) und den supplementären (SEF) Augenfeldern über wechselseitige Verbindungen geleitet [4], die wiederum eine direkte Verbindung zu den subkortikalen Arealen wie z. B. dem Thalamus, den Basalganglien als auch den Colliculi superiores besitzen und über sog. Feedback-Schleifen die Information modulieren [5].

Im Versuchsaufbau der Sakkaden-Aufgabe soll ein Proband auf einem Bildschirm zunächst einen zentralen Punkt fixieren. Nach einer festgelegten Zeit erscheint ein peripher gelegener Punkt, der möglichst schnell fixiert werden soll.

Sakkaden empfehlen sich aus verschiedenen Gründen für die Untersuchung der kognitiven Kontrolle. Zunächst handelt es sich hierbei um ein sehr gut verstandenes System mit der Möglichkeit, repräsentative Ergebnisse abzuleiten. Darüber hinaus gibt es neben den Studien mit gesunden Probanden auch Läsionsstudien und Studien mit Affen, die es ermöglichen, einzelne Neuroneneinheiten zu betrachten. Zweitens erlauben die Ergebnisse dieser Studien den Vergleich mit den Ergebnissen funktioneller neuronaler bildgebender Studien beim Menschen. Schließlich können Sakkaden sehr präzise gemessen werden [6].

Insgesamt kann man zwischen sechs unterschiedlichen Augenbewegungen unterscheiden: Sakkade, folgende Augenbewegung, optokinetischer Nystagmus (OKN), vestibulookulärer Reflex (VOR), Fixation und vergente Augenbewegung [7].

Die sakkadischen Augenbewegungen lassen sich wiederum in folgende Systematik klassifizieren [7]:

- (i) bewusste Sakkaden, willentlich ausgelöst, mit einem Ziel; hierzu zählen
 - a) explorative Sakkaden, zielsuchende Sakkaden
 - b) Sakkaden, um sich Ziele einzuprägen (englisch: *memory-guided*)
 - c) vorausschauende (antizipatorische) Sakkaden
 - d) bewusst visuell gesteuerte Sakkaden (mit einem festen Ziel)
 - e) bewusst auditorische Sakkaden
 - f) Sakkaden auf ein Kommando
 - g) Antisakkaden
- (ii) Reflexive Sakkaden (extern ausgelöst); hierzu zählen
 - a) reflexiv visuell-gesteuerte Sakkaden
 - b) Sakkaden auf einen auditorischen oder taktilen Reiz hin
- (iii) Spontane Sakkaden (intern ausgelöst, ohne Ziel); hierzu zählen
 - a) Sakkaden in Ruhe
 - b) Sakkaden während einer anderen motorischen Tätigkeit
- (iv) die schnelle Phase eines Nystagmus

MOUNTCASTLE ET AL. [8] haben mit ihrer grundlegenden Untersuchung einzelner Neuronen und den neuroanatomischen Studien bei Primaten zur Erforschung der bei Augenbewegungen beteiligten Hirnregionen maßgeblich beigetragen. Als Hirnareale, die eine verstärkte Aktivität während der Sakkaden-Aufgabe zeigen, sind der Sulcus intraparietalis (IPS), die FEF, das SEF bzw. das supplementär motorische Areal (SMA), der dorsolaterale präfrontale Kortex, die Basalganglien sowie der superiore Colliculus identifiziert worden [9–12].

Auf neuronaler Ebene ist in Studien an Affen gezeigt worden, dass bei der Ausführung einer sakkadischen Augenbewegung exzitatorische Neurone, die sog. burst neurons (BN) in der *Formatio reticularis*, aktiviert werden. Während der Ausführung horizontaler Sakkaden stellt sich eine Aktivität der BN innerhalb der paramedianen pontinen *Formatio reticularis* (PPRF) dar, bei den vertikalen Sakkaden zeigt sich auch eine Aktivierung der BN im medialen Fasziculus longitudinalis, vgl. [13].

1.1.1 Antisakkaden

In der Neurologie nimmt die Analyse von Augenbewegungen als diagnostisches Instrument bereits einen wichtigen Stellenwert ein, etwa bei der Analyse eines Nystagmus im Rahmen der Schwindeldiagnostik. Volitionale Sakkaden sind endogen initiierte Augenbewegungen, die einem Prozess unterliegen, der eine höhere kognitive Kontrolle benötigt. Eine klassische Möglichkeit, die unterschiedlichen Aspekte der Kontrolle während einer okulomotorischen Bewegung zu untersuchen, ist die Antisakkaden-Aufgabe [14].

Bei der Antisakkaden-Aufgabe wird ein zentraler visueller Stimulus präsentiert, den die Probanden fixieren sollen. Nach einer festgelegten Zeit wird ein peripherer Stimulus gezeigt und der Proband ist aufgefordert, die reflexive Sakkade zu diesem visuellen Reiz zu unterdrücken, um eine Augenbewegung in die spiegelverkehrte Richtung auszuführen.

Die Aufgabe hat deshalb an Bedeutung gewonnen, weil sie die Dekodierung eines Stimulus und die Vorbereitung einer Antwort miteinander koppelt, indem ein reflexiver Impuls unterdrückt und dann eine bewusst initiierte Augenbewegung zur Gegenseite ausgeführt wird [15]. Zur Ausführung einer Sakkade wird eine direkte visuomotorische Transformation benötigt, für eine Antisakkade hingegen muss ein komplexerer Prozess der Transformation ablaufen [16]. Beim direkten Vergleich zeigt sich neben einer gesteigerten Reaktionszeit auch eine gesteigerte Fehlerrate im Hinblick auf die Antisakkaden-Aufgabe [13].

Darüber hinaus hat man festgestellt, dass eine Assoziation zwischen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und einer erhöhten Fehlerrate, einer verlängerten Latenz und/oder einer Verminderung der Geschwindigkeit der Antisakkaden-Aufgabe vorliegt [13].

Um zu verstehen, warum es zu einer erhöhten Fehlerrate, einer verlängerten Latenz oder einer Verminderung der Geschwindigkeit während einer Antisakkaden-Aufgabe bei Patienten mit bestimmten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen kommt, muss präziser verstanden werden, welche Gehirnareale während einer Antisakkade involviert sind. Als mit Antisakkaden assoziierte Hirnareale sind in vorausgegangenen

Studien der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), die FEF, das SEF und der IPS beschrieben worden [17–19]. Auf neuronaler Ebene ist in Affenstudien eine Aktivität innerhalb des Colliculus superior während einer Antisakkade nachgewiesen worden. Die mit Sakkaden assoziierten Neuronen im Colliculus superior werden von GABAergen Neuronen aus der Substantia nigra pars reticularis inhibiert. Diese wiederum erhält inhibitorische Signale aus dem okulomotorischen Areal des Nucleus caudatus. Der Nucleus caudatus erhält exzitatorische Signale von den frontalen Augenfeldern und dem supplementären Augenfeld, vgl. [13].

In bereits vorliegenden Studien, die sich mit der Genese der Schizophrenie beschäftigt haben, lässt sich die Ursache der Erkrankung in einer gestörten Funktion der präfrontalen neuronalen Kreisläufe vermuten [20]. Die Schizophrenie ist eine Erkrankung, bei der sich besonders im fronto-parietalen Netzwerk eine veränderte funktionelle Konnektivität im Vergleich zu einem gesunden Gehirn nachweisen lässt. Diese Dysfunktion lässt sich insbesondere in Hirnarealen und Netzwerken nachweisen, die mit höheren kognitiven Prozessen assoziiert sind [21].

Studien zeigen, dass Probanden mit Läsionen des frontalen Lobus [22, 23] oder mit einer Schizophrenie [24, 25] eine erhöhte Fehlerrate bei der Suppression reflexiver Sakkaden zeigen. Darüber hinaus zeigen Patienten mit Schizophrenie auch Defizite bei der Ausführung der Sakkaden. Fehler während der Antisakkaden-Aufgabe treten insbesondere dann auf, wenn die Probanden die reflexive Sakkade nicht unterdrücken können, um dann eine korrekte Sakkade auszuführen [26]. Neben der Fehlerrate sind auch Latenzen und Geschwindigkeiten der Antisakkaden bei Probanden mit Störungen des frontalen Kortex mit gesunden Probanden verglichen worden [25]. Auch hier zeigen sich signifikante Unterschiede: längere Latenzen sind bei den Probanden zu beobachten, die Störungen des frontalen Kortex aufweisen, sei es eine Läsion oder auch im Rahmen einer Schizophrenie oder Alzheimer-Erkrankung. Verminderte Geschwindigkeiten sind neben Schizophrenie-Patienten auch bei Probanden mit Läsionen im Bereich des präfrontalen Kortex zu beobachten [22].

Diese Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass die Antisakkaden-Aufgabe als ein diagnostischer Test für Erkrankungen des frontalen Kortex herangezogen werden kann. Aufgrund der großen Anzahl bereits identifizierter beteiligter Areale bei einer Antisakkaden-Aufgabe besteht der Konflikt zwischen einer hohen Sensitivität der Detektion von Erkrankungen des frontalen Kortex und einer geringen Spezifität derselben [13]. Zudem sind es mehrere Prozesse die im Rahmen einer Antisakkadenaufgabe stattfinden. In diesem Sinne kann eine Testung mittels der Antisakkadenaufgabe ein Hinweis geben, eine exakte Bestimmung der betroffenen Hirnareale ist bisher nicht möglich.

Auf diesem Hintergrund soll die Bedeutung einer exakten Identifikation der involvierten Hirnareale und ihre Beteiligung innerhalb funktioneller Netzwerke während einer Antisakkaden-Aufgabe herausgestellt werden. Zur Ausführung einer Antisakkade muss also zum einen die reflexive Antwort unterdrückt werden, um dann eine volitionale Sakkade ausführen zu können. Um diese Kontrolle der reflexiven Antwort dann auch von den Sakkaden abzugrenzen und die Areale aufzuzeigen, die für diese höhere kognitive Aufgabe eine Rolle spielen, stellt sich auch die Frage, welche Überlappungen und

Unterschiede sich im Vergleich zu den beteiligten Hirnarealen während einer Sakkaden-Aufgabe darstellen.

Eine Vielzahl weiterführender Studien hat sich bereits mit den neuronalen Substraten der Augenbewegungen befasst, auch explizit mit denen für Sakkaden und Antisakkaden. Darunter gibt es Arbeiten, die einem elektrophysiologischen Ansatz folgen und solche, die diese Netzwerke mit neuronaler Bildgebung darstellen, jeweils beim Menschen und Primaten. Durch die Erfindung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) im Jahr 1975 und die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) während der 80er und 90er Jahre existiert die Möglichkeit einer räumlich-lokalisierenden Untersuchung des Gehirns und der mit spezifischen Aufgaben oder kognitiven Anforderungen assoziierten Gehirnareale.

1.2 Angewendete Analysen

In der Literatur sind im Rahmen der Affenstudien insgesamt drei unterschiedliche Augenfelder beschrieben: das SEF, das zinguläre Augenfeld (CEF) und die FEF. Obwohl das SEF und die FEF auch im menschlichen Kortex beschrieben sind, gibt es unterschiedliche Angaben bezüglich der exakten anatomischen Lokalisierung. Ebenso liegen unterschiedliche Erklärungsansätze für diese Unterschiede vor. Es gibt aufgrund der unterschiedlich angewendeten Untersuchungstechniken Divergenzen, z. B. durch Verwendung der fMRT oder der PET.

Die fMRT hat wesentlich dazu beigetragen, ein detailliertes Verständnis von kortikalen und subkortikalen Hirnfunktionen und neuronalen Netzwerken zu erlangen. Elementarer Bestandteil eines Kernspintomographen ist ein starkes Magnetfeld. Zielkerne der Messung sind die Kerne des Wasserstoffatoms (Protonen). Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls, den Spin. Das mit dem Spin verbundene magnetische Moment tritt in Wechselwirkung mit einem äußeren Magnetfeld und richtet sich parallel oder antiparallel zu den Feldlinien aus. Die Auslenkung wird normalerweise parallel zum statischen Magnetfeld ausgerichtet, das magnetische Moment der Spins wird verändert. Dieser Ungleichgewichtszustand bildet sich mit zwei charakteristischen Zeitkonstanten zurück: T1 und T2. Unterschiedliche Gewebearten haben unterschiedliche Relaxationszeiten und begründen dadurch den Bildkontrast.

Grundlage der funktionellen Kernspintomographie ist der Umstand, dass bei zerebraler neuronaler Aktivität der Glukoseverbrauch, der Sauerstoffverbrauch und der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) ansteigt. Während neuronaler Stimulation kommt es zu einer überproportional starken Erhöhung des rCBF, während die Sauerstoffextraktion nur geringfügig ansteigt und zu einer Hyperoxygenierung führt. Die Blutsauerstoffsättigung während neuronaler Erregung führt zu einer lokalen Änderung der Magnetfeldhomogenität, welche mit sog. Gradientenechomethoden eine äußerst empfindliche Messung von Hirnaktivierungsänderungen erlaubt. Der BOLD-Kontrastmechanismus (BOLD, englisch: *blood oxygenation level dependent*) beruht auf den paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobins. Dieses stört die Magnetfeldhomogenität in der

Umgebung der Blutgefäße. Oxyhämoglobin hingegen ist nur schwach diamagnetisch. Während der Aktivierungsphase strömt sauerstoffreiches und damit weniger paramagnetisches Blut in den aktivierten Hirnbereich ein. Dadurch nimmt der relative Anteil an Oxyhämoglobin im venösen Blut zu, die Konzentration von Desoxyhämoglobin nimmt ab. Im Gradientenechobild drückt sich das in einer Signalerhöhung aus, vgl. [27].

Grundlage der PET sind instabile, neutronenarme Atomkerne, die durch radioaktiven Beta-Zerfall in einen stabileren Energiezustand übergehen. Dabei wandelt sich ein Proton im Atomkern in ein Neutron um und es werden ein Positron β^+ und ein Neutrino emittiert. Das elektrisch positiv geladene Positron tritt mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung und wird durch eine Reihe von Einzelstößen mit den umgebenden Elektronen schnell abgebremst. Das abgebremste Positron vereinigt sich sofort mit einem Elektron und die Massen der beiden Teilchen wandeln sich in elektromagnetische Strahlung um, d. h. sie zerstrahlen unter Entstehung zweier Photonen, die wegen Impuls- und Energieerhaltung unter 180° zueinander emittiert werden und beide die gleiche Energie von 511 keV haben. Diese Vernichtungsstrahlung kann mit zwei außen angebrachten Strahlungsdetektoren in zeitlicher Koinzidenz nachgewiesen und wegen der gleichzeitigen Entstehung der beiden Photonen und ihrer entgegengesetzten Flugrichtung der Ort der Positronenvernichtung auf die Verbindungsline der beiden Detektoren festgelegt werden. Die Grundeinheit eines PET besteht aus zwei Detektoren, die in Koinzidenz geschaltet sind. Bewegt man solch einen Koinzidenzzweig in einer Schichtebene in einer Richtung und registriert die Koinzidenzzählrate als Funktion der Position des Koinzidenzzweiges, so erhält man eine Projektion der Aktivitätsverteilung in der Schicht auf die Bewegungsrichtung. Aus einer Reihe von Projektionen, die bei vielen verschiedenen Winkeln gemessen werden, lässt sich mit den Bildrekonstruktionsmethoden der Computertomographie die Aktivitätsverteilung in der Schicht berechnen [28]. Die PET ist eine Methode, die die Verteilung des Radiopharmakons im Organismus sichtbar macht, damit also auch Stoffwechselprozesse abbildet, weshalb man hier von einer funktionellen Bildgebung spricht.

Neben den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren ist ein weiterer Erklärungsansatz für unterschiedliche Angaben bezüglich der exakten anatomischen Lokalisierung der Umstand, dass es Varianzen der untersuchten Hirnareale an sich gibt.

Um diese Unschärfen einzelner Studien zu reduzieren, wird in der vorliegenden Arbeit eine Vielzahl an Ergebnissen in einer Metaanalyse (1.2.1) zusammengefasst. Es wird dann durch die sich anschließenden Konnektivitätsanalysen (1.2.2) untersucht, in welchen funktionellen Netzwerken Regionen, die durch die Metaanalyse gefunden wurden, eingebunden sind.

1.2.1 Metaanalysen

Definiert ist die Metaanalyse als eine an den Kriterien empirischer Forschung orientierte Methode zur quantitativen Integration der Ergebnisse empirischer Untersuchungen sowie zur Analyse der Variabilität derselben [29]. Die Problematik, die sich bei einzelnen fMRT-Studien zeigt, ist neben einer kleinen Probandenzahl die häufig fehlende

Replikation einzelner Experimente, beeinflussende Umgebungsfaktoren und kontextabhängige Ergebnisse bei unterschiedlichem Versuchsaufbau. Durch das Zusammenfassen einer großen Anzahl von Ergebnissen werden diese Schwachpunkte der einzelnen fMRT-Studien ausgeglichen. Im Gegensatz zu dem Ansatz einer qualitativen Übersichtsarbeit, erlaubt eine quantitative modellbasierte Analyse vieler neuronaler Bildgebungsstudien Aussagen über die Konvergenz zwischen Ergebnissen. Der Vorteil der funktionellen Bildgebung besteht in der Möglichkeit, Ergebnisse in standardisierten Referenzräumen zu berichten, d. h. die notwendige Vergleichbarkeit der Gehirne ist bereits gegeben. Da diese Ergebnisse zum größten Teil als Koordinaten der Aktivierungen angegeben werden, kann auf dieser Basis eine koordinatenbasierte Metaanalyse durchgeführt werden. Ziel der Metaanalyse ist es zu quantifizieren, welche Konvergenzen signifikant sind im Vergleich zu einer zufälligen Beobachtung.

In der activation likelihood estimation (ALE) Metaanalyse werden die Koordinaten nicht als eine absolute Lokalisationsangabe, sondern als Zentren einer GAUSSschen Wahrscheinlichkeitsverteilung behandelt, was den Vorteil bietet, dass räumliche Unsicherheiten der Daten aus funktionellen Bildgebungsstudien ausgeglichen werden. Zusammenfassend erlauben die ALE-Analysen Aussagen über neuronale Prozesse unterschiedlicher Paradigmen oder verschiedener Patientengruppen, vgl. [30].

Um genau diese Konvergenzen und um regionale Unterschiede für die Beteiligung bei Sakkaden vs. Antisakkaden zu untersuchen, werden in der vorliegenden Arbeit Ergebnisse aus unterschiedlichen Studien mit funktioneller Bildgebung integriert, die Augenbewegungen untersucht und eine koordinatenbasierte ALE-Metaanalyse gerechnet haben [31–34]. Es soll vor allem untersucht werden, welche Hirnareale während einer Sakkaden- oder Antisakkaden-Aufgabe involviert und in welche Netzwerken diese Hirnareale eingebunden sind. In diesem Sinn sollen die Unterschiede und Gemeinsamkeiten willentlicher und reflexiver Augenbewegungen untersucht werden. Die dafür benötigten Koordinaten werden mittels Literaturrecherche in Literaturdatenbanken wie PubMed gesammelt. Es werden möglichst alle relevanten Artikel zu diesem Thema und Querverweise auf weitere Studien bzw. zitierte Referenzen gesichtet. Ergebnis der Metaanalyse ist eine Darstellung derjenigen Hirnareale, die über eine Vielzahl von Studien hinweg eine konsistente Aktivierung während einer Sakkaden- und/oder einer Antisakkadenaufgabe zeigen. So können Unterschiede zwischen den beiden Aufgaben dargestellt werden.

1.2.2 Konnektivitätsanalysen

Die Augenbewegung ist ein Prozess, der nicht alleine durch die Aktivität eines einzelnen Hirnareals bedingt ist, sondern durch ein Zusammenspiel mehrerer Areale zustande kommt. Die funktionelle Konnektivität (FC) ist definiert als eine Verbindung neuronaler Strukturen verschiedener anatomischer Gehirnregionen [35]. Die Konnektivitätsanalysen ermöglichen es, die Regionen, die gemeinsam aktiv sind zu identifizieren, um daraus abzuleiten, dass diese Regionen miteinander interagieren.

Die FC ausgewählter Gehirnregionen kann effektiv untersucht werden, indem die Zeitserie einer Ausgangsregion, Region of Interest (ROI), gegen die Zeitserien aller

anderen Gehirnregionen korreliert wird. Daraus entstehen dann sog. funktionelle Konnektivitätskarten, die ihrerseits die FC der ROI darstellen [36]. In der vorliegenden Arbeit werden die ROI mittels einer vorausgegangenen Metaanalyse festgelegt. In der Bildgebung gibt es unterschiedliche methodische Ansätze um FC zu untersuchen. In dieser Arbeit wird die Resting-State (RS)- und die Meta-Analytic Connectivity Modeling (MACM)-Analyse verwendet.

Die RS-Analyse ist eine Methode, um Interaktionen zwischen Hirnarealen sichtbar zu machen, die dann in Erscheinung treten, wenn der Proband in Ruhe ist und keine spezifische Aufgabe zu lösen hat [37]. Das Prinzip der RS-Analyse besteht in der im Ruhezustand des Probanden gemessenen synchronen spontanen niedrigfrequenten Fluktuation des BOLD-Signals in räumlich getrennten Gehirnregionen. Durch diese Methode ist es möglich, stabile Ruhenetzwerke zu identifizieren, die vermutlich eine Relevanz bei motorischen, sensorischen und kognitiven Prozessen haben [38]. Ein Beispiel ist das Default-Netzwerk, das vor allem während der Ruhephase die höchste Aktivität zeigt und mit dem freien und willentlich gesteuerten Gedanken assoziiert wird. Es wird vermutet, dass diese kohärente, niedrigfrequente Fluktuation die intrinsische funktionelle Architektur des Gehirns widerspiegelt [39]. Die funktionelle Konnektivität ist ähnlich aber doch unterschiedlich zur strukturellen bzw. anatomischen Konnektivität, d. h. FC kann zwischen Regionen auftreten, die keine direkte anatomische Verbindung besitzen [40].

RS-fMRT-Zeitserien stellen nicht ausschließlich FC der Gehirnregionen in Ruhe dar, sondern werden gestört und beeinflusst durch Störsignale, wie z. B. die Atmung. RS-fMRT Signale werden um diese Störsignale bereinigt, indem physiologische Parameter während der Aufnahmen gemessen und die Signale, die nicht die graue Substanz betreffen, gefiltert werden [41].

Die FC kann darüber hinaus auf Basis der MACM untersucht werden. Der MACM-Analyse liegt die Idee zugrunde, dass Regionen, die über verschiedene Aufgaben hinweg zusammen aktivieren, man spricht von Ko-Aktivierung, ein funktionelles Netzwerk bilden [42]. Die Analyse identifiziert die Gehirnregionen, für die über eine große Bandbreite an Studien und Experimenten eine konsistente Ko-Aktivierung und damit FC besteht. Hierzu werden aus einer Datenbank diejenigen Experimente ausgewählt, die eine Aktivierung in der ROI zeigen und untersucht, in welchen anderen Regionen konsistent Ko-Aktivierungen zu finden sind. Der Unterschied zwischen der RS- und MACM-Analyse liegt darin, dass in der RS-Analyse die Korrelation des Zeitsignals in Abwesenheit einer strukturierten Aufgabe untersucht wird. In der MACM-Analyse werden Ko-Aktivierungen über eine große Bandbreite von Aufgaben hinweg betrachtet.

1.3 Forschungsstand und Untersuchungsziel

In zahlreichen Sakkaden- und Antisakkaden-Studien mit Primaten sind die beteiligten Hirnareale, auch mit Hilfe neuronaler Studien, bereits vollständig identifiziert worden. Wie zuvor erwähnt, ist eine exakte Übertragung dieser Ergebnisse auf das menschliche

Gehirn problematisch. Die Übertragung wird erschwert durch eine Divergenz der Ergebnisse der funktionellen Bildgebung [43], hervorgerufen durch räumliche Ungenauigkeit der bildgebenden Methoden oder uneinheitliche Versuchsaufbauten.

In den Studien mit Primaten wird neben den einzelnen Augenfeldern, der FEF, dem CEF sowie dem SEF, von einigen Autoren eine weitere Unterteilung innerhalb der Augenfelder diskutiert, vor allem innerhalb der FEF. In diesem Zusammenhang wird der mediale Anteil der FEF tendenziell mit bewussten und komplexeren Aufgaben assoziiert, während der laterale Anteil der FEF mit eher reflexiven Bewegungen in Verbindung gebracht wird [6].

BABAPOOR-FARRKHRAN ET AL. [44] sehen in der unterschiedlichen Einbindung der medialen bzw. der lateralen FEF einen starken Beweis für zwei unterschiedliche visuo-motorische Netzwerke, die wahrscheinlich in unterschiedlichen Phasen des Sehens eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse der genannten Studien beziehen sich hauptsächlich auf Untersuchungen an Primaten. Die vorliegende Arbeit möchte die potentiellen Unterregionen in den FEF aber auch im SEF/CEF untersuchen und ihre unterschiedliche Beteiligung in verschiedenen Netzwerken überprüfen und darstellen. In der Literaturstudie von MUNOZ UND EVERLING [15] wird zum einen die Hypothese aufgestellt, dass während der Sakkaden-Aufgabe eine erhöhte Aktivität in den frontalen Regionen zu objektivieren ist, die eher in basale motorische Prozesse involviert sind. Des Weiteren wird beschrieben, dass die Areale, die eine höhere Aktivität während der Antisakkaden-Aufgabe zeigen, mit Netzwerken assoziiert sind, die bei Prozessen mit gesteigerter kognitiver Kontrolle eine Rolle spielen. Zum einen sollen in der vorliegenden Arbeit mittels der Metaanalysen die Hirnareale identifiziert werden, die bei der Ausführung der Sakkaden- und/oder der Antisakkaden involviert sind. Es sollen die Gemeinsamkeiten und die Unterschiede untersucht werden. Das Ziel der Konnektivitätsanalysen ist es, die funktionellen Netzwerke der ROIs zu untersuchen, die zuvor durch die Metaanalyse festgelegt werden.

