

**Aus dem Cécile und Oskar Vogt Institut für
Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Katrin Amunts**

**Zytoarchitektonische Kartierung und Analyse des
Nucleus ventralis intermedius im Thalamus in
zehn humanen post mortem Gehirnen**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Saruka Devakuruparan

2023

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

gez.: Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ. Prof. Dr. med. Katrin Amunts

Zweitgutachter: Univ. Prof. Dr. Alfons Schnitzler

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

I. Zusammenfassung

Der *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) des Thalamus befindet sich im ventralen Teil des ventrolateralen Thalamus und entspricht nach Morel, Jones und Hirai dem posterioren Teil des *Nucleus ventralis lateralis* (VLP). Der VIM ist ein etablierter neurochirurgischer Zielpunkt für die Behandlung von Patienten mit schwerem medikamentenresistentem Tremor, wie essentieller Tremor und tremordominanter Parkinson. Stereotaktische Operationen wie die Tiefenhirnstimulation (*eng. deep brain stimulation = DBS*) des VIM ist eine wirksame Behandlungsoption, dessen tremorsuppressive Wirkung in diversen Studien nachgewiesen wurde. Allerdings kann dieser thalamische Kern, der nur etwa 0,5-2% des thalamischen Volumens ausmacht, mittels heutiger bildgebender Verfahren nicht direkt visualisiert werden, da die räumliche Auflösung und der Kontrast in den im klinischen Alltag meist verwendeten Magnetresonanztomographischen (MRT) Aufnahmen begrenzt ist. Aus diesem Grund basieren viele aktuelle Ziel-Techniken auf Atlanten für die Bestimmung der Zielregion und des intraoperativen Navigierens, wie dem Schaltenbrand-Wahren Atlas. Da ein präzises Targeting des VIM und ein umfassendes Verständnis seiner Struktur für den Erfolg der neurochirurgischen Behandlung essentiell ist, wurde in der vorliegenden Arbeit der VIM nach zytoarchitektonischen Kriterien in seriellen histologischen Schnitten von zehn menschlichen *post mortem* Gehirnen untersucht und kartiert. Zusätzlich wurde die hierarchische Position des VIM innerhalb des Thalamus untersucht. Basierend auf diesen Daten wurde im Anschluss eine Wahrscheinlichkeitskarte des VIM generiert. Diese ist Teil des Julich-Brain-Atlas, welcher der erste zytoarchitektonische Atlas des menschlichen Gehirns ist, der die Variabilität der Gehirnstruktur berücksichtigt und in mikroskopischer Auflösung abbildet. Dies ermöglicht eine genauere Interpretation der Ergebnisse von Bildgebungsstudien und kann als Grundlage für die zukünftige Entwicklung neuer Verfahren dienen, die eine präzise Lokalisation des VIM ermöglichen. Um die Frage zu beantworten, ob der VIM ein eigenständiger *Nucleus* oder eine Untereinheit des *Nucleus ventralis lateralis posterior* (VLP) oder *Nucleus ventralis posterior lateralis* (VPL) des Thalamus ist, wurde eine Texturanalyse durchgeführt, die eine quantitative Methode aus dem Bereich der Mustererkennung ist. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen

signifikante Unterschiede zwischen den drei Kernen und sind ein Argument dafür, dass der VIM als ein eigenständiger *Nucleus* und nicht als Teil eines benachbarten Kerns angesehen werden kann.

II. Abstract

Nucleus ventralis intermedius (VIM) is located in the ventral part of the ventrolateral thalamus and corresponds to the *nucleus ventralis lateralis posterior* (VLP) according to Morel, Jones and Hirai. VIM is a well-established neurosurgical target for the treatment of patients with severe medication resistant tremor, such as essential tremor and tremor-dominant Parkinson disease. Stereotactic surgery such as deep brain stimulation (DBS) of VIM is an effective treatment option whose beneficial tremor suppressive effect has been demonstrated in several studies. However, this thalamic structure, which only makes up about 0.5-2% of the thalamic volume, cannot be directly visually identified by today's imaging methods, since the spatial resolution and the contrast are limited in the magnetic resonance imaging (MRI) most commonly used in clinical practice. For this reason, many current techniques are based on image-guided indirect targeting methods using atlases such as Schaltenbrand-Wahren atlas for determining the target region and intraoperative navigation. Since the precise targeting of VIM and a comprehensive understanding of its structure is essential for the success of the neurosurgical treatment, we investigated the VIM in serial histological sections of ten human *post mortem* brains and mapped the *nucleus* over its full extent. In addition, the hierarchical position of the VIM within the thalamus was examined. Based on this data, probability map of the VIM was then generated. The resulting map will be implemented into the "Julich-Brain-Atlas", which is the first cytoarchitecture-based atlas of the human brain that considers the variability of the brain structure and offers a 3D depiction in microscopic resolution. This enables a more accurate interpretation of the results of imaging studies and can provide a basis for the future development of new methods that realize a highly precise localization of the VIM. In order to answer the question whether the VIM is a solid independent *nucleus* or a subunit of the thalamic *nucleus ventralis lateralis posterior* (VLP) or

nucleus ventralis posterior lateralis (VPL), texture analysis was accomplished, which is a quantitative method for pattern recognition. The results of this particular analysis show significant differences between the three *nuclei* and reveal that VIM should be viewed as a solid independent *nucleus* and not as a subunit of another adjacent *nucleus*.

III. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| 3D | = dreidimensional |
| AI | = <i>Artificial Intelligence</i> (deutsch: künstliche Intelligenz) |
| CT | = Computertomographie |
| DBS | = <i>deep brain stimulation</i> |
| DL | = <i>deep learning</i> |
| DRTT | = dentato-rubric-thalamic tract |
| ET | = essentieller Tremor |
| MNI | = <i>Montreal Neurological Institute</i> |
| MRI | = <i>magnetic resonance imaging</i> |
| MRT | = Magnetresonanztomographie |
| p-map | = <i>probability map</i> (deutsch: Wahrscheinlichkeitskarte) |
| THS | = Tiefenhirnstimulation |
| tPD | = tremordominanter Parkinson |
| VIM | = Nucleus ventralis intermedius |
| VL | = Nucleus ventralis lateralis |
| VLP | = Nucleus ventralis lateralis posterior |
| VP | = Nucleus ventralis posterior |
| VPL | = Nucleus ventralis posterior lateralis |
| Ncl | = Nucleus |

IV. Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Bedeutung des thalamischen <i>VIM</i> -Kerns bei Tremorerkrankungen | 1 |
| 1.2 Thalamische Nomenklaturen..... | 4 |
| 1.3 Verschiedene Thalamus Atlanten | 7 |
| 1.4 Anatomische Zuordnung von <i>VIM</i> im Thalamus | 10 |
| 1.5 <i>VIM</i> -Zielpunktbestimmung in der Neurochirurgie | 13 |
| 1.6 Zielsetzungen der Promotionsarbeit..... | 18 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 20 |
| 2.1 <i>Post mortem</i> Gehirne und histologische Prozessierung | 20 |
| 2.2 Zytoarchitektonische Analysen..... | 22 |
| 2.3 Texturanalyse..... | 23 |
| 2.4 Volumetrische Analyse | 28 |
| 2.5 Dreidimensionale Rekonstruktion und Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarte (<i>p-map</i>) | 29 |
| 2.6 Vergleich <i>VIM</i> -Koordinaten aus der Literatur mit der Wahrscheinlichkeitskarte | 31 |
| 2.7 Erstellung eines 3D Modells zur Visualisierung des <i>VIM</i> basierend auf dem <i>BigBrain2</i> -Datensatz.. | 32 |
| 3 ERGEBNISSE | 34 |
| 3.1 <i>VIM</i> und seine Zytoarchitektur | 34 |
| 3.1.1 Räumliche Ausdehnung der <i>VIM</i> -Region in rostro-caudaler Ausrichtung | 37 |
| 3.1.2 Vergleich mit den Thalamus-Karten von Schaltenbrand und Uylings..... | 38 |
| 3.2 Ergebnisse der Texturanalyse | 39 |
| 3.3 Volumetrische Variabilität..... | 41 |
| 3.4 Wahrscheinlichkeitskarte (<i>p-map</i>) des <i>VIM</i> | 42 |

| | |
|---|----|
| 3.5 Vergleich <i>p-map</i> mit VIM-Koordinaten aus Bildgebungsstudien | 44 |
| 3.6 <i>High-Resolution</i> 3D-Modell des VIM..... | 46 |
| 4 DISKUSSION | 48 |
| 4.1 Organisation des thalamischen VIM | 48 |
| 4.2 Klinische und neurowissenschaftliche Relevanz | 51 |
| 4.3 Methodische Einschränkungen..... | 53 |
| 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick..... | 54 |
| 5 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS | 55 |

1 Einleitung

1.1 Bedeutung des thalamischen VIM-Kerns bei Tremorerkrankungen

Der Thalamus ist ein paarig angelegter subkortikaler Kernkomplex, der medial an den dritten Ventrikel und lateral an die *Capsula interna* angrenzt. Er bildet den Großteil des Zwischenhirns (*Diencephalon*) und ist aus zahlreichen Kerngebieten zusammengesetzt, die eine starke Verbindung zur Großhirnrinde aufweisen. Der Thalamus hat eine essentielle Bedeutung in der menschlichen Physiologie und gilt als „Tor zum Bewusstsein“, da er als eine wichtige Umschaltstation fungiert, in der die aus dem Körper, den Sinnesorganen und anderen Hirnzentren eingehenden motorischen, sensiblen und sensorischen Informationen zunächst gefiltert und dann an die zuständige Hirnrinde (Kortexregion) weitergeleitet werden (Sakai, 2013).

Auch bei Tremorerkrankungen spielt der Thalamus eine wichtige Rolle. In zahlreichen Studien wurde dokumentiert, dass der *Nucleus ventralis intermedius* (VIM) des ventralen lateralen Thalamus für die Tremorgenese von besonderer Bedeutung ist (Helmich et al., 2013, Zhang and Santaniello, 2019). Tremorerkrankungen, wie Essentieller Tremor (ET) oder tremordominanter Parkinson-Disease (tPD), gehören zu den häufigsten Bewegungsstörungen (Ceballos-Baumann, 2020, Louis and McCreary, 2021, Gövert et al., 2018). Obwohl es sich um pathophysiologisch und klinisch unterschiedliche Krankheiten handelt, können beide zu einem behindernden und stigmatisierenden Tremor führen. PD-Tremor ist typischerweise langsamer und tritt in Ruhe auf, während ET-Tremor normalerweise schneller ist und bei Aktion auftritt (Ondo et al., 1998, Tasker and Kiss, 1995). Die klinischen Symptome können sich jedoch überschneiden, insbesondere wenn der Tremor schwerwiegend ist. Neuropathologische und neurophysiologische Studien weisen bei diversen Tremor-Arten eine pathologische Aktivität des zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks auf (Pinto et al., 2003, Schnitzler et al., 2009, Hallett, 2014, Nicoletti

et al., 2020, Lenka et al., 2017, Timmermann et al., 2003, Mure et al., 2011, Muthuraman et al., 2018).

Der thalamische VIM fungiert innerhalb dieses Netzwerks als eine zentrale Umschaltstation (Yamada et al., 2010). Hier terminieren vorwiegend zerebelläre Afferenzen aus den Kleinhirnkernen. Die Efferenzen aus dem VIM projizieren vorwiegend zum primär motorischen Kortex, wobei wenige Efferenzen zum prämotorischen Kortex, supplementär-motorischen Kortex und prä-supplementär-motorischen Kortex projizieren (Hamani et al., 2006a, Ferreira et al., 2021, Jones, 2012, Fang et al., 2016, Al-Fatly et al., 2019, Bostan and Strick, 2018, Sakai, 2013). Bei Patienten mit Tremor enthält der VIM eine hohe Dichte an Neuronen mit einer Tremor-Aktivität (TRA = Tremor-Related-Activity) (Brodkey et al., 2004, Ohye and Narabayashi, 1979). Zudem zeigten seine Neurone rhythmische Burst-Aktivitäten, die mit der elektrischen Aktivität in den durch den Tremor betroffenen Muskelgruppen korrelierten (Hua and Lenz, 2005, Ohye et al., 1993a). Des Weiteren wurden bei Patienten mit ET bzw. tPD individuelle elektrophysiologische Kohärenz-Muster zwischen der gemessenen elektrischen Muskelaktivität (EMG = Elektromyographie) und der über Elektroden erfasste neuronalen Aktivität (LFP = lokale Feldpotenziale) im ventralen lateralen posterioren Kern (VLP) des Thalamus bei einfacher und doppelter Tremorfrequenz festgestellt (Pedrosa et al., 2012), wobei in der Literatur VIM (Nomenklatur nach Hassler) dem ventralen VLP (Nomenklatur nach Morel, Jones und Hirai) korrespondiert (siehe Kapitel 1.2).

All diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit der klinischen Erfahrung, dass eine chirurgische Intervention im VIM eine Tremor-supprimierende Wirkung zeigt (Cury et al., 2017). Patienten mit Bewegungsstörungen werden in der Regel initial pharmakologisch behandelt. Bei ausbleibendem Therapieerfolg und/oder zunehmenden Nebenwirkungen, ist eine stereotaktische neurochirurgische Therapie wie eine Tiefenhirnstimulation (*deep brain stimulation* = DBS) oder Thalamotomie als alternative Behandlungsmethode indiziert (Narabayashi, 1989). Hierbei ist der VIM eine etablierte Zielregion (Al-Fatly et al., 2019, Akram et al., 2018, Tuleasca et al., 2018, Fahmi et al., 2020, Benabid et al., 1996b). Die Thalamotomie bei der Behandlung von Tremor verschiedener Ursprünge wurde erstmals im Jahre 1954 von Hassler eingeführt (Hassler and Riechert, 1954,

Riechert, 1975, Blomstedt et al., 2007). Nach der Einführung von VIM-DBS bei der Behandlung von tPD im Jahr 1987 sowie für ET im Jahr 1991 (Benabid et al., 1987, Benabid et al., 1991), wurde gezeigt, dass die Komplikationen bei einer DBS niedriger sind als bei einer Thalamotomie, während die Effizienz gleich oder sogar überlegen ist (Lozano, 2000, Schuurman et al., 2008, Dallapiazza et al., 2019a). Die Abbildung 1 zeigt postoperative CT-Bilder eines Patienten nach beidseitiger DBS-Implantation.

In den letzten dreißig Jahren hat sich VIM-DBS als eine evidenzbasierte, effektive Routinetherapie bei der Behandlung von arzneimittelresistenten-Tremor etabliert (Calabrese et al., 2015). Eine Reihe von Kurz- und Langzeitstudien berichten über die hohe Erfolgsrate einer VIM Stimulation bei der Behandlung von Patienten mit refraktärem ET oder tPD (Klein et al., 2012, Ondo et al., 1998, Koller et al., 1997, Hariz et al., 1999, Limousin et al., 1999). Die Wirksamkeit der Stimulation reicht von 71% bis 94% bei tPD-Patienten und von 74% bis 90% bei ET-Patienten (Dallapiazza et al., 2019a, Schuurman et al., 2008). Demzufolge können derartige neurochirurgische Interventionen im VIM den Tremor deutlich reduzieren und somit die Lebensqualität der Patienten verbessern. Dieser positive Effekt konnte durch eine Veränderung der Tremor-Scores bei der postoperativen Nachuntersuchung im weiteren klinischen Verlauf (Follow-Up) bestätigt werden (Benabid et al., 1991, Benabid et al., 1993, Cury et al., 2017, Blomstedt et al., 2007, Hariz et al., 1999, Kremer et al., 2021). Patienten, bei denen eine DBS kontraindiziert oder nicht geeignet ist, kann der VIM mit alternativen effektiven neurochirurgischen Verfahren wie 1) Radiofrequenz Thalamotomie (RF), 2) *Gamma-Knife* radiochirurgische Thalamotomie (GKRS) oder 3) *Focused Ultrasound* Thalamotomie (FUS) angesteuert werden (King et al., 2017, Dallapiazza et al., 2019a), wodurch ebenfalls eine Unterdrückung des Tremors ermöglicht wird (Fahmi et al., 2020, Kremer et al., 2021, Dallapiazza et al., 2019b).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der VIM bei der neurochirurgischen Behandlung von medikamenten-refraktärem Tremor eine etablierte und evidenzbasiert nachgewiesene effektive Zielregion ist. Eine neurochirurgische Intervention dieser Zielregion führt in der Regel zu einer erfolgreichen Tremor-Reduktion (Yu et al., 2021).

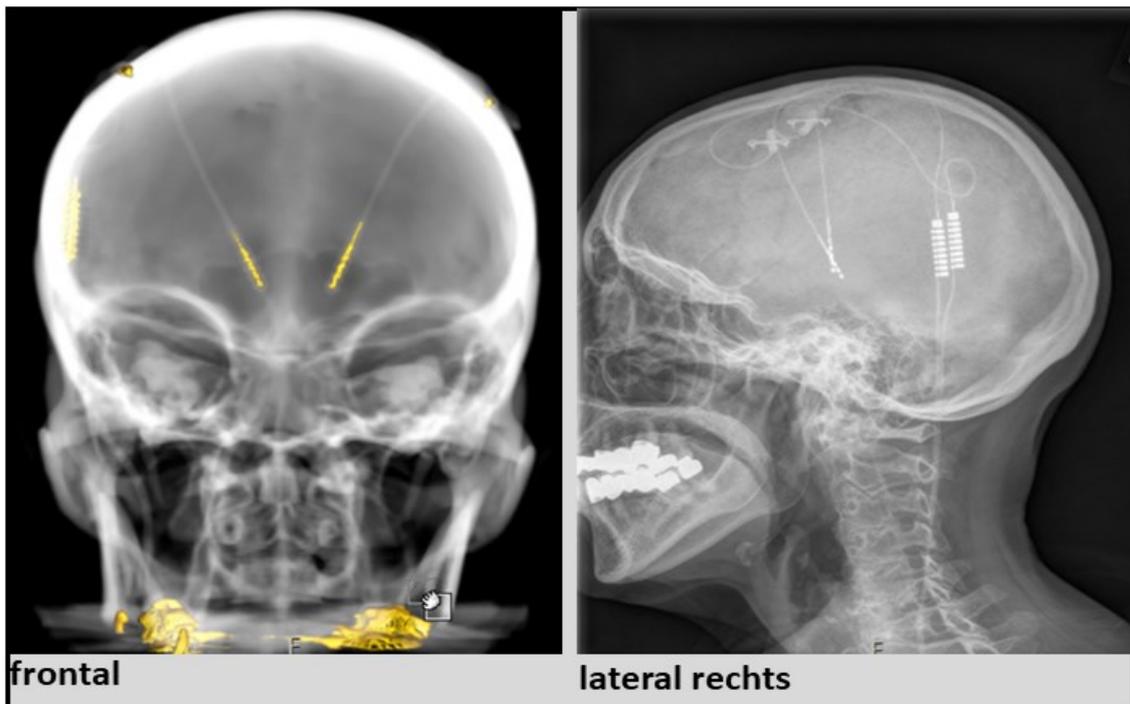


Abb. 1: Postoperative Röntgen-Aufnahmen nach beidseitiger DBS-Implantation

Zur Verfügung gestellt vom Universitätsklinikum Düsseldorf vom Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie (Leiter: Prof. Dr. A. Schnitzler)

1.2 Thalamische Nomenklaturen

In der Literatur sind unterschiedliche Nomenklaturen etabliert, die den Thalamus in strukturelle oder funktionelle Unterkerne einteilen. Hierzu wurden Studien sowohl an Gehirnen von Menschen als auch an Gehirnen von nicht-humanen Primaten durchgeführt (Ilinsky and Kultas-Ilinsky, 1987, Olszewski and Of, 1952, Stepniewska et al., 1994, Jones, 1990a, Hirai and Jones, 1989, Hirai and Jones, 1993, Asanuma et al., 1983, Morel et al., 1997a, Shaltenbrand, 1959, Hassler, 1959). Es existieren unterschiedliche Konzepte in der Gliederung des Thalamus. Zur Beschreibung der thalamischen Kerne haben sich zwei Nomenklaturen etabliert, die jeweils aus verschiedenen „Schulen“ stammen und auf eigene phylogenetische Herangehensweisen beruhen (Voges and Timmermann, 2017, Serra et al., 2019):

Die *Vogt-Schule* (Vogt, 1909) fokussierte sich primär auf den Thalamus des menschlichen Gehirns und verwendete dabei die Daten von Untersuchungen an Primatengehirnen einschließlich humaner Gehirne (Voges and Timmermann, 2017, Percheron et al., 1996). Diese Nomenklatur wurde später von Hassler

(Hassler, 1959) fortgeführt und schließlich im stereotaktischen Hirnatlas „*Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*“ veröffentlicht (Schaltenbrand, 1977, Shaltenbrand, 1959). Der Schaltenbrand-Atlas ist bis heute der am meisten von Neurochirurgen verwendeter Hirnatlas weltweit (Hamani et al., 2006a, Krack et al., 2002b). Die Hasslersche Nomenklatur in diesem Atlas beruht auf zytoarchitektonischen und myeloarchitektonischen Untersuchungen an zwei humanen post-mortem Gehirnen (Macchi and Jones, 1997, Schaltenbrand, 1977). Das Konzept der *Vogt-Schule* und die darauf basierende Hasslersche Nomenklatur stellt für viele Neurochirurgen die einzige Referenz für den Menschen dar (Serra et al., 2019). Viele Neuroanatomen kritisieren jedoch auch die Hasslersche Nomenklatur, da sie in Anbetracht der exzessiven Unterteilung - dabei viele Unterkerne mit unbekannter funktionelle Bedeutung - unnötig kompliziert sei (Percheron et al., 1996).

Die *Anglo-American-Schule* hingegen, die auf Friedemann (Friedemann, 1911) zurückgeht und „*sich methodisch an der vergleichenden Neurologie orientierte, begann ihre Untersuchungen am Gehirn von entwicklungsgeschichtlich frühen Primatenspezies bzw. dem Gehirn von Nicht-Primaten und übertrug am Ende die dabei entstandene Einteilung und Nomenklatur auf das Gehirn von Makaken*“ (Voges and Timmermann, 2017). Diese Nomenklatur wurde von Hirai und Jones (Hirai and Jones, 1989, Jones, 1990a) später erweitert und auf das humane Gehirn übertragen (Serra et al., 2019). Die Nomenklatur von Hirai und Jones wurde später im Morel-Atlas „*Multiaarchitectonic and Stereotactic Atlas of the human brain*“ (Morel et al., 1997b) und „*Stereotactic Atlas of the human thalamus and basal ganglia*“ (Morel, 2007) übernommen und fortgeführt. Die resultierende Nomenklatur wurde von der *International Federation of Associations of Anatomists* (IFAA) anerkannt und als Standard in die *Terminologia Neuratomica* eingeführt (Serra et al., 2019)

Obwohl beide Schulen an der Parzellierung des Thalamus geforscht haben, hatten sie unterschiedliche Schwerpunkte und methodische Kriterien. Während der Hauptfokus der *Vogt-Schule* (Hasslersche Nomenklatur) primär der menschliche Thalamus war, war der der *Anglo-American-Schule* primär der Thalamus bei experimentellen Versuchstieren (frühe Primaten, Nicht-Primaten). Zudem waren die methodischen Kriterien der beiden Schulen nicht dieselben.

Die Erkenntnisse aus Studien an humanen post-mortem Gehirnen basieren vorwiegend auf zytoarchitektonische Untersuchungen (Krack et al., 2002a, Macchi and Jones, 1997). Die Erkenntnisse aus Studien an Gehirnen von nicht-humanen Primaten und Nicht-Primaten beruhen zusätzlich auf anatomisch-funktionellen *in vivo* Tracing-Studien mit dem Fokus auf thalamo-kortikalen Verbindungen (Tasker and Kiss, 1995), wodurch hier bei der Einteilung des Thalamus die Erkenntnis über die thalamische Funktion mitberücksichtigt werden konnte (Percheron et al., 1996, Krack et al., 2002a). Die Durchführung solcher Untersuchungen bleiben am Menschen weiterhin erschwert, weshalb die meisten Daten über die thalamische Funktion aus Studien an nicht-humanen Primaten stammen (Serra et al., 2019). Eine Übertragung tierexperimentell erhobener Erkenntnisse über die thalamische Funktion und Eingliederung auf den Menschen erwies sich aufgrund des Fehlens einer spezieübergreifenden einheitlichen Nomenklatur in der Vergangenheit als hinderlich (Krack et al., 2002a, Mai and Majtanik, 2018). Für ein besseres Verständnis über die Organisation des Thalamus wäre eine einheitliche Nomenklatur von Vorteil – allerdings praktisch schwer umsetzbar, da die Unterschiede der beiden Nomenklaturen auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sind. Ein wichtiger Faktor ist, dass der menschliche Thalamus größer ist als der von nicht humanen-Primaten (Serra et al., 2019). Die Kerngrenzen sind somit beim Menschen eindeutiger. Daher ist es leichter, sie im humanen Thalamus abzugrenzen und Unterkerne zu detektieren, die beim Affen schwieriger identifizierbar sind (Serra et al., 2019). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der Literatur grundsätzlich verschiedene thalamische Nomenklaturen existieren (Hassler, Hirai und Jones, Morel, etc.), die auf unterschiedliche phylogenetische Herangehensweisen beruhen (Serra et al., 2019, Voges and Timmermann, 2017, Percheron et al., 1996). Während das aus der *Vogt-Schule* stammende Konzept (nach Hassler) heutzutage vorwiegend von Neurochirurgen in der Stereotaxie verwendet wird, wird das aus der *Anglo-American-Schule* stammende Konzept (nach Hirai und Jones, Morel) hauptsächlich von Neurowissenschaftlern und Neuroanatomern verwendet (Uylings et al., 2000, Hamani et al., 2006a). Die Arbeit von Macchi und Jones verschafft einen Überblick über die verschiedenen thalamischen Nomenklatur-Konzepte (Macchi and Jones, 1997).

1.3 Verschiedene Thalamus Atlanten

Aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Nomenklaturen für den Thalamus existieren, wurden folglich im Laufe der Zeit verschiedene Atlanten entwickelt, die jeweils an einer der beiden Nomenklatur-Konzepte angelehnt sind, sodass auch hier bestimmte Atlanten bevorzugt von Neurowissenschaftlern bzw. Neuroanatomen und andere wiederum vornehmlich von Neurochirurgen genutzt werden. Eine große klinische Anwendung von Hirnatlanten ist die stereotaktische und funktionelle Neurochirurgie, wobei Atlanten für das Erreichen (Targeting) von Hirnstrukturen, die mittels *in-vivo* Bildgebungsverfahren nicht direkt darstellbar sind, verwendet werden (Nowinski, 2021). Grundsätzlich kann man im Laufe der Entwicklung menschlicher Gehirnatlanten zwischen gedruckten Atlanten (*print atlases*) und elektronisch-computergestützten Atlanten (*computerized atlases*) unterscheiden. Zudem gibt es die Unterscheidung zwischen probabilistisch-funktionellen Atlanten (*probability functional atlases* = PFA) und nicht-probabilistischen Atlanten (Lozano et al., 2009). Die meisten Atlanten beruhen auf Gehirnkartierungen und stellen Informationen hinsichtlich der Organisation des menschlichen Gehirns bereit - wie beispielweise mikro- und makrostrukturelle Einteilung, regionale Spezialisierungen hinsichtlich der Funktion oder Konnektivität (Amunts et al., 2014, Toga et al., 2006). Dabei sollte berücksichtigt werden, dass Gehirnkartierungen bzw. topographische Einteilungen auf unterschiedliche Untersuchungskriterien - wie Struktur vs. Funktion, postmortal vs. *in vivo* oder individuelle Merkmale des Gehirns vs. bevölkerungsbezogene Merkmale – beruhen (Amunts et al., 2014). Möglicherweise begründet diese methodische Vielfalt die Existenz von vielfältigen diversen Gehirnatlanten bzw. Thalamusatlanten. Die Arbeit von Nowinski verschafft einen umfassenden Überblick über die Entwicklung menschlicher Gehirnatlanten in Bezug auf Inhalt, Anwendungen, Funktionalität und Verfügbarkeit (Nowinski, 2021).

