

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen,
Abteilung Kognitive Neurologie, Sektion Neuropsychologie

**In-vivo-Konnektivität der menschlichen Colliculi
superiores gemessen mit Resting-State fMRT**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bender, Friedemann

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

2. Berichterstatter Professor Dr. U. Klose

Tag der Disputation: 26.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	03
<hr/>	
Einführung	05
<hr/>	
1.1 Anatomie und Funktion der Colliculi superiores	06
1.1.1 Neuronale Verbindungen der Colliculi superiores	08
1.1.2 Funktionelle Eigenschaften der Colliculi superiores	12
1.1.3 Klinische Störungen nach Schädigung der Colliculi superiores	14
1.2 Vorgehensweise und Hypothese	15
1.3 Theorie der MRT und rs-fMRT	16
1.3.1 Grundprinzipien der Funktionsweise der Magnetresonanztomographie	16
1.3.2 Funktionelle Bildgebung mittels MRT	20
1.3.3 Besonderheiten der funktionellen Hirnstamm-MRT	26
1.3.4. Datenvorverarbeitung	28
Methoden	35
<hr/>	
2.1 Probanden	35
2.2 Experimentelles Design	36
2.3 Datenerhebung	38
2.4 Datenanalyse	38
2.4.1 Vorverarbeitung	38
2.4.2 Berechnung und Auswertung der funktionellen Konnektivität	41
2.4.3. Gruppenanalyse	45
Ergebnisse	47
<hr/>	
3.1 Korrelationen mit PCC-Seed	47
3.2 Unterschiede zwischen den Konditionen EC und EO	51
3.3 Korrelationsmuster der siSC	54
3.4 Einfluss des Faktors Seed-Positionierung	64

Diskussion und Schlussfolgerungen	69
4.1 Diskussion der Ergebnisse	69
4.1.1 Validität der Vorverarbeitungsmethodik	69
4.1.2 Systematische Unterschiede der Konditionen EC und EO	70
4.1.3 Korrelationen der siSC	71
4.1.4 Einfluss der Seed-Positionierung	73
4.2 Zukünftige Aussichten	74
4.2.1 Veränderung der Messtechnik	74
4.2.2 Verbesserung der Vorverarbeitung	75
4.3 Schlussfolgerungen	77
Zusammenfassung	79
Literaturverzeichnis	81
Erklärung zum Eigenanteil	86

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
BA:	Brodmann-Areal
DMN:	Default Mode Network
dMPFC:	dorsaler medialer präfrontaler Kortex
dSC:	tiefe Schichten des superioren Colliculus
EC:	Augen geschlossen
EO:	Augen offen
ERC:	entorhinaler Kortex
FC:	funktionelle Konnektivität
FEF:	frontales Augenfeld
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE:	korrigiert für multiple Vergleiche (family wise error)
HF:	Formatio hippocampi
IOR:	Inhibition of Return
IPS:	intraparietaler Sulcus
iSC:	intermediäre Schichten des superioren Colliculus
k:	minimale Clustergröße
Kap.:	Kapitel
LIP:	lateral intraparietaler Kortex
LTC:	lateral temporaler Kortex
MNI:	Montreal Neurological Institute
MPFC:	Medialer präfrontaler Kortex
MR:	Magnetresonanz
MRT:	Magnetresonanztomographie
MT:	Gyrus temporalis medius
n:	Größe der Stichprobe
NGL:	Nucleus geniculatus laterale
p:	p-Wert
PCC:	Gyrus cinguli pars posteriores/Precuneus
PEF:	parietales Augenfeld

PH:	parahippocampaler Kortex
pIPS:	posteriorer intraparietaler Kortex
ROI:	Region of interest (auch Seed)
Rsp:	retrospinaler Kortex
rs-fMRT:	Resting-State fMRT
SAI:	Stratum album intermediale (des superioren Colliculus)
SAP:	Stratum album profundum (des superioren Colliculus)
SC:	superiorer Colliculus
SD:	Standartabweichung
SEF:	supplementäres Augenfeld
SGI:	Stratum griseum intermediale (des superioren Colliculus)
SGP:	Stratum griseum profundum (des superioren Colliculus)
SGS:	Stratum griseum superficiale (des superioren Colliculus)
siSC:	superfizielle und intermediäre Schichten des superioren Colliculus
SO:	Stratum opticum (des superioren Colliculus)
sSC:	superfizielle Schichten des superioren Colliculus
SZ:	Stratum zonale (des superioren Colliculus)
t:	t-Wert
Tab.:	Tabelle
unc.:	nicht korrigiert für multiple Vergleiche
vMPFC:	ventraler medialer präfrontaler Kortex
V1:	primär visueller Kortex
V2:	sekundär visueller Kortex
V3:	tertiär visueller Kortex
zFC-Karte:	z-transformierte funktionelle Konnektivitäts-Karte

Einführung

Diese Arbeit widmet sich der Untersuchung von funktionellen Verbindungen, also der funktionellen Konnektivität, der Colliculi superiores (SC) im menschlichen Gehirn. Eine Struktur, deren direkte neuronale Verbindungen in verschiedenen Tiermodellen ausführlich untersucht wurden und in diesen vornehmlich visuelle, okulomotorische, motorische, Aufmerksamkeits-bezogene und multisensorische Afferenzen und Efferenzen aufweist. Die Konnektivität der SC im menschlichen Gehirn ist jedoch praktisch gänzlich unbekannt.

Dies liegt vor allem daran, dass die Konnektivität einer Hirnregion in Tiermodellen mit invasiven neurophysiologischen Methoden bestimmt werden kann, wie zum Beispiel der Injektion von Tracer-Substanzen, die sich entweder retrograd oder anterograd über Axone in direkt verbundenen Arealen anreichern. Postmortal kann daraufhin eine Gewebeanalyse des Gehirns Aufschluss über Verbindungen geben (Hermeijer et al., 2011, Kapitel 6.5). Diese Methode ist aber, genauso wie die direkte elektrophysiologische Untersuchung von Hirnarealen, im Menschen nicht durchführbar. Wie weit sich die Erkenntnisse aus Tiermodellen auf den Menschen übertragen lassen, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten und so können nur Untersuchungen im Menschen selbst weitere Aufklärung bringen.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass die SC in letzter Zeit in physiologische Modelle von Bewegungsstörungen integriert wurden (Holmes et al., 2012) und somit rückt die wirkliche Situation im menschlichen Gehirn weiter in das Interessenfeld für klinische Applikationen wie zum Beispiel der tiefen Hirnstimulation.

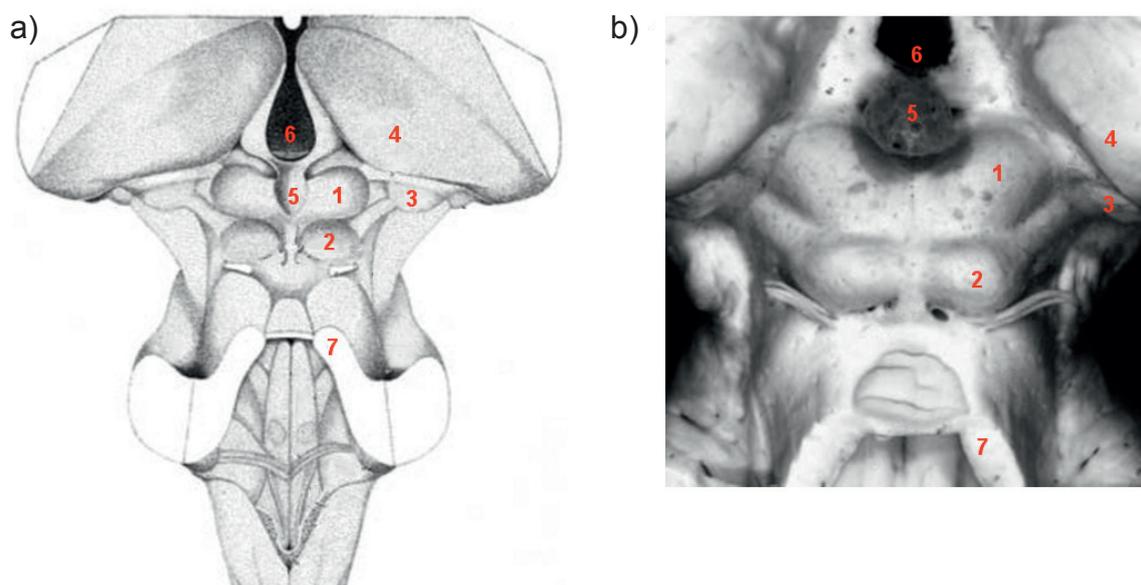
Eine Methode, um im menschlichen Gehirn in-vivo Konnektivitäten zu untersuchen, ist die sogenannte funktionelle Resting-State Magnetresonanztomographie (rs-fMRT), mit deren Hilfe über die temporale Korrelation von Hirnaktivität in verschiedenen Arealen auf deren funktionelle Konnektivität rückgeschlossen wird. Diese Methode ist nicht invasiv und ermöglicht so die Anwendung im Menschen. Dabei wird die rs-fMRT bisher allerdings vor allem für die Untersuchung kortikaler Hirnregionen angewandt, kaum aber für kleine Hirnstamm-Strukturen wie den SC, da die Auswertung der rs-fMRT aufgrund besonderer Bedingungen in diesen Regionen immer noch eine große Herausforderung darstellt.

Da mit immer mehr Studien die Erkenntnisse über die Funktionalität der SC im Menschen wachsen, ist der nächste logische Schritt bei der Erforschung der SC der, ihre Konnektivität im Menschen mittels rs-fMRT zu untersuchen. In dieser Arbeit sollen in einem ersten Schritt die in Tiermodellen ausführlich beschriebenen Verbindungen zwischen kortikalen visuellen Arealen und dem SC exploriert werden. So kann die bisher in diesem Kontext nicht eingesetzte Technologie an gut etablierten Modellen validiert werden.

Dazu wird im Folgenden des Einleitungsteils zuerst auf die Anatomie und Funktion der Colliculi superiores eingegangen, gefolgt von einem Überblick über die allgemeine Vorgehensweise und der Hypothese der Studie. Weitergehend wird die benötigte Theorie zur MRT und rs-fMRT ausgeführt, welche zum Verständnis der Studie erforderlich ist.

1.1 Anatomie und Funktion der Colliculi superiores

Die Colliculi superiores zeichnen sich als kleine Erhebungen am dorsalen Mesencephalon ab und werden funktionell mit multisensorischen, visuellen und motorischen Netzwerken in Verbindung gebracht. In diesem Kapitel sollen sowohl die Anatomie, als auch die funktionellen Erkenntnisse über diese Struktur genauer beschrieben werden.



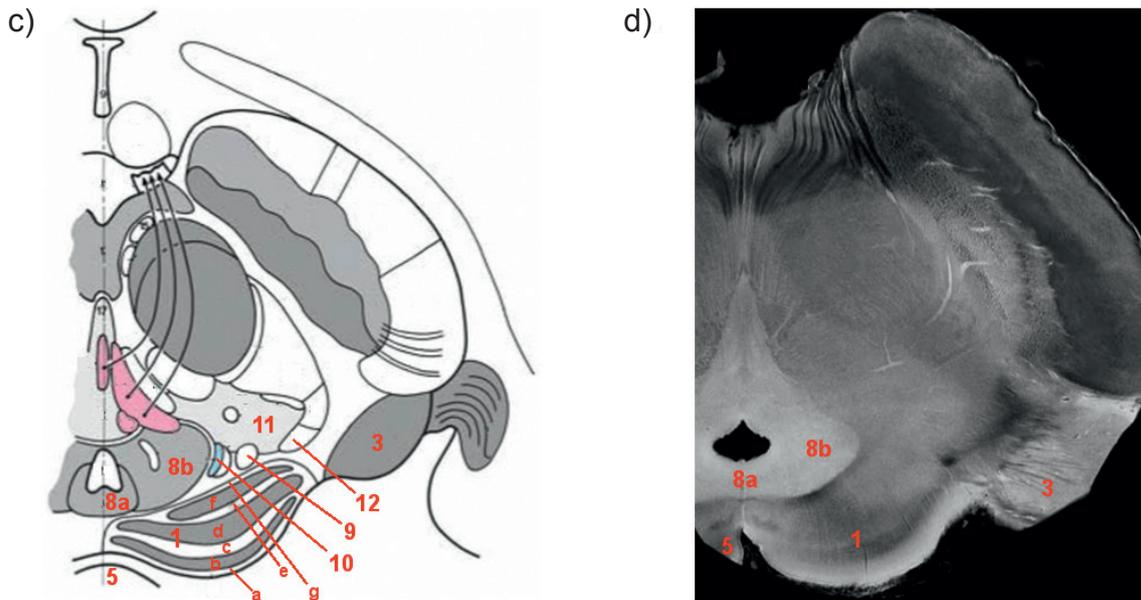


Abbildung 1.1: Anatomische Darstellung des Hirnstamms. Obere Reihe: Schematische Aufsicht (a) und anatomisches Präparat (b) des Hirnstamms mit Sicht von dorsal nach Entfernung des Klein- und Großhirns. Untere Reihe: Schematische Darstellung (c) und anatomisches Präparat (d) einer transversalen Schicht auf Höhe der SC (abgewandelt aus Naidich et al., 2009, Abbildungen 1.5A, 1.5C, 2.20A und 9.16A auf den Seiten 12, 13, 88 und 466).