2 Material und Methoden

Zentrales Ziel der Metaanalyse ist, Ergebnisse aus vorausgegangenen Studien quantitativ zusammenzufassen. Bei neuronalen Metaanalysen können so Gehirnareale identifiziert werden, die konsistent über Studien hinweg mit einem spezifischen Prozess assoziiert sind. Dafür müssen zunächst Auswahlkriterien für die einzuschließenden Studien festgelegt werden, die im Folgenden erläutert werden (2.1). Der ALE-Algorithmus ermöglicht, Hirnareale, die jeweils konsistent mit Sakkaden und Antisakkaden assoziiert sind, zu identifizieren (2.2). Um die Funktion dieser Hirnareale besser zu charakterisieren, werden die Netzwerke, in welche die Regionen involviert sind, mittels Konnektivitätsanalysen untersucht (2.3, 2.4).

2.1 Auswahlkriterien zugrundeliegender Daten

In der vorliegenden Metaanalyse werden Studien mit fMRT und PET eingeschlossen, um die neuronalen Korrelate von Sakkaden- und Antisakkaden-Aufgaben zu untersuchen.

In den eingeschlossenen Paradigmen sind die Probanden aufgefordert, auf einen visuellen Stimulus zu reagieren, je nach Aufgabenstellung entweder mit einer Sakkade oder einer Antisakkade.

Um relevante Studien ausfindig zu machen, werden entsprechende Veröffentlichungen über die PubMed Literatursuche [45] gesucht. Auch durch das Nachverfolgen der angegebenen Quellen, in den bereits ausgewählten Veröffentlichungen oder Literaturstudien, werden relevante Studien für die Metaanalyse identifiziert. Es werden hier Ganzhirn-Analysen eingeschlossen, d. h. nur solche Studien, die das gesamte Gehirn untersucht haben. Besonders in den älteren Studien zeigt sich, dass das Field of View, d. h. die untersuchten Hirnabschnitte, teilweise das Cerebellum oder auch einzelne subkortikale Regionen nicht komplett eingeschlossen haben. Um möglichst viele Studien mit einzuschließen, werden diese Studien jedoch trotzdem in die aktuelle Metaanalyse einbezogen.

Studien, die eine Region of Interest (ROI) untersuchen oder den Untersuchungsfokus auf mehrere ausgewählte Hirnareale setzen, weisen den Nachteil auf, dass eine große Anzahl anderer, eventuell für die Fragestellung ebenfalls relevanter Hirnareale, außer Acht gelassen wird. Werden Studien eingeschlossen, die nur ausgewählte Hirnregionen untersuchen, kommt es zu einer verzerrten Gewichtung dieser Gehirnregionen. Deshalb werden ROI-Studien für die aktuelle Metaanalyse ausgeschlossen.

Als ein weiteres Auswahlkriterium werden ausschließlich solche Studien eingeschlossen, deren Teilnehmer keine psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen aufweisen und die älter als 18 Jahre sind.

Außerdem werden nur die Studien erfasst, deren Koordinaten in standardisierten Referenzräumen, also TALAIRACH/TOURNOUX (TAL) [46] oder MNI [47], berichtet werden.

Insgesamt sind 19 Studien mit 31 Experimenten und einer Teilnehmerzahl von insgesamt 330 Probanden, die den oben genannten Auswahlkriterien entsprechen, in der vorliegenden Metaanalyse eingeschlossen worden. Diese Experimente umfassen drei verschiedene Kontraste: Sakkaden vs. Rest, Antisakkaden vs. Rest, Antisakkaden vs. Sakkaden.

Um gleichartige Aktivierungen über eine Population zu vergleichen, ist es für Gruppenstudien unerlässlich ein einheitliches Koordinatensystem zu verwenden. Die individuelle Gehirnanatomie muss in einen standardisierten Raum transferiert werden, weshalb bei Verwendung unterschiedlicher Koordinatensysteme (MNI oder TAL) in den Studien, die in TAL berichteten Koordinaten in das MNI-Koordinatensystem über eine Lineartransformation überführt werden [48]. Tabelle 2.1 führt die für die vorliegende Metaanalyse verwendeten Veröffentlichungen und ihre Experimente in einer Übersicht auf.

Tabelle 2.1: Eingeschlossene Experimente.

Veröffentlichung	Jahr	Probanden	Kontrast	KS ^a	UT ^b
AICHERT ET AL. [49]	2012	54	Sakkaden–Rest	MNI	fMRT
AICHERT ET AL. [49]	2012	54	Antisakkaden–Sakkaden	MNI	fMRT
AICHERT ET AL. [49]	2012	54	Antisakkaden–Rest	MNI	fMRT
ANDERSON ET AL. [11]	1994	8	Sakkaden–Rest	TAL	PET
BROWN ET AL. [50]	2006	10	Sakkaden–Rest	TAL	fMRT
BROWN ET AL. [50]	2006	10	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	fMRT
BROWN ET AL. [50]	2006	10	Antisakkaden–Rest	TAL	fMRT
BROWN ET AL. [51]	2007	11	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	fMRT
CHIKAZOE ET AL. [52]	2007	24	Antisakkaden–Sakkaden	MNI	fMRT
DORICCHI ET AL. [53]	1997	10	Sakkaden–Rest	TAL	PET
DORICCHI ET AL. [53]	1997	10	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	PET
DORICCHI ET AL. [53]	1997	10	Antisakkaden–Rest	TAL	PET
ETTINGER ET AL. [54]	2008	17	Antisakkaden–Rest	TAL	fMRT
ETTINGER ET AL. [55]	2009	24	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	fMRT
ETTINGER ET AL. [55]	2009	24	Sakkaden–Rest	TAL	fMRT
FORD ET AL. [19]	2005	10	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	fMRT
FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009	18	Sakkaden–Rest	MNI	fMRT
FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009	18	Antisakkaden–Rest	MNI	fMRT
LAW ET AL. [57]	1997	9	Sakkaden–Rest	TAL	PET
MANOACH ET AL. [58]	2007	21	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	fMRT
MATSUDA ET AL. [59]	2004	21	Sakkaden–Rest	MNI	fMRT
MATSUDA ET AL. [59]	2004	21	Antisakkaden–Sakkaden	MNI	fMRT
MATSUDA ET AL. [59]	2004	21	Antisakkaden–Rest	MNI	fMRT
O’DRISCOLL ET AL. [60]	1995	10	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	PET
PAUS ET AL. [61]	1993	9	Sakkaden–Rest	TAL	PET
PAUS ET AL. [61]	1993	9	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	PET
PETTIT ET AL. [62]	2009	27	Sakkaden–Rest	MNI	fMRT

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle 2.1: Eingeschlossene Experimente (*Forsts.*).

Veröffentlichung	Jahr	Probanden	Kontrast	KS ^a	UT ^b
SCHRAA-TAM ET AL. [63]	2009	26	Sakkaden–Rest	MNI	fMRT
SWEENEY ET AL. [64]	1996	11	Sakkades–Rest	TAL	PET
SWEENEY ET AL. [64]	1996	11	Antisakkaden–Sakkaden	TAL	PET
TU ET AL. [65]	2006	10	Antisakkaden–Rest	TAL	fMRT

^a Koordinatensystem^b Untersuchungstechnik

2.2 Activation Likelihood Estimation (ALE) Algorithmus

Eine sehr geeignete MRT-Sequenz für die funktionelle Bildgebung ist die echoplanare Bildgebungssequenz (EPI) aufgrund ihrer hohen Zeitauflösung und ihrer hohen T2*-Sensibilität. Um einen BOLD-Kontrast, und somit eine Aktivität, nachweisen zu können, muss eine Zeitserie von Datenaufnahmen von mindestens zwei Zeitpunkten erfolgen: eine Akquisition ohne neuronalen Reiz sowie eine Akquisition mit neuronalem Reiz, so dass der Wert eines jeden Voxels mit beiden Zeitpunkten verglichen werden kann. Ein Unterschied zu diesen beiden Zeitpunkten wird als Aktivität oder Deaktivierung interpretiert. Innerhalb eines Aufnahmeblockes wird versucht, möglichst viele Aufnahmen zu erhalten, um so das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zu verbessern und die statistische Signifikanz zu steigern. Um die Bilder und Daten der fMRT-Zeitserien vergleichen und statistisch verarbeiten zu können, muss zunächst ein vorangehender Prozess mit den Daten durchgeführt werden. Diese Vorbereitung befreit von Bewegungsartefakten und Signalstörungen. Als erstes wird eine Co-Registrierung durchgeführt. Jede fMRT-Messung beinhaltet bis zu 120 und mehr Einzelbilder. Aus diesen Einzelbildern wird ein Gesamtbild errechnet. Durch Bewegungsartefakte sind diese aber nicht immer Deckungsgleich. Die Co-Registrierung definiert jedes Einzelbild in seiner Position, so werden die Verschiebungen der Bilder errechnet und anhand dieser Daten die Bewegungskorrektur durchgeführt. Bei der Bewegungskorrektur dient das erste Bild der Zeitserie als Referenzbild, an dem alle anderen Bilder ausgerichtet werden. Die Bewegungskorrektur ist sehr bedeutsam, da bereits kleine Bewegungsartefakte eine Aktivierung vortäuschen können [66]. Um Aktivierungen bei Studien mit mehreren Probanden mitteln zu können, müssen die unterschiedlichen Gehirnanatomien in einen standardisierten Raum transferiert werden, wie z. B. in den MNI-Raum. Dieser Schritt wird als Normalisierung bezeichnet. In einem nächsten Schritt werden die Datensätze geglättet. Das bewirkt eine Verbesserung des SNR und unterdrückt Pixelfehler, die eine Aktivierung vortäuschen können. Das Glätten dient zudem der Vorbereitung auf die statistische Analyse. Es wird mit einem GAUSSfilter mit üblicher Halbwertsbreite, die der 2 bis 3-fachen Voxelgröße entspricht, geglättet. Dadurch werden Toppeaks unterdrückt, das BOLD-Signal wird jedoch in die Breite gezogen [67]. Nach den oben beschriebenen Prozessen können die Daten statistisch weiterverarbeitet werden. Diese Schritte sind bereits in den Studien selbst durchgeführt worden.

Der Activation-Likelihood-Estimation- (ALE-) Algorithmus ist eine weitverbreitete Technik für koordinaten-basierte Metaanalysen mit neuronaler Bildgebung [68–70]. In der vorliegenden Metaanalyse wird der verbesserte ALE-Algorithmus angewendet [32]. Dieser ist in MATLAB implementiert und ermöglicht eine Identifizierung von Gehirnarealen, die eine höhere Konvergenz zwischen berichteten Koordinaten verschiedener Studien zeigen, als es bei einer zufälligen räumlichen Verteilung zu erwarten wäre. Es wird also untersucht, welche Gehirnregionen bei einer spezifischen Aufgabe, wie z. B. der Sakkade, eine konsistente Aktivität zeigen.

Quantitative Metaanalysen funktioneller Bildgebung erlauben, die Gesamtheit aller berichteten Ergebnisse zu nutzen, um Aussagen über Konvergenz zwischen Befunden zu treffen. Die Idee der ALE-Analyse ist, die aktiven Foki nicht als einzelne Punkte, sondern vielmehr als eine Wahrscheinlichkeit der räumlichen Verteilung mit der gegebenen Koordinate als Zentrum zu interpretieren. Die Breite dieser Verteilung wird auf der Basis empirisch erhobener Daten festgelegt. Diese Daten ergeben sich aus der Unterschiedlichkeit der einzelnen Probanden und der nicht identischen Versuchsbedingungen. Diese beiden Varianzen stellen die Hauptkomponenten der Ungenauigkeit dar [32]. Durch die Überführung aller Aktivierungen einer Studie in Wahrscheinlichkeitsverteilungen und die sich daran anschließende Modellierung der lokalen Konvergenz der Aktivierungswahrscheinlichkeiten, entstehen sog. Modelled-Activation- (MA-) Karten [34]. Mit diesen MA-Karten kann für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung an einer exakten Position bestimmt werden. ALE-Scores wiederum werden auf einer Voxel-für-Voxel-Basis kalkuliert, indem die Gesamtwerte dieser MA-Karten verwendet werden. Der ALE-Score repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, dass einer der aktivierten Foki tatsächlich innerhalb der gegebenen Voxel liegt. Wichtig ist, dass der verwendete Algorithmus die Varianz der Probanden, die wiederum abhängig ist von der Anzahl der untersuchten Probanden pro Studie, mit einbezieht, so dass Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden auch eine größere Gewichtung auf den „wahren“ Effekt erfahren und deshalb mit einer „kleineren“ GAUSSschen Verteilung modelliert werden sollten [71]. Um relevante Konvergenzen einzelner Studien von zufälligen Überlagerungen zu unterscheiden, werden die Ergebnisse mit einer Nullverteilung verglichen. Rechnerisch leitet man diese Null-Hypothese aus einer Stichprobe von zufälligen Voxel aus jeder der MA-Karten ab und nimmt die Gesamtheit dieser Werte. Multiple Permutationen werden verwendet, um eine individuelle Nullhypothese für jeden Voxel des Gehirns zu erstellen. Der p -Wert der ALE-Analyse ist dann durch das Verhältnis von Werten gegeben, die gleich oder höher der Nullverteilung liegen. Die resultierenden nicht-parametrischen p -Werte werden für jede Metaanalyse an einem cluster-level Grenzwert von $p < 0,05$ korrigiert und zur Darstellung in einen Z -Wert transformiert. Dieses Verfahren erlaubt es, die Regionen zu identifizieren, in denen die Konvergenz über Studien signifikant höher ist, als es auf Basis der Simulation eines zufälligen räumlichen Zusammenhanges zu erwarten wäre [30]. Abbildung 2.1 zeigt den Prozess der Metaanalyse in einem Schaubild.

Um bei einem multiplen Hypothesentest den Fehler erster Art, d. h. ein irrtümliches Ablehnen der Nullhypothese, zu begrenzen, wird die Family-Wise Error Rate (FWER) angewendet. Sie ist eine stringente Methode, um einen α -Fehler zu vermeiden. Der Schwellenwert, der für die Kontrolle der cluster-level FWER benötigt wird, wird durch eine Monte-Carlo-Simulation bestimmt, die auf einer Analyse zufällig verteilter Foki unter sonst identischen Situationen basiert. Diese Verteilung wird dann zur Identifizierung von Cluster-Größen als kritische Schwellenwerte für die cluster-level FWE Korrektur verwendet. Der kritische Schwellenwert ist stark abhängig von der Anzahl der Experimente in der jeweiligen Metaanalyse. Deshalb wird er spezifisch für jede der aktuellen Metaanalysen berechnet.

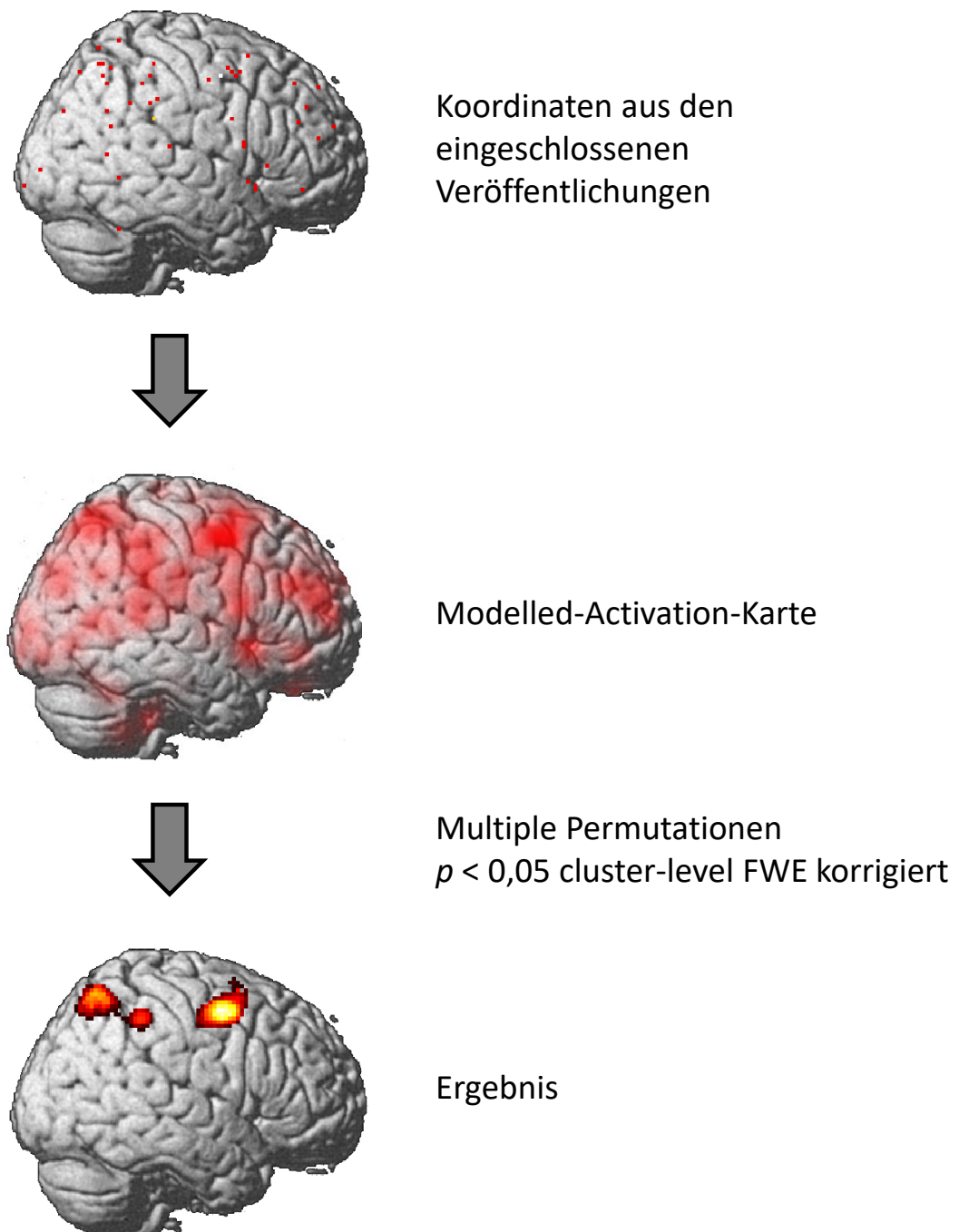


Abb. 2.1: Prozess einer Metaanalyse am Beispiel von Sakkaden vs. Rest.

2.3 Meta-analytic Connectivity Modeling (MACM) – Aufgaben-abhängige funktionelle Konnektivität

FRISTON ET AL. [35] definieren die generelle funktionelle Konnektivität (FC) als eine zeitliche Korrelation zwischen entfernt liegenden neurophysiologischen Ereignissen und im Sinne eines ausgeweiteten Konzeptes als eine Interaktion zwischen zwei anatomisch getrennt liegenden Regionen. Bei der MACM-Analyse ist die Ko-Aktivierung ein Ausdruck der kohärenten Aktivierung über verschiedene Experimente hinweg und wird deshalb als aufgaben-abhängige funktionelle Konnektivität interpretiert. Es werden Netzwerke aus verschiedenen Hirnarealen dargestellt, die über eine breite Palette von Aufgaben gemeinsam rekrutiert werden.

Der erste Schritt in einer MACM-Analyse besteht darin, alle Experimente der Datenbank ausfindig zu machen, welche in der jeweiligen ROI eine Aktivierung zeigen. Darum werden zunächst alle Experimente in der BrainMap Datenbank [69] ausgewählt, die tatsächlich einen Aktivierungsfokus in den ROI aufweisen. Aus dieser Datenbank werden nur fMRT- und PET-Experimente eingeschlossen, die mit gesunden Probanden durchgeführt wurden und solche ausgeschlossen, die pharmakologische Interventionen beinhalten oder solche, die über Gruppenvergleiche (z. B. männlich vs. weiblich, linkshändig vs. rechtshändig) berichten. Als nächstes wird eine koordinaten-basierte Metaanalyse durchgeführt, um eine konsistente Ko-Aktivierung über die Experimente hinweg zu identifizieren unter der Verwendung des Activation Likelihood Estimation (ALE) Algorithmus [31, 32], wie zuvor bei der Metaanalyse beschrieben. Dieser Algorithmus zielt darauf ab, die Areale zu identifizieren, die eine Konvergenz der betrachteten Koordinaten über die Experimente hinweg zeigen, die höher ist als bei einer zufälligen räumlichen Verteilung zu erwarten wäre. Die Ergebnisse werden auf Clusterlevel FWE korrigiert bei einem Schwellenwert von $p < 0,05$.

In der vorliegenden Arbeit werden durch die vorangegangenen Metaanalysen ROI bestimmt, die eine unterschiedlich konvergente Assoziation mit entweder der Sakkaden- oder der Antisakkaden-Aufgabe zeigen. Die FC der Regionen wird dann mittels Kontrastanalysen verglichen. Hierdurch kann identifiziert werden, welche Gehirnregionen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Ko-Aktivierung mit den jeweiligen ROI über eine große Anzahl funktioneller neuronaler Experimente hinweg aufweisen.

2.4 Resting State – Aufgabenunabhängige funktionelle Konnektivität

Die Resting-State-Bilder stammen vom Nathan Kline Institute Rockland Sample, welches online als ein Teil der internationalen Neuroimaging Datasharing Initiative [72] vorliegt. Im Gesamten umfasst das hier eingeschlossene Kollektiv 132 gesunde Probanden zwischen 18 und 85 Jahren (Durchschnittsalter: $42,3 \pm 18,08$ Jahren, 78 männlich, 54 weiblich) mit 260 EPI- Bildern pro Proband. Diese Bilder sind mit einem Siemens

TrioTim 3T Scanner¹ erstellt worden und nahmen die Ruheaktivität in Abwesenheit einer strukturierten Aufgabe auf. Zur Verarbeitung der Daten wird SPM8 verwendet [73]. Die EPI-Bilder wurden aufgenommen, während die Probanden mit offenen Augen im Scanner liegen – ohne einzuschlafen und ohne eine spezielle Aufgabe lösen zu müssen. Man geht davon aus, dass ohne eine strukturierte Aufgabe dieselben Hirnregionen miteinander aktiv sind wie es bei einer Aufgabe der Fall wäre, da während einer RS-Aufnahme auch z. B. selbstbezogene Gedanken oder autobiographische Erinnerungen abgerufen werden. Das bedeutet, dass die Korrelation des BOLD-Signals in Ruhe bzw. ohne eine Aufgabe zu lösen dem Maß der funktionellen Konnektivität entspricht. Die ersten vier Scans werden aufgrund des ungesättigten T1-Signals verworfen. Die EPI-Bilder werden dann in zwei Schritten um Bewegungsartefakte korrigiert. Diese Korrektur ist sehr wichtig, da geringe Bewegungsartefakte Aktivierungen vortäuschen können, die dann nicht mehr von den eigentlich untersuchten Aktivierungen zu unterscheiden sind. Die Korrektur verläuft, wie bereits detailliert geschildert, in mehreren Schritten und umfasst die Co-Registrierung, die Bewegungskorrektur, die Normalisierung sowie das Glätten, um die Daten vergleichbar zu machen und um sie statistisch weiter verarbeiten zu können.

Um die funktionelle Resting-State-Konnektivität zu quantifizieren, werden lineare Korrelationskoeffizienten nach PEARSON zwischen den Zeitserien der ROI und den Zeitserien aller anderen Voxel der grauen Substanz berechnet. Die Korrelationskoeffizienten werden in FISHER Z -Werte transformiert und dann in eine second-level Analyse (ANOVA) zugeführt, die eine geeignete nicht-sphärische Korrektur beinhaltet, wie sie in SPM8 umgesetzt ist. Es werden dann geeignete lineare Kontraste berechnet, um zu testen, welche Regionen funktionelle Konnektivität mit der Kernregion aufweisen. Die Ergebnisse werden dann mit einem Schwellenwert von $p < 0,05$ cluster-level FWE korrigiert. Mit diesen Vorgaben werden die gleichen Kriterien für MACM- und Resting-State-Analysen verwendet.

Schließlich werden die aus allen Analysen resultierenden Cluster mit Hilfe der SPM Anatomy Toolbox [71, 74] den entsprechenden Gehirnarealen zugeordnet.

¹ Technische Einstellungen wie folgt: gradient-echo EPI pulse sequence, repetition time (TR) = 2,5 s, echo time (TE) = 30 ms, flip angle = 80°, in-plane resolution = 3,0 × 3,0 mm, 38 axiale Schnitte à 3,0 mm Dicke über das komplette Gehirn.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die jeweiligen Ergebnisse der Metaanalysen (3.1) sowie die Ergebnisse der funktionellen Konnektivitätsanalysen, also der aufgabenabhängigen und der aufgabenunabhängigen Konnektivitätsanalysen (3.2) erläutert. Teile dieser Darstellung sind veröffentlicht worden, vgl. [75].

3.1 Metaanalyse

Die Experimente, die in die Metaanalyse eingeschlossen werden, umfassen insgesamt drei verschiedene Kontraste: Sakkaden vs. Rest bzw. Fixation (3.1.1), Antisakkaden vs. Rest (3.1.2) und Antisakkaden vs. Sakkaden (3.1.3). Die Ergebnisse der Metaanalysen über diese Kontraste werden im Folgenden aufgeführt.

3.1.1 Sakkaden vs. Rest

Über die Gesamtheit der eingeschlossenen Sakkaden-Experimente wird eine Metaanalyse durchgeführt, d. h. alle Experimente mit den Kontrasten Sakkaden vs. Rest und Sakkaden vs. Fixation werden eingeschlossen.

Die Ergebnisse der Analyse zeigen eine konsistente Konvergenz innerhalb des SEF, des linken und rechten lateralen FEF, die hier hauptsächlich innerhalb des präzentralen Gyrus gelegen sind, der bilateralen superioren parietalen Lobi (SPL, Area 7A) [76] und des rechten intraparietalen Sulcus (hIP3, hIP2) [77], vgl. Abbildung 3.1 sowie Tabelle 3.1. Auf subkortikaler Ebene zeigt sich eine konsistente Beteiligung des linken Thalamus.