Seit der Veröffentlichung des ersten stereotaktischen Atlanten des menschlichen Gehirns 1952 (Speigel and Wycis, 1952) sind eine Reihe von stereotaktischen Atlanten in gedruckter Form entstanden (Lozano et al., 2009). Dazu gehören die Atlanten von Talairach et al. „*Atlas of deep grey nuclei*“ in 1957 (Talairach, 1957),

Schaltenbrand und Bailey "*Atlas of the human brain*" in 1959 (Schaltenbrand and Bailey, 1959), Andrew and Watkins "*A stereotactic atlas of the human thalamus and adjacent structures*" in 1969 (Andrews and Watkins, 1969), van Buren und Borke "*Atlas of variations and connections of the human thalamus*" in 1972 (Van Buren and Borke, 1972), Schaltenbrand und Wahren „Atlas for Sterotaxy of the human brain“ in 1977 (Schaltenbrand et al., 1977), Talairach und Tournoux „Coplanar stereotactic atlas of the brain“ in 1988 (Talairach, 1988), Talairach und Tournoux „*Atlas of stereotactic anatomical correlations for grey and white matter*“ in 1993 (Talairach and Tournoux, 1993) und Morel „*Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the thalamus*“ in 1997 sowie „*Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia*“ in 2007 (Morel et al., 1997b, Morel, 2007). Die meisten *print atlases* wurden im Laufe der Zeit in elektronisch-computergestützte Atlanten konvertiert, da sie somit leichter in der stereotaktischen funktionellen Neurochirurgie integriert werden können (Lozano et al., 2009). Dazu gehören beispielsweise der Schaltenbrand-Wahren Atlas, Van Buren-Borke Atlas, Talairach-Tournoux Atlas und der Morel Atlas. PFA Atlanten werden mit den Daten aus der intraoperativen Neuroelektrophysiologie, prä- und intraoperativen Neuroimaging und postoperativer neurologischer Bewertung berechnet (Lozano et al., 2009). Der PFA-Algorithmus wandelt die Koordinaten der neurologisch wirksamsten Kontakte in probabilistische Funktionskarten um, die in einem normalisierten Referenzraum dargestellt werden (Lozano et al., 2009). Beispiele für diese Atlantenart wären die Arbeit von Nowinski et al. „*A probabilistic functional atlas of the VIM nucleus constructed from pre-, intra- and postoperative electrophysiological*“ (Nowinski et al., 2005) oder Mazziotta et al. „*A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM)*“ (Mazziotta et al., 2001). In der Publikation von Mai et al. (2018) wurden die einflussreichsten Atlanten des menschlichen Thalamus untersucht, die eine häufige Anwendung finden: Hassler et al. im Schaltenbrand-Wahren Atlas (Schaltenbrand, 1977), Ilinsky et al. (Ilinsky et al., 2018), Van Buren und Borke (Van Buren and Borke, 1972), Feremutch und Simma im Dewulf-Atlas (Dewulf, 1971), Morel et al. (Morel, 2007), Ding et al. (Ding et al., 2016) sowie Mai und Majtanik (Mai and Majtanik, 2017, Mai et al., 2015). In der Vergangenheit sind zahlreiche Atlanten publiziert worden, die keine eindeutige Positionierung in der Neurowissenschaft bzw. Neurochirurgie haben: „*The creation of a brain atlas*

for image guided neurosurgery using serial histological data“ (Chakravarty et al., 2006) , „*In-vivo probabilistic atlas of human thalamic nuclei based on diffusion-weighted magnetic resonance imaging*“ (Najdenovska et al., 2018), „*A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology*“ (Iglesias et al., 2018), „*A mean three-dimensional atlas of the human thalamus*“ (Krauth et al., 2010) oder „*In vivo high-resolution structural MRI-based atlas of human thalamic nuclei*“ (Saranathan et al., 2021).

Zu den Thalamus-Atlanten die von Neurochirurgen in der funktionellen Stereotaxie genutzt werden, zählen der Schaltenbrand-Wahren Atlas, Talairach-Tournoux Atlas, Van Buren-Borke Atlas oder der Andrew-Watkins Atlas (Nowinski, 1998, Yeo and Nowinski, 1997, Alaminos-Bouza, 2014, Lee et al., 2002). Weltweit etabliert in der klinischen Stereotaxie ist der Schaltenbrand-Wahren Atlas (Horn et al., 2017, Krack et al., 2002a, Hamani et al., 2006a, Sadikot et al., 2011, Nowinski, 2001, Yeo and Nowinski, 1997), der auf die Hasslersche Nomenklatur beruht. Diese geht präzise auf die unterschiedlichen Kerngebiete des Thalamus ein, wobei der VIM mit stereotaktischen Koordinaten als ein separater Kern dargestellt wird. In anderen Nomenklaturen (Jones, 1990b, Hirai and Jones, 1989, Morel et al., 1997b) wird der VIM nicht als ein separater Kern definiert (s. Kapitel 1.4). Mehr als 50 Jahre nach der Einführung hat der Schaltenbrand-Wahren Atlas bzw. die Hasslersche Nomenklatur seine Bedeutung in der funktionellen Neurochirurgie nicht verloren. Zu den Atlanten des menschlichen Thalamus, die vornehmlich von Neuroanatomen bzw. Neurowissenschaftlern verwendet werden, gehören der Morel Atlas, Ilinsky Atlas, Mai Atlas, Ding Atlas oder Feremutsch-Simma Atlas. Besonders etabliert und von der *International Federation of Associations of Anatomists* (IFAA) anerkannt ist der Morel Atlas, der auf der thalamischen Nomenklatur von Hirai und Jones beruht. Diese ist heutzutage die am häufigsten in der neurowissenschaftlichen Literatur verwendete Nomenklatur des menschlichen Thalamus (Mai and Paxinos, 2011).

1.4 Anatomische Zuordnung von VIM im Thalamus

Der Thalamus (*Thalamus dorsalis*) wird durch die y-förmige weiße Substanz *Medulla lamina interna* (ILM) in einen anterioren, medialen und lateralen Kernkomplex unterteilt (siehe Abbildung 2). Innerhalb der ILM befinden sich die sogenannten intralaminären Kerne. Die drei verschiedenen Kernkomplexe des dorsalen Thalamus können in weitere Untereinheiten unterteilt werden (Nieuwenhuys et al., 2007, Mai and Paxinos, 2011). Eine besondere Relevanz für diese Promotionsarbeit hat der **laterale Kernkomplex**, da dieser unter anderem den sogenannten „motorischen Thalamus“ beinhaltet, welcher bei der neurochirurgischen Behandlung von Tremor relevant ist (Mai and Majtanik, 2018, Hamani et al., 2006a, Krack et al., 2002a, Sakai, 2013). Am ventro-caudalen Ende des lateralen Kernkomplexes befindet sich der Metathalamus, welcher sich aus dem Corpus geniculatum laterale (CGL) und Corpus geniculatum mediale (CGM) zusammensetzt. Während das CGL mit Fasern der Sehbahn und dem Okzipitallappen verschaltet ist, bildet das CGM einen Teil der Hörbahn und ist mit dem Temporallappen verschaltet (Kahle, 2009; Mai & Majtanik, 2018). Der *Ncl. reticularis* des *Thalamus ventralis* (Subthalamus) bildet seitlich um den dorsalen Thalamus eine Art Kapsel.

Der **laterale Kernkomplex** wird in eine ventrale und laterale Kerngruppe unterteilt. Die laterale Kerngruppe beinhaltet den *Ncl. lateralis posterior* (LP), *Ncl. lateralis dorsalis* (LD) und das Pulvinar, das den caudalen Drittel des dorsalen Thalamus einnimmt. Die ventrale Kerngruppe beinhaltet *Ncl. ventralis anterior* (VA), *Ncl. ventralis lateralis* (VL) und *Ncl. ventralis posterior* (VP) (Mai and Majtanik, 2018, Nieuwenhuys et al., 2007, Hirai and Jones, 1989, Jones, 1997).

VP erhält somatosensorische Afferenzen (trigeminal, lemniskal, spinal) und leitet diese an den somatosensorischen Kortex weiter, während VA und VL Afferenzen aus dem Cerebellum, Substantia nigra und den Basalganglien erhalten und die Impulse an den motorischen Kortex weiterleiten. Aus dem Grund wird VP als „**sensorischer Thalamus**“ und der VA-VL-Komplex als „**motorischer Thalamus**“ bezeichnet (Mai and Paxinos, 2011, Nieuwenhuys et al., 2007). VP wird in einen medialen (VPM) und lateralen (VPL) Teil untergliedert, wobei zum VPM trigeminale Fasern und zum VPL spinale und lemniskale Fasern projizieren

(Mai and Paxinos, 2011, Hirai and Jones, 1989). **VA** erhält pallidale und nigrale Afferenzen aus dem GPI/SNR-Komplex (*Globus pallidum internum* / *Substantia nigra pars reticularis*), welcher im Verlauf der Entwicklung durch die Fasern der *Capsula interna* voneinander getrennt wurde. Daher wird VA an manchen Stellen in der Literatur zusätzlich in einen medialen Teil (VAM) mit nigralen Afferenzen und in einen lateralen Teil (VAL) mit pallidalen Afferenzen unterteilt (Mai and Paxinos, 2011, Nieuwenhuys et al., 2007, Jones, 1990a, Hirai and Jones, 1989). **VL** wird in einen anterioren (VLA) und posterioren (VLP) Teil unterteilt, wobei VLA überwiegend pallidale und VLP zerebelläre Afferenzen erhält (Hirai and Jones, 1989, Morel et al., 1997b, Krack et al., 2002a). Der VIM entspricht in etwa dem VLP-Kern bzw. dem ventralen Teil des VLPs, auch als VLPv bezeichnet (Hirai and Jones, 1989, Jones, 1990a, Morel et al., 1997b). Die Unterteilung des Thalamus wird in Abbildung 2 dargestellt.

Der VIM wird von Jones, Hirai und Morel zusammen mit weiteren Hasslerschen Unterkernen (*Ncl. zentrolateralis intermedius*, *Ncl. dorsointermedius*, *Ncl. ventro-oralis internus*) zum VLP zusammengefasst, während Hassler den VIM als einen eigenständigen Kern definiert, welcher zwischen den Kernen *Ncl. ventralis caudalis* (VC) und *Ncl. ventralis oralis* (VO) lokalisiert ist (Hirai and Jones, 1993) (siehe Abbildung 2). Dieser wesentliche Unterschied ist ein Grund für die bevorzugte Verwendung des Schaltenbrand-Wahren Atlases in der neurochirurgischen Behandlung von Tremor. Denn sowohl in diesem Atlas als auch in der vorherigen Ausgabe von Schaltenbrand und Bailey (Bailey, 1959) war Hassler für die Nomenklatur des Thalamus verantwortlich (Krack et al., 2002a; Giorgio Macchi & Edward G Jones, 1997; Sadikot et al., 2011). Die Abbildung 2 zeigt eine vereinfachte Darstellung der beiden beschriebenen Nomenklaturen. In Tabelle 1 wurde die Konkordanz der beiden Nomenklaturen aufgelistet.

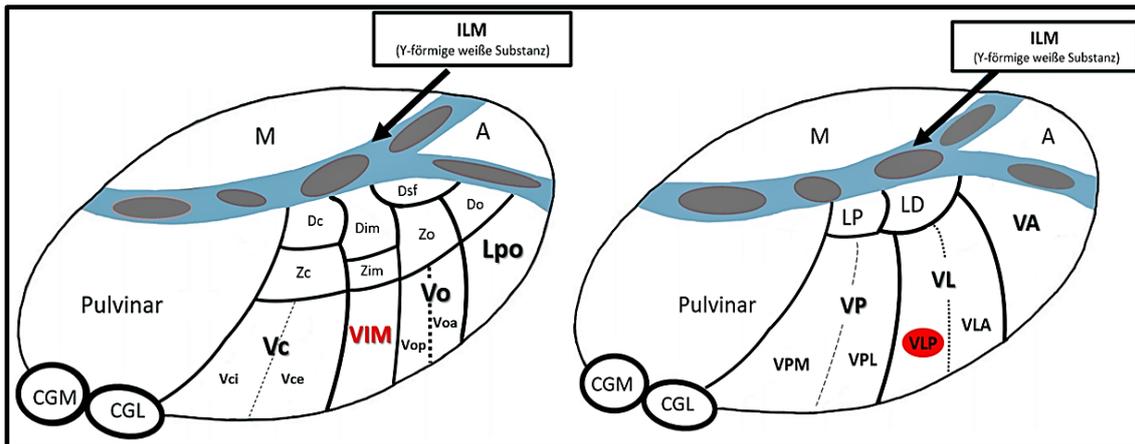


Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der Thalamus-Nomenklaturen nach Hassler (links) und nach Jones, Hirai und Morel (rechts)

M = medialer Kernkomplex, **A** = anteriorer Kernkomplex, **ILM** = Medulla lamina interna, **Lpo** = Ncl. lateropolaris, **Do** = Ncl. dorso-oralis, **Vo** = Ncl. ventro-oralis, **Voa** = Ncl. ventro-oralis anterior, **Vop** = Ncl. ventro-oralis posterior, **VIM** = Ncl. ventralis intermedius, **Vc** = Ncl. ventro-caudalis, **Vci** = Ncl. ventro-caudalis internus, **Vce** = Ncl. ventro-caudalis externus, **Zc** = Ncl. zentrolateralis caudalis, **Dc** = Ncl. dorso-caudalis, **ZIM** = Ncl. zentrolateralis intermedius, **DIM** = Ncl. dorsointermedius, **Dsf** = Ncl. dorsalis superficialis, **Zo** = Ncl. zentrolateralis oralis, **CGL** = Corpus geniculatum laterale, **CGM** = Corpus geniculatum mediale, **VA** = Ncl. ventralis anterior, **VL** = Ncl. ventralis lateralis, **VLA** = Ncl. ventralis lateralis anterior, **VLP** = Ncl. ventralis lateralis posterior, **VP** = Ncl. ventralis posterior, **VPL** = Ncl. ventralis posterior lateralis, **VPM** = Ncl. ventralis posterior medialis, **LP** = Ncl. lateralis posterior, **LD** = Ncl. lateralis dorsalis

Tabelle 1: Konkordanz der beiden Nomenklaturen

VA = Ncl. ventralis anterior, **VLA** = Ncl. ventralis lateralis anterior, **VLP** = Ncl. ventralis lateralis posterior, **VPL** = Ncl. ventralis posterior lateralis, **VPM** = Ncl. ventralis posterior medialis, **LD** = Ncl. lateralis dorsalis, **LP** = Ncl. lateralis posterior, **Lpo** = Ncl. lateropolaris, **Do** = Ncl. dorso-oralis, **Vop** = Ncl. ventro-oralis posterior, **Voa** = Ncl. ventro-oralis anterior, **Zo** = Ncl. zentrolateralis oralis, **VIM** = Ncl. ventralis intermedius, **DIM** = Ncl. dorsointermedius, **Voi** = Ncl. ventro-oralis internus, **Vce** = Ncl. ventro-caudalis externus, **Zc** = Ncl. zentrolateralis caudalis, **Vci** = Ncl. ventro-caudalis internus, **Dsf** = Ncl. dorsalis superficialis, **Dc** = Ncl. dorso-caudalis

| Hassler | Jones, Hirai und Morel |
|--|------------------------|
| VA | Lpo + Do |
| VLA | Vop + Voa + Zo |
| VLP | VIM + Zim + Dim + Voi* |
| VPL | Vce + Zc |
| VPM | Vci |
| LD | Dsf |
| LP | Dc |
| *in der vereinfachten Darstellung der Thalamus-Nomenklaturen (Abb.2) nicht dargestellt | |

1.5 VIM-Zielpunktbestimmung in der Neurochirurgie

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben, spielt der thalamische VIM eine bedeutende Rolle in der neurochirurgischen Behandlung von Tremorerkrankungen. Eine Stimulation durch DBS oder eine Läsion mittels Thalamotomie führt in der Regel zu einer Reduktion des Tremors (Gilmour et al., 2021, Deuschl et al., 2011, Elias et al., 2016, Schuurman et al., 2000). Der Erfolg solch einer Behandlung hängt unter anderem von einer möglichst präzisen Zielbestimmung ab (Horn et al., 2019, Sammartino et al., 2016, Eljamel et al., 1999, Papavassiliou et al., 2004).

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Zielpunktbestimmung zwischen einer indirekten und direkten Methode. Die direkte Vorgehensweise wird bei Zielstrukturen, die mittels MRT-Bilder mit hoher Auflösung und einem hohen Kontrast visuell dargestellt werden können, verwendet, wie zum Beispiel *Nucleus subthalamicus* oder *Globus pallidum* (Starr et al., 1999, Slavin et al., 2006) (Voges and Timmermann, 2017). Eine Zielpunktbestimmung des VIM mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) ist aufgrund unzureichender Auflösung und Kontrast bei Routinescannern nicht direkt möglich (Sadikot et al., 2011, Gravbrot et al., 2020b, Benabid et al., 2002, Sammartino et al., 2016). Die Visualisierung des VIM ist sogar bei hochauflösenden MRT-Sequenzen auf Hochfeldscannern schwierig, da dem Thalamus ein ausreichender intrinsischer Kontrast fehlt (Bruno et al., 2021, Gravbrot et al., 2020b, Akram et al., 2018). Die Detektierbarkeit wird hierbei zum einen durch den unzureichenden Kontrast und zum anderen durch die begrenzte Auflösung der klinisch routinemäßig eingesetzten Bildgebungsverfahren limitiert. Das Fehlen von internukleären Laminae zwischen VIM und seinen benachbarten thalamischen Kernen erschwert zusätzlich seine Abgrenzung (Parras et al., 2021, Anderson et al., 2011). Aus diesem Grund beruht die VIM-Zielpunktbestimmung traditionell auf indirekte, atlas-basierte Ansätze, bei der für die Lokalisation stereotaktische Koordinaten aus Hirnatlanten verwendet, und für die Verifizierung zusätzliche intraoperative neurophysiologische Tests durchgeführt werden (Voges and Timmermann, 2017, Akram et al., 2018, Bruno et al., 2021, Middlebrooks et al., 2020, Klein et al., 2012, Yamada et al., 2010) .

In einigen Studien wird zwar über die Visualisierung des VIM mittels des Protonendichte gewichteten MRT berichtet (Wakim et al., 2022, Páez-Nova et al., 2022, Morrison et al., 2021, Ponce and Lambert, 2019), aber eine klinische Anwendung dieser Methode hat sich allerdings (noch) nicht etabliert und VIM wird typischerweise im klinischen Alltag mit der indirekten Methode anvisiert. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel für eine atlasbasierte Zielpunktbestimmung des VIM.

Die atlasbasierten stereotaktischen Koordinaten beziehen sich auf die von Talairach (Talairach, 1988, D'Haese et al., 2013) eingeführte horizontal verlaufende Interkommissurallinie (AC-PC-Linie) zwischen der „Commissura anterior“ (AC) und der „Commissura posterior“ (PC). Diese beiden anatomischen Referenzpunkte (AC/PC) sind in der für die Planung verwendeten Bildgebung (MRT/CT-Bilder) in der Regel gut zu erkennen. Die meisten stereotaktischen Atlanten wie der Schaltenbrand-Wahren-Atlas (Schaltenbrand, 1977), Morel-Atlas (Morel et al., 1997a) oder Talairach-Atlas (Talairach, 1988) basieren auf menschlichen *post mortem* Gehirnen. Das Konzept eines stereotaktischen Atlases entwickelte sich aus einer Reihe von beschrifteten histologischen Serien zu einer verfeinerten computerisierten digitalen Darstellung, wodurch eine Registrierung mit den CT- und MRT-Bildern des Patienten möglich ist (Alaminos-Bouza, 2014). Der Schaltenbrand-Wahren Atlas wird in der stereotaktischen Neurochirurgie bei der indirekten Zielbestimmung am häufigsten verwendet (Krack et al., 2002a, Hamani et al., 2006a, Nowinski, 2004, Hamani et al., 2006a).

Bei der Übertragung von atlas-basierten Koordinaten in das individuelle Patientehirn sind methodische Einschränkungen zu berücksichtigen: Zum einen basieren Hirnatlanten auf den Gehirnen nur weniger Körperspender, wodurch die interindividuelle Variabilität der Hirngrößen, des Faltungsmusters und die Asymmetrie der beiden Hemisphären eines Gehirns nicht ausreichend berücksichtigt wird (Akram et al., 2018; Brierley & Beck, 1959; Ferreira et al., 2021; Gravbrot et al., 2020; Kelly et al., 1978). Zum anderen kommt es durch Fixierungsvorgänge der *post mortem* Gehirne und den damit verbundenen Wasserentzug zur Schrumpfung des Organs. Wird dies nicht durch einen „Schrumpfungsfaktor“ korrigierend berücksichtigt, führt dies zu einer veränderten Lage von Zielpunkten (Voges and Timmermann, 2017). Der Schaltenbrand-

Wahren Atlas enthält nur sehr wenige mikroskopische Serien, die auf nur zwei humanen Gehirnen beruhen (Nowinski, 2004). Zudem sind die Mikroserien in den drei Dimensionen nicht orthogonal zueinander, da die sagittalen, frontalen und horizontalen mikroskopischen Serien aus drei verschiedenen Gehirnhälften zusammengestellt worden sind. Dies führt folglich zu einer dreidimensionalen Inkonsistenz (Morel, 2007, Nowinski et al., 2008, Niemann and van Nieuwenhofen, 1999). Die einschränkenden Faktoren tragen dazu bei, dass die indirekte atlas-basierte Methode nicht ausreichend patienten-spezifisch ist. Folglich ist diese Methode relativ unempfindlich gegenüber interindividuellen anatomischen Variationen (Bruno et al., 2021). Aufgrund dieser Fehlerproblematik sind die Zielpunkte, die mittels der atlas-basierten indirekten Methode ermittelt werden, in erster Linie orientierende Mittelwerte. Eine intraoperative Zielpunktverifikation durch ergänzende neurophysiologische Untersuchungen muss zusätzlich erfolgen, um die Zielstruktur möglichst präzise erreichen zu können (Volkman et al., 2016, Voges and Timmermann, 2017, Yamada et al., 2010, Klein et al., 2012).

Trotz methodischer Einschränkungen ist die indirekte atlasbasierte Zielpunktbestimmung das am häufigsten verwendete Verfahren zur Lokalisierung des VIM-Kerns.

Eine weitere indirekte Methode zur VIM-Lokalisation ist die direkte Visualisierung anatomischer Nachbarstrukturen bzw. Faserbahnen mittels einer Traktographie. Hierbei wird die Lokalisation des VIM durch die visuelle Darstellung „VIM-naher“ Strukturen wie der *Dentato-Rubro-Thalamic-Tract* (DRTT), *Lemniscus medialis* (ML) oder die Pyramidenbahn (PT innerhalb der *Capsula interna*) unterstützt (Parras et al., 2021, Yamada et al., 2010, Sammartino et al., 2016, Voges and Timmermann, 2017, Páez-Nova et al., 2022, Fenoy and Schiess, 2018, Morrison et al., 2021).

Patienten-spezifische und zuverlässige Techniken in höherer Auflösung zur direkten Lokalisierung des VIM wären eine sinnvolle Ergänzung, um die Präzision und Effizienz bei der Elektrodenpositionierung zu erhöhen (Spiegelmann et al., 2006). In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren eine Vielzahl von MRT-basierten Techniken entwickelt, um den VIM annähernd „direkt“

darzustellen (Gravbrot et al., 2020b). Dazu zählt der Einsatz von Ultrahochfeld-7T-MRT (Najdenovska et al., 2019, Abosch et al., 2010a, Deistung et al., 2013), neuartigen MRT-Sequenzen bei klinische Standardfeldstärken (Vassal et al., 2012, Zerroug et al., 2016), Techniken unterstützt durch Diffusionstensor-Bildgebung (Wiegell et al., 2003, Kumar et al., 2015, Mang et al., 2012, Battistella et al., 2017), struktureller Konnektivität (Behrens et al., 2003, Akram et al., 2018) und funktionaler Konnektivität (Fan et al., 2015, O'Muircheartaigh et al., 2015). Vor wenigen Jahren wurde eine direkte Visualisierung des VIM mittels suszeptibilitätsgewichteter Bildgebung bei 7T MRT präsentiert (Najdenovska et al., 2018, Jorge et al., 2020). Allerdings wird eine 7T MRT Bildgebung im klinischen Alltag aus verschiedenen Gründen - unter anderem hohe Anschaffungskosten und geringe Verfügbarkeit - nur begrenzt eingesetzt (King et al., 2017, Gravbrot et al., 2020b). Klinisch werden standardgemäß 1,5T oder 3T MRT-Geräte eingesetzt, die eine erkennbare Unterscheidbarkeit der thalamischen Kerne jedoch nicht ermöglichen (Abbildung 3). Für eine anatomische räumliche Orientierung am Thalamus, wurden in Abbildung 4 einige benachbarte Strukturen des Thalamus auf einem histologischen Gehirnschnitt (koronale Ebene) farblich gekennzeichnet.