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1: Colliculus superior | 5: Glandula pinealis |
| a: Stratum zonale, | 6: Ventriculus tertius cerebri |
| b: Stratum griseum superficiale, | 7: Pedunculus cerebellaris superior |
| c: Stratum opticum, | 8a: Substantia grisea periaquaeductalis |
| d: Stratum griseum intermediale, | pars dorsale |
| e: Stratum album intermediale, | 8b: Substantia grisea periaquaeductalis |
| f: Stratum griseum profundum, | pars laterale |
| g: Stratum album profundum | 9: Tractus tectospinalis |
| 2: Colliculus inferior | 10: Nucleus mesencephalicus nervi trigemini |
| 3: Corpus geniculatum mediale | 11: Formatio reticularis |
| 4: Pulvinar | 12: Lemniscus lateralis |

Die beiden Colliculi superiores bilden zusammen mit den Colliculi inferiores die Lamina quadrigemina, welche sich auf dem Tectum mesencephali an der posterioren Oberfläche des Mittelhirns befindet. Da sie eine oberflächliche Auswölbung darstellen sind die SC bis auf ventral von Liquor cerebrospinalis umgeben. Nach ventral grenzen sie an die Substantia grisea periaquaeductalis, den apikalen Anteil des Nucleus mesencephalicus nervi trigemini, den Tractus tectospinalis, den Lemniscus lateralis und Fasern der Formatio reticularis. Rostrolateral schließt sich das Corpus geniculatum mediale an (Zur Übersicht siehe Abb. 1.1).

Strukturell werden die SC in sieben Schichten unterteilt (siehe ebenfalls Abb. 1.1). Davon werden die drei oberflächlichen Schichten allgemein als visuell assoziierter Anteil des SC bezeichnet (sSC) und die tiefer liegenden intermediären

(iSC) und tiefen Schichten (dSC) als motorische Komponente mit motorischen und sensorischen Einflüssen. Informationen über direkte Faserverbindungen der SC mit dem restlichen zentralen Nervensystem sind, wie bereits erwähnt, praktisch ausschließlich aus Tierversuchen bekannt. Wie weit diese auf den Menschen übertragbar sind, ist nicht klar, auch nicht für Erkenntnisse aus Versuchen mit nicht-menschlichen Primaten, auf deren bekannte Konnektivität, aus Gründen der evolutionären Nähe zum Menschen, an dieser Stelle vorrangig eingegangen werden soll.

Die SC kommunizieren mit einer Reihe zerebraler Regionen die zur Fokussierung von Objekten und Gefahren benötigt werden, wie im Verlauf dieses Kapitels noch genauer beschrieben wird. So werden die SC mit Informationen aus der Retina, somatosensorischen und auditiven Arealen versorgt. Weitergehend kommunizieren sie in diesem Zusammenhang mit Gebiete, die für Kopfbewegungen und Blickwendung benötigt werden, wie zum Beispiel das frontale Augenfeld. Zusätzlich wird den SC aufgrund von Konnektivitäten mit, unter anderem, den Basalganglien eine Rolle bei der Selektion der wichtigsten visuellen Reize zugeordnet, auf welche Blick und Kopf ausgerichtet werden sollen (Redgrave et al., 2010). Auch bei der versteckten Steuerung von Aufmerksamkeit auf einen Bereich im lateralen Gesichtsfeld spielen die SC eine wichtige Rolle (May, 2006; Ingashchenkova et al., 2003) und werden auch mit Bewegungen der oberen Extremitäten in Verbindung gebracht (Linzenbold et Himmelbach, 2012; Holmes et al., 2012; Philipp et Hoffman, 2014).

1.1.1 Neuronale Verbindungen der Colliculi superiores

1.1.1.1 Neuronale Verbindungen der oberflächlichen Schichten

Die drei oberflächlichen visuell assoziierten Schichten Stratum zonale (SZ), Stratum griseum superficiale (SGS) und Stratum opticum (SO) weisen in Makaken Afferenzen von Neuronen aus striären und extrastriären Arealen des Okzipitallappens (V1, V2, V3) und des angrenzenden posterioren mittleren Temporallappens (MT) auf (Lock et al, 2003). Fries (1984) berichtete neben visuell afferenten Projektionen auch von Afferenzen aus dem Frontalen Augenfeld (FEF) und aus angrenzenden Anteilen des prämotorischen Kortex. Dabei scheinen Projektionen des visuellen Kortex zu den SC nicht rein auf die oberflächlichen Schichten

begrenzt zu sein. Auch die tieferen Schichten erhalten visuelle Informationen aus kortikalen Regionen, wobei Afferenzen aus dem striären Kortex rein auf die drei oberflächlichsten Schichten beschränkt zu sein scheinen (Lui et al., 1995). Zusätzlich zu den visuellen kortikotektalen Projektionen erhalten die sSC auch Informationen von direkten retinotektalen Axonen (Makaken: Pollack et Hickey, 1979). Die afferente visuelle Information ist dabei retinotop über die SC organisiert. Dabei projiziert jeweils die visuelle Information aus einem Gesichtsfeld in den kontralateralen SC, wobei das zentrale Gesichtsfeld rostral und das periphere Gesichtsfeld kaudal in den SC repräsentiert ist. Das untere Gesichtsfeld ist dabei generell lateral und das obere Gesichtsfeld medial organisiert (siehe Abb. 1.2). Zudem sind die das zentrale Gesichtsfeld abbildenden Neurone im Vergleich zu den Neuronen, welche das periphere Gesichtsfeld abbilden, proportional überrepräsentiert (Makaken: Cynader et Berman, 1972).

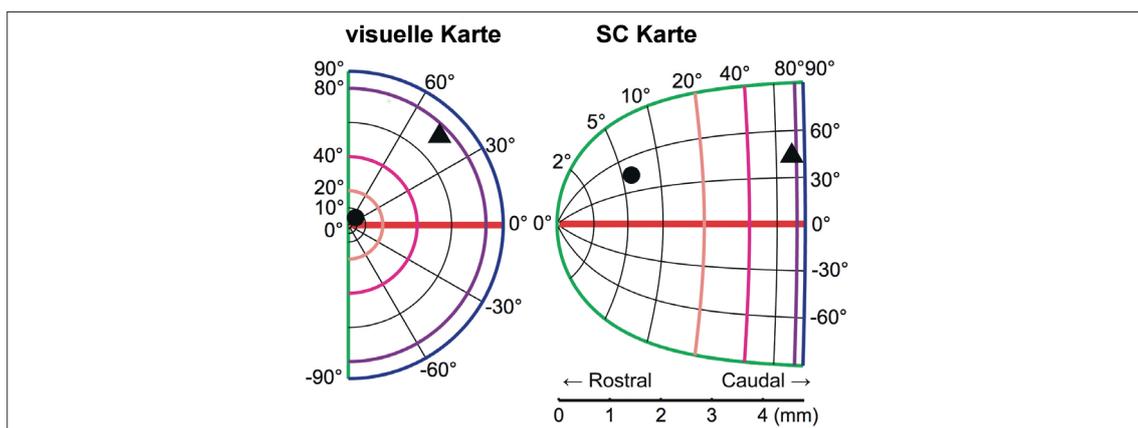


Abbildung 1.2: Retinotopische Organisation der Information eines Hemi-Gesichtsfeldes auf den kontralateralen SC (abgewandelt aus Nakahara et al., 2006).

Ebenfalls mit den oberflächlichen Schichten des SC verbunden ist der visuelle Anteil des Thalamus. So finden sich reziproke Verbindungen zum Corpus geniculatum laterale und dem Pulvinar (May, 2006).

1.1.1.2 Neuronale Verbindungen der tieferen iSC und dSC

Die vier tieferen Schichten Stratum griseum intermediale (SGI), Stratum album intermediale (SAI), Stratum griseum profundum (SGP) und Stratum album profundum (SAP) sind wie bereits beschrieben weniger spezialisiert und multimodal sensibel und motorisch organisiert. Allgemein werden sie primär als motorische Komponente der SC beschrieben.

Somatosensorisch:

Somatosensorische Informationen erreichen diese Schichten hauptsächlich kontralateral über spinotektale, kortikotektale und trigeminotektale Bahnen. Neurone aus dem Rückenmark projizieren in die SGI und SGP und erscheinen somatotop organisiert (Makaken: Wiberg et al., 1987). Der Kopf-Hals-Bereich wird somatosensorisch durch Afferenzen aus den sensorischen Kernen der Nervi trigemini (Nuclei principalis et spinalis nervi trigemini) in den SGI und SGP repräsentiert (May, 2006 ; Wiberg et al., 1987) und somatosensorische Afferenzen aus kortikalen Regionen entstammen im Makaken dem sekundären sensiblen Kortex (Fries, 1984).

Auditiv und vestibulär:

Auditive Informationen werden in den tieferen Schichten der SC räumlich, anstatt tonotop wie im restlichen Gehirn, abgebildet (Gaese et Johnen, 2000) und haben im Makaken ihren Ursprung im primären auditorischen Kortex und umgebenden auditorischen Arealen (Fries, 1984).

Ebenfalls kortikotektal projizieren Neurone aus den vestibulär assoziierten Anteilen der dorsalen Insula in die tieferliegenden Schichten der SC in Makaken (Fries, 1984).

Motorisch:

Motorische Afferenzen zu den tieferen Schichten der SC sind im Makaken aus den Finger-Hand-Arm-Hals-assoziierten Arealen des primär motorischen Kortex und prämotorischen Kortex bekannt (Fries, 1984; Borra et al., 2014).

Es gibt zwei absteigende Verbindungen der SC in Affen, denen die Funktion einer kollikulären Kontrolle von Kopfbewegungen zugesprochen wird. Dies sind zum einen direkte Projektionen der SGI zum kontralateralen zervikalen Halsmark und zum anderen Projektionen zur kontralateralen medullären Formatio reticularis (May, 2006).

Weitere motorische Verbindungen zeigen sich mit dem Kleinhirn, den Basalganglien und der Zona incerta. Zum Kleinhirn projizieren Neurone aus dem SGI hauptsächlich kontralateral über den Nucleus pontis dorsolateralis in den Paraflocculus dorsalis, Vermis (Lobulus VII) und Crus II. Zusätzlich erhält auch der Nucleus olivaris inferior über den Tractus tectospinalis Informationen aus dem kontralateralen SC. Afferenzen des Kleinhirns zu den SC entstammen aus den

Nuclei fastigii, dentatus und interpositus posterior, welche ebenfalls vornehmlich kontralateral in die SGI projizieren (May, 2006). Mit den Basalganglien gibt es Verbindungen über die Substantia nigra pars reticularis, welche hauptsächlich in die ipsilateralen aber auch kontralateralen SC projiziert. Diese Projektionen enden vornehmlich im SGI aber auch in allen anderen Schichten (May, 2006). Zur Zona incerta besteht eine reziproke Verbindung mit den jeweils ipsilateralen SGI und SGP (May, 2006).

Verbindungen zu okulomotorischen Arealen zeigen die SC zum einen mit den frontalen und parietalen Augenfeldern und sämtlichen Sakkaden-assoziierten Kernregionen im Mittelhirn.

Die mit horizontalen Sakkaden assoziierten Regionen paramediane pontine und zentrale mesencephalische Formatio reticularis und Nucleus prepositus hypoglossi zeigen reziproke, bilaterale Verbindungen mit den SGI und teils auch SGP. Die mit vertikalen Sakkaden assoziierten Regionen rostraler Nucleus interstitialis fasciculi longitudinalis, Nucleus commissurae posterioris und Nucleus interstitialis Cajal weisen ebenfalls Afferenzen aus den SGI und SGP auf, wobei die beiden Erstgenannten auch Rückprojektionen zu den SC zeigen (May, 2006).

Zu den Augenfeldern zählen in Affen das parietale Augenfeld (PEF) in Brodman-Areal (BA) 7A und lateralem intraparietalem Kortex (LIP), das frontale Augenfeld (FEF) in BA 8 und das supplementäre Augenfeld (SEF) medial des FEF im frontalen Kortex. Alle drei Augenfelder sind mit den SC verbunden. Dabei projizieren Neurone aus dem PEF in die SGI, sakkadenassoziierte Neurone aus dem FEF auf die ipsilateralen SGI und SGP und das SEF zeigt Verbindungen zum ipsilateralen SGI (*Macaca fascicularis*), beziehungsweise zusätzlich mit den bilateralen SGS (*Macaca nemestrina*, May, 2006).

1.1.1.3 Interstrukturelle Neuronale Verbindungen der SC

Interstrukturell zeigen sich intra- und interlaminäre Verbindungen innerhalb jedes SC und tektotektale Verbindungen zwischen dem rechten und linken SC, die vor allem eine kommissurale inhibitorische Funktion zu haben scheinen (May, 2006; Pierrot-Deseilligny et al., 1991).

1.1.1.4 Unspezifische Neuronale Verbindungen der SC

Zusätzlich zu den bereits genannten Verbindungen finden sich Projektionen von unspezifischen noradrenergen, cholinergen und serotonergen Regionen zu den SC. Dabei gibt es noradrenerge Verbindungen zwischen Locus coeruleus und sSC (SGS), cholinerge Projektionen der Nuclei parabrachialis auf die sSC (SGS) und iSC (SGI) und serotonerge Neurone, die auf die sSC (SGS) projizieren (May, 2006).

