Aus dem Institut für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Leiterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

# Das Kleinhirn und seine Rolle im motorischen Netzwerk und in der Motorik

Ein volumetrischer Ansatz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der

Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

# Gitta Barezipour

aus Köln

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

Gez.: Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers Zweitgutachterin: PD Dr. med. Martina Minnerop

## Zusammenfassung

Das Kleinhirn spielt durch die Feinadjustierung und dem stetigen Abgleich zwischen Bewegungsplan und -ausführung eine entscheidende Rolle. Während der Bewegungsablauf in motorischen Assoziationskortizes geplant wird, erfolgt die Integration verschiedener sensorischer und motorischer Informationen aus der Kleinhirn- oder Basalganglienschleife, Rückenmark und peripheren Nervensystem subkortikal. Dabei handelt es sich nicht um neuronal-starres ein Konstrukt, sodass bei Kleinhirnerkrankungen, Alterung oder Lebensstiländerungen Veränderungen des zerebellären Volumens, Aktivitätsmusters und der funktionellen Konnektivität folgen könnten. Hierbei ist das Kleinhirn auch von Relevanz in kognitiven Aufgaben. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein größeres Kleinhirnvolumen mit einer effizienteren motorischen Leistung einhergeht und ob diese Korrelation durch die Beteiligung anderer zentralnervösen Areale zusammenhängen könnte. Für die Studie relevante zentralnervösen Areale waren die Kleinhirnrinde, die Kleinhirnkerne, der (prä)supplementär, primär und dorsalen prämotorische Kortex, der Globus pallidus, der Ncl. caudatus, der Thalamus, das Putamen, die Substantia nigra und der Hippocampus. Die Areale subkortikalen weisen durch die Beteiliauna an der Kleinhirnbzw. Basalganglienschleife eine motorische Beteiligung auf. Die kortikalen Areale sind dem motorischen (Assoziations-)Kortex zuzuordnen. Der Hippocampus ist durch die strukturelle Verbindung zum Parietalkortex und den Ortszellen für die Motorik von Relevanz. Sowohl der Hippocampus als auch das Kleinhirn haben hierbei eine strukturelle Verbindung zum Parietalkortex, sodass vermutet wird, dass eine Integration visuell-räumlicher Informationen dort gewährt sein könnte.

Unsere Stichprobe umfasste 655 Teilnehmende aus der bevölkerungsbasierten 1000BRAINS-Studie. Die motorische Performanz wurde durch den Gehtest (Messung der Schrittanzahl und Dauer zur Bewältigung von 25 Metern unter bestimmten Bedingungen) und einen Gleichgewichtstest (Messung der Balancefähigkeit, während man auf einer oszillierenden Plattform steht) gemessen. Mittels T1-gewichteten Magnetresonanztomographien erfolgte die Volumenextraktion mithilfe FreeSurfer (via Desikan-Killiany Atlas und subkortikalem Atlas) und der Computational Anatomy Toolbox (via Julich-Brain Atlas). Das Alter, der Body-Mass-Index, das Beck's Depression Inventar, die Körpergröße und das Gesamtgroßhirnvolumen oder hemisphärenspezifische zerebelläre Volumen wurden als mögliche Störfaktoren der Volumina bzw. der motorischen Performanz definiert. Im Rahmen der statistischen Analysen wurden die Werte von diesen adjustiert. Ein größeres Volumen des (dorsalen) Ncl. dentatus korrelierte mit einer ineffizienten motorischen Performanz (erhöhte Schrittanzahl bzw. Dauer zur Bewältigung des Gehtests). Wir implementierten Mediatoranalysen zur Erörterung, welche Gehirnareale die Korrelation zwischen den Kleinhirnkern(anteil)en und den motorischen Kortizes bzw. der motorischen Performanz vermitteln/ermöglichen könnten. Zunächst führten wir anatomisch motivierte moderierte Mediatoranalysen durch, die den Zusammenhang zwischen dem zerebellären Volumen und der motorischen Performanz unter Berücksichtigung der Einflüsse der Kleinhirn- und Basalganglienschleife untersuchten. Keines dieser Modelle war signifikant. Anschließend berechneten wir Mediatoranalysen, welche ein Basalganglienbestandteil und den Hippocampus als mögliche Mediatoren erwogen. Hier zeigten sich signifikante Modelle, welche erwiesen, dass ein kleineres Kleinhirnkernvolumen mit einem größeren hippocampalen Volumen korrelierte, was wiederum mit einer effizienten motorischen Performanz einherging. Dies erschien primär kontraintuitiv. Zu vermuten ist, dass eine altersbedingte Atrophie der Kleinhirnrinde zur Minderung der funktionellen zerebello-zerebralen Konnektivität und zur konsekutiven Hypertrophie der Kleinhirnkerne beiträgt, was zur motorischen Ineffizienz führen könnte. Vermutlich könnte die Beteiligung des Hippocampus, welche durch die Verbindung zum Parietalkortex eine Integration visuell-räumlicher Informationen gewährt, eine effiziente motorische Leistung im Gehtest ermöglichen.

Zusammenfassend zeigte die vorliegende Dissertation, dass das dentale Volumen mit der motorischen Performanz korreliert. Die motorische Leistung kann aus Gehirnschaltkreisen, nicht aber aus einzelnen Strukturen, abgeleitet werden. Von Bedeutung ist hierbei die mögliche kompensatorische Funktion des Hippocampus, z.B. durch visuell-räumlicher Integration, welche die motorische Leistung unterstützen könnte. Dies ist jedoch in künftigen Studien weiter zu untersuchen.

# Summary

The cerebellum plays an important role by fine adjustment and the constant synchronisation between motion plan and movement. Whereas the motion sequence is planned in motor association cortices, the integration of various sensory and motor information from the cerebellar or basal ganglia loop, spinal cord and peripheral nervous system takes place subcortically. The cerebellum can display several forms of plasticity. Cerebellar diseases, ageing or lifestyle can result in changes in cerebellar volume, activity patterns and functional connectivity. The cerebellum is also relevant for cognitive tasks. The present study investigated whether a larger cerebellar volume is associated with more efficient motor performance and whether this correlation could be related to the involvement of other cerebral areas. In this study, the relevant areas of the central nervous system were the cerebellar cortex, the deep cerebellar nuclei, the (pre)supplementary, primary and dorsal premotor cortex, the globus pallidus, the caudate nucleus, the thalamus, the putamen, the substantia nigra and the hippocampus. The subcortical areas enable motor involvement due to their participation in the cerebellar and basal ganglia loops. The cortical areas belong to the motor (association) cortex. The hippocampus is important in motor performance due to its structural connection to the parietal cortex and the presence of hippocampal place cells. Both the hippocampus and the cerebellum have a structural connection to the parietal cortex; hence it is assumed that it enables integration of visual-spatial information.

Our sample included 655 participants from the population-based 1000BRAINS study. Motor performance was measured by the gait test (measuring the number of steps and time to cover 25 metres under specific conditions) and the balance test (measuring balance ability while standing on an oscillating platform). T1-weighted magnetic resonance images were used for volume extraction using FreeSurfer and the Computational Anatomy Toolbox. The central nervous areas were defined by the Desikan-Killiany Atlas, the subcortical atlas of FreeSurfer or the Julich-Brain Atlas. Age, body mass index, Beck's Depression Inventory, height and total cerebral volume or hemispheric-specific cerebellar volume were defined as possible confounders of volume or motor performance. Within the statistical analyses the values were adjusted for confounders. A larger volume of the (dorsal) dentate nucleus correlated with inefficient motor performance (increased number of steps or duration to complete the gait test). We implemented moderated mediator analysis to investigate which brain areas could mediate/enable the correlation between the cerebellar nuclei and motor cortices or motor performance. First, we conducted anatomically motivated moderated mediator analyses that investigated the relationship between cerebellar volume and motor performance, considering the influences of the cerebellar and basal ganglia loops. None of these models were significant. Then we calculated mediator analyses that considered a basal ganglia component and the hippocampus as possible mediators. Significant models showed that a smaller dentate volume correlated with a larger hippocampal volume, which in turn was associated with efficient motor performance. This seemed primarily counterintuitive. It can be assumed that age-related atrophy of the cerebellar cortex leads to a reduction in functional cerebello-cerebral connectivity and consecutive hypertrophy of the cerebellar nuclei, which could lead to motor inefficiency. Presumably, the involvement of the hippocampus, which provides an integration of visual-spatial information through the connection to the parietal cortex, could enable efficient motor performance in the gait test.

In summary, this study showed that dentate volume correlates with motor performance. Motor performance can be explained by brain circuits, but not from individual structures of the central nervous system. Moreover, the possible compensatory role of the hippocampus, e.g. through visuospatial integration, could support motor performance. However, these assumptions need to be investigated further in future studies.

# Abkürzungen

Abb. – Abbildung

Area 4a/p - primär motorischer Kortex, anteriorer/posteriorer Anteil

- Area 6d dorsaler prämotorischer Kortex
- Area 6mr/mc supplementär motorischer Kortex/ präsupplementär motorischer Kortex
- BDI Beck's Depression Inventory
- BMI Body Mass Index
- **BOLD Blood Oxygenation Level Dependent**
- bzw. beziehungsweise
- CAT Computational Anatomy Toolbox
- FDR False discovery rate, Falscherkennungsrate
- FS FreeSurfer
- GT Gehtest
- HAROLD hemispheric asymmetry reduction in older adults
- M1 primär motorischer Kortex
- MNI Montreal Neurological Institute
- (f)MR (funktionelle) Magnetresonanztomographie

Ncl., Ncll. - Nucleus, Nuclei

- p Signifikanzwert
- r Spearman-Korrelationskoeffizient
- s Schrittanzahl
- s. siehe
- sig. signifikant
- (prä)SMA (prä)supplementär motorischer Kortex
- SPM statistical parametric mapping
- SPSS Statistical Package for the Social Sciences
- t Zeit
- Tab. Tabelle
- TBV total brain volume/ gesamtes Großhirnvolumen
- TCV-R/-L total cerebellar volume right/left, gesamtes zerebelläres Volumen rechts/links
- TIV total intracranial volume/ gesamtes intrakranielles Volumen
- TPM Tissue Probability Maps
- VBM Voxel-basierte Methode
- WM white matter/ weiße Substanz
- ZNS zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

Zusan	nmenfassung	I		
Summary II				
AbkürzungenIII				
Abbild	Abbildungsverzeichnis			
Tabell	Tabellenverzeichnis			
1.	Einleitung	1		
1.1.	Die Anatomie des Kleinhirns	1		
1.2.	Motorische Kortizes	3		
1.3.	Basalganglien	6		
1.4.	Die zerebelläre Funktion	7		
1.4.1.	Funktionelle Einteilung des Kleinhirns	7		
1.4.2.	Klinisches Bild bei zerebellären Läsionen	8		
1.4.3.	Das Kleinhirn aus heutiger Sicht	10		
1.5.	Interaktion zwischen Basalganglien und Kleinhirn	12		
1.6.	Einflüsse auf die Motorik und auf zentralnervöse Areale	13		
1.6.1.	Alter	14		
1.6.2.	Body Mass Index	15		
1.6.3.	Beck's Depression Inventar	15		
1.6.4.	Körpergröße	16		
1.6.5.	Gesamtvolumina	16		
1.7.	Bedeutsamkeit für die anschließende Analyse	16		
1.8.	Ziele der Arbeit	17		
2.	Methodik	19		
2.1.	ProbandInnengruppe und 1000BRAINS Studie	19		
2.2.	Aufnahme der Gehirnbilddaten	19		
2.3.	Motorische Performanz	19		
2.3.1.	Gehtest	19		
2.3.2.	Gleichgewichtstest	20		
2.4.	Volumenmessung	20		
2.4.1.	FreeSurfer	21		
2.4.2.	Computational Anatomy Toolbox	23		
2.5.	Statistischer Ansatz	24		
3.	Resultate	31		
3.1.	Deskriptive Statistik	31		
3.2.	Korrelation der unterschiedlichen Volumina und motorischen Tests mit den	<i></i>		
Störfa	ktoren	31		
3.2.1.	Motorische Performanz	32		

3.2.2.	Zerebelläre Volumina	32
3.2.3.	Subkortikale, zerebrale Volumina	33
3.2.4.	Kortikale, zerebrale Volumen	35
3.3.	Bivariate Korrelation zwischen Kleinhirn und Motorik	37
3.4.	Bivariate Korrelation zwischen Großhirn und Motorik	39
3.5.	Bivariate Korrelation innerhalb des Kleinhirns/ IntraBRAIN des Kleinhirns	41
3.6.	Bivariate Korrelation zwischen Klein- und Großhirn/ InterBRAIN	42
3.7.	(Moderierte) Mediatoranalyse	46
3.7.1.	Anatomisch basiertes Modell	47
3.7.2.	Funktionales Modell	52
4.	Diskussion	65
4.1.	Zerebelläres Volumen und Motorik	65
4.2.	InterBRAIN	70
4.3.	Mögliche kompensatorische zerebro-zerebelläre Verbindungen	72
4.4.	Limitation	78
4.5.	Konklusion	80
5.	Literaturverzeichnis	82

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Anatomisch basiertes Modell	26
Abbildung 2 – Funktionales Modell	28
Abbildung 3 – Statistische Herangehensweise	30
Abbildung 4 – Beziehung zwischen dem Kleinhirnkernvolumen und der motorischen	
Performanz	38
Abbildung 5 – InterBRAIN	44
Abbildung 6 – Modell 21 als anatomisch basiertes Modell	47
Abbildung 7 – Modell 6 als funktionales Modell	52
Abbildung 8 – Ergebnisse des funktionalen Modells	54
Abbildung 9 – Konklusion.	68
Abbildung 10 – Dentales Volumen und funktionelle Konnektivität	70

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Deskriptive Statistik der Störfaktoren der gesamten Stichprobe	31
Tabelle 2 – Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren sowie der motorischen	
Performanz	.32
Tabelle 3 – Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren sowie den Kleinhirnarealen	33
Tabelle 4 – Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren und den subkortikalen,	
zerebralen Arealen	34
Tabelle 5 – Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren sowie dem zerebralen Kortex	.36
Tabelle 6 – Bivariate Korrelation zwischen zerebellären Volumina sowie der motorischen	
Performanz	37
Tabelle 7 – Bivariate Korrelation zwischen der motorischen Performanz und zerebralen	
Volumina	40
Tabelle 8 – IntraBRAIN des Kleinhirns	41
Tabelle 9 – InterBRAIN	.46
Tabelle 10 - Modell 21 – rechter Ncl. dentatus	.49
Tabelle 11 – Modell 21 – rechter dorsaler Ncl. dentatus	.50
Tabelle 12 – Modell 21 – linker dorsaler Ncl. dentatus	51
Tabelle 13 – Modell 6 – rechter Ncl. dentatus	.59
Tabelle 14 – Modell 6 – rechter dorsaler Ncl. dentatus	.60
Tabelle 15 – Modell 6 – linker dorsaler Ncl. dentatus	.63

# 1. Einleitung

Das Kleinhirn spielt eine entscheidende Rolle für den Bewegungsablauf. Durch den ständigen Abgleich zwischen dem Bewegungsablauf und der -planung folgt die Feinabstimmung und Verbesserung der Motorik (1–3). Der Bewegungsplan wird dabei hauptsächlich im supplementär- und prämotorischen Kortex verfasst. Der bewusste Bewegungsstart erfolgt im primärmotorischen Cortex, über die Pyramidenbahn wird die Bewegung über die Umschaltung in den Hirnstammkernen bzw. im Kern der alpha-Motorneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks weitergeleitet (1, 2). Parallel zur Bewegungsausführung erfolgt der Abgleich und die Korrektur unter anderem durch die Eigenwahrnehmung im Raum mittels bspw. der Propriozeption, der visuellen und vestibulären Einflüsse (1, 2). Die Korrektur und somit Feinabstimmung erfolgt über den Einfluss der Basalganglien- und Kleinhirnschleife (1, 2). Die Modulation des Bewegungsplans/-ablaufs durch das Kleinhirn erfolgt unter anderem über Efferenzen der Kleinhirnkerne, welche Einfluss auf die motorischen Kortizes und auch auf die Basalganglienschleife nehmen (5). Im Folgenden werden die unterschiedlichen zentralnervösen Areale, welche für die vorliegende Arbeit relevant sind, näher beschrieben und in ihrer Funktion erklärt.

# 1.1. Die Anatomie des Kleinhirns

Makroskopisch besitzt das Kleinhirn zwei Hemisphären, welche sich dem zentral liegendem Vermis lateral anschmiegen. Diese lassen sich wiederum in drei Lappen einteilen, welche von zwei Fissuren voneinander separiert werden. Die Fissura prima trennt den Lobus cerebellaris anterior vom Lobus cerebellaris posterior, letzterer wird wiederum durch die Fissura posterolateralis vom Lobus flocculonodularis getrennt (2). Das Kleinhirn entspricht lediglich 20% des zerebralen Volumens (6), weist jedoch durch eine ausgeprägte Auffaltung eine Oberflächenvergrößerung auf (2). Die größere Kleinhirnlappen lassen sich nochmals in kleinere Läppchen (Lobulus bzw. Lobuli) unterteilen, welche mittels römischen Zahlen beziffert wurden (7).

Die Verbindung zwischen dem Klein- und Großhirn besteht makroskopisch aus den Pedunculi superior, medius et inferior sowie den Vela cerebellares superior et inferior. Während die Vela faserlos sind, stellen die Pedunculi die tatsächliche – somit auch neuronale – Verbindung zwischen Klein- und Großhirn dar (2).

Betrachtet man das Kleinhirn in der horizontal aufgeschnittenen Ansicht, so können neben dem klassischen Anschnitt des *Arbor vitae*, welcher durch die starke Faltung der zerebellären Oberfläche geformt wird, die Kleinhirnkerne betrachtet werden. Das Innere des Kleinhirns lässt sich in Kleinhirnmark und -kerne unterteilen (1). Die Kleinhirnkerne stellen eine wichtige Integrationsstelle unter anderem motorischer Informationen dar, sodass eine Läsion derer zu einer Verschlechterung der Performanz führen kann (8). Brooks et al. beschrieben, dass das

motorische Lernen – ein Charakteristikum des Kleinhirns – auf Ebene der Kleinhirnkerne stattfindet (8). Damit verbunden ist eine Aktivitätsminderung des zerebellären Kortex und eine Aktivitätsverschiebung auf die Kleinhirnkerne (9, 10).

Von lateral nach medial lassen sie sich in folgender Reihenfolge auffinden: Ncl. dentatus, Ncl. globosus, Ncl. emboliformis, Ncl. fastgii (1, 2). Diese erweisen sich als efferenter Ursprung des Kleinhirns, da der Großteil der Axone der Kleinhirnrinde in diesen münden. Folglich stellen sie die informativ-integrative Stelle des Kleinhirns dar.

(I) Der Ncl. dentatus ist der größte Kleinhirnkern (11, 12). Mikroskopisch und auch funktionell lässt er sich hierbei in zwei Anteile gliedern (12, 13): Pars ventralis und Pars dorsalis (Größenverhältnis 3:1) (14, 15). Der zerebellär-kortikale Input in den ventralen Ncl. dentatus stammt aus dem Lobus posterior, während der in den dorsalen Ncl. dentatus aus dem Lobus anterior stammt (16). Funktionell werden der dorsale Ncl. dentatus dem motorischen System (13, 16) und der ventrale Ncl. dentatus dem kognitiven System zugeordnet (4, 5, 13, 16, 17). Zudem ist der ventrale Ncl. dentatus phylogenetisch jünger als der dorsale Ncl. dentatus (18, 19). Die neuronale Information des Ncl. dentatus entstammt aus den zerebellären Hemisphären. Gao et al. beschrieben dabei, dass der einzige Output der großen lateralen Hemisphären des Kleinhirns in den Ncl. dentatus zieht (20), sodass der Ncl. dentatus für die vorliegende Studie eine essenzielle Struktur darstellt. (II) Die Ncll. globosus und emboliformis werden häufig als Ncl. interpositus zusammengefasst (1, 2, 11, 12), die Zusammenfassung beider ist auf die kleinen Volumina beider Kerngebiete zurückzuführen (7). Die kortikalen Neuronen der zerebellären Informationen entstammen aus der paravermalen, kortikalen Zone. Es besteht eine Konnektivität zu den vestibulären Kerngebieten, welche so Einfluss auf die Ziel-, sowie auf die Stütz- und Gleichgewichtsmotorik ausüben (12).

(iii) Der am weitesten medial gelegene Kernkomplex stellt der *Ncl. fastigii* (lat. Giebelkerne)
dar (1, 12). Der Input ist auf die Neuronen des Vermis zurückzuführen und ebenso wie der
Ncl. interpositus beeinflusst er die Stütz- und Gleichgewichtsmotorik.

Middleton und Strick berichteten, dass der Ncl. dentatus den größten Anteil der zerebellozerebralen Kommunikation ermöglicht, wobei 85% der dentalen Efferenz kontralateral zum Großhirn verschaltet sind. Die Konnektivität ausgehend von den Ncll. interpositus und fastigii ist bilateral gerichtet (4). Die exzitatorische zerebelläre Efferenz ist in Richtung Thalamus, Ncl. ruber, Ncll. vestibulares, Formatio reticularis, Mesencephalon, Diencephalon sowie Rückenmark gerichtet. Eine inhibitorische Verbindung liegt zum unteren Olivenkomplex vor (1, 2). Der Ncl. ruber sowie der untere Olivenkomplex modulieren im Rahmen der Kleinhirnschleife die zerebelläre Afferenz zum Großhirn. Die Kleinhirnschleife dient funktionell der Präzisierung und Feinabstimmung der Motorik. Der Ncl. dentatus, welche Informationen von den Purkinjezellen des Pontozerebellums – somit

letztlich von den pontinen Kernen und auch der Großhirnrinde – neuronale Afferenzen erhält, projiziert Neuronen in den kontralateralen ventralen Thalamus (Tractus cerebellothalamicus). Von den Thalamuskernen ausgehend entspringt eine neuronale Bahn in den Motorkortex. Diese kortiko-zerebello-kortikale Verbindung wird als Kleinhirnschleife bezeichnet. Die Kleinhirnkerne stellen somit eine wichtige zerebelläre Einflussgröße auf die motorische Performanz dar (1, 2).

Weitere funktionell wichtige zentralnervöse Areale stellen die motorischen Kortizes sowie die Basalganglien dar, welche im Folgenden ebenfalls erläutert werden.

#### 1.2. Motorische Kortizes

Sowohl eine funktionelle als auch eine strukturelle Änderung des Kleinhirns zieht meist eine Modifikation des Großhirns mit sich (9, 21, 22). Dies spricht für eine enge Verbindung und Kommunikation zwischen beiden.

Traditionell wurde angenommen, dass aus dem Frontal-, Parietal- und Temporallappen kortikale Informationen in den pontinen Kernen zusammengetragen und daraufhin erst zur kontralateralen Kleinhirnhälfte weitergeleitet werden, während der einzige zerebelläre Output in Richtung zerebralen Kortex, der zum primär motorischen Kortex ist (1) – dies wird jedoch von einigen Autoren angezweifelt (4). Beispielsweise berichteten Doyon et al., dass bei einer reduzierten, zerebellären Aktivität zeitgleich eine Aktivitätsausdehnung im Großhirn stattfindet (rechtes Striatum, rechter supplementär motorischer Kortex (SMA), rechter inferiore Parietallappen und rechter Precuneus) (9).

Die Hauptaufgaben des Kleinhirns ist unteranderem die Bewegungsinitiation. Hoffstaedter et al. fassten jedoch zusammen, dass neben dem Kleinhirn drei weitere zerebrale Areale zum Initiationskomplex der Bewegung zugehörig sind. Hierzu zählen auch kortikale Anteile des Großhirns (23). Ebenso wurde neben der zerebellären Aktivierung auch jene des dorsalen prä-motorischen Kortex und des Hippocampus bei Bewegungsausführung beschrieben (23, 24). Diese funktionellen Analysen sprechen für eine weitaus breitere zerebral gerichtete Projektion des Kleinhirns. Hierbei soll eine reziproke Konnektivität zwischen diverser zerebellärer Lobuli und zerebraler, kortikaler Areale mit dem kontralateralen Thalamus als Schaltstelle bestehen (4, 25–29). Bostan et al. berichteten ebenfalls von einer deutlich expandierten, reziproken Verbindung zwischen Klein- und Großhirn (28, 30), während Schmahmann et al. davon ausgingen, dass das Kleinhirn von allen zerebralen kortikalen Arealen afferente Fasern erhält (31). Unter anderem fassten O'Reilly et al. zusammen, dass es einen Austausch zwischen Klein- und Großhirn in vielerlei Hinsicht gibt (somatosensorisch, visuell, auditorisch, parietal, präfrontal, okulomotorisch, primär und prämotorisch) (26, 27). Dabei ist die Verschaltung zwischen beiden üblicherweise kontralateral (26, 29, 32). Belkhiria et al. berichteten, dass in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMR) erkenntlich ist, dass die zerebellären Lobuli, der primär

motorische Kortex, prä-supplementär motorischen Kortex, Thalamus, Ncll. ruber und caudatus für die Bewegungsvorbereitung bedeutend und simultan aktiv sind (22). Diese zerebello-thalamo-kortikalen Verbindung ("cerebello-thalamo-pre-SMA-olivaris and pre-SMA-caudate-thalamo-M1 loops") (22) sind essenziell für das sensomotorische Netzwerk und beeinflussen die Planung, Ausführung und Kontrolle der Motorik (2). Dabei spiegeln 30% des dentalen Inputs Informationen aus dem primär motorischen Kortex wider (28). Ein Anteil von 50-60% der Efferenzen aus dem Ncl. dentatus projizieren in den primär motorischen Kortex, während 20% der dentalen Efferenz in den präfrontalen Kortex und posterioren Parietalkortex ziehen (13). Hingegen ist der ventrale Ncl. dentatus eher mit kognitiv höheren Zentren des Großhirns verschaltet (präfrontalen Kortex, der Okulomotorik, zum Thalamus, zum prä- und supplementär motorischen Kortex, Putamen, Brocasche Sprachregion (Areal 44), superioren und inferioren parietalen Kortex, primär motorischen und superioren frontalen Kortex, Okulomotorik, dorsolateralen Präfrontalkortex, anterioren Cingulum und medialen Orbitofrontalkortex und dem posterioren Parietallappen) (4, 5, 12, 13, 17, 33). Vermutet wird, dass über den ventralen Ncl. dentatus visuelle Eindrücke in den motorischen Informationsfluss integriert werden und so bei der Bewegungsgenerierung und -führung eine Rolle spielen (34). Daher wird dem ventralen Ncl. dentatus auch die Funktion der Integration visuell-räumlicher Information zugeschrieben, wie Hashimoto et al. zusammenfassten (18).

Das Kleinhirn erhält über die Fibrae pontocerebellares Informationen aus den kontralateralen primär-/prämotorischen, posterioren Parietalen-, cingulären und präfrontalen Kortizes (27, 32, 35). Die anteilsweise größte Projektion stammt dabei aus dem motorischen Kortex (36). Bostan et al. beschrieben zusätzliche reziproke Verbindungen des Kleinhirns zum Frontallappen, präfrontalen Kortex und posterioren Parietalkortex (28). Durch seine komplexe Verschaltung optimiert das Kleinhirn somit die Orientierung im Raum, die Regulierung der Körperhaltung, das Gleichgewicht sowie die Blickstabilisierung. Zudem konnte in der fMR erkannt werden, dass auch nicht-motorische zerebelläre Kortexanteile mit den motorischen Assoziationskortizes verbunden sind (5, 28).

Besonders die prä-supplementär motorischen Kortizes gehören zu den motorisch-kognitiv hohen Zentren, in welche der ventrale Anteil des Ncl. dentatus Fasern projiziert (37). Bisher wurde dem Kleinhirn eine reflektorische subkortikale Funktion für die Motorik zugeschrieben (1, 2). Die Verbindung zu den kognitiv höheren Zentren würde hingegen dafürsprechen, dass das Kleinhirn bei der Bewegungsplanung teilnehmen und so eine weitere Bedeutung in der Motorik einnehmen könnte (4, 38).

Die motorischen Kortizes, welche im hiesigen Forschungsansatz betrachtet wurden, sind der primär motorische, dorsale prämotorische, prä- und supplementär motorische Kortex. Während der primär motorische Kortex den Ursprung der Pyramidenbahn – somit der

Willkürmotorik – darstellt, stellen die anderen Areale Teile des motorischen Assoziationskortex dar (2).

(I) Der primär motorische Kortex (Area 4, M1) wird histologisch in einen anterioren (Area 4a) und posterioren Abschnitt (Area 4p) eingeteilt (39). Dieser erhält sowohl zerebrokortikalen Informationen aus dem Frontallappen, aus dem posterioren und inferioren Parietallappen, als auch subkortikalen Informationen aus dem Thalamus, dem Globus pallidus, Putamen und dem Kleinhirn (9, 40). Circa 75-90% der zerebellären Efferenz, welche in den primär motorischen Kortex gelangt, stammt aus dem Ncl. dentatus, während der restliche Anteil dem Ncl. fastigii zugeordnet wird (40). Der primär motorische Kortex erhält Input aus dem ventrolateralen Thalamus, welcher wiederum Informationen aus dem Kleinhirn und den Basalganglien erhält, diese stammen wiederum unter anderem aus dem Ncl. dentatus (30% der Projektion des primär motorischen Kortex) bzw. dem internen Globus pallidus (<15% der M1-Projektion) (33, 40).

(II) Ruan et al. fassten zusammen, dass der supplementär motorische Kortex (Area 6mc, SMA) hauptsächlich für die bewusste Bewegungsgenerierung und -kontrolle zuständig ist, während dem prä-supplementär motorische Kortex (Area 6mr, präSMA) eine wichtige Rolle der Motorkontrolle und nicht-motorischen und kognitiven Aufgabe zugeschrieben wird (41). Der prä-supplementär motorische Kortex dient motorisch-komplexeren und kognitiven Prozessen und Wahrnehmungen sowie der visuellen Wahrnehmung von Bewegung (16). Zudem kodiert der prä-supplementär motorische Kortex die räumliche und zeitliche Organisation (22).

Der supplementär motorische Kortex weist eine Ko-Aktivierung zu diversen Assoziationskortizes (präzentralen und supramarginalen Gyrus, caudalen dorsalen prämotorische Kortex), zum prä-supplementär motorischen Kortex (dorsalen prämotorischen Kortex) und auch zum inferioren und posterioren Parietalkortex auf (41). Die supplementär motorischen Efferenzen ziehen in den primär motorischen Kortex und in das Rückenmark, während der prä-supplementär motorische Kortex eher mit dem Präfrontalkortex kommuniziert (37).

Beide erhalten dentale Afferenzen – der supplementär motorische Kortex kommuniziert vielmehr mit dem dorsalen, somit dem motorischen, Ncl. dentatus, und der präsupplementär motorische Kortex am ehesten mit dem ventralen, somit dem kognitiven, Ncl. dentatus (kortiko-ponto-zerebello-dentato-thalamo-kortikal-loop) (37). Besteht eine Störung dieser Areale, kann eine kompensatorische Überaktivität des Kleinhirns vorliegen (22). Dies stimmt auch mit der Aussage von O'Reilly et al. überein, welche beschrieben, dass das Kleinhirn in zwei funktionelle Zonen einzuteilen ist – die primäre sensomotorische und die supramodale Zone (26).

(III) Der prämotorische Kortex, welcher ebenfalls einzuteilen ist in einen ventralen und dorsalen (Area 6d) Anteil, ist mitverantwortlich für die Erstellung des Bewegungsprogramms, wobei dieser sowohl beim Prozess der Entwurfserstellung, der Durchführung und Programmierung eines neuronalen Potentials – das Prämotorpotential – beteiligt ist (2). Auch der prämotorische Kortex weist eine Konnektivität zu den motorischen Arealen des Kleinhirns und andersherum auf (5, 42). Zudem fanden Hashimoto et al. heraus, dass zwei Anteile des dorsalen prämotorischen Kortex (caudoventral und rostrodorsal) zum kontralateralen Ncl. dentatus eine strukturelle Konnektivität aufweisen (18).

Zusammenfassend bestehen funktionelle Zusammenhänge zwischen Kleinhirn und zerebralen Assoziationskortizes, welche in der anatomisch anerkannten Betrachtung der Beziehung zwischen Klein- und Großhirn nicht aufgeführt werden, und hier in der vorliegenden Studie – genauer im hier vorliegenden volumetrischen Ansatz – untersucht werden sollen. Diese zerebello-zerebrale Interaktion präzisiert den Bewegungsplan, welcher im primär- und (prä)supplementär motorischen Kortex verfasst bzw. modifiziert wird, und essenziell für den Abgleich zwischen Bewegungsausführung und -durchführung ist. So wird die Basis für die Feinabstimmung der Zielmotorik gewährt.

#### 1.3. Basalganglien

Der Einfluss der Basalganglien richtet sich auf die motorischen Kortizes und somit auf die Bewegungsausführung, während das Kleinhirn mehr die Bewegungskoordination und feinabstimmung beeinflusst. Zu den Basalganglien gehören anatomisch gesehen der Ncl. caudatus, das Putamen, der Globus pallidus. Funktionell werden ebenfalls die Substantia nigra, Thalamus und der Ncl. subthalamicus dazugezählt. In der Literatur wird insbesondere eine Interaktion zwischen dem Kleinhirn und dem Ncl. caudatus und Thalamus beschrieben.

Während die Konnektivität zwischen dem zerebralen Kortex und dem Kleinhirn die Bewegungsvorhersage ermöglicht, dienen die kortiko-basalgangliäre und die dentothalamisch-striatale Interaktionen der Bewertung der Bewegungsdurchführung (28, 43). Die Basalganglienschleife nimmt über die extrapyramidale Motorik Einfluss auf den Bewegungsablauf und zielt auch motorische Areale im Frontallappen und präfrontalen Kortex, aber auch visuelle Areale im inferior-temporalen Kortex an (44). Hierbei besteht sowohl ein Motorik fördernder als auch ein Motorik hemmender Weg.

(I) Der ventrale Thalamus spielt eine Rolle in der Integration subkortikaler Informationen. Die thalamischen Efferenzen ziehen in den primär motorischen, präfrontalen, prä- und supplementär motorischen Kortex sowie in das anteriore Cingulum (45). Dabei liegt auf thalamischer Ebene eine starke Interkonnektivität vor (5, 33). Der Thalamus ist insgesamt Motorik fördernd.

(II) Das Striatum wird aus dem Putamen und dem Ncl. caudatus gebildet und wird als Eingangstor der subkortikalen, zerebralen Kerngebiete bezeichnet (2). Der Ncl. caudatus erfüllt eine wichtige Rolle bei der Motorplanung und -beeinflussung (22), beim Gehen (46) und bei kognitiver und okulomotorischer Funktionsintegration (2). Das Putamen hingegen erhält skeletomotorische Informationen (2).

Vom Striatum gehen zwei neuronale Wege ab. Der direkte Weg hemmt den Motorikinhibierenden medialen Globus pallidus und die Pars reticularis der Substantia nigra. Dies führt zur Enthemmung des Thalamus und somit des motorischen Kortex, was insgesamt Motorik fördernd ist. Währenddessen enthemmt der indirekte Weg den Motorik-fördernden lateralen Globus pallidus. Dies führt zur Aktivierung der Motorik-inhibierenden Wirkung des Ncl. subthalamicus, des medialen Globus pallidus und die Pars reticularis der Substantia nigra. Es folgt die Hemmung des Thalamus und des motorischen Kortex, was insgesamt Motorik hemmend wirkt (1, 2).

(III) Der Globus pallidus ist in eine Pars medialis (auch Pars interna) und Pars lateralis (auch Pars externa) (1, 2) einzuteilen. Der mediale Anteil stellt die Efferenz der Basalganglienschleife dar und hemmt den Thalamus und somit die Aktivierung des motorischen Kortex. Der laterale Anteil hemmt die Motorik-inhibierenden Neuronen des Ncl. subthalamicus und der Pars reticularis und wirkt somit Motorik fördernd (1, 2).

(IV) Der Ncl. subthalamicus wirkt exzitatorisch auf den medialen Globus pallidus sowie auf die Pars reticularis der Substantia nigra, welche inhibitorisch auf die Motorik wirkt, und hemmt den Motorik fördernden lateralen Globus pallidus (Motorikinhibition) (1, 2).

(V) Die Substantia nigra besitzt, grob zusammengefasst, einen Motorik fördernden (Pars compacta) sowie einen Motorik hemmenden (Pars reticularis) Anteil. Die Pars compacta führt Motorik fördernde, inhibitorische Fasern zum Striatum, während die Pars reticularis, ähnlich wie der mediale Globus pallidus den Thalamus hemmt (1, 2).

Das Ausmaß der Interaktion zwischen dem Kleinhirn sowie der Basalganglien wird in 1.5. ersichtlich.

# 1.4. Die zerebelläre Funktion

#### 1.4.1. Funktionelle Einteilung des Kleinhirns

Klinisch-funktionell wird das Kleinhirn in Vestibulo-, Spino- und Pontozerebellum eingeteilt: (i) Das Vestibulozerebellum stellt den phylogenetisch ältesten Anteil des Kleinhirns dar. Es dient der vestibulären und aus der Lokomotion stammenden Informationsintegration (2). Daher dient es der Haltung des Gleichgewichtes, der Ausführung von koordinierten Bewegungsabläufen und der Okulomotorik. Anatomisch zugehörig sind die kortikalen Anteile des Lobus flocculonodularis, die Efferenz entspringt aus dem Ncl. fastigii und aus dem Ncl. vestibularis lateralis (8). (ii) Phylogenetisch folgt hierauf das Spinozerebellum. Zu diesem gehören die kortikalen Anteile des Vermis und die medialen Anteile der zerebellären Hemisphären. Es dient als Integrationsstelle der Propriozeption aus der Peripherie (2) und nimmt Einfluss auf den Muskeltonus und die Stütz-, Gang- und Zielmotorik. Die Efferenz entstammt aus den Ncll. interpositus und fastigii (42).

(iii) Phylogenetisch am jüngsten ist das Pontozerebellum (1). Seine Hauptefferenz entspringt aus dem Ncl. dentatus, während die kortikalen Anteile über die beiden zerebellären Hemisphären verlaufen. Das Pontozerebellum erhält über die pontinen Kerne Informationen über den Bewegungsplan und auch über dessen Ausführung von den zerebralen motorischen Kortizes (35) und koordiniert somit die Willkürmotorik und Feinabstimmung der Bewegungsabläufe (2).

Über die Jahre hinweg konnten mehrere klinische Studien zeigen, dass diese strenge Unterteilung und Funktionszuweisung nicht die Wirklichkeit widerspiegeln, sodass man von dieser strengen Bezeichnung der Regionen abgekommen ist (42). Klinisch wird diese Unterteilung jedoch weiterhin genutzt, da sie bei einer zerebellären Läsion den zu erwartenden motorischen Schaden prädizieren kann.

Das Kleinhirn spielt eine entscheidende Rolle für den Bewegungsablauf (1, 2). Durch den ständigen Abgleich zwischen dem Bewegungsablauf und der Bewegungsplanung, einschließlich der Integration sensorischer Informationen, gelingt die Feinabstimmung und Verbesserung der Motorik (47). Zu den klassischen zerebellären, motorischen Aufgaben gehören die Bewegungsinitiation, -koordination sowie -korrektur (36, 48, 49).

Die Bedeutung des Kleinhirns im motorischen System basiert zusätzlich auf der zerebellären neuronalen Plastizität, welche das motorische Lernen mithilfe des kortikostriatalen und kortiko-zerebellären Systems ermöglicht (9). Hierbei werden Bewegungsabläufe im Kleinhirn gespeichert. Sobald diese gut trainiert sind, kann ein automatisierter Bewegungsablauf autonom ohne Beteiligung der Großhirnrinde ablaufen (2). Neben der motorischen Funktion zeigten zunehmend Studien, dass dem Kleinhirn eine bedeutende Rolle im Rahmen kognitiver Aufgaben zugewiesen werden muss, welche in 1.4.3. näher beleuchtet wird.

Zusammenfassend lässt sich die zerebelläre Funktion bezüglich der Motorik als ein Motorikfördernder Einfluss beschreiben, wobei das Kleinhirn mittels der starken Interaktion mit weiteren zerebralen Arealen die Bewegung präzisiert.

# 1.4.2. Klinisches Bild bei zerebellären Läsionen

Die Relevanz des Kleinhirns in der Motorik kommt besonders bei einem Ausfall dessen zur Geltung. Dabei lässt das klinische Bild eine Prädiktion der Lokalisation der Läsion aufgrund der funktionellen Einteilung des Kleinhirns zu (s. 1.4.1.). Ist die Läsion im Kleinhirnkern vorzufinden, so ist die Ausprägung des klinischen Bildes stärker im Vergleich zu einer

kortikalen Läsion (45). Menschen, die unter dem Kleinhirnsyndrom leiden, können durch einen Intentionstremor, zerebelläre Ataxie, Dysmetrie, Dysarthrie, Dysdiadochokinese, skandierende Sprache, verminderten Muskeltonus, Hyporeflexie sowie einen Nystagmus auffallen (2, 12, 33, 40, 50). Daraus resultieren Störungen des Beginns oder der Terminierung der Motorik, Geschwindigkeits-, Stärke- und Kraftkoordination und somit letztlich vor allem der Präzision der Bewegungsausführung (49). Hier ist sehr gut zu erkennen, dass das Kleinhirn eine Rolle der Integration der unterschiedlichen motorischen sowie sensorischen Informationen einnimmt. Störungen des Spinozerebellums verursachen eine Gang-/Standataxie oder eine Reduktion der Bewegungsdurchführungskoordination, was einen Intentionstremor, eine Dysarthrie, Hyper- /Dysmetrie und Dysdiadochokinese verursachen kann. Eine Läsion des Pontozerebellums beeinflusst die präzise Ausführung des Bewegungsplans (2, 8).

Middleton und Strick beschrieben, dass mit zerebellären Läsionen auch psychische Entwicklungsstörungen einhergehen können. Neben motorischen Störungen können auch nicht-motorische Störungen, welche mit Aufmerksamkeitsstörungen, mangelnder emotionaler Kontrolle, defizitärem sozialem Verhalten, Symptome des Autismus- und Psychose-Spektrums und affektiven Störungen einhergehen, beschrieben werden (51–54). Jenes Symptom-Komplex wurde erstmals durch Schmahmann et al. als zerebelläres kognitiv-affektives Syndrom beschrieben (51). Zudem können auch Funktionsausfälle zu beobachten sein, die man viel mehr dem Präfrontalkortex zuschreiben würde, was wiederum eine Konnektivität zu diesem vermuten lässt. Diese können ebenfalls mit Krankheitsbildern des autistischen Formenkreises einhergehen (4, 33).

Im Rahmen zerebellärer Läsionen fiel eine gewisse Somatotopie auf: Eine vermale Läsion geht mit einer defizitären Gesamtkörperhaltung und Lokomotion und eine laterale Läsion mit einer erschwerten Extremitätenbewegung einher (42). Buckner et al. beschrieben basierend auf fMR-Studien eine generelle Repräsentation der zerebralen Oberfläche auf das Kleinhirn, wobei die Größe der Repräsentation abhängig vom prozentualen Anteil der Verbindung ist (32). Tritt eine zerebelläre Erkrankung im jungen Alter auf, so können kompensatorische Aktivitäten anderer Gehirnareale resultieren, welche einen Ausgleich und somit ein schwach symptomatisches oder ein asymptomatisches Krankheitsbild ermöglichen. Diese Kompensation führt zu Änderungen des striato-kortikalen und zerebello-kortikalen Kreislaufs, welche Ausdruck einer Inanspruchnahme/Aktivierung von höheren kognitiven Zentren sind (21, 24). Meist liegen in solchen Fällen eine bilaterale Aktivität oder die Aktivierung höherer kognitiver Zentren (46), Änderungen in der Rezeptordichte/-funktionalität sowie Änderung der Volumina der grauen Substanz des sensomotorischen Kortex vor (21, 24). Ebenso konnte gezeigt werden, dass der Lebensstil

signifikant unterschiedliche, zerebelläre Volumina zwischen Sportlern und Nicht-Sportlern aufweisen kann (55).