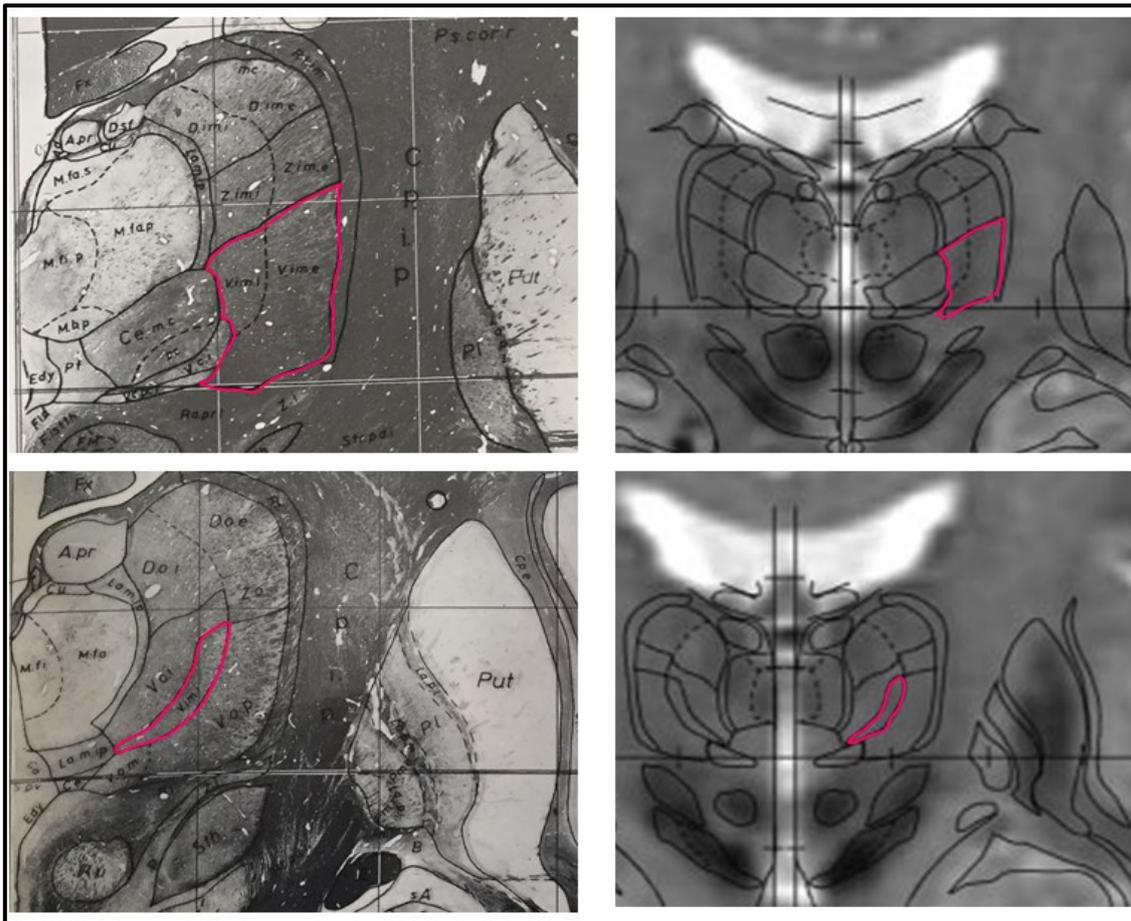


Abb. 3: Atlas-basierte indirekte VIM-Zielpunktbestimmung

rot: VIM, links: posteriorer (oben) und anteriorer (unten) Thalamus-Ausschnitte in koronaler Ebene aus dem Schaltenbrand-Wahren Atlas (Schaltenbrand et al., 1977), rechts: Fusion von Schaltenbrand-Wahren Atlas und Patienten-MRT (computerized digital atlas). Es handelt sich hierbei um T2-gewichtete Bilder eines 1,5T MRT aus der Veröffentlichung von Dormont et al., 2004 (Genehmigung vom Journal zur Nutzung der Abbildung liegt vor).

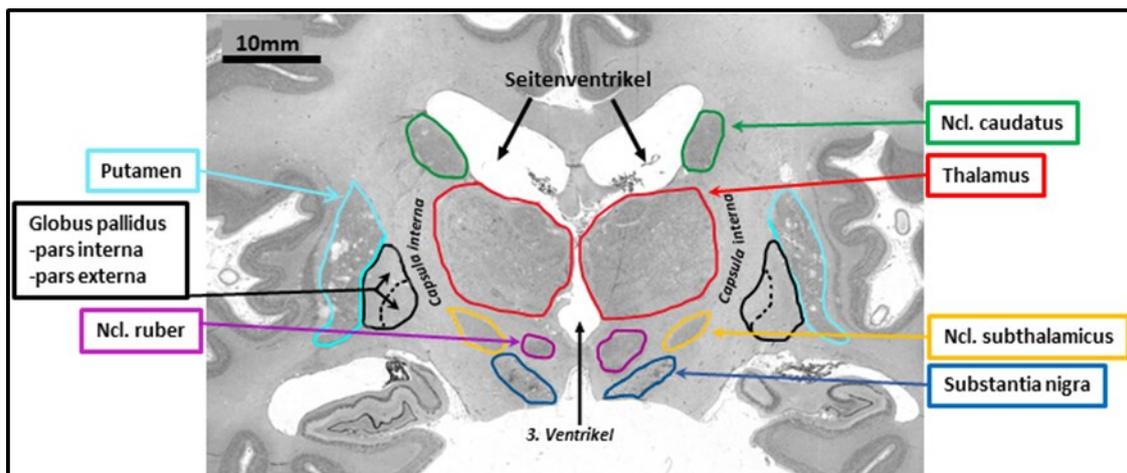


Abb. 4: Thalamus und umliegende anatomische Strukturen

Histologischer Schnitt aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *SectionTracer*

1.6 Zielsetzungen der Promotionsarbeit

Da die präzise Lokalisation des VIM und ein umfassendes Verständnis seiner inneren Struktur für den Erfolg der neurochirurgischen Behandlung wichtig ist, sollte im Rahmen dieser Promotionsarbeit der VIM-Kern in seiner zellulären Architektur in zehn humanen *post mortem* Gehirnen untersucht und nach zytoarchitektonischen Kriterien auf jedem 15. histologischen Schnitt kartiert werden, wobei die zytoarchitektonische Kartierung des VIM in beiden Hemisphären der zehn Gehirne erfolgen sollte. Daraufhin sollte eine Wahrscheinlichkeitskarte für diesen thalamischen Kern generiert werden, um die genaue Lokalisation und Ausdehnung im stereotaxischen Raum, die Variabilität sowie eventuell vorhandene interindividuelle, interhemisphärische oder geschlechtsspezifische Unterschiede zu quantifizieren. Dazu wurden die zytoarchitektonisch definierten Areale 3D-rekonstruiert, im gemeinsamen Referenzraum MNI Colin 27 und ICBM152casym (Evans et al., 2012) transformiert und überlagert, wodurch die Variabilität sowie die anatomische Lokalisation und Ausdehnung des VIM in mikroskopischer Auflösung visualisiert werden sollte. Die erstellte Wahrscheinlichkeitskarte ist Teil des dreidimensionalen *Julich-Brain-Atlas* und frei zugänglich für die wissenschaftliche Öffentlichkeit (Amunts et al., 2020). Die Ergebnisse könnten einerseits als Grundlage für die Entwicklung neuer neurochirurgischer Verfahren zur präzisen Lokalisation des VIM dienen. Andererseits kann die Wahrscheinlichkeitskarte dazu beitragen die Ergebnisse, Befunde von Neuroimaging-Bildgebungsstudien besser zu verstehen und zu interpretieren (Amunts et al., 2020).

Zusätzlich sollte in dieser Promotionsarbeit die hierarchische Position des VIM innerhalb des Thalamus mittels einer Texturanalyse (Haralick et al., 1973) näher untersucht werden. Dazu sollten zunächst die zytoarchitektonisch definierten VIM-Areale in den zehn Gehirnen mit den Thalamuskarten von Uylings et al. verglichen werden. Uylings und seine Arbeitsgruppe hatten für die Erstellung der Thalamuskarten dieselben zehn humanen *post mortem* Gehirne verwendet, wobei die Kartierung der thalamischen Kerne auf der Nomenklatur von Morel und Jones basierte. Durch den Vergleich bzw. die Überlagerung der annotierten VIM-

Regionen mit den Thalamus-Karten von Uylings et al. sollte untersucht werden, ob der VIM - wie in einem Teil der Literatur angenommen – einem Teil des VLP Kerns (Morel et al., 1997a, Jones, 1990a, Hirai and Jones, 1989) entspricht oder eher ein eigenständiger Kern ist. Dazu sollte eine Zytoarchitektur-basierte Texturanalyse durchgeführt werden, um die Ähnlichkeit des VIM mit den benachbarten Kernen VLP oder VPL zu quantifizieren. Die Texturanalyse ist eine Methode aus der Bildanalyse, die die Grauwerte von Bildern miteinander vergleicht und eine Klassifizierung von Hirnregionen auf hochaufgelösten mikroskopischen Gehirnschnitten ermöglicht (Haralick et al., 1973). Die Ergebnisse der Texturanalyse sollten ein besseres Verständnis über die hierarchische Stellung des VIM ermöglichen.

Des Weiteren sollte die räumliche Ausdehnung des VIM im dreidimensionalen Raum in Form eines hochaufgelösten Modells visualisiert werden. Hierzu sollte ein Deep-Learning-Algorithmus (Schiffer et al., 2021) verwendet werden. Durch das 3D-Modell kann ein besseres Verständnis über die Architektur des VIM und dessen räumliche Ausdehnung gewonnen werden.

2 Material und Methoden

2.1 *Post mortem* Gehirne und histologische Prozessierung

Für diese Promotionsarbeit wurden zellkörpergefärbte histologische Schnittserien von zehn humane *post mortem* Gehirne aus der Hirnsammlung (*brain_collection*) des Cecile und Oskar Vogt Instituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet (Amunts et al., 2020). Die zehn humanen *post mortem* Gehirne - fünf männliche und fünf weibliche Körperspender – wurden entsprechend den rechtlichen und ethischen Anforderungen entnommen (Ethikvotum Aktenzeichen #4863 vom 5.November, 2014). Die Körperspender verstarben im Alter zwischen 37 und 85 Jahren bei einem Durchschnittsalter von $61,7 \pm 17,7$ Jahren (Tabelle 2). Bei keinem der Spender waren neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bekannt, jedoch wurde bei Gehirn B09 *post mortem* ein Basalganglieninfarkt gefunden.

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten *post mortem* Gehirne

| Braincode | Alter (Jahre) | Geschlecht | Todesursache | Gehirngewicht (frisch) |
|-----------|---------------|------------|--|------------------------|
| B04 | 75 | m | nekrotisierende Glomerulonephritis | 1349 |
| B05 | 59 | w | kardiorespiratorische Insuffizienz | 1142 |
| B06 | 54 | m | Myokardinfarkt | 1622 |
| B07 | 37 | m | akutes Rechtsherzversagen | 1437 |
| B08 | 72 | w | Nierenversagen | 1216 |
| B09 | 79 | w | kardiorespiratorische Insuffizienz, Basalganglieninfarkt | 1110 |
| B10 | 85 | w | Mesenterialinfarkt | 1046 |
| B11 | 74 | m | Myokardinfarkt | 1381 |
| B12 | 43 | w | Lungenembolie | 1198 |
| B13 | 39 | m | Ertrunken | 1234 |

Nach der Autopsie wurden die Gehirne gewogen und anschließend mindestens für drei Monate entweder in 4%iger Formaldehyd-Lösung oder Bodian-Lösung fixiert. Bei der Bodian-Lösung handelt es sich um ein Gemisch, das für 100 ml aus 90ml 80%igem Ethanol, 5ml 37%iger Formaldehydlösung und 5ml Essigsäure zusammengesetzt ist. Um Verformungsartefakte zu vermeiden,

wurden die Gehirne während des Fixierungsprozesses an der *Arteria basilaris* aufgehängt und freischwebend in einem Kunststoffbehälter fixiert. Nach der Fixierung wurden die Hirnhäute entfernt. Da die histologische Aufbereitung Form-, Größen-, Gewichtsänderungen sowie Artefakte der Gehirne verursachen kann, wurden vor der weiteren Prozessierung von jedem fixierten Gehirn T1-gewichtete Magnetresonanztomogramme (MRT) in der 3D FLASH-Technik mittels eines 1,5 Tesla Magnetom SP Scanners (Siemens, Erlangen) erstellt. Diese anatomischen 3D Aufnahmen stellen für die spätere digitale Rekonstruktion sowie für die nachträgliche digitale Korrektur der verarbeitungsbedingten Verformungen und Artefakte einen Referenzdatensatz der *post mortem* Gehirne dar. Die für die Erstellung der MRT-Bilder verwendete T1-gewichtete 3D FLASH-Sequenz hatte folgende Parameter: Flip-Winkel 40°, Repetitionszeit 40ms, Echozeit 5ms pro Bild, Anzahl der Schnitte in der Sagittalebene 128, Schichtdicke 1,17mm, Auflösung in Schicht 1,0 x 1,0mm, Voxelgröße 1 x 1 x 1,17mm) (Amunts et al., 2000, Amunts et al., 2005).

Anschließend wurde die histologische Aufbereitung der Gehirne durchgeführt, die sich insgesamt aus fünf Schritten zusammensetzt: (1) Zuerst wurden die *post mortem* Gehirne in einer Alkoholreihe dehydriert und anschließend (2) in Paraffin eingebettet. (3) Im nächsten Schritt wurden diese Paraffinblöcke jeweils mittels eines Großschnitt-Mikrotoms (Polycut E, Leica, Deutschland) in koronaler Ausrichtung geschnitten, wobei die Schnittdicke 20µm betrug. So entstanden je nach Hirngröße 6000-8000 Schnitte pro Gehirn. Während des Schneideprozesses wurden *blockface images* erstellt, indem der angeschnittene Paraffinblock nach jedem 60. Schnitt mithilfe einer am Mikrotom installierten CCD-Kamera (XC-75, Sony, Japan, 256 x 256 Pixel, Farbtiefe: 25 Graustufen) fotografiert wurde. Die *blockface*-Datensätze dienten zusammen mit den vor der histologischen Aufbereitung erhobenen MRT-Datensätzen als Referenz für die spätere 3D-Rekonstruktion der *post mortem* Gehirne. (4) Im vierten Schritt wurde jeder 15^{te} Schnitt auf einem mit Gelatine beschichteten gläsernen Objektträger aufgezogen. (5) In einem letzten Schritt wurden die Zellkörper mit einer Silberfärbung nach Merker gefärbt (Merker, 1983). Bei dieser Färbetechnik handelt es sich um eine modifizierte Silberfärbung, die im Vergleich zur klassischen Nisslfärbung einen besonders hohen Kontrast zwischen

Nervenfasern (weißlich) und Zellsomata (schwarz) erzeugt. Dies unterstützt die Sichtbarkeit und Lokalisierung der zytoarchitektonischen Grenzen. Jeder 15^{te} histologische Schnitt wurde mittels eines Flachbettscanners digitalisiert, sodass zusätzlich zu den beiden oben genannten Datensätzen (MRT und *blockface images*) ein histologischer Datensatz vorliegt. Basierend auf diesen drei Datensätzen erfolgte die 3D-Rekonstruktion der *post mortem* Gehirne (Amunts et al., 2004, Amunts et al., 2020).

2.2 Zytoarchitektonische Analysen

Der VIM wurde in den zehn Gehirnen auf jedem 15^{ten} digitalisierten histologischen Schnitt in koronaler Ebene (Abbildung 5) in beiden Hemisphären zytoarchitektonisch identifiziert, analysiert und kartiert. Dazu wurde der VIM in Bezug auf Zellgröße, Zelldichte, Zellform und Anordnung der Zellen analysiert. Der Abstand zwischen jedem 15^{ten} untersuchten histologischen Schnitt betrug 300 µm. Grenzen zwischen zytoarchitektonisch unterschiedlichen Kerngebieten wurden detektiert und als Polygonzüge eingezeichnet. Für die Kartierung des VIM in den zwanzig Hemisphären wurde das im Cécile und Oskar Vogt-Institut für Gehirnforschung entwickelte Webtool *Online Section Tracer* (Amunts et al., 2020) verwendet. Die VIM-Annotationen der Einzelschnitte aus dieser Promotionsarbeit wurden anschließend im dreidimensionalen Raum wieder zusammengeführt und rekonstruiert (siehe Kapitel 2.5).

Die zytoarchitektonische Detektion des VIM erfolgte zum einen nach der Nomenklatur von Hassler (Hassler, 1959, Schaltenbrand et al., 1977) und zum anderen nach den ermittelten zytoarchitektonischen und strukturellen Erkenntnisse über die VIM-Region. Zudem wurden die detektierten VIM-Regionen mit den Thalamuskarten von Harry Uylings et al. abgeglichen, der parallel zur vorliegenden Studie an der Abgrenzung von mehr als 30 weiteren Thalamuskernen arbeitete. Er verwendete dazu dieselben zehn *post mortem* Gehirnen und nutzte ebenfalls das Webtool *Online Section Tracer*. Allerdings beruhen seine Kartierungen auf der Nomenklatur von Jones und Morel.

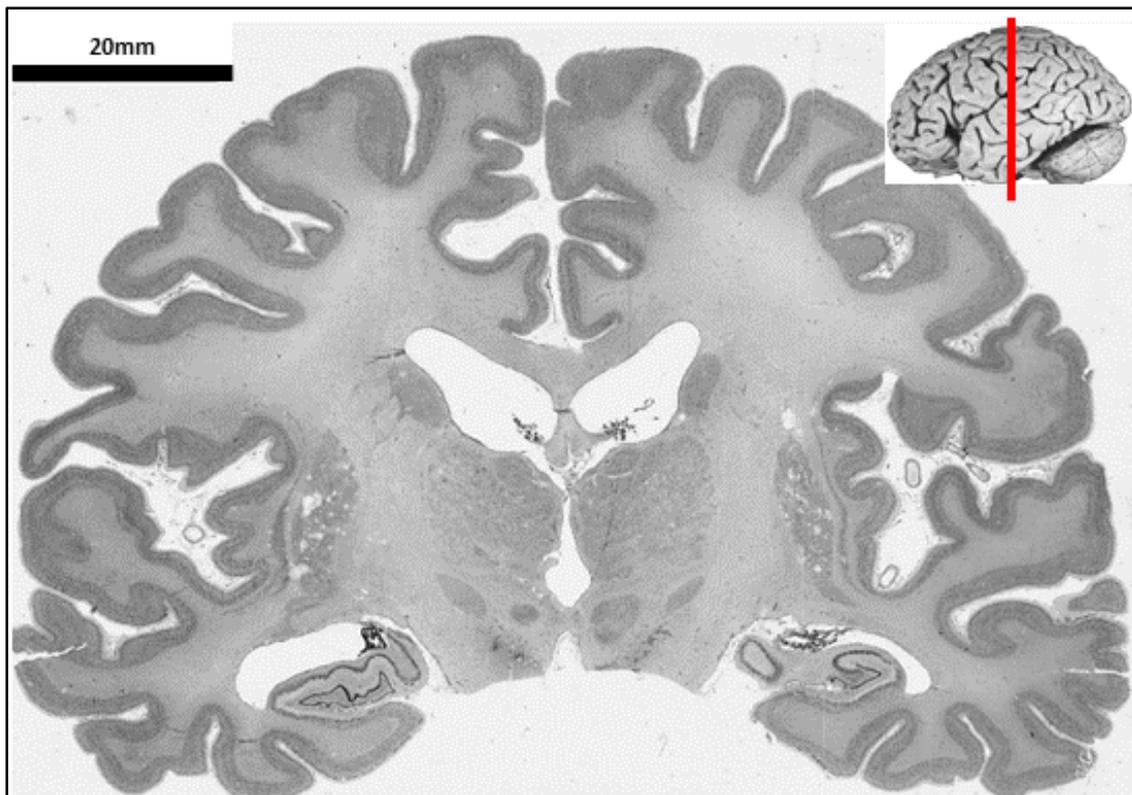


Abb. 5: Digitalisierter histologischer Gehirnschnitt in koronaler Ebene für die zytoarchitektonische Analyse

Histologischer Gehirnschnitt aus dem *JulichBrainAtlas* (B04) visualisiert im *SectionTracer*, seitliches Gehirnbild (oben rechts) aus der *BrainCollection*-Bildergalerie von der Heinrich-Heine-Universität und Forschungszentrum Jülich (https://www.jubrain.fz-juelich.de/apps/brain_collection/bildergalerie.php).

2.3 Texturanalyse

Die Textur eines Bildes beschreibt dessen Muster in Bezug auf seine Organisation und Verteilung. Bei histologischen Gehirnschnitten bezieht sich die Textur auf ein wiederkehrendes Muster, das für jedes Hirnareal typisch und charakteristisch ist (Spitzer, 2020). Eine Texturanalyse kann als Instrument eingesetzt werden, um etwaige strukturelle Unterschiede zwischen verschiedenen Hirnarealen zu erfassen. In dieser Promotionsarbeit wurde die Textur der thalamischen Kerne VIM, VLP und VPL analysiert und miteinander verglichen. Dabei wurde eine GLCM (engl.: *gray level co-occurrence matrix* = GLCM) erstellt, die die räumliche Beziehung zwischen zwei benachbarten Pixeln beschreibt. In die Matrix wurde eingetragen, wie häufig Pixelpaare mit bestimmten Grauwerten und in einer bestimmten räumlichen Beziehung in einem Bild vorkommen (Bhagat et al., 2019, Bhargava et al., 2020, Sebastian V et al.,

2012) (siehe Abbildung 6). Die GLCM definiert die Auftrittswahrscheinlichkeit einer Graustufe in der Nachbarschaft einer anderen Graustufe bei einem gegebenen Abstand und Richtung bzw. Winkel (Jana et al., 2021). Diese wurde für jeden Schnitt und jede Struktur erstellt. Aus der erstellten GLCM wurden sogenannte *features* (= statistische Maße, Texturmerkmale) extrahiert und analysiert (siehe Abbildung 6). Für die Durchführung der Statistik wurden die Software „*Matlab*“ und „*SPSS*“ verwendet. Zunächst wurden die Koordinaten aller VIM-Annotationen der zehn *post mortem* Gehirne aus dieser Promotionsarbeit und die Datensätze aller VLP- sowie VPL-Annotationen derselben zehn *post mortem* Gehirne aus der Arbeit von Uylings et al. aus dem *Online Section Tracer* als JSON-Dateien exportiert. Somit konnten die Annotationen auf die entsprechenden histologischen Bilder übertragen werden, um in einem späteren Schritt auch nur die Textur der abgegrenzten Regionen zu berücksichtigen. Diese Datenakquise zusammen mit den mikroskopisch-hochaufgelösten 1µm Gehirnbildern wurden für die Durchführung der statistischen Analysen verwendet. Folgende vorbereitende Maßnahmen wurden durchgeführt, um die Datenbasis zu optimieren:

(1) Eine *Histogram-Equalization* (deutsch: Histogrammausgleich) diente dazu, die Grauwerte der verwendeten Gehirnbilder zu normalisieren. Diese Methode der Bildverarbeitungstechnik wurde zum Zweck der Kontrastverbesserung eingesetzt (Li et al., 2022, Stark, 2000, Kim, 1997). Nachdem das Histogramm für alle Bilder ermittelt wurde, konnte darüber ein Durchschnitts-Histogramm ermittelt werden, welcher dann für den Histogrammausgleich verwendet wurde. Mittels dieser vorbereitenden Maßnahme wurden die Grauwerte in den jeweiligen Bildern normalisiert bzw. ähnlich verteilt, wodurch die eigentlichen Signale leichter und eindeutiger interpretiert werden konnten.

(2) Nutzung von *invariant Haralick features* (Löfstedt et al., 2019): *Haralick features* sind Texturmerkmale, die für die Quantifizierung der Textur eines Areal auf Bildern verwendet werden (Haralick et al., 1973). Bei den sogenannten *invarianten Haralick features* (Löfstedt et al., 2019) handelt es sich um eine mathematische Anpassung der originalen *Haralick features* (Haralick et al., 1973). Sie zeigen geringe Anfälligkeiten für Grauwertunterschiede der verwendeten Bilder. Sie wurden aus den berechneten GLCMs extrahiert. Über

die verschiedenen *invariant Haralick features* wurde für jede Einzeichnung ein *feature*-Vektor erzeugt, der die extrahierten *features* eines Musters zusammenfasst. Diese *features* wurden folglich in einer *MANOVA* (= *multivariate analysis of variance*, deutsch: Multivariate Varianzanalyse) statistisch analysiert.

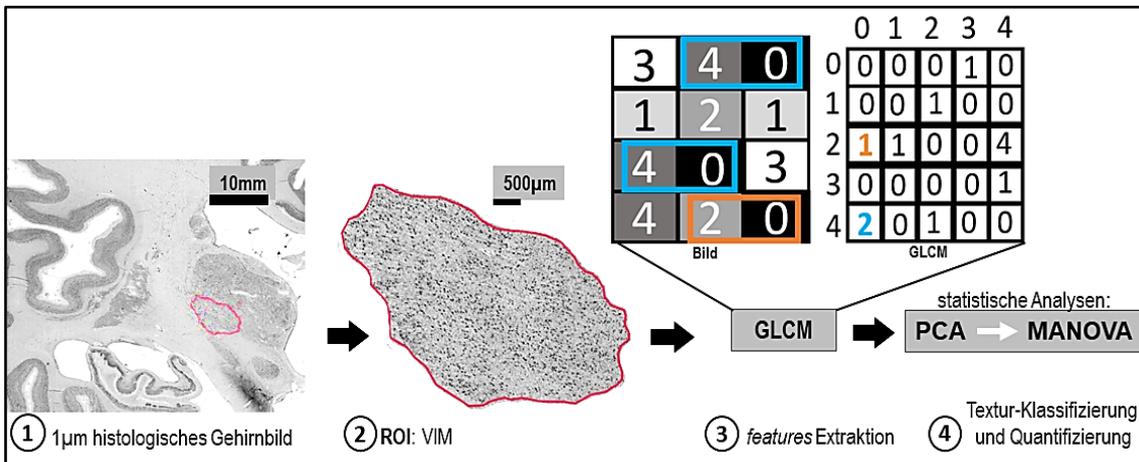


Abbildung 6: Ablauf Texturanalyse (vereinfachte Darstellung)

Zunächst wurde eine *Region of Interest* (ROI) aus den hochau aufgelösten histologischen Gehirnbildern exportiert. Für jede Struktur (hier VIM) und jeden Schnitt wurde eine GLCM erstellt, welche die Häufigkeit von Pixelpaaren mit bestimmten Grauwerten und in einer bestimmten räumlichen Beziehung definiert. Aus der erstellten GLCM wurden *invariant Haralick features* (Texturmerkmale) extrahiert, welche dann für die anschließenden statistischen Analysen der Textur verwendet wurden. Derselbe Ablauf wurde für die beiden anderen ROIs (VLP, VPL) durchgeführt. **ROI**: region of interest, **GLCM**: grey level co-occurrence matrix, **PCA**: principle components analysis, **MANOVA**: multivariate analysis of variance
 Histologische Bilder aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *SectionTracer*.

Für die Durchführung einer *MANOVA* mussten gewisse Voraussetzungen erfüllt sein:

(1) Der Datensatz sollte keine Multikollinearitäten enthalten, da diese die statistische Signifikanz erheblich abschwächen könnten. In dem Zusammenhang erfolgte die sogenannte *PCA-Analyse* (*principle components analysis*, deutsch: Hauptkomponentenanalyse), um vorhandene Multikollinearitäten durch eine Dimensionsreduktion zu eliminieren. Dabei wurden die einflussreichsten Variablen ermittelt. Bei diesem Verfahren aus der multivariaten Statistik wurden umfangreiche Datensätze in Form von sogenannten „Hauptkomponenten“ strukturiert, ohne dass ein wesentlicher Informationsverlust dabei entstand (Jolliffe, 2005). Die Information wurde gebündelt, wobei jede Art der Gemeinsamkeit der verschiedenen Variablen als ein separater Hauptkomponent dargestellt wurde. In dieser Arbeit wurde die *PCA* mit den *invariant Haralick features* durchgeführt. Insgesamt wurden 21 verschiedene *features* als Variablen

festgelegt. Die PCA als Algorithmus für eine optimierte Merkmalsauswahl basiert auf der Überlegung, dass die meisten *features* bzw. Variablen mit hoher Wahrscheinlichkeit Redundanzen enthalten und miteinander korrelieren (Kumaran and Bhavani, 2015). Dadurch ist eine Dimensionsreduktion auf den einflussreichsten Inhalt und somit die Elimination von Multikollinearitäten möglich. Die resultierende Hauptkomponente sind mathematische Variablen, die übersichtlich und stochastisch unabhängig sind und somit weitere statistische Berechnungen und Analysen enorm vereinfachen (Bro and Smilde, 2014, Liu, 2020). Diese wurden in der *MANOVA* Analyse als abhängige Variablen eingesetzt. Um zu überprüfen, ob die abhängigen Variablen sehr stark miteinander korrelieren, wurden *Pearson-Korrelationen* zwischen den einzelnen abhängigen Variablen berechnet (Korrelation gering, wenn $r < 0.90$).