1.1.2 Funktionelle Eigenschaften der Colliculi superiores

Obwohl man praktisch keine Erkenntnisse über die genauen anatomischen Verbindungen der SC im Menschen hat, gibt es einige Studien welche die Funktion der SC im Menschen beschreiben. Deren Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Befunden aus Untersuchungen der SC im nicht-menschlichen Primaten. So ist bekannt, dass die SC eine wichtige Rolle bei der Durchführung von sakkadischen Augenbewegungen innehaben (Sparks, 2002), was sich auch in funktionellen MRT (fMRT)-Experimenten im Menschen zeigt (Himmelbach et al., 2007; Linzenbold et Himmelbach, 2012). Eine andere, mit Menschen durchgeführte, fMRT-Studie von Krebs et al. (2010) zeigte, dass mit der Sakkaden-assoziierten Aktivität in den SC gleichzeitig erhöhte Aktivität im visuellen Kortex, FEF und intraparietalem Sulcus (IPS) einhergeht, dessen posteriorer Anteil als menschliches Korrelat des PEF/LIP in Affen angesehen wird (im Weiteren als pIPS beschrieben, Pierrot-Deseilligny et al., 2004).

Ebenfalls sind die SC an der Steuerung von visueller Aufmerksamkeit beteiligt (Makaken: Ignashchenkova et al., 2004) und spielen eine Rolle bei der Selektion visueller Reize, bei der entschieden wird, welcher von mehreren gleichzeitigen Stimuli fixiert werden soll (Affen: Horwitz et Newsome, 1999; Port et Wurtz, 2009). Neben Augenbewegungen können auch Kopfbewegungen durch direkte elektrische Stimulation im SC von Makaken provoziert werden (Freedman et al., 1996) und zielgerichtete Streckbewegungen der oberen Extremitäten gehen mit erhöhter Aktivität bestimmter Neurone im SC einher, was bei Makaken mittels direkter elektrischer Ableitung (Werner, 1993) gezeigt wurde. Diese Beobachtungen wurden im Menschen mittels fMRT-Untersuchungen bestätigt, es zeigten sich Signalerhöhungen in den menschlichen SC bei der Ausführung von

Streckbewegungen der oberen Extremitäten (Linzenbold und Himmelbach, 2012). Ein Experiment von Werner et al. (1997) verdeutlicht die Annahme, dass im SC eine funktionelle Gliederung in oberflächliche intermediäre und tiefere funktionelle Kompartimente herrscht. Die elektrophysiologische Ableitung in Makaken zeigte, dass der maximale Anteil an visuell, Sakkaden und mit Armbewegungen assoziierten Neuronen in dieser Reihenfolge mit zunehmender Tiefe im SC organisiert sind (siehe Abb. 1.3).

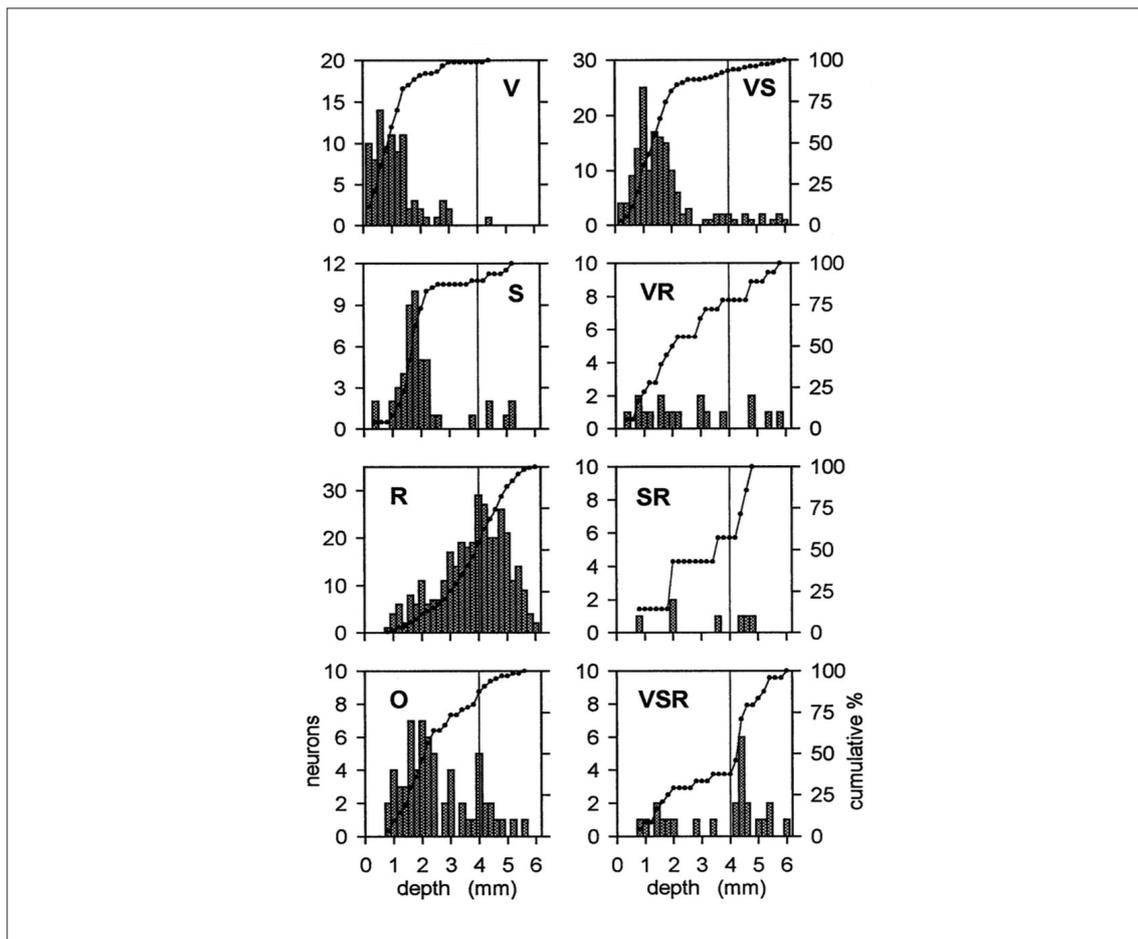


Abbildung 1.3: Anzahl visuell (V), Sakkaden (S) und mit Armbewegungen (R) assoziierter Neurone im SC, im Bezug zur Tiefe (VS: visuell-Sakkaden assoziiert; VR: visuell-Armbewegung assoziiert; VSR: visuell-Sakkaden-Armbewegung assoziiert; O: andere Neurone). Mit verbundenen schwarzen Punkten ist der kumulative Prozentwert der Neurone dargestellt (aus Werner et al., 1997).

Auch im Menschen scheint diese Aufteilung in funktionelle Kompartimente vorhanden zu sein, wie Linzenbold und Himmelbach (2012) mittels fMRT zeigen konnten. In ihrem Experiment zeigten sich Sakkaden-assoziierte Aktivität in den oberflächlichen und intermediären Regionen der SC, wobei zielgerichtete Streckbewegungen der Arme mit Aktivität in den tieferen Regionen der SC einhergingen.

1.1.3 Klinische Störungen nach Schädigung der Colliculi superiores

Es sind nur wenige Berichte von klinischen Störungen bei Menschen infolge einer im wesentlichen isolierten Schädigung der SC bekannt (Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Sapir et al., 1999; Sereno et al., 2006). Alle Patienten zeigten eine mehr oder weniger isolierte Läsion der SC, mit Beeinträchtigung von Sakkaden und gestörter Aufmerksamkeitslenkung. Ein Patient mit Läsion im rechten SC (und Colliculus inferior, möglicherweise in den rechten Pedunculus cerebelli superior reichend) zeigte eine vergrößerte Latenz und Beeinträchtigung der Präzision bei linksgerichteten, willkürlichen Sakkaden (Pierrot-Deseilligny et al., 1991). Weiterhin zeigte dieser Patient eine Störung der Inhibition reflektorischer Sakkaden in beide Richtungen, jedoch vor allem nach rechts. Dies kann als Hinweis auf eine gestörte Inhibition des gesunden, linken SC durch den geschädigten, rechten SC gewertet werden. Sapir und Kollegen berichteten 1999 über einen Patienten mit isolierter Läsion im rechten SC (mit geringfügiger Ausbreitung in das angrenzende dorsale Mesenzephalon). Der Patient zeigte einen Ausfall des als Inhibition of Return (IOR) bezeichneten Mechanismus, der das Fokussieren bereits betrachteter Areale im Gesichtsfeld unterdrückt, was die Lenkung der Aufmerksamkeit auf noch nicht betrachtete Bereiche begünstigt. Im beschriebenen Fall zeigte sich ein Ausfall der IOR nur bei im linken Gesichtsfeld präsentierten Stimuli (auf den geschädigten rechten SC projizierendes Hemifeld), wobei im rechten Gesichtsfeld präsentierten Stimuli eine normale IOR auslösten. Konkordant zu diesen Ergebnissen beschrieben Sereno et al. (2006) einen Patienten mit bilateraler Läsion der SC. Dieser wies Störung von vor allem reflektorischen rechts- und linksgerichteten Sakkaden, sowie, eines Ausfalls der IOR in beide Richtungen auf. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die SC durch Holmes und Kollegen (2012) in ein physiologisches Modell von Bewegungsstörungen einbezogen wurden. In Primaten konnte gezeigt werden, dass zervikale Dystonie, ausgelöst durch Injektion von GABA-Agonisten in die Substantia nigra pars reticularis, durch eine Inhibition der SC (Injektion desselben GABA-Agonisten) deutlich gemindert werden konnte. Durch diese Ergebnisse rücken die SC in den Fokus als mögliches Ziel eines therapeutischen Ansatzes zervikaler Dystonien mittels tiefer Hirnstimulation.

1.2 Vorgehensweise und Hypothese

Das reine Wissen über Prozesse, in denen die SC involviert sind, lässt nun allerdings nicht ausreichend genug auf die funktionelle Konnektivität dieser Struktur rückschließen, was im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch ausführlicher erläutert wird (siehe Kap. 1.3.2.2). Genauere Erkenntnisse über die funktionelle Konnektivität der SC sind allerdings ein nächster wichtiger Schritt bei der Erforschung des menschlichen SC, dessen funktionelle Eigenschaften durch immer mehr im Menschen durchgeführte Studien immer deutlicher werden, ohne dass seine neuronalen Verknüpfungen im Menschen bekannt sind. Wie bereits eingangs erwähnt und im nächsten Kapitel weiter ausgeführt, stellt die rs-fMRT ein weiteres Paradigma dar, um die funktionelle Konnektivität der SC besser zu untersuchen. Bisher wurden aber aufgrund verschiedener, hirnstammspezifischer Schwierigkeiten und Problemstellungen (siehe Kapitel 1.3.3) noch keine rs-fMRT-Untersuchungen einer so kleinen und oberflächlichen Hirnstammstruktur wie den SC publiziert.

Um einschätzen zu können, ob die mittels der rs-fMRT gemessenen Korrelationen ein plausibles Muster aufweisen, ist es wichtig, zu erwartende Korrelationsmuster vorab zu definieren. Erkenntnisse aus Tiermodellen sind dazu wichtig, allerdings ist nicht abzuschätzen, inwieweit diese auf den Menschen übertragbar sind. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, Kenntnisse aus Studien mit menschlichen Subjekten anzuwenden, auch wenn es in diesem Feld fast nur rein funktionelle Erkenntnisse gibt.

Da die visuellen und Sakkaden-assoziierten Funktionen des menschlichen sSC und iSC in Studien wesentlich ausführlicher beschrieben sind als die Funktionen der dSC, wird die Testung der rs-fMRT als Methodik zu Bestimmung der Konnektivität im menschlichen SC in dieser Studie mit den oberflächlichen und intermediären Schichten der SC (im Weiteren als siSC beschrieben) durchgeführt. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse stellt sich damit die Frage, ob Korrelationen der siSC mit visuellen und Sakkaden-assoziierten Arealen, namentlich dem visuellen Kortex, dem FEF und dem menschlichen Korrelat des PEF/LIP, dem pIPS, beobachtet werden können. Aus der Fragestellung lässt sich die Nullhypothese ableiten, dass in den genannten Arealen keine positive Korrelation mit den SC in der rs-fMRT zu beobachten ist. Die Alternativhypothese formuliert damit die

Erwartung einer positiven Korrelation der Zeitverläufe des Magnetresonanz-Signals in den SC und den genannten kortikalen Arealen.

1.3 Theorie der MRT und rs-fMRT

In diesem Abschnitt sollen die theoretischen Grundlagen der rs-fMRT dargelegt werden. Zu Beginn werden die allgemeinen Grundlagen der Magnetresonanztomographie, in für das Verständnis dieser Arbeit notwendiger Ausführlichkeit, erläutert. Auf dieser Grundlage wird weiter ausgeführt, auf welche Weise es mit dieser Technik möglich ist, indirekt Rückschlüsse auf die Hirnaktivität abzuleiten und folglich funktionelle Netzwerke von Hirnarealen mittels Korrelations-Analysen zu identifizieren.

Weiter wird auf die Schwierigkeiten der funktionellen MR-Bildgebung der SC, beziehungsweise des Hirnstammes, eingegangen. Zudem werden die für eine Auswertung solcher Daten erforderlichen Verarbeitungsschritte erläutert.

Die Ausführungen in diesem Kapitel (1.3.1 bis 1.3.4) basieren maßgeblich auf Huettel et al., 2009, Kapitel 3-8 und 11 und der Dissertationsschrift von de Haan, 2006. Auf die Angaben von Primärquellen wird hierbei verzichtet, da diese in den zwei genannten Quellen zu finden sind.