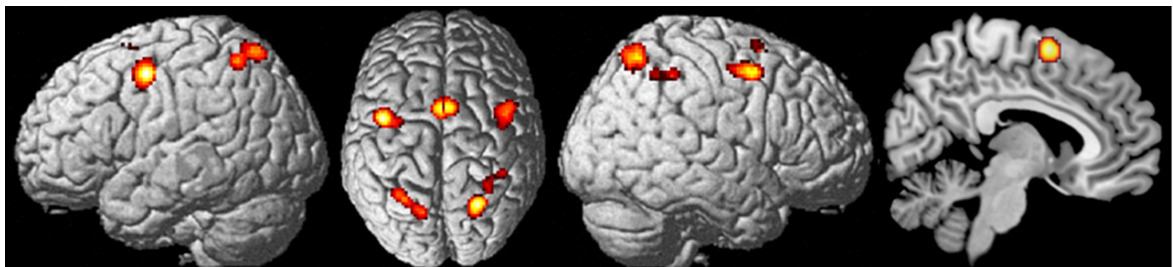


Abb. 3.1: Sakkaden vs. Rest. Die Abbildung zeigt Cluster signifikanter Konvergenz über alle in der Metaanalyse eingeschlossenen Sakkaden-Experimente.

Tabelle 3.1: Die Tabelle zeigt Cluster signifikanter Konvergenz über alle in der Metaanalyse eingeschlossenen Sakkaden-Experimente.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (356 Voxel)					
Rechtes SEF	+4	+6	+62	6,33	
Linkes SEF	-2	+4	+58	5,89	
Cluster 2 (297 Voxel)					
Linker präzentraler Gyrus	-40	-2	+50	6,42	
Cluster 3 (256 Voxel)					
Linker Precuneus	-16	-68	+62	5,25	Area 7A
Linker SPL	-30	-56	+56	5,18	Area 7A
	-24	-62	+62	4,09	Area 7A
Cluster 4 (254 Voxel)					
Rechter SPL	+24	-62	+56	5,98	Area 7A
Cluster 5 (234 Voxel)					
Rechter präzentraler Gyrus	+44	+4	+50	5,27	
Cluster 6 (149 Voxel)					
Linker Thalamus	-10	-16	+6	5,00	Th-Prefrontal
Cluster 7 (108 Voxel)					
Rechter intraparietaler Sulcus	+32	-52	+48	3,74	hIP3
	+42	-40	+50	3,72	hIP2

3.1.2 Antisakkaden vs. Rest

Wie zuvor bei den Sakkaden-Experimenten wird auch eine Metaanalyse über alle Experimente mit dem Kontrast Antisakkaden vs. Rest durchgeführt. Es zeigen sich hier konsistente Konvergenzen im Bereich des linken und rechten SPL, des SEF beidseits, des rechten präzentralen Gyrus mit dem rechten mittleren frontalen Gyrus, dem linken präzentralen Gyrus, dem rechten supramarginalen Gyrus sowie dem rechten Thalamus, vgl. Abbildung 3.2 sowie Tabelle 3.2.

3.1.3 Antisakkaden vs. Sakkaden

Um solche Bereiche zu identifizieren, die eine konsistent höhere Aktivität für Antisakkaden im Vergleich zu Sakkaden zeigen, wird eine Metaanalyse über die Experimente, die Aktivität während der Durchführung von Antisakkaden mit solcher während der Durchführung von Sakkaden kontrastiert haben (d. h. Antisakkaden vs. Sakkaden), gerechnet. Bei diesem Vorgehen zeigt sich eine stärkere Konvergenz für Antisakkaden gegenüber Sakkaden im Bereich der bilateralen FEF im eher medialen Teil, die hier

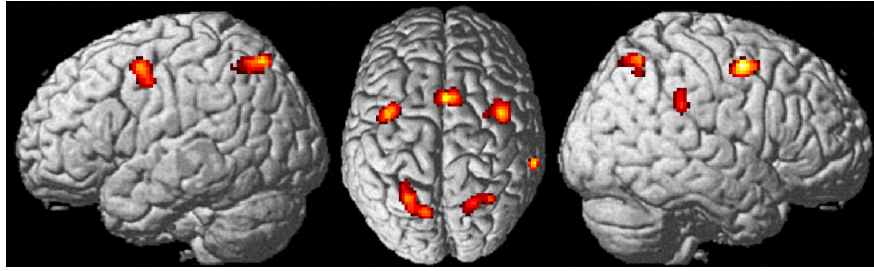


Abb. 3.2: Antisakkaden vs. Rest. Die Abbildung zeigt Cluster signifikanter Konvergenz über alle in der Metaanalyse eingeschlossenen Antisakkaden-Experimente.

Tabelle 3.2: Die Tabelle zeigt Cluster signifikanter Konvergenz über alle in der Metaanalyse eingeschlossenen Antisakkaden-Experimente.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (321 Voxel)					
Linker superiorer parietaler Lobus	-24	-64	+55	5,64	7A
	-12	-74	+59	5,33	7P
Cluster 2 (275 Voxel)					
Linkes SEF	-2	+6	+53	5,71	Area 6
Rechtes SEF	+8	+4	+57	5,48	Area 6
Cluster 3 (212 Voxel)					
Rechter präzentraler Gyrus	+40	-6	+55	6,50	
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+30	-5	+57	3,53	
Cluster 4 (191 Voxel)					
Linker präzentraler Gyrus	-36	-4	+55	5,17	
	-42	-8	+49	4,49	
Cluster 5 (169 Voxel)					
Rechter superiorer parietaler Lobus	+20	-68	+59	4,46	7P
Rechter Gyrus angularis	+34	-64	+53	3,65	hIP3
Cluster 6 (141 Voxel)					
Rechter Thalamus	+12	-20	+13	5,28	Th-Prefrontal
Cluster 7 (87 Voxel)					
Rechter supramarginaler Gyrus	+64	-40	+33	4,65	IPC

hauptsächlich im superioren und mittleren frontalen Gyrus, dem anterioren SEF, den bilateralen superioren parietalen Lobi (Area 7A, 7P) [76], dem aMCC mit Precuneus liegen, vgl. Abbildung 3.3 sowie Tabelle 3.3.

Es wird darüber hinaus ein Kontrast der Metaanalysen von Sakkaden vs. Rest und Antisakkaden vs. Sakkaden berechnet. Hier zeigt sich eine stärkere Konvergenz der Aktivität für die Sakkaden im posterioren SEF, dem eher lateralen Teil der FEF, dem

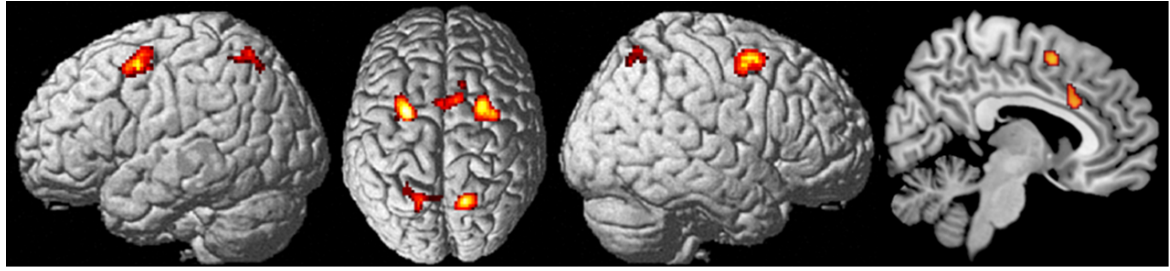


Abb. 3.3: Antisakkaden vs. Sakkaden. Die Abbildung zeigt die Gehirnregionen, die eine signifikant höhere Konvergenz für die antisakkaden-assoziierten Aktivitäten zeigen.

Tabelle 3.3: Gehirnregionen, die eine signifikant höhere Konvergenz für die antisakkaden-assoziierten Aktivitäten zeigen.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (126 Voxel)					
aMCC	+12	+16	+46	2,91	
	+14	+18	+40	2,78	
	+8	+20	+26	2,45	
	+10	+20	+36	2,08	
	+12	+18	+32	2,07	
	+8	+18	+32	2,07	
Cluster 2 (111 Voxel)					
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-26	+6	+46	2,60	
	-26	+8	+50	2,42	
	-28	+6	+52	2,40	
Cluster 3 (78 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+30	+4	+52	2,12	
	+32	+2	+56	1,99	
Rechter superiorer frontaler Gyrus	+28	-2	+58	2,05	
Cluster 4 (74 Voxel)					
Rechter Precuneus	+10	-60	+54	2,47	
Rechter SPL	+14	-68	+50	1,91	

rechten SPL (Area 7A) sowie dem linken Thalamus. Für die Antisakkaden zeigt sich eine stärkere konsistente Aktivität im aMCC, dem linken mittleren frontalen Gyrus als auch dem rechten superioren und mittleren frontalen Gyrus sowie dem rechten Precuneus mit dem rechten SPL.

Um die Ergebnisse im direkten Vergleich zu sehen, werden die Ergebnisse des Kontrastes Antisakkaden vs. Sakkaden und Sakkaden vs. Rest und die Ergebnisse der Metaanalyse Antisakkaden vs. Sakkaden in einer Abbildung dargestellt, vgl. Abbildung 3.4 und Tabelle 3.4.

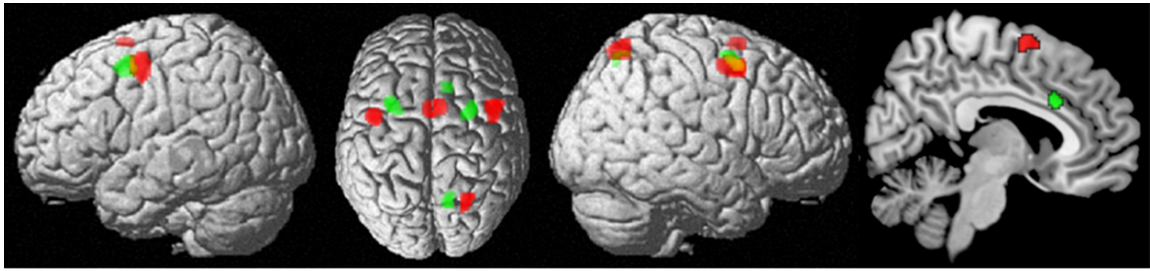


Abb. 3.4: Antisakkaden vs. Sakkaden – Sakkaden vs. Antisakkaden. Hirnareale, die eine signifikant höhere Konvergenz für die sakkaden-assoziierten Konvergenzen zeigen als für die antisakkaden-assoziierten Konvergenzen, werden in rot dargestellt. Hirnareale, die im Vergleich zu den sakkaden-spezifischen Konvergenzen eine signifikant höhere Konvergenz für die antisakkaden-assoziierten Aktivitäten zeigen, werden in grün dargestellt.

Tabelle 3.4: Gehirnregionen, die eine signifikant höhere Konvergenz für die sakkaden-assoziierten Aktivitäten zeigen als für die antisakkaden-spezifischen Konvergenzen.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (165 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+50	+4	+52	3,54	
Rechter präzentraler Gyrus	+50	+8	+50	3,35	
	+48	-2	+52	3,26	
	+46	+10	+50	3,20	
	+48	+8	+46	3,19	
Cluster 2 (150 Voxel)					
Linker präzentraler Gyrus	-46	-6	+50	3,06	
	-44	-6	+56	2,95	
Cluster 3 (148 Voxel)					
SEF	+2	+8	+66	2,38	
	-2	0	+66	2,33	
	+6	0	+62	2,17	
Cluster 4 (106 Voxel)					
Rechter SPL	+28	-66	+60	2,61	Area 7A
Cluster 5 (56 Voxel)					
Linker Thalamus	-10	-18	+10	1,75	Thal-Präfrontal
	-12	-20	+6	1,75	Thal-Präfrontal
	-12	-14	+8	1,74	Thal-Präfrontal

Vergleicht man das sich hier darstellende Sakkaden- und Antisakkadennetzwerk, werden vor allem im Bereich des frontalen Lobus, und hier insbesondere in dem FEF und im

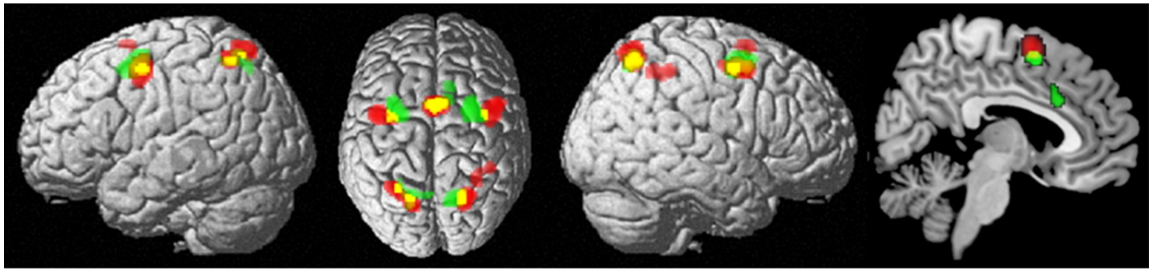


Abb. 3.5: Überlappung Sakkaden und Antisakkaden vs. Sakkaden. Die in der Abbildung gelb dargestellten Areale zeigen die Überlappung der Metaanalysen über die Sakkaden und Antisakkaden vs. Sakkaden.

posterioren dorsomedialen frontalen Kortex unterschiedliche konsistente Konvergenzen beobachtet. Während die lateralen FEF und das posteriore SEF eine höhere konsistente Konvergenz während der Ausführung einer Sakkade zeigen, zeigen die medialen FEF und der anteriore mittlere zinguläre Kortex eine stärkere konsistente Beteiligung bei der Generierung der Antisakkade.

Um darzustellen, welche Gehirnregionen für die Metaanalysen über die Sakkaden vs. Rest als auch für die Metaanalyse Antisakkaden vs. Sakkaden eine konsistente Konvergenz zeigen, werden diese Ergebnisse in einer Abbildung dargestellt. Dabei zeigt sich eine Überlappung im bilateralen SPL, im FEF und auch im SEF, vgl. Abbildung 3.5.

Die Anzahl der Experimente in den einzelnen Metaanalysen ist relativ klein, sie liegt zwischen 7 und 12 Experimenten pro Metaanalyse. Es stellt sich die Frage, ob die resultierenden Effekte nur durch einzelne Experimente zustande kommen oder ob dies stabile regionale Effekte sind. In einer Auflistung aller Experimente die zu dem jeweiligen Effekt beitragen kann gezeigt werden, dass die Effekte einer jeden kortikalen Region, meist in über der Hälfte der Experimente, nachzuweisen sind, vgl. Tabellen A.1, A.2, A.3.

Im Einzelnen belegen mindestens sieben von zwölf Experimenten einen Fokus in oder in der direkten Umgebung der sakkaden-assoziierten Cluster. Ausgenommen davon ist die Thalamus-Region, hier tragen insgesamt vier von zwölf Experimenten zu dem Effekt bei. Betrachtet man die Ergebnisse der Antisakkaden-Metaanalyse, tragen jeweils mindestens fünf von sieben Experimenten zu den einzelnen regionalen Effekten bei. Für die Antisakkaden vs. Sakkaden-Metaanalyse tragen mindestens sechs Experimente zu den einzelnen Effekten bei, in einem Großteil der Regionen tragen sogar acht bis zehn von zwölf Experimenten zu dem Effekt bei.

3.2 Aufgabenabhängige und -unabhängige funktionelle Konnektivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Metaanalysen zeigen, dass es innerhalb des frontalen Kortex zu einer unterschiedlich starken Assoziation der Subregionen für die Durchführung von

Sakkaden bzw. Antisakkaden gibt. Insbesondere zeigt sich diese Unterscheidung im posterioren dorsomedialen frontalen Kortex sowie im lateralen frontalen Kortex. In der SEF zeigt sich eine stärkere konsistente Konvergenz während der Sakkaden, wobei sich in dem aMCC eine konsistent stärkere Beteiligung für die Antisakkaden vs. Sakkaden darstellen lässt. Auch in den FEF wird eine solche räumliche Spezialisierung gefunden: eine stärkere Beteiligung der lateralen FEF bei der Sakkaden-Aufgabe und im Gegensatz dazu eine stärkere Konvergenz in der Antisakkaden vs. Sakkaden-Metaanalyse in den medialen FEF.

Um im Weiteren zu untersuchen, ob diese Regionen innerhalb des lateralen frontalen Kortex und des posterioren dorsomedialen frontalen Kortex auch unterschiedliche funktionelle Eigenschaften besitzt und in einer Einbindung in unterschiedliche neuronale Netzwerke widerspiegelt, werden die Ergebnisse der vorangegangenen Metaanalyse als ROI für die aufgabenabhängige funktionelle Konnektivitätsanalyse (MACM) (3.2.1) und aufgaben-unabhängige Konnektivitätsanalyse (Resting-State) (3.2.2) definiert.

Das bedeutet, dass in einem nächsten Schritt die Cluster innerhalb der lateralen und medialen FEF sowie auch innerhalb des aMCC und des SEF als ROI festgelegt werden, um die spezifische funktionelle Konnektivität der Regionen zu untersuchen.

3.2.1 Aufgabenabhängige funktionelle Konnektivität (MACM-FC)

Um die aufgabenabhängige funktionelle Konnektivität der festgelegten ROI zu bestimmen, werden zunächst Kontraste für die sakkaden-spezifischen Regionen durchgeführt, also Kontraste zwischen der MACM-FC des lateralen vs. medialen FEF sowie der MACM-FC des SEF vs. dem aMCC gerechnet. Für die lateralen FEF zeigt sich eine stärkere funktionelle Konnektivität gegenüber der medialen FEF in einem Netzwerk aus dem bilateralen präzentralen Gyrus, dem mittleren zingulären Kortex, der Insula, dem superioren temporalen Gyrus, dem mittleren frontalen Gyrus sowie dem Cerebellum, dem Thalamus und dem Putamen, vgl. Abbildung 3.6 (rot dargestellt) und Tabelle A.4.

Der Vergleich der MACM-FC des SEF gegenüber dem aMCC identifiziert ein Netzwerk aus dem bilateralen superioren temporalen Gyrus, dem rechten mittleren temporalen Gyrus, dem rechten superioren parietalen Lobus (Area 7A) sowie dem Cerebellum und dem bilateralen Thalamus, vgl. Abbildung 3.7 in rot dargestellt und Tabelle A.5.

Das gleiche Vorgehen wird auch für die antisakkaden-spezifischen Regionen durchgeführt. Als erstes wird ein Kontrast zwischen der MACM-FC der medialen vs. der lateralen FEF und dann zwischen der MACM-FC des aMCC vs. des SEF gerechnet.

Hier zeigt sich für die medialen FEF eine signifikant höhere MACM-FC im linken superioren parietalen Lobus, dem bilateralen Precuneus, dem mittleren und inferioren frontalen Gyrus, dem rechten SEF sowie dem linken inferioren temporalen Gyrus, vgl. Abbildung 3.6 (grün dargestellt) und Tabelle A.6.

In einem zweiten Schritt wird der Kontrast aMCC vs. SEF berechnet, um die Regionen zu identifizieren, die verglichen mit dem SEF eine stärkere MACM-FC für den aMCC zeigen. Es zeigt sich ein Netzwerk aus dem bilateralen mittleren frontalen Gyrus,

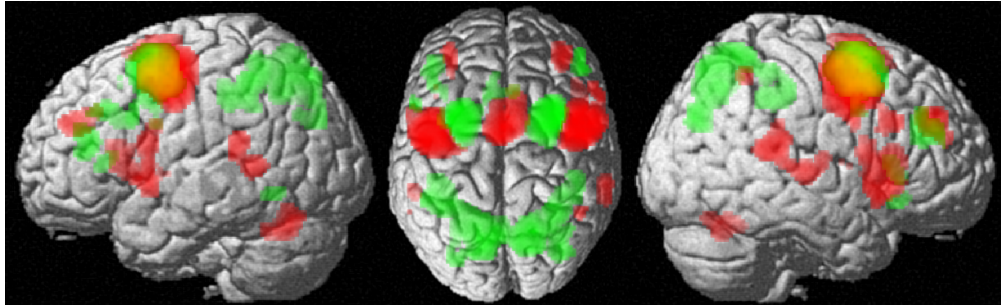


Abb. 3.6: Die Abbildung zeigt die Gehirnregionen, die eine signifikant höhere MACM-FC mit dem lateralen FEF verglichen mit dem medialen FEF (in rot) aufweisen, bzw. Gehirnregionen, die eine signifikant höhere MACM-FC mit dem medialen FEF verglichen mit dem lateralen FEF (in grün) aufweisen.

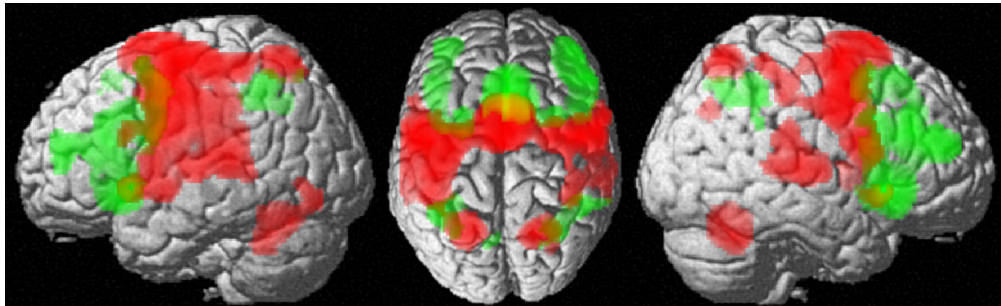


Abb. 3.7: Die Abbildung zeigt die Gehirnregionen, die eine signifikant höhere MACM-FC mit dem SEF verglichen mit dem aMCC (in rot) aufweisen, bzw. Gehirnregionen, die eine signifikant höhere MACM-FC mit dem aMCC verglichen mit dem SEF (in grün) aufweisen.

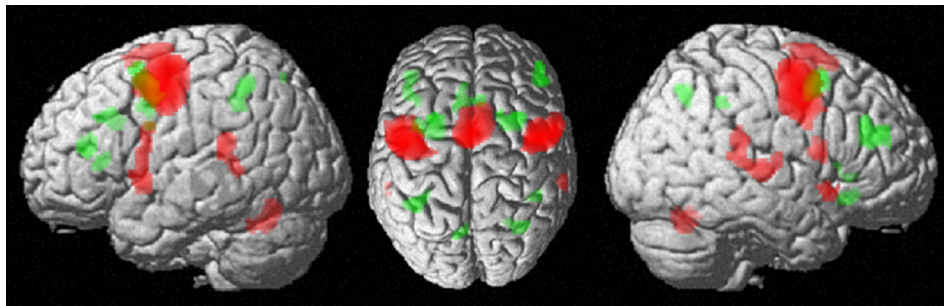


Abb. 3.8: Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Konjunktionsanalyse über die spezifische MACM-FC der lateralen FEF und SEF (in rot) sowie die Konjunktionsanalyse über die spezifische MACM-FC der medialen FEF und aMCC (in grün).

dem inferioren parietalen Lobus, dem rechten superioren und inferioren frontalen Gyrus, dem linken insulären Lobus sowie dem Thalamus und dem Putamen, vgl. Abbildung 3.7 in grün dargestellt und Tabelle A.7.

In einem dritten Schritt wird eine Konjunktionsanalyse über diese Kontraste durchgeführt, die dann die Regionen aufzeigt, welche eine spezifische MACM-FC sowohl mit den lateralen FEF und dem SEF aufweisen. Es stellt sich ein Netzwerk dar, das aus dem bilateralen präzentralen Gyrus, dem superioren temporalen Gyrus (STG), der Area 44, dem SEF, dem supplemmentären motorischen Areal (SMA), sowie dem rechten temporalen Pol besteht. Subkortikal zeigt sich eine erhöhte FC mit dem bilateralen Putamen, dem linken Thalamus und dem bilateralen Cerebellum, vgl. Abbildung 3.8 (rot dargestellt) sowie Tabelle 3.5.

Tabelle 3.5: Gehirnregionen, die eine spezifische MACM Konnektivität für das laterale FEF und SEF zeigen.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (1313 Voxel)					
Linker präzentraler Gyrus	-44	-8	+38	8,13	
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-42	+10	+52	1,81	
Cluster 2 (1260 Voxel)					
SEF	-4	0	+50	8,13	
	-8	-6	+70	3,94	
Cluster 3 (1159 Voxel)					
Rechter präzentraler Gyrus	+52	0	+36	8,13	
	+48	+4	+54	5,98	
Cluster 4 (257 Voxel)					
Rechter superiorer temporaler Gyrus	+58	-18	+4	3,94	
	+58	-26	+6	3,74	
	+62	-32	+8	3,33	
	+60	-36	+8	3,19	
	+60	-30	+20	2,95	
Cluster 5 (219 Voxel)					
Linker superiorer temporaler Gyrus	-54	+2	-4	3,54	Area TE 3
Linker präzentraler Gyrus	-56	+2	+18	2,87	Area 44
	-56	+2	+24	2,31	Area 44
	-58	+4	+22	2,30	Area 44
Linkes rolandisches Operculum	-58	+4	+8	2,43	
Cluster 6 (199 Voxel)					
Rechtes Cerebellum	+30	-64	-24	3,38	Lobus VI
Cluster 7 (184 Voxel)					
Linkes Cerebellum	-24	-60	-24	3,94	Lobus VI
	-36	-52	-28	2,30	Lobus VI
	-38	-54	-30	2,16	Lobus VIIa
Linker fusiformer Gyrus	-38	-66	-18	2,03	FG2

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle 3.5: Gehirnregionen, die eine spezifische MACM Konnektivität für das laterale FEF und SEF zeigen (*Forts.*).

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
	-40	-68	-22	1,80	FG2
Cluster 8 (182 Voxel)					
Rechtes Putamen	+26	+6	+4	3,94	
Cluster 9 (172Voxel)					
Linkes Putamen	-22	-2	+6	6,34	
Cluster 10 (156 Voxel)					
Linker superiorer temporaler Gyrus	-56	-38	+16	4,48	
Linker mittlerer temporaler Gyrus	-56	-44	+6	2,78	
Cluster 11 (68 Voxel)					
Rechter IFG	+58	+8	+10	2,74	Area 44
Cluster 12 (57 Voxel)					
Rechter temporaler Pol	+56	+14	-8	2,90	
Cluster 13 (43 Voxel)					
Linker Thalamus	-12	-24	+4	3,39	Thal-Präfrontal

Tabelle 3.6: Gehirnregionen, die eine spezifische MACM Konnektivität für das mediale FEF und aMCC zeigen.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (276 Voxel)					
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-24	+8	+52	3,94	
Linker präzentraler Gyrus	-34	+2	+38	3,33	
	-28	0	+44	2,99	
	-38	+2	+26	1,85	
Cluster 2 (203 Voxel)					
Linker aMCC	-10	+26	+30	2,73	
Linker superiorer medialer Gyrus	-10	+20	+40	2,50	
	+6	+22	+46	2,29	
	-6	+32	+36	2,04	
Linker superiorer frontaler Gyrus	-12	+18	+48	2,20	
Cluster 3 (176 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+30	+10	+48	4,50	
	+32	+6	+44	3,94	
	+30	+12	+52	3,88	

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle 3.6: Gehirnregionen, die eine spezifische MACM Konnektivität für das mediale FEF und aMCC zeigen (*Forts.*).