So lässt sich zusammenfassend sagen, dass es sich beim Kleinhirn nicht um ein starres System handelt, sondern um ein neuronales Netzwerk, welches sich stark an seine Umwelt anpasst und in der Motorik unentbehrlich ist.

# 1.4.3. Das Kleinhirn aus heutiger Sicht

Das Kleinhirn besitzt aufgrund seiner starken Windungen einen komplexen, anatomischen Aufbau. Eine ausführlichere Beschreibung der anatomischen Verhältnisse des Kleinhirns beim Menschen erfolgte erstmals durch Schmahmann et al., welche das Kleinhirn systematisch in Lobuli einteilten, um bei bildgebenden Verfahren eine standardisierte Beschreibung und somit einen wissenschaftlichen und klinischen Austausch dank einer einheitlichen Nomenklatur zu ermöglichen (7). Dabei sollen bestimmte zerebelläre Lobuli mit unterschiedlichen zerebralen Kortizes kommunizieren (27).

Die Hauptfunktion des Kleinhirns ist dem motorischen System zuzuordnen. In aktuelleren Studien wird ebenfalls beschrieben, dass das Kleinhirn eine bedeutendere Rolle in kognitiven Prozessen einnimmt (5, 36, 56). So fassten einige Wissenschaftler zusammen, dass Krankheiten – wie Autismus, Depression und Schizophrenie – mit einer Abweichung der zerebellären Norm assoziiert sein können (4, 51–54, 57–59).

Weiterhin beschreiben einige Studien, dass die Existenz einer singulären zerebro-kortikale Projektion des Kleinhirns in den primär motorischen Kortex zweifelhaft ist (s. 1.2. und 1.3.). Immer mehr wird vermutet, dass neuronale Verbindungen zu den Assoziationskortizes im Frontallappen sowie in den posterioren Parietallappen vorliegen (36). Zudem sind auch funktionelle Verbindungen zwischen dem nicht-motorischen zerebellären Kortex und den Assoziationskortizes zu beobachten (28).

Das Besondere am Kleinhirn ist, dass postnatal keine finale Ausbildung vorliegt. Vielmehr folgt eine physiologische Ausreifung dessen bis hin in das frühe Erwachsenenalter (60). Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass das Klein- und Großhirn eine enge Verknüpfung zueinander aufweisen. Die vorliegende zerebro-zerebelläre Konnektivität bedingt eine ipsilaterale Repräsentation der Somatotopie im anterioren Kleinhirn, sowie eine inverse Somatotopie im posterioren Kleinhirn (4, 5, 12, 13, 17, 61), was ebenfalls eine ausschweifendere Konnektivität zwischen beiden vermuten lässt. So ist anzunehmen, dass eine enge Verbindung zwischen Klein- und Großhirn eine wechselwirkende Anpassung verursachen könnte - sei es durch ein bilaterales Aktivitätsmuster, eine Aktivierung höherer kognitiver Zentren, eine Änderung der Rezeptordichte/-funktionalität oder auch eine Änderung des Großhirns kann folglich auch eine Änderung des Kleinhirns und andersherum bewirken (s. 1.5.). Nach zerebraler Schädigung konnte sogar ein veränderter Metabolismus

des kontraläsionierten Kleinhirnkortex beschrieben werden (62). Bei der fokalen Handdystonie konnten Änderungen auf Rezeptorebene im Kleinhirn erkannt werden, welche ebenfalls zur kompensatorischen Reorganisation und Volumenreduktion der grauen Substanz des inferioren präfrontalen Kortex als Assoziationskortex erkennen ließ (21).

Eine mögliche Verbindung zu einem kognitiv höheren Zentrum ist unter anderem der *Hippocampus*. Dem Hippocampus wird die klassische Funktion des Lernens und Gedächtnisses zugeschrieben. Aktuelle Studien weisen dem Hippocampus nicht nur Aufgaben des limbischen Systems, sondern auch motorische Funktionen zu. Zum einen gibt es motorische Neuronen im medio-temporalen Anteil, welche die Position, Geschwindigkeit oder Beschleunigung während motorischer Aufgaben ohne visuellen Input wiedergeben (63). Zum anderen wird dem Gyrus parahippocampalis, welcher für die visuelle Bewegung und Kodierung der Geschwindigkeit, Beschleunigung und Bewegungsrichtung verantwortlich ist, eine Motorik relevante Funktion zugeschrieben (63). Diese Neuronen entladen sich nur bei visuell-motorischen Aufgaben.

Weiterhin erläuterten Tankus et al., dass der Hippocampus ein integraler Bestandteil ist und Einfluss auf die ventro-striatale Schleife – somit auch auf die Kontrolle des motorischen Verhaltens – ausübt (63). Die visuo-motorische Koordination, welche eine Aufgabe des Hippocampus somit darstellt, integriert die visuelle und die motorische Perzeption an einem Ort und beeinflusst daraufhin die Bewegungskoordination und motorische Wahrnehmung (64).

Der Gyrus parahippocampalis ist wichtig für die räumliche Navigation und somit bedeutsam für die motorische Performanz. Zudem ist der Gyrus parahippocampalis mit einigen visuellen Arealen verbunden. Im Mäusetierversuch konnte mittels viraler Beimpfung der synaptischen Verbindung eine weitere Gemeinsamkeit des Hippocampus, der Basalganglien und des Kleinhirns gezeigt werden, als dass eine direkte strukturelle Verbindung zum ventrolateralen (und laterodorsalen) Thalamus vorliegt (65). Die ausgeprägte Konnektivität zwischen Kleinhirn und Hippocampus wird ebenfalls im Rahmen zerebellärer Läsionen deutlich, welche bspw. mit einer Verschlechterung der räumlichen Navigation einhergehen kann (65).

Ebenfalls berichteten Clower et al. über eine Verbindung zwischen dem Kleinhirn und dem Hippocampus, welche anschließend mit dem motorischen System verbunden ist, wobei unter anderem der inferiore Parietallappen als mögliche integrative Schaltstelle dienen könnte (17, 65). Diese funktionelle Verbindung soll der räumlichen Navigation dienen (65–68). Dabei soll das Kleinhirn durch die Mitstrukturierung der hippocampalen räumlichen Karte an der räumlichen Navigation mitwirken (66).

Zudem berichteten Zhou et al. von der zerebellären Proteinkinase C, welche bei der Aktivierung der hippocampalen Zellen zur räumlichen Navigation eine Rolle spielt (69).

Dieser Prozess fördert die Propriozeption – zumal die Karten der unmittelbaren Umgebung in den Pyramidenzellen der ersten und dritten Region des Cornu Ammonis erstellt werden. Diese Zellen werden auch "Ortszellen" (auch "place cells") genannt (70). Dabei dient der zerebelläre Einfluss dazu, dass sich eine Verbindung zwischen dem räumlichen Kontext und der motorischen Antwort ereignet und zusätzlich zu den hippocampalen Informationen der vestibuläre und propriozeptive Input ergänzt werden (70). Die hippocampalen Ortszellen ermöglichen die Navigationsplanung, welche zur Identifikation von Orten, räumlichen Erinnerungen und Geschehnissen dienen (70, 71). So ist die Konnektivität zwischen Hippocampus und Kleinhirn wahrscheinlicher als ursprünglich angenommen. Auf Beeinträchtigung des Kleinhirns kann eine Fehlfunktion der räumlichen eine Informationscodierung der Ortszellen des Hippocampus folgen, woraus eine erschwerte Orientierung resultiert (66). Die funktionelle Schleife soll zum einen aus dem rechten Kleinhirn, linken Hippocampus und Präfrontalkortex und zum anderen dem rechten Hippocampus und Parietalkortex bestehen (68). Die Verbindung ist so sensibel, als dass bereits bei lediglich einem visuellen Reiz eine Synchronisation der Aktivität der zerebellären und hippocampalen Neuronen folgen (68).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Funktion und Aktivität des Kleinhirns deutlich komplexer und interaktiver sind, als zuvor angenommen, und dass das Kleinhirn ein hohes Adaptionsvermögen aufweist, welches in Wechselwirkung zum Großhirn steht. Diese Wechselwirkung wird im Folgenden genauer erörtert.

#### 1.5. Interaktion zwischen Basalganglien und Kleinhirn

Chen et al. beschrieben, dass eine schnell leitende Verbindung zwischen Kleinhirn und Basalganglien besteht (72). Laut den Autoren fördert sie die zerebellär ausgehende kortikostriatale Plastizität, dabei folgt bei einer pathologischen Änderung der einen anatomischen Schleife (Kleinhirn- oder Basalganglienschleife) auch eine schnelle Beeinflussung und so auch Aktivitätsänderung der anderen Schleife. Das Kleinhirn stellt somit den Hauptmodulator der Bewegung mittels der plastischen Reorganisation des neuronalen Netzwerks dar, welche auch das Aktivitätsmuster des Großhirns beeinflusst. Kreitzer und Malenka beschrieben, dass häufig eine synaptische Verschaltung im Striatum stattfindet und so auch eine adaptive motorische Kontrolle ermöglicht wird (73). Hierbei bedingt eine Abnahme der Motorkontrolle im nigrostriatalen System eine Verlangsamung der Bewegung und eine Minderung der Feinbewegungskontrolle (73). Letztere sind eigentlich der zerebellären Funktionen zuzuordnen. So verursacht eine nigrostriatale Änderung des Neurotransmittergleichgewichts eine zerebelläre Dysfunktion, was wiederum für eine enge Verknüpfung beider Systeme spricht (74). Diese Änderung beeinflusst die automatisierte Bewegungskoordination und auch die Geschwindigkeit (74).

Dass die Basalganglien eine wichtige Rolle in der Motorik einnehmen, wird ebenfalls ersichtlich, als dass eine Atrophie des Ncl. caudatus, wie bei Morbus Huntington, oder auch Änderungen der nigrostriatalen Neurotransmittersystems, wie bei Morbus Parkinson, zur gravierenden Störung der motorischen Ausführung mit zerebellärer Aktivitätsänderung führen können (5, 75). Daher werden die Basalganglien – besonders das Striatum – als eine wichtige Schaltstelle der motorischen Kontrolle bezeichnet (23). Die zerebelläre Adaptionsmöglichkeit basiert auf dem sensorischen Feedback bei Bewegungsausführung und führt eine striatale Aktivitätsänderung mit sich (5). So führt eine Dysbalance des nigrostriatalen Transmittersystems (72) zu einer zerebellären Aktivitätsänderung bzw. - steigerung (75), welche als Kompensation der Hypo- oder Hyperaktivität der Basalganglien gedeutet werden kann (5, 76). Eine zerebelläre Überaktivität könnte laut Studien den Haltetremor im parkinsonoiden Formenkreis erklären (5, 75). Weiterhin wird im Rahmen der Multiplen Sklerose die Balanceunsicherheit auf eine verminderte Konnektivität zwischen dem Ncll. dentatus, caudatus und Thalamus zurückgeführt (77).

Hoover und Strick beschrieben, dass der größte zerebelläre, thalamische Input aus dem Ncl. dentatus und der größte basalgangliäre, thalamische Input aus dem internen Globus pallidus stammen (40). Hierbei konnte eine Lateralisierung der Verschaltung erkannt werden (rechtes Kleinhirn  $\rightarrow$  linker Thalamus), dies zeigt wiederum die funktionelle hemisphärische Spezialisierung (78).

Caligiore et al. beschrieben, dass das Kleinhirn und die Basalganglien denselben zerebralen Kortexanteil anstreben (30). Gleichzeitig bestehen unterschiedliche Meinungen über die subkortikale Verknüpfung zwischen den Kleinhirnkernen und Basalganglien: Während Strick berichtete, dass es keine subkortikale Integration der zerebellären und basalgangliären/nigrostriatalen Informationen gibt (25), sind andere der Meinung, dass beide über den ventralen Thalamus kommunizieren könnten (78). Wieder andere Forscher vertreten die Meinung, dass über den Ncl. caudatus (24) eine zerebelläre Wirkung auf den motorischen Kortex vermittelt wird – wobei auch ein informativer Austausch zwischen beiden Schleifen nicht ausgeschlossen wird. Dabei bedingt die zerebelläre Information eine kortiko-striatale Umstrukturierung (30, 72).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in vielen wissenschaftlichen Arbeiten Elemente der Basalganglien als eine subkortikale Integrationsstelle von Klein- und Großhirn beschrieben werden. Zudem ist aufgrund von klinischen Bildern von einer Balance zwischen der Basalganglien- und Kleinhirnschleife auszugehen, welche eine kompensatorische Steigerung der einen Schleife bei Reduktion der anderen verursacht.

# 1.6. Einflüsse auf die Motorik und auf zentralnervöse Areale

In dieser Studie wurden das Alter, die Körpergröße, der Body Mass Index (BMI), das Beck's Depression Inventar (BDI), das gesamte Großhirnvolumen (TBV) bzw. das Hemisphären-

spezifische gesamte zerebelläre Volumen (TCV-R/-L) als mögliche Einflussfaktoren der entsprechenden Volumina sowie der Motorik betrachtet, welche im Rahmen der Analysen bedeutend sein könnten. Diese Einflüsse wurden als Störfaktoren bezeichnet, welche bei der Bildung von Residuen (s. 2.5.) beachtet werden mussten.

#### 1.6.1. Alter

Ein höheres Alter geht durchschnittlich mit einer geringeren motorischen Performanz einher (79). Dies ist unter anderem auf die Abnahme der Propriozeption zurückzuführen (74). Zusätzlich ist das Gehen eine kompliziertere Aufgabe für den alternden Menschen, da mehr Aufmerksamkeit und ein höherer Bedarf der kognitiven Funktion benötigt werden (80, 81). Das Alter spielt aber auch insofern eine Rolle, als dass das Alter mit einer generellen Gehirnatrophie einhergehen kann (23, 46, 82–87) – so auch bei zerebellären Volumina (24, 88, 89). Die betroffenen Gehirnareale, welche mit einer Atrophie einhergehen, sind ebenfalls entscheidend für die Motorik, wobei unterschiedliche Areale mit einer unterschiedlichen Schrittgeschwindigkeit korrelieren, bspw. korreliert eine normale Schrittgeschwindigkeit mit dem Volumen der grauen Substanz des Thalamus, das schnelle Gehen korreliert hingegen mit dem Volumen der grauen Substanz des Ncl. caudatus sowie des Thalamus (46). Auch wurde beobachtet, dass ein verändertes Aktivitätsmuster im alternden Gehirn vorzufinden ist: Statt der strengen kontralateralen Verschaltung kann man von einer kompensatorischen Beteiligung der ipsilateralen zerebralen Gehirnhälfte sowie für die Motorik untypischen Arealen ausgehen (24, 46, 90), jedoch konnte sowohl eine Reduktion als auch eine Erhöhung der funktionellen Konnektivität innerhalb des motorischen Systems beschrieben werden (23). So haben auch Bernard et al. beschrieben, dass im alternden zentralen Nervensystem (ZNS) eine Ausdehnung der zur zerebellären Aktivität korrelierenden zerebralen Areale auftreten kann. Hierbei sind auch kognitiv höhere Areale – wie der Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, der anteriore cinguläre und dorsale prä-motorische Kortex – aktiv, jedoch nimmt insgesamt im alternden Gehirn die Konnektivität ab, wohingegen die zwischen Kleinhirn und Striatum – besonders dem Ncl. caudatus – zunimmt (24, 46, 74, 91). Es fiel ebenfalls auf, dass der Lobus posterior, welcher eher mit kognitiven Leistungen assoziiert ist, beim alternden Menschen mit motorischen Arealen des Großhirns in der Analyse der resting-State-funktionellen Konnektivität aktiv ist. Je stärker dabei die Konnektivität ist, desto besser ist dementsprechend die motorische Performanz (24).

Isaev et al. beschrieben, dass das neuronale Altern nicht zwangsläufig mit einer numerischen Abnahme der Neuronen einhergehen muss (85). Durchaus können Änderungen oder der Verlust von Länge und Weite von Dendriten, gar eine Dichtereduktion dendritischer Spines folgen, welche nicht über das gesamte ZNS gleicherweise ausgeprägt

sein muss (23, 82, 92, 93). Generell ist eine Atrophie des Großhirns zu vermerken - besonders häufig sind Änderungen in der Basalganglienschleife erkenntlich (23).

Hoffstaedter et al. fassten zusammen, dass eine altersabhängige Aktivierungszunahme innerhalb medialer prämotorischer Areale und motorischer Assoziationskortizes als Kompensationsmechanismus zur Stabilisierung altersbedingter Verschlechterungen der motorischen Koordination und Kontrolle dienen kann (23). Die kompensatorische Ausweitung im Rahmen des Alterungsprozesses ist somit nicht auf ein funktionelles Netzwerk begrenzt, sondern kann sich auf mehrere funktionell unterschiedlichen Regionen ausweiten.

Es folgte im Rahmen der Analyse somit die Korrektur der motorischen Performanz als auch der Volumina bei bestehender signifikanter Korrelation.

# 1.6.2. Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) ist der Quotient des Köpergewichts (in Kilogramm) (Dividend) und der Körpergröße (in Meter) zum Quadrat (Divisor) und stellt somit das Verhältnis zwischen Körpergewicht und -größe (in kg/m<sup>2</sup>) wieder.

In einigen aktuellen Studien wird bei einem erhöhten BMI eine Korrelation zu einem stellenweise geringeren Gehirnvolumen festgestellt, was auf generelle inflammatorische Prozesse im Rahmen des Übergewichtes zurückzuführen ist, wie Kim et al. zusammenfassten (14). Zeitgleich können auch größere Volumina bei einem höheren BMI vorliegen (14). Das Kleinhirn ist jedoch insgesamt bei einem erhöhten BMI von einer Volumenreduktion betroffen (101). Zeitgleich wird in der vorliegenden Studie der BMI als Maß der Fitness interpretiert – sprich je höher der BMI, desto wahrscheinlicher ist eine schlechte motorische Performanz. Der BMI wurde im Rahmen der vorliegenden Studie als möglicher Störfaktor für motorische und volumetrischer Variablen genutzt.

#### 1.6.3. Beck's Depression Inventar

Das Beck's Depression Inventar (BDI, Version 2) ist ein Fragebogen, welcher den Progress der Depression misst (94). Je höher die Punktzahl ist, desto stärker ist die depressive Symptomatik ausgeprägt (95). Der BDI-Wert limitiert nicht die Teilnahme in der hier vorliegenden Studie. Ein erhöhter BDI verhält sich im Sinne des Einflusses ähnlich wie ein erhöhter BMI. Sowohl bei einem erhöhten BMI als auch bei einem erhöhten BDI ist eine ineffizientere motorische Performanz zu vermuten (96). Das langsame Gehen soll sogar als ein Indikator einer Depression gelten (97).

Mehrere Studien fassen zusammen, dass zerebrale Volumina mit einer Reduktion (besonders des Hippocampus, des Zingulums, der Inselrinde, des Präfrontalkortex', des Temporallappens) (98–100) oder auch mit einer Volumenzunahme (besonders des Okzipitallappens) (99) der grauen Substanz einhergehen können. Ebenfalls sind lokale

zerebelläre Änderungen bei an Depression erkrankte Menschen beobachtet worden (Volumenzunahme Lobuli IX) (98).

Bei bestehendem Einfluss auf die motorische Performanz sowie auf zentralnervösen Volumina folgte eine Korrektur beider Variablen bzgl. des BDIs.

## 1.6.4. Körpergröße

Eine größere Körpergröße geht zum einem meist mit einem größeren Schädelvolumen einher, zum anderen machen größere Menschen längere Schritte, sodass sie eine vorgegebene Strecke in einer geringeren Zeit und auch mit einer geringeren Schrittzahl bewältigen könnten. So schneiden größere Menschen in den motorischen Tests tendenziell besser ab, was jedoch mehr auf die Körpergröße als auf die motorische Fähigkeit zurückzuführen ist. Zudem steht das Schädelvolumen im proportionalem Zusammenhang zu den intrakraniellen Volumina (102). Dies würde bedeuten, dass größere Menschen tendenziell größere Gehirnvolumina aufweisen, was auf die Körpergröße zurückzuführen ist. Die Körpergröße wurde somit als möglicher Störfaktor der motorischen als auch der volumetrischen Parameter gewertet.

#### 1.6.5. Gesamtvolumina

Das gesamte Großhirnvolumen (total brain volume – TBV) wird als Einflussfaktor betrachtet, da ProbandInnen mit einem insgesamt größeren Großhirnvolumen tendenziell auch größere zerebrale Gehirnareale vorweisen, da von einem (epi)genetischen Effekt auszugehen ist, der nicht nur auf eine Region des ZNS limitiert ist (88, 103). Das TBV wird lediglich für die zerebralen Gehirnareale als Einflussfaktor betrachtet.

In dieser Studie liegt der Fokus auf den Kleinhirnkernen, da sie als hauptsächlicher motorischer Output des Kleinhirns betrachtet werden. Da die Kleinhirnkerne aus sehr vielen kleinen Arealen bestehen und gleichzeitig eine Normierung der Volumina zur Vergleichbarkeit notwendig ist, wird das Kleinhirnvolumen lediglich Hemisphären spezifisch normiert (Totales zerebelläres Volumen, linkshemisphärisch bzw. rechtshemisphärisch = TCV-L/TCV-R). Dies bedeutet, dass die Volumenkorrektur der linken Kleinhirnkernareale mit dem linken zerebellären Totalvolumen erfolgt. Nach demselben Prinzip wird für die rechten Kleinhirnkerne vorgegangen. So wird eine Überkorrektur der Volumina vermieden.

# 1.7. Bedeutsamkeit für die anschließende Analyse

Aktuellere Studien berichten, dass im gesunden Alterungsprozess und bei Erkrankungen des Kleinhirns im Rahmen kompensatorischer Mechanismen weitere zerebrale Areale aktiv werden können (104). Ebenso konnte in weiteren Studien gezeigt werden, dass durch die Konnektivität zwischen Kleinhirn und Assoziationskortizes (besonders: inferiorer Temporallappen und orbitofrontaler Kortex) eine somatosensorisch-motorische Informationszusammenführung ermöglicht wird (32).

Moulten et al. beschrieben ein motorisches Netzwerk bestehend aus den primär motorischen, ventralen prämotorischen, postero-parietalen, supplementär motorischen Kortizes und dem zur Körperseite ipsilateralen Kleinhirn (48). Die zerebelläre Afferenz, welche den primär motorischen Kortex erreicht, ist dem dorsalen Ncl. dentatus sowie dem Ncl. interpositus zugehörig (33). Ebenso spielt der Ncl. dentatus eine wichtige Rolle für die ventralen prämotorischen, die supplementär motorischen, präfrontalen Kortizes, das Arbeitsgedächtnis und den inferioren Temporalkortex (33) und laut Hashimoto et al. auch für den dorsalen prämotorischen Kortex, jedoch spielen neben den Basalganglien und dem Kleinhirn auch die motorischen Assoziationsarealen eine Rolle – zu welchen der dorsale prämotorische, prä- und supplementär motorischen Kortex gehören (2).

In den folgenden Analysen haben wir uns dafür entschieden, entsprechend den oben genannten Studien und der anatomisch anerkannten Verbindungen, den primär motorischen, den dorsalen prä-motorischen, den supplementär motorischen und präsupplementär motorischen Kortex sowie den Hippocampus als für die Studie potenziell wichtige Großhirnareale zu betrachten und in die Analysen miteinzubeziehen. Für diese zerebralen Areale werden eine funktionelle Relevanz für das anschließende Ziel der vorliegenden Arbeit vermutet.

#### 1.8. Ziele der Arbeit

Dass das Kleinhirn auf das motorische System und die Bewegung einen großen Einfluss ausübt, ist seit vielen Jahren bekannt. Durch einen stetigen Abgleich der ausgeführten und der erwünschten bzw. geplanten Motorik folgt eine passgenaue Ausführung des Bewegungsplans. Folgt eine Läsion, so führt dies zu ungenauen oder auch unsicheren Bewegungsausführungen (s. 1.4.2.). Jedoch wurde bisher nicht die *qualitative* Bedeutung der zerebellären Volumina für die motorische Performanz betrachtet.

Einige Studien suggerieren, dass die motorische Fähigkeit und auch eine effiziente motorische Performanz mit einem erhöhten zerebellären Volumen einhergehen (55). Im Allgemeinen geht eine geringere motorische Performanz mit einer Reduktion der grauen Substanz des zentralen Nervensystems einher (46).

Folglich ist die Hauptfrage dieser Studie: Kann man anhand des zerebellären Volumens auf die Motorik der Studienteilnehmenden schließen? Insbesondere: Symbolisiert ein größeres zerebelläres Volumen auch automatisch eine effektivere motorische Performanz?

Dass das Volumen eine gewisse Tendenz der motorischen Performanz angibt, lassen Krankheiten wie die Dandy-Walker-Malformation vermuten. Die Dandy-Walker-Malformation geht mit einem reduzierten zerebellären Gesamtvolumen einher, was durch eine Hypo-/Aplasie des Vermis' bedingt ist (50). Dies kann die bereits oben erwähnte Klinik hervorrufen (50, 83). Zudem ist bei SportlerInnen tendenziell ein größeres Volumen des

Lobus anterior als bei Nicht-SportlerInnen vorzufinden (55). Insgesamt ist ebenfalls beim alternden Menschen von einem Rückgang der motorischen Aktivität auszugehen, diese ist auf den Rückgang der Mobilität oder den Verlust der motorischen Leistungsfähigkeit/Bewegungskoordination zurückzuführen (23).

Da das ZNS stets ein kompliziertes Netzwerk darstellt, soll auch die volumetrische Korrelation innerhalb des Klein- bzw. Großhirns (IntraBRAIN des Klein- bzw. Großhirns, *intra* – lateinisch für "innerhalb") sowie zwischen dem Klein- und dem Großhirn (InterBRAIN, *inter* – lateinisch für "zwischen") inspiziert werden, um zu prüfen, ob die anatomisch bekannten Systeme auch auf ein Zusammenspiel schließen lassen. Eine volumetrische Korrelation stellt dabei einen Hinweis auf eine mögliche funktionelle Konnektivität dar (105, 106).

Zudem wird in der hiesigen Studie geprüft, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Motorik und zerebellärem Volumen vorliegt und wie sehr diese direkte Korrelation sich über einen indirekten – im Sinne eines vermittelnden – Weg erklären lässt. Da von einer möglichen subkortikalen Kommunikation zwischen Kleinhirn und Basalganglien ausgegangen wird, welche eine Besserung bzw. Präzisierung der Bewegungsdurchführung ermöglicht. Dieser indirekte Weg soll wiederum die unterschiedlichen möglichen Schaltstellen innerhalb des Informationsflusses vom Kleinhirn zur Motorik darstellen. Der indirekte Weg soll dabei als ein möglicher Kompensationsmechanismus zu deuten sein, da es bei einigen zerebellären Erkrankungen zu asymptomatischen oder mild symptomatischen Verläufen bei gleichzeitig veränderten neuronalen Aktivitätsmustern kommen kann (50, 104). Dies soll einerseits mittels einer anatomisch basierten moderierten Mediatoranalyse und andererseits durch ein funktionales Modell der Mediatoranalyse, welche mögliche kompensatorische Strukturen beinhaltet, erfolgen. Beide Analysen dienen der Betrachtung einer möglichen Kompensation zum Erlangen einer effektiven motorischen Performanz durch eine weitere Beteiligung anderer – unter Umständen sogar weniger motorisch-spezifischen – Areale. Eine genauere Erklärung der Mediatoranalyse erfolgt in 2.5.

Das Ziel dieser Arbeit ist somit zum einen die *quantitative* Bedeutung der zerebellären Volumina, zum anderen die *qualitative* Bedeutung der volumetrischen Zusammenhänge zwischen dem Groß- und Kleinhirn zu erörtern, um mögliche Kompensationen bei zerebellären Läsionen und die damit einhergehende Symptomatik/Symptomarmut in der motorischen Performanz besser zu verstehen.

# 2. Methodik

# 2.1. ProbandInnengruppe und 1000BRAINS Studie

Die vorliegende Studie war Teil der populations-basierten 1000BRAINS Studie, welche die strukturelle und funktionelle Diversität des Gehirns in einer alternden Personengruppe erforschte, und bezog insgesamt 1314 ProbandInnen ein (84). Die Daten stammten zum einen aus der deutschen Heinz-Nixdorf-Recall Studie (107) und aus der Heinz-Nixdorf-Recall Mehr-Generationen Studie (108). Fokus dieser Studien war die Erforschung von Herz-Kreislauferkrankungen, Herzinfarkten und plötzlichem Herztod mit besonderem Schwerpunkt auf mögliche Risikofaktoren. In der zum Zeitpunkt der Dritterhebung der Heinz-Nixdorf Recall Studie durchgeführten 1000BRAINS Studie wurden nun zusätzlich verschiedene zentralnervöse Magnetresonanztomographien (MR) des Gehirns sowie laborchemische und genetische Daten betrachtet. Ebenso wurden neuropsychologische und motorische Testergebnisse sowie Fragebögen zur Persönlichkeit, Lebensqualität und täglichen Aktivität erhoben (84). Das Studienprotokoll der 1000BRAINS Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen (Aktenzeichen der Heinz-Nixdorf-Recall Studie: 11-4678 und Aktenzeichen der Heinz-Nixdorf-Recall Mehr-Generationen Studie: 12-5199-BO) genehmigt. Alle ProbandInnen haben ihr schriftliches Einverständnis vor Teilnahme an der Studie gegeben.

Zu den Einschlusskriterien der nun hier vorliegenden Studie gehörte die Vollständigkeit der Daten in Angaben zum Alter, zur Körpergröße, zum BMI, BDI sowie die Vollständigkeit der für die hiesige Fragestellung erforderlichen Gehirnareale in der T1-Wichtung, sodass sich die Anzahl der Teilnehmenden in dieser Studie auf 655 Teilnehmende reduzierte. Von diesen waren 306 weibliche und 349 männliche ProbandInnen.

## 2.2. Aufnahme der Gehirnbilddaten

Unterschiedliche Bilddaten der Gehirne der ProbandInnen wurden nach dem MR-Protokoll der 1000BRAINS-Studie auf einem 3 Tesla MR-Scanner (Tim-TRIO, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) erhoben. Die hier verwendeten Daten zur strukturellen Bildgebung wurden mittels einer 3D T1-gewichteten MP-RAGE Sequenz (176 Schnitte, TR= 2,25 s, TE= 3,03 ms, TI= 900 ms, FoV= 256 × 256 mm<sup>2</sup>, Kippwinkel= 9°, finale Voxelauflösung: 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>) erstellt (84).

#### 2.3. Motorische Performanz

Zur Messung der motorischen Performanz wurden zwei Tests herangezogen. Diese waren der sogenannte Gehtest und der Gleichgewichtstest (84).

#### 2.3.1.Gehtest

Der Gehtest stellte eine Möglichkeit der Messung der motorischen Performanz dar. Der Gehtest diente zur Messung der allgemeinen exekutiven motorischen Fähigkeit (84).

Im Gehtest mussten die ProbandInnen eine Strecke von 25m unter bestimmten Anforderungen durchlaufen. Unter der ersten Bedingung sollten sie die Strecke in einer für sie angenehmen Geschwindigkeit bewältigen (Gehtest 1= GT 1). Unter der nächsten Bedingung sollten die Teilnehmenden dieselbe Strecke beschreiten – dieses Mal jedoch mit einem mit Wasser befüllten Glas, welches auf einem Tablett balanciert werden sollte (Gehtest 2= GT 2). Zeitgleich wurde gemessen, ob und wie viel Wasser verschüttet wurde (84, 109, 110).

In beiden Durchgängen wurde die Schrittzahl (s) und die Zeit (in Sekunden) (t) gemessen. Dabei galt, je länger die Dauer und je höher die Schrittzahl, desto ineffizienter ist die motorische Performanz (111–115).

## 2.3.2. Gleichgewichtstest

In diesem motorischen Test stand der/die Teilnehmende auf einer oszillierenden Platte, Posturomed® (HAIDER BIOSWING GmbH, Pullenreuth, Germany), welche auf vier Springfedern befestigt wurde. Diese Platte wurde in einer exzentrischen Position arretiert und beim Lösen der Arretierung mussten die auf der Platte stehenden ProbandInnen die Schwankungen der Platte ausgleichen und das Gleichgewicht aufrechterhalten. Der Gleichgewichtstest maß somit die Fähigkeit der Aufrechterhaltung bzw. der Wiederherstellung des Gleichgewichts (116). Die Skala der firmeneigenen Software reichte von 0 bis 1000, wobei 1000 eine effiziente und 0 eine ineffiziente motorische Performanz darstellte. Der Gleichgewichtstest war ein Maß zur Messung der vestibulär-zerebellärenpropriozeptiven Funktion (84, 117, 118).

#### 2.4. Volumenmessung

In der vorliegenden Studie wurden die Volumina der für die Arbeit relevanten Hirnregionen mittels zweier unterschiedliche Software-Pakete, der Computional Anatomy Toolbox (CAT, http://www.neuro.uni-jena.de/cat/) und FreeSurfer 6.0 (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/), extrahiert, welche jeweils unterschiedliche Atlanten für die Definition der Regionen verwendeten. Der Julich-Brain Atlas (119), verfügbar in der Computational Anatomy Toolbox, wurde angewandt, um sowohl die Areale der motorischen Kortizes (präsupplementär motorisch, supplementär motorisch, prämotorisch, primär motorisch) sowie die im Atlas enthaltenen subkortikalen Strukturen und die zerebellären Substrukturen (z.B. Ncl. dentatus) zu extrahieren. Da zum Zeitpunkt der vorliegenden Doktorarbeit nicht alle Areale des Groß- und Kleinhirns im Julich-Brain Atlas beschrieben wurden, wurden alle weiteren für die Arbeit relevanten Regionen (Volumina der zerebralen und zerebellären Segmentierungen in der FreeSurfer-Software ermittelt. Mittels FreeSurfer wurde der Desikan-Killiany Atlas (120) zur kortikalen und die automatische FreeSurfer Segmentierung (119) für die subkortikale Volumetrie verwendet.

Der Julich-Brain Atlas verfolgt einem probabilistischen Ansatz, welcher die interindividuelle Variabilität der Gehirne berücksichtigt (119, 121–126). Es erfolgte die Klassifizierung der kortikalen und subkortikalen Areale, welche auf mikrostruktureller Ebene zuvor definiert wurden (84, 121).

Eine wichtige Definition für die Volumenextraktion ist die des Begriffs "Voxel". Bei einem Voxel handelt es sich um ein <u>Vo</u>lumen<u>el</u>ement als Koordinatenpunkt im dreidimensionalen Raum, welcher in einer zweidimensionalen Bildgebung einem Pixel entspricht. Die enthaltende Farbintensität kodiert hierbei die Dichte des Parenchyms.

# 2.4.1. FreeSurfer

FreeSurfer diente unteranderem der Volumenextraktion (Voxel-basierte Volumetrie) und der automatisierten Kortexrekonstruktion (oberflächenbasierte Volumetrie) des Großhirns (119, 127, 128). Hierbei waren mehrere Prozessierungsschritte notwendig, welche in einer detaillierten Anleitung mit allen (Teil-)Schritten von Fischl et al. (82, 119), Dale et al. (129) und in der FreeSurfer-Dokumentation unter http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu beschrieben wurden.

Im Allgemeinen wurden zunächst T1-gewichtete MR-Aufnahmen von bewegungsbedingten Fehlern korrigiert (durch Bewegung des Teilnehmenden, Pulsation des Blutflusses/ des Liquors (CSF)) (130, 131). Darauf folgte eine Intensitätshomogenisierung in Form einer Verzerrungsfeldkorrektur ("bias field correction"), um Intensitätsabweichungen durch Nutzung unterschiedlicher Magnetfelder, Spulenpositionen oder verschiedene MR-Protokolle zu vermeiden/verringern (129, 132, 133). Die Intensität und der Kontrast waren insofern von großer Bedeutung, als dass sie die Voraussetzung der Gewebetypisierung darstellten (129, 134). Die Gewebetypisierung wurde durch das Zusammenführen der Informationen der Intensitätswerte sowie der topologischen Lage möglich (133).

Darauf wurde die Talairach-Transformation, bestehend aus der affinen (Translation, Scherung, Rotation und Skalierung) und der nichtlinearen (Anpassung des MRs in seiner Größe, Position und Form) Transformation, durchgeführt (23, 128, 129, 132, 135, 136). Beide Transformationen ermöglichten die Anpassung des individuellen Gehirns auf die Standard-Ausrichtung des Gehirns im Talaraich-Koordinatensystem (129). Dann wurden die Schädel- und meningealen Voxel von den Voxeln des ZNS' entfernt (134, 137), sodass nur solche Voxel verblieben, die intra-meningealen Strukturen des Gehirns darstellten (138).

Darauf folgte das Segmentierungsverfahren. Dies gelang durch die Gewebetypisierung, d.h. Zuordnung zu den Geweben (in die weiße und graue Substanz sowie in den Liquor cerebrospinalis) der vorliegenden Voxel anhand ihrer Grauwert-Intensitäten (119, 129). Dies diente als Grundlage zur Erkennung der Grenze zwischen grauer und weißer

Substanz für die Kortexrekonstruktion und der automatischen atlasbasierten subkortikalen Volumetrie (82, 129, 134, 137).

Anschließend wurde das MR in das Talairach-Koordinatensystem übertragen (129). Hierauf rekonstruierte FreeSurfer die kortikale Oberfläche, indem es die Oberfläche der weißen Substanz am Schnittpunkt der weißen/grauen Substanz auf die Oberfläche zwischen der grauen Substanz und dem Liquor projizierte (134). Es folgte somit die Kortexrekonstruktion mittels einer Punkt-zu-Punkt-Übertragung der Oberfläche der weißen Substanz auf die piale Oberfläche (129). Dieser Prozess wird Inflation genannt. Die kortikale Oberflächenrekonstruktion sollte die wahre kortikale, individuelle Oberfläche topologisch und geometrisch möglichst genau wiedergeben (119, 132). Dies gelang durch die Erstellung der Oberfläche als ein Mosaik wie aus einem polygonalen Netz von Dreiecken (127, 129). Hierzu musste sichergestellt werden, dass die Oberfläche der weißen Substanz ohne Artefakte und ohne Voxelaussparung vorlag (82, 129). Ungefähr 120.000 Scheitelpunkte (Vertices) entsprachen einer Hemisphäre, während die durchschnittliche Oberfläche eines Dreiecks etwa 0,5 mm<sup>2</sup> betrug (127). Das Volumen des Kortex wurde berechnet, indem die kortikale Dicke, welche durch den kürzesten Abstand zwischen der Oberfläche der weißen Substanz und der pialen Oberfläche definiert wurde, mit der Gesamtfläche multipliziert wurde.

Der hier genutzte Rekonstruktionsansatz der kortikalen Oberfläche gelang durch die automatische Registrierung in den standardisierten anatomischen dreidimensionalen Talairach-Raum (139). Um bestimmte Punkte auf interindividuelle kortikale Oberflächen identifizieren zu können, wurde ein einheitliches oberflächenbasiertes Koordinatensystem genutzt. Für diesen Schritt war die Transformation der rekonstruierten kortikalen Oberflächen in eine parametrisierbare Oberfläche, hier eine Einheitskugel, notwendig (127). Die Oberfläche wurde entfaltet. Dabei sollten die metrischen Verzerrungen minimal gehalten werden (127). Schließlich erfolgte die Übertragung auf ein Standardgehirn (= fsaverage) (129, 132). Der Vorteil hierbei war, dass die Topologie der resultierenden Oberfläche mit den Standardgehirnen identisch war (129). Diese Standardgehirne erleichterten die Erkennung lokaler geometrischer Strukturen des Kortex und dienten der Vergleichbarkeit zwischen individuellen Gehirnen (129).

Anschließend folgte die Parzellierung der Oberfläche des Kortex nach dem Desikan-Killiany Atlas (120), während die Strukturen, die unterhalb des Kortex lagen, durch einen subkortikalen Atlas gegliedert wurden.

Mittels FreeSurfer wurde in der vorliegenden Studie das Volumen der zerebellären und zerebralen, kortikalen Anteile (in deren Gesamtheit, beim Großhirn auch in seine Subareale) sowie von subkortikalen Arealen in ihrer Gesamtheit (Putamen, Globus pallidus, Ncl. caudatus, Hippocampus, Thalamus) bestimmt. Aufgrund fehlender Kartierung in den

vorhandenen Atlanten (zumindest zum Zeitpunkt der Studie) konnten die Volumina weiterer Areale, spezifisch des Ncl. ruber sowie des inferioren Olivenkomplex, welche beide relevant sind für die Kleinhirnschleife, nicht extrahiert werden.

# 2.4.2. Computational Anatomy Toolbox

Eine ausführliche Anleitung mit allen Schritten enthält das CAT-Handbuch (140).

Die Computational Anatomy Toolbox (CAT) bietet drei verschiedene Methoden an – wir nutzen die voxel-basierte Methode (VBM). Die VBM ermöalichte die Gewebesegmentierung und die räumliche Registrierung der T1-gewichteten MR-Aufnahmen. Dabei basierte die Gewebesegmentierung auf Gewebewahrscheinlichkeitskarten (affine SPM12 "Tissue Probability Maps") (140). Im Rahmen der Nutzung der Tissue Probability Maps (TPM) wurde das Gehirnvolumen in die probabilistischen Standardgehirne deformiert und in Voxel klassifiziert (140). Die TPMs codierten die räumliche Beziehung zwischen verschiedenen anatomischen Strukturen (Volumen der grauen Substanz, Volumen der weißen Substanz und Liguor) (141).

Unter den erweiterten Optionen für die CAT12-Segmentierung konnten Vorgabewerte als zuverlässige Ausgangspunkte genutzt werden (140). Basierend auf die Voxelintensität und der Bayes'schen statistischen Auswertung wurde zwischen der grauen, weißen Substanz und dem Liquor cerebrospinalis unterschieden (142, 143).

Im Rahmen der Prozessierung erfolgte eine Kontrolle der VBM-Daten auf Homogenität (140), welche von den Software-Entwicklern implementiert und empfohlen wurde, sodass Ausreißer identifiziert werden könnten (140). Dann folgte die Glättung der Segmente, welche der grauen Substanz zugehörig waren, mittels der Erstellung einer Normalverteilung, (12mm FWHM isotropic Gaussian kernel) (142).

Das Rauschen in der MR-Aufnahme wurde mittels des räumlich adaptiven, nichtlokalen Mittelwertefilter reduziert (144). Darauf folgte die Bias-Korrektur, die affine Registrierung und die standardmäßige SPM-vereinheitlichte Segmentierung (132).

Es folgte die affine Registrierung und Normalisierung der MR-Aufnahme auf das Standardgehirn im MNI152 Raum (145). Erst die räumliche Registrierung auf das Standardgehirn ermöglichte den Intersubjektvergleich der MR-Aufnahmen. Bei der 12-Parameter affinen Transformation handelte es sich um eine räumliche Transformation, welche darauf basierte, dass bei der folgenden räumlichen Normalisierung so wenige Unterschiede (in Position, Orientierung und Gehirngröße (136)) wie möglich zwischen der individuellen MR-Aufnahme und der Volumenvorlage entstehen konnten (146).