1.3.1 Grundprinzipien der Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT) ist der physikalische Effekt der kernmagnetischen Resonanz. Um ein MR-Bild zu erzeugen, sind grundsätzlich drei Schritte notwendig. Als erstes wird das zu messende Objekt in ein konstantes Magnetfeld gebracht. In diesem konstanten Magnetfeld werden in einem zweiten Schritt mittels Hochfrequenzfeldern im Radiofrequenzbereich die Atomkerne des Objektes angeregt. Im dritten Schritt emittieren die angeregten Kerne die aufgenommene Energie wieder, welche detektiert und zu einem Bild transformiert wird.

Von funktioneller MRT (fMRT) spricht man, wenn mittels MRT indirekt neuronale Aktivitätsmuster im Gehirn detektiert werden.

1.3.1.1 Induzierung eines starken konstanten Magnetfeldes

Theoretisch kann jedes geladene Teilchen mit Hilfe der kernmagnetischen Resonanz untersucht werden. Da der menschliche Körper zu einem Großteil aus Wasser besteht, ergeben Wasserstoffatome bei Anregung das stärkste Signal.

Wasserstoffkerne sind positiv geladene Teilchen (Protonen), die um ihre eigene Achse rotieren. Da sie geladen sind, entsteht durch die Rotation ein elektrischer Strom auf der Oberfläche, wodurch ein kleines lokales magnetisches Feld induziert wird, welches an der Drehachse ausgerichtet ist. Jeder Kern ist also als magnetischer Dipol anzusehen, dessen Stärke und Richtung mit einem Vektor, dem magnetischen Moment, beschrieben werden kann. In einer normalen Umgebung (zum Beispiel dem Erdmagnetfeld) ist die Orientierung der Achsen der einzelnen Eigendrehimpulse (Kernspins) weitestgehend gleichmäßig verteilt, wodurch sich die einzelnen magnetischen Momente gegenseitig ausgleichen. Wird ein Objekt in einem starken und konstanten externen Magnetfeld platziert (wie z.B. im MR-Tomographen), tendieren die Drehachsen der Protonen dazu, sich entweder parallel oder antiparallel am induzierten Magnetfeld auszurichten. Dabei hat der parallele Zustand ein niedrigeres Energieniveau und ist damit wahrscheinlicher. Da ein drehendes Objekt auf eine einwirkende Kraft mit einer Bewegung der Achse in eine Richtung senkrecht zur einwirkenden Kraft reagiert, beginnen die Protonen, zusätzlich um die Achse des externen Magnetfeldes zu präzedieren. Dies ist am besten mit der Bewegung eines Kreisels zu erklären, dessen Drehachse durch die Schwerkraft einen Kreis verfolgt, der senkrecht zum Gravitationsfeld der Erde liegt. Die Frequenz dieser Kreiselbewegung ist abhängig vom Kerntyp und der Stärke des externen Magnetfeldes und wird Larmorfrequenz ω genannt:

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

Dabei ist die Konstante γ der gyrometrische Faktor und B_0 die Stärke des Magnetfeldes. γ beträgt bei Wasserstoffatomen 42,6 Mhz/Tesla. In einem konstanten Magnetfeld präzedieren also alle Wasserstoffatome mit derselben Frequenz. Durch die hauptsächlich parallele Ausrichtung entsteht aus der Summe aller magnetischen Momente eine longitudinale Nettomagnetisierung in Richtung des externen Magnetfeldes. Zusätzlich hat die Nettomagnetisierung auch eine transversale Komponente. Diese entsteht dadurch, dass die Protonen sich in ihrer Kreiselbewegung in verschiedenen Phasen befinden können.

Aufgrund der großen Anzahl an Protonen, bzw. Kernspins in verschiedenen Phasen gleicht sich diese transversale Komponente allerdings aus. Nur die Ausrichtung in einem externen Magnetfeld ermöglicht es, später ein Summationssignal von vielen, gleich ausgerichteten, Protonen zu messen. Je stärker die Nettomagnetisierung, umso stärker ist also, aufgrund der größeren Anzahl gleich ausgerichteter Atome, das später messbare Signal.

1.3.1.2 Exzitation durch Hochfrequenzfelder, Signalentstehung und Signaldetektion

Im nächsten Schritt muss dem System Energie zugeführt werden, damit diese später wieder emittiert werden kann und so zu einem messbaren Signal führt. Bei Raumtemperatur befinden sich, wie bereits ausgeführt, mehr Kernspins im parallelen Zustand zum externen Magnetfeld, weil dieser Zustand ein niedrigeres Energieniveau als der antiparallele Zustand aufweist. Durch die Zuführung von Energie können parallel ausgerichteten Kernspins in den antiparallelen, energetisch ungünstigeren Zustand übergehen. Bei der MRT wird diese Energie in Form von Radiofrequenzpulsen zugeführt. Transmitterspulen erzeugen dafür senkrecht zum statischen Magnetfeld gerichtete elektromagnetische Wellen mit der Larmorfrequenz von Wasserstoffatomen, welche auch die Resonanzfrequenz ist. Diese Anregung veranlasst parallele Kernspins in den energetisch höherwertigen, antiparallelen Zustand zu wechseln. Wenn so viele Kernspins angeregt wurden, dass sich gleich viele im parallelen wie antiparallelen Zustand befinden, ist die longitudinale Nettomagnetisierung ausgeglichen. Mechanisch betrachtet wurde die Nettomagnetisierung von der longitudinalen in die transversale Ebene gekippt, weswegen man bei einem Puls, der genau diesen Systemzustand hervorruft, auch von einem 90° -Puls spricht, bzw. von einem 90° Flip-Winkel. Sobald der Radiofrequenz-Puls endet, wird das System wieder sein thermisches Gleichgewicht anstreben und die angeregten Kernspins zurück in den energetisch günstigeren Zustand zurückfallen. Dabei wird die Energie, die genau die Differenz der zwei Energieniveaus beträgt, als Photonen emittiert, was dann gemessen werden kann.

Erneut mechanisch betrachtet wird eine elektromagnetische Oszillation mit der Larmorfrequenz durch die Verkippung der Nettomagnetisierung in die transversale

Ebene ausgelöst, welche mit Empfängerspulen detektiert wird. Die in den Empfängerspulen entstehenden Ströme ergeben das MR-Signal.

Um das MR-Signal später räumlich auflösbar zu machen, sind weitere Schritte nötig. Prinzipiell werden zu verschiedenen Zeiten zusätzliche Gradientenfelder in x-, y- und z-Richtung im Tomographen zugeschaltet. So ist es möglich, nur eine Schicht im gesamten Volumen anzuregen, wenn während des Anregungspulses ein Gradientenfeld entlang einer z-Achse (G_z) aufgebaut wird, welche klassischer Weise der Longitudinalachse des im Tomographen liegenden Menschen entspricht. Da die Resonanzfrequenz der Wasserstoffatome auch von der Stärke des Magnetfeldes abhängig ist, wird bei einem angelegten Gradienten nur die Schicht angeregt, deren Resonanzfrequenz zum erzeugten Radiofrequenzpuls passt (Schichtselektion). Danach erfolgt die zweidimensionale Ortskodierung innerhalb der angeregten Schicht mittels Phasenkodierung und Frequenzkodierung. Hierzu werden die Spins der angeregten Schicht zuerst durch die Anlage eines kurzen Gradientenfeldes in y-Richtung (G_y) entlang dieser Achse (in der Regel der Sagittalachse des im Tomographen liegenden Menschen entsprechend) in unterschiedliche Phasen gebracht (Phasenkodierung). Daraufhin wird, während das Signal ausgelesen wird, ein zweiter Gradient in x-Richtung (G_x) angelegt, der die Spins entlang der x-Achse (in der Regel der Transversalachse des im Tomographen liegenden Menschen entsprechend) in verschiedene Frequenzen aufteilt (Frequenzkodierung/ Auslesegradient). Hierbei wird mit jeder Anregung eine komplette Bildzeile des zweidimensionalen Bildes ausgelesen. Nämlich alle Frequenzen (aufgeteilt entlang der x-Achse) für eine Phase (aufgeteilt entlang der y-Achse). Die Auflösung in y-Richtung hängt also von der Anzahl an Phasenkodierungsschritten und damit von der Anzahl der Anregungspulse ab.

Mit einer Fourier-Transformation können die Signalinformationen zerlegt werden, um ein zweidimensionales Bild dieser Schicht aus den Messdaten zu rekonstruieren. Wenn alle Schichten entlang der z-Achse des Volumens auf diese Weise gemessen wurden, können sie zu einem dreidimensionalen Bild zusammengefügt werden.

1.3.1.3 Relaxationseigenschaften des MR-Signals

Während der Relaxation des Signals kann man den Vektor der präzedierenden

Nettomagnetisierung wieder mit einer longitudinalen und einer transversalen Amplitude beschreiben. Vor der Exzitation des 90° -Pulses ist die longitudinale Amplitude maximal und die transversale minimal, direkt nach dem Puls ist dieses Verhältnis invers, wobei während der Relaxation die longitudinale Magnetisierung wieder zunimmt und die transversale abnimmt.

Die Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation wird hierbei mit der T1 beschrieben und die der transversalen mit T2.

Zum Effekt des T2-Verfalls tragen Interaktionen der einzelnen Kernspins untereinander bei, durch welche es nach der Anregung schnell zu Frequenzveränderungen und Phasenverschiebungen der unterschiedlichen Kernspins kommt. Durch den Verlust der Phasenkohärenz sinkt die Amplitude der transversalen Magnetisierung. Zusätzlich zum T2-Verfall führen lokale Inhomogenitäten im konstanten Magnetfeld dazu, dass Kernspins an unterschiedlichen Lokalisationen unterschiedliche Feldstärken erfahren und dadurch auch wieder mit unterschiedlichen Frequenzen präzedieren und so zur Phasenverschiebung führen. Die transversale Relaxation durch die Kernspin-Kernspin Interaktionen und Feldinhomogenitäten werden mit der Zeitkonstanten $T2^*$ beschrieben. $T2^*$ ist also abhängig von lokalen und globalen Feldinhomogenitäten, sowie zusätzlich auch von der Mikrostruktur des Gewebes (Yablonskiy et Haacke, 1994). So konnte unter anderem auch eine Abhängigkeit von der Orientierung der Faserbahnen im konstanten Magnetfeld gezeigt werden (Bender et Klose, 2010).

Diese genannten Konstanten variieren je nach zugrundeliegendem Gewebe, wodurch mit T1- und T2-gewichteten Bildern Gewebe in ihrer Signalintensität variieren und sich so unterschiedliche Kontraste ergeben. Je nachdem welche Kontraste gemessen werden sollen, variiert man die Zeit zwischen den einzelnen Anregungspulsen einer Schicht (Repetitionzeit = TR) und die Zeit zwischen Anregung und Detektion des MR-Signals (Echozeit = TE).

1.3.2 Funktionelle Bildgebung mittels MRT

Neben anatomischen Aufnahmen kann man mit der MRT auch funktionelle Aktivität des Gehirns darstellen. Diese Form der Bildgebung wird dementsprechend funktionelle Magnetresonanztomographie genannt (fMRT) und soll in diesem Kapitel behandelt werden. Zu Beginn wird erläutert, welchen Effekt die neuronale

Aktivität eines Gehirnareals auf die Durchblutung dieses Gewebes hat und wie die damit verbundene Veränderung des Blutoxygenierungslevel mit Hilfe der MRT detektiert werden kann.

Wenn man dazu in der Lage ist, Aktivierungsmuster im Gehirn über die Zeit hinweg zu erfassen, dann ist es auch möglich, Korrelation von Aktivitätsverläufen zwischen verschiedenen Arealen zu bestimmen. Um solche Korrelationskarten zu erstellen, wurde in dieser Studie der Ansatz der sogenannten Resting-State fMRT (rs-fMRT) angewandt, welcher in Abschnitt 1.3.2.2 behandelt wird. Zum Schluss wird noch auf die spezielle, sehr schnelle Aufnahmetechnik eingegangen, die bei fMRT Experimenten verwendet wird.

1.3.2.1 Messung der neuronalen Aktivität mit Hilfe des BOLD-Effekts

Der Begriff der funktionellen MRT beschreibt, wie bereits erläutert, eine Bildgebung von neuronalen Prozessen, beziehungsweise von neuronaler Aktivität. Da die MRT, anders als zum Beispiel die Elektroenzephalographie (EEG), nicht eine direkte Ableitung elektrischer Potentiale aufzeigen kann, muss ein vermittelndes Element gefunden werden, welches abhängig von der funktionellen neuronalen Aktivität zu einer Veränderung des MR-Signals führt. Dieses Bindeglied ist der sogenannte blood-oxygenation-level-dependent-Effect (BOLD-Effekt).

Im Gehirn führt eine gesteigerte neuronale Aktivität zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch. Um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu befriedigen wird die Durchblutung der jeweils aktiven Areale reflektorisch gesteigert, wodurch das Volumen von oxygeniertem Blut pro Zeit ansteigt. Der erhöhte Sauerstoffverbrauch und die gesteigerte Sauerstoffbereitstellung resultieren insgesamt nicht nur in einem Anstieg der Sauerstoffkonzentration des Blutes, sondern sogar in einer Überkompensation des Verbrauchs. Das Oxygenierungslevel steigt also bei neuronaler Aktivität im betroffenen Hirnareal, nach einem kurzen initialen Abfall, an.