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Rechter superiorer frontaler Gyrus	+24 +18	+8 +12	+52 +52	4,08 3,90	
Cluster 4 (148 Voxel)					
Linker IPS	-38 -36	-50 -46	+50 +42	3,16 2,79	hIP3
Cluster 5 (135 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+46 +48	+44 +34	+24 +30	2,74 2,23	
Cluster 6 (81 Voxel)					
Rechter angularer Gyrus	+32 +32	-66 -64	+46 +42	2,56 2,52	
Cluster 7 (62 Voxel)					
Linker IFG (Pars triangularis)	-42	+36	+14	2,78	
Cluster 8 (57 Voxel)					
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-44	+28	+32	2,45	
Linker IFG (Pars triangularis)	-36	+20	+30	2,34	
Linker IFG (Pars opercularis)	-38	+20	+34	2,08	
Cluster 9 (45 Voxel)					
Linker IFG (Pars triangularis)	+34	+28	+8	2,56	
Cluster 10 (41 Voxel)					
Rechter IFG (Pars orbitalis)	+36	+24	-15	2,38	
Cluster 11 (32 Voxel)					
Rechte Insula	+28 +26	+20 +26	+6 0	2,13 2,11	
Cluster 12 (26 Voxel)					
Linker SPL	-4	-68	+50	2,70	Area 7P
Cluster 13 (26 Voxel)					
Rechter IPS	+44	+44	+40	2,19	hIP2

Auch über die spezifische MACM-FC der antisakkaden-spezifischen Regionen, d.h. die medialen FEF und aMCC, wird wieder eine Konjunktionsanalyse gerechnet. Hier stellt sich ein Netzwerk aus dem bilateralen medialen frontalen Gyrus, dem IPS, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), dem inferioren frontalen Gyrus (IFG), dem aMCC, dem linken SPL und der rechten Insula dar, vgl. Abbildung 3.8 (grün dargestellt) sowie Tabelle 3.6.

3.2.2 Resting-State funktionelle Konnektivität (RS-FC)

Wie zuvor bei der MACM-Analyse wird hier zunächst ein Kontrast zwischen der RS-FC der lateralen vs. der medialen FEF sowie der RS-FC des SEF vs. des aMCC untersucht. Für die lateralen FEF zeigt sich eine höhere RS-FC mit dem bilateralen inferioren und mittleren frontalen Gyrus, dem mittleren temporalen Gyrus, dem superioren temporalen Gyrus, dem SEF sowie dem Putamen und dem Pallidum, vgl. Abbildung 3.9 (rot dargestellt) sowie Tabelle A.8.

Der Kontrast zwischen dem SEF vs. dem aMCC in Bezug auf die RS-FC gerechnet stellt ein Netzwerk aus dem bilateralen präzentralen Gyrus, dem SEF, dem mittleren temporalen Gyrus, dem linken inferioren frontalen Gyrus, sowie subkortikal dem Cerebellum dar, vgl. Abbildung 3.10 (grün dargestellt) sowie Tabelle A.9.

Auch hier folgt das gleiche Vorgehen für die antisakkaden-spezifischen Regionen, d. h. es werden Kontraste zwischen der RS-FC zwischen den medialen FEF und den lateralen FEF sowie zwischen dem aMCC und dem SEF.

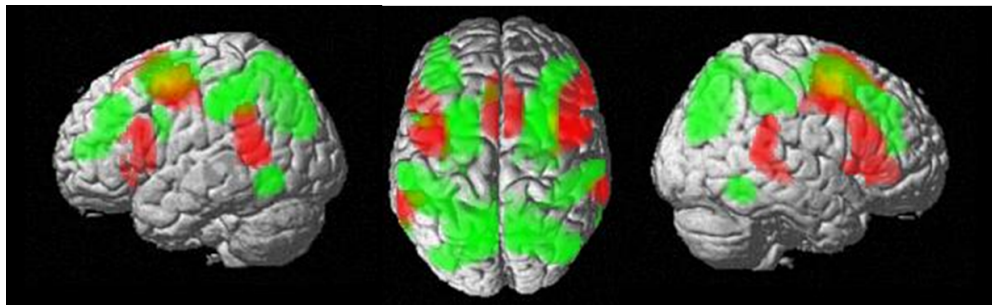


Abb. 3.9: Die Abbildung zeigt Gehirnregionen, die eine signifikant höhere RS-FC mit den lateralen FEF zeigen (rot) verglichen mit den medialen FEF bzw. eine signifikant höhere RS-FC mit den medialen FEF zeigen (grün) verglichen mit den lateralen FEF.

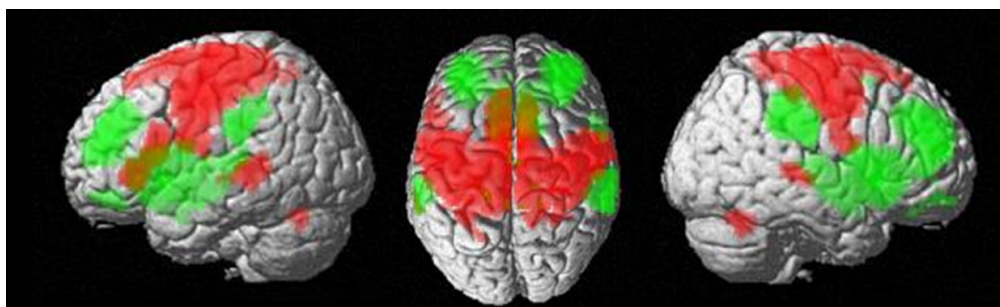


Abb. 3.10: Die Abbildung zeigt die Gehirnregionen, die eine signifikant höhere RS-FC mit dem SEF zeigen (rot) verglichen mit dem aMCC bzw. eine signifikant höhere RS-FC mit dem aMCC zeigen (grün), verglichen mit dem SEF.

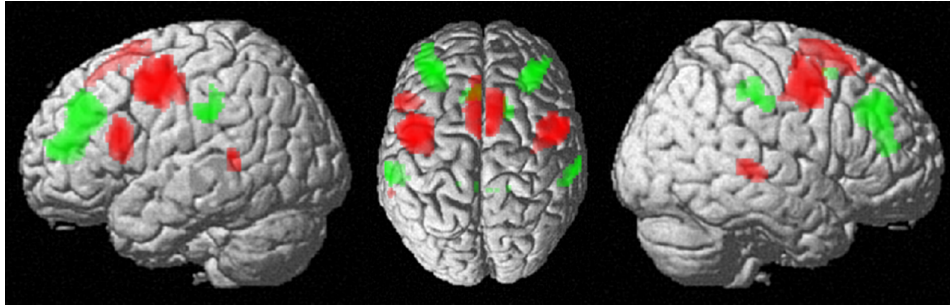


Abb. 3.11: Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der Konjunktionsanalyse über die spezifische RS-FC der lateralen FEF und des SEF (in rot) und der Konjunktionsanalyse über die spezifische RS-FC der medialen FEF und des aMCC (in grün).

Es zeigt sich eine signifikant stärkere RS-FC der medialen FEF gegenüber der lateralen FEF mit folgenden Regionen: dem rechten und linken mittleren frontalen Gyrus, dem inferioren temporalen Gyrus, dem mittleren okzipitalen Gyrus und dem SPL sowie dem Precuneus, vgl. Abbildung 3.9 (grün dargestellt) sowie Tabelle A.10.

Der aMCC gegenüber dem SEF zeigt stärkere RS-FC mit dem bilateralen superioren orbitalen Gyrus, dem mittleren zingulären Kortex, dem inferioren parietalen Kortex (IPC), dem rechten supramarginalen Gyrus sowie dem Precuneus, vgl. Abbildung 3.10 (grün dargestellt) sowie Tabelle A.11.

Im Anschluss wird für RS-FC ebenfalls eine Konjunktionsanalyse berechnet, um die Regionen zu identifizieren, die eine spezifische RS-FC mit den beiden sakkaden-assoziierten Regionen zeigen. Beide Regionen zeigen gemeinsame spezifische RS-FC mit dem bilateralen präzentralen Gyrus, dem mittleren temporalen Gyrus (MTG), dem STG, dem SEF, der SMA, als auch dem linken IFG vor allem mit Anteilen in der Area 44, vgl. Abbildung 3.11 sowie Tabelle 3.7.

Im Gegensatz dazu zeigt die Konjunktionsanalyse über die spezifische RS-FC der medialen FEF und aMCC gemeinsame spezifische FC mit einem Netzwerk aus dem bilateralen DLPFC, dem Lobus parietalis inferior (IPL), dem posterioren zingulären Kortex, dem aMCC und dem rechten superioren frontalen Gyrus, vgl. Abbildung 3.11 sowie Tabelle 3.8.

Tabelle 3.7: Gehirnregionen, die eine spezifische funktionelle Resting State Konnektivität für die laterale FEF und SEF zeigen.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung	
Cluster 1 (923 Voxel)						
Linker präzentraler Gyrus	-48	-6	+50	9,58	Area 44	
	-38	-4	+58	8,51		
	-46	-6	+40	6,67		
	-38	+4	+44	6,14		
Cluster 2 (501 Voxel)						
Rechter präzentraler Gyrus	+54	0	+44	8,08		
	+50	-8	+52	6,94		
	+44	-6	+58	6,07		
	+40	-4	+60	5,76		
	+40	-10	+42	4,80		
Cluster 3 (404 Voxel)						
Rechter posteriorer medialer frontaler Gyrus	+6	+12	+58	7,52		
	+8	+10	+68	7,45		
	+6	+16	+62	7,36		
	+4	0	+62	5,60		
Cluster 4 (353 Voxel)						
Linker posteriorer medialer frontaler Gyrus	-4	+10	+56	7,17		
	-4	+2	+58	6,19		
	-2	+34	+50	6,11		
	-2	+34	+50	3,87		
	-10	+12	+66	3,60		
	-6	+2	+68	3,31		
Cluster 5 (311 Voxel)						
Linker IFG (Pars triangularis)	-56	+18	+22	5,96		
	-54	+16	+6	3,37		
Linker IFG (Pars opercularis)	-50	+16	+20	5,89		
	-40	+12	+22	4,32		
Cluster 6 (151 Voxel)						
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	+52	-34	+2	5,04		
Rechter superiorer temporaler Gyrus	+48	-30	+2	4,77		
Cluster 7 (65 Voxel)						
Linker mittlerer temporaler Gyrus	-60	-42	+10	4,06		
	-52	-46	+4	3,89		
	-50	-44	+6	3,89		

Tabelle 3.8: Gehirnregionen, die eine spezifische funktionelle Resting State Konnektivität für das mediale FEF und aMCC zeigen.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (785 Voxel)					
Linker DLPFC	-40	+34	+32	7,75	
	-34	+40	+34	6,93	
	-36	+36	+28	6,41	
	-38	+52	+12	6,22	
	-38	+38	+24	6,12	
	-40	+44	+16	5,73	
Cluster 2 (494 Voxel)					
Rechter DLPFC	+32	+36	+36	7,67	
	+30	+32	+32	7,53	
	+40	+42	+14	4,67	
	+38	+38	+20	4,29	
	+42	+40	+22	4,02	
	+44	+42	+24	3,76	
Cluster 3 (186 Voxel)					
Rechter posteriorer zingulärer Kortex	+12	-36	+42	6,48	
Cluster 4 (153 Voxel)					
Linker posteriorer zingulärer Kortex	-12	-32	+40	6,67	
	-12	-38	+42	6,46	
	-10	-40	+44	6,42	
Cluster 5 (138 Voxel)					
Linker supramarginaler Gyrus	-60	-32	+32	5,18	Area PFt
	-64	-30	+32	5,02	Area PF
	-62	-34	+44	3,47	Area PF
	-64	-32	+42	3,46	Area PF
	-64	-32	+42	3,46	
	-50	-34	+32	3,18	Area PFt
Cluster 6 (91 Voxel)					
Rechter supramarginaler Gyrus	+66	-28	+40	4,55	
	+64	-28	+46	4,19	
	+62	-30	+48	3,93	
	+58	-36	+44	3,85	Area PF
Cluster 7 (53 Voxel)					
Rechter superiorer frontaler Gyrus	+16	+14	+46	4,89	
	+18	+10	+44	4,87	
	+20	+12	+56	3,85	

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle 3.8: Gehirnregionen, die eine spezifische funktionelle Resting State Konnektivität für das mediale FEF und aMCC zeigen (*Forts.*).

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 8 (49 Voxel)					
Linker superiorer medialer Gyrus	-10	+24	+38	5,14	
	-2	+26	+40	4,67	

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Hirnareale und Netzwerke zu identifizieren, die mit Sakkaden und Antisakkaden assoziiert sind, um im Anschluss Gemeinsamkeiten und Unterschiede darstellen zu können. Die Ergebnisse der hierzu durchgeführten Metaanalysen zeigen, dass diese Unterschiede sich vor allem im Bereich der frontalen Augenfelder und im Bereich des SEF und des aMCC lokalisieren lassen (4.1). Diese Hirnareale werden in Folge als ROI für weitergehende funktionelle Konnektivitätsanalysen definiert (4.2). Diese Analysen bestätigen, dass die sakkaden- bzw. antisakkaden-assoziierten Regionen in unterschiedliche Netzwerke eingebunden sind.

4.1 Metaanalyse

Wie in den vorangegangenen Abschnitten bereits ausführlich erläutert, werden zunächst Metaanalysen durchgeführt. Die erste Metaanalyse schließt den Kontrast Sakkaden vs. Rest ein – es bestätigt sich eine konstante Beteiligung des bilateralen SPL, des lateralen FEF, SEF sowie des rechten IPS und des linken Thalamus, vgl. Abbildung 3.1.

Es schließt sich eine Metaanalyse über den Kontrast Antisakkaden vs. Rest an. Hier zeigt sich ein Netzwerk aus dem bilateralen SPL, dem aMCC, dem medialen FEF sowie dem linken Thalamus, vgl. Abbildung 3.2.

Um die Unterschiede der beiden Netzwerke aufzuzeigen, werden Kontrastanalysen durchgeführt. Zunächst wird über den Kontrast Antisakkaden vs. Sakkaden eine Metaanalyse durchgeführt – es bestätigt sich eine konsistente Beteiligung des bilateralen SPL, der medialen FEF, SEF und aMCC, vgl. Abbildung 3.3. In einem weiteren Schritt wird ein Kontrast zwischen der Metaanalyse Sakkaden vs. Rest und der Metaanalyse Antisakkaden vs. Sakkaden gerechnet und es bestätigt sich eine stärkere konsistente Aktivierung im posterioren SEF, dem eher lateralen Teil der FEF und dem rechten SPL für Sakkaden. Für die Antisakkaden stellt sich eine konsistente Aktivierung sowohl im aMCC, dem linken mittleren frontalen Gyrus als auch dem rechten superioren und mittleren frontalen Gyrus sowie dem rechten Precuneus mit dem rechten SPL dar.

Fasst man alle Ergebnisse der Metaanalyse zusammen, stellt sich ein frontoparietales Netzwerk dar, welches bei der Kontrolle okulomotorischer Prozesse involviert ist [6, 15, 78]. Während der Antisakkaden-Aufgabe zeigt sich eine konsistente Beteiligung der Regionen, die auch bei der Sakkaden-Aufgabe involviert sind, was sich bei der Kombination der Ergebnisse beider Metaanalysen darstellt. Darüber hinaus zeigt sich aber auch eine räumliche Dissoziation vor allem innerhalb des prämotorischen und des posterioren dorsomedialen frontalen Kortex, was mit der aufgestellten Hypothese über unterschiedliche Netzwerke für Sakkaden und Antisakkaden konform geht. Die media-

len FEF und der aMCC können hier den Antisakkaden zugeordnet werden, während die lateralen FEF und SEF eine höhere konsistente Aktivität während der visuell gesteuerten Sakkaden zeigen. Aus diesen Ergebnissen wird die Hypothese abgeleitet, dass diese unterschiedlich beteiligten Regionen, die bei der Kontrolle der Augenbewegungen eine signifikante Rolle spielen, auch in unterschiedlichen neuronalen Netzwerken eingebunden sein müssen.

Um die beteiligten Hirnareale der Netzwerke besser einordnen zu können, werden die Gehirnregionen (4.1.1) im Folgenden mit ihrer Funktion und Lokalisation erörtert.

4.1.1 Gehirnregionen und ihre Funktionen

Ein visueller Reiz wird durch die Sinneszellen der Retina, den Zapfen und Stäbchen, aufgenommen und über Verschaltung auf das 2. und 3. Neuron über den Nervus opticus zentralwärts zum Chiasma opticum geleitet. Hier kreuzen Teile der Fasern auf die Gegenseite und ziehen dann zum Corpus geniculatum laterale des Thalamus, wo die visuelle Information auf das 4. Neuron verschaltet wird, um dann mittels der Sehstrahlung (Radiatio optica) zum primären visuellen Kortex weitergeleitet zu werden. Vom visuellen Kortex wiederum werden Informationen zu der sekundären Sehrinde weitergeleitet, die klassischer Weise die Areale 18 und 19 nach BRODMANN umfasst und sich im mittleren okzipitalen Gyrus befindet. Auch weitere Kortexareale sind an der sekundären Verarbeitung visueller Impulse beteiligt, die sich im Parietallappen befinden und bis in den ventralen Temporallappen hineinreichen, vgl. [79]. Darüber hinaus ist der visuelle Kortex über die Colliculi superiores mit dem Hirnstamm verbunden und spielt eine wesentliche Rolle bei der Ausführung von Sakkaden.

Parietaler Lobus

Prinzipiell lässt sich der Parietallappen funktionell in drei wichtige Gebiete unterteilen: i) in den Gyrus postcentralis, mit der primären somatosensiblen Rinde, ii) in die sekundäre somatosensible Rinde und iii) in den posterioren parietalen Kortex (PPC). Der intraparietale Sulcus (IPS) trennt den Lobus parietalis superior (SPL) vom Lobus parietalis inferior (IPL).

Der posteriore parietale Kortex hat eine wichtige Aufgabe bei der Orientierung im dreidimensionalen Raum und erhält zahlreiche Afferenzen aus anderen Kortexarealen, die ihm visuelle, propriozeptive, vestibuläre und auditive Impulse zutragen. Die Gesamtheit dieser Afferenzen ermöglicht dann eine räumliche Vorstellung und Orientierung. Über Efferenzen zu den motorischen Rindenfeldern werden neben der Bewegungsmöglichkeit im dreidimensionalen Raum auch Augenbewegungen vorbereitet, vgl. [79].

Eine Beteiligung an Augenbewegungen des parietalen Lobus entlang des IPS, die sich dorsomedial bis in den SPL erstreckt als auch in den frontalen Kortex entlang der FEF, wird von MCDOWELL ET AL. [6] durch eine funktionelle Verbindung des parietalen Kortex mit dem superioren Colliculus erklärt. Der Colliculus superior kontrolliert einerseits die Fixation und Sakkadeninitiierung, andererseits die Zielgenauigkeit und Geschwin-

digkeit von Sakkaden und wird durch exzitatorische Projektionen von den kortikalen Augenzentren moduliert [80]. Studien beim Menschen [2] und Studien bei Primaten [81], bei denen parietale Läsionen bestanden, bestätigen, dass diese Verbindung eine wichtige Rolle bei verschiedenen Aspekten der Kontrolle von Sakkaden spielt. Es zeigt sich eine erhöhte Aktivierung im parietalen Lobus als spezifische visuelle Antwort auf das Erscheinen des Stimulus. Darüber hinaus wird diese Aktivierung im Zusammenhang mit generellen Aufmerksamkeitsmechanismen gesehen [81]. Die oben beschriebene Beteiligung findet man auch bei der sensomotorischen Transformation, die wichtig ist, um eine Antisakkade in eine korrekte Richtung ausführen zu können [82]. Auch MEDENDORP ET AL. [83] beobachteten die kontralaterale Aktivität im intraparietalen Sulcus in Verbindung mit der Generierung einer Sakkade oder Antisakkade auf das korrekte Ziel hin. Diese Beobachtungen bestätigen die Hypothese, dass die neuronalen Korrelate okulomotorischer Abläufe und Aufmerksamkeitsprozesse überlappen und diese Prozesse in einer Wechselbeziehung stehen [84]. Die visuelle Information wird vom visuellen Kortex zum posterioren parietalen Kortex (PPC) weitergeleitet [85], wo auch eine retinotopische Gliederung der Information stattfindet [86]. Studien bei nicht-humanen Primaten zeigen, dass die Region, die im PPC hauptsächlich aktiviert wird, das sog. parietale Augenfeld ist, dessen Äquivalent beim Menschen in den tieferen Regionen des IPS zu finden ist. Diese Region besitzt am ehesten eine generelle visuell-räumliche Funktion, wird in Abhängigkeit von Distanz und Richtung des gegenwärtigen Blickes stimuliert und zeigt darüber hinaus eine Verbindung zu den FEF, vgl. [4, 87]. MÜRI ET AL. [88] gehen außerdem davon aus, dass der PPC eine wichtige Rolle beim Auslösen einer Sakkade spielt, was wahrscheinlich durch eine direkte Projektion zu dem Colliculus superior gesteuert wird.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich lediglich eine rechtsseitige konsistente Konvergenz des IPS bei der Metaanalyse über die Kontraste Sakkaden vs. Rest. In den hier durchgeführten Metaanalysen stellen sich konsistente Aktivitäten in den eher posterioren Regionen des PPC dar, präzise in der Area 7A innerhalb des SPL bei den Sakkaden und auch für Antisakkaden vs. Sakkaden.

Die Area 7A scheint immer dann beteiligt zu sein, wenn visuell gesteuerte Augenbewegungen in einem Raum ausgeführt werden. Eine konsistente Aktivierung in dieser Region zeigt sich darüber hinaus in den Metaanalysen über die Antisakkaden-Kontraste (Antisakkaden vs. Rest, Antisakkaden vs. Sakkaden), die ja einen höheren kognitiven Prozess abbilden.

Darüber hinaus kann in der vorliegenden Arbeit eine räumliche Dissoziation innerhalb des rechten SPL festgestellt werden. Hier zeigt sich eine konsistente Beteiligung der eher lateralen Anteile für die Sakkaden und im Gegensatz dazu eine konsistent stärkere Aktivität für Antisakkaden gegenüber Sakkaden der medialen Anteile. Eine Erklärung dafür, dass die vorliegende Untersuchung eine starke Beteiligung des SPL sowohl für Sakkaden als auch für Antisakkaden zeigt, wohingegen eine konsistente Aktivität des IPS nur während der Sakkaden in der rechten Hemisphäre beobachtet wird, könnte sein, dass der IPS assoziiert ist mit visuellen Stimuli innerhalb des kontralateralen Sehfeldes [89]. Der ventrale IPS zeigt dann eine Aktivierung, wenn es um die Wahrnehmung eines

visuellen Reizes geht, der auf der kontralateralen Seite generiert wird [90]. Obwohl es einige fMRT-Studien zu den Antisakkaden-Aufgaben gibt, sind Analysen, die zwischen rechts- oder linksseitiger Augenbewegung unterscheiden, selten durchgeführt worden. Da in den eingeschlossenen Studien ebenfalls nicht zwischen rechts- oder linksseitiger Augenbewegung unterschieden wird, kann dies eine Erklärung dafür sein, warum nicht beide IPS konsistent zu finden sind.

Für den SPL wird durch vorausgegangene Studien bestätigt, dass er eine ausschlaggebende Rolle bei der Veränderung der räumlichen Aufmerksamkeit spielt. Es zeigt sich also eine Assoziation mit einer Veränderung der Aufmerksamkeit, unabhängig auf welchen neuen räumlichen Punkt bzw. auf welches neue Objekt die Aufmerksamkeit gerichtet wird [90, 91]. Zusammenfassend darf festgestellt werden, dass der SPL im Gegensatz zu dem IPS nicht richtungsspezifisch zu sein scheint. In der vorliegenden Studie lässt sich eine starke Einbeziehung der Area 7A während der Sakkaden nachweisen. Auch hier kommt es letztlich zu einer Veränderung der Aufmerksamkeit hin zu einem bestimmten räumlichen Punkt, was die zuvor beschriebenen Funktionen der Area 7A bestätigt. Das hat eine Bedeutung bei den Sakkaden selbst, aber auch wenn Probanden ihre Aufmerksamkeit neu auf einen Punkt zur entgegengesetzten Richtung des Stimulus ausrichten müssen, wie auch bei der Antisakkaden-Aufgabe. Eine aktuelle Metaanalyse liefert weitere Hinweise für die zentrale Rolle der Area 7A bei der räumlichen Reorientierung. Es zeigt sich eine konsistente Aktivierung der Area 7A vor allem bei räumlichen Interferenz-Aufgaben, die für die Auflösung des räumlichen Konfliktes eine erfolgreiche Antwort benötigten [92].