(2) Der Datensatz sollte symmetrisch sein. Hierzu wurde eine *Johnson-Transformation* der Daten durchgeführt (Johnson, 1949, Thode, 2002), um den Datensatz näher an eine Normalverteilung zu überführen. Der *Shapiro-Wilk-Test* und der *Kolmogorov-Smirnov-Test* wurden zur Überprüfung der Normverteilung durchgeführt (Normalverteilung gegeben, wenn $p > 0.05$).

Des Weiteren sollte der Datensatz (3) Linearität zeigen. Die Überprüfung auf Linearität erfolgte mittels eines Streudiagramms. Zudem sollte der Datensatz eine (4) Varianzhomogenität erfüllen, welche mittels des *Levene-Tests* überprüft wurde (Voraussetzung verletzt, wenn $p < 0.05$).

Die *MANOVA* ist ein statistisches Analyseverfahren, das angewandt wird, um die Mittelwerte verschiedener Gruppen miteinander zu vergleichen (Huberty and Olejnik, 2006). Es werden hierbei mehrere abhängige Variablen gleichzeitig betrachtet und untersucht, ob die unabhängige Variable Einfluss auf mehr als eine abhängige Variabel hat (Warne, 2014, Fish, 1988). Somit wird bei der *MANOVA* die Linearkombination verschiedener abhängiger Variablen betrachtet, um so Rückschlüsse auf die Gleich- oder Ungleichheit der Gruppenmittelwerte ziehen zu können. Für die *MANOVA* im Rahmen der Texturanalyse, wurden die zu untersuchenden Areale VIM, VLP und VPL als unabhängige Variablen festgelegt. Die abhängigen Variablen waren die Hauptkomponente, die bei der

vorher stattgefundenen *PCA*-Analyse mit Anwendung der Texturmerkmale mathematisch berechnet wurden.

Da die Varianzanalyse grundsätzlich auf dem „Allgemeinen linearen Modell“ (eng.: *general linear model*) basiert, wurden die verschiedenen Gehirne als Blockierungsfaktoren (*blocking factors*) verwendet. Durch die Anwendung von Blockierungsfaktoren konnten Störvariablen, wie hier die Varianz der Gehirne, gezielt aus der statistischen Berechnung ausgeschlossen werden.

Es existieren verschiedene statistische Kennwerte, die für die Interpretation einer *MANOVA* verwendet werden (Ateş et al., 2019). Eine häufig verwendete und besonders bekannte Statistik ist *Wilks` Lambda*, die auch in dieser Promotionsarbeit für die Interpretation der Ergebnisse eingesetzt wurde. Dieser Testwert prüft, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen zwei oder mehreren unabhängigen Variablen gibt und ist somit ein Maßstab für die Unterscheidungsfähigkeit (Ateş et al., 2019). Je kleiner die Signifikanz, desto größer ist die Unterscheidungsfähigkeit. Wenn ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0.05$) vorliegt, können im nächsten Schritt *post hoc* Untersuchungen (*Tukey-Test*) durchgeführt werden. Mithilfe dieser Untersuchungen konnte identifiziert werden, welche der untersuchten drei Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden. Hierzu wurde zunächst für jede abhängige Variable eine einfaktorielle *ANOVA* berechnet, um herauszufinden für welche der abhängigen Variablen es Unterschiede zwischen den drei Gruppen gibt (signifikanter Unterschied vorhanden, wenn $p < 0.05$). Anschließend wurden die einzelnen Gruppen VIM, VLP, VPL für jede der vorherigen signifikanten *ANOVAS* mit paarweisen Tests (*multiple comparisons*) auf Signifikanz überprüft. Auch hier gilt: wenn $p < 0.05$, dann liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Paaren vor.

2.4 Volumetrische Analyse

Die VIM-Region wurde in den *post mortem* Gehirnen auf jedem 15^{ten} Schnitt zytoarchitektonisch untersucht und im Webtool *Online Section Tracer* (in-house software) eingezeichnet. Anschließend konnte das Arealvolumen V (in mm^3) für den VIM jeder Hemisphäre separat mit der folgenden Formel nach dem Cavalieri-Prinzip berechnet werden (Amunts et al., 2007):

$$V = s * T * x * y * \sum A_i * F$$

Es gilt: V (mm^3) = Volumen des kartierten Areals

$s = 15$ = Abstand zwischen zwei verwendeten Ganzhirnschnitten

$T = 20\mu\text{m}$ = Schnittdicke

$x = 21,2\mu\text{m}$ = Pixelbreite $y = 21,2\mu\text{m}$ = Pixelhöhe

$\sum A_i$ = Summe der Pixelanzahl des Areals im Schnitt i

F = individueller Schrumpfungsfaktor des Gehirns

Für die Volumenanalyse wurden zwei Normalisierungen durchgeführt: Zum einen wurde ein individueller Schrumpfungsfaktor (F) für jedes Gehirn gesondert errechnet und in der Formel mitberücksichtigt, um die durch die Aufbereitungsprozesse bedingte Volumenunterschiede auszugleichen (Amunts et al., 2007, Bludau et al., 2014). F ist der Quotient zwischen dem Frischvolumen (Hirngewicht direkt nach Präparation \times mittlere spezifische Dichte von $1,033\text{g}/\text{mm}^3$) und dem Volumen nach der histologischen Aufbereitung. Zum anderen wurden die jeweiligen Arealvolumina mit dem individuellen Gesamthirnvolumen normalisiert, um die Volumina unterschiedlich großer Gehirne vergleichen zu können (Bludau et al., 2014). Anschließend wurden die ermittelten relativen Volumina mittels einer Varianzanalyse auf interhemisphärische und geschlechtsspezifische Unterschiede analysiert. Hierzu wurde eine hausinterne in *Matlab* verfasste Software (*The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA*) verwendet, die auf einem nicht-parametrischen paarweisen Permutationstest beruht (Bludau et al., 2014). Diese Monte-Carlo-Simulation diente dabei für die Verifizierung der Nullhypothese, dass keine Unterschiede bestehen. Der Permutationstest wurde eine Million Mal mit jeweils vertauschten

Labels wiederholt, wobei bei jeder Wiederholung die Unterschiede erneut berechnet wurden. Ein signifikanter Geschlechts- oder Hemisphärenunterschied liegt nur dann vor, wenn der p -Wert unter 5% ($p < 0.05$) liegt. Dies bedeutet in der Praxis, dass das ursprüngliche Ergebnis mit den permutierten Labels nicht durch Zufall reproduziert werden kann.

2.5 Dreidimensionale Rekonstruktion und Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarte (p -map)

Ein wichtiger Schritt zur Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarte war die 3D-Rekonstruktion der zytoarchitektonisch abgegrenzten VIM-Areale in jedem der zehn *post mortem* Gehirne (Amunts et al., 2020). Zunächst wurden die histologischen Volumina der Gehirne berechnet. Dazu wurden die digitalisierten Fotos der Paraffinblockoberfläche (*blockface images*) und die hochaufgelösten Scans der angefärbten histologischen Schnitte sowie die Aufnahmen des individuellen MRT-Datensatzes der fixierten *post mortem* Gehirne verwendet.

Daraufhin wurden die auf zytoarchitektonischen Kriterien basierenden Annotationen (d.h. die Konturen des VIM) in das 3D-rekonstruierte Volumen transferiert (Amunts et al., 2020). In einem nächsten Schritt wurden die rekonstruierten Gehirne räumlich normalisiert, indem sie mittels eines affinen linearen und nicht-linearen elastischen Registrierungsalgorithmus (Hömke, 2006) in die T1-gewichteten stereotaktischen Referenzräume des „Montreal Neurological Institute“ - MNI Colin27 und ICBM152casym - transformiert wurden (Amunts et al., 2020, Evans et al., 1992, Evans et al., 2012, Collins et al., 1994, Holmes et al., 1998). Durch solch eine räumliche Normalisierung können makroanatomische Unterschiede der zehn *post mortem* Gehirne hinsichtlich der Größe, Form sowie Konfiguration kompensiert werden, wodurch eine bessere räumliche Vergleichbarkeit bzw. eine direkte Untersuchung der Variabilität zwischen den individuellen Gehirnen ermöglicht wird. Eine Wahrscheinlichkeitskarte (*probability map* = p -map) für den VIM wurde berechnet, indem alle VIM-Regionen der zehn *post mortem* Gehirne überlagert wurden.

Die *p-map* beschreibt für jeden Voxel des Referenzgehirns die Wahrscheinlichkeit (0% bis 100%) für das Vorliegen des VIM an jeder Position des Raumes. Je mehr individuelle Gehirne bzw. zytoarchitektonisch äquivalente VIM-Areale in einem bestimmten Voxel des Referenzraumes überlappen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, den VIM an dieser entsprechenden Stelle zu finden. Dieser Überlappungsgrad wurde mittels einer Farbkodierung visualisiert: Blau entspricht einer geringen räumlichen Überlagerung (0-10%), bei der der thalamische VIM in diesem Voxel in lediglich einem Gehirn zu finden ist. Im Gegensatz dazu entsprechen orange und rot einer hohen räumlichen Überlagerung (90% bis 100%), bei der in diesem Voxel der VIM in allen zehn verwendeten *post mortem* Gehirnen zu finden ist.

2.6 Vergleich VIM-Koordinaten aus der Literatur mit der Wahrscheinlichkeitskarte

Die erzeugte VIM-Wahrscheinlichkeitskarte wurde im MNI-Referenzraum mit VIM-Koordinaten aus sechs verschiedenen klinischen Bildgebungsstudien abgeglichen. In Tabelle 3 sind die für den Koordinaten-Vergleich verwendeten Studien sowie die jeweiligen Referenzräume der Koordinaten aufgelistet.

Tabelle 3: Verwendete Studien für den Vergleich

| Studie | Referenzraum der VIM-Koordinaten |
|-------------------------|----------------------------------|
| (Diaz et al., 2020) | MNI |
| (Horn et al., 2017) | MNI |
| (Anderson et al., 2011) | MNI |
| (Ferreira et al., 2021) | MNI |
| (Kundu et al., 2018) | AC-PC |
| (Eljamel et al., 1999) | Talairach |

Die VIM-Koordinaten zweier Studien waren keine MNI-Koordinaten (Tabelle 3). Die VIM-Koordinaten aus der Studie von Eljamel et al. (1999), die in der Originalpublikation auf dem Talairach-Referenzraum beruhen, wurden mittels des *Online-Tools BiImageSuiteWeb* (Papademetris et al., 2006) zu entsprechenden MNI-Koordinaten konvertiert. Ähnlich wurden die VIM-Koordinaten aus der Studie von Kundu et al. (2018), die in der Originalpublikation auf den ACPC-Referenzraum basieren, wie in der Studie beschrieben, zunächst zu Talairach-Koordinaten umgerechnet und anschließend ebenfalls mittels *BiImageSuiteWeb* in MNI-Koordinaten umgerechnet. Die VIM-Wahrscheinlichkeitskarte wurde mittels des plattformübergreifenden Bildbetrachter software *MRICron* (Rorden et al., 2015) im Colin27 MNI-Referenzraum aufgerufen. Diese software ermöglicht das Eingeben von MNI-Koordinaten und zeigt den entsprechenden Überlagerungspunkt auf der Wahrscheinlichkeitskarte an. Dadurch konnten die sechs verschiedenen MNI-Koordinaten aus den oben genannten Studien mit der generierten VIM-Wahrscheinlichkeitskarte überlagert und verglichen werden.

2.7 Erstellung eines 3D Modells zur Visualisierung des VIM basierend auf dem *BigBrain2*-Datensatz

Für die Erstellung eines 3D-VIM-Modells in mikroskopischer Auflösung wurden die Datensätze der VIM-Annotationen aus dem *BigBrain2* verwendet (Mohlberg et al., 2015). Auch hier wurde jeder einzelne Schnitt aufgezogen und gefärbt wie beim originalen *BigBrain1* (Amunts et al., 2013). Hierbei handelt es sich um ein *post mortem* Gehirn eines 30-jährigen männlichen Körperspenders – ebenfalls aus der „*braincollection*“ des Cecile und Oskar Vogt Instituts für Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die Vorgehensweise von der Aufbereitung, Fixierung bis zur Digitalisierung der hochaufgelösten histologischen Scans ist identisch wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben (siehe Kapiteln 2.1, 2.5). Anders als beim originalen *BigBrain* ist jedoch der Bereich des Thalamus besser erhalten und relativ frei von Färbeartefakten.

Damit hat das *BigBrain2* im Vergleich zu den vorher genannten zehn *post mortem* Gehirnen die Besonderheit, dass nicht nur jeder 15^{te}, sondern alle Schnitte gefärbt, digitalisiert und mit einer Auflösung von 20 µm isotrop rekonstruiert wurden. Dadurch, dass jeder Schnitt digital zur Verfügung gestellt wurde, konnte bei der anschließenden Rekonstruktion des VIM auch eine viel höhere Anzahl an Gehirnschnitten verwendet werden. Dies ermöglicht eine besonders hohe Auflösung (20µm) und Genauigkeit des rekonstruierten Modells. Für die Erstellung des hochaufgelösten 3D-Modells wurde zunächst der VIM im *BigBrain2* auf jedem 15^{ten} histologischen Schnitt zytoarchitektonisch untersucht, identifiziert und manuell abgegrenzt. Dieser Vorgang erfolgte im *Online Section Tracer* (siehe Kapitel 2.2). Anschließend wurden die annotierten Gehirnschnitte ins Webtool *ATLaSUI* importiert - ein KI-basierter Algorithmus zur Vorhersage von Grenzen von Hirnarealen (Schiffer et al., 2021), um die zytoarchitektonische Kartierung des VIM im *BigBrain2* auf jedem einzelnen Schnitt zu vervollständigen. Diese Webanwendung beruht auf einem *Deep-Learning* Algorithmus, der sog. tiefe neuronale Netzwerke verwendet. Diese Methode wurde bereits in der Vergangenheit erfolgreich zur Unterstützung zytoarchitektonischer Kartierung verschiedener Hirnregionen verwendet (Brandstetter et al., 2019, Schiffer et al., 2019, Kiwitz et al., 2022). Das neuronale

Netzwerk wurde mit Hilfe der manuell annotierten Schnitte trainiert, das zytoarchitektonische Muster des VIM-Kerns zu erkennen (*training*). Folglich musste der Algorithmus den VIM auf jedem Schnitt vorhersagen (*prediction*). *Training* und *prediction* wurden durch *ATLaSUI* auf dem *Supercomputer JURECA-DC* (Krause and Thörnig, 2018) am *Julich Supercomputing Centre (JSC)* durchgeführt. Die vom Algorithmus automatisch erstellten *predictions* wurden anschließend einer Qualitätsüberprüfung unterzogen, bei der sie auf Plausibilität und Richtigkeit überprüft wurden. Gehirnschnitte mit inkorrekten bzw. fehlerhaften *predictions* wurden aussortiert. Die Information aus den *Deep-Learning*-basierten Kartierungen wurden zusammen eingesetzt, um eine 3D-Oberfläche des VIM in mikroskopischer Auflösung (20 μm) zu rekonstruieren. Hierzu wurden die 2D-Bilder des VIM zunächst in den 3D-rekonstruierten *BigBrain2*-Raum transformiert. Anschließend wurde die VIM-Oberfläche mittels der Anwendung des *Marching-Cubes*-Algorithmus (Lewiner et al., 2003) aus dem rekonstruierten 3D-Volumen extrahiert werden. Etwaige raue Kanten auf der generierten Oberfläche wurden in einem letzten Schritt minimal geglättet ohne dabei die spezifische Struktur des Kerns zu verletzen (Schiffer et al., 2021, Schiffer et al., 2019). Die Einbettung des dreidimensionalen VIM-Datensatzes im *BigBrain2* erfolgte bei einer Auflösung von 300 μm , da die Rekonstruktion des Gesamtgehirns bisher noch auf jeden 15.Schnitt beruht und somit auf 300 μm Auflösung registriert ist.

3 Ergebnisse

3.1 VIM und seine Zytoarchitektur

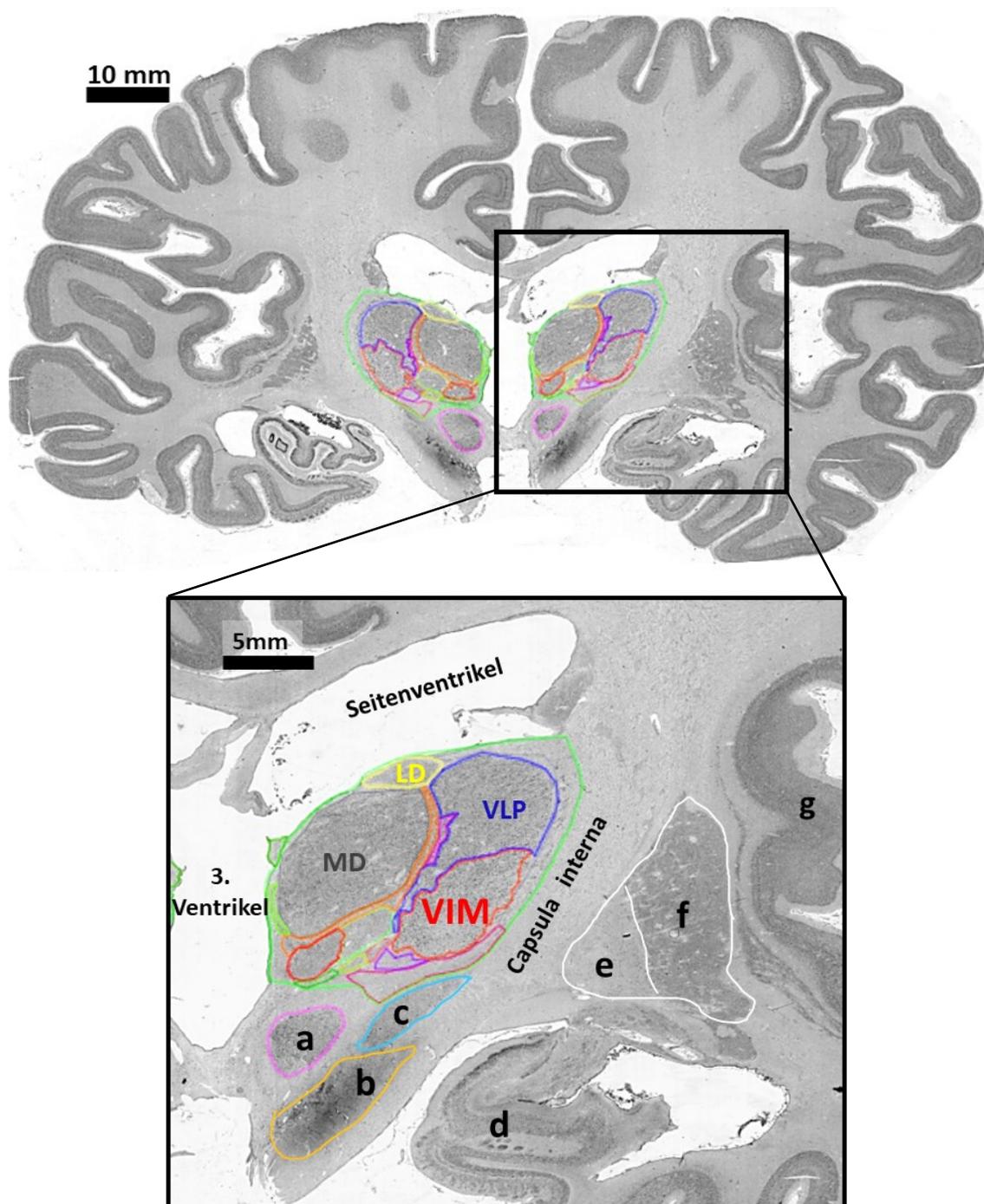


Abb. 7: Lage des VIM auf einem koronalen histologischen Gehirnschnitt

VIM = Ncl. ventralis intermedius, **VLP** = Ncl. ventralis lateralis posterior, **MD** = Ncl. medialis dorsalis, **LD** = Ncl. lateralis dorsalis, **a** = Ncl. ruber, **b** = Substantia nigra, **c** = Ncl. subthalamicus, **d** = Hippocampus, **e** = Globus pallidum, **f** = Putamen, **g** = Insula, Histologisches Bild aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *Section Tracer*

Bei der zytoarchitektonischen Analyse von jedem 15^{ten} Schnitt in den zehn bzw. elf (+*BigBrain2*) *post mortem* Gehirnen konnte festgestellt werden, dass sich der VIM im Durchschnitt über 19 histologische Schnitte pro Hemisphäre ausdehnt und topographisch im ventralen lateralen Bereich des Thalamus zu finden ist (Abbildung 7). Die rostro-caudale Ausdehnung des VIM auf koronalen Gehirnschnitten beträgt im Durchschnitt etwa 5,5mm. Die Analyse der Zytoarchitektur ergab, dass der VIM eine hohe Anzahl an dunkelgefärbten, großen Neuronen (*large neurons*) enthält (Abbildung 8). Neben den vielen dunkelgefärbten *large neurons*, waren auch einige mittelgroße Neuronen (*medium-sized neurons*) im VIM zu finden. Die *large neurons* waren vorwiegend im lateralen und ventralen Bereich des VIM zu sehen, während die *medium-sized neurons* stärker im dorsalen und medialen Bereich des Kerns vertreten waren. Die Neuronenform der *large neurons* variierte von rundlich bis triangulär, selten auch quadrangulär. Die Neuronenform der *medium-sized neurons* war überwiegend rund. Die Neuronenverteilung war in den verschiedenen Gehirnen überwiegend recht einheitlich, *large neurons* und *medium-sized neurons* waren überall zu finden. Allerdings war die Neuronenordnung in den caudalsten Gehirnschnitten im Vergleich zu den rostralsten Gehirnschnitten oftmals diffus bis ungleichmäßig, wodurch ein tendenziell „heterogenes Muster“ zum Vorschein kam. Ein weiteres zytoarchitektonisches Merkmal des VIM ist die im Vergleich zu den Nachbararealen niedrigere Zelldichte. VIM zeigte sich als eine relativ weniger dicht-besiedelte (*zell-sparse zone*) Region. Das Neuropil variiert inter- und intraindividuell von hell zu dunkel. Die zytoarchitektonische Analyse in den elf *post mortem* Gehirnen (inkl. *BigBrain2*) bzw. in 22 Hemisphären zeigte, dass das Vorhandensein der klassischen dunkelgefärbten *large neurons* das Hauptunterscheidungsmerkmal von VIM ist (siehe Abbildung 8). Die Größe, Ordnung und Form der *large neurons* sowie die Zelldichte unterscheiden sich jedoch interindividuell (siehe Abbildung 9). Der VLP hat im Vergleich zu VIM vorwiegend mittelgroße Neuronen und eine höhere Zelldichte als VIM. Auch der VPL hat im Vergleich zu VIM eine höhere Zelldichte und kleine bis mittelgroße Neuronen (Abbildung 10).

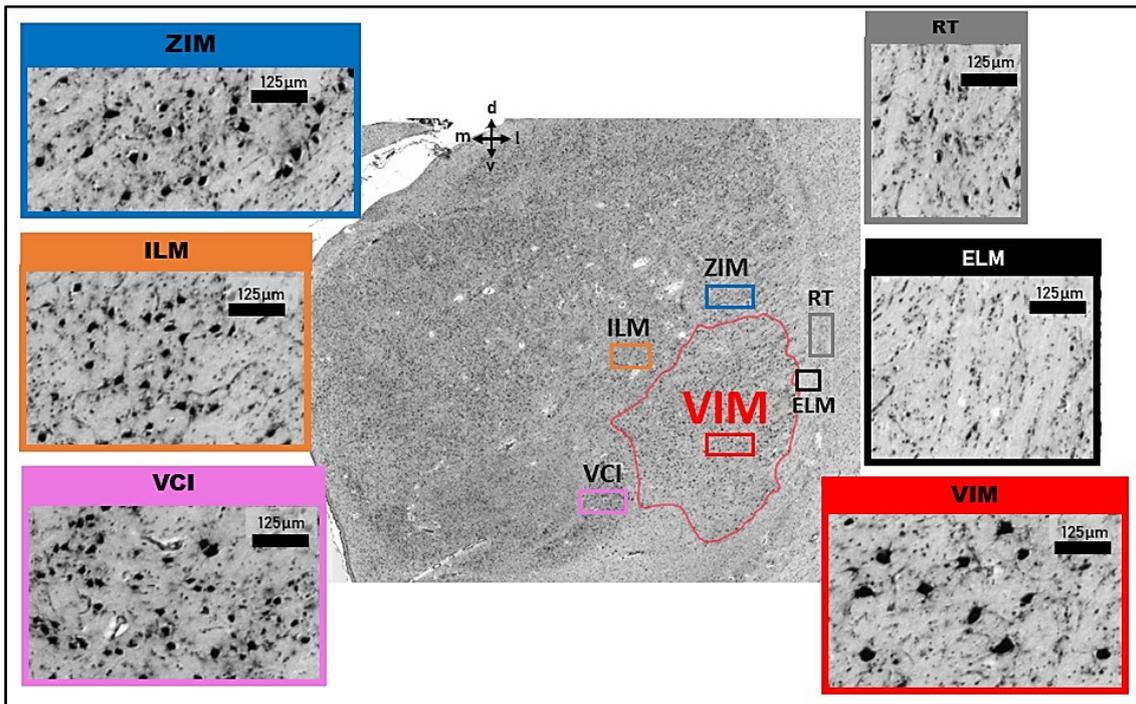


Abb. 8: Kerngebiete in unmittelbarer Nähe zu VIM und ihre Zytoarchitektur

Die eindeutig größeren Neuronen und niedrigere Zelldichte des VIM im Vergleich zu den Kerngebieten in unmittelbarer Nähe stellen das Hauptunterscheidungsmerkmal dar. **ZIM** = Ncl. zentrolateralis intermedius, **ILM** = Lamina medulla interna, **VCI** = Ncl. ventro-caudalis internus, **RT** = Ncl. reticularis, **ELM** = Lamina medulla externa, **VIM** = Ncl. ventralis intermedius, **m** = medial, **l** = lateral, **d** = dorsal, **v** = ventral; Histologische Bilder aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *Section Tracer*

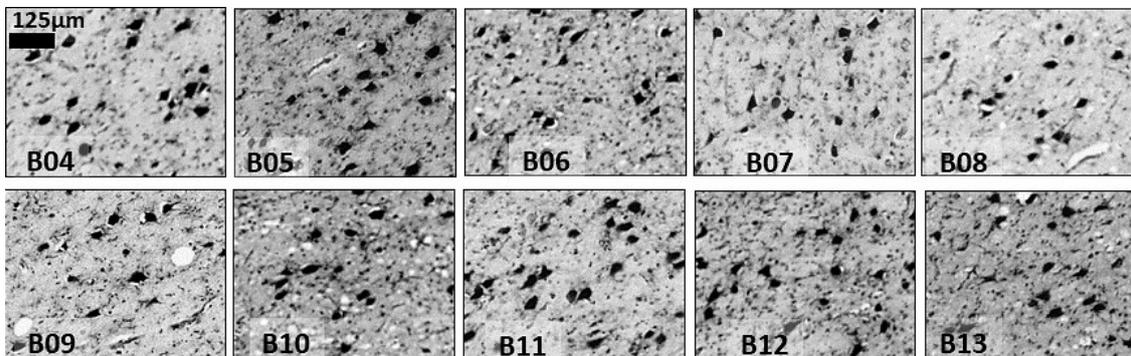


Abb. 9: VIM-Zytoarchitektur in den verschiedenen *post mortem* Gehirnen

Histologische Bilder aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *SectionTracer*

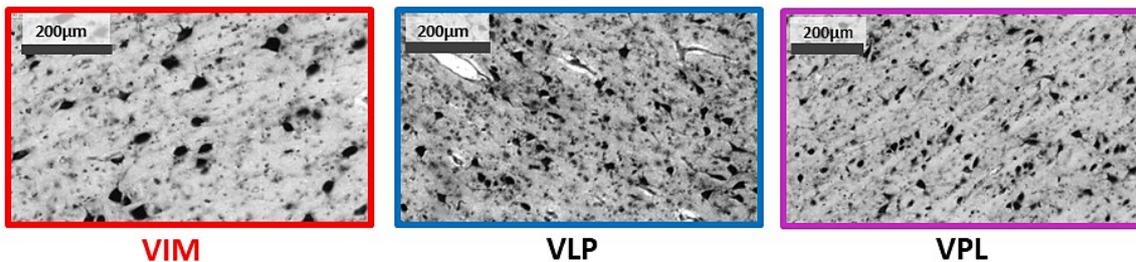


Abb. 10: Zytoarchitektur der Kerngebiete VIM, VLP und VPL

VIM = Ncl. ventralis intermedius, **VLP** = Ncl. ventralis lateralis posterior, **VPL** = Ncl. ventralis posterior lateralis, Histologische Bilder aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *SectionTracer*

3.1.1 Räumliche Ausdehnung der VIM-Region in rostro-caudaler Ausrichtung

Die Form des VIM verändert sich auf koronalen Schnitten (Abbildung 11) von anterior nach posterior bzw. von rostral nach caudal. Während der VIM im anterioren (rostral) Bereich oftmals eine schmale länglich-gekrümmte Form einnimmt, wird er im medialen Abschnitt allmählich zu einer breiteren und oftmals zwei-geteilten Struktur. Im posterioren Abschnitt (caudal) kann der VIM fast die komplette ventro-laterale Fläche des lateralen Thalamus einnehmen. Bis zum letzten posterioren Schnitt hin wird die Form des VIM wiederum sukzessiv kleiner. Solch eine Änderung in der Form konnte in allen untersuchten *post mortem* Gehirnen festgestellt werden.