Diese Unterschiede in der Oxygenierung kann man mit einer T2*-Sequenz sichtbar machen. Wie beschrieben kommt der Kontrast von T2*-gewichteten Bildern durch den Zerfall der transversalen Magnetisierung zustande. Im Unterschied zu T2-gewichteten Bildern sind T2*-gewichtete nicht für die Effekte von lokalen Feldinhomogenitäten korrigiert. Lokale Feldinhomogenitäten begünstigen eine Phasenverschiebung der Kreisbewegung von Kernspins, was zu einem schnelleren

Verfall der transversalen Magnetisierungskomponente führt und damit zu einem schnelleren Abklingen des T2*-Signals. Wird das Signal also nach einer bestimmten Zeit nach der Anregung detektiert, haben Bereiche mit größerer Inhomogenität ein schwächeres T2*-Signal als Bereiche mit einem konstanteren Magnetfeld. Desoxygenierte Hämoglobinmoleküle haben, auf Grund ungepaarter Elektronen, andere magnetische Eigenschaften (paramagnetisch) als oxygeniertes Hämoglobin (diamagnetisch). Aus diesem Grund verursacht desoxygeniertes Hämoglobin lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld, die zum Verlust der Phasenkohärenz der Spins führt und so zu einem schnelleren Verfall der Nettomagnetisierung in der Transversalebene.

Mit der fMRT wird durch T2*-Sequenzen also indirekt neuronale Aktivität detektiert, indem Veränderungen der Homogenität des Magnetfeldes sichtbar gemacht werden, die aufgrund von Unterschieden der Blutoxygenierung zustande kommen. Die fMRT ermöglicht eine räumliche Auflösung von ein bis fünf Millimetern, womit sie anderen neurowissenschaftlichen, funktionellen Methoden überlegen ist, hat aber eine schlechte zeitliche Auflösung im Bereich fünf bis acht Sekunden. Dies liegt an der, zum neuronalen Korrelat, verzögerten BOLD-Antwort die ihr maximales Signal erst nach etwa dieser Zeit erreicht.

Wichtig zu erwähnen ist auch, dass der durch den BOLD-Effekt verursachte Signalanstieg nur sehr gering ist und bei etwa 1 – 5 % liegt. Es gibt viele physiologische und nichtphysiologische Störfaktoren, die Signalschwankungen mit ähnlichen Intensitäten verursachen können. Diese Störfaktoren werden auch als Rauschen bezeichnet und werden in den folgenden Kapiteln weiter beleuchtet. Um Signalschwankungen, die durch Aktivierung verursacht werden, zu identifizieren, sind deswegen verschiedene Bearbeitungsschritte notwendig, die Störfaktoren aus dem Signal eliminieren und das Signal-Rausch-Verhältnis erhöhen. Diese Differenzierung zwischen dem neuronal vermittelten Nutzsignal einerseits und durch Störquellen induzierte Signaländerungen andererseits ist insbesondere für die im Folgenden dargestellte Resting-State fMRT von besonderer Bedeutung.

1.3.2.2 Funktionelle Konnektivität und Resting-State fMRT

Funktionelle Konnektivität ist definiert als die zeitliche Korrelation von räumlich getrennten neurophysiologischen Ereignissen (Friston, 1994). Diese Definition

unterscheidet nicht wie diese Ereignisse zustande kommen. So können sie zum Beispiel durch eine direkte physiologische Verbindung zustande kommen oder auch ohne direkte Verbindung, vermittelt durch eine andere Hirnregion wie zum Beispiel kortikal-subkortikalen Schleifen wie dem Kleinhirn oder den Basalganglien. Auch ist es möglich, dass ein externer Stimulus Regionen gleichzeitig aktiviert, die keine direkte Interaktion miteinander aufweisen. Dies ist zum Beispiel bei einem sensorischen Stimulus der Fall, der von frühen sensorischen Arealen zum einen an parietale sensorische Areale zur Analyse weitergeleitet wird, aber gleichzeitig zur Vorbereitung einer Reaktion auf den Stimulus auch in den prämotorischen Kortex. Es zeigt sich in diesem Beispiel also eine funktionelle Konnektivität zwischen parietalem und prämotorischem Kortex, ohne dass dies eine direkte Interaktion der beiden Areale impliziert (Eickhoff et Grefkes, 2011).

Klassische fMRT-Experimente untersuchen räumliche Aktivierungsmuster im Gehirn während der Ausführung einer bestimmten Aufgabe. Die auf diese Weise beschreibbaren Koaktivierungen zeigen eine funktionelle Konnektivität die streng der bestimmten ausgeführten Aufgabe zuzuschreiben ist. Eine andere Art von fMRT-Experimenten untersucht direkt zeitliche Korrelationen von räumlich getrennten neurophysiologischen Ereignissen ohne, dass dabei eine bestimmte Aufgabe ausgeführt wird. Diese im engeren Sinne zur Untersuchung von funktioneller Konnektivität verwendete Methode ist die sogenannte Resting-State fMRT (rs-fMRT). Bei dieser Vorgehensweise liegen die Probanden ausschließlich ruhig im Magnetresonanztomographen und führen keine bestimmte Aufgabe während der Messung aus. Es wird der Zeitverlauf des BOLD-Signals eines jeden Voxels bestimmt und dann die Korrelation der BOLD-Zeitverläufe aller Voxel im Gehirn über die Zeit der Resting-State-Messung ausgewertet. Korrelieren zwei verschiedene Voxel in ihrem BOLD-Signalverlauf, kann davon ausgegangen werden, dass sie in ein gemeinsames Netzwerk der Verarbeitung spezifischer Information eingebunden sind, wie zum Beispiel dem sensomotorischen, auditorischen oder visuellen Netzwerk (Eickhoff et Grefkes, 2011).

Auch im Ruhezustand verarbeitet das Gehirn ständig Information und folglich gibt es auch im Ruhezustand ständige spontane Fluktuationen des BOLD-Signals. Dies wird als intrinsische Hirnaktivität bezeichnet. Die intrinsische Aktivität spiegelt sich vor allem in Signalfuktuationen im Frequenzbereichen von 0,01 Hz bis 0,08 Hz.

Neben diesen zeigen sich im Frequenzspektrum des Signals im Resting-State auch zusätzliche Spitzen vor allem im Frequenzbereich von ca. 0,2 - 0,3 Hz und im Bereich von ca. 0,9 - 1,3 Hz (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000; Satterthwaite et al., 2013). Da diese zwei letzteren Frequenzbereiche aber offensichtlich hauptsächlich durch Atmung (ca. 0,2 - 0,3 Hz) und Herzschlag (ca. 0,9 - 1,3 Hz) verursacht werden, ist es naheliegend, dem Frequenzbereich zwischen 0,01 Hz und 0,08 Hz die meiste Information über die intrinsische Aktivität zuzusprechen. Zur Veranschaulichung ist in Abb. 1.4 das mittlere Leistungsspektrum aller Voxel des gesamten Gehirns abgebildet, welches die drei Hauptanteile des Signals (intrinsische Aktivität, Herzschlag- und Atmungsspitze) darlegt.

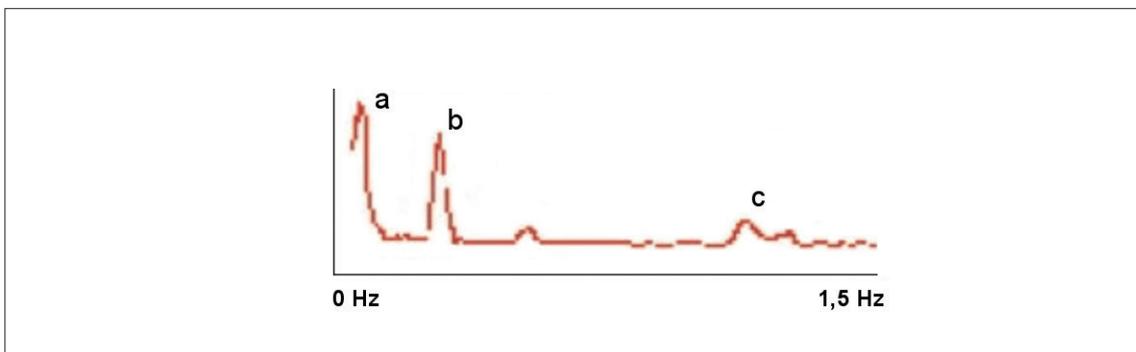


Abbildung 1.4: Mittleres Leistungsspektrum der BOLD-Signalfuktuationen aller Voxel des Gehirns (abgewandelt aus Raj et al., 2001). Der erste Peak von links beinhaltet den Frequenzanteil der intrinsischen Aktivität (a), weiter zu sehen sind der respiratorische Peak (b) und der kardiale Peak (c).

1995 berichtete Biswal et al., dass die BOLD-Zeitverläufe von Arealen, die bei Fingerbewegungen Aktivität im Motorkortex zeigen, im Ruhezustand gemessen miteinander mit langsamen Frequenzfluktuationen korrelierten. Seitdem haben zahlreiche Studien belegt, dass auch viele andere gut bekannte funktionell zusammengehörende Hirnregionen im Ruhezustand Korrelationen ihres BOLD-Signalverlaufs aufzeigen, wie zum Beispiel auditorische-, visuelle-, motorische- und viele anderen funktionelle Systeme (Smith et al., 2009; Power et al., 2014). In Abb. 1.5 sind Beispiele von im Resting-State korrelierenden Netzwerken abgebildet. Diese stimmen mit bekannten funktionell verbundenen Arealen überein. Hier abgebildet sind Resting-State-Korrelationen in visuellen, sensomotorischen und auditiven Systemen.

Obwohl es noch keine vollständige Erklärung für die Korrelation der Signalverläufe im „ruhenden“ Gehirn gibt, kann man trotzdem feststellen, dass korrelierende

Fluktuationen der intrinsischen Hirnaktivität im Ruhezustand ein Zeichen für funktionelle Verbindungen verschiedener Hirnareale darstellt. Die funktionelle Organisation des Gehirns lässt sich dementsprechend mit Hilfe der rs-fMRT untersuchen, indem verbundene funktionelle Netzwerke identifiziert werden. In der vorliegenden Studie wurde die Konnektivätsberechnung mit einer Seed-voxel-correlation-analysis (SCA, Biswal et al., 1995) durchgeführt, bei der eine bestimmte Ursprungsregion ausgewählt wird (sogenannter Seed oder auch Region of interest = ROI), deren BOLD-Signalzeitverlauf als Grundlage für eine Berechnung von Korrelations-Koeffizienten dieses Zeitverlaufes mit den Zeitverläufen aller anderen Voxel des Volumens dient. Beinhaltet die ROI mehr als einen Voxel, wird der mittlere Zeitverlauf aller ROI-Voxel für die Korrelationsberechnung verwendet. Das Ergebnis einer solchen Konnektivätsanalyse (auch functional connectivity (FC)-Analyse) ist also eine FC-Karte des Gehirns - mit Werten für die Pearson-Korrelation von jedem Voxel im Volumen mit dem Zeitverlauf der ROI.

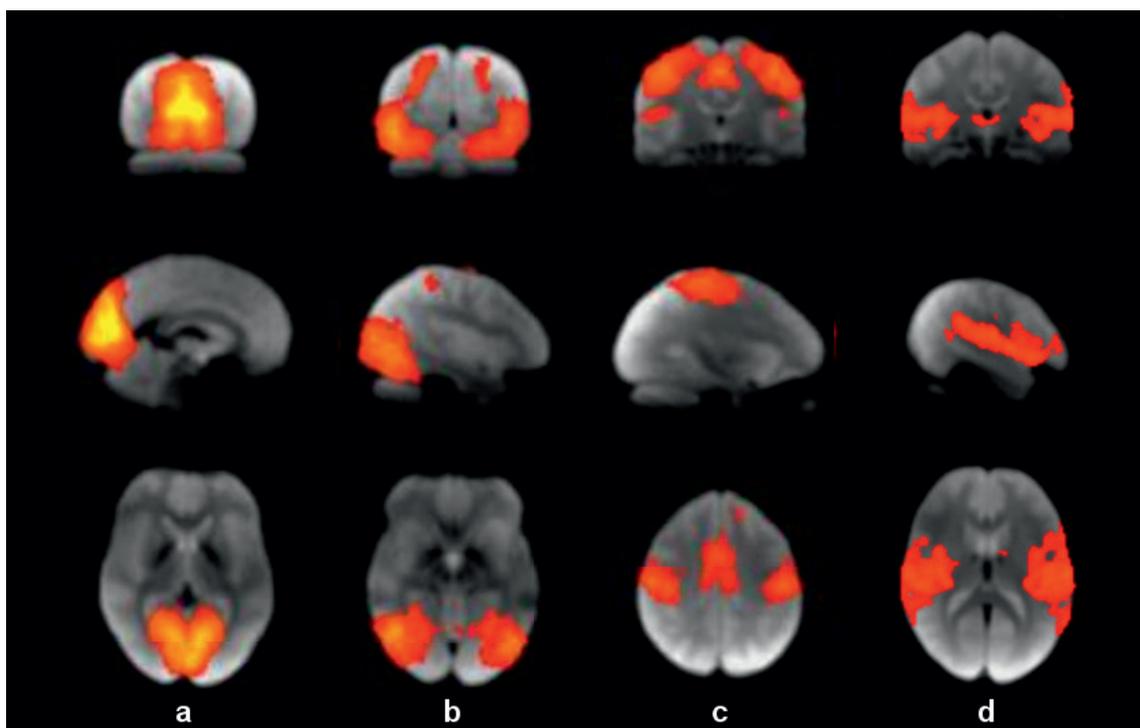


Abbildung 1.5: Unabhängige Komponenten von Korrelationen im Resting-State. Von links nach rechts: visuelle Areale: (a) Mediale und (b) laterale Anteile des visuellen Kortex; sensomotorischer Areale: (c) primär sensomotorischer Kortex mit supplementär motorischem Kortex und (d) auditive Areale (Gyrus temporalis superior, Gyrus temporalis transversus und posteriore Anteile der Insula). Abgewandelt aus Smith et al., 2009.