Nun lag die MR als T1-gewichtetes, für Intensitätsverzerrungen, Bias und Rauschen korrigiertes und segmentiertes Bild bzw. Volumen vor. Die Gewebsklassen (graue Substanz, weiße Substanz sowie Liquor cerebrospinalis) haben räumlich heterogene MR-Bildgebungseigenschaften, z.B. Grauwertintensität, und waren somit räumlich absehbar:

verschiedene Regionen der weißen Substanz besaßen signifikant unterschiedliche T1-Eigenschaften, was man auch für die graue Substanz im Kortex festhalten konnte, dies war vermutlich durch intrinsische Gewebeparameter innerhalb der Struktur bedingt (119). Zudem ist zu bedenken, dass neuroanatomische Strukturen in charakteristischen, räumlichen Mustern relativ zueinanderstehen stehen (140). Die TPMs halten die räumliche Beziehung zwischen den anatomischen Strukturen fest und ermöglichen eine automatische Identifizierung und daraus resultierender Volumenextraktion (32).

Im Rahmen der Prozessierung folgte die lokale Kontrastanhebung (= Intensitätstransformation) aller Gewebeklassen (140), welche für die finale Segmentierung im Rahmen der adaptiven-Maximum-a-posteriori-Methode notwendig war (136). Hier wurde anhand der vorbekannten Werte (aus den TPMs) auf die jetzigen Werte der individuellen ProbandInnen geschlossen, um Unterschiede zwischen der individuellen MR-Aufnahme und dem Standardgehirn minimal zu halten (136). Das individuelle Gehirn wurde in das Standardgehirn deformiert, woraus Deformationsfelder resultierten (147). Durch diese Deformationsfelder Strukturunterschiede konnten erst (Abweichung von dem durchschnittlichen Wert der räumlichen Normalisierung) erkannt und berechnet werden (136).

In der vorliegenden Studie wurde der Julich-Brain Atlas genutzt (133), der im MNI152-Raum vorliegt. Im Rahmen der oben beschriebenen affinen Transformation wurden die Deformationsfelder abgespeichert und somit für die Teilnehmenden individuelle Volumina aus den Deformationsfeldern berechnet.

Um die extrahierten Volumina vergleichbar zu machen, wurden die Werte standardmäßig von dem individuellen gesamten intrakranielle Volumen (TIV) korrigiert (140). Daraus folgten bereits korrigierte und einheitsfreie Volumenangaben (146, 148) und eine Zentrierung um den Gesamtmittelwert (140).

In der hiesigen Studie wurden folgende Volumina mittels CAT extrahiert: Volumina der Kleinhirnkerne sowie der subkortikalen, zerebralen Areale (Putamen, Globus pallidus, Ncl. caudatus, Hippocampus, Substantia nigra) in ihren Subarealen sowie in ihrer Gesamtheit.

Die Qualitätskontrolle folgte durch die visuelle Prüfung, ob die Registrierung der einzelnen Gehirne sowie die Regionen im Julich-Brain Atlas auf das MNI152-Standardgehirn anatomisch korrekt ausgelegt waren (140).

Schließlich lagen die extrahierten Volumina als standardisierte, metrische Werte, welche pro Gehirnregion definiert waren, vor und waren somit für die weiteren Untersuchungen verwertbar.

#### 2.5. Statistischer Ansatz

In der vorliegenden Studie handelte es sich bei den Werten sowohl um metrische als auch ordinale Zahlen, sodass die Spearman-Korrelation genutzt wurde. Bei den Korrelationen wurde stets von einem signifikanten Ergebnis gesprochen, wenn es sich bei dem p-Wert um einen kleineren Wert als 0,05 handelte. Die statistische Analyse erfolgte durch SPSS-Version 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp).

Zunächst wurde nach signifikanten bivariaten Korrelationen zwischen den beeinflussenden Störfaktoren – Alter, BDI, BMI, Körpergröße – und den Volumina der Gehirnareale bzw. den motorischen Tests gesucht, um so einen möglichen Störeinfluss durch diese in den anschließenden Analysen zu meiden. Dabei wurde auf eine plausible Zuordnung der möglichen einflussnehmenden Faktoren zu den Variablen geachtet: Lediglich zerebrale Gehirnareale wurden mit dem Gesamtgroßhirnvolumen (Total Brain Volume, TBV) korreliert und korrigiert. Zerebelläre Areale wurden hemisphärenspezifisch dem rechten bzw. dem linken, zerebellären Gesamtvolumen (Total cerebellar volume right/left, TCV-R/TCV-L) zugeordnet. Bei signifikanten Korrelationen wurden die abhängigen Variablen mittels linearer Regression von den entsprechenden Störfaktoren stratifiziert. Zeitgleich wurden die Daten standardisiert, dies war essenziell, da es sich bei den extrahierten Gehirnarealen um Daten zweier verschiedener Toolboxen (CAT und FreeSurfer) handelte. Dies war wichtig zu beachten, da es sich bei den Daten, welche mittels CAT extrahiert wurden, um einheitslose und den Daten aus FreeSurfer um Volumina in mm<sup>3</sup> handelten. Um diese vergleichen zu können, war dementsprechend die Bildung standardisierter Residuen mittels der linearen Regression bzw. die z-Normalisierung wichtig.

Ähnlich wurden die Messwerte der motorischen Performanz behandelt. Hierbei wurden jedoch die zerebellären bzw. zerebralen Gesamtvolumina als Störfaktoren nicht miteingeschlossen, da sonst die Fragestellung der vorliegenden Arbeit – ob sich die motorische Performanz durch das Volumen vorhersagen lässt – automatisch eliminiert werden würde.

Nach der Stratifizierung der Werte folgten mehrere bivariate Korrelationsanalysen zwischen der motorischen Performanz und der zentralnervösen Areale sowie zwischen den einzelnen zentralnervösen Arealen, um eine richtungsgebende Analyse, zur Beantwortung der oben genannten Fragen, initiieren zu können: (i) Als entscheidend für das weitere Vorgehen war die signifikante Korrelation zwischen zerebellären, sekundär auch zerebralen, Arealen und der motorischen Performanz. (ii) Ausgehend von den mit der Motorik signifikant korrelierenden Gehirnarealen folgt die Korrelation der adjustierten Gehirnareale des Kleinmit dem des Großhirns (InterBRAIN). Ebenso wurde die Korrelation innerhalb des Kleinbzw. Großhirns (IntraBRAIN des Kleinhirns bzw. des Großhirns) betrachtet. Diese signifikanten Korrelationen wurden daraufhin in einem Flussdiagramm dargestellt, welche auf den Kleinhirn- und Basalganglienschleifen beruhten.

Um eine Effektrichtung ausfindig zu machen, wurden anschließend (moderierte) Mediatoranalysen nach Hayes durchgeführt, dies gelang mittels PROCESS v.3.4.1. (149, 150). Bei PROCESS handelt es sich um ein zusätzliches Statistikprogramm, welches in SPSS implementiert ist, um genannte komplexere Analysen errechnen zu können. In der vorliegenden Studie wurde so vorgegangen, dass mittels der (moderierten) Mediatoranalysen Modelle entworfen wurden (149–151), welche die anatomischen Verhältnisse der Basalganglien- und Kleinhirnschleife am besten wiedergaben (anatomisch basiertes Model, s. Abb. 1). Ebenso wurden die Untersuchungen basierend auf kompensatorischen Verhältnissen anatomischer Strukturen, welche in anderen Studien festgehalten und auf welche bereits in der Einleitung verwiesen wurde, durchgeführt (funktionales Modell, s. Abb. 2) (149, 150).

Im Rahmen der moderierten Mediatoranalyse wurde nicht nur die gerichtete Korrelation zwischen dem Kleinhirn und der Motorik bzw. den mit der Motorik signifikant-korrelierenden zerebralen Kortexanteile untersucht, sondern auch inwiefern die Korrelation über weitere Hirnareale vermittelt (Mediator) bzw. verändert (Modulator) werden könnten (151).

Insgesamt wurden für die (moderierten) Mediatoranalysen die standardisierten Residuen mit den größten überschneidenden gemeinsamen Störfaktoren herangezogen. Die Analysen betrachteten hierbei lediglich die volumetrischen Zusammenhänge, welche auf funktionellen Zusammenhang schließen könnten, jedoch diese nicht bestätigten (105, 106, 152).

Das anatomisch motivierte Modell richtete sich nach Modell 21 nach PROCESS (s. Abb. 1) (149, 150).



#### Abbildung 1 – Anatomisch basiertes Modell

Diese Abbildung zeigt Modell 21 (149, 150), welches die anatomisch validierten funktionellen Zusammenhänge widerspiegelt. Die volumetrischen Analysen wurden auf dieses Modell übertragen. In diesem Modell wurde angenommen, dass die Kleinhirnkerne direkt auf den motorischen Kortex wirken (Pfad c). Diese direkte Korrelation soll indirekt über die strukturelle Verbindung des Kleinhirnkerns zum kontralateralen Thalamus vermittelt werden (Pfadreihenfolgte:  $a \rightarrow b$ ). Die Korrelation zwischen dem Kleinhirnkern und dem Thalamus wird modifiziert durch die Kleinhirnschleife, hier wiedergegeben durch den ipsilateralen zerebellären Kortex. Die Fortführung der Faserbahn vom Thalamus zum motorischen Kortex wird durch die Basalganglienschleife beeinflusst. V: erster Modulator, W: zweiter Modulator

Als unabhängige Variable wurde ein Kleinhirnkern(anteil), welcher signifikant mit der motorischen Performanz in der bivariaten Korrelation korrelierte, ausgewählt. Die abhängige Variable war ein mit der Motorik signifikant korrelierender zerebraler Kortexanteil. Zwischen den beiden Variablen, sprich dem Kleinhirnkern(anteil) und dem motorischen Kortexanteil, bestand der direkte Pfad (c), welcher das direkte Korrelationsverhältnis zwischen diesen darstellte. Damit das Modell signifikant und klinisch relevant sein konnte, bestand die Notwendigkeit der Signifikanz dieses Pfades.

Wie in der Einleitung bereits ausführlich erklärt wurde, besteht keine direkte Verbindung zwischen dem Kleinhirnkern und den motorischen Kortizes. Die vermittelnde zerebrale Struktur ist der ventrale Thalamus, welcher als informativ-integrative subkortikale Schaltstelle des Großhirns betrachtet wurde. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Thalamus nicht in seinen Substrukturen extrahiert, sondern in seiner Gesamtheit betrachtet. Im hier vorliegenden Ansatz wurde daher der Thalamus als Mediator gewählt, sodass ein weiterer Pfad vom Kleinhirnkern zum Thalamus (Pfad a) und ein Pfad vom Thalamus zum zerebralen Kortex (Pfad b) besteht.

Nach dem Prinzip des "performance monitoring" des Kleinhirns besteht jedoch ein stetiger Abgleich der Motorausführung und -planung und es liegt ein Gleichgewicht zwischen der Kleinhirn- und Basalganglienschleife vor (s. Einleitung). Ebenso wirkt nicht nur das Kleinhirn auf den Thalamus und hierüber letztlich auf die zerebralen Kortizes, sondern auch die Basalganglien über die Basalganglienschleife. Die Wirkung der Kleinhirnschleife wurde über die Wirkung des zerebellären Kortex auf Pfad a und die Wirkung der Basalganglienschleife wurde mittels der basalgangliären Modulation auf den Pfad b wiedergegeben. Bestandteile beider Schleifen waren somit Modulatoren. Die Pfadreihenfolge Pfad a → Pfad b war als indirekter Weg zu bezeichnen und war erst dann signifikant, wenn beide Korrelationen einen p-Wert unter 0,05 aufwiesen. Zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Modells wurden als möglichen basalgangliären Modulatoren diese gewählt, welche bereits im Rahmen der bivariaten Korrelation signifikant mit den Kleinhirnkern(anteilen) korrelierten (Substantia nigra, Striatum, Globus pallidus).

Dabei war ein weiteres Ziel dieser Analyse, zu prüfen, wie sehr die Korrelation zwischen Kleinhirn und Motorik über einen direkten Zusammenhang (Pfad c) erklärt werden könnte und wie sehr über einen indirekten Zusammenhang – welcher durch weitere Gehirnareale vermittelt werden würden (Pfadreihenfolge a  $\rightarrow$  b). Dieses Prinzip beruhte dabei auf der Annahme, dass bei einer geringen funktionellen Konnektivität weitere vermittelnde zerebrale Strukturen eine Rolle spielen könnten (60) und wurde hier in den volumetrischen Ansatz übertragen.

Hingegen beruht die funktionale Analyse auf Modell 6 nach PROCESS (149, 150), hierbei handelte es sich um ein Hypothesen getriebenes Modell (s. Abb. 2).



#### Abbildung 2 – Funktionales Modell

Diese Abbildung zeigt Modell 6 (149, 150), welches die funktionale Mediatoranalyse wiedergibt. In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass die direkte Korrelation zwischen den Kleinhirnkernen und der motorischen Performanz (Pfad c') durch strukturell vermittelnde Strukturen des Großhirns – d.h. durch Bestandteile der Basalganglienschleife und den Hippocampus – ermöglicht wird (mögliche Pfadreihenfolgen:  $a_1 \rightarrow d_{21} \rightarrow b_2$ ,  $a_2 \rightarrow b_2$ ,  $a_1 \rightarrow b_1$ ). Daher wurden diese als Mediatoren genutzt. Dieses Modell wird nun auf die volumetrischen Analysen übertragen. Hierbei wird von einer Motorikförderung durch den indirekten Weg, welcher durch die Mediatoren gegeben ist, ausgegangen. M<sub>1</sub>: erster Mediator, M<sub>2</sub>: zweiter Mediator

Die unabhängige Variable war erneut ein mit der Motorik signifikant korrelierender Kleinhirnkern(anteil), welcher direkt (Pfad c') auf die abhängige Variable wirkt. Letztere war in diesem Modell die motorische Performanz im Gehtest.

Bei bestehenden Kenntnissen über die breit gerichtete Konnektivität und dem Zusammenspiel zwischen dem Klein- und Großhirn zum Erlangen einer effizienten motorischen Performanz (s. Einleitung) wurde in diesem Modell mehrere Mediatoren herangezogen. Zum einen bestand der Verdacht eines Gleichgewichts zwischen der Kleinhirn- und Basalganglienschleife, zum anderen wurde eine Beteiligung des Hippocampus zur Besserung der motorischen Performanz vermutet. In diesem Fall wurden zwei Mediatoren angewandt: (i) der Erste stellte ein subkortikales zu den Basalganglien gehörendes Areal dar, während der (ii) Zweite den Hippocampus darstellte (s. Abb. 2). Hierbei wurde der Pfad vom Kleinhirnkern(anteil) zum Bestandteil der Basalganglienschleife als Pfad a1 bezeichnet. Zum Hippocampus führten sowohl ein Pfad ausgehend vom Kleinhirnkern(anteil) (Pfad a2) sowie ein Pfad ausgehend von einem Bestandteil der Basalganglienschleife (Pfad d<sub>21</sub>). Die Reihenfolge wurde so erwählt, da sowohl basalgangliäre als auch zerebelläre Informationen zusammengetragen werden und im Hippocampus durch die Ortszellen neu verarbeitet werden. Auf die motorische Performanz wirkte nicht nur der Kleinhirnkern(anteil), sondern auch der basalgangliäre Bestandteil (Pfad  $b_1$ ) und der Hippocampus (Pfad  $b_2$ ).

In diesem Modell wurde das Zusammenspiel, die Komplexität der zentralnervösen Areale zur effizienten motorischen Performanz betont.

Das funktionale Modell muss eine signifikante Korrelation in Pfad c' aufweisen, da sonst kein Zusammenhang zwischen dem Kleinhirnkern und der motorischen Performanz besteht. Zur Prüfung der möglichen vermittelnden Wege war die Pfadreihe  $a_1 \rightarrow d_{21} \rightarrow b_2$ ,
$a_2 \rightarrow b_2$  oder  $a_1 \rightarrow b_1$  zu betrachten. Ein Modell kann als signifikant bezeichnet werden, wenn zwingend Pfad c' einen p-Wert < 0,05 aufweist und wenn sämtliche p-Werte einer der o.g. Pfadreihen signifikant ist.

Zusammenfassend ist zu betonen, dass die (moderierten) Mediatoranalysen auf mögliche vermittelnde Strukturen und potenzielle funktionelle Verbindungen hinweisen könnten. Ausgangspunkt der Analysen sind stets die Kleinhirnareale, welche signifikant mit der Motorik korrelierten. Abbildung 3 fasst den statistischen Analyseprozess als ein Flussdiagramm zusammen.



#### Abbildung 3 – Statistischer Analyseprozess

Dieses Modell zeigt die statistische Herangehensweise. Das Signifikanzniveau lag bei p< 0,05. Zu Beginn folgte die Korrelation zwischen den Störfaktoren und verschiedenen Volumina bzw. der motorischen Performanz. Darauf folgte bei Vorliegen einer signifikanten Korrelation die Bildung der standardisierten, adjustierten Residuen. Die korrigierten Volumina wurden mit der motorischen Performanz korreliert. Ausgehend von zerebellären Volumina, welche signifikant mit der Motorik korrelierten, wurden innerhalb des Kleinhirns (IntraBRAIN) und zum Großhirn (InterBRAIN) bestehende Korrelationen berechnet. Um die Korrelationen und die Verbindung zwischen den Kleinhirnvolumina und der Motorik besser verstehen zu können, folgten zwei Ansätze der (moderierten) Mediatoranalyse. Modell 21 verfolgte die möglichen volumetrischen Zusammenhänge, welche anatomisch validierte funktionelle Beziehungen widerspiegelte, während Modell 6 mögliche funktionale und kompensatorische Ansätze verfolgte.

# 3. Resultate

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammengefasst. Als signifikant wurden alle Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau von p< 0,05 gewertet. Zudem folgte eine Korrektur für das multiple Testen mittels FDR-Korrektur (False discovery rate, Falscherkennungsrate (153)). Bei fortbestehender Signifikanz wurden die entsprechenden r-Werte mittels <sup>FDR</sup> gekennzeichnet.

Auf eine Exklusion von Ausreißern wurde verzichtet, da diese ebenfalls zu einer natürlich alternden Populationsgruppe zugehörig sind. Eine signifikante Korrelation wurde als schwach bei einem r-Wert von ca. 0,1, mittel-stark/moderat bei ca. 0,3 und als stark bei ca. 0,5 bezeichnet (154).

# 3.1. Deskriptive Statistik

Bei der vorliegenden Stichprobengruppe handelte es sich um ein Kollektiv von 655 Probandinnen und Probanden, von denen 306 weiblich waren. Das Durchschnittsalter lag bei circa 57 Jahren. Die ProbandInnengruppe war durchschnittlich prä-adipös und erzielte einen durchschnittlichen BDI von 5,61 Punkten. Die durchschnittliche Körpergröße lag bei circa 172cm. Das durchschnittliche Gesamtgehirnvolumen lag bei circa 1.089.179mm<sup>3</sup>, das gesamte Kleinhirnvolumen rechtsseitig bei 71.074 und linksseitig bei 69.708 (s. Tab. 1).

	μ	σ	Minimaler Wert	Maximaler Wert
Alter	56,57	13,82	18,48	84,23
BMI	26,45	4,25	17,31	43,51
BDI	5.61	5,44	0	44
Körpergröße	172,18	9,82	143	201
TBV	1.089.179	109.316	794.678	1.444.016
TCV-L	69.708	7.039	51.087	94.546
TCV-R	71.074	7.336	51,774	96.360

Tabelle 1 – **Deskriptive Statistik der Störfaktoren der gesamten Stichprobe** Diese Tabelle fasst die deskriptive Statistik der gesamten Stichgruppe zusammen.  $\mu$  stellt hierbei den Mittelwert und  $\sigma$  die Standardabweichung dar. -L/-R kürzen links und rechts ab.

# 3.2. Korrelation der unterschiedlichen Volumina und motorischen Tests mit den Störfaktoren

Der geschlechterspezifische Unterschied wurde auf die unterschiedliche Durchschnittskörpergröße zurückgeführt. Da die Volumina und motorischen Tests für die Körpergröße korrigiert wurden, wurde die ProbandInnengruppe im Rahmen der vorliegenden Studie als ein Gesamtkollektiv betrachtet und nicht in ihren Geschlechtern unterschieden.

Die beeinflussenden Störfaktoren für die verschiedenen Volumina sowie die motorische Performanz, welche diese Studie heranzog, waren das *Alter*, der *BMI*, *BDI* und die *Körpergröße*. Für die zentralnervösen Areale wurden als zusätzlicher Störfaktor die entsprechenden *gesamten Volumina* (TBV, TCV-L/-R) betrachtet.

# 3.2.1. Motorische Performanz

Die motorische Performanz im Gehtest korrelierte stets signifikant mit dem Alter, BMI sowie der Körpergröße. Jedoch war keine signifikante Korrelation mit dem BDI zu vermerken (alle p> 0,114). Sowohl das Alter als auch der BMI wiesen ein positives, schwaches Korrelationsverhältnis zum Gehtest auf. Die Schrittanzahl der Gehtests korrelierten stark negativ mit der Körpergröße – sprich je größer das Individuum war, desto weniger Schritte wurden zur Bewältigung des Gehtests benötigt. Die signifikanten Korrelationen zwischen der Körpergröße und der Dauer im Gehtest zeigten sich als schwach, negativ (s. Tab. 2).

	Alter	BMI	BDI	Körpergröße
Gehtest 1s	r= 0,227 <sup>FDR</sup>	r= 0,209 <sup>FDR</sup>	r= 0,062	r= -0,479 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p< 0,0001	p= 0,114	p< 0,0001
Gehtest 1t	r= 0,133 <sup>FDR</sup>	r= 0,226 <sup>FDR</sup>	r= 0,06	r= -0,133 <sup>FDR</sup>
	p= 0,001	p< 0,0001	p= 0,123	p= 0,001
Gehtest 2s	r= 0,19 <sup>FDR</sup>	r= 0,157 <sup>FDR</sup>	r= 0,026	r= -0,459 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p< 0,0001	p= 0,505	p< 0,0001
Gehtest 2t	r= 0,097 <sup>FDR</sup>	r= 0,153 <sup>FDR</sup>	r= 0,018	r= -0,158 <sup>FDR</sup>
	p= 0,013	p< 0,0001	p= 0,638	p< 0,0001
Gleichgewichtstest	r= -0,082 <sup>FDR</sup>	r= -0,105 <sup>FDR</sup>	r= 0,029	r= 0,006
	p= 0,036	p= 0,007	p= 0,453	p= 0,871

Tabelle 2 – **Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren sowie der motorischen Performanz** Diese Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen Störfaktoren und der motorischen Performanz in der gesamten Stichprobe. Daten, welche eine graue Schriftfarbe aufweisen, stellen sich als nicht signifikant dar. <sup>FDR</sup> kennzeichnet das Fortbestehen der Signifikanz trotz durchgeführter FDR-Korrektur.

# 3.2.2. Zerebelläre Volumina

Die vorliegenden Ergebnisse zeigten durchgehend eine signifikante, starke, positive Korrelation der TCVs mit den zerebellären Volumina. Ebenso zeigte sich die Körpergröße (bis auf die Korrelation mit dem dorsalen Anteil des Ncl. dentatus – hier keine signifikante Korrelation) als signifikant, moderat und positiv. Das Korrelationsverhältnis zwischen den zerebellären Kortizes und der Körpergröße zeigte sich als signifikant, stark, positiv. Der BDI wies lediglich mit dem dorsalen Anteil des linken Ncl. dentatus eine signifikante, schwache, positive Korrelation auf. Der BMI wies eine signifikante, schwache, negative Korrelation mit dem linksseitigen, zerebellären Kortex auf. Lediglich zu dem ventralen Ncl. dentatus, Ncl. interpositus links als auch zu beiden Ncl. fastigii zeigte der BMI eine signifikante, schwache, positive Korrelation auf. Das Alter wies hauptsächlich signifikante, schwach negative Korrelationen zu den Volumina auf (bis auf den linken dorsalen Ncl. dentatus – hier schwach positiv). Zu dem Ncl. fastigii rechts, Ncll. interpositus, ventraler Ncl. dentatus links sowie dorsaler Ncl. dentatus rechts lagen keine signifikanten Korrelationen vor (s. Tab. 3).

	Alter	BMI	BDI	Körpergröße	TCV-R	TCV-L
zerebellärer	r= -0,326 <sup>FDR</sup>	r= -0,055	r= 0,013	r= 0,461 <sup>FDR</sup>	r= 0,637 <sup>FDR</sup>	r= 0,615 <sup>FDR</sup>
Kortex-R	p< 0,0001	p= 0,16	p= 0,742	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
zerebellärer	r= -0,366 <sup>FDR</sup>	r= -0,082	r= 0,025	r= 0,454 <sup>FDR</sup>	r= 0,627 <sup>FDR</sup>	r= 0,584 <sup>FDR</sup>
Kortex-L	p< 0,0001	p= 0,035	p= 0,52	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
zerebelläre	r= -0,274 <sup>FDR</sup>	r= -0,052	r= 0,02	r= 0,139 <sup>FDR</sup>	r= 0,473 <sup>FDR</sup>	r= 0,445 <sup>FDR</sup>
WM-R	p< 0,0001	p= 0,179	p= 0,601	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
zerebelläre	r= -0,238 <sup>FDR</sup>	r= -0,018	r= -0,056	r= 0,153	r= 0,433 <sup>FDR</sup>	r= 0,525 <sup>FDR</sup>
WM-L	p< 0,0001	p= 0,642	p= 0,15	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
Ncl.	r= -0,178 <sup>FDR</sup>	r= 0,028	r= -0,004	r= 0,247 <sup>FDR</sup>	r= 0,722 <sup>FDR</sup>	r= 0,456 <sup>FDR</sup>
dentatus-R	p< 0,0001	p= 0,479	p= 0,912	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
Ncl.	r= 0,104 <sup>FDR</sup>	r= 0,075	r= 0,076	r= 0,076	r= 0,355 <sup>FDR</sup>	r= 0,649 <sup>FDR</sup>
dentatus-L	p= 0,007	p= 0,055	p= 0,052	p= 0,051	p< 0,0001	p< 0,0001
ventraler Ncl.	r= -0,399 <sup>FDR</sup>	r= -0,001	r= -0,036	r= 0,368 <sup>FDR</sup>	r= 0,687 <sup>FDR</sup>	r= 0,512 <sup>FDR</sup>
dentatus-R	p< 0,0001	p= 0,988	p= 0,362	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
ventraler Ncl.	r= 0,053	r= 0,095 <sup>FDR</sup>	r= -0,01	r= 0,183 <sup>FDR</sup>	r= 0,392 <sup>FDR</sup>	r= 0,570 <sup>FDR</sup>
dentatus-L	p= 0,172	p= 0,015	p= 0,792	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
dorsaler Ncl.	r= 0,056	r= 0,038	r= 0,021	r= 0,061	r= 0,47 <sup>FDR</sup>	r= 0,239 <sup>FDR</sup>
dentatus-R	p= 0,154	p= 0,329	p= 0,596	p= 0,12	p< 0,0001	p< 0,0001
dorsaler Ncl.	r= 0,104 <sup>FDR</sup>	r= 0,059	r= 0,089 <sup>FDR</sup>	r= 0,037	r= 0,296 <sup>FDR</sup>	r= 0,581 <sup>FDR</sup>
dentatus-L	p= 0,007	p= 0,130	p= 0,022	p= 0,349	p< 0,0001	p< 0,0001
Ncl.	r= -0,047	r= 0,008	r= -0,014	r= 0,163 <sup>FDR</sup>	r= 0,533 <sup>FDR</sup>	r= 0251 <sup>FDR</sup>
interpositus-R	p= 0,233	p= 0,837	p= 0,723	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
Ncl.	r= -0,029	r= 0,124 <sup>FDR</sup>	r= 0,021	r= 0,2 <sup>FDR</sup>	r= 0,479 <sup>FDR</sup>	r= 0,758 <sup>FDR</sup>
interpositus-L	p= 0,457	p= 0,001	p= 0,584	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001
Ncl. fastigii-R	r= 0,029	r= 0,11 <sup>FDR</sup>	r= -0,01	r= 0,134 <sup>FDR</sup>	r= 0,576 <sup>FDR</sup>	r= 0,397 <sup>FDR</sup>
	p= 0,458	p= 0,005	p= 0,805	p= 0,001	p< 0,0001	p< 0,0001
Ncl. fastigii-L	r= -0,156 <sup>FDR</sup>	r= 0,085 <sup>FDR</sup>	r= 0,055	r= 0,188 <sup>FDR</sup>	r= 0,459 <sup>FDR</sup>	r= 0,672 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,03	p= 0,155	p< 0,0001	p< 0,0001	p< 0,0001

Tabelle 3 – **Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren sowie den Kleinhirnarealen** Die Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen Störfaktoren und den zerebellären Volumina in der gesamten Stichprobe. Daten, welche eine graue Schriftfarbe aufweisen, stellten sich als nicht signifikant dar. Die Abkürzung -R bzw. -L stellt das rechts- bzw. linkshemisphärische Areal dar. <sup>FDR</sup> kennzeichnet das Fortbestehen der Signifikanz trotz durchgeführter FDR-Korrektur.

# 3.2.3. Subkortikale, zerebrale Volumina

Mit Ausnahme weniger Areale korrelierten alle subkortikalen, zerebralen Volumina signifikant, schwach bis moderat positiv mit dem TBV. Ein höheres Alter korrelierte tendenziell negativ mit den Volumina. Insbesondere die Thalami, der linke, mediale Ncl. caudatus, die Kerngebiete beider Putamen sowie die Hippocampi wiesen ein starkes Korrelationsverhältnis auf. Zwischen den subkortikalen, zerebralen Volumina und dem BMI lagen insgesamt eher schwach-positive Korrelationen vor. Die Korrelationen mit dem BDI waren auf hippocampale Volumen beschränkt. Abgesehen von wenigen Ausnahmen korrelierte die Körpergröße moderat bis stark mit einem größeren Volumen (s. Tab. 4).

	Alter	BMI	BDI	Körpergröße	TBV
Thalamus-R	r= -0.521 <sup>FDR</sup>	r= -0.15 <sup>FDR</sup>	r= -0.053	r= 0.407 <sup>FDR</sup>	r= 0.351 <sup>FDR</sup>
	p< 0.0001	p< 0.0001	p = 0.171	p< 0.0001	p< 0.0001
Thalamus-I	$r = -0.538^{FDR}$	r = -0.12 FDR	r = -0.024	$r = 0.415^{FDR}$	$r = 0.351^{FDR}$
	n < 0.0001	n = 0.002	n = 0.534	n < 0.0001	n < 0.001
Not coudatus P	r = 0.192 FDR	p = 0,002	p = 0,354	r = 0.265 EDR	r= 0.122FDR
	r = -0, 102	n = 0.602	n = 0.368	1 = 0,200	n = 0, 122
	p< 0,0001	p = 0.003	p = 0.300	p < 0,0001	p = 0.002
	$10,240^{-0.01}$	10, 17	10,031	$1 - 0,245^{-51}$	$1 - 0, 143^{\circ}$
(FS)	p< 0,0001	p=0,671	p= 0,632	p< 0,0001	p< 0,0001
NCI. Caudatus-R	r = -0,051	r= 0,019	r = -0,019	$r = 0,134^{10}$	r = 0.033
(CAI)	p= 0,193	p= 0,624	p= 0,632	p= 0,001	p= 0,394
Ncl. caudatus-L	r= -0,331 <sup>FDR</sup>	r= -0,038	r= 0,002	$r = 0,25^{FDR}$	$r=0,192^{FDR}$
(CAT)	p< 0,0001	p= 0,336	p= 0,953	p< 0,0001	p< 0,0001
medialer Ncl.	r= -0,089 <sup>⊦DR</sup>	r= 0,004	r= -0,023	r= 0,108 <sup>⊦DR</sup>	r= 0,06
caudatus-R	p= 0,023	p= 0,913	p= 0,556	p= 0,004	p= 0,123
medialer Ncl.	r= -0,437 <sup>FDR</sup>	r= -0,078	r= 0,014	r= 0,11 <sup>FDR</sup>	r= 0,221 <sup>FDR</sup>
caudatus-L	p< 0,0001	p= 0,045	p= 0,716	p= 0,005	p< 0,0001
lateraler Ncl.	r= 0,3 <sup>FDR</sup>	r= 0,061	r= 0,002	r= -0,052	r= -0,178 <sup>FDR</sup>
caudatus-R	p< 0,0001	p= 0,119	p= 0,95	p= 0,184	p< 0,0001
lateraler Ncl.	r= 0,319 <sup>FDR</sup>	<b>r</b> = 0,079	r= 0,054	r= -0,054	r= -0,2 <sup>FDR</sup>
caudatus-L	p< 0.0001	p= 0.043	p= 0.167	p= 0.164	p< 0.0001
Putamen-R FS	r= -0.466 <sup>FDR</sup>	r= -0.03	r= -0.005	r= 0.427 <sup>FDR</sup>	r= 0.259 <sup>FDR</sup>
	p< 0.0001	p = 0.435	p = 0.904	p< 0.0001	p< 0.0001
Putamen-L ES	$r = -0.461^{FDR}$	r = -0.009	r = -0.031	$r = 0.395^{FDR}$	$r = 0.259^{FDR}$
	n < 0.0001	n = 0.822	n = 0.431	n < 0.0001	n < 0.0001
Putamon-R CAT	r = -0.444 FDR	r = -0.045	r = -0.058	r = 0.455FDR	$r = 0.260^{FDR}$
	n < 0.0001	n = 0.254	n = 0.135	n < 0.0001	n < 0.0001
Putamon L CAT	r = 0.400 FDR	p = 0,234 r = 0.076	r = 0.018	r= 0.311FDR	r = 0.246FDR
	r = -0,409	n = 0.051	n = 0.646	1 = 0,311	1 = 0,240
lataralaa	p< 0,000 T	p = 0.051	p = 0.040	p < 0,0001	p< 0,000 T
Idleidles Dutemen D	10,399	10,04	10,000	1 = 0,435	1 = 0,255
Putamen-R	p< 0,000 I	p=0.307	p= 0,08	p< 0,000 I	p< 0,000 I
laterales	r = -0,31	r = -0,057	r = 0,036	r = 0,31110R	$r = 0, 179^{-10}$
Putamen-L	p< 0,0001	p= 0,142	p= 0,36	p< 0,0001	p< 0,0001
ventrales	r= -0,354 <sup>FDR</sup>	r= -0,114 <sup>FDR</sup>	r= -0,027	r= 0,435 <sup>FDR</sup>	r= 0,241 <sup>FDR</sup>
Putamen-R	p= 0,0001	p= 0,004	p= 0,497	p< 0,0001	p< 0,0001
ventrales	r= -0,323 <sup>⊦DR</sup>	r= -0,083 <sup>⊦DR</sup>	r= -0,017	r= 0,279 <sup>⊦DR</sup>	r= 0,185 <sup>⊦DR</sup>
Putamen-L	p< 0,0001	p= 0,034	p= 0,669	p< 0,0001	p< 0,0001
rechtes mediales	r= -0,473 <sup>FDR</sup>	r= -0,046	r= -0,059	r= 0,452 <sup>FDR</sup>	r= 0,276 <sup>FDR</sup>
Putamen-R	p< 0,0001	p= 0,238	p= 0,128	p< 0,0001	p< 0,0001
linkes mediales	r= -0,396 <sup>FDR</sup>	r= -0,071	r= 0,022	r= 0,322 <sup>FDR</sup>	R= 0,241 <sup>FDR</sup>
Putamen-L	p< 0,0001	p= 0,067	p= 0,565	p< 0,0001	P <0,0001
caudales	r= -0,283 <sup>FDR</sup>	r= -0,047	r= -0,046	r= 0,383 <sup>FDR</sup>	r= 0,201 <sup>FDR</sup>
Putamen-R	p< 0,0001	p= 0,227	p= 0,238	p< 0,0001	p< 0,0001
caudales	r= 0,059	r= 0,018	r= -0,027	r= 0,031	r= -0,042
Putamen-L	p= 0,13	p= 0,64	p= 0,495	p= 0,431	p= 0,283
Globus pallidus-	r= -0,256 <sup>FDR</sup>	r= 0,03	r= -0,014	r= 0,382 <sup>FDR</sup>	r= 0,183 <sup>FDR</sup>
RFS	p< 0,0001	p= 0,439	p= 0,723	p< 0,0001	p< 0,0001
Globus pallidus-	r= -0,334 <sup>FDR</sup>	r= -0,025	r= -0,073	r= 0,394 <sup>FDR</sup>	r= 0,246 <sup>FDR</sup>
LFS	p< 0.0001	p= 0.526	p = 0.06	p< 0.0001	p< 0.0001
Globus pallidus-	r= -0.365 <sup>FDR</sup>	r= -0.065	r = 0.02	r= 0.282 <sup>FDR</sup>	r= 0.212 <sup>FDR</sup>
R CAT	p< 0.0001	p = 0.095	p = 0.615	p< 0.0001	p< 0.0001
Globus nallidus-	$r = -0.116^{FDR}$	r = -0.03	r = 0.025	$r = 0.174^{FDR}$	r = 0.038
L CAT	p = 0.003	p = 0.446	p = 0.524	p < 0.0001	p = 0.335
innerer Globus	r = 0.021	r = 0.008	r = 0.059	r= 0.093FDR	r = -0.026
nallidus.P	n = 0.501	n = 0.844	n = 0.131	n = 0.018	n = 0.505
innerer Globue	r = -0.302 FDR	r = -0.040	r = 0.010	r = 0.275FDR	r = 0.138FDR
	$n = -0,302^{-5.5}$	n = -0.049	n = 0.019	$n = 0, 270^{-0.01}$	$n = 0, 130^{-5.5}$
palluus-L	$\mu > 0,0001$	p = 0,200	p = 0.027	P = 0.0001	$\mu > 0,0001$
externer Globus	10,425	10,08	1 < 0,0001	1 - 0.307700	1 - 0,252
pailluus-R	p> 0,000 I	p= 0,04 l	p= 0,994	p< 0,0001	p> 0,000 I

	Alter	BMI	BDI	Körpergröße	TBV
externer Globus	r= 0,003	r= -0,009	r= 0,034	r= 0,095 <sup>FDR</sup>	r= -0,026 <sup>FDR</sup>
pallidus-L	p= 0,941	p= 0,816	p= 0,386	p= 0,015	p< 0,0001
Hippocampus-R	r= -0,392 <sup>FDR</sup>	r= 0,013	r= -0,066	r= 0,383 <sup>FDR</sup>	r= 0,257 <sup>FDR</sup>
FS	p< 0,0001	p= 0,747	p= 0,089	p< 0,0001	p< 0,0001
Hippocampus-L	r= -0,422 <sup>FDR</sup>	r= -0,053	r= -0,024	r= 0,411 <sup>FDR</sup>	r= 0,285 <sup>FDR</sup>
FS	p< 0,0001	p= 0,172	p= 0,534	p< 0,0001	p< 0,0001
Hippocampus-R	r= -0,536 <sup>FDR</sup>	r= -0,054	r= -0,043	r= 0,443 <sup>FDR</sup>	r= 0,318 <sup>FDR</sup>
CAT	p< 0,0001	p= 0,164	p= 0,27	p< 0,0001	p< 0,0001
Hippocampus-L	r= -0,492 <sup>FDR</sup>	r= -0,069	r= -0,087 <sup>FDR</sup>	r= 0,487 <sup>FDR</sup>	r= 0,315 <sup>FDR</sup>
CAT	p< 0,0001	p= 0,079	p= 0,025	p< 0,0001	p< 0,0001
Substantia	r= -0,427 <sup>FDR</sup>	r= -0,055	r= -0,058	r= 0,198 <sup>FDR</sup>	r= 0,248 <sup>FDR</sup>
nigra-R	p< 0,0001	p= 0,156	p= 0,139	p< 0,0001	p< 0,0001
Substantia	r= -0,261 <sup>FDR</sup>	r= -0,084	r= -0,007	r= 0,059	r= 0,162 <sup>FDR</sup>
nigra-L	p< 0,0001	p= 0,032	p= 0,862	p= 0,13	p< 0,0001
Pars reticularis-	r= -0,462 <sup>FDR</sup>	r= -0,056	r= -0,076	r= 0,191 <sup>FDR</sup>	r= 0,269 <sup>FDR</sup>
R	p< 0,0001	p= 0,148	p= 0,052	p< 0,0001	p< 0,0001
Pars reticularis-	r= -0,234 <sup>FDR</sup>	r= -0,086 <sup>FDR</sup>	r= 0,009	r= 0,025	r= 0,152 <sup>FDR</sup>
L	p< 0,0001	p= 0,027	p= 0,819	p= 0,516	p< 0,0001
Pars compacta-	r= 0,176 <sup>FDR</sup>	r= 0,005	r= 0,093	r= 0,038 <sup>FDR</sup>	r= -0,108 <sup>FDR</sup>
R	p< 0,0001	p= 0,9	p= 0,017	p= 0,0334	p= 0,005
Pars compacta-L	r= -0,245 <sup>FDR</sup>	r= -0,041	r= -0,056	r= 0,146 <sup>FDR</sup>	r= 0,127 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,294	p= 0,154	p< 0,0001	p= 0,001

Tabelle 4 – Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren und den subkortikalen, zerebralen Arealen

Die Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen Störfaktoren und den subkortikalen, zerebralen Arealen in der gesamten Stichprobe. Daten, welche eine graue Schriftfarbe aufweisen stellten sich als nicht signifikant dar. Die Abkürzung -R bzw. -L stellt das rechts- bzw. linkshemisphärische Areal dar. <sup>FDR</sup> kennzeichnet das Fortbestehen der Signifikanz trotz durchgeführter FDR-Korrektur. FS= mittels FreeSurfer ermittelt, CAT= mittels CAT ermittelt

# 3.2.4. Kortikale, zerebrale Volumen

Mehrheitlich korrelierten die zerebralen Volumina negativ mit einem höheren Alter. Es lag eine starke, negative Korrelation zwischen dem Alter und beiden zerebralen Kortizes, der linken anterioren Area 4, dem linken supplementär motorischen Kortex vor. Die weiteren Volumina und das Alter wiesen ein moderates Korrelationsverhältnis auf. Die posterioren Anteile der Area 4 waren die einzigen positiv korrelierenden Areale. Der BMI und BDI wiesen vereinzelt schwache, negative Korrelationen auf. Hingegen korrelierte die Körpergröße größtenteils moderat positiv mit den einzelnen zerebralen motorischen Kortizes, nur zu den posterioren Anteile beider Area 4 lag eine schwache, negative Korrelation vor. Das TBV stand meist in einer positiven, moderaten bis starken Korrelation zu den zerebralen Arealen (s. Tab. 5).