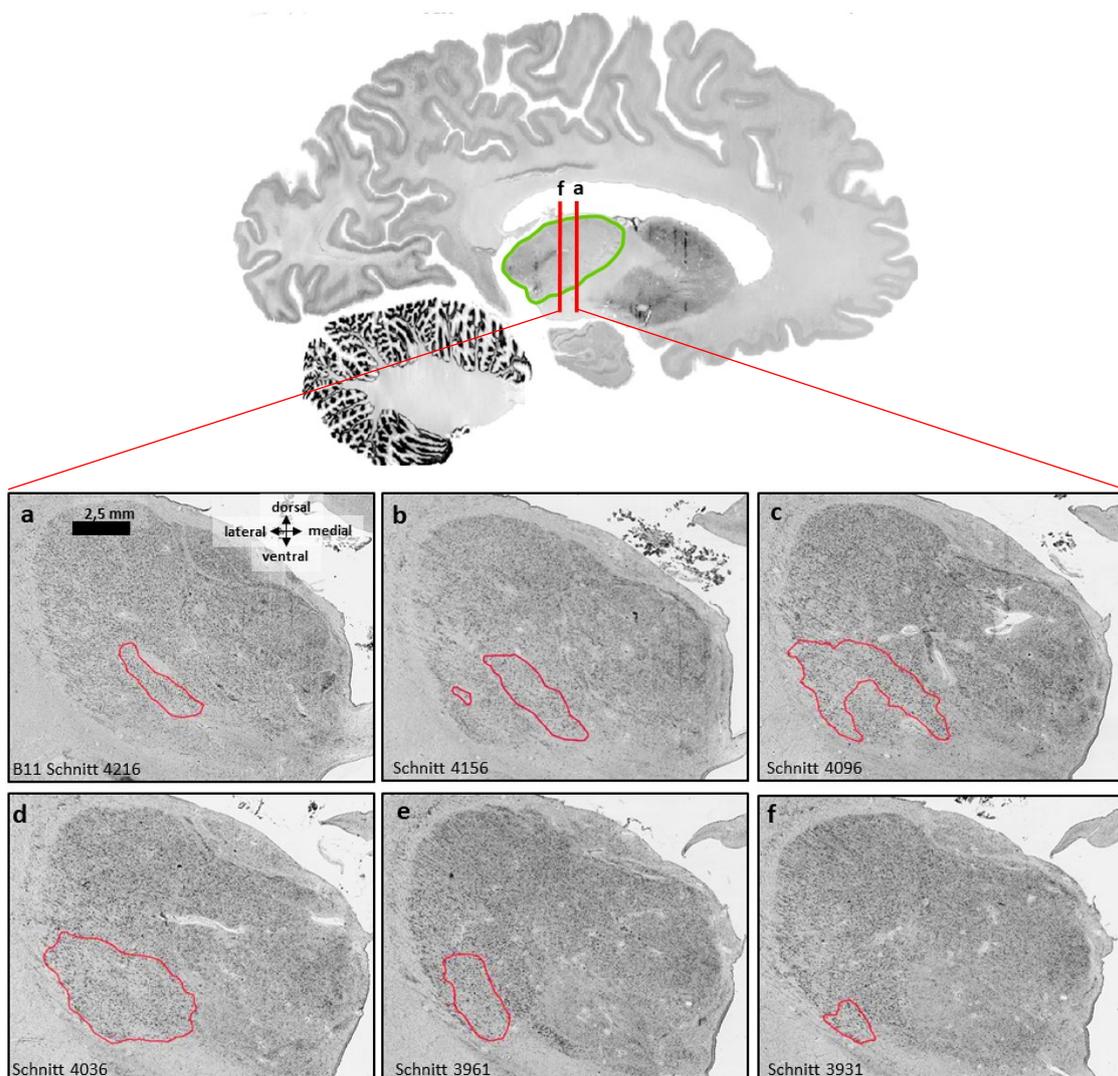


Abb. 11: Rostro-caudale Ausdehnung der VIM-Region im Thalamus des Gehirns B11, Linke Hemisphäre

Sagittales histologisches Übersichtsbild aus *EBRAINS Interactive AtlasViewer*, a nach f = rostral nach caudal (anterior nach posterior), Histologische Bilder aus dem *JulichBrainAtlas*, Visualisierung im *Section Tracer*.

3.1.2 Vergleich mit den Thalamus-Karten von Schaltenbrand und Uylings

Die Gegenüberstellung der VIM-Annotationen aus dieser Arbeit mit den VIM-Annotationen nach Hassler im Schaltenbrand-Wahren Atlas zeigte in Bezug auf den strukturellen Verlauf bzw. die Form des VIM eine Übereinstimmung. Im Schaltenbrand-Wahren Atlas ist der VIM auf vier histologischen Schnitten auffindbar (Plate 27, Plate 28) (Schaltenbrand et al., 1977). In dieser Arbeit wurde der VIM in zehn (bzw. elf Gehirne inkl. *BigBrain2*) verschiedenen Gehirnen pro Hemisphäre durchschnittlich auf 19 histologischen Schnitten eingezeichnet. Sowohl im Schaltenbrand-Wahren Atlas als auch in den Ergebnissen dieser Arbeit hat VIM in den anterioren Schnitten (rostraler Abschnitt) eine relativ schmale, längliche und diagonal nach lateroventral gekrümmte Form. In den posterioren Schnitten (caudaler Abschnitt) weist VIM eine relativ ausgedehnte, breite Form auf, die sich fast über die gesamten ventro-laterale Region ausdehnt (siehe Abbildung 12). Bei der Überlagerung der VIM-Annotationen mit den zytoarchitektonischen Thalamuskarten von Uylings et al. (Uylings et al., 2008), welcher die Nomenklatur von Morel, Jones und Hirai berücksichtigt und dieselben zehn *post mortem* Gehirne untersucht, konnte festgestellt werden, dass der VIM in allen untersuchten *post mortem* Gehirnen innerhalb der VLP Kernregion zu liegen kommt.

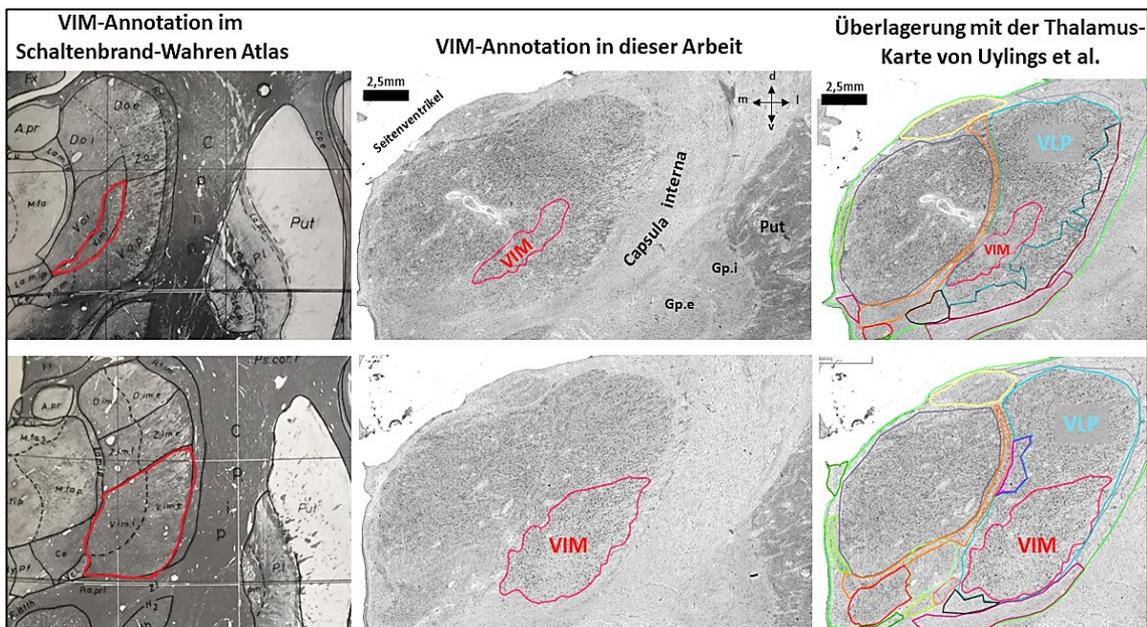


Abb. 12: Vergleich VIM-Annotation mit anderen Thalamus-Karten

oben: repräsentativer rostraler Schnitt. **Links** = Schaltenbrand-Wahren Atlas, **mitte + rechts** = Gehirn B11 (Schnitt 4111); **unten:** repräsentativer caudaler Schnitt. **Links** = Schaltenbrand-Wahren Atlas, **mitte+rechts** = Gehirn B11 (Schnitt 3976); **Put** = Putamen, **Gp.i** = Globus pallidum internum, **Gp.e** = Globus pallidum externum, **m** = medial, **l** = lateral, **d** = dorsal, **v** = ventral

3.2 Ergebnisse der Texturanalyse

Aus der Hauptkomponentenanalyse (PCA) (siehe Kapitel 2.3.) resultierten vier verschiedene Hauptkomponenten, die in der *MANOVA* als abhängige Variablen eingesetzt wurden. (1) Die Überprüfung der Normverteilung (*Shapiro-Wilk-Test* und *Kolmogorov-Smirnov-Test*) zeigte, dass alle drei Gruppen VIM, VLP, VPL für alle abhängigen Variablen normalverteilt waren ($p > 0.05$). (2) Um zu überprüfen, ob abhängige Variablen sehr stark miteinander korrelieren, wurden *Pearson-Korrelationen* zwischen den einzelnen abhängigen Variablen berechnet. Bedingt durch die vorher stattgefundenene *PCA*-Analyse waren die Korrelationen zwischen den abhängigen Variablen mit einem Wert von $r < 0.001$ sehr gering. Somit hat eine Multikollinearität die *MANOVA* nicht beeinflusst. (3) Die abhängigen Variablen signalisierten einen linearen Zusammenhang. (4) Der *Levene-Test* mit einem Wert von $p > 0.05$ bestätigte, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist und somit eine Varianzhomogenität zwischen den Gruppen für jede abhängige Variable vorhanden ist. Das Ergebnis der einfaktoriellen *MANOVA* zeigte, dass mit einem Wert von $p < 0.001$ (*Wilks`Lambda* Signifikanzlevel $p < 0.001$) ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen VIM, VLP, VPL für die kombinierten abhängigen Variablen vorhanden war (siehe Tabelle 4). *Post hoc* wurde für jeden Hauptkomponenten bzw. für jede abhängige Variable eine einfaktorielle *ANOVA* berechnet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen VIM, VLP, VPL für jeden Hauptkomponenten ($p < 0.05$). Der *post hoc Tukey-HSD* Test zeigte, dass neun der zwölf paarweisen Tests einen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) zwischen den untersuchten Gruppen aufweisen (siehe Tabelle 5). Dieses Ergebnis bekräftigt die Befunde der einfaktoriellen *MANOVA*. Im Allgemeinen kann festgehalten werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen VIM und VLP, VIM und VPL, VPL und VLP vorhanden ist. VIM hat somit eine unterschiedliche Textur im Vergleich zu VLP und VPL.

Tabelle 4: Ergebnis der MANOVA

Pillai-Spur, Wilks-Lambda, Hotelling-Spur und die **Größte charakteristische Wurzel von Roy** sind Statistiken, die bei einer MANOVA zur Interpretation der Ergebnisse verwendet werden. Wenn $p < 0.001$ ist, dann liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Neben der Wilks-Lambda wurden die drei weiteren Statistiken mitüberprüft. Die Information, dass sich alle vier Statistiken über die Signifikanz des Effekts einig sind, ist eine zusätzliche Bestätigung der signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen VIM, VLP und VPL.

| Unterscheidungsfähigkeit | Statistiken | Signifikanz ($p < .001$) |
|--------------------------|--|----------------------------|
| VIM-VLP-VPL | Pillai-Spur | .000 |
| | Wilks-Lambda | .000 |
| | Hotelling-Spur | .000 |
| | Größte charakteristische Wurzel nach Roy | .000 |

Tabelle 5: Ergebnis der paarweisen Vergleiche zwischen den Gruppen VIM, VLP und VPL (post hoc Tukey HSD Tests)

VIM = Ncl. ventralis intermedius, **VLP** = Ncl. ventralis lateralis posterior, **VPL** = Ncl. ventralis posterior lateralis; Ein signifikanter Unterschied zwischen den Paaren liegt vor, wenn $p < 0.05$ ist.

| Hauptkomponente (abhängige Variablen) | paarweiser Vergleich | | Signifikanz ($p < .05$) |
|---------------------------------------|----------------------|-----|---------------------------|
| Hauptkomponente 1 | VIM | VLP | .177 |
| | VLP | VPL | .369 |
| | VPL | VIM | .006 |
| Hauptkomponente 2 | VIM | VLP | .000 |
| | VLP | VPL | .013 |
| | VPL | VIM | .000 |
| Hauptkomponente 3 | VIM | VLP | .000 |
| | VLP | VPL | .046 |
| | VPL | VIM | .024 |
| Hauptkomponente 4 | VIM | VLP | .010 |
| | VLP | VPL | .939 |
| | VPL | VIM | .004 |

3.3 Volumetrische Variabilität

Der Permutationstest der Volumenanalyse ergab, dass es weder signifikante geschlechtsspezifische ($p = 0.48$) noch signifikante interhemisphärische ($p = 0.56$) Unterschiede gab. Zudem gab es keine signifikanten Interaktionen zwischen den beiden Merkmalen Hemisphäre und Geschlecht ($p = 0.80$). In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Volumenauswertung der beiden Hemisphären in den einzelnen *post mortem* Gehirnen aufgelistet. Dabei variiert das Volumen des VIM zwischen $96,12 \text{ mm}^3$ und $217,88 \text{ mm}^3$ bei einem Mittelwert von $139,22 \text{ mm}^3 \pm 32,31$.

Tabelle 6: VIM-Volumina in den beiden Hemisphären einzelner Gehirne

| Analysierte Gehirne (Geschlecht) | VIM links {mm ³ } | VIM rechts {mm ³ } | Mittelwert + Standardabweichung {mm ³ } |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--|
| B04 (m) | 144,63 | 142,463 | 143,55 ± 1,53 |
| B05 (w) | 144,018 | 140,06 | 142,04 ± 2,88 |
| B06 (m) | 167,31 | 175,61 | 171,46 ± 5,87 |
| B07 (m) | 147,20 | 217,88 | 182,54 ± 49,98 |
| B08 (w) | 126,76 | 126,98 | 126,87 ± 0,15 |
| B09 (w) | 98,06 | 96,12 | 97,09 ± 1,38 |
| B10 (w) | 111,71 | 117,86 | 114,78 ± 4,35 |
| B11 (m) | 181,69 | 182,43 | 182,06 ± 0,52 |
| B12 (w) | 118,01 | 128,23 | 123,12 ± 7,22 |
| B13 (m) | 119,42 | 97,99 | 108,71 ± 15,15 |

Tabelle 7: VIM-Volumina aller Gehirne in Bezug auf Geschlecht und Hemisphäre

Bei der Analyse der Volumina in den zehn unterschiedlichen Gehirnen wurden weder geschlechtsspezifische noch interhemisphärische Unterschiede festgestellt. Ein signifikanter Unterschied liegt vor, wenn $p < .05$ ist.

| | rechte Hemisphäre | linke Hemisphäre | weiblich | männlich | Interaktion zwischen Geschlecht + Hemisphäre |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|----------|----------|--|
| Mittleres Volumen {mm ³ } | 115,33 | 110,72 | 218,24 | 233,85 | |
| <i>p</i> - Wert | 0,56 | | 0,48 | | 0,80 |

3.4 Wahrscheinlichkeitskarte (*p-map*) des VIM

Durch die Überlagerung der normalisierten Datensätze der Einzelgehirne im Referenzraum (siehe Kapitel 2.5) konnte eine Wahrscheinlichkeitskarte (*p-map*) berechnet werden (siehe Abbildung 13). Diese Wahrscheinlichkeitskarte visualisiert die interindividuelle Variabilität in Bezug auf die anatomische Lokalisation und Ausdehnung mittels einer farblichen Kodierung. Während *rot* eine maximale Überlagerung von zehn Gehirnen visualisiert, entspricht *blau* einer minimalen Überlagerung von nur einem Gehirn. Somit spiegelt die Farbcodierung den Überlappungsgrad der VIM-Region in den zehn *post mortem* Gehirnen wider. Der Überlappungsgrad der VIM-Region im mittleren Abschnitt des Kerns ist größer als in den weiter caudal und rostral gelegenen Abschnitten. Somit ist die interindividuelle Lokalisationsvariabilität im mittleren Abschnitt des VIM geringer als in den weiter caudal und rostral gelegenen Abschnitten. Auch stimmt die Dynamik hinsichtlich der anterior-posterioren Ausdehnung des VIM mit den Ergebnissen der zytoarchitektonischen Analyse zum größten Teil überein: VIM zeigt eine Veränderung in seiner strukturellen Ausdehnung von rostral nach caudal. Während VIM am caudalen und rostralen Ende eher schmal und klein ist, nimmt er in den Abschnitten dazwischen eine breitere ausgedehnte Form ein (siehe Abbildung 14). In Tabelle 8 werden die berechneten Schwerpunkt-Koordinaten der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte im originalen MNI Colin 27-Referenzraum und im anatomischen MNI-Referenzraum (siehe Kapitel 2.5) präsentiert. Die VIM-Wahrscheinlichkeitskarte steht über den multi-level Atlas in EBRAINS frei zur Verfügung (<https://search.kg.ebrains.eu/>).

Tabelle 8: Schwerpunkt-Koordinaten der Wahrscheinlichkeitskarte im MNI Colin27-Referenzraum und anatomischen MNI-Referenzraum

Schwerpunkt-Koordinaten (*englisch: centre of gravity (COG)- coordinates*) für die VIM-Wahrscheinlichkeitskarte wurden seitengetreunt für die linke und rechte Hemisphäre berechnet. Die räumliche Auflösung der *p-map* beträgt 1mm.

| | Colin 27-MNI (Collins et al., 1994; Evans et al., 2012) | | | Anatomischer MNI-Referenzraum (Amunts et al., 2005) | | |
|------------|--|-------|-----|--|-------|-----|
| | x | y | z | x | y | z |
| VIM links | -15.3 | -17.3 | 1.1 | -15.3 | -21.3 | 6.1 |
| VIM rechts | 14.3 | -16.6 | 0.8 | 14.3 | -20.6 | 5.8 |

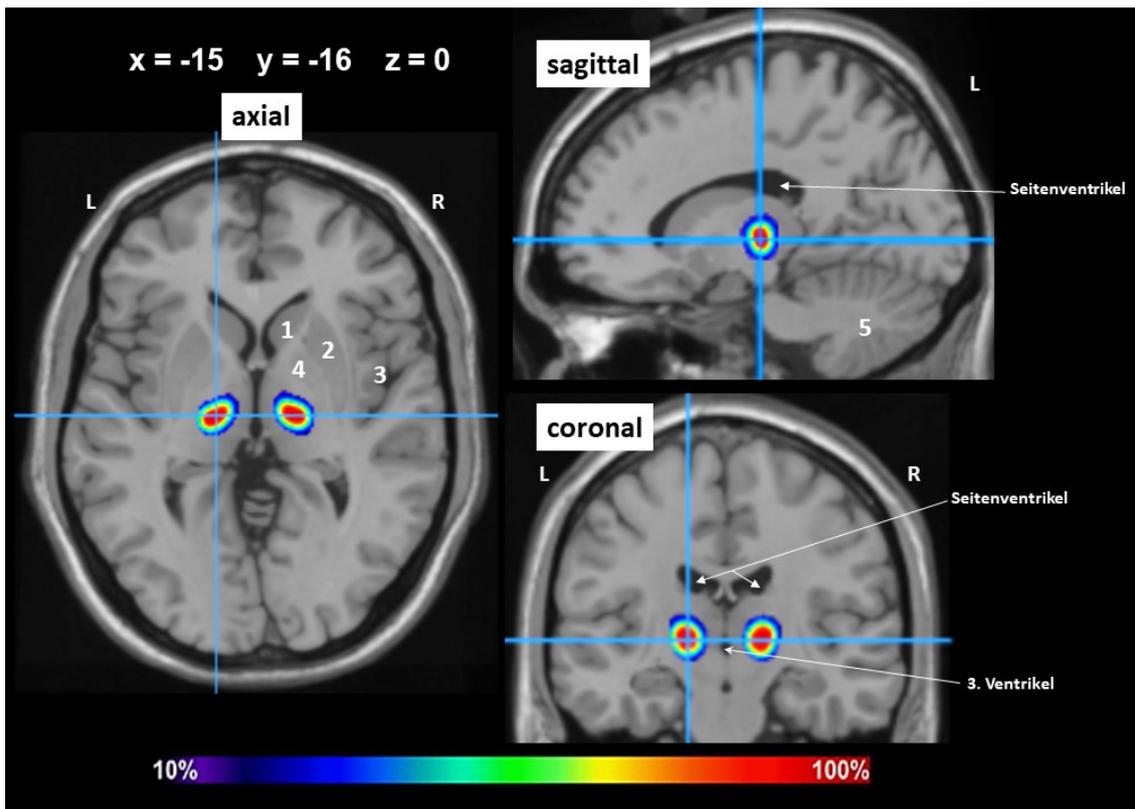


Abb. 13: VIM-Wahrscheinlichkeitskarte im Colin27-Referenzraum

rot = maximaler Überlappungsgrad, blau = minimaler Überlappungsgrad; Fadenkreuz befindet sich in einer roten Region mit den Koordinaten: $x = -15$, $y = -16$, $z = 0$; 1 = Ncl. caudatus, 2 = Putamen, 3 = Insula, 4 = Globus pallidum, 5 = Cerebellum (Kleinhirn), Visualisierung erfolgte im *Section Tracer*.

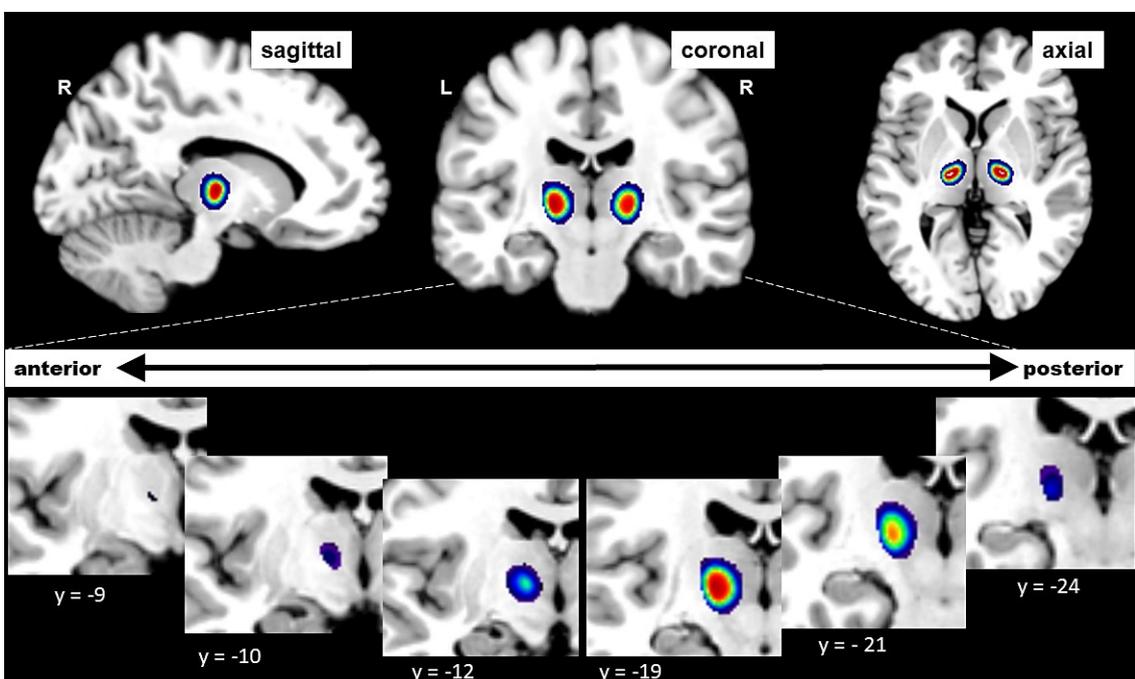


Abb.14: Anterior-posteriore Verlauf des VIM auf der *p-map*

Farbcodierung spiegelt den Überlappungsgrad der VIM-Region in den zehn Gehirnen wider: rot = maximale Wahrscheinlichkeit (100%), blau = minimale Wahrscheinlichkeit (10%), Visualisierung erfolgte mittels *MRICron* im Colin27-Referenzraum.