1.3.2.3 Echo-Planar Imaging

Um mit der MRT funktionelle Vorgänge auszuwerten, ist es wichtig, eine ausreichende zeitliche Auflösung zu erreichen. Hier spielt die bereits erwähnte zeitliche Verzögerung von sechs bis acht Sekunden bis zum Erreichen des Peaks der Signalantwort beim BOLD-Effekt eine wichtige Rolle.

Noch entscheidender ist allerdings der Faktor der Zeit, die es benötigt, einmal das gesamte Gehirn mittels MRT zu messen. Bei einer normalen anatomischen T1-gewichteten Aufnahme wie sie in der klinischen Routine üblich ist, dauert dies bereits mehrere Minuten. Es ist schnell abzusehen, dass man mit einer so geringen Bildrate die funktionelle Informationsverarbeitung des Gehirns nicht ausreichend untersuchen kann. Es wird also eine schnellere Aufnahmetechnik benötigt. Bei der bereits zuvor erläuterten Methode wird pro Anregungspuls in einer Schicht eine Bildzeile gemessen. Demnach sind so viele Anregungspulse nötig, wie die spätere Auflösung in y-Richtung betragen soll. Wesentlich schneller läuft die Bildgewinnung ab, wenn pro Anregung nicht nur eine Phasenkodierung durchgeführt wird, sondern mehrere. Dieses Prinzip verfolgt die echoplanare Bildgebung (Echo-Planar Imaging = EPI). Bei EPI-Sequenzen folgt auf einen Anregungspuls eine schnelle, periodische Schaltung von unterschiedlich starken Phasenkodierungsgradienten mit jeweils zwischengeschalteten orthogonalen Frequenzkodierungsgradienten. Es entsteht eine ganze Serie an Gradientenechos, wobei bei jeder Änderung von Gy eine Bildzeile ausgelesen wird, so dass mit jedem Anregungspuls die Bildinformation einer gesamten Schicht gemessen wurde.

Mit dieser Technik ist es theoretisch möglich, Bilder im Bereich von Millisekunden zu generieren. Diese drastisch erhöhte Geschwindigkeit geht allerdings zu Lasten der Bildqualität, was sich in einem geringeren Signal-Rausch-Verhältnis, möglichen Verzerrungen, Bildauslöschungen und Bildartefakten bemerkbar macht.

1.3.3 Besonderheiten der funktionellen Hirnstamm-MRT

Das Messen von fMRT-Daten des Hirnstamms weist einige Schwierigkeiten gegenüber den üblicheren fMRT-Messungen des Kortex auf. Es konnte gezeigt werden, dass das temporale Signal-Rausch-Verhältnis (Verhältnis der mittleren Signalintensität eines Voxels über die Zeit geteilt durch deren Standardabweichung) des Gehirns im Hirnstamm besonders niedrig ist (Brooks et al., 2013; siehe Abb. 1.6).

Dies kann an einem niedrigeren prozentualen Signalanstieg bei Aktivierung im Hirnstamm liegen und/ oder an einer höheren Varianz des Signals, also einem stärkeren Einfluss von Störfaktoren. Die größten Probleme sind hierbei physiologische Störfaktoren, die in ihrer Summe auf den Hirnstamm vermutlich besonders viel Einfluss haben.

Physiologische Störfaktoren gehen hauptsächlich auf Veränderungen zurück, die mit dem Herzschlag und Blutfluss, dem Atemzyklus und Bewegungen des Liquor cerebrospinalis (cerebrospinale fluid = CSF) verbunden sind. Gepaart mit dem Herzzyklus wird das MR-Signal durch Blutgefäßpulsationen, CSF-Bewegungen und Veränderungen des zerebralen Blutflusses (CBF) und des zerebralen Blutvolumens (CBV) beeinflusst (Dagli et al., 1999; Krüger et Glover, 2001; Greitz, 1993; Poncelet et al., 1992). Der Atemzyklus beeinflusst das MR-Signal durch Veränderungen im statischen Magnetfeld und Veränderungen des pCO₂ (Raj et al., 2001).

Der Hirnstamm scheint aufgrund seiner anatomischen Lage anfälliger für diese Faktoren zu sein, da er zum einen schlecht im Gewebe fixiert ist, was den Hirnstamm vermutlich allgemein anfälliger für Bewegungsartefakte macht. Zusätzlich liegt direkt ventral des Hirnstammes die Arteria basilaris an. Es konnte gezeigt werden, dass es zu pulssynchronen Bewegungen des Hirnstammes vor allem in zephalokaudaler Ausrichtung kommt (Poncelet et al., 1992). Der Hirnstamm ist weiterhin fast gänzlich von CSF umgeben, wodurch CSF-Bewegungen das MR-Signal des Hirnstammes vermutlich mehr beeinflussen als andere Regionen im Gehirn.

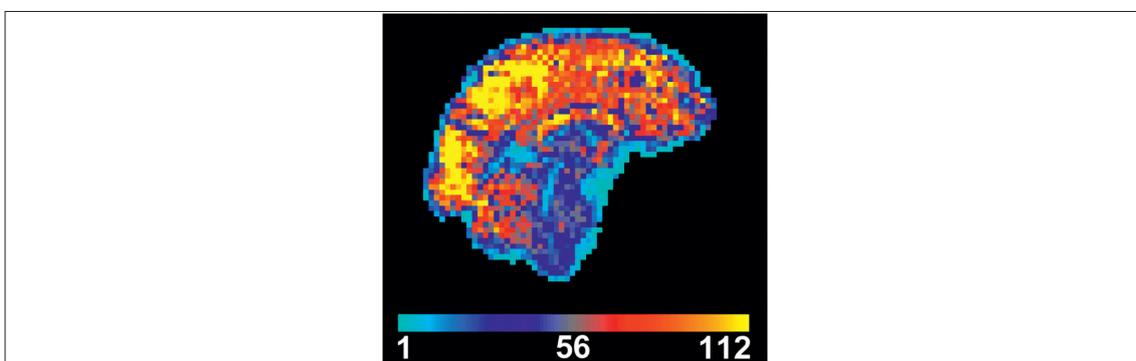


Abbildung 1.6: Temporales Signal-Rausch-Verhältnis aus bewegungskorrigierten rs-fMRI-Daten aus Brooks et al., 2013. Der Hirnstamm weist ein wesentlich geringeres Signal-Rausch-Verhältnis als das restliche Hirnvolumen auf. Dieser Unterschied ist auf ein geringeres mittleres Signal und/oder eine höhere Signalvarianz in den Bereichen mit niedrigerem Signal-Rausch-Verhältnis zurückzuführen.

In dieser Studie wurden diverse Methoden angewendet, um die Effekte der verschiedenen Störfaktoren zu kompensieren. Diese werden im folgendem Kapitel 1.3.4 erläutert. Allerdings kann der Einfluss der Störfaktoren am Hirnstamm nicht vollständig bereinigt werden. Methoden zu finden, mit deren Hilfe es möglich ist, eine adäquatere und zufriedenstellendere Bereinigung von Störfaktoren durchzuführen, ist immer noch eine, nicht abschließend gelöste Aufgabe der Hirnforschung und benötigt noch weitere Verbesserungen.

Eine weitere zu lösende Aufgabe ist die geringe Größe der zu untersuchenden Zielstruktur. Bei einer so kleinen Ursprungsregion ergeben sich weitere Probleme mit der exakten Isolierung eines Zeitverlaufes für eine spätere Korrelationsanalyse. Auf diese Probleme wird, aus didaktischen Gründen, erst später in Kapitel 2.4.2 eingegangen, da es zum Verständnis noch weiterer Erläuterungen bedarf.

1.3.4. Datenvorverarbeitung

Um eine Konnektivitäts-Berechnung aus rs-fMRT-Daten durchzuführen, muss vorab die intrinsische neuronale Aktivität im gemessenen MR-Signal von nicht neuronalen Signalen getrennt werden. Dazu gehören, wie oben erläutert, physiologische Störsignale wie Herzschlag und Atembewegungen, Bewegungsartefakte durch Kopfbewegungen und Artefakte aus Strömungsbewegungen des Liquors. Zusätzlich müssen funktionelle und strukturelle Bilder eines jeden Probanden in eine definierte räumliche Übereinstimmung gebracht werden. Nur so kann eine Gruppenanalyse erfolgen, welche nur bei räumlicher Übereinstimmung und Ausgleich individueller anatomischer Besonderheiten möglich ist. Diese und weitere Vorverarbeitungsschritte sind unabdingbar und sollen in diesem Kapitel erläutert werden.

1.3.4.1 Stabilisation der longitudinalen Magnetisierung

Zu Beginn einer Messung dauert es eine gewisse Zeit, bis die longitudinale Magnetisierung einen stabilen Zustand erreicht hat, da sich erst alle Spins im statischen Magnetfeld ausrichten müssen. Aus diesem Grund ist es üblich, die ersten Bilder einer Messserie zu entfernen, um mögliche T1-Stabilisationseffekte auszuschließen, bis sich das MRT-Signal stabilisiert hat.

1.3.4.2 Slice Timing

Bei der Erhebung der Daten erfolgt die Messung des MR-Signals wie bereits beschrieben in Schichten. Durch dieses schichtweise Vorgehen werden die einzelnen Schichten eines Volumens nacheinander und somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen. Bei einer anatomischen Aufnahme ist dies, vorausgesetzt das zu messende Volumen erfährt keine Bewegung, kein Problem, da sich die Anatomie während der Messung nicht verändert. Da bei funktionellen Bildern aber der genaue temporale Verlauf des BOLD-Signals entscheidend ist, müssen diese zeitlichen Unterschiede der Datenakquisition der unterschiedlichen Schichten möglichst ausgeglichen werden. Bei einer aufsteigenden Reihenfolge der Schichtaufnahme (so wie in dieser Studie) wird beispielsweise die basalste Schicht zuerst gemessen und die kranialste zuletzt. Verglichen mit der Funktion der hämodynamischen Antwort kann dieser Zeitunterschied einen großen Einfluss auf die Amplitude des Signals zweier Voxel in benachbarten Schichten haben, ohne dass es eine tatsächliche physiologische, bzw. funktionelle, Differenz gibt. Um die Differenzen der Aufnahmezeitpunkte der einzelnen Schichten auszugleichen, werden die jeweiligen Daten durch zeitliche Interpolation auf einen Zeitpunkt korrespondiert. Dieser Vorgang wird als Slice Timing oder auch Temporal Realignment bezeichnet.

1.3.4.3 Bewegungskorrektur

Kleinste Bewegungen während der Messung können in der Regel nicht verhindert werden. Auch sehr sorgsame Probanden liegen nicht komplett bewegungsfrei während einer Messung. So kann es passieren, dass sich das zugrundeliegende Gewebe einer Schicht während der Messung durch geringste Bewegungen des Kopfes verändert und so zu zwei Zeitpunkten nicht genau dasselbe Gewebe in einer Schicht gemessen wird. Zudem kann auf diese Weise eine Zellgruppe, die am Rand eines Voxels, liegt über die Zeit zu dem BOLD-Signal verschiedener Voxel beitragen. Um diese Störfaktoren zu minimieren, wird eine Korrektur von Bewegungsartefakten durchgeführt (sog. Spatial Realignment).

Um lineare Bewegungsartefakte zu verringern, wird aus einer EPI-Serie ein Referenzbild ausgewählt, auf welches alle anderen Bilder der Serie durch lineare Verschiebung und Kippung in räumliche Übereinstimmung gebracht werden. So

stimmen am Ende alle funktionellen Bilder einer Messreihe räumlich überein. Die in dieser Studie angewandte Rigid-body Transformation beachtet lineare Bewegungsartefakte mit sechs Freiheitsgraden. Dazu gehören Translationen in x-, y- und z-Richtung sowie Rotationen um die x-, y- und z-Achse.

1.3.4.4 Koregistrierung von funktionellen und anatomischen Bildern

Ein weiteres Problem ist, dass die funktionellen Bilder eine geringere Auflösung als normale anatomische Scans haben. Um dennoch eine möglichst genaue anatomische Zuordnung zu ermöglichen, wird deswegen von jedem Probanden auch ein hochaufgelöstes strukturelles Bild generiert. Dieses Bild wird dann mit den funktionellen Aufnahmen in räumliche Übereinstimmung gebracht (sogenannte Koregistrierung) und kann danach auf diese Weise als anatomische Schablone für die Auswertung der funktionellen Bilder verwendet werden.