Frontale Augenfelder (FEF)

Anders als die FEF beim Affen, welche eher im BRODMANN Areal 8 lokalisiert sind [93], liegen die menschlichen FEF im präzentralen Gyrus, genauer in dem Bereich, in dem sich der präzentrale Gyrus mit dem kaudalsten Teil des superioren frontalen Gyrus überschneidet. Die menschlichen FEF liegen somit eher im BRODMANN Areal 6 [94]. Allerdings findet man in der Literatur keine eindeutige Lokalisation der FEF; sie unterscheidet sich von Studie zu Studie und wird manchmal bis in den mittleren frontalen Gyrus reichend beschrieben [95]. Aufgrund der Diskrepanzen zwischen den bildgebenden neuronalen Studien und auch den wenigen Studien, die auf elektrischer Stimulation basieren, ist es schwierig, eine exakte Position der humanen FEF zu bestimmen [43]. Funktionell zeigen die frontalen Augenfelder eine erhöhte Aktivität während einer Sakkade. Dieses Ergebnis ist in mehreren funktionellen bildgebenden neuronalen Studien bestätigt worden [59, 60, 64]. In transkraniellen Stimulationsstudien und Läsionsstudien, in denen Patienten Läsionen im Bereich der frontalen Augenfelder aufweisen, zeigt sich eine Schlüsselrolle des FEF für die generelle Einleitung von Sakkaden sowie willentlich ausgeführte Sakkaden [7, 96]. Neben dem Auslösen von Sakkaden scheint das FEF auch eine Rolle bei der Vorbereitung einer Augenbewegung zu spielen. CONNOLLY ET AL. [17] haben in ihrer Studie die Probanden angehalten, zunächst einen weißen zentralen Punkt zu fixieren, der dann durch eine Farbveränderung auf die anschließend

auszuführende Aufgabe hingewiesen hat, also ob eine Sakkade oder eine Antisakkade ausgeführt hat werden sollen. Dieser Farbpunkt ist für bis zu vier Sekunden auf dem Bildschirm geblieben, während dieser Zeit ist kein anderer visueller Reiz gesetzt worden. Während dieser Pause vor der eigentlichen Augenbewegung hat eine gesteigerte neuronale Aktivierung im Bereich der FEF beobachtet werden können, die im Vergleich bei der Antisakkade signifikant höher als bei der Sakkade gewesen ist. Eine mögliche Schlussfolgerung daraus besteht darin, dass das FEF bereits in einer sehr frühen Phase der Augenbewegungen involviert ist, d. h. bereits dann, wenn nur die Intention besteht, eine solche ausführen zu wollen. Studien mit Affen [97] und Studien mit Menschen [98] zeigen außerdem eine Projektion des vestibulären Kortex zu den frontalen Augenfeldern. Diese Verbindung könnte bei der Ausführung der schnellen okulomotorischen Phase während eines Nystagmus eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Metaanalyse zeigt sich zum einen eine konsistente Beteiligung der FEF während der Sakkade, zum anderen aber auch eine konsistent höhere Aktivität während der Antisakkaden verglichen mit Fixation oder den Sakkaden. Die exakte Lage der FEF-Cluster in den beiden Metaanalysen ist unterschiedlich: während sich der FEF-Fokus der Sakkaden eher auf den präzentralen Sulcus projiziert und somit im lateralen Anteil des FEF liegt, findet man den antisakkaden-spezifischen Fokus eher medial im superioren und mittleren frontalen Gyrus, vgl. Abbildung 3.4. Für das mediale FEF-Cluster der vorliegenden Arbeit findet man interessanter Weise starke Überschneidung mit Ergebnissen einer Metaanalyse, welche die willentliche Ausführung von Bewegungen, gemessen an Handbewegungen, untersucht hat [99]. Daraus kann die Hypothese aufgestellt werden, dass das mediale FEF, welches in dieser aktuellen Metaanalyse identifiziert wird, nicht alleine ein okulomotorisches Areal darstellt, sondern generell an der Auswahl spezifischer motorischer Reaktionen aus verschiedenen Möglichkeiten involviert ist, unabhängig davon, ob es sich bei dem Effektor um das Auge oder die Hand handelt.

Eine Aufteilung innerhalb der frontalen Augenfelder wird bereits in vorherigen Studien gefunden. SIMO ET AL. [100] beschreiben ebenfalls eine Assoziation reflexiver und bewusst ausgelöster Sakkaden mit den eher lateralen Anteilen des FEF und eine Beteiligung der eher medialen Anteile des FEF bei Sakkaden, die von kontrollierten Prozessen abhängig sind. Eine ähnliche Dissoziation innerhalb der FEF zeigt sich in einer MEG-EEG-kombinierten Studie [101]. Unterschiedliche funktionelle Eigenschaften der medialen und lateralen FEF werden bereits in bildgebenden Studien nachgewiesen, in denen neu gelernte Sakkadensequenzen mit herkömmlichen Sakkaden verglichen werden [102]. Es wird angenommen, dass der laterale Anteil der FEF mehr bei den visuell gesteuerten, eher reflexiven Augenbewegungen involviert ist, d. h. bei dem motorischen Output, während die medialen Anteile mehr mit höherer kognitiver Kontrolle der Augenbewegungen assoziiert sind, die dann z. B. eine Rolle spielen, wenn Augenbewegungen endogen vorbereitet werden [78].

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse stimmen mit diesen Hypothesen überein. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die aktuelle Metaanalyse Beweise oder Belege für eine räumliche Dissoziation innerhalb der FEF liefert. Während das

laterale FEF in Verbindung mit basalen Prozessen steht, ist das mediale FEF mit einer höheren kognitiven Kontrolle assoziiert. Diese spielt dann eine Rolle, wenn unterschiedliche Bewegungen bei spezifischen Aufgabenstellungen endogen initiiert werden müssen. Darüber hinaus könnten diese funktionellen Unterschiede innerhalb des FEF auch erklären, warum es so schwierig ist, eine exakte Lage der Augenfelder zu bestimmen, da es je nach Aufgabe zu einer differentiellen Aktivierung der unterschiedlichen Areale innerhalb des FEF kommt.

Posteriorer dorsomedialer frontaler Kortex

Im Hinblick auf Augenbewegungen lässt sich eine konsistente Aktivität innerhalb des dorsomedialen frontalen Kortex im SEF und im aMCC nachweisen.

Das SEF liegt rostral des supplementär-motorischen Areals (SMA) [94, 103], einer Region innerhalb des medial frontalen Kortex am parazentralen Sulcus. Prinzipiell können Augenbewegungen in zwei unterschiedliche Komponenten eingeteilt werden: eine schnelle Komponente, die als Antwort auf eine Verschiebung des Zielpunktes ausgelöst wird (die Sakkade) und eine langsamere Komponente, welche als eine glatte Verfolgungsbewegung benannt ist (englisch: *smooth pursuit movement*) [104]. Neuronale Stimulationsstudien bei Primaten finden eine Schlüsselrolle des SEF bei der Generierung von Sakkaden, die visuell geleitet sind [10] und auch der glatten Verfolgungsbewegung [105]. Läsionsstudien beim Menschen, bei denen der Proband eine ausgeprägte fokale Läsion begrenzt auf das SEF aufweist, zeigen, dass das SEF eine entscheidende Rolle spielt, wenn es zu einem Konflikt zwischen unterschiedlichen, konkurrierenden Plänen zur Ausführung einer Sakkade kommt bzw. sich die Pläne oder die Assoziation zwischen dem Stimulus und der Sakkaden-Antwort plötzlich verändern, wie es z. B. beim Umschalten von Sakkade auf Antisakkade der Fall ist [106]. Das SEF hat also eine Schlüsselrolle bei der Lösung des Konfliktes zwischen unterschiedlichen Sakkaden-Antworten [107].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eine konsistente Aktivität des SEF während der Kontrastierung von Sakkade vs. Rest und liefern somit weitere Indizien für eine Beteiligung des SEF an visuell ausgelösten Sakkaden. Vorausgegangene Studien zeigen darüber hinaus auch eine stärkere Aktivität des SEF bei der Ausführung von Antisakkaden [103]. In den Metaanalysen Antisakkaden vs. Rest und auch bei den Antisakkaden vs. Sakkaden zeigt sich ebenfalls eine Konsistenz im SEF. In dem Kontrast zwischen der Metaanalyse über Sakkaden vs. Rest und der Metaanalyse über Antisakkaden vs. Sakkaden stellt sich diese Konsistenz jedoch nicht dar. Dieses Ergebnis steht nicht im direkten Widerspruch zu den bisherigen Studien, die einen Anstieg der Aktivität des SEF mit steigender Kontrolle der Augenbewegungen gefunden haben.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass das SEF einen wichtigen Anteil bei reflexiven Augenbewegungen hat und ferner generell beim Ablauf des motorischen Regelkreises der Sakkaden von Bedeutung ist, der nämlich immer dann eine Rolle spielt, wenn eine Augenbewegung ausgeführt wird. Die Steigerung der Aktivität innerhalb des SEF während komplexer Augenbewegungen, die durch die Antisakkaden repräsentiert werden, ist außerdem von dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe abhängig. Die SMA und

auch die prä-SMA sind von herausragender Bedeutung bei der Planung und zeitlichen Organisation motorischer Antworten [108].

Neben dem SEF zeigt auch der aMCC innerhalb des medialen frontalen Kortex eine unterschiedliche Beteiligung im Vergleich Antisakkaden vs. Sakkaden. In der Literatur ist der aMCC häufig auch als dorsaler anterior zingulärer Kortex bezeichnet worden. Es zeigen sich jedoch, basierend auf der Einteilung nach BRODMANN, neben anatomisch strukturellen Unterschieden auch funktionelle Unterschiede [109–111]. Der aMCC erstreckt sich kaudal vom Genu des Corpus callosum und ist mit dem lateralen präfrontalen Kortex sowie mit dem Hippokampus verbunden und ist an der Regulation anspruchsvoller kognitiver Prozesse beteiligt [112]. Vergleicht man die Position des aMCC mit den Augenfeldern des frontalen Kortex, liegt das zinguläre Augenfeld (CEF) mehr posterior und überlappt nicht mit dem aMCC [43]. Läsionsstudien, die den anterioren zingulären Kortex betreffen, zeigen Defizite in der Kontrolle von Augenbewegungen [3]. Eine wichtige Rolle des aMCC zeigt sich innerhalb des fronto-parietalen Regelkreises sowie des fronto-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises. Beide Regelkreise spielen bei der Unterdrückung reflexiver Sakkaden und somit auch bei Antisakkaden sowie bei der Planung und Ausführung spontaner Sakkaden eine Rolle [50, 59]. Ferner zeigt sich eine erhöhte Aktivität des aMCC bei dem Vergleich fehlerhafter Antisakkaden mit korrekt ausgeführten Antisakkaden [19], so dass für den aMCC eine Bedeutung für die Optimierung und Evaluation kognitiver Prozesse während einer Aufgabe vermutet wird [112]. Neben der Funktion bei der Fehlererkennung ist der aMCC daran beteiligt, wenn es bei der Informationsverarbeitung zu Konflikten kommt. Dies geschieht z. B. wenn mehrere Antworten miteinander konkurrieren. Dieses Konfliktpotential führt dann schließlich zu einer kompensatorischen Korrektur der kognitiven Kontrolle, um nachfolgende Konflikte in der Ausführung zu vermeiden [113]. Generell wird die Aktivität innerhalb des aMCC in verschiedenen Aufgaben gefunden, die eine Unterdrückung der Handlungen benötigen, um dann eine andere bevorzugte aufgabenabhängige Handlung auszuführen [92]. Die Funktion des posterioren dorsomedialen frontalen Kortex könnte somit korrespondieren mit dem, was von STUSS ET AL. [114] veröffentlicht worden ist, nämlich als ein Aktivieren des relevanten Aufgabenschemas und der Unterdrückung von konkurrierenden irrelevanten Schemata. Das könnte dann relevant sein, wann immer ein nicht-dominantes Aufgabenschema, wie beispielsweise das Ausführen einer aufgabenabhängigen Antisakkade, „eingeschaltet“ oder aktiviert werden muss [92]. Dieser Prozess wäre dann von Bedeutung, wenn eine nicht-dominante Antisakkade in die kontralaterale Richtung des Stimulus ausgeführt wird.

Bleibt man bei dieser Interpretation, kann man sagen, dass die Region innerhalb des aMCC, die eine konsistent stärkere Aktivität während der Ausführung von Antisakkaden verglichen mit den Sakkaden in der aktuellen Studie zeigt, zwar nicht selektiv in der Kontrolle von Augenbewegungen involviert ist, jedoch generell bei der Aktivierung bestimmter Aufgaben-Schemata benötigt wird, um eine erforderliche Aktion auszuführen.

Subkortikale Regionen

Der Thalamus ist die einzige subkortikale Region in der vorliegenden Metaanalyse, die konsistent bei der Generierung von Augenbewegungen involviert ist. Diese Region zeigt eine konsistente Beteiligung bei der Ausführung von Sakkaden, während keine konvergente Beteiligung bei der Metaanalyse Antisakkaden vs. Sakkaden gefunden werden kann. Über eine Verbindung zwischen dem Thalamus und den subkortikalen Bereichen werden Signale aus den kortikal gelegenen Augenfeldern über den okulomotorischen Thalamus zurück zum Kortex gesendet. Die anteriore Kerngruppe, ein Anteil der ventrolateralen, ventroanterioren und mediodorsalen Kerngruppe sowie die intralaminären und paralaminären Kerngruppen des Thalamus haben Verbindungen zu den FEF, dem SEF und zu den parietalen Augenfeldern. Diese Anteile des Thalamus werden auch als okulomotorischer Thalamus bezeichnet [115]. Der Thalamus wird durch die Basalganglien auf zwei parallelen Pfaden kontrolliert [116]. Ein direkter Pfad, der vom Striatum zum Thalamus führt und das Striatum aktiviert, enthemmt den Thalamus, was zu einer gesteigerten thalamo-kortikalen Aktivität führt. Ein indirekter Pfad verläuft vom Nucleus lenticularis zum Nucleus subthalamicus und letztlich zu den Hirnstammkernen. Eine Aktivierung dieses Pfades führt zu einer Hemmung der thalamo-kortikalen Neurone. Bezogen auf die Sakkaden führt eine Aktivierung des direkten Pfades zu einer Ausführung der Sakkaden, wohingegen die Aktivierung des indirekten Pfades zu einer Unterdrückung der Sakkade führt [59]. Auch der superiore Colliculus spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Generierung von Sakkaden, indem er ein Signal zum Ausführen einer Sakkade direkt an das Mittelhirn und die Pons leitet. Der superiore Colliculus wiederum wird durch den direkten Pfad über die Substantia nigra und den Globus pallidus gesteuert und ermöglicht die Ausführung einer Sakkade. Der indirekte Pfad über den Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus wird durch die Aktivität in der Substantia nigra und im Globus pallidus beeinflusst und hemmt den superiores Colliculus und verhindert so eine unnötig ausgeführte Sakkade [117].

In der aktuellen Studie zeigt sich keine erhöhte Aktivität des Thalamus für Antisakkaden vs. Sakkaden. Dieses Ergebnis bestätigen auch JAMADAR ET AL. [78], die ebenfalls mittels einer Metaanalyse Studien über Antisakkaden mit neuronaler Bildgebung untersucht haben. In vorherigen fMRT-Studien an gesunden Probanden sowie Läsionsstudien beim Menschen ist eine Aktivität des Thalamus bei der Ausführung von visuell gesteuerten Sakkaden bei Primaten und Nicht-Primaten nachgewiesen worden [49, 105]. Andere Autoren bringen den Thalamus hauptsächlich mit selbst-initiierten und willentlich ausgelösten Sakkaden in Verbindung [118, 119]. Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Beteiligung des Thalamus durch den motorischen Prozess der Augenbewegungen zustande kommt und immer dann zu finden ist, wenn eine okulomotorische Bewegung initiiert wird, ganz gleich, ob sie visuell gesteuert ist oder nicht. Das bedeutet, dass eine Beteiligung des Thalamus bei einer Augenbewegung aufgrund der okulomotorischen Bewegung auftritt, der Auslöser für diese Bewegung dabei aber keine Rolle spielt. Abgesehen vom Thalamus zeigt sich in der aktuellen Studie keine Beteiligung einer weiteren subkortikalen Region des sog.

kortikal-basalen Gangliennetzwerkes, obwohl in präzisen Modellen die Beteiligung der Basalganglien in den sakkadischen Augenbewegungen etabliert ist.

Der Grund, warum sich die Aktivität in den Basalganglien während einer Sakkade nicht darstellen lässt, hängt wahrscheinlich mit den bildgebenden Verfahren zusammen. Es ist eine Tatsache, dass sich Strukturen, die in der Tiefe des Gehirns liegen, mit einem standardisierten fMRT-Verfahren schwierig zu untersuchen sind, da es sich zum einen um relativ kleine Bereiche handelt und zum anderen vom Herzzyklus abhängige, pulsatile Hirnstammbewegungen auftreten können, die eine physiologische Störung des Signales im Hirnstamm oder Mittelhirn hervorrufen können [120].

4.2 Funktionelle Konnektivitätsanalysen

Die funktionelle Konnektivität (FC) ist definiert als eine zeitgleiche Aktivität räumlich getrennter neuronaler Strukturen verschiedener anatomischer Gehirnregionen [35]. Durch Ko-Aktivierungsanalysen lassen sich solche Gehirnregionen darstellen, die eine funktionelle Konnektivität über eine Vielzahl an Studien hinweg zeigen. Mittels solcher Ko-Aktivitätsprofile kann eine Aussage über funktionelle Netzwerke getroffen werden [121]. Unterschiedliche, räumlich verteilte Gehirnregionen stehen in ständiger Kommunikation untereinander und sind funktionell miteinander vernetzt. Das menschliche Gehirn ist in der Lage, aufgrund einer effizient organisierten Topologie, die lokale Information in einen größeren Kontext einzuordnen [122].

In vorausgegangenen Studien ist gezeigt worden, dass in einer Situation, in der keine explizite Aufgabe gelöst werden soll, ein Ansteigen des BOLD-Signals zwischen solchen Gehirnregionen auftritt, die auch innerhalb eines Aufgabenkontextes miteinander interagieren. Auf diese Weise stellen sich Netzwerke dar, die eine Vielzahl unterschiedlicher Systeme einschließen, wie z. B. die Basalganglien, die sensomotorischen oder die visuell assoziierten Regionen [123].

Die FC-Profile dieser sog. Resting-State-Netzwerke haben einen engen Zusammenhang mit strukturellen Verbindungen der weißen Substanz. Auch wenn von einer Resting-State-Konnektivität nicht darauf geschlossen werden kann, welche Netzwerke während einer bestimmten Aufgabe eine Rolle spielen, wird ihre funktionelle Relevanz u. a. durch die oben aufgeführten Studienergebnisse belegt, vgl. [122].

In der vorliegenden Arbeit sind wie zuvor dargestellt mit Hilfe einer Metaanalyse sakkaden- und antisakkaden-assoziierte Regionen identifiziert worden. Zur weiteren Untersuchung und Bestätigung der funktionellen Netzwerke, in die diese Regionen integriert sind, werden in einem nächsten Schritt Konnektivitätsanalysen durchgeführt, die aufgaben-abhängige und -unabhängige Analysen einschließen (4.2.1). Danach werden die Ergebnisse aus den Metaanalysen und den Konnektivitätsanalysen miteinander verglichen (4.2.2).

4.2.1 Aufgabenabhängige und -unabhängige funktionelle Konnektivitätsanalysen

Zunächst werden sowohl die aufgabenabhängige als auch die aufgabenunabhängige FC der Regionen untersucht, die in der vorherigen Metaanalyse spezifische Konsistenz aufgewiesen haben, d. h. das laterale und mediale FEF sowie das SEF und der aMCC. In einem weiteren Schritt werden dann die FC der medialen gegenüber der lateralen FEF sowie die FC des SEF gegenüber dem aMCC miteinander kontrastiert. Um die funktionellen Netzwerke zu untersuchen, die mit den sakkaden-assoziierten Kerngebieten bzw. mit den antisakkaden-assoziierten Kerngebieten einhergehen, wird eine Konjunktionsanalyse über die Netzwerke sakkaden- und antisakkaden-spezifischer Kerngebiete gerechnet. Die Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen werden im Folgenden diskutiert.

Funktionelle Konnektivitäten sakkaden-assoziiierter Kerngebiete

Es zeigt sich für die MACM-Analysen eine stärkere FC der lateralen FEF und SEF mit dem präzentralen Gyrus und dem SEF/SMA im direkten Umfeld der Kernregionen. Ferner zeigt sich eine spezifische FC mit der bilateralen Area 44 und dem STG, subkortikal dem bilateralen Putamen, dem linken Thalamus sowie dem Cerebellum. Ein sehr ähnliches Konnektivitätsprofil wird auch bei der Resting-State-Analyse der lateralen FEF und des SEF mit dem bilateralen präzentralen Gyrus, der SEF/SMA und dem mittleren temporalen Gyrus, dem superioren temporalen Gyrus, und mit der Area 44 gefunden. Es zeigt sich, dass die lateralen FEF und das SEF eine stärkere FC untereinander zeigen als die medialen FEF und der aMCC. Neben der anatomischen Verbindung zu den lateralen FEF zeigt das SEF ebenfalls eine Verbindung zu den medialen FEF, vgl. [124]. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass auch bei den Kerngebieten der lateralen FEF und des SEF eine FC zum präzentralen Gyrus besteht, also zu den Hirnregionen, die mit einer höheren kognitiven Kontrolle assoziiert sind. Funktionell scheint das SEF jedoch stärker mit den lateralen FEF verbunden zu sein.

Außerdem zeigt sich eine spezifische FC der lateralen FEF und des SEF mit dem frontalen Kortex innerhalb des IFG und Teilen der Area 44. Die Area 44 wird prinzipiell nicht mit Augenbewegungen in Verbindung gebracht. Eine Studie zeigt jedoch, dass Unterregionen der Area 44 an Handlungsabläufen und Handlungsplanung beteiligt sind [125]. Alle diese gefundenen Subregionen haben Verbindungen zu dem präzentralen Gyrus, der SMA, dem Thalamus und dem Putamen. Sie sind somit funktionell in einem motorischen Netzwerk eingebettet und spielen somit eine wichtige Rolle im funktionellen Netzwerk der Sakkaden-assoziierten Regionen.

Neben den Regionen des frontalen Kortex wird eine spezifische FC für die lateralen FEF und das SEF mit den bilateralen posterioren STG und dem MTG gefunden. Anatomisch werden der STG und der MTG durch den superioren temporalen Sulcus (STS) voneinander getrennt. Diese Region ist involviert, wenn ein Proband im Gesicht eines anderen eine Blick- oder Mundbewegung wahrnimmt. Es lässt sich vermuten, dass der STS bei der Wahrnehmung biologischer Bewegungen eine Rolle spielt [126]. PELPHREY

ET AL. [127] weisen darüber hinaus eine somatotope Organisation der biologischen Bewegungswahrnehmung innerhalb des STS nach.

Eine weitere Studie zeigt die Assoziation mit dem posterioren superioren temporalen Sulcus bei der sog. geteilten Aufmerksamkeit. Davon spricht man, wenn eine Person die Aufmerksamkeit einer zweiten Person auf ein Objekt oder eine weitere Person lenkt. Auch dieser Aufmerksamkeitsprozess tritt im Kontext sozialer Interaktion auf. Eine weitere FC-Analyse zeigt unterschiedlich interagierende Netzwerke, in denen der STS eingebettet ist, wie z. B. auch das visuelle Netzwerk [128].

Laut Studien mit Affen umfasst der visuelle Kortex mehr als 30 separate visuelle Areale. Es gibt zwei unterschiedliche Pfade, die beide im primären visuellen Kortex beginnen (V1). Der okzipitotemporale Pfad oder die ventrale Bahn sind wichtig für die Identifikation von Objekten. Der okzipitoparietale Pfad oder die dorsale Bahn werden benötigt, um räumliche Beziehungen zwischen den Objekten beurteilen zu können oder um Objekte im Raum visuell anzusteuern, vgl. [129].

Der STG, der eine Bedeutung bei auditiven und sprachlichen Prozessen besitzt, scheint darüber hinaus auch bei der Integration biologisch valider Informationen im Bezug auf das motorische Planen von Augenbewegungen eine Rolle zu spielen [128].

Die aufgabenabhängige FC-Analyse identifiziert eine subkortikale Beteiligung für die MACM-FC des lateralen FEF und des SEF mit dem bilateralen Putamen und dem linken Thalamus. Neuere Studien zeigen, dass Informationen, die von unterschiedlichen kortikalen Regionen zu den Basalganglien geleitet werden, in spezifischen Arealen innerhalb der Basalganglien ankommen. Die Basalganglien wiederum sind mit spezifischen Regionen des Thalamus verbunden. Diese Thalamusregionen senden die Information wieder zu den kortikalen Regionen zurück, von denen die ursprüngliche Information gekommen ist. Das Netzwerk schließt neben dem motorischen Kortex auch okulomotorische, präfrontale und limbische Areale ein [130]. So zeigen auch Studien bei Nicht-Primaten, dass der Thalamus eine reziproke Verbindung mit dem FEF und dem SEF aufweist [115].

In der vorliegenden Arbeit lässt sich eine spezifische MACM-FC des SEF und des lateralen FEF mit dem mediodorsalen Anteil des Thalamus (Thal-präfrontal) zeigen, eine Region, die anatomisch mit dem präfrontalen Kortex verbunden ist [131]. Die gleiche Region zeigt sich ebenfalls linksseitig involviert während der Sakkaden-Aufgabe. Bekannt ist, dass diese Region eine Rolle bei den basalen Aspekten der Augenbewegungen spielt. Eine Beteiligung bei visuell gesteuerten Sakkaden kann aufgrund der aktuellen Ergebnisse vermutet werden.

In der vorliegenden aufgabenabhängigen MACM-Analyse stellt sich die MACM-FC vor allem mit dem Lobus VI des Cerebellums dar. Der Lobus VI des Cerebellums oder auch der Lobus simplex gehört zum Lobus posterior und ist Teil der Kleinhirnhemisphären. Dieser Teil des Cerebellums zeigt in einer Studie mit Nicht-Primaten eine reziproke Verbindung mit dem primären Motorkortex [132]. Auch die Ergebnisse einer Resting-State-Analyse beim Menschen zeigt eine erweiterte Rolle des Cerebellums bezüglich der motorischen Kontrolle. Der Lobus VI des Cerebellums trägt Anteil an einer parallelen kortiko-cerebellären Schleife, die an der exekutiven Kontrolle beteiligt

ist [133]. Es kann die Vermutung aufgestellt werden, dass der Lobus VI des Cerebellums eine anpassungsfähige regulierende Funktion bezogen auf die Sakkaden besitzt und diese Anpassungsfähigkeit durch die Interaktion mit den motorischen kortikalen und auch subkortikalen Regionen, wie dem Thalamus und dem Putamen, gewährleistet wird.