3.5 Vergleich *p-map* mit VIM-Koordinaten aus Bildgebungsstudien

Bei der Überlagerung der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte mit VIM-Koordinaten sechs verschiedener klinischer Studien (siehe Kapitel 2.6) konnten die Koordinaten aller Studien innerhalb der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte verortet werden (siehe Abbildung 15). Es handelt sich hierbei um VIM-Koordinaten im MNI Colin 27-Referenzraum (siehe Tabelle 9). Da die VIM-Wahrscheinlichkeitskarte ebenfalls in einem normalisierten MNI-Referenzraum generiert wurde, war eine Überlagerung der VIM-Koordinaten mit der Wahrscheinlichkeitskarte aus dieser Arbeit durchführbar. Die Koordinaten aus den verschiedenen Studien weisen einen unterschiedlichen Überlappungsgrad auf. Während die Koordinaten aus vier Studien (Diaz et al., 2020, Horn et al., 2017, Ferreira et al., 2021, Eljamel et al., 1999) einen hohen Überlappungsgrad zeigen (80-100%), wurde bei zwei Studien (Kundu et al., 2018, Anderson et al., 2011) ein nur niedriger Überlappungsgrad (20-50%) festgestellt.

Tabelle 9: VIM-Koordinaten aus klinischen Studien im MNI Colin27-Referenzraum

| Studie | VIM Koordinaten im MNI Raum |
|--|---|
| Diaz et al., 2020 <i>Individualized Anatomy-Based Targeting for VIM-cZI DBS in Essential Tremor</i> | x = 15.5 ± 1.6 y = -15.3 ± 1.8 z = -1.4 ± 2.9 |
| Horn et al., 2017 <i>Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space</i> | x = 13.05 ± 0.96 y = -18.38 ± 0.80 z = -2.01 ± 0.64 |
| Anderson et al., 2011 <i>Functional Connectivity Targeting for Deep Brain Stimulation in Essential Tremor</i> | x = -10.8 ± 1.1 y = -20.1 ± 1.0 z = -0.5 ± 1.0 |
| Ferreira et al., 2021 <i>Ventralis intermedius nucleus anatomical variability assessment by MRI structural connectivity</i> | x = -13.71 ± 1.22 y = -18.78 ± 1.14 z = 2.67 ± 1.33 |
| Kundu et al., 2018 <i>Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Also Reduces Voice Tremor</i> | x = -13 ± 1.0 y = -19 ± 1.4 z = -5 ± 1.1 |
| Eljamel et al., 1999 <i>Staged Functional Neurosurgery Using Image Fusion</i> | x = 15 y = -16 z = -2 |

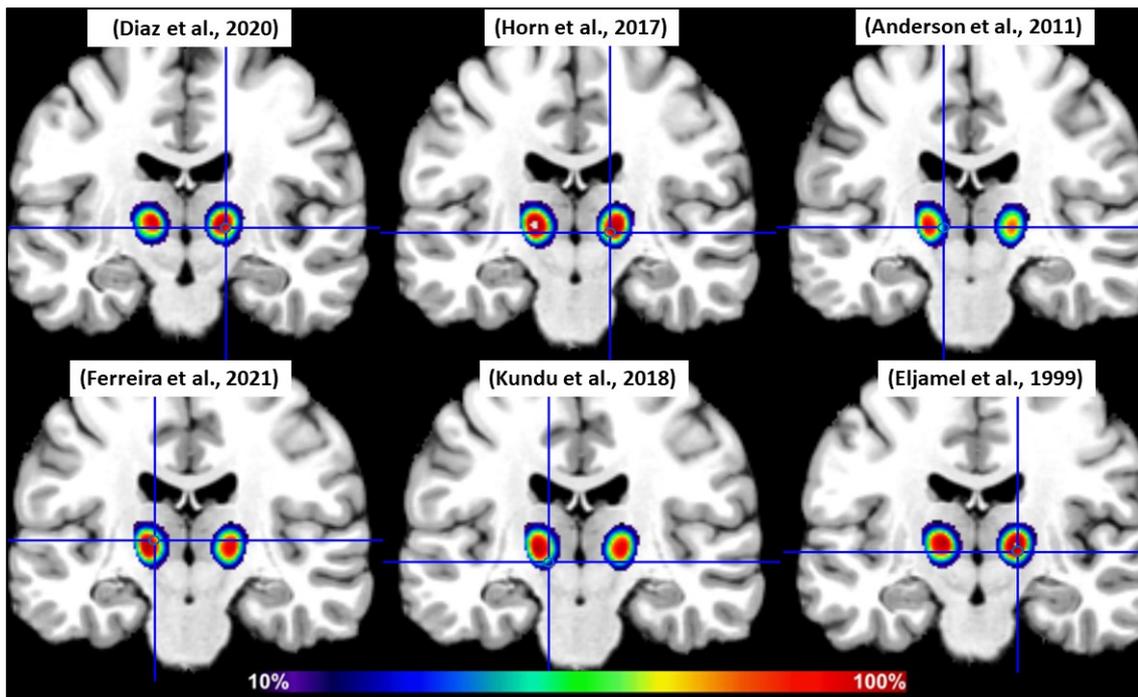


Abb. 15: Überlagerung der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte mit VIM-Koordinaten aus diversen klinischen Studien

Die Koordinaten aller Studien (siehe Fadenkreuze) liegen innerhalb der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte. Die Farbkodierung spiegelt den Überlappungsgrad wider: rot = maximale Überlagerung, blau = minimale Überlagerung. Visualisierung erfolgte mittels *MRICron* im Colin27-Referenzraum.

3.6 High-Resolution 3D-Modell des VIM

Der Datensatz der zytoarchitektonisch basierten VIM-Annotationen im *BigBrain2* wurde verwendet, um ein hochaufgelöstes dreidimensionales Modell des VIM zu generieren (siehe Kapitel 2.7). Nachdem der *Deep-Learning*-Algorithmus trainiert wurde das zytoarchitektonische Muster des VIM zu erkennen, erfolgten im nächsten Schritt *predictions* für diese spezifische Region auf allen Gehirnschnitten zwischen den manuell-annotierten Gehirnschnitten. Insgesamt wurde die VIM-Region auf 238 Gehirnschnitten in der linken Hemisphäre und auf 220 Gehirnschnitten in der rechten Hemisphäre vorhergesagt. Somit ergibt sich bei einer Schnittdicke von 20µm eine rostro-caudale Ausdehnung von 4,8mm für die linke und 4,4mm für die rechte Hemisphäre des *BigBrain2*. In Abbildung 16 werden die vom Algorithmus erstellten *predictions* beispielhaft für den anterioren, mittleren und posterioren Bereich des VIM dargestellt.

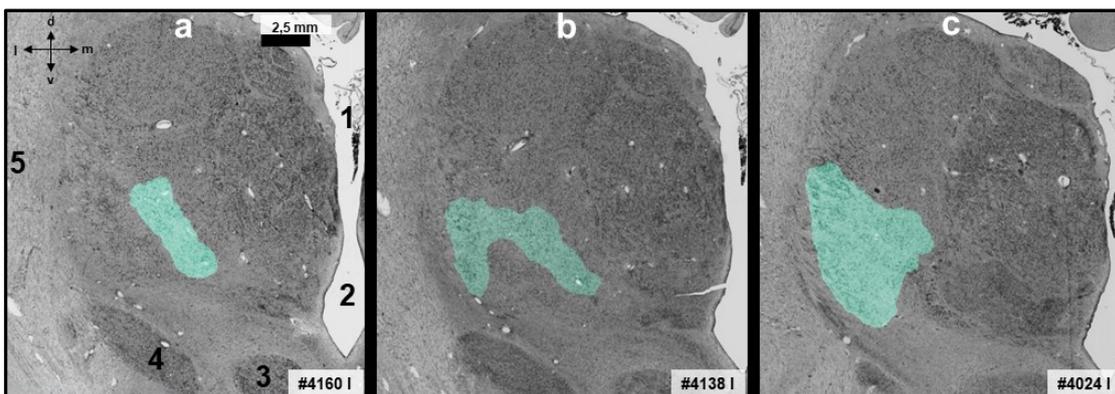


Abb. 16: Berechnete Ausdehnungen für den VIM auf Zwischenschnitten der linken Hemisphäre im *BigBrain2*

Repräsentative Gehirnschnitte: anterior (a), mitte (b) und posterior (c) im VIM, 1 = Seitenventrikel, 2 = dritter Ventrikel, 3 = Ncl. ruber, 4 = Ncl. subthalamicus, 5 = Capsula interna, # = Gehirnschnittnummer

Das rekonstruierte VIM-Modell beruht auf einer 20µm Auflösung und gibt Aufschluss über die dreidimensionale Form des Kerns (siehe Abbildung 17). Die Form des Kerns bleibt von anterior nach posterior nicht durchgehend konstant, sondern verändert sich. Während der VIM-Kern im anterioren Bereich eine schmale und längliche Form einnimmt, wird der Kern zur Mitte hin in seiner latero-medialen Ausrichtung breiter und zeigt eine allmähliche Verjüngung seiner Form nach posterior hin. Die Einbettung des VIM-Datensatzes im *BigBrain2* erfolgte bei einer Auflösung von 300 µm und zeigt die 3D Architektur des Kerns sowie seine räumliche Beziehung zu den Nachbarstrukturen (siehe Abbildung 18).

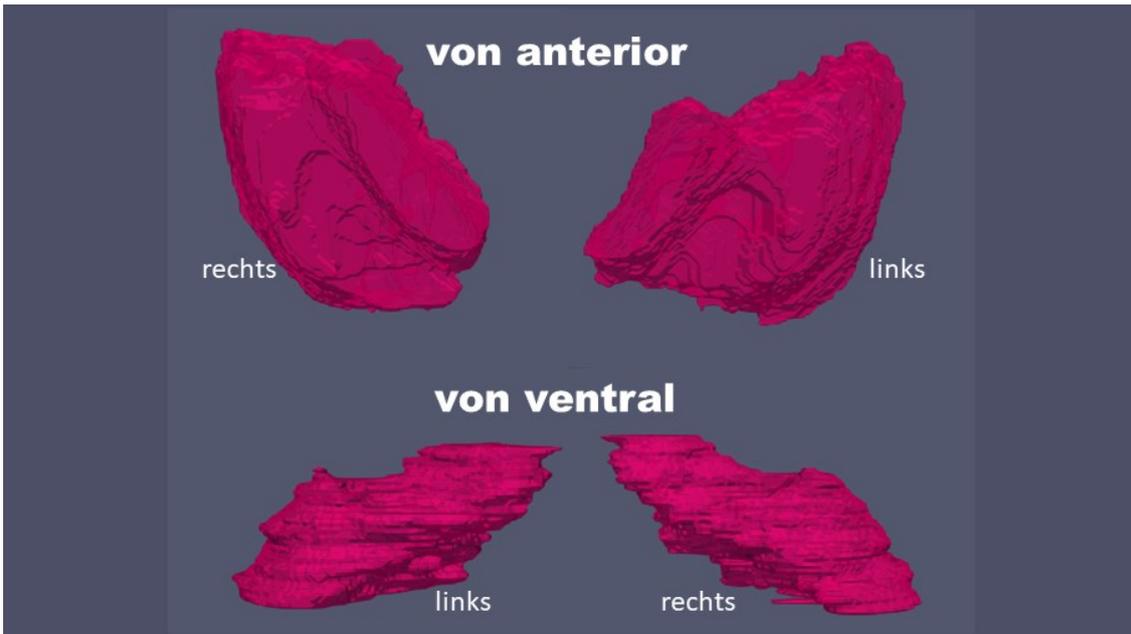


Abb. 17: 3D VIM-Modell in der Originalauflösung (20µm) aus zwei verschiedenen Ansichten
 Die Form des VIM bleibt von anterior nach posterior nicht konstant, sondern verändert sich. Während der Kern im anterioren Bereich sich eher schmal und länglich zeigt, wird er zur Mitte hin in seiner latero-medialen Ausrichtung breiter und zeigt eine allmähliche Verjüngung seiner Form nach posterior hin. Visualisierung erfolgte mittels *ParaView*.

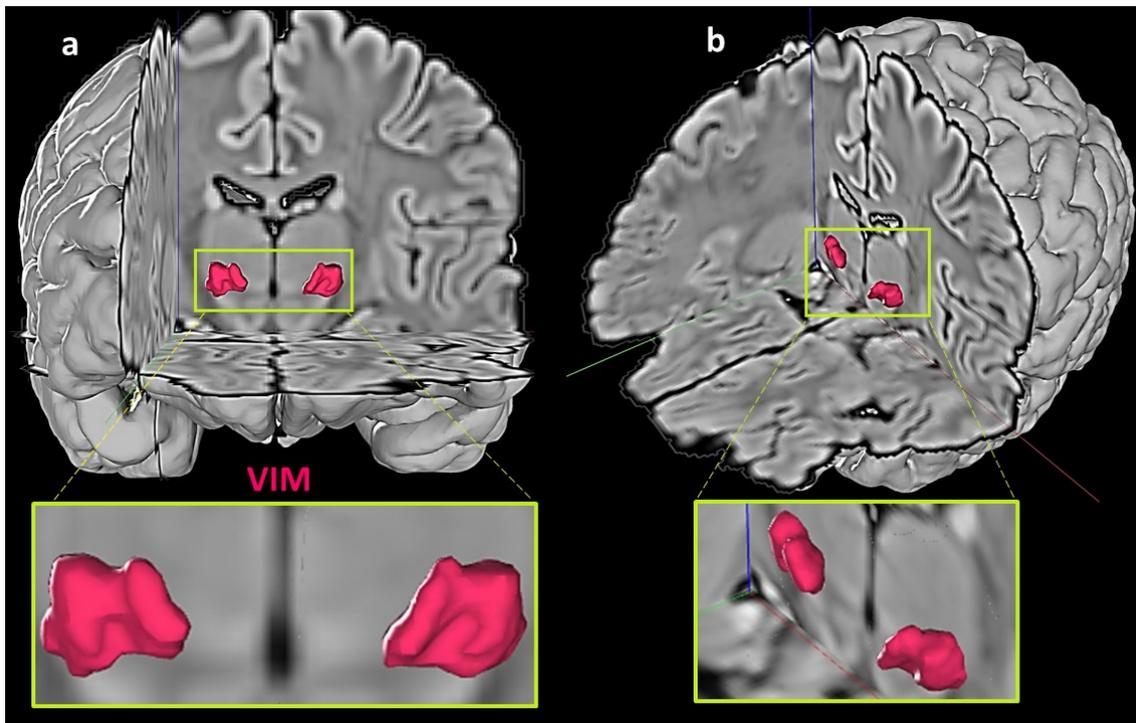


Abb. 18: 3D VIM-Oberfläche im rekonstruierten *BigBrain2* bei einer 300µm Auflösung
 VIM = Ncl. ventralis intermedius, **a** = Ansicht von anterior, **b** = Ansicht von dorso-lateral. Der VIM-Datensatz aus dem *BigBrain2* wurde als eine dreidimensionale Oberfläche im *BigBrain2* bei einer Auflösung von 300 µm registriert. Visualisierung erfolgte im *SectionTracer*.

4 Diskussion

4.1 Organisation des thalamischen VIM

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde der VIM strukturell in Bezug auf seine Zytoarchitektur in zehn bzw. elf (inkl. *BigBrain2*) verschiedenen humanen *post mortem* Gehirnen identifiziert, untersucht und seriell kartiert. Anschließend wurde die erste Zytoarchitektur-basierte Wahrscheinlichkeitskarte des VIM im stereotaktischen Raum mit Darstellung der interindividuellen Variabilität generiert. Zusätzlich wurde die strukturelle Stellung des VIM innerhalb des Thalamus in zehn *post mortem* Gehirnen anhand einer Texturanalyse näher untersucht, um eine verlässliche Aussage über die hierarchische Stellung dieses Kerns treffen zu können. Hierzu wurde erstmalig die Texturanalyse auf Gehirnschnitten als Methode für quantitative Analyse unterschiedlicher Gehirnregionen erfolgreich angewandt. Die Textur des VIM ließ sich auf den mikroskopisch hoch aufgelösten Gehirnschnitten in allen zehn *post mortem* Gehirnen eindeutig von der Textur des VLP- und VPL-Kernes unterscheiden (siehe Kapitel 3.2). Die strukturelle Unterscheidungsfähigkeit des VIM zum weiter caudal gelegenen lateralen Anteil des *Ncl. ventralis posterior* (VPL) und zum posterioren Anteil des *Ncl. ventralis lateralis* (VLP) ließ sich statistisch mit einer hohen Signifikanz ($p < .05$) unterstreichen. Somit zeigte VIM eine Alleinstellung in Bezug auf seine Textur und sollte demzufolge hinsichtlich der strukturellen Organisation als ein eigenständiger solider Kern und nicht - wie an manchen Stellen in der Literatur vorgeschlagen (siehe Kapitel 1.4) - als die posteriore Untereinheit des VL-Kerns (VLP) betrachtet werden. Aus den mikroskopischen Untersuchungen im Rahmen dieser Promotionsarbeit lässt sich ableiten, dass (1) VIM ein zytoarchitektonisch identifizierbarer Kern ist, 2) VIM strukturell als eine separate Struktur zwischen den Kerngruppen *Ncl. ventralis lateralis posterior* (VLP) und *Ncl. ventralis posterior lateralis* (VPL) betrachtet werden sollte. Abbildung 19 zeigt eine vereinfachte Darstellung des lateralen Kernkomplexes des Thalamus. In dieser Darstellung wurde die Information, dass VIM aufgrund seiner strukturellen Unterscheidbarkeit ein separater eigenständiger Kern ist, berücksichtigt.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist VIM in der neurochirurgischen Behandlung von Patienten mit medikamenten-resistenten Tremor eine evidenzbasiert effektive Zielstruktur (Kremer et al., 2021, Tsuboi et al., 2020, Saifee, 2019, Cury et al., 2017, Lozano, 2000, Koller et al., 2000, Klein et al., 2012, Gravbrot et al., 2020b). Denn eine Stimulation oder Läsion dieser anatomischen Struktur führt zu einer Linderung des Tremors und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Klein et al., 2012). Somit gibt es einen experimentellen Nachweis für die Sonderstellung des VIM und ein umfassendes Wissen über diesen Kern ist für die Klinik von besonderer Relevanz. Aufgrund der Existenz unterschiedlicher Nomenklatur-Konzepte für den humanen Thalamus (siehe Kapitel 1.2), fehlte in der Vergangenheit jedoch ein eindeutiges Verständnis über die strukturelle Stellung des VIM innerhalb des Thalamus (Serra et al., 2019, Krack et al., 2002a, Tasker and Kiss, 1995). Die Ergebnisse aus dieser Arbeit über den VIM führen zu einem besseren Verständnis über diesen Kern in Bezug auf seine Lokalisation, anatomische Ausdehnung, 3D-Architektur und Hierarchie.

In der Literatur wird der VIM häufig dem motorischen Thalamus zugeordnet. Der motorische Thalamus ist das thalamische Territorium, welches durch projizierende Bahnen zum einen mit subkortikalen motorischen Strukturen wie Basalganglien, Kleinhirnkernen und zum anderen mit kortikalen motorischen Arealen wie primär motorischen Kortex, prämotorischen Kortex sowie supplementär-motorischen Kortex vernetzt ist (Hamani et al., 2006a, Sakai, 2013, Parras et al., 2021). Während der motorische Thalamus mit der Bewegung assoziiert wird, wird der sensorische Thalamus mit der Wahrnehmung in Zusammenhang gebracht.

Aus den in dieser Promotionsarbeit erfolgten Untersuchungen kann keine Aussage über die funktionelle Organisation bzw. Zugehörigkeit des VIM zum motorischen oder sensorischen Thalamus getroffen werden. Der VIM erhält jedoch vorwiegend zerebelläre Afferenzen (Krack et al., 2002a, Hamani et al., 2006a, Al-Fatly et al., 2019, Macchi and Jones, 1997) und sendet Efferenzen an den primär motorischen Kortex, prämotorischen Kortex und zum geringen Anteil an den supplementär-motorischen Kortex (Zhang et al., 2016, Yamada et al., 2010, Gibson et al., 2016, Klein et al., 2012). Der VIM spielt somit eine wichtige

Rolle im zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk als eine wichtige Zwischenstation für die im Cerebellum entspringenden Fasern auf dem Weg zum motorischen Kortex (Yamada et al., 2010, Al-Fatly et al., 2019, Sammartino et al., 2016, Páez-Nova et al., 2022). Interessanterweise konnten in diversen Studien die Präsenz von kinästhetischen Neuronen im VIM beobachtet werden, die vorwiegend auf passive Bewegungen der kontralateralen Gelenke, Muskelsehnen und der Unterhautgewebe respondieren (Parras et al., 2021, Lee et al., 2003, Kiss et al., 2003, King et al., 2017, Tasker and Kiss, 1995, Molnar et al., 2005). Bei Patienten mit Tremor konnte zudem beobachtet werden, dass einige kinästhetische Neuronen rhythmische Burstaktivitäten synchron zum kontralateralen peripheren Tremor zeigten und deswegen auch als sogenannte „Tremorzellen“ bezeichnet werden (Parras et al., 2021, Ohye et al., 1974, Ohye et al., 1976, Lozano, 2000, Hamani et al., 2006a, Ohye et al., 1993b, Brodkey et al., 2004). Die Erkenntnis, dass eine Stimulation oder Läsion des VIM zu einer Linderung des Tremors führt, verdeutlicht die wichtige Rolle dieses thalamischen Kerns hinsichtlich der Generation und Modulation des Tremors (Hallett, 2014, Narabayashi and Ohye, 1980, Narabayashi, 1989, Deuschl et al., 2011, Elias et al., 2016) und unterstreicht somit seine Involvierung in den Prozessen der Bewegungskontrolle. Aufgrund seiner kinästhetischen Eigenschaft, die streng genommen zur Tiefensensibilität (sensorische Wahrnehmung) gehört, kann der VIM jedoch auch zur sensorischen Einheit des Thalamus zugeordnet werden. Mutmaßlich ist VIM eine senso-motorische Integratorregion, in der für die Bewegungsausführung und -kontrolle relevante sensorische Sinnesinformationen bzw. Empfindungen, die an Bewegung gekoppelt sind, weiterverarbeitet und folglich zum motorischen Kortex weitergeleitet werden.

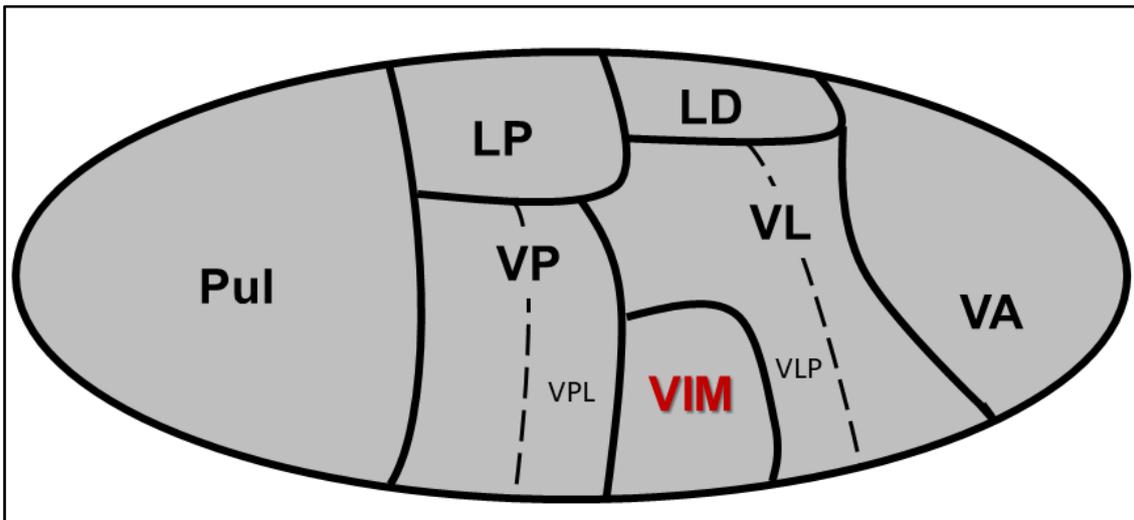


Abb. 19: Thalamus-Gliederung mit Berücksichtigung des VIM

Es handelt sich bei dieser Darstellung um ein vereinfachtes Schema, welches die Gliederung des lateralen Kernkomplexes des Thalamus mit Berücksichtigung des VIM zeigt. Die Ergebnisse dieser Arbeit (siehe Kapitel 3.2) verdeutlichen, dass VIM strukturell gesehen als ein separater solider Kern betrachtet werden sollte, welcher zwischen den Kernen VPL und VLP lokalisiert ist. **Pul** = Pulvinar, **LP** = Ncl. lateralis posterior, **LD** = Ncl. lateralis dorsalis, **VP** = Ncl. ventralis posterior, **VPL** = Ncl. ventralis posterior lateralis, **VL** = Ncl. ventralis lateralis, **VLP** = Ncl. ventralis lateralis posterior, **VA** = Ncl. ventralis anterior

4.2 Klinische und neurowissenschaftliche Relevanz

Da eine möglichst exakte Lokalisation des kleinen VIM Kerns (Gravbrot et al., 2020b, Abosch et al., 2010b) mittels heutiger gängiger Bildgebungsverfahren (CT, MRT) kaum möglich (Parras et al., 2021, Páez-Nova et al., 2022, Gravbrot et al., 2020a), jedoch für ein erfolgreiches klinisches Resultat enorm wichtig ist, (Ferreira et al., 2021, Papavassiliou et al., 2004, King et al., 2017, Kremer et al., 2021, Blond et al., 1992), besteht die Notwendigkeit der Entwicklung variabilitätstreuer Methoden bzw. ergänzender Verfahren für den Prozess der VIM-Lokalisation. Die in dieser Arbeit generierte VIM-Wahrscheinlichkeitskarte mit einer räumlichen Auflösung von 1mm beruht auf die zytoarchitektonische Kartierung, wobei die zytoarchitektonischen Grenzen für den VIM und seine Form mit denen von Hassler im Schaltenbrand-Wahren Atlas vergleichbar waren. Die Farbcodierung dieser Karte gibt Aufschluss auf die Lokalisationswahrscheinlichkeit des VIM und illustriert die interindividuelle Variabilität für das Vorhandensein dieses Kerns. Somit ist diese Wahrscheinlichkeitskarte ein variabilitätstreu ergänzendes Verfahren für den Prozess der VIM-Zielpunktbestimmung und könnte eine möglichst präzise

Lokalisation fördern, wodurch das Auftreten von unerwünschten sensorischen oder motorischen Nebenwirkungen wie Parästhesie, Dysarthrie oder Gangstörungen verhindert werden kann. Diese werden nämlich durch eine versehentliche Stimulation bzw. Läsion benachbarter Areale ausgelöst (Ohye et al., 1976, Benabid et al., 1996a, Blond et al., 1992). Eine häufige unerwünschte Nebenwirkung ist die Parästhesie, die durch eine unangemessene Stimulation von Neuronen im somatosensorischen Relaiskern *Ncl. ventralis posterior* (VP) (entspricht *Ncl. ventro-caudalis* (VC) nach Hassler) ausgelöst wird, welcher unmittelbar caudal des VIM liegt (Hamani et al., 2006a, Lozano, 2000, Tasker and Kiss, 1995, Gibson et al., 2016, Morrison et al., 2021).