1.3.4.5 Segmentierung und Normalisierung

Jedes Gehirn ist in seiner Struktur, ähnlich einem Fingerabdruck, leicht verschieden. Aus diesem Grund kann man den Signalverlauf eines Voxels mit einer bestimmten Position nicht unbedingt mit dem Voxel an der gleichen räumlichen Position einer anderen Person vergleichen. Betrachtet man zum Beispiel bei einer Person einen Voxel im Gyrus precentralis, ist es möglich, dass an derselben Position bei einem anderen Probanden der Sulcus centralis liegt, also Liquor cerebrospinalis anstatt neuronalem Gewebe. Um die Ergebnisse der individuellen Subjekte in einem statistischen Verfahren vergleichbar zu machen, ist es deswegen unabdingbar, sämtliche Bilder auf ein Standardgehirn zu konvertieren (sog. Template). Dieses Vorgehen wird Normalisierung genannt.

Für diese Arbeit wurde zur Normalisierung ein sogenannter unified Segmentation-Ansatz verwendet, der in vielen Einzelschritten die Normalisierung nach und nach verbessert.

Als Segmentierung wird eine Aufteilung des Volumens in graue Substanz (Grey Matter = GM), weiße Substanz (White Matter = WM) und Liquorräume (CSF) bezeichnet. Die unified Segmentation beschreibt eine iterative Vorgehensweise, bei der die Normalisierung auf der Grundlage einer Segmentierung durchgeführt wird, mit einer gleichzeitigen Fehlerkorrektur für Intensitätsinhomogenitäten, welche

durch den Tomographen und unterschiedliche Gewebseigenschaften bedingt sind (Sled et al., 1998).

In einem ersten Schritt erfolgt eine Normalisierung der Scans durch eine rein lineare Anpassung an ein Template im standardisierten MNI-Raum (affine Registrierung; MNI = Montreal Neurological Institute). Durch die kombinierte Information aus Grauwerten des Volumens und Wahrscheinlichkeitskarten für WM, GM und CSF (modifizierte Versionen des ICBM Tissue Probabilistic Atlases, abgeleitet aus 452 T1-gewichteten Messungen) wird eine erste Segmentierung vorgenommen. Die hierbei entstandene GM-Maske wird abermals mit einem Template, diesmal nichtlinear, normalisiert und die Transformationsparameter auf das gesamte Volumen angewendet. Dieser Prozess wird mehrfach wiederholt, um sich schrittweise an eine optimale Segmentierung/Normalisierung anzunähern (Ashburner und Friston, 2005).

Im Ergebnis werden die Scans der verschiedenen Probanden mit ihrer individuellen Form auf ein Standardgehirn umgerechnet, um darauf folgend eine statistische Auswertung der Gruppendaten zu ermöglichen.

1.3.4.6 Glättung

Wie oben beschrieben kommt es durch verschiedene Effekte bei einer MRT zu Signalveränderungen, die als Rauschen oder Noise bezeichnet werden und physiologische und nichtphysiologische Ursachen haben. Signalveränderungen, die eine hohe räumliche Fluktuation aufweisen, liegen an Elektronenbewegungen im Subjekt und in der Scanner-Hardware selbst und werden als nichtphysiologisches wärmebedingtes Rauschen (thermal noise) bezeichnet. Anders als diese hochfrequenten räumlichen Fluktuationen unterliegen BOLD-Signalveränderungen einer wesentlich geringeren räumlichen Veränderung, da sie nicht zufällig entstehen, sondern von anatomischen Arealen abhängig sind, die sich im besten Falle nicht bewegen sollten. Aus diesem Grund ist es möglich, mit einer räumlichen Glättung der Daten das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen. Dafür wird die Intensität eines Voxels auf die benachbarten Voxel verteilt. Gemäß der Gauß-Verteilung haben Intensitäten nah benachbarter Voxel einen höheren Einfluss auf den gemittelten Intensitätswert als weiter entfernte. Im Effekt verlieren sich dadurch kleine Intensitätsspitzen (angenommenes Rauschen), wobei Intensitätserhöhungen

eines größeren Arealen erhalten bleiben (angenommenes BOLD-Signal). Auf diese Weise erhöht sich das Signal-Rausch-Verhältnis je höher die räumliche Ausbreitung des Filters ist. Gleichzeitig sinkt allerdings mit zunehmender Ausbreitung auch die Sensitivität für BOLD-Signalveränderungen von kleinen Arealen. Dabei nimmt auch weiterhin die räumliche Auflösung ab, wodurch nah beieinanderliegende Areale eventuell nicht mehr unterschieden werden können. Übersteigt die Größe des 3D Kernels die anatomisch zu Grunde liegende Struktur, ist davon auszugehen, dass das Signal dieser Region durch die Filterung abnimmt, da es zu keinen Summationseffekten mehr kommt. Aus diesem Grund darf die Größe des für die Glättung verwendeten 3D Kernels nicht zu groß, aber auch nicht zu klein gewählt werden. Zusammenfassend verbessert die Verwendung eines sinnvoll gewähltem 3D Kernels das Signal-Rausch-Verhältnis und damit auch deutlich die Sensitivität einer Analyse (Molloy et al., 2014).

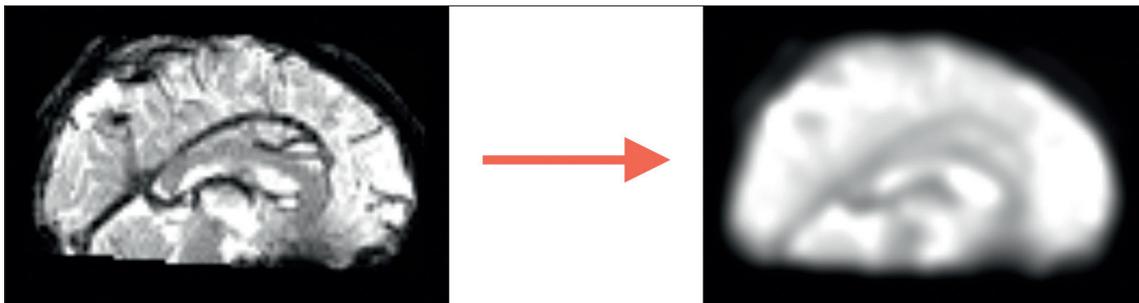


Abbildung 1.7: T2*- gewichtetes Bild vor und nach Glättung mit einem Gaußsche 3D Kernel mit 8 mm full width at half maximum (FWHM).

1.3.4.7 Detrending

Während einer Messung kommt es zu einer linearen Veränderung des MR-Signal über die gemessene Zeit. Dieses Phänomen beruht aber nicht auf physiologischen Vorgängen, sondern wird von der Tomographen-Hardware selbst durch eine langsame, lineare Veränderung des statischen Magnetfeldes verursacht. Dieser Effekt betrifft jeden Voxel des Volumens auf die gleiche Weise. Für eine spätere Konnektivitätsanalyse bedeutet dies also, dass die Korrelation aller Voxel zueinander fälschlicherweise erhöht wird. Um diesen Mangel auszugleichen wird dieser lineare Trend durch eine einfache lineare Gleichung entfernt.

1.3.4.8 Frequenzfilterung

Neben dem wärmebedingten Rauschen, das durch die oben beschriebene

Glättung minimiert wird, gibt es auch noch, wie bereits beschrieben, physiologische Störfaktoren wie Atmung und durch den Herzschlag verursachte Pulswellen und CSF-Bewegungen (Dagli et al., 1999; Krüger et Glover, 2001; Greitz, 1993; Poncelet et al., 1992; Raj et al., 2001). Um den Einfluss durch diese Faktoren zu minimieren, ist es wichtig, ihre charakteristischen Frequenzanteile zu betrachten. Die für Konnektivitätsberechnungen entscheidende intrinsische neuronale Aktivität äußert sich, wie bereits erwähnt, in Signalschwankungen mit niedrigen Frequenzen, die im Bereich zwischen 0.01 und unter 0.08 Hz liegen (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000; Satterthwaite et al., 2013). Da diese Frequenzen bekannt sind, ist es sinnvoll, das Signal von sämtlichen anderen Frequenzen zu bereinigen. Auf diese Weise lassen sich physiologische Störfaktoren minimieren. Atembewegungen haben zum Beispiel eine Frequenz von ca. 0.25 Hz. Nicht bereinigt, würden sie so in einer späteren Auswertung eine falsche Synchronität erzeugen. Das Gleiche gilt auch für Effekte, die durch den Herzschlag (ca. 1Hz) verursacht werden. In dieser Studie liegt der Fokus auf dem Hirnstamm (bzw. den Colliculi superiores), an dem direkt die große Arteria basilaris anliegt, was ihn anfällig für Pulsationsartefakte macht. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem der Hirnstamm und der Bereich der Thalami von Bewegungen in Abhängigkeit des Herz- bzw. Pulszyklus betroffen sind (Poncelet et al., 1992).

Um diese und mögliche weitere störende Variablen zu minimieren, wird oft ein sogenannter Band-Pass-Filter eingesetzt, der sämtliche Frequenzanteile des Signals über und unter einer bestimmten Schwelle herausfiltert, sodass nur die für die Auswertung interessanten Frequenzen aus dem Signal erhalten bleiben.

Wichtig zu erwähnen ist, dass diese Vorgehensweise die Datenauswertung verbessert, aber nicht sämtliche Einflüsse durch die vorgenannten Faktoren beseitigen kann. Dies liegt vor allem an der Tatsache, dass die Bildrate zu gering ist um eine wirkliche Abbildung von schnelleren Frequenzen zu ermöglichen. Besonders die Herzfrequenz ist höher als die sogenannte Nyquist-Frequenz (halbe TR), wodurch es zu Alias-Effekten kommen kann, durch die sich physiologische Störsignale auch in anderen niedrigeren Frequenzbereichen niederschlagen (Lund et al., 2006). Aus diesem Grund ist es nicht möglich mit einer Frequenzfilterung alle Effekte die durch physiologische Störfaktoren verursacht werden konsequent aus dem Signal zu filtern.

1.3.4.9 Eliminierung von weiteren störenden Kovariaten (WM-, CSF-Signal und Bewegung)

Trotz der vorangegangenen Vorverarbeitung beinhaltet das Signal noch Faktoren, die nicht von der intrinsischen neuronalen Aktivität herrühren. Um eine Konnektivitätsberechnung durchführen zu können, sollten diese Faktoren ebenfalls aus dem Signal extrahiert werden. Eine Quelle dieser störenden Faktoren sind unter anderem die Liquorräume. Zum Beispiel durch Strömungsbewegungen des Liquors können sich falsche Konnektivitäten vor allem der Areale ergeben, die an die äußeren und inneren Liquorräume angrenzen, wie zum Beispiel bei den Colliculi superiores. Ein weiterer Faktor der zum Signal beiträgt und nicht von neuronaler Aktivität herrührt, ist der Signalanteil aus der Weißen Substanz. Die Weiße Substanz besteht fast ausschließlich aus Axonen, Gliazellen und Blutgefäßen. In ihr liegen praktisch keine Somata. Folglich ist zu vermuten, dass diese Areale ebenfalls sehr wenig relevante Information bereithalten. Zusätzlich ist bekannt, dass das Ventrikelsystem und die Weiße Substanz im Verhältnis einen relativ großen Anteil an den Störsignalen tragen, die durch Atmung und Pulsweite verursacht werden (Van Dijk et al., 2010). Ein dritter Faktor sind Bewegungen. Trotz der bereits durchgeführten Bewegungskorrektur verbleiben noch viele Bewegungseinflüsse im Signal und vorherige Studien haben eindeutig gezeigt, dass Bewegungen das Ergebnis einer Konnektivitätsberechnung beeinflussen. Errechnete Korrelation zwischen nah beieinanderliegenden Arealen werden tendenziell erhöht und die von weiter entfernt liegenden Arealen verringert (Van Dijk et al., 2012; Satterthwaite et al., 2012; Power et al., 2012).

Um den Einfluss dieser Variablen zu minimieren, ist es möglich, die mittleren Signale aus dem CSF-Raum und dem WM-Raum zu extrahieren und dann mittels einer linearen Regression aus dem restlichen Signal herauszurechnen.

Dasselbe Vorgehen kann auch mit den Translations- und Rotationsparametern, die bei der Bewegungskorrektur erhoben wurden, durchgeführt werden, was Bewegungseinflüsse weiter verringert.

Auch hier ist wieder zu erwähnen, dass nicht sämtliche Einflüsse durch CSF, WM und Bewegung bereinigt werden können, sich aber die Spezifität der Korrelationen erhöht (Weissenbacher et al., 2009).

Methoden

In diesem Teil der Arbeit soll die Vorgehensweise der Akquisition der Daten und deren Vorverarbeitung behandelt werden. Dies beinhaltet die Charakteristika der Probandengruppe, den genauen Aufbau des Experiments, eine Beschreibung der verwendeten MRT-Sequenzen und eine Beschreibung der Vorverarbeitung der gemessenen Daten und das Vorgehen bei der statistischen Auswertung.

2.1 Probanden

Für die Studie wurden nur freiwillige, gesunde und erwachsene Probanden zugelassen. Jeder Proband wurde vorab ausführlich über die Studie und die Messungen informiert und aufgeklärt. Jeder Teilnehmer gab eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie erfolgte mit Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät am Universitätsklinikum Tübingen.

Für diese Studie wurden drei Probandengruppen gemessen. Die erste Gruppe umfasste 30 Probanden, deren Daten aus einem vorherigen Experiment von Linzenbold und Himmelbach stammen (2012). Zwei von diesen Probanden nahmen nicht am eigentlichen Experiment teil und wurden von Linzenbold und Himmelbach nacherhoben.