	Alter	BMI	BDI	Körpergröße	TBV
Kortex-R	r= -0,482 <sup>FDR</sup>	r= -0,235 <sup>FDR</sup>	r= -0,048	r= 0,273 <sup>FDR</sup>	r= 0,322 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p< 0,0001	p= 0,402	p< 0,0001	p< 0,0001
Kortex-L	r= -0,495 <sup>FDR</sup>	r= -0,214 <sup>FDR</sup>	r= -0,029	r= 0,255 <sup>FDR</sup>	r= 0,306 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p< 0,001	p= 0,612	p< 0,0001	p< 0,0001
WM-R	r= -0,182 <sup>FDR</sup>	r= -0,035	r= -0,055	r= 0,085	r= 0,061
	p= 0,001	p= 0,542	p= 0,34	p= 0,136	p= 0,283
WM-L	r= -0,203 <sup>FDR</sup>	r= -0,033	r= -0,056	r= 0,072	r= 0,059
	p< 0,0001	p= 0,565	p= 0,331	p= 0,209	p= 0,305
Area 4-R	r= -0,034	r= 0,023	r= -0,047	r= -0,058	r= -0,051
	p= 0,558	p= 0,691	p= 0,413	p= 0,312	p= 0,371
Area 4-L	r= -0,356 <sup>FDR</sup>	r= -0,052	r= 0,039	r= 0,066	r= 0,165 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,366	p= 0,495	p= 0,246	p= 0,004
Area 4a-R	r= -0,058	r= 0,027	r= -0,062	r= -0,034	r= -0,025
	p= 0,312	p= 0,634	p= 0,279	p= 0,549	p= 0,668
Area 4a-L	r= -0,475 <sup>FDR</sup>	r= -0,096	r= -0,028	r= 0,084	r= 0,254 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,093	p= 0,62	p= 0,141	p< 0,0001
Area 4p-R	r= 0,299 <sup>FDR</sup>	r= 0,034	r= 0,011	r= -0,207 <sup>FDR</sup>	r= -0,26 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,547	p= 0,851	p< 0,0001	p< 0,0001
Area 4p-L	r= 0,304 <sup>FDR</sup>	r= 0,082	r= 0,13 <sup>FDR</sup>	r= -0,154 <sup>FDR</sup>	r= -0,244 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,152	p= 0,023	p= 0,007	p< 0,0001
Area 6mc-R	$r = -0,096^{FDR}$	r= 0,072	r= 0,003	r= 0,192 <sup>FDR</sup>	r= 0,39FDR
	p= 0,013	p= 0,066	p= 0,93	p< 0,0001	p< 0,0001
Area 6mc-L	$r = -0,428^{-DR}$	r= -0,089 <sup>-DR</sup>	r= -0,019	$r = 0,225^{-DR}$	$r = 0.557^{FDR}$
	p< 0,0001	p= 0,022	p= 0,622	p< 0,0001	p< 0,0001
Area 6mr-R	r = -0,267	r = 0.023	r = -0,006	r = 0,267	$r = 0,472^{10}$
Areo Gmr I	p< 0,000 I	p= 0,553	p=0.872	p< 0,000 I	p< 0,000 I
Area 6mr-L	$r = -0,309^{-10}$	r = -0,005	r = 0.002	$I = 0.320^{1010}$	$r = 0.015^{\circ}$
Area 6d D	p < 0,0001	p = 0.097	p = 0.956	p < 0,0001	p < 0,0001
Alea ou-n	$r = -0,372^{-10}$	n = 0.305	n = 0.69	n < 0.0001	r = 0.07
Area 6d-l	p = -0.325FDR	p = 0.333 r= -0.037	r = -0.004	r= 0.355FDR	$r = 0.602^{FDR}$
	n < 0.0001	n = 0.349	n = 0.926	n < 0.0001	n < 0.002
Area 6d1-R	$r = -0.308^{FDR}$	r = -0.019	r = 0.041	$r = 0.344^{FDR}$	$r = 0.563^{FDR}$
	n< 0.0001	p = 0.628	p = 0.289	n < 0.0001	n< 0.0001
Area 6d1-L	$r = -0.252^{FDR}$	r = -0.02	r = 0.023	$r = 0.296^{FDR}$	$r = 0.468^{FDR}$
/	p< 0.0001	p = 0.616	p = 0.549	p< 0.0001	p< 0.0001
Area 6d2-R	$r = -0.201^{FDR}$	r = -0.01	r = -0.027	$r = 0.324^{FDR}$	$r = 0.463^{FDR}$
	p< 0.0001	p = 0.793	p = 0.484	p< 0.0001	p< 0.0001
Area 6d2-L	r= -0,225 <sup>FDR</sup>	r= -0,029	r= -0,043	r= 0,288 <sup>FDR</sup>	r= 0,525 <sup>FDR</sup>
	p< 0.0001	p= 0.451	p = 0.268	p< 0.0001	p< 0.0001
Area 6d3-R	r= -0,346 <sup>FDR</sup>	r= -0,044	r= 0,001	r= 0,339 <sup>FDR</sup>	r= 0,563 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,264	p= 0,978	p< 0,0001	p< 0,0001
Area 6d3-L	r= -0,351 <sup>FDR</sup>	r= -0,047	r= -0,002	r= 0,32 <sup>FDR</sup>	r= 0,556 <sup>FDR</sup>
	p< 0,0001	p= 0,228	p= 0,956	p< 0,0001	p< 0,0001

Tabelle 5 – **Bivariate Korrelation zwischen den Störfaktoren sowie dem zerebralen Kortex** Die Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen Störfaktoren und den zerebralen Kortex der gesamten Stichprobe. Die graue Schriftfarbe zeigt keine signifikanten Werte. Die Abkürzung -R bzw. -L kürzt rechts- bzw. linkshemisphärische Areal ab. <sup>FDR</sup> kennzeichnet das Fortbestehen der Signifikanz trotz durchgeführter FDR-Korrektur.

#### 3.3. Bivariate Korrelation zwischen Kleinhirn und Motorik

	Gehtest 1s	Gehtest 1t	Gehtest 2s	Gehtest 2t	Gleichgewichtstest
zerebelläre WM-R	r= -0,092 p= 0,018	r= -0,084 p= 0,031	r= -0,12 p= 0,002	r= -0,102 p= 0,009	Nicht sig.
Ncl. dentatus-R	Nicht sig.	r= 0,11 <sup>FDR</sup> p= 0,005	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
dorsaler Ncl. dentatus-R	r= 0,17 <sup>FDR</sup> p< 0,001	r= 0,13 <sup>FDR</sup> p= 0,001	r= 0,166 <sup>FDR</sup> p< 0,001	r= 0,131 <sup>FDR</sup> p= 0,001	Nicht sig.
dorsaler Ncl. dentatus-L	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,083 <sup>FDR</sup> p= 0.033	Nicht sig.	Nicht sig.

Tabelle 6 – Bivariate Korrelation zwischen zerebellären Volumina sowie der motorischen Performanz

Die Tabelle zeigt die signifikanten Korrelationen zwischen den Kleinhirnarealen sowie der motorischen Tests. Zuvor wurden die Variablen auf den gemeinsamen Störfaktor korrigiert. Die Abkürzung -R bzw. -L stellt das rechts- bzw. linkshemisphärische Areal dar. <sup>FDR</sup> kennzeichnet das Fortbestehen der Signifikanz trotz durchgeführter FDR-Korrektur.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Frage, inwiefern die zerebellären Volumina auf die motorische Performanz schließen lassen konnten. Zur Beantwortung dieser Frage war die Korrelation zwischen den Kleinhirnvolumina und der Motorik notwendig.

Die motorische Performanz korrelierte sowohl mit zerebellären (Tab. 6) sowie zerebralen (Tab. 7) Gehirnarealen. Auffällig war, dass erhöhte Kleinhirnkernvolumina mit einer erhöhten Zeit und Schrittanzahl im Gehtest signifikant schwach korrelierten, jedoch nicht signifikant mit der Gleichgewichtstest korrelierten (s. Tab. 6). Die rechte zerebelläre weiße Substanz (WM) korrelierte mit einer effizienteren motorischen Performanz - das heißt, dass bei einem größeren Volumen der zerebellären, weißen Substanz in beiden Gehtests eine geringere Dauer sowie Anzahl von Schritten benötigt wurde (GT 1s r= -0,092, p= 0,018, GT 1t r= -0,084, p= 0,031, GT 2s r= -0,12, p= 0,002, GT 2t r= -0,12, p= 0,009). Genau gegensätzlich zur rechten zerebellären, weißen Substanz korrelierte der Ncl. dentatus mit der Performanz im Gehtest. Somit wurde bei einem größeren Volumen des rechten Ncl. dentatus eine längere Zeit zur Bewältigung der Gehstrecke aufgewendet (r= 0,11, p= 0,005, Abb. 4 a). Das Volumen des rechten dorsalen Ncl. dentatus korrelierte mit einer höheren Dauer sowie Schrittanzahl zur Bewältigung des Gehtests (GT 1s r= 0,17, p< 0,001, GT 1t r= 0,13, p= 0,001, GT 2s r= 0,166, p< 0,001, GT 2t r= 0,131, p= 0,001) (s. Abb. 4 b). Der linke dorsale Ncl. dentatus korrelierte auch positiv mit dem Gehtest 2s, so benötigte das Individuum tendenziell mehr Schritte im zweiten Gehtest (r= 0,083, p= 0,033) (s. Abb. 4 c). Insgesamt ließ sich ein signifikant schwach positiv korrelierender Zusammenhang zwischen den Ncl. dentatus und den Gehtests festhalten.



Volumen des gesamten rechten Ncl. dentatus [Alters-, Körpergrößen-, und TCV-R-adjustierte Residuen]



Volumen des rechten dorsalen Ncl. dentatus [TCV-R-adjustierte Residuen]



Volumen des linken dorsalen Ncl. dentatus [Alters- und TCV-L-adjustierte Residuen]

# Abbildung 4 – Beziehung zwischen dem Kleinhirnkernvolumen und der motorischen Performanz

Diese Abbildung zeigt die in einem Punkteplot signifikante positive Korrelation zwischen den Volumina der Kleinhirnkerne (a. rechter Ncl. dentatus, b. rechter und c. linker dorsaler Ncl. dentatus) und der motorischen Performanz im Gehtest.

# 3.4. Bivariate Korrelation zwischen Großhirn und Motorik

Bezüglich der subkortikalen, zerebralen Areale konnte festgehalten werden, dass sie meist signifikant mit der motorischen Performanz im Gleichgewichtstest korrelierten – hierbei korrelierte ein größeres Volumen schwach positiv mit einem höheren Punktwert und somit mit einer effizienten Balancefähigkeit. Hingegen wies der linke, laterale Ncl. caudatus ein moderates, positives Korrelationsverhältnis zum Gleichgewichtstest auf. Lediglich die SMA beider Hemisphären korrelierten schwach positiv mit dem Gehtest 2. Hier korrelierte ein höheres Volumen mit der Notwendigkeit einer höheren Anzahl von Schritten und Zeit. Lediglich ein größeres Volumen des Hippocampus korrelierte schwach, negativ mit einer effizienteren motorischen Performanz im Gehtest, wobei die Anzahl der Schritte und Zeit mit einem höheren Volumen geringer waren (s. Tab. 7).

Nach FDR-Korrektur bestand keine signifikante Korrelation mehr.

	Gehtest 1s	Gehtest 1t	Gehtest 2s	Gehtest 2t	Gleichgewichtstest
SMA-R	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,085 p= 0,029	Nicht sig.
SMA-L	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,103 p= 0,009	r= 0,085 p= 0,03	Nicht sig.
Ncl. caudatus-L FS	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,099 p= 0,011	Nicht sig.	Nicht sig.
Ncl. caudatus-L CAT	r= 0,092 p= 0,019	r= 0,078 p= 0,045	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
lateraler Ncl. caudatus-R	Nicht sig.	r= 0,097 p= 0,013	Nicht sig.	r= 0,085 p= 0,029	Nicht sig.
lateraler Ncl. caudatus-L	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,422 p< 0,001
Putamen-R FS	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,104 p= 0,008
Putamen-L FS	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,101 p= 0,009
Putamen-R CAT	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,087 p= 0,026
Putamen-L CAT	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,097 p= 0,013
caudales Putamen-R	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,132 p= 0,001
mediales Putamen-L	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,11 p= 0,005
ventrales Putamen-R	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,08 p= 0,04
ventrales Putamen-L	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,084 p= 0,033
laterales Putamen-R	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,078 p= 0,045
laterales Putamen- L	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,091 p= 0,02
Globus pallidus-R CAT	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,109 p= 0,005
Globus pallidus-L CAT	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,084 p= 0,032
interner Globus pallidus-R	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,102 p= 0,009
Interner Globus pallidus-L	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,077 p= 0,049
externer Globus pallidus-R	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,093 p= 0,018
externer Globus pallidus-L	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,077 p< 0,05
Hippocampus-R CAT	r= -0,084 p= 0,032	Nicht sig.	r= -0,088 p= 0,024	r= -0,089 p= 0,23	Nicht sig.
Hippocampus-L CAT	r= -0,097 p= 0,013	r= -0,095 p= 0,015	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,09 p= 0,021

Tabelle 7 – Bivariate Korrelation zwischen der motorischen Performanz und zerebralen Volumina

Diese Tabelle demonstriert, welche zerebralen Volumina mit der motorischen Performanz in den einzelnen motorischen Tests signifikant korrelierten. -R/-L steht für die rechte bzw. linke Hemisphäre. CAT/FS bedeutet, dass das Volumen mit CAT bzw. FreeSurfer extrahiert wurde. Nicht sig. zeigt, dass die Korrelation zwischen beiden Varia nicht signifikant war. Nach FDR-Korrektur bestand keine signifikante Korrelation mehr.

# 3.5. Bivariate Korrelation innerhalb des Kleinhirns/ IntraBRAIN des Kleinhirns

Es fanden sich signifikante, schwach negative Korrelationen zwischen den mit der Motorik signifikant korrelierenden Kleinhirnkernen und kortikalen bzw. WM-Volumina des Kleinhirns. Größtenteils war die Korrelation zu den subkortikalen Kerngebieten positiv. Hier lagen jedoch auch vereinzelt signifikante, negative Korrelationen vor. Moderate bis starke, negative Korrelationen lagen zwischen dem rechten Ncl. dentatus und dem rechten Ncl. fastigii sowie rechten dorsalen Ncl. dentatus und linken Ncl. fastigii vor. Die bestehenden signifikanten Korrelationen zu den subkortikalen zerebellären Volumina der rechten, weißen Substanz zeigten sich als negativ, schwach bis moderat. Lediglich eine positive Korrelation zum Volumen der linken, weißen Substanz war zu vermerken (s. Tab. 8).

	Ncl. dentatus*-R	dorsaler Ncl. dentatus*-R	dorsaler Ncl. dentatus*-L	WM*-R
Zerebellärer	r= -0,126	r= -0,23 <sup>FDR</sup>	r= -0,117 <sup>FDR</sup>	r= -0,238 <sup>FDR</sup>
Kortex-R	p= 0,001	p< 0,001	p= 0,003	p< 0,001
Zerebellärer	Nicht sig	r= -0,144 <sup>FDR</sup>	r= -0,189 <sup>FDR</sup>	r= -0,139 <sup>FDR</sup>
Kortex-L		p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
Zerebellärer	r= -0,285 <sup>FDR</sup>	r= -0,297 <sup>FDR</sup>	r= -0,086 <sup>FDR</sup>	-
WM*-R	p< 0,001	p< 0,001	p= 0,029	
Zerebellärer	r= -0,169 <sup>FDR</sup>	r= -0,189 <sup>FDR</sup>	r= -0,194 <sup>FDR</sup>	r= 0,528 <sup>FDR</sup>
WM-L	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
Ncl. fastigii-R	r= -0,484 <sup>FDR</sup>	r= -0,266 <sup>FDR</sup>	Nicht sig.	r= -0,207 <sup>FDR</sup>
	p< 0,001	p< 0,001		p< 0,001
Ncl. fastigii-L	Nicht sig.	r= -0,094 <sup>FDR</sup>	r= -0,446 <sup>FDR</sup>	Nicht sig.
		p= 0,016	p< 0,001	
Ncl.	r= -0,326 <sup>FDR</sup>	r= -0,102 <sup>FDR</sup>	r= 0,445 <sup>FDR</sup>	r= -0,349 <sup>FDR</sup>
interpositus-R	p< 0,001	p= 0,009	p< 0,001	p< 0,001
Ncl.	r= 0,09 <sup>FDR</sup>	Nicht sig.	Nicht sig.	r= -0,131 <sup>FDR</sup>
interpositus-L	p= 0,021			p= 0,001
Ncl. dentatus*-R	-	r= 0,826 <sup>FDR</sup>	r= 0,221 <sup>FDR</sup>	r= -0,285 <sup>FDR</sup>
		p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
Ncl. dentatus-L	r= 0,199 <sup>FDR</sup>	r= 0,318 <sup>FDR</sup>	r= 0,963 <sup>FDR</sup>	r= -0,15 <sup>FDR</sup>
	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
ventraler Ncl.	r= 0,432 <sup>FDR</sup>	r= -0,193 <sup>FDR</sup>	r= -0,08 <sup>FDR</sup>	Nicht sig.
dentatus-R	p< 0,001	p< 0,001	p= 0,042	
ventraler Ncl.	Nicht sig.	r= 0,087 <sup>FDR</sup>	Nicht sig.	r= -0,193 <sup>FDR</sup>
dentatus-L		p= 0,027		p< 0,001
dorsaler Ncl.	r= 0,826 <sup>FDR</sup>	-	r= 0,314 <sup>FDR</sup>	r= -0,297 <sup>FDR</sup>
dentatus*-R	p< 0,001		p< 0,001	p< 0,001
dorsaler Ncl.	r= 0,221 <sup>FDR</sup>	r= 0,314 <sup>FDR</sup>	-	r= -0,086 <sup>FDR</sup>
dentatus*-L	p< 0,001	p< 0,001		p= 0,029

Tabelle 8 - IntraBRAIN des Kleinhirns

Hier wird die Korrelation zwischen den einzelnen Arealen innerhalb des Kleinhirns (IntraBRAIN) berechnet. Dies geschieht aufgrund der hohen Interkonnektivität innerhalb des Kleinhirns, wobei gleichzeitig unterschiedliche funktionelle Einheiten des Kleinhirns vorliegen. Die Variablen werden von den gemeinsamen Störfaktoren stratifiziert. Die dargestellten Ergebnisse gehen lediglich von den mit der Motorik signifikant korrelierenden Kleinhirnarealen aus. Die Abkürzung -R bzw. -L stellt das rechts- bzw. linkshemisphärische Areal dar. <sup>FDR</sup> kennzeichnet das Fortbestehen der Signifikanz trotz durchgeführter FDR-Korrektur. \*= sig. Korrelation zur Motorik ist vorhanden, - = keine Korrelation durchgeführt, da dies eine Korrelation mit sich selbst wäre

#### 3.6. Bivariate Korrelation zwischen Klein- und Großhirn/ InterBRAIN

Bei bestehender ausgeprägter Interkonnektivität des Groß- und Kleinhirns ist neben einem direkten Zusammenhang zwischen dem Kleinhirn und der Motorik ebenfalls eine der modulierenden Wirkung des Großhirns auf eben diese Beziehung anzunehmen. Wie aus der Einleitung ersichtlich wird, handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel zwischen dem Klein- und Großhirn, welches überhaupt die Modulation des Kleinhirns auf die Motorik ermöglicht. Mittels der hier folgenden Analyse wurden mögliche signifikante, bivariate Korrelationspfade zwischen Arealen des Klein- und des Großhirns berechnet. Dabei wurden anatomische Ansätze – die Kleinhirn- und Basalganglienschleife – gewählt. In der hier vorliegenden Analyse erfolgte keine Volumenextraktion des ventralen Thalamus, sondern des gesamten Thalamus. Somit konnte keine Korrelation zwischen dem motorischen Anteil des Thalamus und den Kleinhirnkernen errechnet werden. Stattdessen erfolgte die Berechnung der Korrelation zwischen dem Kleinhirnkern und dem gesamten Thalamus. Die zerebralen Kortizes, welche hier in der Analyse herangezogen wurden, wurden in der Literatur als für die Motorik relevante Areale erachtet und korrelierten signifikant mit der Motorik in der hiesigen Analyse.

Ausgehend von signifikanten Korrelationen zwischen den zerebellären Arealen und der motorischen Performanz folgte die Untersuchung der signifikanten Korrelationen zwischen dem Klein- und Großhirn. Die signifikanten Korrelationsverhältnisse zeigten sich als allesamt schwach. Diese lassen sich wie folgt zusammenfassen:

(*a*) rechter Ncl. dentatus: Der rechte Ncl. dentatus korrelierte signifikant positiv mit der motorischen Performanz im Gehtest 1s (s. Abb. 4a, 5a sowie Tab. 6). Der rechte Ncl. dentatus korrelierte positiv mit dem gesamten zerebralen Kortex (s. Tab. 9). Ebenso war eine positive Korrelation zur linken, anterioren und posterioren Area 4, zur gesamten, rechten, dorsalen Area 6, und der rechten prä-SMA, linken Substantia nigra und linken Pars compacta festzustellen. Hingegen lag eine negative Korrelation zur rechten Substantia nigra und rechten Pars reticularis vor (s. Tab. 9). Als kortikale, zerebrale Zielstruktur wurde der linke supplementär motorische Kortex bei bestehender signifikanter Korrelation zur motorischen Performanz ausgewählt. Nach anatomisch validierten funktionellen sowie strukturellen Analysen sollte als vermittelnde Struktur zwischen dem Kleinhirn und dem zerebralen Kortex als nicht signifikant. So ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen dem rechten Ncl. dentatus und der motorischen Performanz durch eine bivariate Korrelation zwischen dem rechten Ncl. So ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen dem rechten Ncl. dentatus und der motorischen Performanz durch eine bivariate Korrelation darstellen (s. Abb. 5a).

*(b)* rechter dorsaler Ncl. dentatus: Der rechte dorsale Ncl. dentatus korrelierte signifikant positiv mit der motorischen Performanz im Gehtests 1 und 2 (s. Abb. 4b, 5b sowie Tab. 6).

Der rechte dorsale Ncl. dentatus korrelierte negativ mit dem rechten Globus pallidus (FreeSurfer), dem linken internen Globus pallidus, der rechten Substantia nigra, der rechten Pars reticularis und dem Hippocampus (CAT) (s. Tab. 9). Eine positive Korrelation lag zum lateralen Ncl. caudatus und der linken Pars compacta vor (s. Tab. 9). Als kortikale, zerebrale Zielstruktur wurde der linke supplementär motorische Kortex bei bestehender signifikanter Korrelation zu ebendiesen Gehtests ausgewählt. Nach anatomisch validierten funktionellen sowie strukturellen Analysen sollte als vermittelnde Struktur zwischen dem Kleinhirn und dem zerebralen Kortex der Thalamus herangezogen werden. Jedoch zeigten sich die Korrelationen zwischen dem Thalamus und dem Kleinhirnkern bzw. dem supplementär motorischen Kortex als nicht signifikant. So ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen dem techten, dorsalen Ncl. dentatus und der motorischen Performanz durch eine bivariate Korrelation darstellen (s. Abb. 5b).

(c) linker dorsaler Ncl. dentatus: Der linke dorsale Ncl. dentatus korrelierte signifikant positiv mit der motorischen Performanz im Gehtest 2s (s. Abb. 4c, 5c sowie Tab. 6). Die einzigen signifikanten Korrelationen zu zerebralen Arealen waren der rechte supplementär motorische Kortex, der rechte Ncl. caudatus sowie der linke Hippocampus (s. Tab. 9). Nach anatomisch validierten funktionellen sowie strukturellen Analysen sollte als vermittelnde Struktur zwischen dem Kleinhirn und dem zerebralen Kortex der Thalamus herangezogen werden. Jedoch zeigten sich die Korrelationen zwischen dem Thalamus und dem Kleinhirnkern bzw. dem supplementär motorischen Kortex als nicht signifikant. So ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen dem linken, dorsalen Ncl. dentatus und der motorischen Performanz durch eine bivariate Korrelation darstellen (Abb. 5c).

(*d*) rechte, zerebelläre, weiße Substanz: Die weiße Substanz der rechten zerebellären Hemisphäre korrelierte negativ mit dem Volumen der rechten Area 4 (auch in ihren Einzelteilen), der linken, anterioren Area 4, mit bilateral mit der dorsalen Area 6 (linke Area 6d1, rechte Area 6d3), mit dem rechten Putamen (CAT, lateral), dem linken ventralen Putamen, dem rechten Hippocampus (CAT). Eine positive Korrelation lag lediglich zu den beiden Volumina der zerebralen, weißen Substanz vor.

Zusammenfassend wurde anhand der Basalganglien- und Kleinhirnschleife somit ein zerebro-zerebelläres Modell erstellt, welches die Korrelation zwischen dem Ncl. dentatus und der Motorik erklären sollte. Dabei konnten keine kontinuierlich signifikanten Ergebnisse der Pfade vom Ncl. dentatus bis zur Motorik vermerkt werden, sodass die Analysen mittels der moderierten Mediatoranalysen komplementiert wurden.

a. rechter Ncl. dentatus



#### c. linker dorsaler Ncl. dentatus



#### 4 kontralateraler Ncl. thalamicus ventralis

#### Abbildung 5 – InterBRAIN

Die einzelnen Abbildungen in Abb. 5 zeigen die Zusammenführung der Kleinhirn- und Basalganglienschleife. Dabei wurden die bivariaten Korrelationen zwischen den extrahierten Volumina berechnet. Ausgangspunkt war stets ein mit der Motorik signifikant korrelierender Kleinhirnkernanteil. Vom Thalamus ziehen Fasern weiter zu den verschiedenen motorischen Kortizes, welche wiederum eine Auswirkung auf die motorische Performanz haben sollen. Die hier aufgeführte Verschaltung der dargestellten Modelle folgten die Regeln der anatomisch validierten Verhältnisse. Die gestrichelte Linie zeigt an, dass eine Berechnung zwischen den entsprechenden Volumina nicht möglich war, da jene Volumina bei fehlender Extraktionsmöglichkeit nicht vorlagen. Die Bildermontage wurde in freundlicher Genehmigung von Amboss GmbH erstellt (155, 156).

	WM-R*	Ncl. dentatus-R*	dorsaler Ncl. dentatus-R*	dorsaler Ncl. dentatus-L*
Kortex-R	Nicht sig.	r= 0,097, p= 0,013	Nicht sig.	Nicht sig.
Kortex-L	Nicht sig.	r= 0,095, p= 0,015	Nicht sig.	Nicht sig.
Zerebrale WM-R	r= 0,141, p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Zerebrale WM-L	r= 0,150, p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 4-R	r= -0,166, p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 4a-R	r= -0,164, p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 4a-L*	r= -0,092, p= 0,018	r= 0,079, p= 0,042	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 4p-R*	r= -0,122, p= 0,002	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 4p-L	Nicht sig.	r= 0,0,358 p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 6d-R	r= -0,092, p= 0,019	r= 0,080, p= 0,04	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 6d-L	r= -0,104, p= 0,008	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 6d1-L	r= -0,123, p= 0,002	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 6d3-R	r= -0,080, p= 0,04	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Area 6mc-R*	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= -0,077, p= 0,049
Area 6mr-R	Nicht sig.	r= 0,098, p= 0,012	Nicht sig.	Nicht sig.
Globus pallidus-R	r= 0,131, p= 0,001	r= -0,112, p= 0,004	r= -0,109, p= 0,005	Nicht sig.
interner Globus pallidus-L*	Nicht sig.	Nicht sig.	r= -0,081, p= 0,038	Nicht sig.
Ncl. caudatus-R (CAT)	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,083, p= 0,033
medialer Ncl. caudatus-R	r= 0,086, p= 0,028	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
lateraler Ncl. caudatus-R	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,089, p= 0,023	Nicht sig.
lateraler Ncl. caudatus-L*	Nicht sig.	Nicht sig.	r= 0,182 p< 0,001	Nicht sig.
Substantia nigra-R	r= 0,121, p= 0,002	r= -0,086, p= 0,029	r= -0,081 p= 0,038	Nicht sig.
Substantia nigra-L	Nicht sig.	r= 0,077, p= 0,049	Nicht sig.	Nicht sig.
Pars reticularis-R	r= 0,128, p= 0,001	r= -0,091, p= 0,021	r= -0,085 p= 0,03	Nicht sig.
Pars compacta-L	Nicht sig.	r= 0,094, p= 0,016	r= 0,095 p= 0,015	Nicht sig.
Thalamus-R	r= 0,248, p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Thalamus-L	r= 0,286, p< 0,001	Nicht sig.	Nicht sig.	Nicht sig.
Hippocampus-R* (CAT)	r= 0,122, p= 0,002	Nicht sig.	r= -0,122, p= 0,002	Nicht sig.
Hippocampus-L* (CAT)	r= 0,077, p< 0,050	Nicht sig.	r= -0,142, p< 0,001	r= -0,081, p= 0,037

#### Tabelle 9 – InterBRAIN

Diese Tabelle zeigt die signifikante, bivariate volumetrische Korrelation zwischen von mit der Motorik signifikant korrelierenden zerebellären und zerebralen Arealen. Die Korrelation wurde nach Stratifizierung gemeinsamer Störfaktoren durchgeführt. Die Abkürzung -R bzw. -L stellt das rechtsbzw. linkshemisphärische Areal dar. Nach FDR-Korrektur zeigte sich kein verbliebenes, signifikantes Ergebnis. \*= sig. Korrelation zur Motorik ist vorhanden. CAT steht für mit CAT extrahierten Volumina.

# 3.7. (Moderierte) Mediatoranalyse

Nachdem die bivariaten Korrelationen zwischen den von Störfaktoren adjustierten, standardisierten zerebellären und zerebralen Volumina sowie der Motorik erfolgten, drängte sich die Frage auf, inwiefern sich die Korrelation zwischen dem Kleinhirn und der Motorik erklären lassen – das heißt, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen den beiden Werten oder gibt es "zwischengeschaltete", zentralnervöse Areale, welche die Korrelationen zwischen den zerebellären Volumina und der motorischen Performanz beeinflussen, ggfs. erst ermöglichen, könnten. Hierfür initiierten wir (moderierte) Mediatoranalysen, wie bereits in der Methodik beschrieben. Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt und erklärt.



#### 3.7.1. Anatomisch basiertes Modell

Abbildung 6 – Modell 21 als anatomisch basiertes Modell

Abb. 6 a. zeigt Modell 21 (149, 150), welches die anatomisch validierten funktionellen Zusammenhänge widerspiegelt. Die volumetrischen Analysen wurden auf jenes Modell übertragen. Hier wurde angenommen, dass die Kleinhirnkerne direkt auf den motorischen Kortex wirken. Diese direkte Korrelation sollte indirekt über eine volumetrische Korrelation zwischen dem Kleinhirnkern und dem kontralateralen Thalamus strukturell vermittelt werden. Die Korrelation zwischen dem Kleinhirnkern dem thein ipsilateralen zerebellären Kortex. Die Fortführung der Faserbahn vom Thalamus zum motorischen Kortex wurde durch die Basalganglienschleife beeinflusst. Der Kleinhirnkern war somit die unabhängige Variable, welche auf den motorischen Kortex (= abhängige Variable) Einfluss nahm. Der Thalamus stellte den Mediator dar, welche diesen zerebellären Einfluss auf den zerebralen Kortex vermittelt, während der zerebelläre Kortex und die Basalganglien jeweils Modulatoren, also beeinflussende Volumina auf die Interaktion zwischen Thalamus und Klein- bzw. Großhirn, darstellten. Direkter Pfad: c, indirekter Pfad: a  $\rightarrow$  b, V= erster Modulator, W= zweiter Modulator

Abbildung 6 b. zeigt die statistische Auswertung des Modells 21. Hier zeigt c' die direkte Beziehung zwischen dem Kleinhirnkern und dem kontralateralen motorischen Kortex. A1 und b1 stellten den indirekten Weg über den Thalamus dar. Dabei betrachtete man den modulierenden Effekt von dem ipsilateralen zerebellären Kortex auf den Thalamus (a2) ebenso wie der gemeinsame Effekt des Kleinhirnkerns und dem ipsilateralen zerebellären Kortex auf den Kortex auf den kontralateralen Thalamus (a3). Zudem wurde der modulierende Effekt der Basalganglienschleife auf den kontralateralen motorischen Kortex (b2) sowie die Wirkung der Basalganglien und dem Thalamus zusammen auf den motorischen Kortex (b3) betrachtet.

Im Folgenden sind die Analysen des anatomisch basierten Modells erklärt und beschrieben: Wurde der rechte Ncl. dentatus als unabhängige Variable angenommen, so waren der rechte zerebelläre Kortex der erste Modulator, der linke Thalamus der Mediator, die Zielgröße war einer der motorischen Kortizes, welche signifikant mit der Motorik korreliert hatte, und eines der Basalganglienschleifenareale bildete den zweiten Modulator (s. Abb. 6).

In den hier durchgeführten Analysen zeigte keines der möglichen Modelle einen signifikanten Zusammenhang weder bzgl. seines direkten noch indirekten Wegs. Die aufgeführte Konstellation zeigte kein in seiner Gesamtheit signifikantes Modell (s. Tab. 10). Wurde der rechte dorsale Ncl. dentatus als Kleinhirnkern angenommen, so waren der rechte zerebelläre Kortex der erste Modulator, der linke Thalamus der Mediator, die Zielgröße war einer der motorischen Kortizes, welcher signifikant mit der Motorik korrelierte, und eines der Basalganglienschleifenareale bildete den zweiten Modulator. Der direkte Pfad zwischen dem rechten dorsalen Ncl. dentatus und der linken SMA (c= 0,08 bzw. c= 0,09, p= 0,03) blieb nahezu immer signifikant. Jedoch stellte diese Konstellation, welche die linke SMA als Ziel heranzog, kein ganzheitlich signifikantes Modell, da stets der indirekte Weg nicht signifikant war. Der indirekte Pfad zwischen dem rechten, dorsalen Ncl. dentatus und einem motorischen Kortex war erst dann signifikant, wenn der Mediator der linke Thalamus war und der erste Modulator der rechte zerebelläre Kortex und der zweite Modulator der linke Ncl. caudatus waren ( $a_1 = -0, 14, p = 0,004, b_1 = 0,14$  bzw. 0,13, p< 0,001). Das Modell blieb jedoch nicht signifikant, auch wenn beide oben beschriebene Pfade zusammengeführt wurden, sodass auch hier galt, dass die aufgeführte Konstellation kein in seiner Gesamtheit signifikantes Modell zeigte (s. Tab. 11).

Wurde der linke dorsale Ncl. dentatus als Kleinhirnkern angenommen, so waren der linke zerebelläre Kortex der erste Modulator, der rechte Thalamus der Mediator, die Zielgröße war einer der motorischen Kortizes, welcher signifikant mit der Motorik korrelierte, und eines der Basalganglienschleifenareale bildete den zweiten Modulator. Ist die unabhängige Variable der linke dorsale Ncl. dentatus, so stellte sich der direkte Weg zur rechten SMA als signifikant dar (c= -0,08, p< 0,05), mit Ausnahme der Konstellation mit dem linken zerebellären Kortex und dem rechten Ncl. caudatus – diese Konstellation stellte wiederum den einzigen signifikanten indirekten Weg dar. Auch hier galt insgesamt: Die aufgeführte Konstellation zeigte in seiner Gesamtheit kein signifikantes Modell (s. Tab. 12).

uVAR aVAR Modulator Mediatoren Wege	Gesamtmodell
Ncl. dentatus-R SMA-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a1=-0,0764, p= 0,077, b1= 0,0354, p= 0,3677, D: c'= 0,0738, p2	= 0,0596 (In)direkte Wege
W: Striatum-L M: a2= -0,1102, p= 0,0051, a3= 0,0152, p= 0,6451, b2= -0,0561, p	p= .1529, b3= 0,0472, p= 0,2356 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Prä-SMA-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a1= -0,0764, p= 0,077, b1= -0,535, p= 0,1737, D: c'= 0,0535, p= 0,1737, D: c'= 0,0535, p= 0,0555, p=	= 0,1718 (In)direkte Wege
W: Striatum-L M: a2= -0,1102, p= 0,0051, a3= 0,0152, p= 0,6451, b2= -0,053, p=	= .1771, b3= 0,0093, p= 0,8161 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R   Area 4-L   V: zerebellärer Kortex-R   Thalamus-L   I: a1= -0,0764, p= 0,077, b1= 0,0439, p= 0,2649, D: c'= 0,0518, p= 0,0439, b1= 0,	= 0,1864 (In)direkte Wege
W: Stratum-L M: a <sub>2</sub> = -0,1102, p= 0,0051, a <sub>3</sub> = 0,0152, p= 0,6451, b <sub>2</sub> = -0,0561, p	$p = 0,1529, b_3 = 0,0215, p = 0,5905$ sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Area 6d-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: ar=-0,064, p= 0,07,64, p= 0,07,65, p= 0,3163, D: c= 0,0592, p= 0,074, p	0= 0,1315 (In)direkte Wege
W: Stratum-L W: $2p = 0, 102, p = 0, 002, p = 0, 002, p = 0, 002, p = 0, 002, p = 0, 004, p = 0, 002, p = 0, 004, p = 0, 002, p = 0, 002,$	= 0.0012 sind nicht signifikant
NCL dentatus-R SMA-L V. Zerebelarer Kortex-R Inalamus-L I: $a_1 = -0.0764$ , $p = 0.077$ , $p = 0.0352$ , $D$ , $C = 0.0735$ , $p = 0.0751$ , $p = 0.0451$ , $p = $	= 0,0012 (In)direkte vvege
Net dentatus P. Pr5-SMAL V: received for Kortex-P. The sum is $u^2 = -0, 102, p = 0,003, u^2 = 0,003, v^2 = $	= 0,1576, 03- 0,0502, p= 0,214 Sind ficit significant
W. Putamen-J W. Putamen-J	$p = 0.1284$ $p_2 = 0.015$ $p = 0.7104$ sind nicht signifikant
NcL dentatus R Area 4-1 V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-1 I: $a_1 = -0.0764$ p= 0.077 h; $a_2 = -0.050$ p; $a_3 = -0.050$ p; $a_4 = -0.050$ p; $a_5 = -0.$	= 0 1844 (In)direkte Wege
W: Putamen-L M: ay= -0.1102 p= 0.0051, ay= 0.0152, p= 0.6451, by= 0.0455, p	= 0.2482, b <sub>3</sub> = 0.0201, p= 0.6191 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Area 6d-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a1=-0,0764, p=0,077, b1=-0,0389, p=0,3232, D: c=0,0589, p=0,0589, p=0,0	= 0,1332 (In)direkte Wege
W: Putamen-L M: a <sub>2</sub> = -0,1102, p= 0,0051, a <sub>3</sub> = 0,0152, p= 0,0331, b <sub>2</sub> = -0,0355, p	<b>b= 0,367</b> , b <sub>3</sub> = 0,0122, p= 0,7541 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R   SMA-L   V: zerebellärer Kortex-R   Thalamus-L   I: a <sub>1</sub> = -0,0581, p= 0,1921, b <sub>1</sub> = 0,139, p= 0,0004, D: c'= 0,0792,	= 0,0419 (In)direkte Wege
W: Ncl. caudatus-L M: a <sub>2</sub> = -0,0861, p= 0,0291, a <sub>3</sub> = 0,0271, p= 0,389, b <sub>2</sub> = -0,0225, p=	= 0,5060, b <sub>3</sub> = 0,0174, p= 0,5579 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Prä-SMA-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a1= -0,0581, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,1921, b1= 0,0266, p= 0,5001, D: c'= 0,0543, p= 0,0544, p= 0,054	p= 0,1676 (In)direkte Wege
W: Ncl. caudatus-L M: a2= -0,0861, p= 0,0291, a3= 0,0271, p= 0,389, b2= -0,0003, p=	= 0,3046, bs= -0,0003, p= 0,9911 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Area 4-L V: zerebellarer Kortex-R Thalamus-L I: $a_1=-0.0881$ , $p=0.2932$ , $b_1=0.1348$ , $p=0.0006$ , $D: c=0.0096$ , $I: c=0.$	p= 0,1263 (In)direkte Wege
W: NCI. Caudatus-L W: az= $-0.0661$ , p= $0.0291$ , az= $0.0271$ , p= $0.399$ , bz= $-0.0094$ , p=	= 0,8302, b3= 0,0274, p= 0,356 sind nicht signifikant
<b>NCL dentatus-k</b> Area 60-L V. Zerebenarer Kontex-k Inalamus-L I. $a_1 = -0,0501, p = 0,0102, p = 0,0500, D. C = 0,0027, p = 0,0102, p = 0$	p=0,111, (in)direkte wege
Net dentatus R SMA-I V: zerobellärer Kortey-R Thelemus-I I: $a = -0.076$ h = 0.027 h = 0.028 h = 0.071 h = 0.071 h = 0.028 h = 0.071 h = 0.071 h = 0.028 h = 0.071 h = 0.071 h = 0.028 h = 0.071 h	0707 (In)direkte Were
W. Globus national distribution $W_{12} = 0.0151$ as $= 0.0152$ ps $= 0.0538$ r	p = 0.1696 b <sub>3</sub> = 0.0234 p= 0.5645 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Prä-SMA-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a = -0.0764, p= 0.077, b = -0.0584, p= 0.1363, D: c = 0.0524, r	= 0.1823 (In)direkte Wege
W: Globus pallidus-L M: a <sub>2</sub> = -0,1102, p= 0,0051, a <sub>3</sub> = 0,0152, p= 0,6451, b <sub>2</sub> = -0,0315, p= 0,0015, b <sub>2</sub> = -0,0315, p= 0,0015, b <sub>2</sub> = -0,0015, b_2= -	p= 0,4213, b <sub>3</sub> = 0,0021, p= 0,9605 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Area 4-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a1= -0,0764, p= 0,077, b1= -0,048, p= 0,2214, D: c'= 0,0532, p= 0,0000, p= 0,00	= 0,1759 (In)direkte Wege
W: Globus pallidus-L M: a <sub>2</sub> = -0,1102, p= 0,0051, a <sub>3</sub> = 0,0152, p= 0,6451, b <sub>2</sub> = 0,0016, p	= 0,9666, b <sub>3</sub> = -0,0185, p= 0,6562 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R Area 6d-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: a1= -0,0764, p= 0,077, b1= -0,0432, p= 0,2698, D: c'= 0,058, p= 0,058,	= 0,1398 (In)direkte Wege
W: Globus pallidus-L M: a2= -0,1102, p= 0,0051, a3= 0,0152, p= 0,6451, b2= 0,0376, p	= 0,3368, b3= 0,0332, p= 0,4241 sind nicht signifikant
Ncl. dentatus-R SMA-L V: zerebellärer Kortex-R Thalamus-L I: $a_1 = -0.0764$ , $p = 0.0277$ , $b_1 = 0.026954$ , $p = 0.4928$ , D: $c = 0.0741$ ,	, p= 0,0599 (In)direkte Wege
W: Substantia nigra-L W: az=-0,1102, p= 0,0051, az= 0,0152, p= 0,6451, bz= 0,033, p=	0,4107, b3= 0,033, p= 0,4107 sind nicht signifikant
NCI. Gentatus-K Pra-SiviA-L V: Zerebeilarer Kortex-R Inalamus-L I: $a_1=-0.0764$ , $p=0.0764$ , $p=0.07$	= 0,2030 (In)direkte Wege
W: Substantia nigra-L W: Substantia nigra-L M: $a_2 = 0.072$ hz = 0.0152, p= 0,0451, p2= 0,0356, p= 0.0271 hz = 0.0162 hz = 0.0161 hz = 0	- 0,5130, 030,0200, p= 0,0074 sind nicht signifikant
<b>Not. definitios-R</b> Area 4-L v. Zetebenater Notex-R indiantids-L 1. $a_1 = -0,0764, p = 0,077, p1 = -0,0435, p = 0,2070, p1 = -0,0451, p = 0,0216, p $	= 0.534 ba= 0.0335 b= 0.4046 sind bicht signifikant
Not dentatus R Area 6d. V: Soustanda ingra-L $M$ , $dz = -0, To z, p = 0, 005, p = 0, 0249, p = $	= 0,334, 03- 0,0333, p= 0,4040 Sind high significant
W: Substantia nigra-L W: Substantia nigra-L	= 0.6253, b <sub>3</sub> = -0.0258, p= 0.5201 sind nicht signifikant

#### Tabelle 10 – Modell 21 – rechter Ncl. dentatus

Diese Tabelle zeigt sämtliche Ergebnisse, welche im Rahmen des Modells 21 den rechten Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalten. Erklärung der Abkürzungen: V= erster Modulator, W= zweiter Modulator, I= indirekter Weg, somit  $a_1 \rightarrow b_1$ , D= direkter Weg, M= Wege ausgehend von den Mediatore, -R/-L= rechts/linkshemisphärisch, uVAR= unabhängige Variable, aVAR= abhängige Variable.