Die hier erarbeitete VIM-Wahrscheinlichkeitskarte wird nach der Publikation der Arbeit in den *JulichBrainAtlas* mitaufgenommen und veröffentlicht (<https://julich-brain-atlas.de/atlas>). Hierbei handelt es sich um den ersten humanen 3D Atlas, der die Variabilität verschiedener Gehirnstrukturen in mikroskopischer Auflösung repräsentiert (Amunts et al., 2020). Dieser kann sowohl in der klinischen Behandlung als auch in der Neurowissenschaft zum Zwecke der VIM-Lokalisation und Interpretation verwendet werden.

Durch eine zukünftige Implementierung der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte in geeignete klinische Software-Tools wie beispielsweise „*Lead-DBS*“ (Horn and Kühn, 2015), könnte diese Karte im Rahmen der neurochirurgischen Therapie bei der VIM-Lokalisation behilflich sein, indem sie zum einen die präoperative VIM-Trajektorienplanung bzw. die intraoperative Verifizierung der Elektrodenposition und zum anderen das postoperative Monitoring zur Kontrolle der Elektrodenposition unterstützt. Idealerweise kann durch den Einsatz der variabilitätstreuen VIM-Wahrscheinlichkeitskarte der Aufwand und die Dauer der atlas-basierten Trajektorienplanung (indirekte Methode) komprimiert werden. Intraoperativ könnte die Anzahl der elektrophysiologischen Tests und somit womöglich die Operationsdauer reduziert werden. Mittels einer geeigneten Anwendung der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte könnte eine effizientere präoperative Planung erzielt, die Behandlungssicherheit erhöht sowie die Vorbereitungs- und Operationszeit gekürzt werden. Des Weiteren kann die Karte dabei helfen, Ergebnisse von VIM-Bildgebungsstudien genauer zu interpretieren.

4.3 Methodische Einschränkungen

Es ist eine methodische Einschränkung, dass die VIM-Wahrscheinlichkeitskarte im MNI-Referenzraum mit einer räumlichen Auflösung von 1mm keine hohe Genauigkeit widerspiegeln kann. Denn es handelt sich bei dem VIM um einen relativ kleinen Kern und demzufolge um eine relativ kleine Wahrscheinlichkeitskarte, weshalb die vorübergehende zweigeteilte bzw. zweizipfelige Form des VIM auf der Karte nicht mehr zu erkennen ist. Aus dem Grund wurde zusätzlich im *BigBrain2* untersucht und kartiert, da dieses Gehirn eine höhere Auflösung (20 μm) besitzt und somit eine Rekonstruktion des VIM in diesem Gehirn eine höhere Genauigkeit reflektiert. Eine weitere methodische Einschränkung ist die, dass die zytoarchitektonischen Grenzen des VIM zunächst lediglich aufgrund qualitativer zytoarchitektonischer Analysen festgelegt wurden. Anders als bei der Abgrenzung zytoarchitektonischer Grenzen im Kortex, bei der zur Abgrenzung quantitative Analysen eingebunden werden (Identifizierung signifikanter Änderungen im laminären Muster mittels statistischer Werkzeuge und Bildanalyse), wurden in dieser Arbeit die Grenzen klassisch histologisch festgelegt. Dabei besteht jedoch die Gefahr der Subjektivierung. Um dieses Phänomen auszuschließen, erfolgte im Anschluss der zytoarchitektonischen Kartierung die Objektivierung der Ergebnisse mittels zwei verschiedener Ansätze: a) Einerseits wurde die Texturanalyse in den zehn *post mortem* Gehirnen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der VIM tatsächlich ein eigener Kern ist (*post hoc* Tests, siehe Kapitel 2.3) und b) andererseits erfolgte die Finalisierung der festgelegten Kerngrenzen nach einer Bestätigung der Kerngrenzen mittels eines Vier-Augen-Prinzips. Hierbei wurden drei erfahrene Anatomen in die Verifizierung der Grenzen miteinbezogen. Eine dritte methodische Einschränkung ist die, dass aus den in dieser Arbeit erfolgten Untersuchungen keine Aussage über die funktionelle Organisation bzw. Zuordnung des VIM abgeleitet werden kann. Dazu müssten ergänzende klinische neurophysiologische Untersuchungen durchgeführt werden. Zukünftige Forschungen zu der funktionellen Organisation des VIM wären sicherlich hilfreich, um eine prägnante und unzweifelhafte Aussage bezüglich der funktionellen Zugehörigkeit treffen zu können.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die in dieser Arbeit für den thalamischen Kern *Nucleus ventralis intermedius* generierten Wahrscheinlichkeitskarte, die die interindividuelle Variabilität zwischen zehn verschiedenen humanen *post mortem* Gehirnen erfasst, zeigen ein breites Anwendungsspektrum in der Zukunft: Sie können (1) bei der neurochirurgischen Behandlung (prä-, intra- und postoperativ) von Patienten mit schwerem Tremor, (2) in der Neurowissenschaft für zukünftige Forschungen am thalamischen VIM, (3) bei der Interpretation von Studienergebnissen zu VIM oder (4) für die Entwicklung mathematischer Modelle zur Unterstützung von Untersuchungsmethoden, eingesetzt werden. Weitere Studien zur VIM-Stimulation mit Anwendung der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte könnten neues Wissen bezüglich der Elektrodenposition, Stimulationsintensität, Nebenwirkungen und der klinischen Wirksamkeit schaffen. Hierzu können die Daten aus bereits publizierten Studien und/oder klinik-internen Patientenfällen genutzt werden. In dieser Promotionsarbeit wurden aus sechs verschiedenen Studien stereotaktische Koordinaten von VIM mit der generierten Wahrscheinlichkeitskarte im MNI-Raum abgeglichen. Jedoch wären zukünftige Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an VIM-Koordinaten aus der Literatur bzw. aus dem klinischen Datenpool empfehlenswert, um eine aussagekräftige Evaluation der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte durchführen zu können. Dabei wäre es durchaus interessant zu untersuchen, ob es mehr Nebenwirkungen oder unterschiedliche Stimulationsintensitäten gab, wenn die Elektrodenposition nicht mitten im VIM-*p-map* liegt. Dieser Zusammenhang wäre gerade im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen klinisch relevant.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

ABOSCH, A., YACOUB, E., UGURBIL, K. & HAREL, N. 2010a. An assessment of current brain targets for deep brain stimulation surgery with susceptibility-weighted imaging at 7 tesla. *Neurosurgery*, 67, 1745-56; discussion 1756.

AKRAM, H., DAYAL, V., MAHLKNECHT, P., GEORGIEV, D., HYAM, J., FOLTYNIE, T., LIMOUSIN, P., DE VITA, E., JAHANSHAHI, M., ASHBURNER, J., BEHRENS, T., HARIZ, M. & ZRINZO, L. 2018. Connectivity derived thalamic segmentation in deep brain stimulation for tremor. *Neuroimage Clin*, 18, 130-142.

AL-FATLY, B., EWERT, S., KÜBLER, D., KRONEBERG, D., HORN, A. & KÜHN, A. A. 2019. Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor. *Brain*, 142, 3086-3098.

ALAMINOS-BOUZA, A. 2014. Imaging, Stereotactic Space and Targeting. Alaúde Editorial.

AMUNTS, K., HAWRYLYCZ, M. J., VAN ESSEN, D. C., VAN HORN, J. D., HAREL, N., POLINE, J. B., DE MARTINO, F., BJAALIE, J. G., DEHAENE-LAMBERTZ, G., DEHAENE, S., VALDES-SOSA, P., THIRION, B., ZILLES, K., HILL, S. L., ABRAMS, M. B., TASS, P. A., VANDUFFEL, W., EVANS, A. C. & EICKHOFF, S. B. 2014. Interoperable atlases of the human brain. *Neuroimage*, 99, 525-32.

AMUNTS, K., KEDO, O., KINDLER, M., PIEPERHOFF, P., MOHLBERG, H., SHAH, N., HABEL, U., SCHNEIDER, F. & ZILLES, K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anatomy and embryology*, 210, 343-352.

AMUNTS, K., LEPAGE, C., BORGEAT, L., MOHLBERG, H., DICKSCHEID, T., ROUSSEAU, M., BLUDAU, S., BAZIN, P. L., LEWIS, L. B., OROS-PEUSQUENS, A. M., SHAH, N. J., LIPPERT, T., ZILLES, K. & EVANS, A. C. 2013. BigBrain: an ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science*, 340, 1472-5.

AMUNTS, K., MALIKOVIC, A., MOHLBERG, H., SCHORMANN, T. & ZILLES, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—where and how variable? *Neuroimage*, 11, 66-84.

AMUNTS, K., MOHLBERG, H., BLUDAU, S. & ZILLES, K. 2020. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369, 988-992.

AMUNTS, K., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex—more than localization. *Neuroimage*, 37, 1061-5; discussion 1066-8.

AMUNTS, K., WEISS, P. H., MOHLBERG, H., PIEPERHOFF, P., EICKHOFF, S., GURD, J. M., MARSHALL, J. C., SHAH, N. J., FINK, G. R. & ZILLES, K. 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space—the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage*, 22, 42-56.

ANDERSON, J. S., DHATT, H. S., FERGUSON, M. A., LOPEZ-LARSON, M., SCHROCK, L. E., HOUSE, P. A. & YURGELUN-TODD, D. 2011. Functional connectivity targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, 1963-8.

ANDREWS, J. & WATKINS, E. 1969. *A Stereotaxic Atlas of the Human Thalamus and Adjacent Structures: A Variability Study*, Williams & Wilkins.

ASANUMA, C., THACH, W. & JONES, E. 1983. Cytoarchitectonic delineation of the ventral lateral thalamic region in the monkey. *Brain Research Reviews*, 5, 219-235.

ATEŞ, C., KAYMAZ, Ö., KALE, H. E. & TEKINDAL, M. A. 2019. Comparison of Test Statistics of Nonnormal and Unbalanced Samples for Multivariate Analysis of Variance in terms of Type-I Error Rates. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2019, 2173638.

BATTISTELLA, G., NAJDENOVSKA, E., MAEDER, P., GHAZALEH, N., DADUCCI, A., THIRAN, J. P., JACQUEMONT, S., TULEASCA, C., LEVIVIER, M., BACH CUADRA, M. & FORNARI, E. 2017. Robust thalamic nuclei segmentation method based on local diffusion magnetic resonance properties. *Brain Struct Funct*, 222, 2203-2216.

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., THOMPSON, A. J., BRADY, J. M. & MATTHEWS, P. M. 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*, 6, 750-7.

BENABID, A.-L., POLLAK, P., LOUVEAU, A., HENRY, S. & DE ROUGEMONT, J. 1987. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 50, 344-346.

BENABID, A., POLLAK, P., SEIGNEURET, E., HOFFMANN, D., GAY, E. & PERRET, J. 1993. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 10*. Springer.

BENABID, A. L., KOUDSIE, A., BENAZZOUZ, A., LE BAS, J. F. & POLLAK, P. 2002. Imaging of subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17, S123-S129.

BENABID, A. L., POLLAK, P., GAO, D., HOFFMANN, D., LIMOUSIN, P., GAY, E., PAYEN, I. & BENAZZOUZ, A. 1996a. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, 84, 203-14.

BENABID, A. L., POLLAK, P., GERVASON, C., HOFFMANN, D., GAO, D. M., HOMMEL, M., PERRET, J. E. & DE ROUGEMONT, J. 1991. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337, 403-406.

BHAGAT, P., CHOUDHARY, P. & SINGH, K. M. 2019. A comparative study for brain tumor detection in MRI images using texture features. *Sensors for Health Monitoring*. Elsevier.

BHARGAVA, D., VYAS, S. & BANSAL, A. 2020. Comparative analysis of classification techniques for brain magnetic resonance imaging images. *Advances in Computational Techniques for Biomedical Image Analysis*. Elsevier.

BLOMSTEDT, P., HARIZ, G.-M., HARIZ, M. I. & KOSKINEN, L.-O. 2007. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *British journal of neurosurgery*, 21, 504-509.

- BLOND, S., CAPARROS-LEFEBVRE, D., PARKER, F., ASSAKER, R., PETIT, H., GUIEU, J. D. & CHRISTIAENS, J. L. 1992. Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg*, 77, 62-8.
- BLUDAU, S., EICKHOFF, S. B., MOHLBERG, H., CASPERS, S., LAIRD, A. R., FOX, P. T., SCHLEICHER, A., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*, 93, 260-275.
- BOSTAN, A. C. & STRICK, P. L. 2018. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci*, 19, 338-350.
- BRANDSTETTER, A., BOLAKHRIF, N., SCHIFFER, C., DICKSCHEID, T., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. Deep Learning-Supported Cytoarchitectonic Mapping of the Human Lateral Geniculate Body in the BigBrain. International Workshop on Brain-Inspired Computing, 2019. Springer, Cham, 22-32.
- BRO, R. & SMILDE, A. K. 2014. Principal component analysis. *Analytical methods*, 6, 2812-2831.
- BRODKEY, J. A., TASKER, R. R., HAMANI, C., MCANDREWS, M. P., DOSTROVSKY, J. O. & LOZANO, A. M. 2004. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg*, 101, 43-7.
- BRUNO, F., CATALUCCI, A., VARRASSI, M., ARRIGONI, F., SUCAPANE, P., CERONE, D., PISTOIA, F., TORLONE, S., TOMMASINO, E. & DE SANTIS, L. 2021. Comparative evaluation of tractography-based direct targeting and atlas-based indirect targeting of the ventral intermediate (Vim) nucleus in MRgFUS thalamotomy. *Scientific Reports*, 11, 1-9.
- CALABRESE, E., HICKEY, P., HULETTE, C., ZHANG, J., PARENTE, B., LAD, S. P. & JOHNSON, G. A. 2015. Postmortem diffusion MRI of the human brainstem and thalamus for deep brain stimulator electrode localization. *Hum Brain Mapp*, 36, 3167-78.
- CEBALLOS-BAUMANN, A. 2020. Essenzieller Tremor. *Klinische Neurologie*. Springer.
- CHAKRAVARTY, M. M., BERTRAND, G., HODGE, C. P., SADIKOT, A. F. & COLLINS, D. L. 2006. The creation of a brain atlas for image guided neurosurgery using serial histological data. *Neuroimage*, 30, 359-76.
- COLLINS, D. L., NEELIN, P., PETERS, T. M. & EVANS, A. C. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, 18, 192-205.
- CURY, R. G., FRAIX, V., CASTRIOTO, A., FERNÁNDEZ, M. A. P., KRACK, P., CHABARDES, S., SEIGNEURET, E., ALHO, E. J. L., BENABID, A.-L. & MORO, E. 2017. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*, 89, 1416-1423.
- D'HAESE, P.-F., PALLAVARAM, S., KAO, C., NEIMAT, J. S., KONRAD, P. E. & DAWANT, B. M. 2013. Effect of data normalization on the creation of neuro-probabilistic atlases. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 91, 148-152.
- DALLAPIAZZA, R. F., LEE, D. J., DE VLOO, P., FOMENKO, A., HAMANI, C., HODAIE, M., KALIA, S. K., FASANO, A. & LOZANO, A. M. 2019a. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 474-482.

- DEISTUNG, A., SCHÄFER, A., SCHWESER, F., BIEDERMANN, U., TURNER, R. & REICHENBACH, J. R. 2013. Toward in vivo histology: a comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage*, 65, 299-314.
- DEUSCHL, G., RAETHJEN, J., HELLRIEGEL, H. & ELBLE, R. 2011. Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology*, 10, 148-161.
- DEWULF, A. 1971. *Anatomy of the normal human thalamus: topometry and standardized nomenclature*, Elsevier.
- DIAZ, A., CAJIGAS, I., CORDEIRO, J. G., MAHAVADI, A., SUR, S., DI LUCA, D. G., SHPINER, D. S., LUCA, C. C. & JAGID, J. R. 2020. Individualized Anatomy-Based Targeting for VIM-cZI DBS in Essential Tremor. *World Neurosurg*, 140, e225-e233.
- DING, S. L., ROYALL, J. J., SUNKIN, S. M., NG, L., FACER, B. A., LESNAR, P., GUILLOZET-BONGAARTS, A., MCMURRAY, B., SZAFER, A. & DOLBEARE, T. A. 2016. Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain. *Journal of Comparative Neurology*, 524, 3127-3481.
- ELIAS, W. J., LIPSMAN, N., ONDO, W. G., GHANOUNI, P., KIM, Y. G., LEE, W., SCHWARTZ, M., HYNYNEN, K., LOZANO, A. M. & SHAH, B. B. 2016. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *New England Journal of Medicine*, 375, 730-739.
- ELJAMEL, M. S., FORSTER, A., TULLEY, M. & MATTHEWS, K. 1999. Staged functional neurosurgery using image fusion: electronic atlas and microelectrode recording at Dundee. *Stereotact Funct Neurosurg*, 73, 140-2.
- EVANS, A. C., JANKE, A. L., COLLINS, D. L. & BAILLET, S. 2012. Brain templates and atlases. *Neuroimage*, 62, 911-22.
- EVANS, A. C., MARRETT, S., NEELIN, P., COLLINS, L., WORSLEY, K., DAI, W., MILOT, S., MEYER, E. & BUB, D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*, 1, 43-53.
- FAHMI, A., SUBIANTO, H., NUGRAHA, P., HAMDAN, M., AL FAUZI, A., SENSUSIATI, A. D., UTOMO, B., SARNO, R., TURCHAN, A., MACFOED, M. H., TAIRA, T., BAJAMAL, A. H. & N 2020. Vim line technique thalamotomy for Parkinson tremor: Case series. *Int J Surg Case Rep*, 77, 573-575.
- FAN, Y., NICKERSON, L. D., LI, H., MA, Y., LYU, B., MIAO, X., ZHUO, Y., GE, J., ZOU, Q. & GAO, J. H. 2015. Functional Connectivity-Based Parcellation of the Thalamus: An Unsupervised Clustering Method and Its Validity Investigation. *Brain Connect*, 5, 620-30.
- FANG, W., CHEN, H., WANG, H., ZHANG, H., PUNEET, M., LIU, M., LV, F., LUO, T., CHENG, O., WANG, X. & LU, X. 2016. Essential tremor is associated with disruption of functional connectivity in the ventral intermediate Nucleus--Motor Cortex--Cerebellum circuit. *Hum Brain Mapp*, 37, 165-78.
- FENOY, A. J. & SCHIESS, M. C. 2018. Comparison of tractography-assisted to atlas-based targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *Mov Disord*, 33, 1895-1901.

- FERREIRA, F., AKRAM, H., ASHBURNER, J., ZRINZO, L., ZHANG, H. & LAMBERT, C. 2021. Ventralis intermedius nucleus anatomical variability assessment by MRI structural connectivity. *Neuroimage*, 238, 118231.
- FISH, L. J. 1988. Why multivariate methods are usually vital. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 21, 130-137.
- FRIEDEMANN, M. 1911. *Die Cytoarchitektonik des Zwischenhirns der Cercopitheken mit besonderer Berücksichtigung des Thalamus opticus*, JA Barth.
- GIBSON, W. S., JO, H. J., TESTINI, P., CHO, S., FELMLEE, J. P., WELKER, K. M., KLASSEN, B. T., MIN, H. K. & LEE, K. H. 2016. Functional correlates of the therapeutic and adverse effects evoked by thalamic stimulation for essential tremor. *Brain*, 139, 2198-210.
- GILMOUR, G. S., MARTINO, D., HUNKA, K., LAWRENCE, P., KISS, Z. H. T. & BRUNO, V. 2021. Response to Thalamic Ventralis Intermedius Nucleus Deep Brain Stimulation in Essential Tremor vs. Essential Tremor-Plus. *Frontiers in Neurology*, 12.
- GÖVERT, F., BECKTEPE, J. & DEUSCHL, G. 2018. Die neue Tremorklassifikation der International Parkinson and Movement Disorder Society. *Der Nervenarzt*, 89, 376-385.
- GRAVBROT, N., BURKET, A., SARANATHAN, M. & KASOFF, W. S. 2020a. Asleep Deep Brain Stimulation of the Nucleus Ventralis Intermedius for Essential Tremor Using Indirect Targeting and Interventional Magnetic Resonance Imaging: Single-Institution Case Series. *Mov Disord Clin Pract*, 7, 521-530.
- GRAVBROT, N., SARANATHAN, M., POURATIAN, N. & KASOFF, W. S. 2020b. Advanced Imaging and Direct Targeting of the Motor Thalamus and Dentato-Rubro-Thalamic Tract for Tremor: A Systematic Review. *Stereotact Funct Neurosurg*, 98, 220-240.
- HALLETT, M. 2014. Tremor: pathophysiology. *Parkinsonism & related disorders*, 20, S118-S122.
- HAMANI, C., DOSTROVSKY, J. O. & LOZANO, A. M. 2006a. The motor thalamus in neurosurgery. *Neurosurgery*, 58, 146-158.
- HARALICK, R. M., SHANMUGAM, K. & DINSTEN, I. H. 1973. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*, 610-621.
- HARIZ, M. I., SHAMSGOVARA, P., JOHANSSON, F., HARIZ, G. & FODSTAD, H. 1999. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg*, 72, 208-18.
- HASSLER, R. 1959. Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain. *Anatomy of the thalamus*, 1, 230-290.
- HASSLER, R. & RIECHERT, T. 1954. Indications and localization of stereotactic brain operations. *Der Nervenarzt*, 25, 441-447.
- HELMICH, R. C., TONI, I., DEUSCHL, G. & BLOEM, B. R. 2013. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13, 378.

- HIRAI, T. & JONES, E. 1989. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Research Reviews*, 14, 1-34.
- HIRAI, T. & JONES, E. G. 1993. Comparative anatomical study of ventrolateral thalamic mass in humans and monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg*, 60, 6-16.
- HOLMES, C. J., HOGE, R., COLLINS, L., WOODS, R., TOGA, A. W. & EVANS, A. C. 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *Journal of computer assisted tomography*, 22, 324-333.
- HÖMKE, L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numerical linear algebra with applications*, 13, 215-229.
- HORN, A. & KÜHN, A. A. 2015. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *Neuroimage*, 107, 127-135.
- HORN, A., KÜHN, A. A., MERKL, A., SHIH, L., ALTERMAN, R. & FOX, M. 2017. Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space. *Neuroimage*, 150, 395-404.
- HORN, A., LI, N., DEMBEK, T. A., KAPPEL, A., BOULAY, C., EWERT, S., TIETZE, A., HUSCH, A., PERERA, T. & NEUMANN, W.-J. 2019. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage*, 184, 293-316.
- HUA, S. E. & LENZ, F. A. 2005. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *Journal of neurophysiology*, 93, 117-127.
- HUBERTY, C. J. & OLEJNIK, S. 2006. *Applied MANOVA and discriminant analysis*, John Wiley & Sons.
- IGLESIAS, J. E., INSAUSTI, R., LERMA-USABIAGA, G., BOCCHETTA, M., VAN LEEMPUT, K., GREVE, D. N., VAN DER KOUWE, A., FISCHL, B., CABALLERO-GAUDES, C. & PAZ-ALONSO, P. M. 2018. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage*, 183, 314-326.
- ILINSKY, I., HORN, A., PAUL-GILLOTEAUX, P., GRESSENS, P., VERNEY, C. & KULTAS-ILINSKY, K. 2018. Human Motor Thalamus Reconstructed in 3D from Continuous Sagittal Sections with Identified Subcortical Afferent Territories. *eNeuro*, 5.
- ILINSKY, I. & KULTAS-ILINSKY, K. 1987. Sagittal cytoarchitectonic maps of the Macaca mulatta thalamus with a revised nomenclature of the motor-related nuclei validated by observations on their connectivity. *Journal of Comparative Neurology*, 262, 331-364.
- JANA, S., PAREKH, R. & SARKAR, B. 2021. A semi-supervised approach for automatic detection and segmentation of optic disc from retinal fundus image. *Handbook of Computational Intelligence in Biomedical Engineering and Healthcare*. Elsevier.
- JOHNSON, N. L. 1949. Systems of frequency curves generated by methods of translation. *Biometrika*, 36, 149-176.
- JOLLIFFE, I. 2005. Principal component analysis. *Encyclopedia of statistics in behavioral science*.

- JONES, E. 1990a. Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 54, 1-20.
- JONES, E. 1997. A description of the human thalamus. *Thalamus*, 2, 425-499.
- JONES, E. G. 1990b. Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotact Funct Neurosurg*, 54-55, 1-20.
- JONES, E. G. 2012. *The thalamus*, Springer Science & Business Media.
- JORGE, J., GRETSCH, F., NAJDENOVSKA, E., TULEASCA, C., LEVIVIER, M., MAEDER, P., GALLICHAN, D., MARQUES, J. P. & BACH CUADRA, M. 2020. Improved susceptibility-weighted imaging for high contrast and resolution thalamic nuclei mapping at 7T. *Magn Reson Med*, 84, 1218-1234.
- KIM, Y.-T. 1997. Contrast enhancement using brightness preserving bi-histogram equalization. *IEEE transactions on Consumer Electronics*, 43, 1-8.
- KING, N. K. K., KRISHNA, V., BASHA, D., ELIAS, G., SAMMARTINO, F., HODAEI, M., LOZANO, A. M. & HUTCHISON, W. D. 2017. Microelectrode recording findings within the tractography-defined ventral intermediate nucleus. *Journal of Neurosurgery*, 126, 1669-1675.
- KISS, Z., DAVIS, K., TASKER, R., LOZANO, A., HU, B. & DOSTROVSKY, J. 2003. Kinaesthetic neurons in thalamus of humans with and without tremor. *Experimental brain research*, 150, 85-94.
- KIWITZ, K., BRANDSTETTER, A., SCHIFFER, C., BLUDAU, S., MOHLBERG, H., OMIDYEGANEH, M., MASSICOTTE, P. & AMUNTS, K. 2022. Cytoarchitectonic Maps of the Human Metathalamus in 3D Space. *Frontiers in Neuroanatomy*, 16.
- KLEIN, J. C., BARBE, M. T., SEIFRIED, C., BAUDREXEL, S., RUNGE, M., MAAROUF, M., GASSER, T., HATTINGEN, E., LIEBIG, T., DEICHMANN, R., TIMMERMANN, L., WEISE, L. & HILKER, R. 2012. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology*, 78, 787-95.
- KOLLER, W., PAHWA, R., BUSENBARK, K., HUBBLE, J., WILKINSON, S., LANG, A., TUIITE, P., SIME, E., LAZANO, A. & HAUSER, R. 1997. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 42, 292-299.
- KOLLER, W. C., PAHWA, P. R., LYONS, K. E. & WILKINSON, S. B. 2000. Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology*, 55, S29-33.
- KRACK, P., DOSTROVSKY, J., ILINSKY, I., KULTAS-ILINSKY, K., LENZ, F., LOZANO, A. & VITEK, J. 2002a. Surgery of the motor thalamus: problems with the present nomenclatures. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S2-8.
- KRAUSE, D. & THÖRNIG, P. 2018. JURECA: modular supercomputer at Jülich Supercomputing Centre. *Journal of large-scale research facilities JLSRF*, 4, 132.
- KRAUTH, A., BLANC, R., POVEDA, A., JEANMONOD, D., MOREL, A. & SZÉKELY, G. 2010. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. *Neuroimage*, 49, 2053-62.