Vorherige Studien, in denen Patienten mit Läsionen im Bereich des Cerebellums untersucht worden sind, oder solche, die Probanden mit Ataxie eingeschlossen haben, zeigen, dass das Cerebellum für akurate und gleichmäßige Augenbewegungen unentbehrlich ist. MOSCHNER ET AL. [134] können belegen, dass eine cerebelläre Degeneration neben einer beeinträchtigten Beschleunigung der gleichmäßigen Augenbewegung auch eine verlängerte Initiierung der Augenbewegung mit sich bringt [135]. Trotzdem zeigt sich in der vorliegenden Arbeit keine konsistente Beteiligung des Cerebellums in den Metaanalysen über Sakkaden und Antisakkaden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass in der Dokumentation der Ergebnisse in neuronalen bildgebenden Studien, vor allem in den älteren Studien, eine sog. „Cerebellum-Lücke“ zu beobachten ist. Das bedeutet, das Cerebellum ist bei den einzelnen fMRT-Aufnahmen nicht komplett gemessen worden. So könnte sich eine geringere Abbildung des Cerebellums erklären lassen.

Zusammenfassend kann bezüglich der Untersuchung der funktionellen Konnektivität der sakkaden-spezifischen Regionen, dem lateralen FEF und dem SEF, festgestellt werden, dass diese Bereiche in Netzwerke integriert sind, die mit der Kontrolle der motorischen Ausführung assoziiert sind und dieser motorische Regelkreis neben den Basalganglien, dem Thalamus und dem Kortex auch die motorisch assoziierten Anteile der Area 44, des STG und des Cerebellums einschließt.

Funktionelle Konnektivitäten antisakkaden-assoziierter Kerngebiete

Bezogen auf die antisakkaden-assozierten Kerngebiete sind die medialen FEF und der aMCC in einem fronto-parietalen Netzwerk integriert. Es zeigt sich eine gemeinsame spezifische MACM-FC mit dem bilateralen mittleren frontalen Gyrus, dem posterioren dorsomedialen frontalen Kortex, dem DLPFC, dem IFG, dem IPS, dem linken SPL, dem rechten angularen Gyrus und der rechten anterioren Insel. Die RS-Analyse zeigt ein etwas anderes Konnektivitätsprofil aus dem bilateralen DLPFC, dem IPL, dem PCC, dem aMCC und dem rechten superioren frontalen Gyrus. In der Literatur findet sich eine ähnliche Konstellation der berichteten Regionen, die zusätzlich den IFS, das Operculum und den dACC einschließen. Diese Hirnareale stehen im Zusammenhang mit dem kognitiven Kontrollnetzwerk (MD-Netzwerk, englisch: *multiple demand network*). Das MD-Netzwerk zeigt eine Beteiligung bei vielen verschiedenen kognitiven Herausforderungen, es ist assoziiert mit der fluiden Intelligenz und spielt eine wichtige Rolle bei der schnellen Änderung des Fokus und der Kontextänderung, was für alltägliche Abläufe, die eine logische Abfolge und Lösung von Problemen benötigen (z. B. eine Mahlzeit zubereiten), unverzichtbar ist [136]. Dieses Netzwerk zeigt nicht nur eine Beteiligung bei kognitiver Handlungskontrolle [92], sondern ist auch zu finden bei dem Arbeitsgedächtnis [137], also dem Gedächtnis, das alle Prozesse umfasst, die Informationen für kognitive Funktionen verfügbar halten [138]. Darüber hinaus spielt das MD-Netzwerk

eine Rolle bei einer langanhaltenden Aufmerksamkeit, wie sie z. B. zum Lesen eines Buches erforderlich ist [139]. Aber nicht nur bei einem breiten Spektrum unterschiedlicher Aufgaben kommt es zu Signalveränderungen innerhalb dieser Regionen, sondern diese zeigen sich auch in Abwesenheit einer Aufgabe [140]. Ein Großteil der im MD-Netzwerk involvierten Hirnareale, insbesondere der PFC, zeigen auch bei der Durchführung einer Antisakkaden-Aufgabe eine Beteiligung und sind assoziiert mit einer gesteigerten kognitiven Kontrolle. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich hingegen in der Metaanalyse über Antisakkaden vs. Sakkaden keine konsistente Konvergenz innerhalb des PFC. Eine Erklärung dafür kann die kleinere Anzahl der eingeschlossenen Studien sein. Dadurch kann es vorkommen, dass Areale mit einer hohen räumlichen Variabilität keine konsistente Beteiligung zeigen. In der Literatur gibt es Läsionsstudien [141] und Studien mit neuronaler Bildgebung [52, 54], welche die Beteiligung des PFC bei der Durchführung einer Antisakkade belegen, vor allem während der späten Vorbereitungsphase. Der PFC wird bisher mit der Unterdrückung von Aktivität im okulomotorischen System assoziiert, wie z. B. bei der Suppression ungewollter Sakkaden. Neue Studien zeigen allerdings einen in erster Linie exzitatorischen Einfluss des PFC auf das okulomotorische System [142]. Es zeigt sich, dass er außerdem eine Rolle bei der Aufrechterhaltung und Umsetzung von zielrelevanten Information zur Ausführung einer Aufgabe spielt [143]. In den aktuellen Konnektivitätsanalysen kann sowohl bei den aufgaben-abhängigen als auch -unabhängigen Analysen eine spezifische Beteiligung des PFC gezeigt werden.

Innerhalb des parietalen Kortex unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Analysen. Während die MACM-Analyse eine FC mit dem IPS als auch mit dem SPL zeigt, stellt sich in der RS-Analyse eine FC mit dem IPC und dem PCC dar. Der IPS und der SPL sind auch in der Metaanalyse gefunden worden und sind assoziiert mit Veränderung der Aufmerksamkeit innerhalb eines Raumes. Neben der Bereitstellung der Aufmerksamkeit spielt der IPC auch bei dem episodischen Gedächtnis eine Rolle [144].

Das MD-Netzwerk ist auf der Basis von fMRT-Daten charakterisiert worden, die bei unterschiedlichen Aufgabenstellungen erhoben worden sind. Bei der Resting-State-Analyse liegt der Proband im Scanner ohne eine strukturelle Aufgabe zu lösen, die Probanden erhalten keine Instruktionen von außen und die Aufmerksamkeit richtet sich auf interne Prozesse wie z. B. autobiographische Gedanken [145]. Dieser grundlegende Unterschied in den Methoden könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des PCC in der RS- und MACM-Analyse liefern, vgl. [75]. Die RS-Analyse zeigt darüber hinaus eine FC mit den dorsalen Anteilen des PCC, die in dem fronto-temporalen Netzwerk involviert sind, was mit der Bereitstellung der Aufmerksamkeit assoziiert ist. Darüber hinaus wird der PCC in Verbindung gebracht mit intern gesteuerten Gedanken, wie z. B. autobiographische Erinnerungen oder der Entwurf von Zukunftsplänen [146]. Dieses Hirnareal stellt auch einen Knotenpunkt innerhalb des Bewusstseins-Netzwerks (DMN, englisch: *default mode network*) dar, eines Netzwerkes, das seine korrelierte Aktivität im Ruhezustand zeigt und in Zusammenhang mit intern gerichteter Aufmerksamkeit steht. Es wird angenommen, dass der PCC die Interaktion zwischen der kognitiven Kontrolle und dem DMN-Netzwerk moduliert und dabei eine Vermittlerrolle bezüglich des Aufmerksamkeitsfokus zwischen der internen

Repräsentation und der externen Veränderung der Umgebung hat [147]. Diese Aspekte könnten erklären, warum eine spezifische FC mit dem PCC eher bei den Ergebnissen der Resting-State-Analysen anzutreffen ist.

Zusammenfassend werden die medialen FEF und aMCC mit einer steigenden kognitiven Anforderung assoziiert und finden sich in Netzwerke integriert, die mit Prozessen höherer kognitiver Kontrolle assoziiert sind. Diese kognitive Kontrolle ist dann erforderlich, wenn Probanden auf einen visuellen Stimulus antworten müssen, indem sie zunächst die reflektorische Antwort unterdrücken müssen, um die erforderliche Augenbewegung generieren zu können. Die Interaktion dieser Areale u. a. mit dem kognitiven Kontrollnetzwerk erleichtert dabei die Ausführung.

4.2.2 Vergleich der metaanalytischen und FC-Ergebnisse

Vergleicht man die Ergebnisse der Metaanalysen mit den Ergebnissen der Konnektivitätsanalysen bezogen auf die sakkaden- bzw. antisakkaden-assoziierten Kerngebiete, bestätigt sich eine Beteiligung von Hirnarealen in unterschiedlichen neuronalen Netzwerken hinsichtlich der Sakkaden und der Antisakkaden. Die Konnektivitätsanalysen bestätigen diese Unterscheidung und präsentieren eine Einbindung dieser unterschiedlichen Subregionen in unterschiedliche neuronale Netzwerke.

Im Detail sind die lateralen FEF und das SEF, also die sakkaden-assoziierten Areale, in die eher basalen Prozesse der Augenbewegungen eingebunden und zeigen darüber hinaus eine funktionelle Konnektivität mit den motorischen Netzwerken. Im Kontrast dazu sind die medialen FEF und der aMCC assoziiert mit den kontrollierenden Prozessen während einer Antisakkade. Sie zeigen außerdem eine funktionelle Konnektivität mit dem MD-Netzwerk. Das MD-Netzwerk spielt eine Rolle bei Aufmerksamkeitsmechanismen und zeigt eine zunehmende Aktivitätserhöhung im Zusammenhang mit dem Anstieg des Schwierigkeitsgrades der Aufgabe, unabhängig davon, welcher Art diese Aufgabe entspricht [136].

In den funktionellen Konnektivitätsanalysen stellen sich neben den für die ROI-Analyse gewählten Kerngebieten auch andere kortikale und subkortikale Hirnregionen dar, die in einigen vorausgegangenen Studien mit Menschen und Affen als Regionen innerhalb eines Sakkadennetzwerkes beschrieben werden, vgl. [15]. Ein Teil dieser dem Sakkadennetzwerk zugehörigen Gehirnregionen wird in den Ergebnissen der Metaanalyse nicht wiedergefunden, was unterschiedliche Gründe hat.

Zum einen ist es schwierig, die subkortikalen Strukturen zu untersuchen, insbesondere wenn das ganze Gehirn betrachtet wird, da die technischen Möglichkeiten mittels funktioneller Bildgebung begrenzt sind. Es gelingt meist nur dann, wenn hierzu der Fokus der Untersuchung explizit auf den subkortikalen Regionen liegt [6, 120].

Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass die Aktivierung gewisser Hirnareale stark davon abhängt, welche spezifische Aufgabe gestellt wird. Der STG kann z. B. bei Augenbewegungen involviert sein, die eine biologische Relevanz zeigen, d. h. aber nicht, dass er grundsätzlich bei jeder Antisakkaden-Aufgabe eine konsistente Aktivität zeigt.

Es muss außerdem bedacht werden, dass es sich in der vorliegenden Arbeit, verglichen mit anderen großen Metaanalysen über fMRT-Studien, um eine eher kleine Studienzahl handelt. So besteht die Möglichkeit, dass Regionen, die eine hohe räumliche Variabilität aufweisen, keine konsistente Beteiligung zeigen (wie z. B. der DLPFC).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine Dissoziation innerhalb der frontalen Augenfelder. Diese räumliche Aufteilung zeigt sich auch schon in vorausgegangenen Studien, vgl. [6, 78, 82]. Eine explizite Untersuchung über diese Aufteilung gibt es nach derzeitigem Kenntnisstand noch nicht. Auch sind noch keine funktionellen Konnektivitätsanalysen mit diesen unterschiedlichen Kernregionen durchgeführt worden, um zu zeigen, dass diese neben der räumlichen Unterscheidung auch in unterschiedliche funktionelle Netzwerke eingebunden sind. Eine ähnliche räumliche Aufteilung ist entlang der anterioren-posterioren Achse des dorsomedialen frontalen Kortex bekannt, vgl. [148].

Setzt man die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse in Bezug zu den bereits vorliegenden Ergebnissen vorausgehender Studien über Sakkaden-Netzwerke, kann angenommen werden, dass Informationen über motorische Abläufe, wie z. B. die Okulomotorik, insbesondere über die lateralen FEF und das SEF zu dem subkortikalen motorischen System sowie dem Cerebellum geleitet werden. Abläufe, die einer höheren kognitiven Kontrolle bedürfen, zeigen einen Pfad, der auch über die medialen FEF und den aMCC zu Netzwerken wie dem kognitiven Kontrollnetzwerk verläuft.

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse und der Konnektivitätsanalysen erlauben keine Rückschlüsse auf die Informationsrichtung zwischen den gefundenen Regionen. Auch in der aktuellen Literatur findet man kaum Studien, die das untersucht haben. HWANG ET AL. [149] haben die effektive Konnektivität innerhalb des Sakkaden-netzwerkes während einer Sakkaden- bzw. Antisakkaden-Aufgabe untersucht. Es hat sich eine inhibitorische Kontrolle gezeigt, die durch eine top-down-Kontrolle ausgeübt wird, d. h. von multiplen frontalen Regionen abwärts zu kortikalen und subkortikalen Regionen, welche mit okulomotorischen Prozessen assoziiert sind. Diese Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass es bei zunehmender Komplexität der zu lösenden Aufgabe zu einer Zunahme der Aktivität in Netzwerken kommt, die mit höheren kognitiven Kontrollmechanismen assoziiert sind [13]. Um die kommunikativen Prozesse zwischen den einzelnen Regionen während einer Sakkade besser zu verstehen, sollten sich weitere Studien mit der Richtung des Informationsaustausches zwischen den Hirnarealen beschäftigen und z. B. die effektive Konnektivität untersuchen.

Zusammenfassend scheinen die benachbarten Regionen innerhalb des Frontallappens Übergangszonen darzustellen, in denen verschiedene funktionelle Aufgaben durch die Einbindung in unterschiedliche neuronale Netzwerke innerhalb des dorsalen prämotorischen und medialen frontalen Kortex verarbeitet und ausgeführt werden. Im konkreten Fall bedeutet das für das Sakkadennetzwerk, dass die FEF und der posteriore dorsomediale frontale Kortex eine Grenzfläche zwischen motorischem Output und kognitiver Kontrolle darstellen. Im Zusammenspiel dieser Bereiche und der hiermit assoziierten Netzwerke kann eine korrekte Augenbewegung ausgeführt und moduliert werden, vgl. [75].

5 Schlussbetrachtung

In der vorliegenden Arbeit sind die unterschiedlichen Netzwerke für Sakkaden und Antisakkaden untersucht worden. Dafür sind Ergebnisse aus der gesamten Bildgebungsliteratur zusammengefasst und analysiert worden. Die Ergebnisse bestätigen, dass es eine signifikant höhere Konvergenz innerhalb der lateralen FEF und des SEF bei Sakkaden gibt, wohingegen eine konsistent höhere Aktivität der medialen FEF und des aMCC bei Antisakkaden auftritt.

Um zu untersuchen, ob diese Areale auch eine spezifische Einbettung in unterschiedliche neuronale Netzwerke zeigen, sind funktionelle Konnektivitätsanalysen, im Detail MACM- und eine Resting-State-Analysen, durchgeführt worden.

Es zeigt sich, dass die Regionen des frontalen Kortex, die stärker mit den Antisakkaden assoziiert sind, auch eine stärkere funktionelle Konnektivität mit den neuronalen Netzwerken aufweisen, die in Zusammenhang mit einer höheren kognitiven Kontrolle stehen. Diese Netzwerke besitzen ebenfalls eine Bedeutung, wenn es zu einem Anstieg des Schwierigkeitsgrades einer Aufgabe kommt [136]. Die sakkaden-assoziierten Regionen zeigen demgegenüber eine stärkere Beteiligung an motorischen Netzwerken.

Schlussfolgernd kann die Hypothese aufgestellt werden, dass es einen funktionellen Gradienten innerhalb des frontalen Augenfeldes und des dorsomedialen frontalen Kortex gibt. Die medialen Anteile der FEF und auch die anterioren Anteile des dorsomedialen frontalen Kortex zeigen eine stärkere Beteiligung bei Mechanismen, die eine höhere kognitive Kontrolle benötigen, wie z. B. in der Antisakkaden-Aufgabe. Die lateralen Anteile der FEF sowie der posteriore dorsomediale frontale Kortex sind in neuronale Netzwerke eingebunden, die stärker mit basalen motorischen Prozessen assoziiert sind.

In nachfolgenden Studien könnte die Erkenntnis über eine räumliche und funktionelle Aufteilung innerhalb der FEF und des dorsomedialen frontalen Kortex erneut aufgenommen und überprüft werden. HWANG ET AL. [149] haben hierzu mit ihrer Arbeit über effektive Konnektivität innerhalb des Sakkadennetzwerkes während einer Sakkaden- bzw. Antisakkaden-Aufgabe einen ersten Beitrag geleistet. Interessant wäre zudem, die effektive Konnektivität der einzelnen Areale und Netzwerke expliziter zu untersuchen und so genauer zu verstehen, in welche Richtung einzelne Kontrollmechanismen verlaufen.

Die detaillierte Untersuchung und das genaue Verständnis einzelner neuronaler Abläufe und Netzwerke ist von Bedeutung, um auf Funktionen einzelner Regionen und Netzwerke schließen zu können. Erst wenn Bewegungsabläufe in ihrer unterschiedlichen Komplexität verstanden sind, existieren Ansatzpunkte zur Entwicklung diagnostischer Tests. In diesem Sinne mögen auf der Grundlage solcher Erkenntnisse Krankheitsbilder, die in diese Abläufe eingreifen, besser und früher erkannt und behandelt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] HAARMEIER, T.: Sakkadische Augenbewegungen in der neurologischen Diagnostik. In: *Neurophysiol Lab* (2010), Nr. 32, S. 146–152
- [2] BRAUN, D. ; WEBER, H. ; MERGNER, T. ; SCHULTE-MÖNTING, J.: Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. In: *Brain* 115 (1992), Nr. 5, S. 1359–1386
- [3] GAYMARD, B. ; RIVAUD, S. ; CASSARINI, J. F. ; DUBARD, T. ; RANCUREL, G. ; AGID, Y. ; PIERROT-DESEILLIGNY, C.: Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans. In: *Exp Brain Res* 120 (1998), Nr. 2, S. 173–183
- [4] FERRAINA, S. ; BATTAGLIA-MAYER, A. ; GENOVESIO, A. ; CAMINITI, R.: Early coding of visuomanual coordination during reaching in parietal area PEc. In: *J Neurophysiol* 85 (2001), Nr. 1, S. 462 – 467
- [5] LYNCH, J. C. ; TIAN, J. R.: Cortico-cortical networks and cortico-subcortical loops for the higher control of eye movements. In: *Progress in brain research* 151 (2006), S. 461–501
- [6] MCDOWELL, J. E. ; DYCKMAN, K. A. ; AUSTIN, B. P. ; CLEMENTZ, B. A.: Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. In: *Brain Cogn* 68 (2008), Nr. 3, S. 255–270
- [7] HEIDE, W. ; KOMPf, D.: Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. In: *Exp Brain Res* 123 (1998), Nr. 1-2, S. 164–171
- [8] MOUNTCASTLE, V. B. ; LYNCH, J. C. ; GEORGOPOULOS, A. ; SAKATA, H. ; ACUNA, C.: Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. In: *J Neurophysiologie* 38 (1975), Nr. 4, S. 871–908
- [9] BROWN, M. R. ; DESOUSA, J. F. ; GOLTZ, H. C. ; FORD, K. ; MENON, R. S. ; GOODALE, M. A. ; EVERLING, S.: Comparison of memory- and visually guided saccades using event-related fMRI. In: *J Neurophysiol* 91 (2004), Nr. 2, S. 873–89
- [10] LUNA, B. ; THULBORN, K. R. ; STROJWAS, M. H. ; MCCURTAIN, B. J. ; BERMAN, R. A. ; GENOVESE, C. R. ; SWEENEY, J. A.: Dorsal cortical regions subserving visually guided saccades in humans: an fMRI study. In: *Cereb Cortex* 8 (1998), Nr. 1, S. 40–47

- [11] ANDERSON, E. J. ; JONES, D. K. ; O’GORMAN, R. L. ; LEEMANS, A. ; CATANI, M. ; HUSAIN, M.: Cortical control of saccades and fixation in man a PET study. In: *Brain* 117 (1994), S. 1073–1084
- [12] BLURTON, S. P. ; RAABE, M. ; GREENLEE, M. W.: Differential cortical activation during saccadic adaption. In: *J Neurophysiol* 107 (2011), S. 1738–1747
- [13] EVERLING, S. ; FISCHER, B.: The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. In: *Neuropsychologia* 36 (1998), Nr. 9, S. 885–899
- [14] HALLETT, P. E.: Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. In: *Vision Research* 18 (1978), Nr. 10, S. 1279–1296
- [15] MUNOZ, D. P. ; EVERLING, S.: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. In: *Nature Reviews Neuroscience* 5 (2004), S. 218–228
- [16] HERWEG, N. A. ; WEBER, B. ; KASPARBAUER, A. ; MEYHÖFER, I. ; STEFFENS, M. ; SMYRNIS, N. ; ETTINGER, U.: Functional magnetic resonance imaging of sensorimotor transformations in saccades and antisaccades. In: *Neuroimage* 102 (2014), S. 848–860
- [17] CONNOLLY, J. D. ; GOODALE, M. A. ; MENON, R. S. ; MUNOZ, D. P.: Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. In: *Nat Neurosci* 5 (2002), Nr. 12, S. 1345–1352
- [18] DESOUSA, J. F. ; MENON, R. S. ; EVERLING, S.: Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related FMRI. In: *J Neurophysiol* 89 (2003), Nr. 2, S. 1016–1023
- [19] FORD, K. A. ; GOLTZ, H. C. ; BROWN, M. R. ; EVERLING, S.: Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related FMRI. In: *J Neurophysiol* 94 (2005), Nr. 1, S. 429–440
- [20] WEINBERGER, D. R. ; ERGAN, M. F. ; BERTOLINO, A. ; CALLICOTT, V. S. ; LIPSKA, B. K. ; BERMAN, K. F. ; GOLDBERG, T. E.: Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. In: *Biol Psychiatry* 50 (2001), Nr. 11, S. 825–844
- [21] YANG, G. J. ; MURRAY, J. D. ; WANG, X. J. ; GLAHN, D. C. ; PEARLSON, G. D. ; REPOVS, G. ; KRYSTAL, J. H. ; ANTICEVIC, A.: Functional hierarchy underlies preferential connectivity disturbances in schizophrenia. In: *National Acad Sciences* 113 (2016), Nr. 2, S. 219–228
- [22] FUKUSHIMA, J. ; FUKUSHIMA, K. ; KAZUO, M. ; YAMASHITA, I.: Voluntary control of saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and Parkinsonian patients in comparison with that in Schizophrenics. In: *Biological Psychiatry* 36 (1994), S. 21–30

- [23] WALKER, R. ; HUSAIN, M. ; HODGSON, T. L. ; HARRISON, J. ; KENNARD, C.: Saccadic eye movement and working memory deficits following damage to human prefrontal Cortex. In: *Neuropsychologia* 36 (1998), S. 1141–1159
- [24] CLEMENTZ, B. A. ; MCDOWELL, J. E. ; ZISOOK, S.: Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. In: *Abnorm Psychol* 103 (1994), S. 277–287
- [25] FUKUSHIMA, J. ; MORITA, N. ; FUKUSHIMA, K. ; CHIBA, T. ; TANAKA, S. ; YAMASHITA, I.: Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorders. In: *Journal of Psychiatric Research* 24 (1990), S. 9–24
- [26] HUTTON, S. B. ; HUDDY, V. ; BARNES, T. R. E. ; ROBBINS, T. W. ; CRAWFORD, T. J. ; KENNARD, C. ; JOYCE, E. M.: The relationship between antisaccades, smooth pursuit, and executive dysfunction in first-episode schizophrenia. In: *Biological Psychiatry* 56 (2004), S. 553–559
- [27] HABEL, U. ; POSSE, S. ; SCHNEIDER, F.: Funktionelle Kernspintomographie in der klinischen Psychologie und Psychiatrie. In: *Fortschr Neurol Psychiatr* 70 (2002), Nr. 2, S. 61–70
- [28] WIENHARD, K. ; WAGNER, R. ; HEISS, W.-D.: Physikalische Grundlagen. In: WIENHARD, K. (Hrsg.) ; WAGNER, R. (Hrsg.) ; HEISS, W.-D. (Hrsg.): *PET : Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*. Berlin : Springer, 1989, S. 1–9
- [29] DRINKMANN, A.: *Methodenkritische Untersuchungen zur Metaanalyse*. Weinheim : Deutscher Studien-Verlag, 1990
- [30] EICKHOFF, S. B. ; ROTTSCHY, C. ; NICKL-JOCKSCHAT, T.: Metaanalysen. In: SCHNEIDER, F. (Hrsg.) ; FINK, G. R. (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin : Springer, 2013, S. 267–274
- [31] EICKHOFF, S. B. ; LAIRD, A. R. ; GREPKES, C. ; WANG, L. E. ; ZILLES, K. ; FOX, P. T.: Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. In: *Hum Brain Mapp* 30 (2009), Nr. 9, S. 2907–2926
- [32] EICKHOFF, S. B. ; BZDOK, D. ; LAIRD, A. R. ; KURTH, F. ; FOX, P. T.: Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. In: *Neuroimage* 59 (2012), Nr. 3, S. 2349–2361
- [33] TURKELTAUB, P. E. ; EDEN, G. F. ; JONES, K. M. ; ZEFFIRO, T. A.: Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. In: *Neuroimage* 16 (2002), S. 765–780