Erklärung der Farben und Buchstaben: a1 (hellblau): Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem Mediator, a2 (türkis): Weg zwischen den ersten Modulator zum Thalamus, a3 (marineblau): Modulierender Effekt auf den Thalamus ausgehend von dem Kleinhirnkern und dem ersten Mediator; b1 (pink): Weg zwischen dem Thalamus und dem motorischen Kortex, b2 (magenta): modulierende Wirkung des zweiten Mediators auf den motorischen Kortex, b3 (lila): Modulierender Effekt auf dem zweiten Mediator; c' (ocker): direkter Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem motorischen Kortex.

uVAR	aVAR	Modulator	Mediatoren	Wege	Gesamtmodell
Dorsaler Ncl.	SMA-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0,0785, p= 0,0916, b1= 0,0363, p= 0,3555, D: c'= 0,0877, p= 0,0251,	Indirekter Weg ist
dentatus-R		W: Striatum-L		M: a2= -0,1175, p= 0,0031, a3= 0,0181, p= 0,5611, b2= -0,054, p= 0,1684, b3= 0,0492, p= 0,2163	nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Prä-SMA-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0,0785, p= 0,0916, b1= -0,0551, p= 0,1619, D: c'= 0,0318, p= 0,4173	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Striatum-L		M: a <sub>2</sub> = -0,1175, p= 0,0031, a <sub>3</sub> = 0,0181, p= 0,5611, b <sub>2</sub> = -0,0561, p= 0,1851, b <sub>3</sub> = 0,0101, p= 0,8003	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 4-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	L: a1= -0,0785, p= 0,0916, b1= -0,051, p= 0,1956, D: c'= 0,0504, p= 0,1989	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Striatum-L	<b>T</b>	M: $a_2 = -0,1175$ , $p = 0,0031$ , $a_3 = 0,0181$ , $p = 0,5611$ , $b_2 = 0,451$ , $p = 0,2516$ , $b_3 = 0,0226$ , $p = 0,5706$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-L	V: zerebellärer Kortex-R	I halamus-L	$1:a_1 = -0.0785, p = 0.0916, b_1 = -0.0405, p = 0.3047, D: c = 0.0461, p = 0.2408$	(In)direkter Wege
dentatus-R	CMA I	W: Striatum-L	Thelemon	$M: a_2^{=} -0.1175, p = 0.0031, a_3^{=} 0.0181, p = 0.5611, b_2^{=} -0.0337, p = 0.3925, b_3^{=} 0.007, p = 0.8601$	sind nicht signifikant
Dorsaler Nci.	SIVIA-L	V: Zerebellarer Kortex-R	Thalamus-L	$1: a_1 = -0.0765, p = 0.0916, p_1 = 0.0369, p = 0.3472, p_2 = 0.0072, p = 0.0259$	indirekter weg ist
Derealer Nel	Drö SMA I	V: Putamen-L	Thelemus I	$M_{1,2} = -0,1175, p = 0,0051, a_3 = 0,0161, p = 0,3611, b_2 = -0,0522, p = 0,175, b_3 = 0,0521, p = 0,1969$	/In/direkter/Wege
dontatue D	FIA-OWA-L	W: Dutamon I	malamus-L	$H_{12} = 0.0105, p = 0.001, p = 0.003, p = 0.0181, p = 0.001, p = 0.000, p = 0.0244, p = 0.0150, p = 0.0160, p = 0.0160, p = 0.0050, p = 0.01241, p = 0.0160, p = 0.0050, p = 0.01241, p = 0.0160, p$	sind night signifikant
Dorsaler Ncl	Area 4-I	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-I	$12 = -0.785$ , $p = 0.0051$ , $a_3 = 0.0051$ , $p = 0.007$ , $b_2 = 0.005$ , $p = 0.015$ , $p = 0.005$	(In)direkter Wege
dentatus_R	710442	W: Putamen-I	malamasic	$M_{29} = -0.1175$ p= 0.0031 a= 0.0181 p= 0.5641 b= 0.0468 p= 0.2351 b= 0.0213 p= 0.5992	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-I	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-I	$a_1 = -0.0785 \text{ p} = 0.0916 \text{ b}_1 = -0.0399 \text{ p} = 0.3117 \text{ D} \text{ c}_1^2 = 0.0459 \text{ p} = 0.2427$	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Putamen-L		M: $a_2 = -0.1175$ , $p = 0.0031$ , $a_3 = 0.0181$ , $p = 0.5611$ , $b_2 = -0.0343$ , $p = 0.3835$ , $b_3 = 0.0133$ , $p = 0.7432$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	SMA-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0.1439, p= 0.0037, b1= 0.1407, p= 0.0004, D: c'= 0.0571, p= 0.1452	direkter Weg ist
dentatus-R		W: Ncl. caudatus-L		M: a2= -0,1096, p= 0,006, a3= 0,0014, p= 0,9612, b2= -0,0209, p= 0,6325, b3= 0,0187, p= 0,5297	nicht sig
Dorsaler Ncl.	Prä-SMA-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a <sub>1</sub> = -0,1439, p= 0,0037, b <sub>1</sub> = 0,0237, p= 0,5499, D: c'= 0,0041, p= 0,9186	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Ncl. caudatus-L		M: a2= -0,1096, p= 0,006, a3= 0,0014, p= 0,9612, b2= 0,0483, p= 0,2735, b3= -0,0005, p= 0,9879	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 4-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0,1439, p= 0,0037, b1= 0,1311, p= 0,0009, D: c'= -0,0008, p= 0,983	Direkter Weg ist
dentatus-R		W: Ncl. caudatus-L		M: a2= -0,1096, p= 0,006, a3= 0,0014, p= 0,9612, b2= -0,0057, p= 0,8964, b3= 0,0271, p= 0,3623	nicht sig
Dorsaler Ncl.	Area 6d-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	L ar= -0,1439, p= 0,0037, b1= 0,0181, p= 0,6477, D: c'= 0,0305, p= 0,442	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Ncl. caudatus-L	<b>T</b>	M: $a_2 = -0,1096$ , $p = 0,006$ , $a_3 = 0,0014$ , $p = 0,9612$ , $b_2 = -0,0176$ , $p = 0,6905$ , $b_3 = -0,0174$ , $p = 0,5637$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	SMA-L	V: zerebellarer Kortex-R	Thalamus-L	1: a1= -0,0/85, p= 0,0916, b1= 0,0298, p= 0,4451, D: c= 0,0848, p= 0,0308	Indirekter Weg ist
dentatus-R	Des CMA I	W: Globus pallidus-L	Thelemus I	$M: a_2 = -0, 175, p = 0,0031, a_3 = 0,0161, p = 0,3611, b_2 = -0,0226, p = 0,1765, b_3 = 0,0229, p = 0,5736$	nicht signifikant
Dorsaler NCI.	Pra-SIVIA-L	W: Clobus pollidus I	Thalamus-L	1. $a_1 - 0.0705$ , $p - 0.0916$ , $b_1 - 0.0996$ , $p - 0.1271$ , $D. C - 0.0915$ , $p - 0.426$	(in)direkter wege
Dogalar Nol	Area /J	V: zerebellärer Kortex-D	Thalamus	Tim. az= -0,0176, p= 0,0031, az= 0,0101, p= 0,3011, bz= -0,0310, p= 0,4201, bz= 0,0035, p= 0,5321	(In)direkter Wege
Dentate_R	Alea 4-L	W: Globus pallidus-I	malamus-L	$M_{22} = -0.0175, p=0.0013, p=0.0181, p=0.5611, b=0.0021, p=0.2010$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-I	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-I	$1 = a_1 = -0.785 p = 0.0916 b_1 = -0.0441 p = 0.2607 b_2 c_1 = 0.2419$	(In)direkter Wege
dentatus-R	7.00.002	W: Globus pallidus-L	Theread a construct of the	M: $a_2 = -0.1175$ p= 0.0031, $a_3 = 0.0181$ , p= 0.5611, b= 0.0379 p= 0.3344, b <sub>3</sub> = 0.0342, p= 0.4108	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	SMA-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	$1: a_1 = -0.0785, p = 0.0916, b_1 = 0.0279, p = 0.4764, D; c' = 0.0892, p = 0.0235$	Indirekter Weg ist
dentatus-R		W: Substantia nigra-L		M: a <sub>2</sub> = -0.1175, p= 0.0031, a <sub>3</sub> = 0.0181, p= 0.5611, b <sub>2</sub> = 0.0097, p= 0.8040, b <sub>3</sub> = 0.0354, p= 0.3783	nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Prä-SMA-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0,0785, p= 0,0916, b1= -0,0616, p= 0,1165, D: c'= 0,0286, p= 0,4681	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Substantia nigra-L		M: a2= -0,1175, p= 0,0031, a3= 0,0181, p= 0,5611, b2= 0,0415, p= 0,2901, b3= -0,0208, p= 0,6047	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 4-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0,0785, p= 0,0916, b1= -0,0597, p= 0,2052, D: c'= 0,0494, p= 0,2052	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Substantia nigra-L		M: a2= -0,1175, p= 0,0031, a3= 0,0181, p= 0,5611, b2= 0,0252, p= 0,5207, b3= 0,0344, p= 0,8559	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-L	V: zerebellärer Kortex-R	Thalamus-L	I: a1= -0,0785, p= 0,0916, b1= -0,0426, p= 0,2778, D: c'= 0,0463, p= 0,24	(In)direkter Wege
dentatus-R		W: Substantia nigra-L		M: a2= -0,1175, p= 0,0031, a3= 0,0181, p= 0,5611, b2= -0,0176, p= 0,6547, b3= -0,0254, p= 0,5279	sind nicht signifikant

#### Tabelle 11 – Modell 21 – rechter dorsaler Ncl. dentatus

Diese Tabelle zeigt sämtliche Ergebnisse, welche im Rahmen des Modells 21 den rechten dorsalen Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalten. Erklärung der Abkürzungen: V= erster Modulator, W= zweiter Modulator, I= indirekter Weg, somit  $a_1 \rightarrow b_1$ , D= direkter Weg, M= Wege ausgehend von den Mediatore, -R/-L= rechts/linkshemisphärisch, uVAR= unabhängige Variable, aVAR= abhängige Variable.

Erklärung der Farben und Buchstaben: a1 (hellblau): Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem Mediator, a2 (türkis): Weg zwischen den ersten Modulator zum Thalamus, a3 (marineblau): Modulierender Effekt auf den Thalamus ausgehend von dem Kleinhirnkern und dem ersten Mediator; b1 (pink): Weg zwischen dem Thalamus und dem motorischen Kortex, b2 (magenta): modulierende Wirkung des zweiten Mediators auf den motorischen Kortex, b3 (lila): Modulierender Effekt auf den Thalamus und dem zweiten Mediator; c' (ocker): direkter Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem motorischen Kortex.

VARunbahig	aVAR	Modulator	Mediatoren	Wege	Gesamtmodell
Dorsaler Ncl.	SMA-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: $a_1 = -0.0304$ , $p = 0.04574$ , $b_1 = -0.0635$ , $p = 0.1011$ , D: $c' = -0.0843$ , $p = 0.0296$ ,	Indirekter Weg ist
dentatus-L		W: Striatum-R		M: a2= -0,0889, p= 0,0266, a3= 0,0768, p= 0,0532, b2= 0,1459, p= 0,0002, b3= 0,0142, p= 0,7333	nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	prä-SMA-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a <sub>1</sub> = -0,0304, p= 0,04574, b <sub>1</sub> = -0,0645, p= 0,0962, D: c <sup>+</sup> = -0,0337, p= 0,3842	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Striatum-R		M: a2= -0,0889, p= 0,0266, a3= 0,0768, p= 0,0532, b2= 0,1635, p <0,0001, b3= -0,0167, p= 0,6885	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 4-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a1= -0,0304, p= 0,04574, b1= -0,0755, p= 0,0532, D: c'= 0,0063, p= 0,8706	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Striatum-R		M: a2= -0,0889, p= 0,0266, a3= 0,0768, p= 0,0532, b2= 0,0991, p= 0,0113, b3= -0,05, p= 0,2337	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	L a1= -0,0304, p= 0,04574, b1= -0,0682, p= 0,0757, D: c'= -0,015, p= 0,6953	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Striatum-R		M: $a_2 = -0,0889$ , $p = 0,0266$ , $a_3 = 0,0768$ , $p = 0,0532$ , $b_2 = 0,2105$ , $p < 0,0001$ , $b_3 = 0,0033$ , $p = 0,9363$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	SMA-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	$1: a_{1}=-0.0304, p=0.04574, b_{1}=-0.0615, p=0.1115, D: c=-0.0796, p=0.0397$	Indirekter Weg ist
dentatus-L	STREET CALLS D	W: Putamen-R	The large D	M: $a_2^2 = -0.0889$ , $p = 0.0265$ , $a_3^2 = 0.0768$ , $p = 0.0532$ , $b_2^2 = 0.1491$ , $p = 0.0001$ , $b_3^2 = 0.0167$ , $p = 0.66$	nicht signifikant
Dorsaler NCI.	pra-SMA-R	V: Zerebellarer Kortex-L	Thalamus-R	1: $a_1 = -0.0304$ , $p = 0.04574$ , $b_1 = -0.0651$ , $p = 0.0988$ , $D : C = -0.028$ , $p = 0.4655$	(In)direkter wege
Dereeler Nel	Area 4 D	W: Putamen-R	Thelemus D	<b>M</b> : $a_2$ = -0,0009, p= 0,0206, $a_3$ = 0,0760, p= 0,0532, $b_2$ = 0,2221, p < 0,0001, $b_3$ = -0,0042, p= 0,9105	sind nicht signifikant
dontatuo l	Area 4-R	W: Dutamon D	Thalamus-R	1. $a_1 = -0.0304$ , $p = 0.04574$ , $b_1 = -0.0743$ , $p = 0.0532$ , $b_2 = 0.0103$ , $p = 0.7651$	(in)direkter wege
Dorealor Nol	Area 6d D	V: zorobolläror Kortov I	Thelemus D	<b>M</b> : $a_2 = -0,0003$ , $p = 0,0203$ , $a_3 = 0,0105$ , $p = 0,0323$ , $b_2 = 0,1342$ , $p = 0,0000$ , $b_3 = 0,0103$ , $p = 0,0353$	(In)direktor Wogo
dentatus l	Alea ou-R	W: Putamen_R	malamus-R	1. $a_1 = -0.0889$ , $p = 0.04314$ , $b_1 = -0.0071$ , $p = 0.071$ , $b = -0.0002$ , $p = 0.0202$	sind nicht signifikant
Dorsaler Nol	SMA-R	V: zerebellärer Kortex-l	Thalamus-R	$m_{12} = -0.0831, p = 0.0200, a = 0.0700, p = 0.0322, 02 = 0.2300, p = 0.0001, 03 = 0.0000, p = 0.0101$	Direkter Weg ist
dentatus-l	Onivers	W: rechter NcL caudatus	maramasin	M $a_2 = -0.0288 \ p = 0.4817 \ a_2 = 0.0547 \ p = 0.1547 \ b_2 = 0.0619 \ p = 0.1222 \ b_2 = -0.0238 \ p = 0.5493$	nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	prä-SMA-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	$r_{a_1} = -0.0831$ p= 0.0495 bt = -0.0131 p= 0.7388 D; c' = -0.0447 p= 0.2583	(In)direkter Wege
dentatus-L	P	W: Ncl. caudatus-R		M: $a_2 = -0.0288$ , $p = 0.4817$ , $a_3 = 0.0547$ , $p = 0.1547$ , $b_2 = -0.028$ , $p = 0.4864$ , $b_3 = -0.0434$ , $p = 0.2781$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 4-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a1= -0.0831, p= 0.0495, b1= 0.0733, p= 0.0618, D; c'= -0.0402, p= 0.3080	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: rechter Ncl. caudatus		M: a2= -0,0288, p= 0,4817, a3= 0,0547, p= 0,1547, b2= - 0,0282, p= 0,4825, b3= 0,0347, p= 0,3840	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a1= -0,0831, p= 0,0495, b1= 0,0118, p= 0,7642, D: c'= -0,0341, p= 0,3888	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Ncl. caudatus-R		M: a2= -0,0288, p= 0,4817, a3= 0,0547, p= 0,1547, b2= -0,0413, p= 0,3056, b3= -0,0096, p= 0,8112	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	SMA-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a1= -0,0304, p= 0,04574, b1= -0,0547, p= 0,1659, D: c'= -0,0799, p= 0,0414	Indirekter Weg ist
dentatus-L		W: Substantia nigra-R		M: a2= -0,0889, p= 0,0266, a3= 0,0768, p= 0,0532, b2= -0,015, p= 0,7048, b3= 0,033, p= 0,3736	nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	prä-SMA-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a1= -0,0304, p= 0,04574, b1= -0,0548, p= 0,167, D: c'= -0,0274, p= 0,4858	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Substantia nigra-R		M: a <sub>2</sub> = -0,0889, p= 0,0266, a <sub>3</sub> = 0,0768, p= 0,0532, b <sub>2</sub> = -0,0064, p= 0,8712, b <sub>3</sub> = 0,0088, p= 0,8141	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 4-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	I: a1= -0,0304, p= 0,04574, b1= -0,0588, p= 0,1369, D: c'= 0,0079, p= 0,8408	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Substantia nigra-R		M: $a_2 = -0,0889$ , $p = 0,0266$ , $a_3 = 0,0768$ , $p = 0,0532$ , $b_2 = -0,0645$ , $p = 0,1036$ , $b_3 = -0,0165$ , $p = 0,656$	sind nicht signifikant
Dorsaler Ncl.	Area 6d-R	V: zerebellärer Kortex-L	Thalamus-R	l: a1= -0,0304, p= 0,04574, b1= -0,0468, p= 0,2359, D: c'= -0,011, p= 0,7792	(In)direkter Wege
dentatus-L		W: Substantia nigra-R		M: a <sub>2</sub> = -0,0889, p= 0,0266, a <sub>3</sub> = 0,0768, p= 0,0532, b <sub>2</sub> = -0,0743, p= 0,0607, b <sub>3</sub> = 0,0287, p= 0,4398	sind nicht signifikant

#### Tabelle 12 – Modell 21 – linker dorsaler Ncl. dentatus

Diese Tabelle zeigt sämtliche Ergebnisse, welche im Rahmen des Modells 21 den linken dorsalen Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalten. Erklärung der Abkürzungen: V= erster Modulator, W= zweiter Modulator, I= indirekter Weg, somit  $a_1 \rightarrow b_1$ , D= direkter Weg, M= Wege ausgehend von den Mediatore, -R/-L= rechts/linkshemisphärisch, uVAR= unabhängige Variable, aVAR= abhängige Variable.

Erklärung der Farben und Buchstaben: a1 (hellblau): Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem Mediator, a2 (türkis): Weg zwischen den ersten Modulator zum Thalamus, a3 (marineblau): Modulierender Effekt auf den Thalamus ausgehend von dem Kleinhirnkern und dem ersten Mediator; b1 (pink): Weg zwischen dem Thalamus und dem motorischen Kortex, b2 (magenta): modulierende Wirkung des zweiten Mediators auf den motorischen Kortex, b3 (lila): Modulierender Effekt auf den Thalamus und dem zweiten Mediator; c' (ocker): direkter Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem motorischen Kortex.

# 3.7.2. Funktionales Modell





Diese Abbildung zeigt Modell 6, welches die funktionale Mediatoranalyse wiedergibt (149, 150). In diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass die direkte Korrelation zwischen den Kleinhirnkernen und der motorischen Performanz durch vermittelnde Strukturen des Großhirns – Bestandteile der Basalganglien und dem Hippocampus – ermöglicht wurde. Daher wurden diese als Mediatoren genutzt. Hierbei wurde eine Motorikförderung durch den indirekten Weg (Pfadreihen:  $a_1 \rightarrow d_{21} \rightarrow b_2$ ,  $a_1 \rightarrow b_1$ ,  $a_2 \rightarrow b_2$ ), welcher durch die Mediatoren vermittelt wurde, vermutet. Der Kleinhirnkern war somit die unabhängige Variable, welche Einfluss auf die motorische Performanz (= abhängige Variable) nahm. Die Basalganglienbestandteile und der Hippocampus stellten die beiden Mediatoren dar, welche den zerebellären Effekt auf die Motorik vermittelten. Als Basalganglienschleifenbestandteil, Hippocampus und motorische Performanz kamen lediglich Areale in Frage, welche bereits in der bivariaten Korrelation signifikant mit dem entsprechenden Kleinhirnkern korrelierten. Indirekter Pfadreihen:  $a_1 \rightarrow d_{21} \rightarrow b_2$ ,  $a_1 \rightarrow b_2$ ,  $a_2 \rightarrow b_2$ , direkter Pfad: c<sup>4</sup>, M1= erster Mediator, M2= zweiter Mediator

Im Folgenden sind die Analysen des funktionalen Modells (s. Abb. 7) erklärt und beschrieben. Das funktionale Modell wurde im vorliegenden Fall als signifikant bezeichnet, sofern der direkte und indirekte Weg unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 waren:

a. Wurde der rechte Ncl. dentatus als die unabhängige Variable angenommen, so war der erste Mediator das rechte Putamen oder die rechte Substantia nigra und der zweite Mediator war der linke Hippocampus. Die Zielgröße war der GT 1t. War der Basalganglienschleifenbestandteil das rechte Putamen, so stellte sich der direkte Weg zwischen Kleinhirnkern und motorischer Performanz als signifikant dar, jedoch war der gesamte indirekte Pfad nicht signifikant. Wurde als indirekter Pfad lediglich der Pfad zwischen Kleinhirnkern, Hippocampus und motorische Performanz betrachtet, so stellte sich dieser als signifikant dar (s. Tab. 13).

Das gesamte Modell stellte sich als signifikant dar, sobald der betrachte Basalganglienbestandteil die rechte Substantia nigra war (s. Abb. 8 a, Tab. 13)

b. Wurde der rechte dorsale Ncl. dentatus als unabhängige Variable angenommen, so kamen als der erste Mediator beide Thalami, das linke Putamen, der linke Globus pallidus, der linke interne Globus pallidus, der linke laterale Ncl. caudatus, die rechte Pars reticularis sowie die rechte Substantia nigra infrage. Beide Hippocampi konnten als Mediatoren fungieren. Ausgehend vom rechten dorsalen Ncl. dentatus konnten alle Gehtests als Ziel erreicht werden. Abgesehen von zwei Konstellationen, welche als Mediatorenpaaren den rechten Thalamus und rechter Hippocampus für den Gehtest 1t

sowie den linken Thalamus und linken Hippocampus für den Gehtest 2s, stellten sich alle möglichen Konstellationen als signifikant dar. Beinhaltet das Modell den lateralen Anteil des Ncl. caudatus oder die Pars reticularis der Substantia nigra, so stellt sich der indirekte Weg als nicht Motorik-fördernd dar (s. Abb. 8 b. bis r., Tab. 14).

c. Wurde der linke dorsale Ncl. dentatus als Kleinhirnkern angenommen, so konnten beide Hippocampi als der zweite Mediator herangezogen werden. Die abhängige Variable war der GT 2s, welcher signifikant mit dem linken dorsalen Ncl. dentatus korrelierte. Als erster Mediator waren folgende Basalganglienschleifenbestandteile möglich: beide laterale und mediale Ncll. caudati, Globi pallidi (intern, extern, gesamt nur rechts), Putamen (medial, nur links: lateral und ventral), Thalami, Partes compactae sowie die linke Substantia nigra und linke Pars reticularis. Keine der möglichen Konstellationen wies ein gänzlich signifikantes Modell auf – sowohl der direkte als auch der indirekte Weg waren nicht signifikant. Gleichzeitig war jedoch zu betonen, dass der indirekte Pfad, welcher lediglich den Hippocampus als Mediator beinhaltet hat (a₂ → b₁), signifikante Ergebnisse aufwies (Abb. 8 s., Tab. 15)

Zusammenfassend ist zu sagen, je größer der Kleinhirnkern war, desto mehr Schritte bzw. mehr Zeit wurde im Gehtest in Anspruch genommen (Pfad c'). Wurde hingegen einer der möglichen indirekten Pfade betrachtet, so war festzustellen, dass ein kleineres Volumen des Kleinhirnkerns mit einem größeren Volumen des Basalganglienanteils einhergehen konnte. Ein größeres basalgangliäres Volumen korrelierte hingegen mit einem größeren hippocampalen Volumen, wobei ein größerer Hippocampus wiederum mit einem geringeren Schrittzahl und kürzerer Gehzeit im Gehtest korrelierte. Insgesamt stellte der indirekte Weg einen Motorik-fördernden Weg dar, das heißt, ein geringeres Kleinhirnkernvolumen könnte mit einer effizienteren motorischen Performanz einhergehen, sofern der indirekte Pfad und somit ein Zusammenspiel mit den Basalganglien und dem Hippocampus gewährt wäre (s. Abb. 8, Tab. 13-15). Auf mögliche Erklärungsansätze wird im Rahmen der Diskussion eingegangen.











### Abbildung 8 – Ergebnisse des funktionalen Modells

Diese Abbildungsreihe fasst die Ergebnisse der funktionalen Modelle im Rahmen der Mediatoranalyse zusammen. Der schwarze Pfeil stellt einen nicht signifikanten Weg dar, der Rote einen signifikant positiv korrelierenden und der Blaue einen signifikant negativ korrelierenden Pfad.

a. Diese Abbildung fasst die Ergebnisse des rechten Ncl. dentatus zusammen. Hier wird ersichtlich, dass der direkte Weg (c<sup>i</sup>) und der indirekte Weg ( $a_1 \rightarrow d_{21} \rightarrow b_2$ ) beide signifikante Ergebnisse aufwiesen. Während der direkte Weg zusammenfasste, dass ein größeres Volumen des Kleinhirnkerns einen höheren Bedarf an Schritten und Zeit in Anspruch nahm, zeigte der indirekte Weg im Falle eines kleineren Kleinhirnkern einen niedrigeren Bedarf von Schritten und Zeit im Gehtest.

b. bis r. Alle Abbildungen zeigen die möglichen Ergebnisse, welche den rechten dorsalen Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalten. Hier wurden als erster Mediator Bestandteile der Basalganglienschleife und als zweiter Mediator der Hippocampus betrachte. Hierbei waren ebenfalls die indirekten Wege Motorik fördernd, während der direkte Weg mit einem erhöhten Bedarf an Schritten und Zeit im Falle eines größeren Kleinhirnkerns einherging. Beinhaltete das Modell den lateralen Anteil des Ncl. caudatus oder die Pars reticularis der Substantia nigra, so war der indirekte Weg nicht Motorik fördernd.

s. Hier wird das Modell zusammengefasst, welches den linken dorsalen Ncl. dentatus als unabhängige Variable angibt. Das Modell war als Ganzes nicht signifikant. Betrachtet man jedoch den indirekten Weg  $a_1 \rightarrow b_2$ , so wird deutlich, dass bei einem geringeren Kleinhirnkern, ein größeres hippocampales Volumen zu erwarten war, welches mit einem geringeren Zeitbedarf zur Bewältigung des Gehtests im Zusammenhang stand.

uVAR	aVAR	Mediatoren	Wege	Funktionales Modell
Ncl. dentatus-R	GT 1t	M <sub>1</sub> = Putamen-R CAT	I: a1= 0,0548, p= 0,1616, d21= 0,3688, p <0,0001, b2= -0,0887, p= 0,0345	Indirekter Weg ist nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1056, p= 0,007, M: a <sub>2</sub> = -0,0729, p= 0,0457, b <sub>1</sub> = -0,0012, p= 0,9765	über Hippocampus ist signifikant
Ncl. dentatus-R	GT 1t	M1= Substantia nigra-R	I: a1= -0,0855, p= 0,0286, d21= 0,3941, p <0,0001, b2= -0,1111, p= 0,0088	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1091, p= 0,0052, M: a2= 0,3941, p= 0,5988, b1= 0,056, p= 0,1868	-

#### Tabelle 13 – Modell 6 – rechter Ncl. dentatus

Diese Tabelle zeigt sämtliche Ergebnisse, welche im Rahmen des Modells 6 den rechten Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalteten. Erklärung der Abkürzungen: M<sub>1</sub>= erster Mediator, M<sub>2</sub>= zweiter Mediator, I= indirekter Weg, D= direkter Weg, M= Wege ausgehend von den Mediatoren, -R/-L= rechts/linkshemisphärisch, uVAR= unabhängige Variable, aVAR= abhängige Variable, sig. = signifikant

Das funktionale Modell wurde im vorliegenden Fall als signifikant bezeichnet, sofern der indirekte <u>und</u> direkte Weg unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 waren.

Erklärung der Farben und Buchstaben: a1 (dunkelblau) Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem ersten Mediator, a2 (hellblau): Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem zweiten Mediator; b1 (pink): Weg zwischen dem ersten Mediator und der motorischen Performanz, b2 (ocker): Weg zwischen dem zweiten Mediator und der motorischen Performanz; c' (grau): direkter Weg zwischen dem Kleinhirnkern und der motorischen Performanz; d21 (lila): Weg zwischen dem ersten Mediator und der motorischen Performanz; d21 (lila): Weg zwischen dem ersten und zweiten Mediator

uVAR	aVAR	Mediatoren	Wege	Funktionales Modell
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M <sub>1</sub> = Thalamus-L	I: a <sub>1</sub> = -0,1201, p= 0,0021, d <sub>21</sub> = 0,3716, p <0,0001, b <sub>2</sub> = -0,0883, p= 0,035	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1526, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> = -0,077, p= 0,0344, b <sub>1</sub> = -0,0261, p= 0,5321	Ŭ
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2t	M <sub>1</sub> = Thalamus-L	I: a1= -0,1201, p= 0,0021, d21= 0,3716, p <0,0001, b2= -0,0842, p= 0,0457	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1201, p= 0,0023, M: a <sub>2</sub> = -0,077, p= 0,00344, b <sub>1</sub> = -0,0026, p= 0,9505	-
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1t	M <sub>1</sub> = Thalamus-R	I: a <sub>1</sub> = -0,1164, p= 0,0029, d <sub>21</sub> = 0,3139, p <0,0001, b <sub>2</sub> = -0,0774, p= 0,0606	Indirekter Weg ist nicht signifikant,
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1207, p= 0,0022, M: a <sub>2</sub> = -0,0852, p= 0,0222, b <sub>1</sub> = -0,0042, p= 0,9194	Weg über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M <sub>1</sub> = Thalamus-R	I: $a_1 = -0,1164$ , $p = 0,0029$ , $d_{21} = 0,3139$ , $p < 0,0001$ , $b_2 = -0,1071$ , $p = 0,0089$	signifikant
	07.01	M2= Hippocampus-R	D: $c = 0,1569$ , $p = 0,0001$ , M: $a_2 = -0,0852$ , $p = 0,0222$ , $b_1 = -0,0292$ , $p = 0,4746$	1.101.0
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GI 2t	M <sub>1</sub> = Inalamus-R	1: $a_1 = -0,1164$ , $p = 0,0029$ $d_{21} = 0,3139$ , $p < 0,0001$ $b_2 = -0,1013$ , $p = 0,014$	signifikant
Derealer Nel, dentatue D	CT 1a	M= Thelemus D	D: $c = 0, 1243, p = 0,0016, MI: a2 = -0,0052, p = 0,0222, p1 = -0,051, p = 0,2146$	ojanifikant
Dorsaler Nci. dematus-R	GLIS	Ma= Hippocampus-I	D: c'= 0.1526 $p= 0.0023$ $d21= 0.2364$ , $p < 0.0001$ $d2= -0.1216$ , $p= 0.0028$	Signinkant
Dorealor Not dentatue R	GT 2s	M <sub>2</sub> = Thelemus_P	1  at = -0.1164 m = 0.0029 dat = 0.2984 m < 0.0001 bat = 0.0917 m = 0.025	signifikant
Dorsaler Nel. dematus-it	0123	M <sub>2</sub> = Hippocampus-I	D c'= 0 1561 p= 0.0001 M are -0.1072 p= 0.0041 br = -0.0229 p= 0.573	Signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M1= Thalamus-R	1 = -0.1164 p= 0.0029 dy= 0.2984 p < 0.0001 by= -0.1030 p= 0.0012	signifikant
Derealer Hen dertade H	0.10	M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0.1162, p= 0.0032, M: $a_2$ = -0.1072, p= 0.0041, b <sub>1</sub> = 0.0023, p= 0.9553	olgrinnant
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1t	M1= Thalamus-R	I: a1= -0.1164, p= 0.0029 d21= 0.2984, p < 0.0001 b2= -0.1218, p= 0.0028	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1526, p= 0,0001, M: $a_2$ = -0,1072, p= 0,0041 b <sub>1</sub> = -0,0063, p= 0,8768	
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M <sub>1</sub> = Thalamus-R	I: a1= -0,1164, p= 0,0029 d21= 0,2984, p <0,0001 b2= -0,0917, p= 0,025	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1561, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> = -0,1072, p= 0,0041 b <sub>1</sub> = 0,0229, p= 0,573	Ŭ
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M <sub>1</sub> = Thalamus-L	I: a1= -0,1201, p= 0,0021 d21= 0,2569, p <0,0001 b2= -0,0972, p= 0,0166	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1144, p= 0,0037, M: a <sub>2</sub> = -0,111, p= 0,0034 b <sub>1</sub> = -0,0201, p= 0,6187	
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1t	M <sub>1</sub> = Thalamus-L	I: $a_1 = -0,1201$ , $p = 0,0021 d_{21} = 0,2569$ , $p < 0,0001 b_2 = -0,1135$ , $p = 0,0048$	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1497, p= 0,0001, M: $a_2$ = -0,111, p= 0,0034 b <sub>1</sub> = -0,0396, p= 0,3217	
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GI 2s	M <sub>1</sub> = I halamus-L	1: $a_1 = -0, 1201, p = 0,0021 d_{21} = 0,2569, p < 0,0001 b_2 = -0,0746, p = 0,0647$	Indirekter Weg ist nicht signifikant,
Derealer Nel, dentatue D	CT 1a	M= Dutemen I	D. C = 0, 1511, p = 0,0001, M. a2 = -0, 111, p = 0,0034 pt = -0,0397, p = 0,3227	vieg uber hippocampus ist signilikant
Dorsaler NCI. dematus-R	GLIS	Ma= Hippocampus-I	$D_{12}^{-1} = 0.0732$ , $p = 0.001$ M <sup>2</sup> and $0.021$ , $p < 0.0001$ $D_{2}^{-1} = 0.0163$ , $p = 0.0023$	Signifikant
Dorsaler Nol. dentatus_R	GT 1t	M <sub>2</sub> = Putamen-I	$1232, 5^{-0}$	signifikant
Dorsaidi Hei, deritatus-it	01.11	M <sub>2</sub> = Hippocampus-I	D c'= 0 115 p= 0 0034 M az= $-0.1252$ p= 0.001 bt= $-0.0216$ p= 0.5864	Significant
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M1= Putamen-L	$I: a_1 = -0.0792, p = 0.0429 d_{21} = 0.211, p < 0.0001 b_2 = -0.0829, p = 0.038$	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1540, p= 0,0001, M: a2= -0,1252, p= 0,001 b1= -0,091, p= 0,8188	
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M1= Putamen-L	I: a1= -0,0792, p= 0,0429 d21= 0,2037, p <0,0001 b2= -0,0995, p= 0,0122	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1562, p= 0,0001, M: a2= -0,1055, p= 0,0058 b1= -0,0292, p= 0,4589	-
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M1= Putamen-L	I: a1= -0,0792, p= 0,0429 d21= 0,2037, p <0,0001 b2= -0,0965, p= 0,0151	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1514, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> = -0,1055, p= 0,0058 b <sub>1</sub> = -0,0069, p= 0,8615	
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M1= Globus pallidus-R (FS)	I: a1= -0,1075, p= 0,0059 d21= 0,0833, p= 0,0323 b2= -0,1285, p= 0,001	signifikant
	07.0	M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1585, p= 0,0001, M: $a_2$ = -0,1329, p= 0,0007 b <sub>1</sub> = 0,0575, p= 0,1377	
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GI 2s	M <sub>1</sub> = Globus pallidus-R (FS)	1: $a_1 = -0, 10/5, p = 0,0059 d_{21} = 0,0833, p = 0,0323 b_2 = -0,0851, p = 0,0298$	signifikant
Deve alex Nel, deutatue D	CT 1a	Mr= Clabus pollidus D (ES)	D: $C = 0,1549, p = 0,0001, M: a_2 = -0,1329, p = 0,0007, p_1 = 0,0035, p = 0,9275$	simificant
Dorsaler NCI. dematus-R	GLIS	Mat Hippocompus P	$h_{11} = -0, 1075, p = 0,0059, 021 = 0, 1001, p = 0,0005, 02 = -0, 1117, p = 0,0042$ $h_{11} = 0, 1633, p < 0,0001, M_{11} = 0,01102, p = 0,00047, b = 0,0009, p = 0,1246$	signinikarit
Dorsaler Nol. dentatus P	GT 1t	M <sub>2</sub> = hippocampus-R M <sub>4</sub> = Globus pallidus-R (ES)	$p_{1} = 0,0005, p = 0,0001, m_{1} = 2,0000, p = 0,00047, p = 0,0005, p = 0,0005, p = 0,0007, m = 0,0000, p = 0,0007, m = 0,0000, p = 0,0$	signifikant
Dorbaier non dematus-R	orn	M <sub>2</sub> = Olobus pailuus-R (1.3)	D: $c'= 0.1258$ n= 0.0014 M: $a_{2}= 0.1103$ n= 0.0047 h <sub>2</sub> = 0.0042, p= 0.0024	Signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M <sub>1</sub> = Globus pallidus-R (ES)	$1 a_1 = -0.1075 p = 0.0059 d_{21} = 0.1061 p = 0.0065 b_{22} = -0.0987 p = 0.0117$	signifikant
Derealer Hen dertattig-tr	0120	M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0.1522. p <0.0001. M: $a_2$ = -0.1103. p = 0.0047 b = 0.0069. p = 0.8591	- grander it
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2t	M <sub>1</sub> = Globus pallidus-R (FS)	I: $a_1 = -0.1075$ , $p = 0.0059$ $d_{21} = 0.1061$ , $p = 0.0065$ $b_2 = -0.0841$ , $p = 0.0327$	signifikant
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1193, p= 0,0025, M: a <sub>2</sub> = -0,1103, p= 0,0047 b <sub>1</sub> = -0,0107, p= 0,7856	<b>U</b>

Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mi= intemer Globus pallidus-L         E are-0.081, p= 0.081 der 0.0148, p= 0.0001, Mi are-0.1078, p= 0.0045 der -0.0277, p= 0.0045 der -0.0278, p= 0.0045 der -0.0352, p= 0.0146           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         Mi= intemer Globus pallidus-L         L are-0.081, p= 0.083 der 0.0352, br 0.0025, dr 0.0001, dr 0.0025, dr 0.0015, dr 0.0025, dr 0.0012, dr 0.0011, dr 0.0022, dr 0.0011, dr	uVAR	aVAR	Mediatoren	Wege	Funktionales Modell
Me= Hippocampus-R         D:c=0.1557, p= 0.0001, M: az=-0.0187, p= 0.0016, p= 0.0015, p= 0.0015, p= 0.0015, p= 0.0015, p= 0.0016, p= 0.0162, p=	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M1= interner Globus pallidus-L	I: a1= -0,081, p= 0,0383 d21= 0,1485, p= 0,0001 b2= -0,1006, p= 0,0104	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatusR         GT 2s         M= intermer Globus palidus-L er ippocampus-R         Is at=-0.081, p= 0.0034 is=-0.0165, p= 0.0001 bs=-0.0195, p= 0.0046 bs=-0.0182, p= 0.0026 bs=-0.0197, p= 0.0046 bs=-0.0182, p= 0.0026 bs=-0.0197, p= 0.0046 bs=-0.0182, p= 0.0026 bs=-0.0197, p= 0.0000 bs=-0.0197, p= 0.0000 bs=-0.0197, p= 0.0000 bs=-0.0119, p= 0.0026 bs=-0.0125, p= 0.0000 bs=-0.0120, p= 0.0175 bs=-0.0010 bs=-0.0120, p= 0.0175 bs=-0.0010 bs=-0.0120, p= 0.0175 bs=-0.0010 bs=-0.0120 b			M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1557, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> = -0,1097, p= 0,0046 b <sub>1</sub> = -0,0327, p= 0,4027	Ŭ
Ms= Hippocampus-R         D: c = 0,1518, p = 0,0001, M, az= -0,1097, p = 0,046 b = -0,0432, p = 0,2687           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         Ms= hippocampus-R         E ar= -0,018, p = 0,0033 d ar= 0,1465, p = 0,0016 b = -0,0352, p = 0,376         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Ms= hippocampus-L         E ar= -0,018, p = 0,0034 d b p = -0,0252, p = 0,376         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Ms= hippocampus-L         E ar= -0,018, p = 0,0034 d b p = -0,0252, p = 0,0278         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Ms= laterater Ncl. caudatus-R         E ar= -0,018, p = 0,0000 b p = -0,0152, p = 0,0096         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Ms= laterater Ncl. caudatus-R         E ar= 0,0087, p = 0,0266 d g = -0,2178, p = 0,0000 b p = -0,0152, p = 0,0698         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Ms= laterater Ncl. caudatus-R         E ar= 0,0087, p = 0,0266 d g = -0,2178, p = 0,0001 b g = -0,0016         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Ms= laterater Ncl. caudatus-R         E ar= 0,0087, p = 0,0264 d g = -0,2178, p = 0,0001 b g = -0,0152, p = 0,0001         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Ms= laterater Ncl. caudatus-R         E ar= 0,0087, p = 0,0264 d g = -0,2161, p = 0,0001 b g = -0,0160, p = 0,0121         signifikant	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M1= interner Globus pallidus-L	I: a1= -0,081, p= 0,0383 d21= 0,1485, p= 0,0001 b2= -0,0915, p= 0,0199	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R M2 Hippocampus-R Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 12 M2 Hippocampus-L 			M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1518, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> = -0,1097, p= 0,0046 b <sub>1</sub> = -0,0432, p= 0,2687	-
MesHispocampus-R Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMesIntermet Globus palidust. Lat=-0.081 ( $\mu$ = 0.0383 ( $\mu$ = 0.0165), p = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0279, p = 0.0276 Dise_0.0175 ( $\mu$ = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0279, p = 0.0276 Dise_0.0175 ( $\mu$ = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0279, p = 0.0276 Dise_0.0175 ( $\mu$ = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0279, p = 0.0276 Dise_0.0175 ( $\mu$ = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0279, p = 0.0276 Dise_0.0175 ( $\mu$ = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0176 ( $\mu$ = 0.0001 ( $\mu$ = 0.0112 ( $\mu$ = 0.0011 ( $\mu$ = 0.0111 ( $\mu$ = 0.0011 ( $\mu$ = 0.0011 ( $\mu$ = 0.0111 ( $\mu$ = 0.0	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2t	M1= interner Globus pallidus-L	I: a1= -0,081, p= 0,0383 d21= 0,1485, p= 0,0001 b2= -0,0798, p= 0,0446	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M= intemer Globus palidus-L         I: ar=-0.081, p= 0.0038 dp= 0.1033 dp= 0.0026 bp= -0.079, p= 0.0729         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M= intemer Globus palidus-L         I: ar=-0.081, p= 0.0031 dp= 0.0009 dp= 0.0127         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M= interacer Ncl. caudatus-R         I: ar=-0.086, p= 0.0001 bp= -0.0152, p= 0.0004         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M= interacer Ncl. caudatus-R         I: ar=-0.0867, p= 0.0266 dp= -0.2167, p= 0.0001 bp= -0.0162, p= 0.0047         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M= interacer Ncl. caudatus-R         I: ar=-0.0867, p= 0.0266 dp= -0.2167, p= 0.0001 bp= -0.0162, p= 0.0447         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M= interacer Ncl. caudatus-R         I: ar=-0.0867, p= 0.0266 dp= -0.2167, p= 0.0001 bp= -0.0442         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M= interacer Ncl. caudatus-L         D: c'= 0.153, p= 0.0001 bp= -0.0001 bp= -0.0162, p= 0.0442         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M= interacer Ncl. caudatus-L         D: c'= 0.153, p= 0.0001 bp= -0.0001 bp= -0.0164, p= 0.0761         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M= interacer Ncl. dentatus-R         GT 1s         M			M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,118, p= 0,0026, M: a <sub>2</sub> = -0,1097, p= 0,0046 b <sub>1</sub> = -0,0362, p= 0,3576	
Mrg = Hippocampus-L         D: $c^{-} = 0.1514$ , $p = 0.0001$ , $M^{-} = -0.1285$ , $p = 0.00098$ , $p = 0.0121$ , $signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrad Colours         Distribution         Distribution         Distribution         Signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrad Ncl. caudatus-R         I: a=0.0867, p=0.0266, de=-0.2167, p=0.0001, b=-0.0162, p=0.0476         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Mrg = Integrad Ncl. caudatus-R         I: a=0.0867, p=0.0266, de=-0.2167, p=0.0001, b=-0.0162, p=0.0447         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrad Ncl. caudatus-R         I: a=0.0867, p=0.0266, de=-0.2167, p=0.0001, b=-0.0142, p=0.0142         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrader Ncl. caudatus-R         I: a=0.0867, p=0.0266, de=-0.2167, p=0.0101         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrader Ncl. caudatus-R         I: a=0.00867, p=0.0266, de=-0.0307, p=0.0001, b=-0.0062, p=0.0101         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrader Ncl. caudatus-R         I: a=-0.0266, de=-0.0307, p=0.0001, b=-0.0061, p=0.0765, p=0.0753         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mrg = Integrader Ncl. caudatus-L$	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M <sub>1</sub> = interner Globus pallidus-L	I: $a_1 = -0,081$ , $p = 0,0383$ $d_{21} = 0,1659$ , $p < 0,0001$ $b_2 = -0,119$ , $p = 0,0026$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-RGf 1tMr= hippocampus-LDr. et = 0,083, dr. = 0,0159, pr. 0,0001 bz= -0,006, pr. 0,0125, pr. 0,0001 bz= -0,006, pr. 0,0011signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1tMr= lateraler Ncl. caudatus-RL: ar= 0,086, pr. 0,0001 bz= -0,0001 bz= -0,0000 bz= -0,0001 bz= -0,00001 bz= -0,00000 bz= -0,00000 bz= -0,0000			M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1514, p= 0,0001, M: $a_2$ = -0,1285, p= 0,0009 b <sub>1</sub> = -0,0279, p= 0,4759	
Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM= hippocampus-L M= hippocampus-LD: $c = 0,186, p = 0,0266 d_{2} = -0,2167, p = 0,0026 d_{2} = -0,2167, p = 0,0012 b_{10} = 0,0011 b_{10} = 0,001$	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1t	M <sub>1</sub> = interner Globus pallidus-L	I: $a_1 = -0,081$ , $p = 0,0383$ $d_{21} = 0,1659$ , $p < 0,0001$ $b_2 = -0,0998$ , $p = 0,0121$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-RGl 1sM= Hippocampus-L tareadowskiE at=0.086 (r, p=0.0266 (d_p=-0.2167, p=0.0012 (b_p=0.00176) to c=0.1436, p=0.00012 (b_p=0.0085, p=0.0412)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1tM= lateraler Ncl. caudatus-R M= Hippocampus-LE at=0.0867, p=0.0266 (d_p=-0.2167, p=0.0012 (b_p=0.0047, M) az=-0.0802, p=0.0441)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM= lateraler Ncl. caudatus-R M= Hippocampus-RE at=0.0867, p=0.0266 (d_p=-0.3078, p=0.0001 (b_p=-0.0681, p=0.0422)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 2sM= lateraler Ncl. caudatus-R M= Hippocampus-RE at=0.00867, p=0.0266 (d_p=-0.3078, p=0.0001 (b_p=-0.0682, p=0.0167)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM= lateraler Ncl. caudatus-L M= lateraler Ncl. caudatus-L D: c=0.1518, p<0.0001 (b_z=-0.0952, p=0.0107 (b_p=0.0714)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM= Pars reticularis-R M= Hippocampus-RE at=-0.177, p<0.0001 (b_z=-0.0952, p=0.0107 (b_z=-0.0128), p=0.0028)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 2sM= Pars reticularis-R M= Hippocampus-RE at=-0.177, p<0.0001 (b_z=0.04971, p<0.0001 (b_z=-0.1327 (b_z=0.0337), p=0.0337)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM= Pars reticularis-R M= Hippocampus-RE at=-0.177, p<0.0001 (b_z=0.0471, p<0.0001 (b_z=-0.0128), p=0.0013)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM= Pars reticularis-R M= Hippocampus-RE at=-0.177, p<0.0001 (b_z=0.0471, p<0.0001 (b_z=-0.0133), p=0.0273 (b_z=0.0131)signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1tM= Pars reticularis-R M= Pars reticularis-R<			M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1152, p= 0,0034, M: $a_2$ = -0,1285, p= 0,0009 b <sub>1</sub> = -0,0152, p= 0,6998	
M2= Hippocampus-L         D: C= 0,1686, p= 0,0001, M: ag=-0,1231, p= 0,0001 bg=-0,0080, p= 0,0412           Jorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M:= lateraler Ncl. caudatus-R         D: C= 0,169, p= 0,0026 dg:= 0,3078, p= 0,0001 bg=-0,0080, p= 0,0447         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M:= lateraler Ncl. caudatus-R         D: C= 0,114, p= 0,0047, M: ag=-0,1037, p= 0,0001 bg=-0,0806, p= 0,0482         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M:= lateraler Ncl. caudatus-R         D: C= 0,1539, p= 0,0001, M: ag=-0,0806, p= 0,0484         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M:= lateraler Ncl. caudatus-R         D: C= 0,1518, p= 0,0001, M: ag=-0,095, p= 0,0107 bi= 0,0753, p= 0,0012         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M:= lateraler Ncl. caudatus-R         D: C= 0,1518, p= 0,0001, M: ag=-0,0254, p= 0,0125 bi= 0,0174         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M:= Pars reticularis-R         I: ai= -0,177, p<0,0001 dg=-0,4971, p<0,00001 bg=-0,0368, p= 0,0328	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GI 1s	M <sub>1</sub> = lateraler Ncl. caudatus-R	I: $a_1 = 0,0867$ , $p = 0,0266 d_{21} = -0,2167$ , $p < 0,0001 b_2 = -0,106$ , $p = 0,0076$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         G1 ft         Mathematical and the factor of the fact		07.41	M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: $c = 0,1486$ , $p = 0,0001$ , M: $a_2 = -0,1231$ , $p = 0,0012$ $b_1 = 0,0805$ , $p = 0,0412$	
M2Hippocampus-LD: $c = 0, 100, p = 0, 0047, M: ag = 0, 123, p = 0, 00012, p = 0, 0110, p = 0, 01110, p = 0,$	Dorsaler NCI. dentatus-R	GIII	M1= lateraler Ncl. caudatus-R	1: $a_1 = 0,0867$ , $p = 0,0266$ $d_{21} = -0,2167$ , $p < 0,0001$ $b_2 = -0,0802$ , $p = 0,0447$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R M2= Hippocampus-R Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 2sM1= lateraler Ncl. caudatus-R M2= Hippocampus-R M2= Hippocampus-RI: $a_1=0.00867$ , $p=0.0026$ $d_{21}=-0.3078$ , $p<0.0001$ $b_{2}=-0.0866$ , $p=0.0484$ D: $c^{-}=0.1538$ , $p=0.0001$ , M: $az=-0.095$ , $p=0.0107$ $b_{1=}=0.0786$ , $p=0.01671$ signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM1= lateraler Ncl. caudatus-L M2= Hippocampus-LI: $a_1=0.00837$ , $p=0.0001$ , M: $az=-0.0956$ , $p=0.0107$ $b_{1=}=0.0786$ , $p=0.0082$ Direct = 0.1538, $p<0.0001$ , M: $az=-0.0962$ , $p=0.0107$ $b_{1=}=0.0786$ , $p=0.0082$ M2= Hippocampus-LsignifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-RI: $a_1=-0.177$ , $p<0.0001$ $d_{21}=0.4971$ , $p<0.0001$ $b_{2}=-0.0966$ , $p=0.0122$ Direct = 0.1337, $p=0.3273$ $b_{1=}=0.0337$ , $p=0.3273$ $b_{1=}=0.0337$ , $p=0.3273$ $b_{1=}=0.0337$ , $p=0.3273$ $b_{1=}=0.0783$ , $p=0.0937$ Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 2sM1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-RI: $a_1=-0.177$ , $p<0.0001$ $d_{21}=0.4971$ , $p<0.0001$ $b_{2}=-0.1436$ , $p=0.0121$ M2=Hippocampus-RsignifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-RI: $a_1=-0.177$ , $p<0.0001$ $d_{21}=0.4971$ , $p<0.0001$ $b_{2}=-0.1436$ , $p=0.0121$ M2=Hippocampus-RsignifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-LI: $a_1=-0.177$ , $p<0.0001$ $d_{21}=0.4713$ , $p<0.0001$ $b_{2}=-0.1435$ , $p=0.0013$ M2=Hippocampus-LsignifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sM1= Pars reticularis-R M2= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-LI: $a_1=-0.177$ , $p<0.0001$ $d_{21}=0.4713$ , $p<0.0001$ $b_{2}=-0.1435$ , $p=0.0013$ M2=Pars	Dereeler Nel, dentetue D	CT 1a	M= lateraler Nel, equidatus D	$D: C = 0,1104, p = 0,0047, M: a_2 = -0,1231, p = 0,0012, b_1 = 0,1010, p = 0,011$	aimifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 2sMr= hippocampus-RD: $c = 0, 1533, p = 0,0001, m. az = 0,095, p = 0,0107, br = 0,0806, p = 0,0484, modeling = 0,0806, p = 0,0484, modeling = 0,0107, br = 0,0561, p = 0,1671signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMr= lateraler Ncl. caudatus-LI: ar = 0,1823, <0,0001, dr = -0,2504, p < 0,0001, br = -0,0107, br = 0,0741signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMr= lateraler Ncl. caudatus-LI: ar = 0,1725, p = 0,0001, M: az = -0,0952, p = 0,012, br = 0,0719, p = 0,0741signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMr= Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001, M: az = -0,0962, p = 0,012, br = 0,0753, p = 0,0326signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 2sMr = Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001, M: az = -0,0337, p = 0,3273, br = 0,0755, p = 0,0331signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 2tMr = Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001, M: az = -0,0337, p = 0,3273, br = 0,0753, p = 0,0121signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMr = Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001, M: az = -0,0337, p = 0,3273, br = 0,0753, p = 0,0113signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMr = Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001, M: az = -0,0337, p = 0,3273, br = 0,0753, p = 0,0113signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1tMr = Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001 dz = 0,4713, p <0,0001 bz = -0,1239, p = 0,0013signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1tMr = Pars reticularis-RI: ar = -0,177, p <0,0001 dz = 0,4713, p <0,0001 bz = -0,1239, p = 0,0013signifikantDorsa$	Dorsaler NCI. dentatus-R	GLIS	Mar Hinnesempus D	<b>1.</b> $a_1 = 0,0007$ , $p = 0,0200$ $a_{21} = -0,007$ , $p < 0,0001$ $b_2 = -0,0011$ , $p = 0,0402$	signilikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R Mz= Hippocampus-RGT 2sMini- lateraler Ncl. caldatus-R Mz= Hippocampus-RDi c= 0,0158, p = 0,002001, Mi age= -0,095, p = 0,0107 bi= -0,0561, p = 0,01671 bi= 0,0107 bi= -0,0167, p = 0,0001, Mi age= -0,095, p = 0,0172 bi= 0,0716, p = 0,0172 bi= 0,0716, p = 0,0714signifikantDorsaler Ncl. dentatus-R Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 1sMini- Pars reticularis-R Mg= Hippocampus-RL: ai= 0,172, p = 0,0001 dzi= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,0136, p = 0,0028 Di c= 0,1252, p = 0,0016, Mi: ag= -0,0337, p = 0,3273 bi= 0,0355, p = 0,4331signifikantDorsaler Ncl. dentatus-R Mg= Hippocampus-RGT 2sMini- Pars reticularis-R Mg= Hippocampus-RL: ai= -0,177, p < 0,0001 dzi= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,0138, p = 0,0026 Di c= 0,1252, p = 0,0016, Mi: ag= -0,0337, p = 0,3273 bi= 0,055, p = 0,0937signifikantDorsaler Ncl. dentatus-R Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 2tMini- Pars reticularis-R Mg= Hippocampus-RL: ai= -0,177, p < 0,0001 dzi= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,128, p = 0,0021 Di c= 0,1269, p = 0,0013, Mi: ag= -0,0337, p = 0,3273 bi= 0,0655, p = 0,2118signifikantDorsaler Ncl. dentatus-R Mg= Hippocampus-LGT 1sMini- Pars reticularis-R Mg= Hippocampus-LL: ai= -0,177, p < 0,0001 dzi= 0,4713, p < 0,0001 bz= -0,1239, p = 0,0053 Di c= 0,1279, p = 0,0001, Mi: ag= -0,0535, p = 0,0935 bi= 0,0424, p = 0,3371signifikantDorsaler Ncl. dentatus-R Mg= Hippocampus-LCi = 0,1277, p < 0,0001 dzi= 0,4713, p < 0,0001 bz= -0,1239, p = 0,0053 Di c= 0,1279, p = 0,0001, Mi: ag= -0,0585, p = 0,0935 bi= 0,0461, p = 0,2999signifikantDorsaler Ncl. dentatus-R Mg= Hippocampus-LCi = 0,1677, p = 0,0001 dzi= 0,4713, p < 0,0001 bz= -0,1399, p = 0,0118 Mg= Hippocampus-L	Derealer Nel, dentatue D	CT 2a	Miz- Hippocampus-R	D. $C = 0,1559, p = 0,0001, M. az = -0,095, p = 0,0107 p1 = 0,0705, p = 0,0529$	aignifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mi= Interaler Ncl. caudatus-L Mz= Hippocampus-L         D: c = 0, 1823, Q 0,0001 bg= -0,0030, p = 0,0032 bg= 0,0032 bg= 0,0032 bg= 0,012 bit = 0,0719, p = 0,0741         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-R         L: a = -0,177, p < 0,0001 dz= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,0365, p = 0,0328         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-R         L: a = -0,177, p < 0,0001 dz= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,1348, p = 0,0256         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-R         L: a = -0,177, p < 0,0001 dz= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,1348, p = 0,0121         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-R         L: a = -0,177, p < 0,0001 dz= 0,4971, p < 0,0001 bz= -0,1436, p = 0,0121         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-L         L: a = -0,177, p < 0,0001 dz= 0,4713, p < 0,0001 bz= -0,1436, p = 0,0013         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-L         L: a = -0,177, p < 0,0001 dz= 0,4713, p < 0,0001 bz= -0,1436, p = 0,0013         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         Mi= Pars reticularis-R Mz= Hippocampus-L         D: c '= 0,127, p = 0,00001 dz= 0,	Dorsaler NCI. dematus-R	GIZS	Ma= Hippocompus D	<b>1</b> . $a_1 = 0,00007$ , $p = 0,0200 a_{21} = -0,0070$ , $p < 0,0001 b_2 = -0,0000$ , $p = 0,0404$	signinkant
Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1425, 90,0001 021 = 0,4971, p < 0,0001 b2= -0,096, p= 0,0022       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1252, p= 0,0016, M: a22 = -0,0362, p= 0,0126, p= 0,0328       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 2s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1252, p= 0,0016, M: a22 = -0,0337, p= 0,3273 b1= 0,0356, p= 0,4331       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 2s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1254, p < 0,0001 d2= 0,4971, p < 0,0001 b2= -0,1348, p= 0,0026       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1t       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1269, p= 0,0013, M: a2= -0,0337, p= 0,3273 b1= 0,0565, p= 0,2118       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1277, p < 0,0001 d2= 0,4713, p < 0,0001 b2= -0,1345, p= 0,0011       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1577, p = 0,0001, M: a2= -0,0585, p = 0,0935 b1= 0,0424, p = 0,3371       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1212, p = 0,0002, M: a2= -0,0585, p = 0,0935 b1= 0,0461, p = 0,2999       signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Pars reticularis-R       D: c' = 0,1277, p < 0,0001 d2= 0,4713, p < 0,	Dorealor No. dontatue P	GT 1c	Mr= lateraler Nel, caudatus I	$D_{10} = 0,1510, p < 0,0001, m. az = -0,055, p = 0,0107, b1 = 0,0501, p = 0,1071$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       Mr = Pars reticularis-R M2 = Hippocampus-R       D: $a = -0, 177, p < 0,0001$ dz = 0,4971, p < 0,0001 bz = -0,0328, p = 0,0328	Dorsaler Nel. dematus-K	0115	Ma= Hippocampus-I	$D_{1}^{-1} c_{1}^{-1} = 0.1425$ , $r_{0}^{-1} 0.003$ , $M_{1}^{-1} a_{2}^{-1} = 0.0962$ , $r_{0}^{-1} 0.012$ , $h_{1}^{-1} = 0.0749$ , $r_{0}^{-1} 0.0741$	Signifikan
Dorsaler Nel. dentatus-R       GT 15       M1= Tails Foundation R       Dirac 0, 11, p 0, 0001 bz 10, 11, p 0, 0001 bz 10, 0001 bz 10, 00001 bz 10, 000001 bz 10, 00001 bz 10, 00000 bz 10, 000001 bz 10, 000001 bz 10, 00001 bz 10, 00001 bz 10, 0000	Dorsaler Not dentatus R	GT 1s	M1= Pars reticularis-R	12 = -0.172 p < 0.0001 data 0.4971 p < 0.0001 bas = 0.096 p = 0.0328	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-R         I: ai = -0, 177, p <0,0001 dzi = 0,4971, p <0,00001 bz = -0,1348, p = 0,0026 Dz = -0,0337, p = 0,3273 bi = 0,0753, p = 0,0937         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-R         I: ai = -0,177, p <0,0001 dzi = 0,4971, p <0,00001 bz = -0,1128, p = 0,0121 M2= Hippocampus-R         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: ai = -0,177, p <0,0001 dzi = 0,4971, p <0,00001 bz = -0,1128, p = 0,0121         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: ai = -0,177, p <0,0001 dzi = 0,4713, p <0,0001 bz = -0,1435, p = 0,0013         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: ai = -0,177, p <0,0001 dzi = 0,4713, p <0,0001 bz = -0,1239, p = 0,0053         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: ai = -0,177, p <0,0001 dzi = 0,4713, p <0,0001 bz = -0,1137, p = 0,0153         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: ai = -0,177, p <0,0001 dzi = 0,4713, p <0,0001 bz = -0,1137, p = 0,0123         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L	Dorsaler Hei, dentatus-K	0113	M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D c'= 0 1252 p= 0 0016 M az = $-0.0337$ p= 0.3273 b = 0.0355 p= 0.4331	Signifikant
Orsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         M <sub>1</sub> = Hippocampus-R         D: c'= 0,1634, p <0,0001, M: az=-0,0337, p= 0,3273 b <sub>1</sub> = 0,0753, p= 0,0937         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-R         I: a <sub>1</sub> =-0,177, p <0,0001 d <sub>21</sub> = 0,4971, p <0,0001 b <sub>2</sub> =-0,1128, p= 0,0121         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: a <sub>1</sub> =-0,177, p <0,0001 d <sub>21</sub> = 0,4713, p <0,0001 b <sub>2</sub> =-0,1435, p= 0,0011         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: a <sub>1</sub> =-0,177, p <0,0001 d <sub>21</sub> = 0,4713, p <0,0001 b <sub>2</sub> =-0,1435, p= 0,0013         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         D: c'= 0,1212, p= 0,0022, M: a <sub>2</sub> =-0,0585, p= 0,0935 b <sub>1</sub> = 0,0424, p= 0,3371         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         D: c'= 0,1212, p= 0,0022, M: a <sub>2</sub> =-0,0585, p= 0,0935 b <sub>1</sub> = 0,0619, p= 0,2999         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M <sub>1</sub> = Substantia nigra-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         D: c'= 0,1613, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> =-0,0585, p= 0,0935 b <sub>1</sub> = 0,0619, p= 0,1626         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Substantia nigra-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         D: c'= 0,1567, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> =-0,0672, p= 0	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M1= Pars reticularis-R	$1 \text{ at} = -0.177 \text{ p} < 0.0001 \text{ d}_{21} = 0.4971 \text{ p} < 0.00001 \text{ b}_{22} = -0.1348 \text{ p} = 0.0026$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-R         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4971, p<0,0001 b_{2}=-0,1128, p=0,0121$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_{2}=-0,1435, p=0,0011$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_{2}=-0,1435, p=0,0011$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_{2}=-0,1435, p=0,0053$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_{2}=-0,1137, p=0,0023$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_{2}=-0,1137, p=0,013$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M <sub>1</sub> = Substantia nigra-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,1656, p<0,0001 d_{21}=0,4512, p<0,0001 b_{2}=-0,1399, p=0,0013$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M <sub>1</sub> = Substantia nigra-R M <sub>2</sub> = Hippocampus-L         I: $a_1=-0,1656, p<0,00001 d_{21}$		0.20	M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0.1634, p < 0.0001, M: $a_2$ = -0.0337, p= 0.3273 b <sub>1</sub> = 0.0753, p= 0.0937	- g
M2= Hippocampus-R         D: c'= 0,1269, p= 0,0013, M: a2=-0,0337, p= 0,3273 b1= 0,0565, p= 0,2118           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: a1=-0,177, p<0,0001 d21= 0,4713, p<0,0001 b2=-0,1435, p= 0,0011	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2t	M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R	I: a1= -0,177, p <0,0001 d21= 0,4971, p <0,00001 b2= -0,1128, p= 0,0121	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-RGT 1s $M_1$ = Pars reticularis-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0,177, p <0,0001 $d_2$ = 0,4713, p <0,0001 $b_2$ = -0,1435, p = 0,0011 D: c' = 0,1435, p = 0,0011 D: c' = 0,0585, p = 0,0935 $b_1$ = 0,0424, p = 0,3371signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1t $M_1$ = Pars reticularis-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0,177, p <0,0001 $d_2$ = 0,4713, p <0,0001 $b_2$ = -0,1239, p = 0,0053 D: c' = 0,1212, p = 0,0022, M: $a_2$ = -0,0585, p = 0,0935 $b_1$ = 0,0461, p = 0,2999signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 2s $M_1$ = Pars reticularis-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0,177, p <0,0001 $d_2$ = 0,4713, p <0,0001 $b_2$ = -0,1137, p = 0,01 D: c' = 0,1613, p = 0,0001, M: $a_2$ = -0,0585, p = 0,0935 $b_1$ = 0,0619, p = 0,1626signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1s $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_2$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1399, p = 0,0013 D: c' = 0,1567, p = 0,0001, M: $a_2$ = -0,0672, p = 0,0563 $b_1$ = 0,0361, p = 0,4069signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1t $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_2$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1269, p = 0,0038 D: c' = 0,1567, p = 0,0001, M: $a_2$ = -0,0672, p = 0,0563 $b_1$ = 0,0361, p = 0,4069signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1t $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_2$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1269, p = 0,0128 D: c' = 0,1216, p = 0,0021, M: $a_2$ = -0,0672, p = 0,0563 $b_1$ = 0,0549, p = 0,2116signifikantDorsaler Ncl. dentatus-RGT 1t $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-LI: $a_1$ = -0			M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,1269, p= 0,0013, M: a <sub>2</sub> = -0,0337, p= 0,3273 b <sub>1</sub> = 0,0565, p= 0,2118	Ŭ
M2= Hippocampus-L         D: c'= 0,1577, p= 0,0001, M: $a_2=-0,0585, p= 0,0935$ b <sub>1</sub> = 0,0424, p= 0,3371           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_2=-0,1239, p= 0,0053$ D: c'= 0,1212, p= 0,0022, M: $a_2=-0,0585, p= 0,0935$ b <sub>1</sub> = 0,0461, p= 0,2999         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1=-0,177, p<0,0001 d_{21}=0,4713, p<0,0001 b_2=-0,1137, p= 0,01$ D: c'= 0,1613, p= 0,0001, M: $a_2=-0,0585, p= 0,0935$ b <sub>1</sub> = 0,0619, p= 0,1626         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1=-0,1656, p<0,0001 d_{21}=0,4512, p<0,0001 b_2=-0,1399, p= 0,0013$ D: c'= 0,1567, p= 0,0001, M: $a_2=-0,0672, p=0,0563$ b <sub>1</sub> = 0,0361, p= 0,4069         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1=-0,1656, p<0,0001 d_{21}=0,4512, p<0,0001 b_2=-0,1269, p= 0,0038$ D: c'= 0,1216, p= 0,0021, M: $a_2=-0,0672, p=0,0563$ b <sub>1</sub> = 0,0361, p= 0,4069         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1=-0,1656, p<0,0001 d_{21}=0,4512, p<0,0001 b_2=-0,1269, p= 0,0288$ D: c'= 0,1216, p= 0,0021, M: $a_2=-0,0672, p= 0,0563$ b <sub>1</sub> = 0,0549, p= 0,2116         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1=-0,1656, p<0,0001, d_{21}=0,4512, p<0,00001 b_2=$	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R	I: a1= -0,177, p <0,0001 d21= 0,4713, p <0,0001 b2= -0,1435, p= 0,0011	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1 = -0,177, p < 0,0001 d_{21} = 0,4713, p < 0,0001 b_2 = -0,1239, p = 0,0053$ D: $c' = 0,1212, p = 0,0022, M: a_2 = -0,0585, p = 0,0935 b_1 = 0,0461, p = 0,2999$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1 = -0,177, p < 0,0001 d_{21} = 0,4713, p < 0,0001 b_2 = -0,1137, p = 0,011$ D: $c' = 0,1613, p = 0,0001, M: a_2 = -0,0585, p = 0,0935 b_1 = 0,0619, p = 0,1626$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1 = -0,1656, p < 0,0001 d_{21} = 0,4512, p < 0,0001 b_2 = -0,1399, p = 0,0013$ D: $c' = 0,1567, p = 0,0001, M: a_2 = -0,0672, p = 0,0563 b_1 = 0,0361, p = 0,4069$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1 = -0,1656, p < 0,0001 d_{21} = 0,4512, p < 0,0001 b_2 = -0,1269, p = 0,0038$ D: $c' = 0,1216, p = 0,0021, M: a_2 = -0,0672, p = 0,0563 b_1 = 0,0361, p = 0,4069$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1 = -0,1656, p < 0,0001 d_{21} = 0,4512, p < 0,0001 b_2 = -0,1269, p = 0,0218$ D: $c' = 0,1216, p = 0,0021, M: a_2 = -0,0672, p = 0,0563 b_1 = 0,0549, p = 0,2116$ signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: $a_1 = -0,1656, p < 0,0001, M: a_2 = -0,0672, p = 0,0563, b_1 = 0,0549, p = 0,2116$ signifikant </th <th></th> <th></th> <th>M<sub>2</sub>= Hippocampus-L</th> <th>D: c'= 0,1577, p= 0,0001, M: a<sub>2</sub>= -0,0585, p= 0,0935 b<sub>1</sub>= 0,0424, p= 0,3371</th> <th>-</th>			M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1577, p= 0,0001, M: a <sub>2</sub> = -0,0585, p= 0,0935 b <sub>1</sub> = 0,0424, p= 0,3371	-
M2= Hippocampus-L         D: c'= 0,1212, p= 0,0022, M: a2= -0,0585, p= 0,0935 b1= 0,0461, p= 0,2999           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s         M1= Pars reticularis-R M2= Hippocampus-L         I: a1= -0,177, p<0,0001 d21= 0,4713, p<0,0001 b2= -0,1137, p= 0,01	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1t	M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R	I: a1= -0,177, p <0,0001 d21= 0,4713, p <0,0001 b2= -0,1239, p= 0,0053	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s $M_1$ = Pars reticularis-R $M_2$ = Hippocampus-L         I: $a_1$ = -0,177, p <0,0001 $d_{21}$ = 0,4713, p <0,0001 $b_2$ = -0,1137, p= 0,01         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-L         I: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_{21}$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1399, p= 0,0013         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-L         I: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_{21}$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1399, p= 0,0013         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-L         I: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_{21}$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1269, p= 0,0038         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ = Hippocampus-L         I: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_{21}$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1269, p= 0,0288         signifikant           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 2s $M_1$ = Substantia nigra-R $M_2$ I: $a_1$ = -0,1656, p <0,0001 $d_{21}$ = 0,4512, p <0,0001 $b_2$ = -0,1269, p= 0,2116         signifikant			M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1212, p= 0,0022, M: a <sub>2</sub> = -0,0585, p= 0,0935 b <sub>1</sub> = 0,0461, p= 0,2999	
M2= Hippocampus-L       D: c'= 0,1613, p= 0,0001, M: a2= -0,0585, p= 0,0935 b1= 0,0619, p= 0,1626         Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1s       M1= Substantia nigra-R       I: a1= -0,1656, p< 0,0001 d21= 0,4512, p< 0,0001 b2= -0,1399, p= 0,0013	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M <sub>1</sub> = Pars reticularis-R	I: a <sub>1</sub> = -0,177, p <0,0001 d <sub>21</sub> = 0,4713, p <0,0001 b <sub>2</sub> = -0,1137, p= 0,01	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1s         M1= Substantia nigra-R         I: a1= -0,1656, p < 0,0001 d21= 0,4512, p < 0,0001 b2= -0,1399, p= 0,0013			M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1613, p= 0,0001, M: $a_2$ = -0,0585, p= 0,0935 b <sub>1</sub> = 0,0619, p= 0,1626	
M2= Hippocampus-L         D: c'= 0,1567, p= 0,0001, M: a2= -0,0672, p= 0,0563 b1= 0,0361, p= 0,4069           Dorsaler Ncl. dentatus-R         GT 1t         M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-L         I: a1= -0,1656, p <0,0001 d21= 0,4512, p <0,0001 b2= -0,1269, p= 0,0038	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 1s	M <sub>1</sub> = Substantia nigra-R	I: $a_1 = -0,1656$ , $p < 0,0001 d_{21} = 0,4512$ , $p < 0,0001 b_2 = -0,1399$ , $p = 0,0013$	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R       GT 1t       M1= Substantia nigra-R       I: $a_1 = -0,1656$ , $p < 0,0001 d_{21} = 0,4512$ , $p < 0,0001 b_2 = -0,1269$ , $p = 0,0038$ signifikant         Dorsaler Ncl. dentatus R       GT 2s       M1= Substantia nigra-R       I: $a_1 = -0,1656$ , $p < 0,0001 d_{21} = 0,4512$ , $p = 0,0672$ , $p = 0,0563$ $b_1 = 0,0549$ , $p = 0,2116$ signifikant			M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1567, p= 0,0001, M: $a_2$ = -0,0672, p= 0,0563 b <sub>1</sub> = 0,0361, p= 0,4069	
M2= Hippocampus-L         D: c = 0,1216, p= 0,0021, M: a2= -0,0672, p= 0,0563 b1= 0,0549, p= 0,2116           Dorsaler Not dentatus R         GT 2s         Mrs Substantia pigra-R         I: are -0,1656, p <0,0001 date 0,4512, p <0,0001 base -0,0129, significant	Dorsaler Ncl. dentatus-R	GI 1t	M <sub>1</sub> = Substantia nigra-R	I: $a_1 = -0,1656$ , $p < 0,0001 d_{21} = 0,4512$ , $p < 0,0001 b_2 = -0,1269$ , $p = 0,0038$	signifikant
100 sale we dentaties R $1517$ $100$ $1$	Demailer Net dentative D	CT 2-	M = Substantia ning D	D: C = 0,1216, p = 0,0021, M: a2 = -0,0672, p = 0,0563, p = 0,0549, p = 0,2116	-invition4
	Dorsaler NCI. dentatus-R	GLZS	Mar Hippocompus	1. $a_1 = -0, 1000, p < 0,0001, 021 = 0,4512, p < 0,0001, 022 = -0,10869, p = 0,0129$	signifikant
$\frac{M_2 - \text{nippocampus-L}}{M_2 - \text{substantia signs P}} = \frac{D_1 C - 0.1556}{D_1 C - 0.1556} = 0.0001 \text{ (m. 322 - 0.0072)} = 0.0001 \text{ (m. 322 - 0.0072)} = 0.0027 \text{ (m. 322 - 0.0072)} = 0.0072 \text{ (m. 322 - 0.0072)} $	Derealer Nel, dentatue D	CT 1a	Mrz Substantia pigra D	D. c = 0,1550, p = 0,0001, MI: a2 = -0,0672, p = 0,0505, b1 = 0,0531, p = 0,2246	ajanifikant
Dorsaler Nct. dentatus-K ST is $\frac{1}{100} = -\frac{1}{100} \frac{1}{100} $	Dorsaler NCI. dematus-R	GLIS	Ma= Hippocampus-R	1. at $-0,1000$ , $p < 0,0001$ d21 $-0,4704$ , $p < 0,0001$ d2 $0,1196$ , $p = 0,0067$ D: c = 0.161, p < 0.0001, M: c = 0.0424, p = 0.2216 b = 0.0304, p = 0.4036	signinikant
Dorealer Nel dentatue P GT 1t Mr= Substantia pigra-P I: $p_1 = 0.0001, p_2 = 0.0001, $	Dorealor No. dontatus D	GT 1t	M <sub>2</sub> = Tippotampus-R M <sub>4</sub> = Substantia pigra-D	$p_{10} = 0,101, p_{10} = 0,0001, m. a_2 = 0,0424, p = 0,2210, b_1 = 0,0004, p = 0,4530$	signifikant
$M_2 = Hippocampus-R$ $D: c' = 0.1259, p = 0.0014, M: a_2 = -0.0424, p = 0.2216 b_1 = 0.0455, p = 0.3083$	Dorsdier NCI. dematus-R	orit	M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0.1259, p= 0.0014, M: $a_2$ = -0.0424, p= 0.2216 b <sub>1</sub> = 0.0455, p= 0.3083	Signinikant

uVAR	aVAR	Mediatoren	Wege	Funktionales Modell
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2s	M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-R	I: a1= -0,1656, p <0,0001 d21= 0,4784, p <0,0001 b2= -0,1291, p= 0,0035 D: c'= 0,1616, p <0,0001, M: $a_2$ = -0,0424, p= 0,2216 b1= 0,0659, p= 0,1375	signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-R	GT 2t	M1= Substantia nigra-R M2= Hippocampus-R	I: a1= -0,1656, p <0,0001 d21= 0,4784, p <0,0001 b2= -0,1101, p= 0,0133 D: c'= 0,126, p= 0,0014, M: a2= -0,0424, p= 0,2216 b1= 0,0527, p= 0,2382	signifikant

#### Tabelle 14 - Modell 6 - rechter dorsaler Ncl. dentatus

Diese Tabelle zeigt sämtliche Ergebnisse, welche im Rahmen des Modells 6 den rechten dorsalen Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalteten. Erklärung der Abkürzungen:  $M_1$ = erster Mediator,  $M_2$ = zweiter Mediator, I= indirekter Weg, D= direkter Weg, M= Wege ausgehend von den Mediatoren, -R/-L= rechts/linkshemisphärisch, uVAR= unabhängige Variable, aVAR= abhängige Variable, sig. = signifikant.

Das funktionale Modell wurde im vorliegenden Fall als signifikant bezeichnet, sofern der indirekte <u>und</u> direkte Weg unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 waren.

Erklärung der Farben und Buchstaben: a<sub>1</sub> (dunkelblau) Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem ersten Mediator, a<sub>2</sub> (hellblau): Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem zweiten Mediator; b<sub>1</sub> (pink): Weg zwischen dem ersten Mediator und der motorischen Performanz, b<sub>2</sub> (ocker): Weg zwischen dem zweiten Mediator und der motorischen Performanz; c' (grau): direkter Weg zwischen dem Kleinhirnkern und der motorischen Performanz; d<sub>21</sub> (lila): Weg zwischen dem ersten und zweiten Mediator

uVAR	aVAR	Mediatoren	Wege	Funktionales Modell
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Ncl. caudatus-R CAT	I: a1= 0,0834, p= 0,0328, d21= 0,0112, p= 0,7736, b2= -0,0937, p= 0,0167	Indirekter Weg ist nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,1014, p= 0,0099, M: a2= -0,1294, p= 0,0009, b1= -0,0533, p= 0,171	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= Thalamus-L	I: a1= -0,026, p= 0,5070, d21= 0,1531, p= 0,0001, b2= -0,0791, p= 0,0458	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, der
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0759, p= 0,0525, M: a2= -0,0775, p= 0,0449, b1= -0,0425, p= 0,2811	Weg über den Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= Thalamus-R	I: a1= -0,0314, p= 0,4233, d21= 0,1973, p <0,0001, b2= -0,1024, p= 0,0101	Indirekter Weg ist nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,803, p= 0,0397, M: a <sub>2</sub> = 0,032, p= 0,4053, b <sub>1</sub> = 0,0247, p= 0,5345	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= Ncl. caudatus-R	I: a1= 0,0312, p= 0,4255, d21= -0,0057, p= 0,8844, b2= -0,0853, p= 0,0292	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0748, p= 0,0559, M: a <sub>2</sub> = -0,813, p= 0,0377, b <sub>1</sub> = 0,0534, p= 0,1706	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= Ncl. caudatus-L	I: a1= 0,028, p= 0,4753, d21= 0,0099, p= 0,8002, b2= -0,0866, p= 0,0263	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0/36, p= 0,059, M: $a_2$ = -0,0818, p= 0,0366, b <sub>1</sub> = 0,0986, p= 0,0112	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Putamen-L	I: $a_1 = -0,0001$ , $p = 0,9975$ , $d_{21} = 0,1318$ , $p = 0,0007$ , $b_2 = -0,0844$ , $p = 0,0327$	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, der
	07.0	M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0766, p= 0,0507, M: a <sub>2</sub> = -0,0815, p= 0,0356, b <sub>1</sub> = -0,0092, p= 0,8144	Weg uber den Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Putamen-L	1: $a_1 = -0.0001$ , $p = 0.9975$ , $d_{21} = 0.1318$ , $p = 0.0007$ , $b_2 = -0.0844$ , $p = 0.0327$	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, der
Demoles Nel destates I	OT 2-	M= Clabus nellidus D	D: C = 0,0766, p= 0,0507, M: a2= -0,0815, p= 0,0356, b1= -0,0092, p= 0,8144	Weg uber den Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Nci. dentatus-L	GLZS	M-= Hisposonaus I	1. $a_1^2 = -0.0199$ , $p = 0.0112$ , $a_{21}^2 = 0.1011$ , $p = 0.0095$ , $b_2^2 = -0.0045$ , $p = 0.0014$	(In)direkte vvege sind nicht signifikant, der
Derealer Nel, dentatue I	CT 2a	Miz laterales Butamen I	D. $C = 0.0765$ , $p = 0.0514$ , M. $a_2 = -0.0795$ , $p = 0.0411$ , $b_1 = -0.0114$ , $p = 0.7719$	(In)dirakte Wege eind nicht eignifkent, der
Dorsaler Nci. dentatus-L	GIZS	M-= Hippocompue I	$D_{1} = -0.0202, p = 0.0000, 021 = 0.1407, p = 0.0000, 02 = -0.0000, p = 0.0249$	Weg über den Hinnesampus ist signifikant
Dorealor Nol. dontatue I	GT 2c	M_= vontralos Putamon I	$D. c = 0.0700, p = 0.0505, M. a_2 = -0.0700, p = 0.0425, b_1 = 0.0221, p = 0.0755$	(In)direkte Wege sind nicht signifikant. Weg
Dorsaler Nci. dematus-L	0125	Ma= Hippocampus-J	$D_{r} c'= 0.076$ $p= 0.0520$ , $d_{21}^{-1} = 0.0812$ $p= 0.036$ $b_{21}^{-1} = 0.083$ $p= 0.2201$	über Hippocampus ist signifikant
Dorealer Not dentatue I	GT 2s	Mi= ventrales Putamen-I	$12.0 = 0.070$ , $p = 0.021$ , $m = a^2 = 0.0012$ , $p = 0.000$ , $p = 0.000$ , $p = 0.2201$	Indirekter Weg ist nicht signifikant. Weg
Dorsaler Nel. dentatus-L	0123	M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: $c'= 0.0796$ n= 0.0411 M: $a_{22}= 0.0379$ n= 0.3304 h = 0.0461 n= 0.239	über Hinnocamnus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-l	GT 2s	M1= mediales Putamen-I	$r_{a1} = 0.0126 \text{ p} = 0.7478 \text{ d}_{21} = 0.1430 \text{ p} = 0.0002 \text{ b}_{22} = -0.0885 \text{ p} = 0.0253$	(In)direkte Wege sind nicht signifikant. Weg
Derealer Heir deritatue E	0.20	M <sub>2</sub> = Hippocampus-I	D c'= 0.076 p= 0.0525 M are $-0.0833$ p= 0.0314 bt= 0.0201 p= 0.6105	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= mediales Putamen-L	$I: a_1 = 0.0126, p = 0.7478, d_{21} = 0.1005, p = 0.0101, b_{22} = -0.0993, p = 0.0114$	Indirekter Weg ist nicht signifikant. Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0.0794, p= 0.0419, M: a2= -0.0394, p= 0.03118, b1= 0.0174, p= 0.6569	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= mediales Putamen-R	I: a1= 0.0055, p= 0.8888, d21= 0.3467, p < 0.0001, b2= -0.0843, p= 0.0436	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0766, p= 0,0507, M: a <sub>2</sub> = -0,0834, p= 0,023, b <sub>1</sub> = -0,0038, p= 0,9281	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M1= caudales Putamen-R	I: a1= 0,0164, p= 0,6753, d21= 0,2518, p <0,0001, b2= -0,0855, p= 0,0348	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0765, p= 0,0511, M: a <sub>2</sub> = -0,0856, p= 0,0237, b <sub>1</sub> = -0,0007, p= 0,9868	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Putamen-L CAT	I: a <sub>1</sub> = 0,0089, p= 0,8199, d <sub>21</sub> = 0,1485, p= 0,0001, b <sub>2</sub> = -0,0911, p= 0,0214	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0757, p= 0,0532, M: a <sub>2</sub> = -0,0828, p= 0,0323, b <sub>1</sub> = 0,0367, p= 0,3523	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Putamen-R CAT	I: a <sub>1</sub> = 0,0038, p= 0,9226, d <sub>21</sub> = 0,3736, p <0,0001, b <sub>2</sub> = -0,0833, p= 0,0487	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0767, p= 0,0505, M: a <sub>2</sub> = -0,0829, p= 0,0223, b <sub>1</sub> = -0,0063, p= 0,8807	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = interner Globus pallidus-L	I: $a_1 = -0,0012$ , $p = 0,9762$ , $d_{21} = 0,1199$ , $p = 0,0021$ , $b_2 = -0,0797$ , $p = 0,0433$	Indirekter Weg ist nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0769, p= 0,0494, M: a <sub>2</sub> = -0,0814, p= 0,0362, b <sub>1</sub> = -0,0496, p= 0,2061	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GI 2s	M <sub>1</sub> = interner Globus pallidus-R	I: $a_1 = 0,0363$ , $p = 0,3532$ , $d_{21} = 0,0849$ , $p = 0,0295$ , $b_2 = -0,0844$ , $p = 0,0319$	Indirekter Weg ist nicht signifikant, Weg
	07.0	M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0771, p= 0,0492, M: a <sub>2</sub> = -0,0846, p= 0,0301, b <sub>1</sub> = -0,0151, p= 0,6995	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = externer Globus pallidus-R	I: $a_1 = -0.0013$ , $p = 0.9727$ , $d_{21} = 0.1788$ , $p < 0.0001$ , $b_2 = -0.0897$ , $p = 0.0243$	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
Demolos Nol. destatus I	OT 2-	M= Dallidura L CAT	D: c = 0,0762, p= 0,0518, M: a2= -0,0813, p= 0,0347, b1= 0,0225, p= 0,5705	uber Hippocampus ist signifikant
Dorsaler NCI. dentatus-L	GT 2S	Mat Hippocompus	1. $a_1 = -0.0001$ , $p = 0.0516$ , $a_{21} = 0.0153$ , $p = 0.0914$ , $p = 0.0274$ , $b_{22} = -0.0292$	injuirekte wege sind nicht signifikant, weg
Derealer Nel, dentatue I	CT 2a	Mrz Clobus pollidus D CAT	D. $c = 0.0764$ , $p = 0.0511$ , M: $az = -0.0014$ , $p = 0.0374$ , $bt = -0.0107$ , $p = 0.7839$	(In)direkte Wege eind nicht eignifikant Weg
Dorsdier NCL dentatus-L	012S	Ma= Hippocampus I	<b>1.</b> $a_1 = 0,0100, p = 0,0700, 021 = 0,1000, p < 0,0001, 02 = -0,0003, p = 0,0240 D: a_1 = 0,0758, p = 0,0531, M: a_2 = 0,0843, p = 0,0288, b_3 = 0,0246, p = 0,5945$	üher Hinnegampus ist signifikant, Weg
Dorealor No. dontatue I	GT 2e	Mr= Clobus pallidue D CAT	$D_{10} = 0.0165$ p= 0.0001 ml at = -0.0040, p= 0.0200, p= 0.0210, p= 0.0040	Indirekter Weg ist nicht signifikant. Weg
Dorsaler NCI, dematus-L	0125	Ma= Hippocampus-R	D c'= 0.0793 n= 0.0423 M $a_{2} = -0.0405$ n= 0.2959 h = 0.0209 n= 0.5951	über Hinnocampus ist signifikant
Dorsaler NcL dentatue L	GT 2s	M1= medialer NcL caudatus-l	$L a_1 = 0.0596$ n= 0.1278 dot= 0.0604 n= 0.1223 ho= 0.0879 n= 0.025	(In)direkte Wege sind nicht signifikant. Weg
Dersaler Hen dentatus-L	5125	M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0.074, p= 0.0591, M: $a_2$ = -0.0851, p= 0.0296, b_1= 0.0374, p= 0.3392	über Hippocampus ist signifikant
	1		The stand of the s	

uVAR	aVAR	Mediatoren	Wege	Funktionales Modell
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GI 2s	M <sub>1</sub> = medialer Ncl. caudatus-L	I: a1= 0,0596, p= 0,1278, d21= 0,0822, p= 0,0358, b2= -0,1009, p= 0,0100	Indirekter Weg ist nicht sig., Weg über
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,0772, p= 0,0482, M: a <sub>2</sub> = -0,043, p= 0,0358, b <sub>1</sub> = 0,0404, p= 0,3032	Hippocampus und sig. Weg sind signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = medialer Ncl. caudatus-R	I: a <sub>1</sub> = 0,0596, p= 0,1278, d <sub>21</sub> = 0,0604, p= 0,1223, b <sub>2</sub> = -0,0879, p= 0,025	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,074, p= 0,0591, M: a <sub>2</sub> = -0,0851, p= 0,0296, b <sub>1</sub> = 0,0374, p= 0,3392	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = lateraler Ncl. caudatus-L	I: a <sub>1</sub> = 0,0781, p= 0,0456, d <sub>21</sub> = -0,2665, p <0,0001, b <sub>2</sub> = -0,0849, p= 0,0358	Indirekter Weg ist sig. Direkter Weg ist
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-R	D: c'= 0,0765, p= 0,0504, M: a2= -0,0173, p= 0,6471, b1= 0,0477, p= 0,2386	nicht sig.
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = lateraler Ncl. caudatus-R	I: a1= 0,0103, p= 0,7917, d21= -0,1348, p= 0,0005, b2= -0,0764, p= 0,0527	(In)direkte Wege sind nicht signifikant.
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0765, p= 0,0503, M: a2= -0,0801, p= 0,0387, b1= 0,0683, p= 0,0824	
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Pars reticurlaris-L	I: a <sub>1</sub> = 0,0623, p= 0,1111, d <sub>21</sub> = 0,0828, p= 0,0339, b <sub>2</sub> = -0,086, p= 0,0287	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0761, p= 0,0525, M: a2= -0,0867, p= 0,0265, b1= 0,0047, p= 0,9051	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Pars compacta-L	I: a1= 0,0373, p= 0,3408, d21= 0,0566, p= 0,1469, b2= -0,0860, p= 0,0285	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0762, p= 0,0519, M: a2= -0,0836, p= 0,0324, b1= 0,0059, p= 0,8804	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Pars compacta-R	I: a1= 0,0045, p= 0,9082, d21= 0,0247, p= 0,5264, b2= -0,0863, p= 0,0276	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0765, p= 0,0507, M: a <sub>2</sub> = -0,0814, p= 0,0374, b <sub>1</sub> = -0,0261, p= 0,5038	über Hippocampus ist signifikant
Dorsaler Ncl. dentatus-L	GT 2s	M <sub>1</sub> = Substantia nigra-L	I: a <sub>1</sub> = 0,0627, p= 0,1088, d <sub>21</sub> = 0,0852, p= 0,0291, b <sub>2</sub> = -0,0861, p= 0,0285	(In)direkte Wege sind nicht signifikant, Weg
		M <sub>2</sub> = Hippocampus-L	D: c'= 0,0761, p= 0,0527, M: a <sub>2</sub> = -0,0868, p= 0,0262, b <sub>1</sub> = 0,0055, p= 0,8881	über Hippocampus ist signifikant