- KREMER, N. I., PAUWELS, R. W. J., POZZI, N. G., LANGE, F., ROOTHANS, J., VOLKMANN, J. & REICH, M. M. 2021. Deep Brain Stimulation for Tremor: Update on Long-Term Outcomes, Target Considerations and Future Directions. *J Clin Med*, 10.
- KUMAR, V., MANG, S. & GRODD, W. 2015. Direct diffusion-based parcellation of the human thalamus. *Brain Struct Funct*, 220, 1619-35.
- KUMARAN, N. & BHAVANI, R. 2015. PCA-based feature selection for MRI image retrieval system using texture features. *Artificial Intelligence and Evolutionary Algorithms in Engineering Systems*. Springer.
- KUNDU, B., SCHROCK, L., DAVIS, T. & HOUSE, P. A. 2018. Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Also Reduces Voice Tremor. *Neuromodulation*, 21, 748-754.
- LEE, B., LEE, K., CHUNG, S. & CHANG, J. W. 2003. Neurophysiological identification and characterization of thalamic neurons with single unit recording in essential tremor patients. *Neurosurgical Re-Engineering of the Damaged Brain and Spinal Cord*. Springer.
- LEE, J.-D., HUANG, C.-H. & LEE, S.-T. 2002. Improving stereotactic surgery using 3-D reconstruction. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, 21, 109-116.
- LENKA, A., BHALSING, K. S., PANDA, R., JHUNJHUNWALA, K., NADUTHOTA, R. M., SAINI, J., BHARATH, R. D., YADAV, R. & PAL, P. K. 2017. Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology*, 59, 157-168.
- LEWINER, T., LOPES, H., VIEIRA, A. W. & TAVARES, G. 2003. Efficient implementation of marching cubes' cases with topological guarantees. *Journal of graphics tools*, 8, 1-15.
- LI, Y., SUN, R., LUO, C. & ZHOU, Y. A modified Histogram Equalization approach for Image Contrast Enhancement. 2022 2nd International Conference on Consumer Electronics and Computer Engineering (ICCECE), 2022. IEEE, 545-550.
- LIMOUSIN, P., SPEELMAN, J. D., GIELEN, F. & JANSSENS, M. 1999. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 289-96.
- LIU, R. 2020. Principle component analysis.
- LÖFSTEDT, T., BRYNOLFSSON, P., ASKLUND, T., NYHOLM, T. & GARPEBRING, A. 2019. Gray-level invariant Haralick texture features. *PLoS One*, 14, e0212110.
- LOUIS, E. D. & MCCREARY, M. 2021. How common is essential tremor? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 11.
- LOZANO, A. M. 2000. Vim thalamic stimulation for tremor. *Arch Med Res*, 31, 266-9.
- LOZANO, A. M., GILDENBERG, P. L. & TASKER, R. R. 2009. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*, Springer Science & Business Media.
- MACCHI, G. & JONES, E. G. 1997. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg*, 86, 77-92.

- MAI, J. K. & MAJTANIK, M. 2017. *Human Brain in Standard MNI Space: A Comprehensive Pocket Atlas*, Elsevier.
- MAI, J. K. & MAJTANIK, M. 2018. Toward a Common Terminology for the Thalamus. *Front Neuroanat*, 12, 114.
- MAI, J. K., MAJTANIK, M. & PAXINOS, G. 2015. *Atlas of the human brain*, Academic Press.
- MAI, J. K. & PAXINOS, G. 2011. *The human nervous system*, Academic press.
- MANG, S. C., BUSZA, A., REITERER, S., GRODD, W. & KLOSE, A. U. 2012. Thalamus segmentation based on the local diffusion direction: a group study. *Magn Reson Med*, 67, 118-26.
- MAZZIOTTA, J., TOGA, A., EVANS, A., FOX, P., LANCASTER, J., ZILLES, K., WOODS, R., PAUS, T., SIMPSON, G., PIKE, B., HOLMES, C., COLLINS, L., THOMPSON, P., MACDONALD, D., IACOBONI, M., SCHORMANN, T., AMUNTS, K., PALOMERO-GALLAGHER, N., GEYER, S., PARSONS, L., NARR, K., KABANI, N., LE GOUALHER, G., BOOMSMA, D., CANNON, T., KAWASHIMA, R. & MAZOYER, B. 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 1293-322.
- MERKER, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of neuroscience methods*, 9, 235-241.
- MIDDLEBROOKS, E. H., DOMINGO, R. A., VIVAS-BUITRAGO, T., OKROMELIDZE, L., TSUBOI, T., WONG, J. K., EISINGER, R. S., ALMEIDA, L., BURNS, M. R., HORN, A., UITTI, R. J., WHAREN, R. E., JR., HOLANDA, V. M. & GREWAL, S. S. 2020. Neuroimaging Advances in Deep Brain Stimulation: Review of Indications, Anatomy, and Brain Connectomics. *AJNR Am J Neuroradiol*, 41, 1558-1568.
- MOHLBERG, H., TWEDDELL, B., LIPPERT, T. & AMUNTS, K. Workflows for Ultra-High Resolution 3D Models of the Human Brain on Massively Parallel Supercomputers. International Workshop on Brain-Inspired Computing, 2015. Springer, 15-27.
- MOLNAR, G. F., PILLIAR, A., LOZANO, A. M. & DOSTROVSKY, J. O. 2005. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain. *Journal of neurophysiology*, 93, 3094-3101.
- MOREL, A. 2007. *Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia*, CRC Press.
- MOREL, A., MAGNIN, M. & JEANMONOD, D. 1997. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *Journal of Comparative Neurology*, 387, 588-630.
- MORRISON, M. A., LEE, A. T., MARTIN, A. J., DIETIKER, C., BROWN, E. G. & WANG, D. D. 2021. DBS targeting for essential tremor using intersectional dentato-rubro-thalamic tractography and direct proton density visualization of the VIM: technical note on 2 cases. *J Neurosurg*, 1-9.
- MURE, H., HIRANO, S., TANG, C. C., ISAIAS, I. U., ANTONINI, A., MA, Y., DHAWAN, V. & EIDELBERG, D. 2011. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage*, 54, 1244-53.

MUTHURAMAN, M., RAETHJEN, J., KOIRALA, N., ANWAR, A. R., MIDEKSA, K. G., ELBLE, R., GROPPA, S. & DEUSCHL, G. 2018. Cerebello-cortical network fingerprints differ between essential, Parkinson's and mimicked tremors. *Brain*, 141, 1770-1781.

NAJDENOVSKA, E., ALEMÁN-GÓMEZ, Y., BATTISTELLA, G., DESCOTEAUX, M., HAGMANN, P., JACQUEMONT, S., MAEDER, P., THIRAN, J. P., FORNARI, E. & BACH CUADRA, M. 2018. In-vivo probabilistic atlas of human thalamic nuclei based on diffusion- weighted magnetic resonance imaging. *Sci Data*, 5, 180270.

NAJDENOVSKA, E., TULEASCA, C., JORGE, J., MAEDER, P., MARQUES, J. P., ROINE, T., GALLICHAN, D., THIRAN, J. P., LEVIVIER, M. & BACH CUADRA, M. 2019. Comparison of MRI-based automated segmentation methods and functional neurosurgery targeting with direct visualization of the Ventro-intermediate thalamic nucleus at 7T. *Sci Rep*, 9, 1119.

NARABAYASHI, H. 1989. Stereotaxic Vim thalamotomy for treatment of tremor. *Eur Neurol*, 29 Suppl 1, 29-32.

NARABAYASHI, H. & OHYE, C. 1980. Importance of microstereoecephalotomy for tremor alleviation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 43, 222-227.

NICOLETTI, V., CECCHI, P., PESARESI, I., FROSINI, D., COSOTTINI, M. & CERAVOLO, R. 2020. Cerebello-thalamo-cortical network is intrinsically altered in essential tremor: evidence from a resting state functional MRI study. *Scientific reports*, 10, 1-8.

NIEMANN, K. & VAN NIEUWENHOFEN, I. 1999. One atlas - three anatomies: relationships of the Schaltenbrand and Wahren microscopic data. *Acta Neurochir (Wien)*, 141, 1025-38.

NIEUWENHUYS, R., VOOGD, J. & VAN HUIJZEN, C. 2007. *The human central nervous system: a synopsis and atlas*, Springer Science & Business Media.

NOWINSKI, W. L. 1998. Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrand-Wahren brain atlas microseries. *Stereotact Funct Neurosurg*, 71, 103-16.

NOWINSKI, W. L. Computerized brain atlases for surgery of movement disorders. *Seminars in Neurosurgery*, 2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ..., 183-194.

NOWINSKI, W. L. 2004. Co-registration of the Schaltenbrand-Wahren microseries with the probabilistic functional atlas. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 82, 142-6.

NOWINSKI, W. L. 2021. Evolution of human brain atlases in terms of content, applications, functionality, and availability. *Neuroinformatics*, 19, 1-22.

NOWINSKI, W. L., BELOV, D., THIRUNAVUUKARASUU, A. & BENABID, A. L. 2005. A probabilistic functional atlas of the VIM nucleus constructed from pre-, intra- and postoperative electrophysiological and neuroimaging data acquired during the surgical treatment of Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg*, 83, 190-6.

NOWINSKI, W. L., LIU, J. & THIRUNAVUUKARASUU, A. 2008. Quantification and visualization of three-dimensional inconsistency of the ventrointermediate nucleus of the thalamus in the Schaltenbrand-Wahren brain atlas. *Acta Neurochir (Wien)*, 150, 647-53; discussion 653.

- O'MUIRCHEARTAIGH, J., KELLER, S. S., BARKER, G. J. & RICHARDSON, M. P. 2015. White Matter Connectivity of the Thalamus Delineates the Functional Architecture of Competing Thalamocortical Systems. *Cereb Cortex*, 25, 4477-89.
- OHYE, C., MAEDA, T. & NARABAYASHI, H. 1976. Physiologically defined VIM nucleus. Its special reference to control of tremor. *Appl Neurophysiol*, 39, 285-95.
- OHYE, C. & NARABAYASHI, H. 1979. Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurosurg*, 50, 290-7.
- OHYE, C., SAITO, U., FUKAMACHI, A. & NARABAYASHI, H. 1974. An analysis of the spontaneous rhythmic and non-rhythmic burst discharges in the human thalamus. *J Neurol Sci*, 22, 245-59.
- OHYE, C., SHIBAZAKI, T., HIRAI, T., KAWASHIMA, Y., HIRATO, M. & MATSUMURA, M. 1993a. Tremor-mediating thalamic zone studied in humans and in monkeys. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 60, 136-145.
- OLSZEWSKI, J. & OF, N.-A. 1952. The thalamus of the Macaca, mulatta. An atlas for use with the stereotaxic instrument. *The thalamus of the Macaca, mulatta. An atlas for use with the stereotaxic instrument*.
- ONDO, W., JANKOVIC, J., SCHWARTZ, K., ALMAGUER, M. & SIMPSON, R. 1998. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*, 51, 1063-1069.
- PÁEZ-NOVA, M., SPIEGELMANN, R., KORN-ISRAELI, S., ZIBLY, Z., ILLERA-RIVERA, D., DAZA-CORDOBA, C., ALCAZAR-DAZA, J. C. & GARCIA-BALLESTAS, E. 2022. Targeting the vim by direct visualization of the cerebello-thalamo-cortical pathway in 3 T proton density MRI: correlation with focused ultrasound lesioning. *Neurosurgical Review*.
- PAPADEMETRIS, X., JACKOWSKI, M. P., RAJEEVAN, N., DISTASIO, M., OKUDA, H., CONSTABLE, R. T. & STAIB, L. H. 2006. BioImage Suite: An integrated medical image analysis suite: An update. *The insight journal*, 2006, 209.
- PAPAVASSILIOU, E., RAU, G., HEATH, S., ABOSCH, A., BARBARO, N. M., LARSON, P. S., LAMBORN, K. & STARR, P. A. 2004. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: relation of lead location to outcome. *Neurosurgery*, 54, 1120-1130.
- PARRAS, O., DOMINGUEZ, P., TOMAS-BIOSCA, A. & GURIDI, J. 2021. The role of tractography in the localisation of the Vim nucleus of the thalamus and the dentatorubrothalamic tract for the treatment of tremor. *Neurología (English Edition)*.
- PEDROSA, D. J., RECK, C., FLORIN, E., PAULS, K. A. M., MAAROUF, M., WOJTECKI, L., DAFSARI, H. S., STURM, V., SCHNITZLER, A. & FINK, G. R. 2012. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. *Experimental neurology*, 237, 435-443.
- PERCHERON, G., FRANÇOIS, C., TALBI, B., YELNIK, J. & FÉNELON, G. 1996. The primate motor thalamus. *Brain Res Brain Res Rev*, 22, 93-181.
- PINTO, A. D., LANG, A. E. & CHEN, R. 2003. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology*, 60, 1985-1987.

- PONCE, F. A. & LAMBERT, M. 2019. Direct Targeting of the Ventral Intermediate Nucleus Using High-Field Proton Density MR Imaging: Functional Outcomes and Comparison to “Indirect” Targeting. *Neurosurgery*, 66, nyz310_207.
- RIECHERT, T. 1975. Development of human stereotactic surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 37, 399-409.
- RORDEN, C., KARNATH, H. & BONILHA, L. 2015. Mricron dicom to nifti converter. neuroimaging informatics tools and resources clearinghouse (nitrc).
- SADIKOT, A. F., CHAKRAVARTY, M. M., BERTRAND, G., RYMAR, V. V., AL-SUBAIE, F. & COLLINS, D. L. 2011. Creation of Computerized 3D MRI-Integrated Atlases of the Human Basal Ganglia and Thalamus. *Front Syst Neurosci*, 5, 71.
- SAIFEE, T. A. 2019. Tremor. *Br Med Bull*, 130, 51-63.
- SAKAI, S. 2013. Cerebellar thalamic and thalamocortical projections. *Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders*, 529-547.
- SAMMARTINO, F., KRISHNA, V., KING, N. K., LOZANO, A. M., SCHWARTZ, M. L., HUANG, Y. & HODAIIE, M. 2016. Tractography-Based Ventral Intermediate Nucleus Targeting: Novel Methodology and Intraoperative Validation. *Mov Disord*, 31, 1217-25.
- SARANATHAN, M., IGLEHART, C., MONTI, M., TOURDIAS, T. & RUTT, B. 2021. In vivo high-resolution structural MRI-based atlas of human thalamic nuclei. *Sci Data*, 8, 275.
- SCHALTENBRAND, G. 1977. Atlas for stereotaxy of the human brain. *Georg Thieme*.
- SCHALTENBRAND, G. & BAILEY, P. 1959. Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Stuttgart. Georg Thieme Verlag.
- SCHALTENBRAND, G., WAHREN, W. & WALKER, E. 1977. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain (George Thieme, New York).
- SCHIFFER, C., AMUNTS, K., KIWITZ, K. & DICKSCHEID, T. 2019. Ultrahigh resolution 3D cytoarchitectonic map of Area hOc1 (V1, 17, CalcS) created by a Deep-Learning assisted workflow. *Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns*.
- SCHIFFER, C., SPITZER, H., KIWITZ, K., UNGER, N., WAGSTYL, K., EVANS, A. C., HARMELING, S., AMUNTS, K. & DICKSCHEID, T. 2021. Convolutional neural networks for cytoarchitectonic brain mapping at large scale. *Neuroimage*, 240, 118327.
- SCHNITZLER, A., MÜNKS, C., BUTZ, M., TIMMERMANN, L. & GROSS, J. 2009. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24, 1629-1635.
- SCHUURMAN, P. R., BOSCH, D. A., BOSSUYT, P. M., BONSEL, G. J., VAN SOMEREN, E. J., DE BIE, R. M., MERKUS, M. P. & SPEELMAN, J. D. 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *New England Journal of Medicine*, 342, 461-468.

- SCHUURMAN, P. R., BOSCH, D. A., MERKUS, M. P. & SPEELMAN, J. D. 2008. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23, 1146-1153.
- SEBASTIAN V, B., UNNIKRIISHNAN, A. & BALAKRISHNAN, K. 2012. Gray level co-occurrence matrices: generalisation and some new features. *arXiv preprint arXiv:1205.4831*.
- SERRA, C., GUIDA, L., STAARTJES, V. E., KRAYENBÜHL, N. & TÜRE, U. 2019. Historical controversies about the thalamus: from etymology to function. *Neurosurg Focus*, 47, E13.
- SHALTENBRAND, G. 1959. Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain. *Stuttgart*.
- SLAVIN, K., THULBORN, K., WESS, C. & NERSESYAN, H. 2006. Direct visualization of the human subthalamic nucleus with 3T MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 27, 80-84.
- SPEIGEL, E. & WYCIS, H. 1952. Stereoencephalotomy: Part I. Methods and Stereotactic Atlas of the Human Brain. *New York: Grune & Stratton*.
- SPIEGELMANN, R., NISSIM, O., DANIELS, D., OCHERASHVILLI, A. & MARDOR, Y. 2006. Stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus by direct visualization with high-field MRI. *Stereotact Funct Neurosurg*, 84, 19-23.
- SPITZER, H. 2020. Automatic Analysis of Cortical Areas in Whole Brain Histological Sections using Convolutional Neural Networks. *Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns*.
- STARK, J. A. 2000. Adaptive image contrast enhancement using generalizations of histogram equalization. *IEEE Transactions on image processing*, 9, 889-896.
- STARR, P. A., VITEK, J. L., DELONG, M. & BAKAY, R. A. 1999. Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus. *Neurosurgery*, 44, 303-313.
- STEPNIEWSKA, I., PREUSS, T. M. & KAAS, J. H. 1994. Architectonic subdivisions of the motor thalamus of owl monkeys: Nissl, acetylcholinesterase, and cytochrome oxidase patterns. *Journal of Comparative Neurology*, 349, 536-557.
- TALAIRACH, J. 1957. *Atlas d'anatomie stéréotaxique: repérage radiologique indirect des noyaux gris centraux des régions mésencéphalo-sous-optique et hypothalamique de l'homme*, Masson.
- TALAIRACH, J. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain-3-dimensional proportional system. *An approach to cerebral imaging*.
- TALAIRACH, J. & TOUROUX, P. 1993. Atlas of stereotaxic anatomical correlations for gray and white matter. Thieme: New York.
- TASKER, R. R. & KISS, Z. H. 1995. The role of the thalamus in functional neurosurgery. *Neurosurgery Clinics of North America*, 6, 73-104.
- THODE, H. C. 2002. *Testing for normality*, CRC press.

- TIMMERMANN, L., GROSS, J., DIRKS, M., VOLKMANN, J., FREUND, H. J. & SCHNITZLER, A. 2003. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*, 126, 199-212.
- TOGA, A. W., THOMPSON, P. M., MORI, S., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2006. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat Rev Neurosci*, 7, 952-66.
- TSUBOI, T., JABARKHEEL, Z., ZEILMAN, P. R., BARABAS, M. J., FOOTE, K. D., OKUN, M. S. & SHUKLA, A. W. 2020. Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor. *Neurology*, 94, e1073-e1084.
- TULEASCA, C., NAJDENOVSKA, E., REGIS, J., WITJAS, T., GIRARD, N., CHAMPOUDRY, J., FAOUZI, M., THIRAN, J. P., CUADRA, M. B., LEVIVIER, M. & VAN DE VILLE, D. 2018. Clinical response to Vim's thalamic stereotactic radiosurgery for essential tremor is associated with distinctive functional connectivity patterns. *Acta Neurochirurgica*, 160, 611-624.
- UYLINGS, H. B., AMUNTS, K., MOHLBERG, H., POOL, C., ZILLES, K. & SMEETS, W. 2008. 3D Probabilistic map of cytoarchitectonically defined human thalamic nuclei in standard MRI. *Frontiers in Neuroinformatics*, 1, 3D.
- UYLINGS, H. B., SANZ ARIGITA, E., DE VOS, K., SMEETS, W. J., POOL, C. W., AMUNTS, K., RAJKOWSKA, G. & ZILLES, K. 2000. The importance of a human 3D database and atlas for studies of prefrontal and thalamic functions. *Prog Brain Res*, 126, 357-68.
- VAN BUREN, J. M. & BORKE, R. C. 1972. *Variations and connections of the human thalamus. 2. Variations of the human diencephalon*, Springer.
- VASSAL, F., COSTE, J., DEROST, P., MENDES, V., GABRILLARGUES, J., NUTI, C., DURIF, F. & LEMAIRE, J. J. 2012. Direct stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus based on anatomic 1.5-T MRI mapping with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence. *Brain Stimul*, 5, 625-33.
- VOGES, J. & TIMMERMANN, L. 2017. *Tiefe Hirnstimulation: Grundlagen, Indikationen, Verfahren*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- VOGT, C. 1909. The myeloarchitecture of the thalamus of the cercopithecus. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 12, 285-324.
- VOLKMANN, J., SCHLÄPFER, T. E., BEWERNICK, B., GIPPERT, S. M. & GALERT, T. 2016. Tiefe Hirnstimulation.
- WAKIM, A. A., SIODA, N. A., ZHOU, J. J., LAMBERT, M., EVIDENTE, V. G. H. & PONCE, F. A. 2022. Direct targeting of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in deep brain stimulation for essential tremor: a prospective study with comparison to a historical cohort. *Journal of Neurosurgery*, 136, 662-671.
- WARNE, R. T. 2014. A primer on multivariate analysis of variance (MANOVA) for behavioral scientists. *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 19.
- WIEGELL, M. R., TUCH, D. S., LARSSON, H. B. & WEDEEN, V. J. 2003. Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 19, 391-401.

YAMADA, K., AKAZAWA, K., YUEN, S., GOTO, M., MATSUSHIMA, S., TAKAHATA, A., NAKAGAWA, M., MINEURA, K. & NISHIMURA, T. 2010. MR imaging of ventral thalamic nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31, 732-5.

YEO, T. T. & NOWINSKI, W. L. 1997. Functional neurosurgery aided by use of an electronic brain atlas. *Acta Neurochir Suppl*, 68, 93-9.

YU, F. F., LEE, D., ACHILLEOS, M., FELTRIN, F. & SHAH, B. R. 2021. Single-orientation Quantitative Susceptibility Mapping identifies the Ventral Intermediate Nucleus of the Thalamus. *bioRxiv*.

ZERROUG, A., GABRILLARGUES, J., COLL, G., VASSAL, F., JEAN, B., CHABERT, E., CLAISE, B., KHALIL, T., SAKKA, L., FESCHET, F., DURIF, F., BOYER, L., COSTE, J. & LEMAIRE, J. J. 2016. Personalized mapping of the deep brain with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence at 1.5-tesla: Experience based on a series of 156 patients. *Neurochirurgie*, 62, 183-9.

ZHANG, J. R., FENG, T., HOU, Y. N., CHAN, P. & WU, T. 2016. Functional Connectivity of Vim Nucleus in Tremor- and Akinetic-/Rigid-Dominant Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther*, 22, 378-86.

ZHANG, X. & SANTANIELLO, S. 2019. Role of cerebellar GABAergic dysfunctions in the origins of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116, 13592-1360

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts für die Ermöglichung und Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertationsarbeit ganz herzlich bedanken. Ihre wertvollen Anregungen, umfangreiches Wissen und ihre beeindruckende Persönlichkeit haben mich sehr inspiriert und ständig motiviert diese Promotionsarbeit vorwärtszutreiben. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinem Co-Betreuer Herr Prof. Dr. Alfons Schnitzler für sein Interesse an meiner Promotionsarbeit und Unterstützung bedanken. Ein ganz besonderer Dank geht an meine Drittbetreuerin Frau Dr. Martina Minnerop, die mein Interesse für eine Doktorarbeit am C. & O. Vogt Institut an meine Doktormutter weitergeleitet hatte. Sie stand mit Rat und Tat während der gesamten Promotionszeit zu meiner Seite und hat stets an mich geglaubt und mich bei meiner fachlichen und persönlichen Weiterentwicklung unterstützt. Sehr herzlich möchte ich mich bei meiner Fachbetreuerin Frau Andrea Brandstetter bedanken, die mich unentwegt dabei unterstützt hat diese Promotionsarbeit erfolgreich voranzutreiben. Ihre liebevolle Art, ihre wärmenden Worte sowie ihre Ratschläge haben mir stets geholfen jede Unebenheit problemlos zu überschreiten und meine fachlichen als auch persönlichen Stärken zu erkennen und aufzubauen. Herrn Dr. rer. nat. Sebastian Bludau möchte ich für seine wertvolle Unterstützung bei der Durchführung statistischer Untersuchungen im Rahmen der Texturanalyse, Volumetrischen Analyse bedanken. Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg danke ich für seine große Unterstützung bei der Generierung der VIM-Wahrscheinlichkeitskarte und bei der Erstellung des dreidimensionalen VIM-Modells. An dieser Stelle gilt ein besonderer Dank auch an Dr. Christian Schiffer - ebenfalls für die Unterstützung bei der Entwicklung des dreidimensionalen VIM-Modells. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Diplom-Mathematiker René Hübbers sowie bei Herrn Jens Kirchhoff für ihre Hilfe bei der Auseinandersetzung mit technischen Angelegenheiten bedanken. Einen besonderen Dank möchte ich auch an Frau Anna Stössel (Sekretärin meiner Doktormutter) für ihre durchgehende Erreichbarkeit bei organisatorischen Angelegenheiten aussprechen. Es ist mir eine Ehre und eine ausgesprochen große Freude gewesen mit all den genannten

besonderen Menschen zu arbeiten. Abschließend möchte ich den allergrößten Dank meinen Eltern Devakuruparan und Vasanthini sowie meinen Brüdern Jetharthan und Shan aussprechen. Sie haben mich während meines gesamten Studiums und der Promotionszeit liebend und unermüdlich unterstützt, immer wieder motiviert weiterzumachen und mir geholfen meine Stärken und Schwächen zu erkennen. Ich bin Ihnen sehr dankbar, dass sie mir stets den Rücken gestärkt haben und jeder Zeit für mich da waren. Ihre Liebe, ihr permanentes Glauben an mich und an meinen Fähigkeiten sowie ihr emotionaler Rückhalt haben mich zu dem befähigt, was ich bis heute persönlich und beruflich erreicht habe. Dafür bin ich Ihnen von ganzem Herzen dankbar. In tiefer Dankbarkeit und Liebe widme ich diese Arbeit meiner Familie.