- [34] TURKELTAUB, P. E. ; EICKHOFF, S. B. ; LAIRD, A. R. ; FOX, M. ; WIENER, M. ; FOX, P.: Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. In: *Hum Brain Mapp* 33 (2012), Nr. 1, S. 1–13
- [35] FRISTON, K. J. ; FRITH, C. D. ; LIDDLE, P. F. ; FRACKOWIAK, R. S.: Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 13 (1993), Nr. 1, S. 5–14
- [36] BISWAL, B. B. ; VAN KYLEN, J. ; HYDE, J. S.: Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. In: *NMR Biomed* 10 (1997), Nr. 4-5, S. 165–170
- [37] BISWAL, B. B.: Resting state fMRI: A personal history. In: *Neuroimage* 62 (2012), Nr. 2, S. 938–944
- [38] SEELEY, W. W. ; MENON, V. ; SCHATZBERG, A. F. ; KELLER, J. ; GLOVER, G. H. ; KENNA, H. ; REISS, A. I. ; GREICIUS, M. D.: Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. In: *The Journal of Neuroscience* 2 (2007), Nr. 9, S. 2349–2356
- [39] WITHFIELD-GABRIELI, S. ; FORD, J. M.: Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. In: *Annu Rev Clin Psychol* 8 (2012), S. 49–76
- [40] RAICHEL, M. E.: The restless brain. In: *Brain Connect* 1 (2011), Nr. 1, S. 3–12
- [41] WEISSENBACHER, A. ; KASESS, C. ; GERSTL, F. ; LANZENBERGER, R. ; MOSER, E. ; WINDISCHBERGER, C.: Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. In: *Neuroimage* 47 (2009), Nr. 4, S. 1408–1416
- [42] ROBINSON, J. L. ; LAIRD, A. R. ; GLAHN, D. C. ; LOVALLO, W. R. ; FOX, P. T.: Metaanalytic connectivity modeling: delineating the functional connectivity of the human amygdala. In: *Hum Brain Mapp* 31 (2010), Nr. 2, S. 173–184
- [43] AMIEZ, C. ; PETRIDES, M.: Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. In: *Prog Neurobiol* 89 (2009), Nr. 2, S. 220–230
- [44] BABAPOOR-FARRKHRAN, S. ; HUTCHISON, R. M. ; GATI, J. S. ; MENON, R. S. ; EVERLING, S.: Functional connectivity patterns of medial and lateral macaque frontal eye fields reveal distinct visuomotor networks. In: *J Neurophysiology* 109 (2013), S. 2560–2570
- [45] U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE: PUBMED. Bethesda, USA, April 2015. – Dokumentation. – URL <http://www.pubmed.de>

- [46] TALAIRACH, J. ; SZIKLA, G. ; TOURNOUX, P.: Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale: études anatomo-radiologiques. In: *Masson* (1967)
- [47] EVANS, A. C. ; COLLINS, D. L. ; MILLS, S. R. ; BROWN, E. D. ; KELLY, R. L. ; PETERS, T. M.: 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference* IEEE Service Centre (1993), S. 1813–1817
- [48] LANCASTER, J. L. ; TORDESILLAS-GUTIERREZ, D. ; MARTINEZ, M. ; SALINAS, F. ; EVANS, A. ; ZILLES, K. ; MAZZIOTTA, J. C. ; FOX, P. T.: Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. In: *Hum Brain Mapp* 28 (2007), Nr. 11, S. 1194–1205
- [49] AICHERT, D. S. ; WILLIAMS, S. C. ; MOLLER, H. J. ; KUMARI, V. ; ETTINGER, U.: Functional neural correlates of psychometric schizotypy: an fMRI study of antisaccades. In: *Psychophysiology* 49 (2012), Nr. 3, S. 345–356
- [50] BROWN, M. R. ; GOLTZ, H. C. ; VILIS, T. ; FORD, K. A. ; EVERLING, S.: Inhibition and generation of saccades: rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. In: *Neuroimage* 33 (2006), Nr. 2, S. 644–659
- [51] BROWN, M. R. G. ; VILIS, T. ; EVERLING, S.: Frontoparietal activation with preparation for antisaccades. In: *J Neurophysiol* 98 (2007), S. 1751–1762
- [52] CHIKAZOE, J. ; KONISHI, S. ; ASARI, T. ; JIMURA, K. ; MIYASHITA, Y.: Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. In: *J Cogn Neurosci* 19 (2007), Nr. 1, S. 69–80
- [53] DORICCHI, F. ; PERANI, D. ; INCOCCIA, C. ; GRASSI, F. ; CAPPA, S. F. ; BETTINARDI, V. ; GALATI, G. ; PIZZAMIGLIO, L. ; FAZIO, F.: Neural control of fast-regular saccades and antisaccades: an investigation using positron emission tomography. In: *Exp Brain Res* 116 (1997), Nr. 1, S. 50–62
- [54] ETTINGER, U. ; FYTCHE, D. H. ; KUMARI, V. ; KATHMANN, N. ; REUTER, B. ; ZELAYA, F. ; WILLIAMS, S. C.: Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related FMRI. In: *Cereb Cortex* 18 (2008), Nr. 5, S. 1148–1159
- [55] ETTINGER, U. ; WILLIAMS, S. C. ; PATEL, D. ; MICHEL, T. M. ; NWAIGWE, A. ; CACERES, A. ; MEHTA, M. A. ; ANILKUMAR, A. P. ; KUMARI, V.: Effects of acute nicotine on brain function in healthy smokers and non-smokers: Estimation of inter-individual response heterogeneity. In: *NeuroImage* 45 (2009), S. 549–561
- [56] FUKUMOTO-MOTOSHITA, M. ; MATSUURA, M. ; OHKUBO, T. ; OHKUBO, H. ; KANAKA, N. ; MATSUSHIMA, E. ; TAIRA, M. ; KOJIMA, T. ; MATSUDA, T.: Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade

- tasks: A study with fMRI. In: *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63 (2009), S. 209–217
- [57] LAW, I. ; SVARER, C. ; HOLM, S. ; PAULSON, O. B.: The activation pattern in normal humans during suppression, imagination and performance of saccadic eye movements. In: *Acta Physiol Scand* 161 (1997), Nr. 3, S. 419–434
- [58] MANOACH, D. S. ; THAKKAR, K. N. ; CAIN, M. S. ; POLLI, F. E. ; EDELMAN, J. A. ; FISCHL, B. ; BARTON, J. J.: Neural activity is modulated by trial history: a functional magnetic resonance imaging study of the effect of a previous antisaccade. In: *J Neurosci* 27 (2007), Nr. 7, S. 1791–1798
- [59] MATSUDA, T. ; MATSUURA, M. ; OHKUBO, T. ; OHKUBO, H. ; MATSUSHIMA, E. ; INOUE, K. ; TAIRA, M. ; KOJIMA, T.: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. In: *Psychiatry Res* 131 (2004), Nr. 2, S. 147–155
- [60] O'DRISCOLL, G. A. ; ALPERT, N. M. ; MATTHYSSE, S. W. ; LEVY, D. L. ; RAUCH, S. L. ; HOLZMAN, P. S.: Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 92 (1995), Nr. 3, S. 925–929
- [61] PAUS, T. ; PETRIDES, M. ; EVANS, A. C. ; MEYER, E.: Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. In: *J Neurophysiol* 70 (1993), Nr. 2, S. 453–469
- [62] PETIT, L. ; ZAGO, L. ; VIGNEAU, M. ; ANDERSSON, F. ; CRIVELLO, F. ; MAZOYER, B. ; MELLET, E. ; TZOURIO-MAZOYER, N.: Functional asymmetries revealed in visually guided saccades: an fMRI study. In: *J Neurophysiol* 102 (2009), Nr. 5, S. 2994–3003
- [63] SCHRAA-TAM, C. K. ; BROEKHOVEN, P. van ; GEEST, J. N. van der ; FRENS, M. A. ; SMITS, M. ; LUGT, A. van der: Cortical and cerebellar activation induced by reflexive and voluntary saccades. In: *Exp Brain Res* 192 (2009), Nr. 2, S. 175–187
- [64] SWEENEY, J. A. ; MINTUN, M. A. ; KWEE, S. ; WISEMAN, M. B. ; BROWN, D. L. ; ROSENBERG, D. R. ; CARL, J. R.: Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. In: *J Neurophysiol* 75 (1996), Nr. 1, S. 454–468
- [65] TU, P. C. ; YANG, T. H. ; KUO, W. J. ; HSIEH, J. C. ; SU, T. P.: Neural correlates of antisaccade deficits in schizophrenia, an fMRI study. In: *J Psychiatr Res* 40 (2006), Nr. 7, S. 606–612

- [66] SIEDENTOPF, C. M.: SPM - Theoretischer Hintergrund. Deutschland, 2006. – Dokumentation. – URL <http://www.fmri-easy.de/spmtheorie.htm>. Zugriff am: 06.05.2016
- [67] JB: Einführung in die Auswertung funktioneller fMRT-Daten. 2006, S. 1–49
- [68] EICKHOFF, S. B. ; BZDOK, D. ; LAIRD, A. R. ; ROSKI, C. ; CASPERS, S. ; ZILLES, K. ; FOX, P. T.: Co-activation patterns distinguish cortical modules, their connectivity and functional differentiation. In: *Neuroimage* 57 (2011), Nr. 3, S. 938–949
- [69] LAIRD, A. R. ; EICKHOFF, S. B. ; KURTH, F. ; FOX, P. M. ; UECKER, A. M. ; TURNER, J. A. ; ROBINSON, J. L. ; LANCASTER, J. L. ; FOX, P. T.: ALE Meta-Analysis Workflows Via the Brainmap Database: Progress Towards A Probabilistic Functional Brain Atlas. In: *Front Neuroinform* 3 (2009)
- [70] LAIRD, A. R. ; EICKHOFF, S. B. ; LI, K. ; ROBIN, D. A. ; GLAHN, D. C. ; FOX, P. T.: Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. In: *J Neurosci* 29 (2009), Nr. 46, S. 14496–14505
- [71] EICKHOFF, S. B. ; STEPHAN, K. E. ; MOHLBERG, H. ; GREFKES, C. ; FINK, G. R. ; AMUNTS, K. ; ZILLES, K.: A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. In: *Neuroimage* 25 (2005), Nr. 4, S. 1325–1335
- [72] NATHAN KLINE INSTITUTE: ‘Rockland’sample. London, April 2015. – Dokumentation. – URL http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/pro/nki.html. Zugriff am: 17.03.2016
- [73] WELCOME TRUST CENTRE FOR NEUROIMAGING: SPM8. London, April 2015. – Dokumentation. – URL <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>. Zugriff am: 17.03.2016
- [74] EICKHOFF, S. B. ; PAUS, T. ; CASPERS, S. ; GROSBAS, M. H. ; EVANS, A. C. ; ZILLES, K. ; AMUNTS, K.: Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. In: *Neuroimage* 36 (2007), Nr. 3, S. 511–521
- [75] CIESLIK, E. C. ; SEIDLER, I. K. ; LAIRD, A. R. ; FOX, P. T. ; EICKHOFF, S. B.: Different involvement of subregions within dorsal premotor and medial frontal cortex for pro- and antisaccades. In: *Neurosci Biobehav Rev* 68 (2016), S. 256–269
- [76] SCHEPERJANS, F. ; EICKHOFF, S. B. ; HOMKE, L. ; MOHLBERG, H. ; HERMANN, K. ; AMUNTS, K. ; ZILLES, K.: Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. In: *Cereb Cortex* 18 (2008), Nr. 9, S. 2141–2157

- [77] CHOI, H. J. ; ZILLES, K. ; MOHLBERG, H. ; SCHLEICHER, A. ; FINK, G. R. ; ARMSTRONG, E. ; AMUNTS, K.: Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. In: *J Comp Neurol* 495 (2006), Nr. 1, S. 53–69
- [78] JAMADAR, S. D. ; FIELDING, J. ; EGAN, G. F.: Quantitative meta-analysis of fMRI and PET studies reveals consistent activation in fronto-striatal-parietal regions and cerebellum during antisaccades and prosaccades. In: *Front Psychol* 4 (2013), S. 749
- [79] TREPEL, M.: Neuroanatomie. In: TREPEL, M. (Hrsg.): *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. München : Elsevier Urban und Fischer, 2008, S. 243–260
- [80] WALLESCH, C. W.: Neurologie. In: WALLESCH, C. W. (Hrsg.): *Neurologie - Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis*. München : Elsevier Urban und Fischer, 2005, S. 279
- [81] COLBY, C. L. ; DUHAMEL, J. R. ; GOLDBERG, M. E.: Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. In: *J Neurophysiology* 76 (1996), Nr. 5, S. 2841–2852
- [82] DYCKMAN, K. A. ; CAMCHONG, J. ; CLEMENTZ, B. A. ; MCDOWELL, J. E.: An effect of context on saccade-related behavior and brain activity. In: *Neuroimage* 36 (2007), Nr. 3, S. 774–784
- [83] MEDENDORP, W. P. ; GOLTZ, H. C. ; VILIS, T.: Remapping the remembered target location for Anti-Saccades in human posterior parietal cortex. In: *Neurophysiology* 94 (2005), Nr. 1, S. 734–740
- [84] CORBETTA, M. ; AKBUDAK, E. ; CONTURO, T. E. ; SNYDER, A. Z. ; OLLINGER, J. M. ; DRURY, H. A. ; LINENWEBER, M. R. ; PETERSEN, S. E. ; RAICHLE, M. E. ; VAN ESSEN, D. C. ; SHULMAN, G. L.: A common network of functional areas for attention and eye movements. In: *Neuron* 21 (1998), Nr. 4, S. 761–773
- [85] BAIZER, J. S. ; UNGERLEIDER, L. G. ; DESIMONE, R.: Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. In: *J Neurosci* 11 (1991), Nr. 1, S. 168–190
- [86] SERENO, M. I. ; PITZALIS, S. ; MARTINEZ, A.: Mapping of contralateral space in retinotopic coordinates by a parietal cortical area in humans. In: *Science* 294 (2001), Nr. 5545, S. 1350–1354
- [87] SCHALL, U. ; SCHÖN, A. ; ZERBIN, D. ; BENDER, S. ; EGGERS, C. ; OADES, R. D.: A left temporal lobe impairment of auditory information processing in schizophrenia: an event-related potential study. In: *Neuroscience Letters* 229 (1997), Nr. 1, S. 25–28

- [88] MÜRI, R. M. ; VERMERSCH, A. ; RIVAUD, S. ; GAYMARD, B. ; PIERROT-DESEILLIGNY, C.: Effects of single-puls transcranial magnetic Stiumlation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. In: *J Neurophysiologie* 76 (1996), Nr. 3, S. 2102–2106
- [89] CIESLIK, E. C. ; ZILLES, K. ; KURTH, F. ; EICKHOFF, S. B.: Dissociating bottom-up and top-down processes in a manual stiumlus-response compatibility task. In: *J Neurophysiol* 104 (2010), Nr. 3, S. 1472–1483
- [90] CAPOTOSTO, P. ; TOSONI, A. ; SPADONE, S. ; SESTIERI, C. ; PERRUCCI, M. G. ; ROMANI, G. L. ; DELLA PENNA, S. ; CORBETTA, M.: Anatomical segregation of visual selection mechanisms in human parietal cortex. In: *J Neurosci* 33 (2013), Nr. 14, S. 6225–6229
- [91] MOLENBERGHS, P. ; MESULAM, M. M. ; PEETERS, R. ; VANDENBERGHE, R. R.: Remapping attentional priorities: differential contribution of superior parietal lobe and intraparietal sulcus. In: *Cereb Cortex* 17 (2007), Nr. 11, S. 2703–2712
- [92] CIESLIK, E. C. ; MUELLER, V. I. ; EICKHOFF, C. R. ; LANGNER, R. ; EICKHOFF, S. B.: Three key regions for supervisory attentional control: evidence from neuroimaging meta-analyses. In: *Neurosci Biobehav Rev* 48 (2015), S. 22–34
- [93] TEHOVNIK, E. J. ; SOMMER, M. A. ; CHOU, I. H. ; SLOCUM, W. M. ; SCHILLER, P. H.: Eye field in the frontal lobes of primates. In: *Brain Research Reviews* 32 (2000), S. 413–448
- [94] PAUS, T.: Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. In: *Neuropsychologia* 34 (1996), Nr. 6, S. 475–483
- [95] BLANKE, O. ; SPINELLI, L. ; THUT, G. ; MICHEL, C. M. ; PERRIG, S. ; LANDIS, T. ; SEECK, M.: Location of the human frontal eye field as defined by electrical cortical stimulation: anatomical, functional and electrophysiological characteristics. In: *Neuroreport* 11 (2000), Nr. 9, S. 1907–1913
- [96] WIPFLI, M. ; FELBLINGER, J. ; MOSIMANN, U. P. ; HESS, C. W. ; SCHLAEPFER, T. E. ; MURI, R. M.: Double-pulse transcranial magnetic stimulation over the frontal eye field facilitates triggering of memory-guided saccades. In: *Eur J Neurosci* 14 (2001), Nr. 3, S. 571–575
- [97] FUKUSHIMA, J. ; AKAO, T. ; KURKIN, S. ; KANEKO, C. R. ; FUKUSHIMA, K.: The vestibular-related frontal cortex and its role in smooth-pursuit eye movements and vestibular-pursuit interactions. In: *J Vestib Res* 16 (2006), S. 1–22
- [98] EULENBURG, P. zu ; CASPERS, S. ; ROSKI, C. ; EICKHOFF, S. B.: Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. In: *Neuroimage* 60 (2012), Nr. 1, S. 162–169

- [99] HOFFSTAEDTER, F. ; GREFKES, C. ; CASPERS, S. ; ROSKI, C. ; PALOMERO-GALLAGHER, N. ; LAIRD, A. R. ; FOX, P. T. ; EICKHOFF, S. B.: The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: Evidence from functional connectivity analyses. In: *Hum Brain Mapp* 23 (2013), Nr. 6
- [100] SIMO, L. S. ; KRISKY, C. M. ; SWEENEY, J. A.: Functional neuroanatomy of anticipatory behavior: dissociation between sensory-driven and memory-driven systems. In: *Cereb Cortex* 15 (2005), Nr. 12, S. 1982–1991
- [101] MCDOWELL, J. E. ; KISSLER, J. M. ; BERG, P. ; DYCKMAN, K. A. ; GAO, Y. ; ROCKSTROH, B. ; CLEMENTZ, B. A.: Electroencephalography/magnetoencephalography study of cortical activities preceding prosaccades and antisaccades. In: *Neuroreport* 16 (2005), Nr. 7, S. 663–668
- [102] GROSBAS, M. H. ; LEONARDS, U. ; LOBEL, E. ; POLINE, J. B. ; LEBIHAN, D. ; BERTHOZ, A.: Human cortical networks for new and familiar sequences of saccades. In: *Cereb Cortex* 11 (2001), Nr. 10, S. 936–945
- [103] SCHLAG, J. ; SCHLAG-REY, M.: Evidence for a supplementary eye field. In: *J Neurophysiol* 57 (1987), Nr. 1, S. 179–200
- [104] FUCHS, F.: Saccadic and smooth pursuit eye movements in the monkey. In: *J Physiol* 191 (1967), S. 609–631
- [105] BAKER, J. T. ; PATEL, G. H. ; CORBETTA, M. ; SNYDER, L. H.: Distribution of activity across the monkey cerebral cortical surface, thalamus and midbrain during rapid, visually guided saccades. In: *Cereb Cortex* 16 (2006), Nr. 4, S. 447–459
- [106] PARTON, A. ; NACHEV, P. ; HODGSON, T. L. ; MORT, D. ; THOMAS, D. ; ORDIDGE, R. ; MORGAN, P. S. ; JACKSON, S. ; REES, G. ; HUSAIN, M.: Role of the human supplementary eye field in the control of saccadic eye movements. In: *Neuropsychologia* 45 (2007), Nr. 5, S. 997–1008
- [107] HUSAIN, M. ; PARTON, A. ; HODGSON, T. L. ; MORT, D. ; REES, G.: Self-control during response conflict by human supplementary eye field. In: *Nat Neurosci* 6 (2003), Nr. 2, S. 117–118
- [108] AMADOR, N. ; FRIED, I.: Single-neuron activity in the human supplementary motor area underlying preparation for action. In: *J Neurosurg* 100 (2004), Nr. 2, S. 250–259
- [109] PALOMERO-GALLAGHER, N. ; VOGT, B. A. ; SCHLEICHER, A. ; MAYBERG, H. S. ; ZILLES, K.: Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. In: *Hum Brain Mapp* 30 (2009), Nr. 8, S. 2336–2355

- [110] VOGT, B. A. ; VOGT, L. ; FARBER, N. B.: Cingulate cortex and disease models. In: *The rat nervous system* 3 (2004), S. 705–727
- [111] VOGT, B. A. ; LAUREYS, S.: Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. In: *Prog Brain Res* 150 (2005), S. 205–217
- [112] POLLI, F. E. ; BARTON, J. J. ; CAIN, M. S. ; THAKKAR, K. N. ; RAUCH, S. L. ; MANOACH, D. S.: Rostral and dorsal anterior cingulate cortex make dissociable contributions during antisaccade error commission. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (2005), Nr. 43, S. 15700–15705
- [113] BOTVINICK, M. M. ; COHEN, J. D. ; CARTER, C. S.: Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. In: *Trends Cogn Sci* 8 (2004), Nr. 12, S. 539–546
- [114] STUSS, D. T. ; SHALLICE, T. ; ALEXANDER, M. P. ; PICTON, T. W.: A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. In: *Ann N Y Acad Sci* 769 (1995), S. 191–211
- [115] TANAKA, M. ; KUNIMATSU, J.: Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades. In: *Eur J Neurosci* 33 (2011), Nr. 11, S. 2046–2057
- [116] ALEXANDER, G. E. ; CRUTCHER, M. D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. In: *Trends Neuroscience* 13 (1990), Nr. 7, S. 266–271
- [117] ISODA, M. ; HIKOSAKA, O.: Cortico-basal ganglia mechanisms for overcoming innate, habitual and motivational behaviors. In: *Eur J Neurosci* 33 (2011), Nr. 11, S. 2058–2069
- [118] TANAKA, M.: Spatiotemporal properties of eye position signals in the primate central thalamus. In: *Cereb Cortex* 17 (2007), Nr. 7, S. 1504–1515
- [119] GROSBAS, M. H. ; BERTHOZ, A.: Parieto-frontal networks and gaze shifts in humans: review of functional magnetic resonance imaging data. In: *Adv Neurol* 93 (2003), S. 269–80
- [120] GUIMARAES, A. R. ; MELCHER, J. R. ; TALAVAGE, T. M. ; BAKER, J. R. ; LEDDEN, P. ; ROSEN, B. R. ; KIANG, N. Y. S. ; FULLERTON, B. C. ; WEISKOFF, R. M.: Imaging subcortical auditory activity in humans. In: *Hum Brain Mapp* 6 (1998), Nr. 1, S. 33–41
- [121] CIESLIK, E. C. ; ZILLES, K. ; CASPERS, S. ; ROSKI, C. ; KELLERMANN, T. S. ; JAKOBS, O. ; LANGNER, R. ; LAIRD, A. R. ; FOX, P. T. ; EICKHOFF, S. B.: Is

- there “one” DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. In: *Cereb Cortex* 23 (2013), Nr. 11, S. 2677–2689
- [122] HEUVEL, M. P. van den ; HULSHOFF POL, H. E.: Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. In: *Eur Neuropsychopharmacol* 20 (2010), Nr. 8, S. 519–534
- [123] LEE, T. W. ; NORTHOFF, G. ; WU, Y. T.: Resting network is composed of more than one neural pattern: an fMRI study. In: *J Neurosci* 22 (2014), Nr. 274, S. 198–208
- [124] SCHALL, J. D. ; HANES, D. P.: Neural basis of saccade target selection in frontal eye field during visual search. In: *Nature* 366 (1993), Nr. 6454, S. 467–469
- [125] CLOS, M. ; AMUNTS, K. ; LAIRD, A. R. ; FOX, P. T. ; EICKHOFF, S. B.: Tackling the multifunctional nature of Broca’s region meta-analytically: Co-activation-based parcellation of area 44. In: *Neuroimage* 83 (2013), S. 174–188
- [126] PUCE, A. ; ALLISON, T. ; BENTIN, S. ; GORE, J. C. ; MCCARTHY, G.: Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. In: *J Neurosci.* 18 (1998), Nr. 6, S. 2188–2199
- [127] PELPHREY, K. A. ; MORRIS, J. P. ; MICHELICH, C. R. ; ALLISON, T. ; MCCARTHY, G.: Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: an FMRI study of eye, mouth and hand movements. In: *Cereb Cortex* 15 (2005), Nr. 12, S. 1866–1876
- [128] REDCAY, E. ; KLEINER, R.: Look at this: the neural correlates of initiating and responding to bids for joint attention. In: *Front Hum Neurosci* 6 (2012)
- [129] KASTNER, S. ; UNGERLEIDER, L. G.: Mechanisms of visual attention in the human cortex. In: *Annu Rev Neurosci* 23 (2000), S. 315–41
- [130] DELONG, M. R. ; WICHMANN, T.: Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. In: *Arch Neurol* 64 (2007), Nr. 1, S. 20–24
- [131] BEHRENS, T. E. ; JOHANSEN-BERG, H. ; WOOLRICH, M. W. ; SMITH, S. M. ; WHEELER-KINGSHOTT, C. A. ; BOULBY, P. A. ; BARKER, G. J. ; SILLERY, E. L. ; SHEEHAN, K. ; CICCARELLI, O. ; THROMPSON, A. J. ; BRADY, J. M. ; METTHEWS, P. M.: Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. In: *Nature Neuroscience* 6 (2003), Nr. 7, S. 750–757
- [132] DUM, R. P. ; STRICK, P. L.: An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. In: *J Neurophysiol* 89 (2003), Nr. 1, S. 634–639