#### Tabelle 15 – Modell 6 – linker dorsaler Ncl. dentatus

Diese Tabelle zeigt sämtliche Ergebnisse, welche im Rahmen des Modells 6 den linken dorsalen Ncl. dentatus als unabhängige Variable beinhalteten. Erklärung der Abkürzungen: M<sub>1</sub>= erster Mediator, M<sub>2</sub>= zweiter Mediator, I= indirekter Weg, D= direkter Weg, M= Wege ausgehend von den Mediatoren, -R/-L= rechts/linkshemisphärisch, uVAR= unabhängige Variable, aVAR= abhängige Variable

Das funktionale Modell wurde im vorliegenden Fall als signifikant bezeichnet, sofern der indirekte <u>und</u> direkte Weg unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,05 waren.

Erklärung der Farben und Buchstaben: a1 (dunkelblau) Weg zwischen dem Kleinhirnkern und dem ersten Mediator, a2 (hellblau): Weg zwischen dem Kleinhirnkern und der motorischen Performanz, b2 (ocker): Weg zwischen dem zweiten Mediator und der motorischen Performanz; c' (grau): direkter Weg zwischen dem Kleinhirnkern und der motorischen Performanz; d21 (lila): Weg zwischen dem ersten und zweiten Mediator Mediator
# 4. Diskussion

Durch die langjährige Forschung nimmt die Erkenntnis zu, dass das Kleinhirn eine große Rolle nicht nur in motorischen, sondern auch in kognitiven Aufgaben einnimmt (s. Einleitung). Die hier vorliegende Arbeit rückt hauptsächlich die motorischen Aufgaben des Kleinhirns in den Fokus. Zeitgleich wird die potenzielle Konnektivität zu kognitiv höheren Assoziationszentren als eine mögliche und wichtige – eventuell auch kompensatorische/ supportive – Verbindung zur anatomisch funktionell anerkannten Kleinhirnschleife im Rahmen der volumetrischen Analyse untersucht.

Aus der vorliegenden Studie lassen sich mehrere Schlussfolgerungen ziehen:

- 1. Das zerebelläre Volumen korreliert mit der motorischen Performanz im Gehtest.
- 2. Insbesondere der rechte dorsale Ncl. dentatus zeigt eine signifikante Korrelation zur motorischen Performanz im Gehtest.
- 3. Die zerebelläre Wirkung auf die Motorik ist in den hiesigen volumetrischen Analysen nicht ausschließlich mit dem anatomisch bereits anerkannten Ansatz zu erklären.
- 4. Die Beteiligung des Hippocampus kann als möglicher Kompensationsmechanismus zu deuten sein.
- 5. Der potenzielle Kompensationsmechanismus könnte eine Besserung der motorischen Performanz erzielen.

In den folgenden Abschnitten werden die aufgeführten Hauptaussagen näher erläutert.

# 4.1. Zerebelläres Volumen und Motorik

Die zerebellären Volumina, welche in der vorliegenden Studie mit der motorischen Performanz signifikant korrelierten, sind die rechte zerebelläre, weiße Substanz, der rechte Ncl. dentatus sowie bilateral die dorsalen Anteile des Ncl. dentatus. Bereits in mehreren Studien wurde belegt, dass der dorsale Ncl. dentatus Teil des motorischen Systems ist (s. Einleitung). In der hier vorliegenden Studie stellte sich heraus, dass ein größeres Volumen der besagten zerebellären Kerngebiete mit einer ineffizienten motorischen Performanz – also mit mehr Schritten und einer längeren Dauer zur Bewältigung des Gehtests – einhergehen könnte.

Dieses Ergebnis erschien primär überraschend, da bisher ein größeres zerebelläres Kortexvolumen mit einer effizienten motorischen Performanz vermerkt werden konnte (55). So stellen sich nun folgende Fragen:

Wie lässt sich ein größeres Volumen der Kleinhirnkerne mit einer ineffizienteren motorischen Performanz erklären? Und sind die unterschiedlichen – teils entgegengesetzten – Tendenzen der zerebellären Volumina zur Motorik plausibel? Da der zerebelläre Kortex für die Informationsaufnahme von extrazerebellären Arealen und die Kleinhirnkerne für die Ausstrahlung zerebellärer Informationen zuständig sind (1, 2), ist eine gewisse Diskrepanz hinsichtlich der Korrelationen und Trends zwischen den Kleinhirnkernen und der Kleinhirnrinde zur Motorik – wie es in den vorliegenden Ergebnissen der Fall ist – zunächst nicht unwahrscheinlich.

Hinsichtlich der unterschiedlichen Korrelationsverhältnisse der Kleinhirnkerne zur Motorik ist zu bemerken, dass der Ncl. dentatus zwei unterschiedliche Funktionseinheiten besitzt, die sich hinsichtlich des Volumens und der Konnektivität unterscheiden, sodass dies auch zu unterschiedlichen Korrelationsverhältnisse führen kann (s. 1.1.).

Zudem ist das Kleinhirn keineswegs postnatal endgültig entwickelt (60). Im Gegenteil – es entwickelt sich immer weiter und passt sich, wie in der Einleitung bereits erwähnt, an, sodass davon ausgegangen werden kann, dass diese Volumina im Laufe des Lebens variieren können.

Ebenso ändert sich die Konnektivität zwischen Klein- und Großhirn. Dabei wird vermutet, dass im vorliegenden Fall eine Abnahme der strukturellen Konnektivität von einer Besserung bzw. Präzisierung der synaptischen Beziehungen begleitet wird und so eine Erhöhung der Effektivität der funktionellen Konnektivität einhergehen könnte (19, 60). Eine strukturelle Veränderung diverser Areale des zentralen Nervensystems zieht eine funktionelle Änderung mit sich (60). Somit kann eine Volumenreduktion für einen erhöhten Grad der synaptischen Integrität stehen. Die Effektivität von Gehirnarealen ist somit weniger abhängig von ihren Volumina als von ihrer synaptischen Integrität, welche sich durch die Dendritengröße, -dichte, der Lokalisation der Synapse, der Rezeptordichte, Interneuronenaktivität, die Transmitter und Ionenkanäle erklären lässt (157). Die Frequenz des Aktionspotenzials bedingt die homöostatische Plastizität und somit die strukturelle Konnektivität (157).

Auch in der vorliegenden Studie konnte ein erhöhter Bedarf an Zeit sowie Schritten im Gehtest bei größerem dentalem Volumen beobachtet werden, somit bestand eine Korrelation zwischen einer ineffizienten motorischen Performanz und erhöhtem dentalem Volumen (bspw. direkter Weg, Pfad c' in Modell 6). Zeitgleich korrelierte eine effiziente motorische Performanz mit einem niedrigen dentalen Volumen. Letzteres korrelierte hingegen mit höheren Volumina des zerebellären Kortex sowie der zerebellären weißen Substanz (hauptsächlich bestehend aus den Axonen der Purkinje-Zell-Efferenzen zum Ncl. dentatus), wobei die weiße Substanz als Maß der synaptischen Integrität gedeutet werden kann (83). Ein kleineres Volumen des Ncl. dentatus korrelierte mit einem höheren Volumen der basalgangliären und der hippocampalen Volumina, was letztlich in eine effiziente motorische Performanz resultierte. Somit könnte ein kleineres Volumen des Ncl. dentatus für einen Neuronenverlust und zeitgleich für eine Effektivitätssteigerung der funktionellen Verbindung – eventuell auch zu höheren kognitiven Zentren (s. u.) – sprechen (s. Abb. 9 und 10). Somit besteht die Hypothese, dass eine effektive

motorische Performanz bei niedrigem dentalem Volumen auf eine höhere synaptische Integrität zurückzuführen ist. Dass ein größeres Volumen nicht immer eine bessere Konnektivität und somit neuronale Effektivität widerspiegelt, beschrieben auch Tucker und Stern. Sie fassten zusammen, dass ein größeres Großhirnvolumen auf eine Maladaptivität neuronaler Zellen hinweisen könnte (58).

Die hier aufgeführte Volumenkonstellation wurde aufgrund der vorliegenden Literatur folgendermaßen interpretiert (s. Abb. 9):

Andersen et al. beschrieben, dass bei der Alterung des ZNS, welche mit einer Atrophie des zerebellären Kortex einhergehen kann, auch ein Rückgang der zerebellären und zerebralen weißen Substanz folgen kann (158). In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls eine altersabhängige Reduktion der zerebellären Kortizes erkannt werden, jedoch korrelierten diese zerebellären Kortizes nicht signifikant mit der motorischen Performanz im Gehtest bzw. im Gleichgewichtstest. Hingegen lag eine signifikante Korrelation der rechten zerebellären weißen Substanz mit der motorischen Leistung im Gehtest vor. Dabei war ein größeres Volumen der gesamten weißen Substanz mit einer effizienteren motorischen Performanz – einer Reduktion der Schrittanzahl und Dauer – zu bemerken. Die weiße Substanz stellte dabei ein Maß für die funktionelle Konnektivität/ synaptische Integrität dar (83). Dies könnte für eine effiziente motorische Performanz bei einer dichteren neuronalen Verbindung sprechen (159), was für die Beobachtungen, welche Andersen et al. vermerkten, sprechen könnte (158).

So wäre zu vermuten, dass mit einem Rückgang des zerebellären, kortikalen Volumens ein Rückgang der zerebellären weißen Substanz zu erwarten wäre – dies würde eine Reduktion der funktionellen Konnektivität zwischen Klein- und Großhirn und somit eine zunehmende Diskonnektivität zwischen beiden bedeuten.

Zeitgleich stehen das dentale und hippocampale Volumen im Zusammenhang, dabei ist zu bemerken, dass mit einem großen hippocampalen Volumen eine effiziente motorische Performanz zu erwarten ist. Dies ist womöglich auf die Interaktion zum inferioren und posterioren Parietalkortex zurückzuführen, welche die visuo-räumliche Integration vereinfacht und so eine Präzisierung und eine Optimierung der Bewegungsausführung ermöglicht (s.u.).



### Abbildung 9 – Konklusion

Diese Abbildung fasst eine mögliche Folgerung der vorliegenden Ergebnisse zusammen. Hier wird davon ausgegangen, dass das steigende Alter eine zerebelläre, kortikale Atrophie bedingt. Dies geht einher mit der Minderung der weißen Substanz und somit mit der reduzierten funktionellen Konnektivität zwischen Klein- und Großhirn. Gleichzeitig liegt ein erhöhtes dentales Volumen vor, was eine reduzierte Konnektivität zu anderen höheren Zentren darstellen könnte, und eine schlechte motorische Performanz bedingt. Es ist zu vermuten, dass die geringere motorische Performanz auf eine reduzierte funktionelle Konnektivität zurückzuführen ist.

Im Verlauf stellt sich die Frage: Warum korreliert ein höheres dentales Volumen mit einer ineffektiveren motorischen Performanz?

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Erkrankung "hypertrophe Olivendegeneration". Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung aufgrund einer Störung der neuronalen Konnektivität zwischen dem Ncl. olivaris inferior und dem Kleinhirn (Tractus dento-rubroolivaris z.B. durch eine neoplastische, hämorrhagische oder mechanische Schädigung (160)) die mit einer Volumenzunahme des Ncl. olivaris inferior einhergeht (161). Diese Störung geht mit dem klinischen Bild eines palatalen Tremors, Holmes-Tremor oder eines Pendelnystagmus einher (162).

Die Hypertrophie des Ncl. olivaris inferior ist hierbei auf zytoplasmatische, vakuoläre Degenerationsvorgänge sowie Erhöhung der Astrozytenanzahl (Gliosen) zurückzuführen (163, 164) und in verschiedenen Stadien einzuteilen (165). Nach 6 Monaten ist die Hypertrophie im MR-Bild ersichtlich und kann bis zu 3-4 Jahren sistieren (163).

Wie Verkhratsky et al. zusammenfassten, sind Gliazellen unter anderem für die Homöosthase des ZNS zuständig (166) und wichtig für die neuronale Aktivität (bspw. (167)). Sowohl auf akute als auch chronischen Veränderungen können sie mit einer Schwellung (und somit zu einer Volumenzunahme) reagieren. In beiden Fällen ist die Anpassungen abhängig von der Zusammensetzung des extrazellulären Raums (168).

Interessanterweise werden für einige krankheitsbedingte zerebelläre neuronale Dysfunktionen Änderungen der zerebellären Gliazellen als mögliche Ursache betrachtet (zusammengefasst in (169, 170)). So können Erkrankungen der Bergmannglia, eine Kleinhirn-spezifische Sonderform der Astrozyten, mit einer Läsion der weißen Substanz (171) oder zerebelläre Funktionsstörung (172) einhergehen.

Denkbar ist, dass ähnliche pathophysiologische Prozesse die Basis für die in dieser Arbeit beschriebene Korrelation zwischen einer Volumenzunahme des Ncl. dentatus mit der ineffektiveren motorischen Performanz bilden könnten. Die Volumenzunahme des Ncl. dentatus wäre hierbei auf eine Zunahme des zerebellären Glia zurückführen, möglicherweise in Kombination mit einem verminderten Volumen der weißen Substanz (äquivalent zur Schädigung des Tractus dentro-rubro-olivaris im Rahmen der hypertrophen Olivendegeneration). Ebenso korrelierten das dentale sowie hippocampale Volumen konträr, wobei letzteres mit einer effektiven motorischen Performanz positiv korrelierte. Somit besteht die Hypothese, dass ein größeres dentales Volumen ein Indikator für eine geringere funktionelle Konnektivität des Ncl. dentatus zu anderen zentralnervösen Arealen darstellt, welche mit einer ineffektiveren motorischen Performanz einhergehen könnte (s. Abb. 10).

Zusammenfassend ist bei einem niedrigen zerebellären Kleinhirnkernvolumen gleichzeitig eine effektivere funktionelle Konnektivität zu diversen zerebralen Arealen – bspw. motorische Assoziationskortizes - zu vermuten, welche eine effektivere motorische Performanz ermöglichen könnte. Eine genauere Erklärung folgt im Verlauf der hier vorliegenden Diskussion.



### Abbildung 10 - Dentales Volumen und funktionelle Konnektivität

In Anlehnung an die hypertrophe Olivendegeneration wird in der vorliegenden Abbildung ein möglicher Erklärungsansatz der dentalen Hypertrophie erläutert. Resultierend aus der Abnahme der funktionellen Konnektivität geht eine Volumenzunahme des Ncl. dentatus einher. Ursächlich hierfür sind zytoplasmatische Veränderungen sowie eine Gliose. Konsekutiv ist von einer ineffektiven motorischen Performanz auszugehe (Vergleich zu (158)).

## 4.2. InterBRAIN

Inwiefern motorische Aufgaben erlernt werden können oder eine effiziente motorische Adaption folgen kann, ist abhängig vom bisherigen Stand des bereits motorisch Erlernten. Auf anatomischer Ebene wird dies durch die kortiko-striatalen und kortiko-zerebellären Systeme widergespiegelt (1). Beim motorischen Lernen ist davon auszugehen, dass dies auf Basis des Striatums, Kleinhirns und zerebralen, kortikalen motorischen Regionen geschieht. Die kortiko-subkortikalen Kreisläufe setzen sich aus dem kortiko-basal-ganglio-thalamo-kortikalen und des kortiko-zerebello-thalamo-kortikalen Kreisläufen zusammen (s. Einleitung). Mittels der moderierten Mediatoranalysen wurde einerseits der kortiko-zerebello-thalamo-kortikale Kreislauf (Modell 21= anatomisches Modell, s. Abb. 1) und andererseits der Zusammenhang zwischen dem Ncl. dentatus und möglichen kompensatorisch-funktionalen Areale geprüft (Modell 6= funktionales Modell, s. Abb. 2).

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die Aktivität des zerebellären Kortex mit der Wiederholung der Bewegung sinkt, dabei bleibt die des Ncl. dentatus bestehen (49). Folglich wird die neuronale Aktivität im Rahmen der Habitualisierung eines Bewegungsablaufs vom zerebellären Kortex auf die zerebellären Kerngebiete übertragen. Längerfristig wird sogar die dentale Aktivität herabgesetzt (10). Zeitgleich wird dabei eine höhere Effizienz der motorischen Performanz erzielt. Dies entspricht auch den vorliegenden Ergebnissen: Die Kleinhirnkerne korrelierten in der volumetrischen Analyse signifikant mit der Motorik und die motorische Performanz war unabhängig von den zerebellären, kortikalen Volumina. Da das Gehen in den meisten Fällen eine früh erlernte Fähigkeit darstellt, ist auch hier eine Habituierung der Bewegung zu vermuten. Daher ist die hier vorliegende Korrelation zwischen der motorischen Performanz mit den Kleinhirnkernen nicht wunderlich.

Doch dabei stellt sich die Frage, inwiefern der Ncl. dentatus mit dem Großhirn kommunizieren könnte. In der vorliegenden Studie wurde das Zusammenspiel zwischen dem Klein- und Großhirn bzw. der motorischen Performanz versucht, mittels der moderierten Mediatoranalyse zu erklären. Die Resultate der Studie ergaben, dass die anatomisch validierten funktionellen Modelle, welche den Thalamus als möglichen Vermittler zwischen dem Ncl. dentatus und den motorischen Kortizes, welche signifikant mit der Motorik korrelierten, nicht signifikant waren. Dies erschien erst widersprüchlich, da die einzige strukturelle Verbindung zwischen dem Kleinhirn und den zerebralen motorischen Kortizes im Thalamus angenommen wird (s. Einleitung).

Einerseits wurde bisher der Thalamus sowohl als Verbindungsstelle zwischen subkortikalen bzw. zerebellären Informationen und zerebralen Kortizes bezeichnet. Andererseits stellte der Thalamus eine Art informativ-integrative Stelle zwischen Kleinhirn- und Basalganglienschleife dar (s. Einleitung). Das Besondere hierbei war, dass nicht nur ein motorischer, sondern auch ein nicht-motorischer Effekt resultieren sollte (5).

Zu vermuten ist, dass sich das anatomisch basierte Modell in der vorliegenden Studie dennoch nicht als signifikant zeigte, da der konnektierende Thalamus lediglich der motorische Anteil ist. Dies ist lediglich der *ventrale* Thalamus (1, 25, 40). In der vorliegenden Studie wurde jedoch eine Volumenextraktion des *gesamten* Thalamus verwendet. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse und somit einer möglichen fälschlichen Darstellung der Nicht-Signifikanz des Modells geführt haben. So sollte der Thalamus nicht vollständig als informativ-integrative Schaltstelle vernachlässigt und ggfs. die moderierten Mediatoranalysen mit dem ventralen Thalamus wiederholt werden.

In den vorliegenden Analysen konnte festgestellt werden, dass sich nahezu jedes Modell des rechten dorsalen Ncl. dentatus, welches zusätzlich Bestandteile der Basalganglienschleife als Mediator betrachtete, als signifikant erwies. Sodass davon auszugehen ist, dass die

Basalganglien supportiv auf den zerebellären Einfluss wirken und damit eine effiziente Motorik fördern könnten.

Wohin die zerebelläre Kommunikation tatsächlich gerichtet ist, ist nicht bekannt, da auch die Basalganglien Input aus dem Frontal-, Parietal und Temporallappen erhalten (44).

Eine weitere Frage ist, ob tatsächlich ein Beginn der Informationskette vorliegt und ob ein bestimmter Ort als Beginn der Informationsintegration bezeichnet werden kann, denn in unterschiedlichen Studien wurden - wie schon in der Einleitung beschrieben - diverse Möglichkeiten angegeben, wie das Zusammenspiel zwischen Klein- und Großhirn stattfinden könnte. Daher stellt sich die Frage, ob die Notwendigkeit besteht, von einem einzigen Informationsfluss zu sprechen oder ob nicht doch eine zerebro-zerebelläre Schleife vorliegt. Verknüpft man beide subkortikale motorische Schleifen, die Kleinhirnund Basalganglienschleife, so kann der ventrale Thalamus weiterhin als möaliche Integrationsstelle vermutet werden. Möglich wäre aber auch eine Informationsintegration erst im zerebralen Kortex (s.u.).

Zusammenfassend ist zu vermuten, dass die zerebelläre Projektion in den zerebralen Kortex nicht spezifisch ist, sondern deutlich diffuser stattfindet und eine Informationsintegration auf subkortikaler oder kortikaler Ebene möglich sein könnte. Dies bietet wiederum einen möglichen Erklärungsansatz, weshalb in den vorliegenden Analysen die Volumina der Kleinhirnkerne nicht signifikant mit denen der motorischen Kortizes korrelierten. Daher wäre eine Fortführung der Modelle mit weiteren nicht Motorik assoziierten Kortizes – wie zum Beispiel dem Präfrontalkortex oder dem posterioren Parietalkortex (s.u.) – potenziell bedeutsam. Gleichzeitig ist eine Re-Evaluation des anatomischen Modells mit der Extraktion bzw. Nutzung des ventralen Thalamus notwendig, da die thalamische Funktion der motorischen Integration hauptsächlich dem ventralen Thalamus zuzuordnen ist und eine gesamte Extraktion eine Verzerrung der Ergebnisse verursachen könnte. Ebenso müsste das anatomisch basierte Modell nach Einbeziehung der Volumina des Ncl. ruber sowie des unteren Olivenkomplexes reevaluiert werden. Die funktionalen Modelle konnten anhand der bestehenden Literatur bestärkt werden (s. 4.3.).

# 4.3. Mögliche kompensatorische zerebro-zerebelläre Verbindungen

In der vorliegenden Studie erwiesen sich die Zusammenhänge zwischen dem Ncl. dentatus und der motorischen Performanz mit Bestandteilen der Basalganglienschleife sowie dem Hippocampus als vermittelnde Strukturen als möglich und signifikant. Doch inwiefern lassen sich (I) das *Verschaltungsmuster* und (II) der *volumetrische Zusammenhang* zwischen dem Hippocampus und dem Kleinhirn erklären?

(I) Physiologisch besteht eine Lateralisierung der neuronalen Aktivität, dabei ist die Verbindung zwischen zerebellären und zerebralen Arealen kontralateral verschaltet (48). Erfolgt jedoch eine Läsion, so kann eine gleichmäßige Aktivität beider Hemisphären vermerkt werden (23,

24, 55). Für das Großhirn ist bereits bekannt, dass eine Reduktion der streng lateralisierten Aktivität bei älteren Erwachsenen (hemispheric asymmetry reduction in older adults; HAROLD) als Kompensationsmechanismus im Rahmen von kognitiven Aufgaben betrachtet werden kann (173). Ebenso ist das bilaterale Aktivitätsmuster als eine mögliche motorische Kompensation aufgefallen (174). Diese bilaterale Aktivität spricht wiederum für eine Plastizität bzw. für eine Art mögliche Kompensation seitens des Kleinhirns. Dies wurde auch in Studien beschrieben, welche die motorische Fähigkeit des Kleinhirns im alternden ZNS betrachtet (24, 46, 79, 90). Bernard et al. belegten beispielsweise eine bilaterale funktionelle Konnektivität zwischen Kleinhirn und zerebralen subkortikalen Arealen (24). Seidler et al. fassten zusammen, dass eine nicht-funktionsspezifische Aktivierung oder auch De-Differenzierung im Alterungsprozess eine Reduktion der Präzision verursachen könnte, da im Rahmen des Alterungsprozesses weitere Gehirnareale zwar kompensatorisch – jedoch ineffizient – genutzt werden. Daraus folgt die Hypothese, dass auch in der vorliegenden Studie die Aktivierung zusätzlicher Gehirnareale eine Funktionskompensation darstellen könnten, welche auf die Änderung der strukturellen und biochemischen Eigenschaften des Gehirns zurückzuführen sein könnten (74). Diese Ko-Aktivität spräche für die hohe Adaptionsfähigkeit des Kleinhirns und somit für eine hohe zerebelläre, neuronale Plastizität.

Generell wird von einer Kompensation ausgegangen, sobald eine Ausweitung der typischen Gehirnaktivität erfolgt – dies ist typisch im Rahmen des Alterungsprozesses (175). Die Aktivitätsausweitung spricht für einen Kompensationsmechanismus, welcher nicht nur auf funktionelle Einheiten/Cluster begrenzt sein muss, sondern unterschiedliche Einheiten funktionell verbindet (90).

Jedoch konnte auch im Rahmen des gesunden Alterungsprozesses festgestellt werden, dass insgesamt eine veränderte funktionelle Konnektivität im Ruhezustand vorliegt – neben dem kortiko-zerebellären Netzwerk, sind auch Veränderungen im sensomotorischen und motorisch-kortikalen Netzwerk zu beobachten. Hier wird davon ausgegangen, dass eine erhöhte Konnektivität für eine Kompensation spricht und so eine effizientere motorische Performanz ermöglicht (91). Der altersbedingte Verlust der Konnektivität ist dabei auf den Verlust der sensorischen Prozessierung zurückzuführen (176).

Auch in der hier vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem Ncl. dentatus und der motorischen Performanz teils mittels volumetrischer Zusammenhänge zwischen dem Ncl. dentatus und unterschiedlicher subkortikaler zerebraler Areale erklärt werden könnte. Dabei konnte hier beobachtet werden, dass beide Ncll. dentati subkortikal mit beiden zerebralen Hemisphären signifikant volumetrisch korrelierten und nicht lediglich eine strenge Korrelation zwischen dem Ncl. dentatus und der kontralateralen zerebralen Hemisphäre vorlag. So lag auch hier eine Auflösung der streng lateralisierten Korrelation vor. Zu betonen ist, dass es sich bei den

vorliegenden Analysen um volumetrische Analysen gehandelt hat. Um eine Aussage bzgl. der funktionellen Konnektivität machen zu können, wären weitere funktionelle Analysen notwendig.

(II) Die Anfangshypothese, welche vermuten ließ, dass eine effiziente motorische Performanz mit einem größeren zerebellären Volumen einhergehen könnte, konnte in den hiesigen Ergebnissen widerlegt werden. Vielmehr korrelierte ein größeres, zerebelläres, dentales Volumen mit der Notwendigkeit einer höheren Schrittanzahl und Dauer im Gehtest – somit mit einer ineffizienteren motorischen Performanz (s. Abb. 9). Jedoch konnte über den indirekten Pfad der Mediatoranalyse erkannt werden, dass wenn ein kleineres Volumen der Kleinhirnkerne mit einem größeren hippocampalen Volumen korrelierte, daraufhin ein größeres hippocampales Volumen wiederum mit einer effizienteren motorischen Performanz einherging (Abb. 8), was ebenfalls in der Literatur bestätigt wurde (46). Zeitgleich stellte der indirekte Weg, welcher Bestandteile der Basalganglienschleife und auch den Hippocampus als Mediatoren zwischen Kleinhirn und motorischer Performanz betrachtete, einen möglichen Motorik-fördernden Pfad dar.

Als interessanter Vergleich ist hier die kognitive Reserve zu benennen. Die kognitive Reserve beschreibt eine Inkongruenz zwischen der anatomisch vorliegenden zentralnervösen Pathologie und der kognitiven Performanz, welche bisher am häufigsten bei Alzheimer-Demenz erkrankten PatientInnen beschrieben wurde (177–179). Hierbei beschreibt die kognitive Reserve eine mildere Symptomatik trotz bestehender Pathologie aufgrund der Rekrutierung alternativer neuronaler Netzwerke, sodass eine effizientere Nutzung dieser vorliegt (58, 177–179). Dieser Vorgang gilt als protektiver Faktor und spiegelt die Möglichkeit der Kompensation bei einer Gehirnläsion wider. Hier wird ebenfalls eine Beteiligung des Hippocampus sowie des parahippocampalen Areals vermutet (58). Neuere Studien lassen vermuten, dass die kognitive Reserve ebenfalls eine Rolle in der motorischen Funktion aufweist (180–182).

In der vorliegenden Studie wird davon ausgegangen, dass die motorische Aufgabe "Gehen" im alternden ZNS zu einer kognitiv anspruchsvolleren Leistung wird. Dies bedeutet, dass im Sinne einer Rekrutierung weiterer Gehirnareale bei Vorgängen, welche nicht mehr dem Automatismus entsprechen, der Hippocampus ebenfalls aktiv werden könnte, obwohl es sich nicht um eine spezifisch hippocampale Aufgabe handelt. Dies könnte die Aktivierung einer möglichen kognitiven Reserve bedeuten.

Eine direkte strukturelle Verbindung zwischen Kleinhirn und Hippocampus ist zweifelhaft (183), jedoch belegten diverse Studien bereits die funktionelle Konnektivität zwischen Kleinhirn und Hippocampus (26, 67, 68, 184), welche nicht mit der strukturellen Konnektivität übereinstimmen muss. Mittels der BOLD-Signalgebung konnte bereits eine Ko-Aktivität des

Kleinhirns und Hippocampus während der Navigation (67) und bei räumlich-zeitlichen Vorhersagen festgestellt werden (68).

So wird bzgl. der volumetrischen Korrelationen, welche mittels Modell 6 ausgewertet werden konnten, davon ausgegangen, dass der Motorik fördernde, indirekte Weg einen Hinweis auf den Fall einer hohen funktionellen Konnektivität zwischen dem Ncl. dentatus und den Basalganglien sowie dem Hippocampus geben könnte (105, 106, 152). Dabei ist anzunehmen, dass das niedrige Volumen des Ncl. dentatus mit einer höheren funktionellen Konnektivität der beiden zuvor genannten Areale einhergehen könnte, welche wiederum eine gute Adaption der ProbandInnen an den Gehtest und so eine effiziente motorische Performanz ermöglicht. Im Falle eines hohen dentalen Volumens wird angenommen, dass die funktionelle Konnektivität zu anderen Arealen gering ist, was wiederum in eine ineffiziente motorische Performanz mündet (s.o.).

Eine weitere Frage, die sich entwickelt, ist: *Welche Rolle spielt der Hippocampus überhaupt in der Motorik?* 

Studien beschreiben, dass bei zerebellären Aktivitäten ebenfalls eine Ko-Aktivität des Hippocampus ersichtlich ist (16, 24, 60, 185). Ebenso wurde beim motorischen Lernen sowie Aufgaben eine hippocampale Aktivität im Rahmen von BOLD-Signalen beobachtet (186, 187). Ebenso belegen mehrere Studien eine funktionelle Konnektivität zwischen dem Kleinhirn und dem Hippocampus (58, 65, 66, 69). Dies spielt insbesondere bei Aufgaben, welche zur Navigation (65) und zum räumlichen Denken (66) gehören, eine Rolle. Aufgrund dieser Studien wurde ebenfalls das hippocampale Volumen im Rahmen dieser Studie als relevantes Volumen erachtet, um eine mögliche Kompensation (im Sinne einer Effizienzsteigerung) in der motorischen Performanz, welche durch das hippocampale Volumen bedingt ist, zu erörtern.

Watson et al. erläuterten auch, dass der Hippocampus und das Kleinhirn miteinander verknüpft sind. Diese Verbindung steht mit der motorischen Performanz und räumlichen Navigation im Zusammenhang. Dabei soll der Hippocampus durch zerebelläre Modulation beeinflusst werden. Ebenso ist die intra-hippocampale Kommunikation bedeutsam für die Bildung der räumlichen Navigation. Je häufiger die zerebello-hippocampale Schleife aktiv ist, desto kohärenter ist der Ablauf (184).

Zusätzlich wird dem Hippocampus eine motorische Funktion zugeschrieben, da er in der visuellen Wiedererkennung – visuelles Gedächtnis – und Diskriminierung von Objekten eine wichtige Rolle einnimmt (44). So wurde beschrieben, dass der Temporallappen in das "visuelle Striatum" projiziert und somit einen Einfluss auf die Basalganglien ausübt und den motorischen Kortex so mitmoduliert (44).

Bernard et al. fassten zusammen, dass der dorsale Ncl. dentatus und Lobus anterior eher mit Motorfunktionen assoziiert sind, während der ventrale Ncl. dentatus und der posteriore Lobus mit kognitiven Funktionen assoziiert sind (16). Jedoch wird mit den vorliegenden Ergebnissen gezeigt, dass der dorsale Ncl. dentatus auch mit dem Hippocampus und der motorischen Performanz in der Volumen- und auch Mediatoranalyse volumetrisch korrelieren können. Dies lässt vermuten, dass die gegenwärtigen Ergebnisse nicht mit einer strikten funktionelle Trennung der dentalen Anteile übereinstimmt, wie es vorherige Thesen vermuten ließen (16). Chalavi et al. beschrieben eine negative Korrelation des hippocampalen Volumen in jungen ProbandInnengruppen mit einer effizienten motorischen Performanz. Betrachtete man jedoch eine ältere ProbandInnengruppe, so verhielt es sich genau gegenteilig. Je größer der Hippocampus ist, desto eher spricht dies für ein effizientes motorisches Gedächtnis (79). Dies stimmt auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein, dass ein größeres hippocampales Volumen mit einer Reduktion der benötigten Dauer und Schrittanzahl einhergeht und somit eine Kompensation und Effizienzsteigerung der motorischen Performanz ermöglicht.

Wie bereits in dieser Arbeit erläutert wurde, wird eine mögliche gesteigerte zerebelläre Ko-Aktivität mit dem Hippocampus als Kompensation im alternden ZNS betrachtet. Ob man dies ebenfalls im vorliegenden Fall als solche betrachten kann, ist nicht gewiss – denn ob dies lediglich im Alter auftritt, wurde hier weder belegt noch bestätigt. Jedoch fand man in der bestehenden Stichprobe mit einem Durchschnittsalter von circa 57 Jahren eine gegensinnige signifikante Korrelation zwischen den Volumina des dorsalen Ncl. dentatus und des Hippocampus. Wie schon oben erwähnt, wird nicht von einer direkten Verbindung zwischen dem Hippocampus und dem Kleinhirn ausgegangen. *Doch wie folgt die Verknüpfung der Informationen des Hippocampus und des Kleinhirns?* 

Der Hippocampus ist für die Motorik insofern von Bedeutung, als dass dieser für die visuellräumliche Bewegungsplanung Informationen sammelt, verarbeitet und verknüpft (s. 1.4.3.). Diese visuell-räumliche Information wird unter anderem vorher im posterioren und inferioren Parietalkortex verarbeitet (36). Dabei kann eine strukturelle Verbindung vom inferioren Parietalkortex sowohl zum Kleinhirn als auch zum Hippocampus beobachtet werden (36). Neben der strukturellen Konnektivität ist auch eine funktionelle Verbindung bekannt (16). Zudem visualisierten strukturelle Analysen eine viel ausschweifendere, zerebelläre Efferenz – hierbei ist besonders eine Efferenz in Richtung des Parietallappen zu betonen (4, 13, 17, 59), welcher eine Ko-Aktivität zum Hippocampus besitzt und für die räumliche Navigation eine große Rolle spielt. Ähnlich verhält es sich mit dem Präfrontalkortex (13). Insbesondere wurde eine Beeinflussung der motorischen zerebralen Areale mittels der zerebellären Efferenz durch die visuell-räumliche Funktion des Kleinhirns beschrieben (4, 17). Die visuell-zerebelläre Verbindung dient der Anpassung und Integration der visuellen und somatosensorischen/motorischen Informationen (188). So ist neben dem Frontallappen ebenfalls der Parietallappen bedeutsam - insbesondere als visuell-räumliche Informationsintegrationsstelle - für die Bewegungsplanung und -entscheidung (30). Neben der kognitiven Funktion des ventralen Ncl.

dentatus wird aufgrund einer Projektion (20% des Anteils der Efferenz) in den Präfrontal- und posterioren Parietalkortex eine visuell-räumliche Funktion zugeschrieben (4, 13). Daher stellt der Parietallappen ein funktionell-heterogenes Informationszentrum dar (17). Dabei liegt ein Informationskreislauf zwischen Kleinhirn und parietalen und prämotorischen Kortex vor (36, 189). Iglói et al. beschrieben in ihrer Studie mit 19 gesunden, männlichen Probanden mittels fMR-Analyse, dass eine Ko-Aktivierung zwischen Kleinhirn und Hippocampus, Präfrontalkortex und medialen Parietalkortex der räumlichen Navigation und den sensomotorischen Prozessen dient. Diese beschrieben eine bilaterale Aktivität des Kleinhirns und des Hippocampus (67). Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte ebenfalls eine bilaterale signifikante Korrelation zwischen dem Hippocampus und den Kleinhirnkernen beobachtet werden.

Der inferiore Parietallappen, welcher auch mit dem dorsalen Ncl. dentatus strukturell verbunden ist, ermöglicht die sensomotorische Integration. Dieses Kortexareal integriert Informationen, um die Okulomotorik, sensorische Integration und räumliche Aufmerksamkeit zu perfektionieren und räumliche Karten und Adaptionen der Augen-Hand-Koordination und der sensorischen Repräsentation zu ermöglichen (17). Ebenso wird der Verbindung zwischen dem Hippocampus und inferioren Parietallappen eine motorische Funktion zugeschrieben, was der Wahrnehmung der Eigen- und Kopfbewegung dient (17).

Neben den klassischen motorischen und kognitiven Funktionen soll das Kleinhirn auch eine mentale Repräsentation der Außenwelt ermöglichen und so eine Bereitstellung einer Navigationsstrategie etablieren (66, 67). Dies soll durch die strukturelle Verbindung zum kontralateralen inferioren Parietallappen bereitgestellt werden (17, 26, 190). Die zerebelläre Bedeutung in der räumlichen Navigation wird dahingehend ersichtlich, dass zerebelläre Schäden auch Störungen in visuell-räumlichen Fähigkeiten des Menschen verursachen können (191). Somit ist das Kleinhirn an der Integration der motorischen und kognitiven Informationen zur Navigation im menschlichen ZNS beteiligt. Die gemeinsame potenzielle Verschaltungsschnittstelle der zerebellären und hippocampalen Informationen und somit Informationsintegrationsstelle stellt der zum Kleinhirn kontralaterale inferiore Parietallappen dar (67).