- [133] HABAS, C. ; KAMDAR, N. ; NGUYEN, D. ; KATHERINE, P. ; BECKMANN, C. F. ; MENON, V. ; GREICIUS, D.: Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. In: *J Neurosci* 29 (2009), Nr. 26, S. 8586–8594
- [134] MOSCHNER, C. ; CRAWFORD, T. J. ; HEIDE, W. ; TRILLENBERG, P. ; KÖMPF, D. ; KENNARD, C.: Deficits of smooth pursuit initiation in patients with degenerative cerebellar lesions. In: *Brain* 122 (1999), Nr. 11, S. 2147–2158
- [135] ROBINSON, F. R. ; FUCHS, A. F.: The role of the cerebellum in voluntary eye movements. In: *Annu Rev Neurosci* 24 (2001), S. 981–1004
- [136] DUNCAN, J.: The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. In: *Trends Cogn Sci* 14 (2010), Nr. 4, S. 172–179
- [137] ROTTSCHY, C. ; CASPERS, S. ; ROSKI, C. ; REETZ, K. ; DOGAN, I. ; SCHULZ, J. B. ; ZILLES, K. ; LAIRD, A. R. ; FOX, P. T. ; EICKHOFF, S. B.: Differentiated parietal connectivity of frontal regions for “what” and “where” memory. In: *Brain Struct Funct* 218 (2013), Nr. 6, S. 1551–1567
- [138] COWAN, N.: Visual and auditory working memory capacity. In: *Trends in Cognitive Sciences* 2 (1998), S. 77–78
- [139] LANGNER, R. ; EICKHOFF, S. B.: Sustaining attention to simple tasks: a meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. In: *Psychol Bull* 139 (2013), Nr. 4, S. 870–900
- [140] BLANK, I. ; KANWISHER, N. ; FEDORENKO, E.: A functional dissociation between language and multiple-demand systems revealed in patterns of BOLD signal fluctuations. In: *J Neurophysiol* 112 (2014), Nr. 5, S. 1105–1118
- [141] PIERROT-DESEILLIGNY, C. ; MÜRI, R. M. ; PLONER, C. J. ; GAYMARD, B. ; DEMERET, S. ; RIVAUD-PECHOUX, S.: Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. In: *Brain* 126 (2003), Nr. 6, S. 1460–1473
- [142] EVERLING, S. ; JOHNSTON, K.: Control of the superior colliculus by the lateral prefrontal cortex. In: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368 (2013), Nr. 1628
- [143] MUNAKATA, Y. ; HERD, S. A. ; CHATHAM, C. H. ; DEPUE, B. E. ; BANICH, M. T. ; O'REILLY, R. C.: A unified framework for inhibitory control. In: *Trends Cogn Sci* 15 (2011), Nr. 10, S. 453–459
- [144] HUTCHINSON, J. B. ; UNCAPHER, M. R. ; WAGNER, A. D.: Posterior parietal cortex and episodic retrieval: convergent and divergent effects of attention and memory. In: *Lern Mem* 16 (2009), Nr. 6, S. 343–356

- [145] MAZOYER, B. ; ZAGO, L. ; MELLET, E. ; BRICOGNE, S. ; ETARD, O. ; HOUDÉ, O. ; CRIVELLO, F. ; JOLIOT, M. ; PETIT, L. ; TZOURIO-MAZOYER, N.: Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. In: *Brain Res Bull.* 54 (2001), Nr. 3, S. 287–298
- [146] LEECH, R. ; SHARP, D. J.: The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. In: *Brain* 137 (2014), Nr. 1, S. 12–32
- [147] LEECH, R. ; KAMOURIEH, S. ; BECKAMNN, C. F. ; SHARP, D. J.: Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. In: *J Neurosci* 31 (2011), Nr. 9, S. 3217–3224
- [148] ALLEN, E. A. ; ERHARDT, E. B. ; DAMARAJU, E. ; GRUNER, W. ; SEGALL, J. M. ; SILVA, R. F. ; HAVLICEK, M. ; RACHAKONDA, S. ; FRIES, J. ; KALYANAM, R. ; MICHAEL, A. M. ; CAPRIHAN, A. ; TURNER, J. A. ; EICHELE, T. ; ADELSHEIM, S. ; BRYAN, A. D. ; BUSTILLO, J. ; CLARK, V. P. ; FELDSTEIN EWING, S. W. ; FILBEY, F. ; FORD, C. C. ; HUTCHISON, K. ; JUNG, R. E. ; KIEHL, K. A. ; KODITUWAKKU, P. ; KOMESU, Y. M. ; MAYER, A. R. ; PEARLSON, G. D. ; PHILLIPS, J. P. ; SADEK, J. R. ; STEVENS, M. ; TEUSCHER, U. ; THOMA, R. J. ; CALHOUN, V. D.: A baseline for the multivariate comparison of Resting-State Networks. In: *Front Syst Neurosci* 5 (2011), Nr. 2
- [149] HWANG, K. ; VELANOVA, K. ; LUNA, B.: Strengthening of Top-Down frontal cognitive control networks underlying the development of inhibitory control: a functional magnetic resonance imaging effective connectivity study. In: *JNeuroscience* 30 (2010), Nr. 46, S. 15535–15545

Anhang

Tabelle A.1: Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern bei den Sakkaden.

Cluster	Veröffentlichung	Jahr
Cluster 1, Center 0/4/60 (356 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993
	PETIT ET AL. [62]	2009
	LAW ET AL. [57]	1997
Cluster 2, Center -40/-2/50 (297 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	ANDERSON ET AL. [11]	1994
	BROWN ET AL. [50]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993
	PETIT ET AL. [62]	2009
Cluster 3, Center -24/-62/60 (256 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	SCHRAA-TAM ET AL. [63]	2009
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PETIT ET AL. [62]	2009
	LAW ET AL. [57]	1997
Cluster 4, Center 24/-62/58 (254 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	SCHRAA-TAM ET AL. [63]	2009
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle A.1: Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern bei den Sakkaden (*Forts.*).

Cluster	Veröffentlichung	Jahr
Cluster 5, Center 44/2/50 (235 Voxel)	PETIT ET AL. [62]	2009
	LAW ET AL. [57]	1997
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	SWEENEY ET AL. [64]	1996
	BROWN ET AL. [50]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	SCHRAA-TAM ET AL. [63]	2009
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993
	PETIT ET AL. [62]	2009
	LAW ET AL. [57]	1997
Cluster 6, Center -10/-16/6 (149 Voxel)	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	PETIT ET AL. [62]	2009
	LAW ET AL. [57]	1997
Cluster 7, Center 32/-46/48 (235 Voxel)	BROWN ET AL. [50]	2004
	AICHERT ET AL. [49]	1996
	SCHRAA-TAM ET AL. [63]	2009
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993
	PETIT ET AL. [62]	2009
	LAW ET AL. [57]	1997

Tabelle A.2: Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern bei den Antisakkaden.

Cluster	Veröffentlichung	Jahr
Cluster 1, Center -22/-64/52 (257 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	TU ET AL. [65]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [54]	2008
Cluster 2, Center 4/8/50 (208 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	DORICCHI ET AL. [53]	1997

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle A.2: Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern bei den Antisakkaden (*Forts.*).

Cluster	Veröffentlichung	Jahr
Cluster 3, Center 42/−2/50 (176 Voxel)	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [54]	2008
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	TU ET AL. [65]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
Cluster 4, Center 20/−64/54 (144 Voxel)	ETTINGER ET AL. [54]	2008
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	TU ET AL. [65]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [54]	2008
Cluster 5, Center 12/−16/10 (134 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	TU ET AL. [65]	2006
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [54]	2008
Cluster 6, Center −38/−2/50 (118 Voxel)	BROWN ET AL. [50]	2006
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [54]	2008
Cluster 7, Center 64/−36/32 (117 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	FUKUMOTO-MOTOSHITA ET AL. [56]	2009
	ETTINGER ET AL. [54]	2008

Tabelle A.3: Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern des Antisakkaden vs. Sakkaden-Kontrastes.

Cluster	Veröffentlichung	Jahr
Cluster 1, Center -28/0/52 (305 Voxel)	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	FORD ET AL. [19]	2005
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	MANOACH ET AL. [58]	2007
	AICHERT ET AL. [49]	2011
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993
Cluster 2, Center 28/0/54 (290 Voxel)	CHIKAZOE ET AL. [52]	2007
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	SWEENEY ET AL. [64]	1996
	BROWN ET AL. [51]	2007
	BROWN ET AL. [50]	2006
	FORD ET AL. [19]	2005
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	MANOACH ET AL. [58]	2007
Cluster 3, Center 16/-64/54 (191 Voxel)	AICHERT ET AL. [49]	2011
	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	CHIKAZOE ET AL. [52]	2007
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	FORD ET AL. [19]	2005
	MANOACH ET AL. [58]	2007
	AICHERT ET AL. [49]	2011
Cluster 4, Center 10/18/34 (137 Voxel)	ETTINGER ET AL. [55]	2009
	PAUS ET AL. [61]	1993
	CHIKAZOE ET AL. [52]	2007
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	FORD ET AL. [19]	2005
	MANOACH ET AL. [58]	2007
	PAUS ET AL. [61]	1993
Cluster 5, Center 4/6/54 (135 Voxel)	CHIKAZOE ET AL. [52]	2007
	BROWN ET AL. [51]	2007
	BROWN ET AL. [50]	2006
	FORD ET AL. [19]	2005
	DORICCHI ET AL. [53]	1997
	MANOACH ET AL. [58]	2007

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle A.3: Liste der Veröffentlichungen zugeordnet zu den einzelnen Clustern des Antisakkaden vs. Sakkaden-Kontrastes (*Forts.*).

Cluster	Veröffentlichung	Jahr
Cluster 6, Center −18/−60/56 (119 Voxel)	AICHERT ET AL. [49]	2011
	PAUS ET AL. [61]	1993
	CHIKAZOE ET AL. [52]	2007
	MATSUDA ET AL. [59]	2004
	BROWN ET AL. [50]	2006
	FORD ET AL. [19]	2005
	MANOACH ET AL. [58]	2007
	AICHERT ET AL. [49]	2012
	PAUS ET AL. [61]	1993
	CHIKAZOE ET AL. [52]	2007

Tabelle A.4: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere MACM-FC zeigen im Kontrast laterales FEF vs. mediales FEF.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (1744 Voxel)					
Rechter präzentraler Gyrus	+52	0	+36	8,13	Area 45
Rechter inferiorer frontaler Gyrus	+60	+20	+28	3,02	
Cluster 2 (1553 Voxel)					
Linke SEF	−4	0	+50	8,13	Area 6
	−8	−6	+70	3,94	Area 6
Linker mittlerer zingulärer Kortex	−6	+2	+44	3,45	
Rechter mittlerer zingulärer Kortex	+8	+10	+36	3,16	
	+6	+22	+32	2,24	
Cluster 3 (1428 Voxel)					
Linker präzentraler Kortex	−42	−8	+38	8,13	
Cluster 4 (747 Voxel)					
Rechter inferiorer frontaler Gyrus	+44	+20	+8	7,24	
Rechter insulärer Lobus	+46	+20	+2	6,30	
	+46	+10	0	3,94	
Rechter temporaler Pol	+54	+10	−8	3,60	
	+56	+12	−10	3,49	
Cluster 5 (485 Voxel)					
Linker superiorer temporaler Gyrus	−54	+4	−4	4,11	
Linker insulärer Lobus	−42	+10	0	3,26	
Linker präzentraler Gyrus	−56	+2	+18	2,87	

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle A.4: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere MACM-FC zeigen im Kontrast laterales FEF vs. mediales FEF (*Forts.*).

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Linker inferiorer frontaler Gyrus	-42	+20	+10	2,68	IPC
	-38	+22	+16	2,49	
Cluster 6 (392 Voxel)					
Rechter superiorer temporaler Gyrus	+56	-22	+4	5,08	
	+60	-38	+16	4,98	
	+58	-16	+4	3,94	
Rechtes rolandisches Operculum	+56	-16	+10	3,40	
Cluster 7 (345 Voxel)					
Linkes Cerebellum	-22	-64	-26	3,94	
	-38	-64	-26	3,45	
	-34	-66	-20	3,28	
	-40	-54	-28	2,79	
Cluster 8 (233 Voxel)					
Linker superiorer temporaler Gyrus	-56	-38	+16	4,48	
	-52	-40	+18	4,21	
Linker mittlerer temporaler Gyrus	-52	-44	+4	3,94	
Cluster 9 (216 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+36	+40	+28	8,13	
	+32	+50	+18	2,21	
Cluster 10 (211 Voxel)					
Rechtes Cerebellum	+30	-68	-24	3,54	
Cluster 11 (199 Voxel)					
Linkes Putamen	-22	-2	+6	6,34	
Cluster 12 (194 Voxel)					
Rechtes Putamen	+26	+6	+4	3,94	
Cluster 13 (131 Voxel)					
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-32	+44	+28	4,57	
	-32	+40	+26		
Cluster 14 (98 Voxel)					
Linker Thalamus	-10	-24	+4	3,49	
Cluster 15 (64 Voxel)					
Rechter Thalamus	+10	-26	+13	2,58	
Cluster 16 (29 Voxel)					
Rechter inferiorer parietaler Lobus	+48	-54	+50	2,58	

Tabelle A.5: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere MACM-FC zeigen im Kontrast SEF vs. aMCC.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (13293 Voxel)					
Linkes Pallidum	-26	-6	-4	8,13	Area 2
Linker postzentraler Gyrus	-44	-40	+56	6,99	
Linker superiorer temporaler Gyrus	-56	-38	+12	6,76	
	-56	-4	-4	6,69	
Linkes rolandisches Operculum	-48	-24	+16	6,55	
Cluster 2 (2823 Voxel)					
Rechtes Cerebellum	+34	-60	-28	8,13	
Linkes Cerebellum	-14	-64	-18	7,88	
	-16	-62	-20	7,84	
	-34	-54	-30	7,25	
Cluster 3 (897 Voxel)					
Rechter superiorer temporaler Gyrus	+62	-26	+6	6,07	
	+60	-16	+4	5,42	
	+58	-28	+6	5,41	
	+58	-32	+8	3,77	
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	+62	-36	+6	3,94	
Cluster 4 (439 Voxel)					
Rechter superiorer parietaler Lobus	+20	-64	+58	8,13	SPL (7A)
Cluster 5 (417 Voxel)					
Rechtes Pallidum	+26	-2	-2	8,13	
	+18	0	+2	2,15	
Cluster 6 (190 Voxel)					
Linker Thalamus	-12	-24	+2	8,13	
Cluster 7 (89 Voxel)					
Rechter temporaler Pol	+58	+16	-8	3,02	
Cluster 8 (65 Voxel)					
Rechter Thalamus	+14	-20	0	3,19	
	+16	-16	+2	3,12	
	+20	-16	-2	2,52	
Cluster 9 (57 Voxel)					
Rechter superiorer occipitaler Gyrus	+28	-70	+36	3,04	

Tabelle A.6: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere MACM-FC zeigen im Kontrast mediales FEF vs. laterales FEF.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (3970 Voxel)					
Linker superiorer parietaler Lobus	-16	-66	+48	8,13	
	-22	-58	+42	4,66	
	-20	-62	+42	3,94	
Linker Precuneus	-14	-56	+52	5,87	
Rechter Precuneus	+14	-72	+48	3,77	
Cluster 2 (1244 Voxel)					
Rechter inferiorer frontaler Gyrus	+32	+4	+34	2,27	
Rechtes SEF	+14	0	+54	2,27	
Cluster 3 (1142 Voxel)					
Linker inferiorer frontaler Gyrus	-38	+2	+26	1,85	
Cluster 4 (203 Voxel)					
Linker anteriorer zingulärer Kortex	-10	+26	+30	2,73	
Linker superiorer medialer Gyrus	-10	+20	+40	2,50	
	-6	+32	+36	2,04	
Rechtes SEF	+6	+22	+46	2,29	
Linker superiorer frontaler Gyrus	-12	+18	+48	2,20	
Cluster 5 (164 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+46	+44	+24	2,74	
	+48	+36	+34	2,26	
	+48	+34	+30	2,23	
Cluster 6 (148 Voxel)					
Linker inferiorer frontaler Gyrus	-42	+36	+12	3,13	
	-44	+34	+16	2,93	
Cluster 7 (91 Voxel)					
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-44	+26	+36	2,77	
	-36	+20	+32	2,41	
Cluster 8 (70 Voxel)					
Linker inferiorer frontaler Gyrus	-32	+30	+10	3,22	
Cluster 9 (53 Voxel)					
Linker inferiorer frontaler Gyrus	-56	+14	+30	2,56	
Cluster 10 (42 Voxel)					
Linker inferiorer temporaler Gyrus	-52	-58	-8	2,01	
	-48	-52	-8	2,00	
Cluster 12 (41 Voxel)					
Rechter inferiorer frontaler Gyrus	+36	+24	-14	2,38	

Tabelle A.7: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere MACM-FC zeigen im Kontrast aM-CC vs. SEF.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (5923 Voxel)					
Rechter inferiorer frontaler Gyrus	+38	+24	-14	8,13	
Rechter superiorer frontaler Gyrus	+18	+18	+46	5,73	
	+24	+8	+52	4,08	
	+20	+18	+42	3,96	
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+30	+10	+48	4,50	
Cluster 2 (2816 Voxel)					
Linker insulärer Lobus	-36	+16	+10	8,13	
Linkes Putamen	-10	+8	-6	4,23	
	-14	+8	-8	3,84	
Linker präzentraler Gyrus	-40	+4	+20	3,94	
Linker mittlerer frontaler Gyrus	-40	+46	+8	3,60	
Cluster 3 (1028 Voxel)					
Rechter Thalamus	+4	-24	+4	3,94	
Rechter Nucleus Caudatus	+10	+14	+4	3,67	
Cluster 4 (441 Voxel)					
Rechter angulärer Gyrus	+36	-60	+38	3,60	
Rechter inferiorer parietaler Lobus	+52	-48	+40	3,01	IPC
	+52	-48	+44	2,99	IPC
	+52	-50	+48	2,98	IPC
Cluster 5 (437 Voxel)					
Linker inferiorer parietaler Lobus	-40	-56	+48	3,77	hLP1
	-32	-48	+40	3,67	hLP1
Cluster 6 (26 Voxel)					
Linker precuneus	-4	-68	+50	2,84	

Tabelle A.8: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere RS-FC zeigen im Kontrast laterales FEF vs. mediales FEF.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (2482 Voxel)					
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+48	−2	+52	14,31	Area 45
Rechter inferiorer frontaler Gyrus	+50	+20	+24	7,34	
	+56	+20	+26	7,34	
	+58	+26	+22	6,91	
	+60	+20	+20	6,56	
Cluster 2 (1112 Voxel)					
Linker mittlerer temporaler Gyrus	−58	−52	+10	6,85	
	−62	−50	+12	6,83	
	−46	−48	+12	6,79	
Linker superiorer temporaler Gyrus	−64	−48	+22	6,64	
Cluster 3 (1036 Voxel)					
Linker präzentraler Gyrus	−38	0	+50	12,72	
Linker mittlerer frontaler Gyrus	−46	+14	+46	3,63	
Cluster 4 (819 Voxel)					
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	+48	−32	0	6,31	
	+50	−38	+6	6,29	
	+64	−40	+18	5,72	
Rechter superiorer temporaler Gyrus	+68	−40	+18	5,54	
Rechter supramarginaler Gyrus	+68	−36	+26	5,32	IPC
Cluster 5 (780 Voxel)					
Linker inferiorer frontaler Gyrus	−44	+22	+20	6,03	
	−42	+16	+22	6,02	
	−56	+18	+22	5,96	
	−50	+16	+22	5,96	
Cluster 6 (538 Voxel)					
Rechte SMA	+6	+12	+58	7,52	Area 6
	+8	+10	+68	7,45	
	+6	+16	+62	7,36	
	+4	0	+62	5,60	Area 6
Rechter superiorer medialer Gyrus	+6	+28	+52	4,71	
Cluster 7 (373 Voxel)					
Linke SMA	−4	+10	+56	7,17	Area 6
	−4	+2	+58	6,19	
	−2	+18	+58	6,12	
Linker superiorer medialer Gyrus	−6	+28	+52	4,52	
	−2	+36	+46	3,89	

Fortsetzung auf der folgenden Seite

Tabelle A.8: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere RS-FC zeigen im Kontrast laterales FEF vs. mediales FEF (*Forts.*).

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 8 (171 Voxel)					
Linkes Putamen	-28	-22	+6	4,46	
	-22	0	+4	3,71	
Linkes Pallidum	-20	-4	-2	4,17	
	-30	-18	0	4,13	
Cluster 9 (119 Voxel)					
Rechtes Putamen	+22	+2	+8	4,27	

Tabelle A.9: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere RS-FC zeigen im Kontrast SEF vs. aMCC.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (7780 Voxel)					
Linke SMA	-2	+2	+64	28,99	
	-2	+8	+64	24,48	
Linker postzentraler Gyrus	-52	-10	+46	11,74	
Linker präzentraler Gyrus	-42	-12	+58	10,71	
Cluster 2 (5948 Voxel)					
Rechte SMA	+4	+4	+64	41,00	Area 6
Rechter präzentraler Gyrus	+44	-14	+58	10,15	
	+20	-20	+72	9,98	
	+30	-24	+64	9,86	
	+22	-18	+66	9,71	
Cluster 3 (732 Voxel)					
Linker inferiorer frontaler Gyrus	-56	+20	+18	6,31	
	-50	+14	+18	6,24	
	-46	+32	0	6,02	
	-48	+28	+4	5,83	
	-54	+24	+10	4,69	
Cluster 4 (499 Voxel)					
Linker mittlerer temporaler Gyrus	-56	-36	+2	6,34	
	-60	-42	+10	4,06	
	-58	-18	-2	3,48	
	-52	-18	-4	3,22	
Cluster 5 (242 Voxel)					
Rechter mittlerer temporaler Gyrus	+52	-34	+2	5,04	
Rechter superiorer temporaler Gyrus	+48	-30	+2	4,77	
	+54	-26	0	4,48	
	+60	-30	+4	4,44	
Cluster 6 (220 Voxel)					
Rechtes Cerebellum	+36	-58	-26	6,80	Lobus VIIa
	+48	-62	-30	4,66	
Cluster 7 (98 Voxel)					
Linkes Cerebellum	-32	-66	-22	4,72	
	-30	-60	-26	4,43	
	-36	-66	-24	4,26	
	+46	+66	+30	3,93	

Tabelle A.10: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere RS-FC zeigen im Kontrast mediales FEF vs. laterales FEF.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung	
Cluster 1 (5324 Voxel)						
Linker Precuneus	−10	−70	+54	16,64	IPC	
	−8	−62	+58	15,15		
Linker superiorer parietaler Lobus	−2	−70	+48	12,48		
Linker mittlerer okzipitaler Gyrus	−26	−66	+40	12,05		
Cluster 2 (4517 Voxel)						
Rechter Precuneus	+12	−66	+56	14,85		
Rechter superiorer okzipitaler Gyrus	+28	−62	+36	11,70		
	+24	−66	+44	11,66		
Rechter mittlerer okzipitaler Gyrus	+42	−76	+32	11,69		
Rechter superiorer parietaler Lobus	+22	−70	+52	11,21		
Cluster 3 (2839 Voxel)						
Rechter mittlerer frontaler Gyrus	+28	+6	+52	22,98	IPC	
	+28	+8	+56	21,78		
	+30	+30	+40	8,22		
	+34	+36	+42	7,95		
Rechter superiorer frontaler Gyrus	+24	+8	+58	17,66		
Cluster 4 (1874 Voxel)						
Linker mittlerer frontaler Gyrus	−26	+2	+56	24,97		
Linker superiorer medialer Gyrus	−6	+24	+40	5,43		
Linker präzentraler Gyrus	−36	−22	+60	4,21		
Cluster 5 (1315 Voxel)						
Linker mittlerer frontaler Gyrus	−32	+36	+38	9,41	Area 44	
	−34	+32	+28	7,95		
	−38	+52	+12	6,22		
	−40	+48	+12	6,12		
	−42	+42	+18	5,92		
Cluster 6 (434 Voxel)						
Linker inferiorer temporaler Gyrus	−56	−62	−8	9,88		
Cluster 7 (281 Voxel)						
Rechter inferiorer temporaler Gyrus	+60	−54	−14	8,21		
Cluster 8 (188 Voxel)						
Linker inferiorer frontaler Gyrus	−48	+	+26	6,13		
Linker präzentraler Gyrus	−52	+8	+32	5,92		
	−46	+4	+22	5,75		

Tabelle A.11: Gehirnregionen, die eine konsistent höhere RS-FC zeigen im Kontrast aMCC vs. SEF.

Makroanatomische Strukturen	x	y	z	Z-Wert	Histologische Zuordnung
Cluster 1 (19488 Voxel)					
Rechter mittlerer zingulärer Kortex	+8	+20	+32	60,47	
Linker anteriorer zingulärer Kortex	-4	+28	+24	20,28	
	-10	+26	+26	18,89	
	-4	+32	+18	18,89	
Rechter anteriorer zingulärer Kortex	+6	+34	+18	19,88	
Cluster 2 (1076 Voxel)					
Rechter supramarginaler Gyrus	+64	-40	+40	7,06	
	+56	-22	+26	6,71	
	+60	-38	+34	6,48	IPC
	+64	-32	+34	6,30	IPC
Cluster 3 (306 Voxel)					
Linker mittlerer zingulärer Kortex	-14	-30	+40	8,08	SPL
Linker Precuneus	-12	-40	+44	6,47	
Cluster 4 (140 Voxel)					
Linker superiorer orbitaler Gyrus	-24	+44	-14	9,04	
Cluster 5 (84 Voxel)					
Rechter mittlerer orbitaler Gyrus	+26	+52	-14	4,56	
Rechter superiorer orbitaler Gyrus	+24	+46	-16	4,47	
	+18	+40	-20	3,74	
Cluster 6 (82 Voxel)					
Rechter parahippokampaler Gyrus	+22	-42	-4	4,22	
Rechter Precuneus	+24	-50	+2	4,17	

Danksagung

Ein ausdrücklicher Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. Simon Eickhoff, Leiter des Instituts für Systemische Neurowissenschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Betreuung und Übernahme des Hauptberichts. Neben seiner fachlichen und persönlichen Förderung verdanke ich ihm die Möglichkeit, Teile der vorliegenden Arbeit im Rahmen eines internationalen Kongresses zur Diskussion zu stellen. Herrn Prof. Dr. Rüdiger Seitz (Ärztlicher Leiter der Abteilung Neurologie im Zentrum Neurologie und Neuropsychiatrie des LVR-Klinikum Düsseldorf) danke ich für die Übernahme des Mitberichts.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Edna Cieslik, die durch zahlreiche Ratschläge, Diskussionen und konstruktive Kritik maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und das Lektorat der Arbeit übernommen hat.

Ein weiterer Dank richtet sich an meinen Ehemann Dr. Matthias Hundt für die sprachliche Korrektur der Arbeit, seine geduldige Unterstützung und stete Ermutigung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern Dr. Harald Seidler und Brigitte Seidler, die mir meine Ausbildung ermöglicht und mich liebevoll unterstützt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Düsseldorf

Isabelle Kathrin Hundt