Die visuell-räumliche Integration der Einfluss durch die motorischen sowie Assoziationskortizes ermöglichen den Motorik-fördernden Einfluss des Hippocampus auf das Kleinhirn. Insgesamt könnte dies einen Erklärungsansatz bieten, weshalb die Volumina der Kleinhirnkerne und des Hippocampus miteinander signifikant korrelieren und über den indirekten Pfad von Modell 6 mit einer effizienteren motorischen Performanz einhergehen. So kann ein kleineres Volumen der Kleinhirnkerne für eine bessere Konnektivität und so auch eine bessere Informationsverknüpfung stehen. Folgt der neuronale Fluss aus dem inferioren und posterioren Parietallappen und indirekt aus dem Hippocampus und dem visuellen Kortex,

so liegen dem Kleinhirn zur Bewegungsoptimierung mehrere Informationen aus unterschiedlichen sensorischen Organen vor. So wäre eine Erweiterung der Mediatoranalysen mit Beteiligung des inferioren Parietallappens für weitere Studien interessant (s. Abb. 9).

Diese These bildete sich im Laufe der Ergebnisinterpretation. Die Integration der zytoarchitektonisch-definierten Subregionen des inferioren/posterioren Parietallappen in die vorhandenen Modelle der motorischen Verschaltung erfordert noch komplexere Modelle neuronaler Verschaltung – eventuell erweitert durch funktionelle MR-Daten – und sollte daher in zukünftigen Studien untersucht und geklärt werden. Das Ziel der vorliegenden Studie war ursprünglich die Beschreibung der Assoziation der Volumina der zentralen motorischen zerebralen und zerebellären Regionen mit der motorischen Performanz unter anderem mittels Mediationsmodellen. Nun zeigten die Ergebnisse, dass auch nicht-zentrale motorische Strukturen (z. B. Hippocampus) potenziell von Relevanz sein könnten. Dies eröffnet, die Frage, ob weitere Regionen von Relevanz sein könnten, welche in zukünftigen Studien weiter untersucht werden müssten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Motorik das Resultat der Kombination unterschiedlicher Informationen ist, welche unter anderem auch aus den visuo-motorischen Netzwerken stammen könnte, dabei spielen der Parietalkortex, der Hippocampus und das Kleinhirn zusammen eine Rolle. Mögliche Mechanismen, welche eine Präzisierung der Bewegung ermöglichen, ist eine Verknüpfung der propriozeptiven und visuellen Information im inferioren/posterioren Parietallappen, welche die zerebelläre und hippocampale Reizwahrnehmung integriert und als kombinierte Information weiterleitet. Die Relevanz dieses Netzwerkes sowie Bedeutung des – besonderes inferioren – Parietallappens sollten in künftigen Studien genauer betrachtet werden.

## 4.4. Limitation

Wie jede Studie liegen auch der hiesigen Studie Limitationen bei vor. Generell ist stets darauf zu achten, dass die volumetrische Analyse des Kleinhirns, besonders der Kleinhirnkerne, erschwert ist. Dies liegt an der artefaktreichen Position des Kleinhirns (die knöcherne Umgebung), das geringe Volumen und dem Eisengehalt der Kleinhirnkerne (192) - was insgesamt zu Störungen der Messwerte führen könnte. Wird zudem die anteriore Kommissur als anatomischer Referenzpunkt genutzt, wie es beim hier genutzten Talairach-Atlas der Fall war, kann dies zur Verfälschung der Korrelationen führen (7). Diedrichsen et al. beschrieben jedoch, dass eine ROI-basierte Normalisierung mit der gleichzeitigen Nutzung von probabilistischen Karten zur erhöhten Zuverlässigkeit der Quantifizierung führt (193). Auch in der vorliegenden Studie wurden probabilistische Karten angewandt.

Ebenfalls zeigten sich Limitationen in der Volumenmessung. Hier zeigte sich die Volumenextraktion des Ncl. caudatus Pars lateralis sowie die Pars reticularis der Substantia

nigra im visuellen Qualitätstest als nicht einwandfrei. Hier lagen die Wahrscheinlichkeitskarten (TPMs) vereinzelt im voxelfreien Bereich, welche aus der Analyse ausgeschlossen wurden.

In dieser Studie schienen die volumetrischen Analysen mit dem Thalamus als nicht signifikant, was primär auf die Betrachtung des Thalamus als gesamte Einheit zurückzuführen sein könnte, sodass hier der Vorschlag, den Thalamus in seiner motorischen Subdivision zu betrachten, folgt. Ebenso müsste das anatomisch basierte Modell um die Volumina des Ncl. ruber sowie des unteren Olivenkomplexes ergänzt werden, welche beide Bestandteile der Kleinhirnschleife sind, jedoch in dieser Studie fehlten.

Im Allgemeinen muss beachtet werden, dass eine ineffiziente motorische Performanz ein Zusammenspiel aus Defiziten im zentral- und periphernervösen System und neuromuskulären Informationen ist. Andersherum handelt es sich bei der Balance um eine Verknüpfung der Informationen aus dem sensorischen und motorischen System (74), sodass die klare Zuweisung der Ursache einer ineffiziente, motorischen Leistung erschwert ist. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich das gehäufte Vorhandensein einer Knie- oder Hüftprothese, somit das Vorhandensein veränderter orthopädischer Verhältnisse. Dies wurde im Rahmen unserer Auswertung nicht beachtet.

Zudem handelte es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittstudie. Eine Längsstudie, welche den weiteren Verlauf einer möglichen fortschreitenden volumetrischen Änderung oder die Kompensationsfähigkeit im Sinne veränderter Beziehungen zwischen den Kleinhirnarealen und der Motorik oder auch zu weitere Gehirnarealen weiter erörtert, wäre ebenfalls als interessant zu beachten (131). Wie in der Einleitung deutlich wurde, gibt es mehrere Faktoren, welche das Volumen des Kleinhirns beeinflussen, sind es diverse Krankheiten in ihrem klinisch unauffälligen Anfangsstadium oder auch der Lebensstil. Ebenso muss beachtet werden, dass es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um geringe Korrelationen handelt. Durch den Verzicht der Exklusion der Ausreißer könnten sowohl die Korrelationen geringer ausfallen als auch eine Verzerrung der Ergebnisse resultieren.

Die hier aufgelisteten potenziellen Limitationen müssen im Rahmen der Konklusion sowie Ergebnisinterpretation mitbeachtet werden.

## 4.5. Konklusion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zu vermuten ist, dass die Kleinhirn- und Basalganglienschleife in einer Art Balance zueinanderstehen und eine Änderung des einen Systems eine kompensatorische Beeinflussung des anderen provozieren könnte (s. 1.3.1). Die vorliegende Arbeit suggeriert eine Interaktion beider auf subkortikaler Ebene. Dabei scheinen verschiedene subkortikale Areale als mögliche Schaltstelle zu dienen, hierbei sollten besonders der Thalamus sowie das Striatum genannt werden.

Zeitgleich scheint der Hippocampus für die motorische Performanz eine wichtige Rolle für die zerebelläre Effizienz zu spielen. Hierbei stellen der inferiore und posteriore Parietallappen, welche sowohl zerebelläre sowie hippocampale Efferenzen empfangen, eine mögliche Integrationsstelle der visuellen und propriozeptiven Informationen dar. Eine funktionelle Verbindung zwischen dem Kleinhirn und Hippocampus wäre somit möglich, da eine visuellräumliche Informationsverarbeitung für das Kleinhirn bedeutsam ist, um eine motorische Adaption zu ermöglichen.

Hier ist jedoch stark zu betonen, dass es sich bei den vorliegenden Analysen um volumetrische Analysen handelt. Mehrere Studien belegen, dass bei einer signifikanten Korrelation der Volumina funktionelle Interaktionen vorliegen könnten, jedoch muss dies in weiterführenden Studien in Form von funktionellen Analysen ebenfalls belegt werden.

Insgesamt ist vom Kleinhirn eine große Adaptionsfähigkeit zu erwarten, da unterschiedliche Lebensstile, Krankheiten und Kompensationsmechanismen des physiologisch alternden zentralen Nervensystems sich im zerebellären Volumen sowie in der motorischen Performanz widerspiegeln. Folgt eine altersbedingte kortikale Atrophie, so wird hier vermutet, dass eine kompensatorische neuronale Verbindung erwartet werden kann. Insgesamt ist ein komplexes und dynamisches Zusammenspiel zwischen Groß- und Kleinhirn zu vermuten, welche eine effiziente bzw. suffiziente motorische Performanz bei zerebro-zerebellären Konnektivitätsminderung ermöglicht. Dabei wird vermutet, dass es kein Start oder einen gerichteten Informationsfluss gibt, sondern dass es sich vielmehr um ein stetiges Abgleichen und Verbessern des Bewegungsplans und der -durchführung handelt – ähnlich wie man es bei der Kleinhirnschleife kennt – mit dem Unterschied, dass wir von einem großen Kreislauf, fast schon eine Verbindung der Kleinhirn- und Basalganglienschleife, ausgehen. Dieses Zusammenspiel kann gegebenenfalls erweitert werden, indem weitere Motorik unspezifische Gehirnareale – wie der Hippocampus – rekrutiert werden könnten.

Und gleichzeitig ist die vorliegende Analyse ein möglicher Ausgangspunkt für weitere Analysen zur potenziellen funktionellen Konnektivität zwischen dem Kleinhirn und dem Hippocampus, zum einen da eine signifikante volumetrische Korrelation für das Bestehen eines funktionellen Zusammenhangs zwischen dem Ncl. dentatus und dem Hippocampus spricht, zum anderen

aufgrund der hohen Anzahl der teilnehmenden ProbandInnen sowie der großen Altersspanne, sodass eher nicht von einem zufälligen Ergebnis ausgegangen werden darf.

Insgesamt konnte die These, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Volumen des Ncl. dentatus und der motorischen Performanz im Gehtest besteht, bestätigt werden. Dabei ist ein direkter Zusammenhang zwischen beiden Parametern eher zweifelhaft. Viel mehr wird von einem komplexen Zusammenspiel von Klein- und Großhirn ausgegangen, welches einen Einfluss auf die motorische Performanz nimmt. Diese Studie sollte im Verlauf komplementiert werden, indem eine funktionelle Konnektivität – besonders zwischen Kleinhirnkernvolumina und dem Hippocampus – untersucht und auch Mediatoranalysen, welche den inferioren und posterioren Parietallappen miteinbeziehen, durchgeführt werden. In weiterführenden Studien sollte zudem die Messung der weißen Substanz beachtet werden.

Resümierend ist zu vermuten, dass das Kleinhirn bezüglich der Motorik keinen starren Ablauf vorweist. Vielmehr ist von einer stetigen Anpassung zwischen Klein- und Großhirn, welche die Motorik verbessert, auszugehen. Hierbei ist zu vermuten, dass eine breitere Ko-Aktivität bzw. funktionelle Konnektivität zu weiteren motorisch sowie kognitiven Arealen eine effiziente motorische Leistung und eine motorische Adaption ermöglichen könnte, sodass eine funktionelle Analyse zur Bestätigung bzw. Widerlegung dieser Annahmen in näherer Zukunft als interessant zu betrachten wäre.

# 5. Literaturverzeichnis

References

- Benninghoff A, Drenckhahn D, editors. Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen.: Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. 16th ed. München: Urban & Schwarzenberg; 2004.
- 2. Pape, H. C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (Eds.). (2018). Physiologie. 2018.
- 3. Peterburs J, Desmond JE. The role of the human cerebellum in performance monitoring. Curr Opin Neurobiol. 2016;40:38–44. doi:10.1016/j.conb.2016.06.011.
- 4. Middleton and Strick. Cerebellar Projections to the Prefrontal Cortex of the Primate. 2001.
- 5. Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. Nat Rev Neurosci. 2018;19:338–50. doi:10.1038/s41583-018-0002-7.
- 6. Wu P-M, Shih H-I, Yu W-H et al. Corpus callosum and cerebellar vermis size in very preterm infants: Relationship to long-term neurodevelopmental outcome. Pediatr Neonatol. 2019;60:178–85. doi:10.1016/j.pedneo.2018.05.012.
- 7. Schmahmann, Jeremy D., et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. Neuroimage. 1999:233–60.
- 8. Brooks JX, Carriot J, Cullen KE. Learning to expect the unexpected: rapid updating in primate cerebellum during voluntary self-motion. Nat Neurosci. 2015;18:1310–7. doi:10.1038/nn.4077.
- 9. Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002:1017–22.
- Julien Doyon, Virginia Penhuneb, Leslie G. Ungerleider. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. 2003;Neuropsychologia:252–62.
- 11. Dimitrova A, Weber J, Redies C et al. MRI atlas of the human cerebellar nuclei. Neuroimage. 2002;17:240–55. doi:10.1006/nimg.2002.1124.
- 12. Tellmann S, Bludau S, Eickhoff S et al. Cytoarchitectonic mapping of the human brain cerebellar nuclei in stereotaxic space and delineation of their co-activation patterns. Front Neuroanat. 2015;9:54. doi:10.3389/fnana.2015.00054.
- Dum RP, Strick PL. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. J Neurophysiol. 2003;89:634–9. doi:10.1152/jn.00626.2002.
- Kim A-Y, Shim J-H, Choi HJ et al. Comparison of volumetric and shape changes of subcortical structures based on 3-dimensional image between obesity and normalweighted subjects using 3.0 T MRI. J Clin Neurosci. 2020;73:280–7. doi:10.1016/j.jocn.2019.12.052.
- 15. Kim SG, Uğurbil K, Strick PL. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science. 1994;265:949–51. doi:10.1126/science.8052851.
- 16. Bernard JA, Peltier SJ, Benson BL et al. Dissociable functional networks of the human dentate nucleus. Cereb Cortex. 2014;24:2151–9. doi:10.1093/cercor/bht065.
- 17. Clower, West, Lynch, and Strick. The Inferior Parietal Lobule Is the Target of Output from the Superior Colliculus, Hippocampus, and Cerebellum. 2001.
- 18. Hashimoto M, Takahara D, Hirata Y et al. Motor and non-motor projections from the cerebellum to rostrocaudally distinct sectors of the dorsal premotor cortex in macaques. Eur J Neurosci. 2010;31:1402–13. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07151.x.
- 19. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? Behav Neurosci. 1986;100:443–54. doi:10.1037//0735-7044.100.4.443.

- 20. Gao JH, Parsons LM, Bower JM et al. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. Science. 1996;272:545–7. doi:10.1126/science.272.5261.545.
- 21. Gallea C, Herath P, Voon V et al. Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. Neuroimage Clin. 2018;17:90–7. doi:10.1016/j.nicl.2017.10.011.
- 22. Belkhiria C, Mssedi E, Habas C et al. Collaboration of Cerebello-Rubral and Cerebello-Striatal Loops in a Motor Preparation Task. Cerebellum. 2019;18:203–11. doi:10.1007/s12311-018-0980-z.
- 23. Hoffstaedter F, Grefkes C, Roski C et al. Age-related decrease of functional connectivity additional to gray matter atrophy in a network for movement initiation. Brain Struct Funct. 2015;220:999–1012. doi:10.1007/s00429-013-0696-2.
- 24. Bernard JA, Peltier SJ, Wiggins JL et al. Disrupted cortico-cerebellar connectivity in older adults. Neuroimage. 2013;83:103–19. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.06.042.
- 25. Strick PL. Activity of ventrolateral thalamic neurons during arm movement. J Neurophysiol. 1976;39:1032–44.
- O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V et al. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. Cereb Cortex. 2010;20:953–65. doi:10.1093/cercor/bhp157.
- 27. Kelly, Roberta M., and Peter L. Strick. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. Journal of Neuroscience. 2003:8432–44.
- 28. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. Trends Cogn Sci (Regul Ed ). 2013;17:241–54. doi:10.1016/j.tics.2013.03.003.
- 29. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J et al. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. Neuroimage. 2009;46:39–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.045.
- 30. Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G et al. Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. Cerebellum. 2017;16:203–29. doi:10.1007/s12311-016-0763-3.
- 31. Schmahmann JD. From movement to thought: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. Hum. Brain Mapp. 1996;4:174–98. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0.
- 32. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A et al. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 2011;106:2322–45. doi:10.1152/jn.00339.2011.
- 33. F. A. Middleton & P. L. Strick. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. 1999.
- 34. Mushiake, H. A. J. I. M. E., & Strick, P. L. Preferential activity of dentate neurons during limb movements guided by vision. J Neurophysiol. 1993;70(6):2660–4.
- 35. Morecraft RJ, Ge J, Stilwell-Morecraft KS et al. New Corticopontine Connections in the Primate Brain: Contralateral Projections From the Arm/Hand Area of the Precentral Motor Region. Front Neuroanat. 2018;12:68. doi:10.3389/fnana.2018.00068.
- 36. Ramnani N. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. Cerebellum. 2012;11:366–83. doi:10.1007/s12311-011-0272-3.
- 37. Akkal D, Dum RP, Strick PL. Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. J Neurosci. 2007;27:10659–73. doi:10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007.
- 38. Ebner TJ, Hewitt AL, Popa LS. What features of limb movements are encoded in the discharge of cerebellar neurons? Cerebellum. 2011;10:683–93. doi:10.1007/s12311-010-0243-0.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., ... & Roland, P. E. Two different areas within the primary motor cortex of man. Nature. 1996;382(6594):805–7.

- 40. Hoover and Strick. The Organization of Cerebellar and Basal Ganglia Outputs to Primary Motor Cortex as Revealed by Retrograde Transneuronal Transport of Herpes Simplex Virus Type 1. 1999.
- 41. Ruan J, Bludau S, Palomero-Gallagher N et al. Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary motor areas. Brain Struct Funct. 2018;223:4169–86. doi:10.1007/s00429-018-1738-6.
- 42. Coffman KA, Dum RP, Strick PL. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:16068–73. doi:10.1073/pnas.1107904108.
- 43. Doya K. What are the computations of the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex? Neural networks. 1999:961–74.
- 44. Middleton and Strick. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. 1996.
- 45. Brunamonti E, Chiricozzi FR, Clausi S et al. Cerebellar damage impairs executive control and monitoring of movement generation. PLoS ONE. 2014;9:e85997. doi:10.1371/journal.pone.0085997.
- 46. Allali G, Montembeault M, Brambati SM et al. Brain Structure Covariance Associated With Gait Control in Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019;74:705–13. doi:10.1093/gerona/gly123.
- 47. Berniker M, Kording K. Estimating the sources of motor errors for adaptation and generalization. Nat Neurosci. 2008;11:1454–61. doi:10.1038/nn.2229.
- 48. Moulton E, Galléa C, Kemlin C et al. Cerebello-Cortical Differences in Effective Connectivity of the Dominant and Non-dominant Hand during a Visuomotor Paradigm of Grip Force Control. Front Hum Neurosci. 2017;11:511. doi:10.3389/fnhum.2017.00511.
- 49. Houk, James C., and Steven P. Wise. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. Cerebral cortex. 1995:95–110.
- 50. Jurcă, MARIA CLAUDIA, et al. Anatomic variants in Dandy-Walker complex. Rom J Morphol Embryol. 2007:1051–5.
- 51. Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. Cerebellar cognitive affective syndrome. In International review of neurobiology. 1997:433–40.
- 52. Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum insights from the clinic. Cerebellum. 2007;6:254–67. doi:10.1080/14734220701490995.
- 53. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. Neurosci Lett. 2019;688:62–75. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.005.
- 54. Hoche F, Guell X, Vangel MG et al. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. Brain. 2018;141:248–70. doi:10.1093/brain/awx317.
- 55. Gao Q, Yu Y, Su X et al. Adaptation of brain functional stream architecture in athletes with fast demands of sensorimotor integration. Hum Brain Mapp. 2019;40:420–31. doi:10.1002/hbm.24382.
- 56. Toniolo S, Serra L, Olivito G et al. Patterns of Cerebellar Gray Matter Atrophy Across Alzheimer's Disease Progression. Front Cell Neurosci. 2018;12:430. doi:10.3389/fncel.2018.00430.
- 57. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. Biol Psychiatry. 2005;58:1–9. doi:10.1016/j.biopsych.2005.03.026.
- 58. M Tucker, A. and Yaakov Stern. Cognitive reserve in aging. 2011.
- 59. Middleton, Frank A., and Peter L. Strick. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. Science. 1994:458–61.
- 60. Bernard JA, Orr JM, Mittal VA. Differential motor and prefrontal cerebello-cortical network development: Evidence from multimodal neuroimaging. Neuroimage. 2016;124:591–601. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.022.

- 61. Diedrichsen J, Zotow E. Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data. PLoS ONE. 2015;10:e0133402. doi:10.1371/journal.pone.0133402.
- 62. Boyer A, Deverdun J, Duffau H et al. Longitudinal Changes in Cerebellar and Thalamic Spontaneous Neuronal Activity After Wide-Awake Surgery of Brain Tumors: a Resting-State fMRI Study. Cerebellum. 2016;15:451–65. doi:10.1007/s12311-015-0709-1.
- 63. Tankus A FI. Visuomotor coordination and motor representation by human temporal lobe neurons. Journal of cognitive neuroscience. 2012;24:600–10.
- 64. Klapp ST, Jagacinski RJ. Gestalt principles in the control of motor action. Psychol Bull. 2011;137:443–62. doi:10.1037/a0022361.
- 65. Bohne P, Schwarz MK, Herlitze S et al. A New Projection From the Deep Cerebellar Nuclei to the Hippocampus via the Ventrolateral and Laterodorsal Thalamus in Mice. Front Neural Circuits. 2019;13:51. doi:10.3389/fncir.2019.00051.
- 66. Christelle Rochefort, Arnaud Arabo, Marion André, Bruno Poucet, Etienne Save, Laure Rondi-Reig. Cerebellum Shapes Hippocampal Spatial Code. Science. 2011;334:385–9. doi:10.1126/science.1210148.
- Iglói K, Doeller CF, Paradis A-L et al. Interaction Between Hippocampus and Cerebellum Crus I in Sequence-Based but not Place-Based Navigation. Cereb Cortex. 2015;25:4146–54. doi:10.1093/cercor/bhu132.
- 68. Onuki Y, van Someren EJW, Zeeuw CI de et al. Hippocampal-cerebellar interaction during spatio-temporal prediction. Cerebral cortex. 2015;25:313–21. doi:10.1093/cercor/bht221.
- 69. Zhou M, Morgner N, Barrera NP et al. Mass spectrometry of intact V-type ATPases reveals bound lipids and the effects of nucleotide binding. Science. 2011;334:380–5. doi:10.1126/science.1210148.
- O'Keefe J, Burgess N, Donnett JG et al. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1998;353:1333–40. doi:10.1098/rstb.1998.0287.
- 71. Pfeiffer BE, Foster DJ. Hippocampal place-cell sequences depict future paths to remembered goals. Nature. 2013;497:74–9. doi:10.1038/nature12112.
- 72. Chen CH, Fremont R, Arteaga-Bracho EE et al. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. Nat Neurosci. 2014;17:1767–75. doi:10.1038/nn.3868.
- 73. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. Neuron. 2008;60:543–54. doi:10.1016/j.neuron.2008.11.005.
- Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB et al. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34:721–33. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.005.
- 75. O. Rascol, U. Sabatini, N. Fabre, C. Brefel, I. Loubinoux, P. Celsis, J. M. Senard, L. Montastruc and F. Chollet. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. Brain: a journal of neurology. 1997;120(1):103–10.
- 76. M. Samuel, A. O. Ceballos-Baumann, J. Blin, T. Uema, H. Boecker, R. E. Passingham and D. J. Brooks. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. 1997.
- 77. Tona F, Giglio L de, Petsas N et al. Role of Cerebellar Dentate Functional Connectivity in Balance Deficits in Patients with Multiple Sclerosis. Radiology. 2018;287:267–75. doi:10.1148/radiol.2017170311.
- 78. Pelzer EA, Melzer C, Timmermann L et al. Basal ganglia and cerebellar interconnectivity within the human thalamus. Brain Struct Funct. 2017;222:381–92. doi:10.1007/s00429-016-1223-z.

- Chalavi S, Adab HZ, Pauwels L et al. Anatomy of Subcortical Structures Predicts Age-Related Differences in Skill Acquisition. Cereb Cortex. 2018;28:459–73. doi:10.1093/cercor/bhw382.
- 80. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. Mov Disord. 2008;23:329-42; quiz 472. doi:10.1002/mds.21720.
- 81. Holtzer R, Epstein N, Mahoney JR et al. Neuroimaging of mobility in aging: a targeted review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69:1375–88. doi:10.1093/gerona/glu052.
- Fischl, B., & Dale, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(20):11050–5.
- 83. Wu Y-T, Shyu K-K, Jao C-W et al. Quantifying cerebellar atrophy in multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C) using three-dimensional gyrification index analysis. Neuroimage. 2012;61:1–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.057.
- 84. Caspers S, Moebus S, Lux S et al. Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. Front Aging Neurosci. 2014;6:149. doi:10.3389/fnagi.2014.00149.
- 85. Isaev NK, Stelmashook EV, Genrikhs EE. Neurogenesis and brain aging. Rev Neurosci. 2019;30:573–80. doi:10.1515/revneuro-2018-0084.
- Sussman D, Leung RC, Chakravarty MM et al. The developing human brain: agerelated changes in cortical, subcortical, and cerebellar anatomy. Brain Behav. 2016;6:e00457. doi:10.1002/brb3.457.
- 87. Bittner N, Jockwitz C, Mühleisen TW et al. Combining lifestyle risks to disentangle brain structure and functional connectivity differences in older adults. Nat Commun. 2019;10:621. doi:10.1038/s41467-019-08500-x.
- 88. Yu T, Meiners LC, Danielsen K et al. Deregulated FGF and homeotic gene expression underlies cerebellar vermis hypoplasia in CHARGE syndrome. Elife. 2013;2:e01305. doi:10.7554/eLife.01305.
- Yu T, Korgaonkar MS, Grieve SM. Gray Matter Atrophy in the Cerebellum-Evidence of Increased Vulnerability of the Crus and Vermis with Advancing Age. Cerebellum. 2017;16:388–97. doi:10.1007/s12311-016-0813-x.
- 90. Roski C, Caspers S, Lux S et al. Activation shift in elderly subjects across functional systems: an fMRI study. Brain Struct Funct. 2014;219:707–18. doi:10.1007/s00429-013-0530-x.
- 91. Seidler R, Erdeniz B, Koppelmans V et al. Associations between age, motor function, and resting state sensorimotor network connectivity in healthy older adults. Neuroimage. 2015;108:47–59. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.023.
- 92. Isaev NK, Stelmashook EV, Stelmashook NN et al. Brain aging and mitochondriatargeted plastoquinone antioxidants of SkQ-type. Biochemistry Mosc. 2013;78:295–300. doi:10.1134/S0006297913030127.
- Fjell AM, Westlye LT, Grydeland H et al. Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. Neurobiol Aging. 2013;34:2239–47. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.006.
- 94. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2013.
- 95. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. Archives of general psychiatry. 1961;4(6):561–71.
- Lemke, Matthias R., et al. Spatiotemporal gait patterns during over ground locomotion in major depression compared with healthy controls. Journal of psychiatric research. 2000:277–83.
- 97. Kraepelin E. Lectures on clinical psychiatry. 1904. New York: NY: Hafner Pub Co; 1968.

- 98. Depping MS, Wolf ND, Vasic N et al. Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;71:97–102. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.06.005.
- 99. Wise T, Radua J, Via E et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. Mol Psychiatry. 2017;22:1455–63. doi:10.1038/mp.2016.72.
- 100. Serra-Blasco M, Radua J, Soriano-Mas C et al. Structural brain correlates in major depression, anxiety disorders and post-traumatic stress disorder: A voxel-based morphometry meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2021;129:269–81. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.002.
- 101. Herrmann MJ, Tesar A-K, Beier J et al. Grey matter alterations in obesity: A metaanalysis of whole-brain studies. Obes Rev. 2019;20:464–71. doi:10.1111/obr.12799.
- 102. Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., & Gur, R. E. Sex Differences in Brain Gray and White Matter in Healthy Young Adults: Correlations with Cognitive Performance. Journal of Neuroscience. 1999;19(10):4065–72.
- 103. Donovan APA, Yu T, Ellegood J et al. Cerebellar Vermis and Midbrain Hypoplasia Upon Conditional Deletion of Chd7 from the Embryonic Mid-Hindbrain Region. Front Neuroanat. 2017;11:86. doi:10.3389/fnana.2017.00086.
- 104. Mascalchi M, Lenge M, Bianchi A et al. Hemicerebellitis can drive handedness shift. Cerebellum Ataxias. 2017;4:14. doi:10.1186/s40673-017-0074-6.
- 105. Alexander-Bloch A, Raznahan A, Bullmore E et al. The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks. J Neurosci. 2013;33:2889–99. doi:10.1523/JNEUROSCI.3554-12.2013.
- 106. Mechelli A, Friston KJ, Frackowiak RS et al. Structural covariance in the human cortex. J Neurosci. 2005;25:8303–10. doi:10.1523/JNEUROSCI.0357-05.2005.
- Erbel R, Eisele L, Moebus S et al. Die Heinz Nixdorf Recall Studie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012;55:809–15. doi:10.1007/s00103-012-1490-7.
- 108. Kowall B, Lehnich A-T, Schramm S et al. Family aggregation of sleep characteristics: Results of the Heinz Nixdorf Recall and the Multi-Generation Study. PLoS ONE. 2021;16:e0252828. doi:10.1371/journal.pone.0252828.
- Haggard P, Cockburn J, Cock J et al. Interference between gait and cognitive tasks in a rehabilitating neurological population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:479–86. doi:10.1136/jnnp.69.4.479.
- 110. Bloem, B. R., Valkenburg, V. V., Slabbekoorn, M., & Willemsen, M. D. The Multiple Tasks Test Development and normal strategies. Gait Posture. 2001;14(3):191–202.
- 111. McAndrew PM, Wilken JM, Dingwell JB. Dynamic stability of human walking in visually and mechanically destabilizing environments. J Biomech. 2011;44:644–9. doi:10.1016/j.jbiomech.2010.11.007.
- 112. McAndrew PM, Dingwell JB, Wilken JM. Walking variability during continuous pseudorandom oscillations of the support surface and visual field. J Biomech. 2010;43:1470–5. doi:10.1016/j.jbiomech.2010.02.003.
- 113. Hak L, Houdijk H, Steenbrink F et al. Speeding up or slowing down?: Gait adaptations to preserve gait stability in response to balance perturbations. Gait Posture. 2012;36:260–4. doi:10.1016/j.gaitpost.2012.03.005.
- 114. Hak L, Houdijk H, Steenbrink F et al. Stepping strategies for regulating gait adaptability and stability. J Biomech. 2013;46:905–11. doi:10.1016/j.jbiomech.2012.12.017.
- 115. Koch G, Bonnì S, Casula EP et al. Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients With Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76:170–8. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3639.

- 116. LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik f
  ür Neurologie: Kapitel zitiert am: 21.12.2022 um 10:48 Uhr, http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Neurologie/de/Patienteninformation/Krankheitsbilder\_\_Untersuchungen\_\_Therapien/ap parativediagnostik/Posturographie.html]. Posturographie.
- 117. Boeer, Johannes, et al. Effects of a sensory-motor exercise program for older adults with osteoarthritis or prosthesis of the hip using measurements made by the Posturomed oscillatory platform. Journal of geriatric physical therapy. 2010:10–5.
- 118. Müller, O., et al. Physikalische charakterisierung des therapiegerätes posturomed als meβgerät–vorstellung eines verfahrens zur quantifizierung des balancevermögens/Physical characterization of the therapeutic device posturomed as a measuring device–presentation of a procedure to characterize balancing ability. Biomed Technik. 2004:56–60.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., ... & Dale, A. M. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. Neuron. 2002;33(3):341–55.
- 120. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. Neuroimage. 2006;31:968–80. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
- 121. Amunts K, Zilles K. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. Neuron. 2015;88:1086–107. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.001.
- 122. Amunts K, Mohlberg H, Bludau S et al. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. Science. 2020;369(6506):988–92.
- 123. Caspers S, Eickhoff SB, Zilles K et al. Microstructural grey matter parcellation and its relevance for connectome analyses. Neuroimage. 2013;80:18–26. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.003.
- 124. Zilles K, Amunts K. Centenary of Brodmann's map--conception and fate. Nat Rev Neurosci. 2010;11:139–45. doi:10.1038/nrn2776.
- 125. Eickhoff SB, Paus T, Caspers S et al. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. Neuroimage. 2007;36:511–21. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.060.
- 126. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J et al. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. Neuroimage. 2009;46:39–46. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.045.
- 127. Fischl, B., et al. Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. 1998.
- 128. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012;62:774–81. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
- 129. Dale, A. M., et al. Cortical Surface-Based Analysis. 1998.
- 130. Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. Neuroimage. 2010;53:1181–96. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.020.
- 131. Reuter M, Fischl B. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. Neuroimage. 2011;57:19–21. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.076.
- 132. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. Neuroimage. 2005;26:839–51. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE Trans Med Imaging. 1998;17:87–97. doi:10.1109/42.668698.
- Schaer M, Cuadra MB, Tamarit L et al. A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. IEEE Trans Med Imaging. 2008;27:161–70. doi:10.1109/TMI.2007.903576.
- 135. Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. Neuroimage. 2006;33:127–38. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.056.

- 136. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. Hum. Brain Mapp. 1999;7:254–66. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:4<254::AID-HBM4>3.0.CO;2-G.
- 137. Ségonne F, Dale AM, Busa E et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. Neuroimage. 2004;22:1060–75. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.032.
- 138. Malik J, Perona P. Preattentive texture discrimination with early vision mechanisms. J Opt Soc Am A. 1990;7:923–32. doi:10.1364/josaa.7.000923.
- 139. Talairach, J., Tournoux, P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 1988:Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- 140. CAT12-Manual. CAT12-Manual. http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf., Stand vom 19.11.2023
- 141. Friston KJ, Holmes AP, Price CJ et al. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. Neuroimage. 1999;10:385–96. doi:10.1006/nimg.1999.0484.
- 142. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage. 2001;14:21–36. doi:10.1006/nimg.2001.0786.
- 143. Diedrichsen Jea. Neural Correlates of Reach Errors.
- 144. Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L et al. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. J Magn Reson Imaging. 2010;31:192–203. doi:10.1002/jmri.22003.
- 145. Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes; 1993, October.
- 146. Luders E, Thompson PM, Narr KL et al. A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. Neuroimage. 2006;29:1224–30. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.049.
- 147. Gaser C, Volz HP, Kiebel S et al. Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations-application to schizophrenia research. Neuroimage. 1999;10:107–13. doi:10.1006/nimg.1999.0458.
- 148. Malone IB, Leung KK, Clegg S et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. Neuroimage. 2015;104:366–72. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.034.
- 149. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. New York, London: The Guilford Press; 2018.
- 150. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. New York: The Guilford Press; 2013.
- Hayes AF, Preacher KJ. Statistical mediation analysis with a multicategorical independent variable. Br J Math Stat Psychol. 2014;67:451–70. doi:10.1111/bmsp.12028.
- 152. Spreng RN, Turner GR. Structural covariance of the default network in healthy and pathological aging. J Neurosci. 2013;33:15226–34. doi:10.1523/JNEUROSCI.2261-13.2013.
- 153. Benjamini, Y., & Hochberg, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. Journal of the Royal statistical society:. 1995:289–300.
- 154. Cohen J. Statistical power analysis. Current directions in psychological science. 1992:98–101.
- 155. AMBOSS GmbH, Name der Illustration: Basalganglien im Frontalschnitt, Kapitel: Großhirn, [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 11.05.2023]
- 156. AMBOSS GmbH, Name der Illustration: Thalamuskerne im Sagittalschnitt, Kapitel: Großhirn, [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 11.05.2023]

- 157. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci. 2008;9:206–21. doi:10.1038/nrn2286.
- 158. Andersen BB, Gundersen HJG, Pakkenberg B. Aging of the human cerebellum: a stereological study. J Comp Neurol. 2003;466:356–65. doi:10.1002/cne.10884.
- 159. Conradsson D, Löfgren N, Nero H et al. The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. Neurorehabil Neural Repair. 2015;29:827–36. doi:10.1177/1545968314567150.
- Robinson C, Apgar C, Shapiro LA. Astrocyte Hypertrophy Contributes to Aberrant Neurogenesis after Traumatic Brain Injury. Neural Plast. 2016;2016:1347987. doi:10.1155/2016/1347987.
- 161. Onen MR, Moore K, Cikla U et al. Hypertrophic Olivary Degeneration: Neurosurgical Perspective and Literature Review. World Neurosurg. 2018;112:e763-e771. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.150.
- 162. Foerch C, Schaller MA, Lapa S et al. Hypertrophic olivary degeneration : Cause of new neurological symptoms after stroke. Nervenarzt. 2019;90:609–15. doi:10.1007/s00115-018-0646-6.
- 163. Goyal M, Versnick E, Tuite P et al. Hypertrophic olivary degeneration: metaanalysis of the temporal evolution of MR findings. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21:1073–7.
- 164. Goto N, Kaneko M. Olivary enlargement: chronological and morphometric analyses. Acta Neuropathol. 1981;54:275–82. doi:10.1007/BF00697000.
- 165. Birbamer G, Buchberger W, Felber S et al. MR appearance of hypertrophic olivary degeneration: temporal relationships. AJNR Am J Neuroradiol. 1992;13:1501–3.
- 166. Verkhratsky A, Ho MS, Zorec R et al. The Concept of Neuroglia. Adv Exp Med Biol. 2019;1175:1–13. doi:10.1007/978-981-13-9913-8\_1.
- 167. Kim YS, Choi J, Yoon B-E. Neuron-Glia Interactions in Neurodevelopmental Disorders. Cells 2020. doi:10.3390/cells9102176.
- 168. Syková E. Glia and volume transmission during physiological and pathological states. J Neural Transm (Vienna). 2005;112:137–47. doi:10.1007/s00702-004-0120-4.
- 169. Araujo APB, Carpi-Santos R, Gomes FCA. The Role of Astrocytes in the Development of the Cerebellum. Cerebellum. 2019;18:1017–35. doi:10.1007/s12311-019-01046-0.
- 170. Gleichman, A. J., & Carmichael, S. T. Glia in neurodegeneration: Drivers of disease or along for the ride? 2020:142.
- 171. Dooves S, Bugiani M, Wisse LE et al. Bergmann glia translocation: a new disease marker for vanishing white matter identifies therapeutic effects of Guanabenz treatment. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018;44:391–403. doi:10.1111/nan.12411.
- 172. Edamakanti CR, Mohan V, Opal P. Reactive Bergmann glia play a central role in spinocerebellar ataxia inflammation via the JNK pathway. J Neuroinflammation. 2023;20:126. doi:10.1186/s12974-023-02801-1.
- 173. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK et al. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. Neuroimage. 2002;17:1394–402. doi:10.1006/nimg.2002.1280.
- 174. Calautti, Cinzia, et al. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. Stroke. 2001:2534–42.
- 175. Hu S, Job M, Jenks SK et al. Imaging the effects of age on proactive control in healthy adults. Brain Imaging Behav. 2019;13:1526–37. doi:10.1007/s11682-019-00103-w.
- 176. Roski C, Caspers S, Langner R et al. Adult age-dependent differences in resting-state connectivity within and between visual-attention and sensorimotor networks. Front Aging Neurosci. 2013;5:67. doi:10.3389/fnagi.2013.00067.
- 177. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. J Int Neuropsychol Soc. 2002;8:448–60.

- 178. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2012;11:1006–12. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- 179. Stern Y, Barnes CA, Grady C et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. Neurobiol Aging. 2019;83:124–9. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022.
- Guzzetti S, Mancini F, Caporali A et al. The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease. Exp Gerontol. 2019;115:79–87. doi:10.1016/j.exger.2018.11.020.
- 181. Di Tella S, Isernia S, Cabinio M et al. Cognitive Reserve proxies can modulate motor and non-motor basal ganglia circuits in early Parkinson's Disease. Brain Imaging Behav 2023. doi:10.1007/s11682-023-00829-8.
- 182. Kotagal V, Bohnen NI, Müller, Martijn L T M et al. Educational attainment and motor burden in Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30:1143–7. doi:10.1002/mds.26272.
- 183. Newman, P. P., & Reza, H. Functional relationships between the hippocampus and the cerebellum: an electrophysiological study of the cat. J Physiol (Lond ). 1978;287(1):405–26.
- Watson, T. C., Obiang, P., Torres-Herraez, A., Watilliaux, A., Coulon, P., Rochefort, C., & Rondi-Reig, L. Anatomical and physiological foundations of cerebello-hippocampal interaction. Elife. 2019;8:e41896. doi:10.7554/eLife.41896.001.
- 185. Bernard JA, Seidler RD, Hassevoort KM et al. Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches. Front Neuroanat. 2012;6:31. doi:10.3389/fnana.2012.00031.
- 186. Albouy G, Sterpenich V, Balteau E et al. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. Neuron. 2008;58:261–72. doi:10.1016/j.neuron.2008.02.008.
- 187. Rémy F, Wenderoth N, Lipkens K et al. Acquisition of a new bimanual coordination pattern modulates the cerebral activations elicited by an intrinsic pattern: an fMRI study. Cortex. 2008;44:482–93. doi:10.1016/j.cortex.2007.07.004.
- 188. Pisella L, Rossetti Y, Michel C et al. Ipsidirectional impairment of prism adaptation after unilateral lesion of anterior cerebellum. Neurology. 2005;65:150–2. doi:10.1212/01.wnl.0000167945.34177.5e.
- 189. Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB. The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition. Trends Cogn Sci (Regul Ed ). 2017;21:313–32. doi:10.1016/j.tics.2017.02.005.
- 190. Prevosto V, Graf W, Ugolini G. Cerebellar inputs to intraparietal cortex areas LIP and MIP: functional frameworks for adaptive control of eye movements, reaching, and arm/eye/head movement coordination. Cereb Cortex. 2010;20:214–28. doi:10.1093/cercor/bhp091.
- 191. Malm J, Kristensen B, Karlsson T et al. Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts. Neurology. 1998;51:433–40. doi:10.1212/wnl.51.2.433.
- 192. Maschke M, Weber J, Dimitrova A et al. Age-related changes of the dentate nuclei in normal adults as revealed by 3D fast low angle shot (FLASH) echo sequence magnetic resonance imaging. J Neurol. 2004;251:740–6. doi:10.1007/s00415-004-0420-5.
- 193. Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M et al. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. Neuroimage. 2011;54:1786–94. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.035.

# Danksagung

Meine Promotionsarbeit erfolgreich abgeschlossen zu haben, habe ich letztlich einer Reihe von Menschen zu verdanken, welche mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

An dieser Stelle bedanke ich mich an Frau Prof. Dr. Dr. Caspers, welche sich beim Präsentieren des Grundgedankens der vorliegenden Dissertation sich offen zeigte und mir das Promotionsvorhaben ermöglichte. Besonderer Dank gilt auch Frau PD Dr. Minnerop, welche mir stets durch Denkanstöße meinen Blick auf die Thematik erweiterte. Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. Bittner für ihr offenes Ohr und ihre motivierenden Worte. Ein großes Dankeschön gilt dem gesamten Team der 1000BRAINS-Studie, welches die Datenerhebung und Forschungsarbeit überhaupt ermöglicht hat.

Ein unsagbares Dankeschön möchte ich meinen Eltern aussprechen – Vielen Dank für Eure Geduld und Danke für Eure stets motivierenden Worte. Vielen Dank auch meiner Schwester – für Deine ruhige Art Dir meine Problemchen anzuhören.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Freunden, welche mir stets in zwar kurzweiligen, aber doch manchmal verzweifelten Momenten zuhörten und mich motivierten.