Für die aktuelle Studie wurden insgesamt 45 Probanden nachgemessen, welche in zwei Messreihen gescannt wurden. Die erste Messreihe umfasste 25 Probanden, davon zehn Frauen, fünfzehn Männer, 24 Rechtshänder und einen Linkshänder. Mittleres Alter 27,5 Jahre ($SD \pm 7,81$ Jahre). An der zweiten Messreihe nahmen 20 Probanden teil, davon neun Männer, elf Frauen, alle rechtshändig, mittleres Alter 26,8 Jahre ($SD \pm 2,05$ Jahre).

Die Probanden waren alle für eine Kernspinuntersuchung geeignet (kein Metall im Körper, keine Klaustrophobie, keine Hörschädigung), hatten keine bekannte Schwangerschaft, keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und nahmen keine ZNS-wirksamen Medikamente ein. Jeder Proband hatte einen normalen oder auf normal korrigierten Visus (Kontaktlinsen oder MRT-taugliche Brillen ohne Metall).

2.2 Experimentelles Design

Wie bereits beschrieben wurden für die Messung Daten aus insgesamt drei verschiedenen Erhebungen verwendet. Eine erste Probandengruppe entstammte einem vorherigen Experiment von Linzenbold und Himmelbach (2012). Bei den Probanden dieser Gruppe wurde der Resting-State mit geschlossenen Augen gemessen. Da bekannt ist, dass es in manchen Netzwerken einen Unterschied bedeutet, wenn die Korrelation aus mit geschlossenen oder geöffneten Augen gemessenen Daten berechnet wird (Yan et al., 2009; Van Dijk et al., 2010; Patriat et al., 2013), ist es nicht auszuschließen, dass ein ähnlicher Effekt auch in dem hier zu untersuchenden Netzwerk auftritt. Um einen solchen Effekt mit in die Studie einzubeziehen, wurde zu dem bereits vorhandenen Datensatz (gemessen mit geschlossenen Augen) eine zweite Gruppe von Probanden mit geöffneten Augen gemessen. Die dritte Probandengruppe wurde mit geöffneten und geschlossenen Augen gemessen, um die zwei ersten Gruppen nach dem möglichen Ausschluss von Probanden später ausgleichen zu können.

1. Probandengruppe:

Die erste Gruppe beinhaltet ein Kollektiv von 30 Probanden aus dem Experiment von Linzenbold und Himmelbach (2012), an dessen Ende eine Erhebung eines rs-fMRT mit geschlossenen Augen erfolgte (zwei Probanden dieser Gruppe nahmen nicht am ganzen Experiment teil. In einer Nacherhebung von Linzenbold und Himmelbach wurde von diesen zwei Probanden nur ein rs-fMRT erhoben).

2. Probandengruppe:

Die zweite und dritte Probandengruppe (25 Probanden und 20 Probanden) wurden für diese Studie neu gemessen. Zu Beginn wurden alle Probanden über den Ablauf und die Risiken des Experiments aufgeklärt, was in einer schriftlichen Einverständniserklärung festgehalten wurde. Daraufhin wurden sie nach der Einnahme von koffeinhaltigen Getränken am Messtag befragt. Bestimmt wurde die Menge und Art der koffeinhaltigen Getränke und der zeitliche Abstand der Einnahme vor der Messung. Zudem wurde direkt vor und nach der Messung ein Stanford-Sleepiness-Scale (Hoddes et al., 1973) bestimmt.

Zur Messung wurden alle Probanden auf dem Rücken liegend und mit dem Gesicht nach oben gelagert. Zur Vermeidung von Schalltraumata wurde jeder

Proband mit einem Hörschutz versehen. Außerdem wurde jeder Patient mit einer Knierolle gelagert, um durch eine möglichst bequeme Lagerung Bewegungen zu vermeiden. Über einen auf der Kopfspule montierten Spiegel konnten die Probanden ein am Kopfende der MRT-Bohrung angebrachtes Fixationskreuz sehen. Vor jeder Messung wurde sichergestellt, dass die Probanden dieses Fixationskreuz scharf und zentral in ihren Sichtfeldern sehen konnten. Zusätzlich wurden ein Infrarotspiegel und eine kleine Infrarotlichtquelle an der Kopfspule angebracht. Über dieses System wurde mit einer am Fußende der MRT-Trage befestigten MR-kompatiblen Kamera (iView X™ MRI-LR, SensoMotoric Instruments GmbH, Teltow, Germany) das rechte Auge gefilmt.

Als erstes erfolgte eine kraniale T1-Aufnahme, gefolgt von einer EPI-Sequenz (Resting-State fMRT). Für die funktionelle EPI-Aufnahme wurden die Probanden instruiert, das Fadenkreuz während der gesamten funktionellen Aufnahme zu fixieren, um Augenbewegungen und wechselnde visuelle Eindrücke zu vermeiden. Zusätzlich wurde den Probanden vermittelt, keine spezifischen, sich wiederholenden Denkmuster zu kreieren - wie z.B. das Durchgehen einer Einkaufsliste oder der Termine für die nächste Woche. Mittels der Filmaufnahmen des rechten Auges wurde die Fixation sichergestellt und dokumentiert.

3. Probandengruppe:

Diese Gruppe wurde wie die zweite Probandengruppe gemessen. Zusätzlich zur funktionellen Aufnahme mit offenen Augen wurde bei diesen Probanden noch eine Resting-State-Aufnahme mit geschlossenen Augen durchgeführt. Hierbei wurden die Probanden instruiert, die Augen geschlossen zu halten, während der Messung nicht einzuschlafen und ebenfalls keinen spezifischen Gedanken nachzugehen.

Wieder wurde das rechte Auge gefilmt, um die Compliance bei Fixation und das Geschlossenhalten der Augen zu überprüfen. Zusätzlich wurde auf langsam rollende Augenbewegungen geachtet, welche ein Hinweis dafür wären, dass der Proband im Begriff ist einzuschlafen (erstes Schlafstadium NREM 1). In abwechselnder Reihenfolge wurde zuerst mit offenen und dann mit geschlossenen Augen gemessen und umgekehrt.

2.3 Datenerhebung

Die Messungen wurden mit einem 3 Tesla Ganzkörper-MR-Scanner (Siemens MAGNETOM Trio Tim syngo MR B17, Erlangen, Germany) und einer 8-Kanal Kopfspule durchgeführt. Für das T1-gewichtete anatomische Bild wurde eine MPRAGE-Sequenz verwendet, Repetitionszeit (TR) 2300 ms, Echozeit (TE) 2.92 ms, Inversionsdelay (TI) 1100 ms, Flip-Winkel 8°, Field of View (FoV) 256 x 256 mm, 176 Schichten, Auflösung von 1 x 1 x 1 mm.

Auf die anatomische Bildgebung folgten eine bzw. zwei Serien funktioneller EPI-Sequenzen mit je 250 T2*-gewichteten Aufnahmen, einmal mit geschlossenen und/oder mit offenen Augen. Die Aufnahmen wurden transversal, mit einer dorsalen Verkipfung nach basal, orientiert, so dass frontaler und dorsaler Kortexpol und Vertex im Messfeld lagen, wobei basale Anteile des Kleinhirns und Hirnstammes nicht mehr mit abgebildet wurden. Mit einer GRAPPA-Sequenz wurden 50 Schichten in aufsteigender Reihenfolge gemessen, mit einer Schichtdicke von 2 mm (ohne Lücke zwischen den Schichten) und einer planaren Auflösung von 2 x 2 mm (FoV 192 x 192 mm), Flip-Winkel 90°, TR 3430 ms, TE 33 ms.

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung aller Scans wurde mit dem Softwarepaket Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF V2.3; Yan et Zang, 2010; <http://www.restfmri.net>) durchgeführt, welches auf Statistical Parametric Mapping (SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) und dem Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit (REST V1.8; <http://www.restfmri.net>; Song et al., 2011) aufbaut. Die drei vorgeannten Softwarepakete bauen sämtlich auf Matlab auf (verwendete Version R2014a, The MathWorks, Inc. Natick, MA, USA).

Die einzelnen Vorverarbeitungsschritte wurden in der Reihenfolge durchgeführt, in der sie im Folgenden beschrieben werden.

Die durch den Scanner produzierten DICOM-Dateien (Digital Imaging and Communications in Medicine) wurden zu Beginn in das Analyseformat NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) konvertiert, um die Verarbeitung der Daten

durchführen zu können. Danach wurden alle Scans auf sichtbare Artefakte kontrolliert und die ersten fünf Bilder jedes funktionellen Datensatzes entfernt, um sicherzustellen, dass das MRT-Signal einen stabilen Zustand erreichen konnte. Dann wurde durch zeitliche Interpolation ein Slice Timing durchgeführt, wobei der Akquisitionszeitpunkt der 25. Schicht als Referenzzeitpunkt verwendet wurde. Zur Bewegungskorrektur der EPI-Scans wurde eine Rigid-body Transformation durchgeführt, wobei als Referenzbild das Mean-Image der Serie verwendet wurde (aus allen Daten der Serie berechnetes mittleres Bild). Das Resampling der Bilder erfolgte in diesem Schritt durch eine räumliche 7th Degree B-Spline Interpolation. Um die folgende Koregistrierung und Normalisierung durchführen zu können, wurden die strukturellen und funktionellen Bilder eines jeden Probanden vorab manuell mit der Commissura anterior an der MNI-Koordinate 0, 0, 0 ausgerichtet. Die T1-gewichteten Bilder wurden daraufhin so rotiert, dass sie in ungefähre Übereinstimmung mit dem MNI-Template für die spätere Segmentierung zu liegen kamen. Danach wurden auch die funktionellen T2*-gewichteten Bilder rotiert, sodass sich diese mit ihrem jeweiligem reorientierten T1-Scan bestmöglich deckten. Nach diesem Schritt wurde noch eine automatisierte Koregistrierung berechnet, bei der eine räumliche Transformation der anatomischen Scans auf das bei der Bewegungskorrektur erstellte Mean-Image folgte. Zur Normalisierung der T1-Bilder wurde eine unified Segmentation-Routine aus SPM8 durchgeführt (7th Degree B-Spline Interpolation). Mit Hilfe der finalen Transformationsparameter aus dieser Normalisierung wurden dann auch die EPI-Scans normalisiert und danach mit einem Gaußschen 3D Kernel mit 8 mm FWHM geglättet. Die anschließenden Vorverarbeitungsschritte erfolgten parallel bei zwei Gruppen von Scans, einmal mit den bis hier voll vorverarbeiteten Bildern und einmal mit den bis hier voll vorverarbeiteten, aber noch nicht geglätteten Daten (zur Übersicht siehe Abb. 2.1). Dieses Vorgehen ergibt sich aus Gründen, die im Weiteren besprochen werden (siehe Kapitel 2.4.2).

Es erfolgte eine Entfernung des linearen Trends aus den EPI-Scans und eine Elimination von Frequenzen unterhalb 0,01 Hz und oberhalb 0,08 Hz mittels eines Band-Pass-Filters. Mit einer linearen Regression wurden zuletzt die sechs Bewegungsparameter aus der Bewegungskorrektur, das mittlere WM-Signal und das mittlere CSF-Signal aus dem restlichen Signal entfernt.

Bei den Experimenten von Linzenbold und Himmelbach in 2012 wurden jeweils 155 Aufnahmen im Resting-State gemessen. Nach der oben beschriebenen Entfernung der ersten fünf funktionellen Bilder blieben also jeweils 150 EPI-Scans je Proband übrig. Von den Aufnahmen der zweiten und dritten Probandengruppe wurden nach vollständiger Vorverarbeitung die letzten 95 EPI-Scans entfernt, so dass ebenfalls die ersten 150 EPI-Scans pro Proband übrigblieben.

Für die weitere Auswertung wurden dreizehn der insgesamt 75 Probanden ausgeschlossen. Zwei davon aus der ersten Probandengruppe von Linzenbold und Himmelbach, fünf aus der zweiten Probandengruppe und sechs Probanden aus der dritten Probandengruppe. Zehn der Probanden wurden wegen zu starken Bewegungen während der Aufnahme des Resting-States ausgeschlossen (Abweichungen von ≥ 2 mm Translation und/oder $\geq 2^\circ$ Rotation). Zwei weitere Probanden wurden aufgrund technischer Probleme mit den Datensätzen in der Vorverarbeitung ausgeschlossen. Ein weiterer Proband aus dem Datensatz von Linzenbold und Himmelbach beinhaltete ursprünglich nur 154 anstatt 155 EPI-Scans und wurde deswegen bereits vor der Vorverarbeitung ausgeschlossen.

Nach dem Ausschluss der hier beschriebenen Probanden wurden die erste Probandengruppe (geschlossene Augen) und die zweite Probandengruppe (offene Augen) per Zufallsprinzip mit den Probanden der dritten Gruppe (gemessen mit offenen und geschlossenen Augen) aufgefüllt. So entstand für die statistische Auswertung jeweils eine aus 31 Probanden bestehende Gruppe, zum einen gemessen mit geschlossenen Augen und zum anderen gemessen mit offenen Augen. Die Gruppe mit geschlossenen Augen beinhaltet letzten Endes 28 Probanden aus der ersten und drei Probanden aus der dritten Probandengruppe, wogegen die Gruppe mit geöffneten Augen aus 20 Probanden der zweiten und elf Probanden der dritten Probandengruppe bestand.

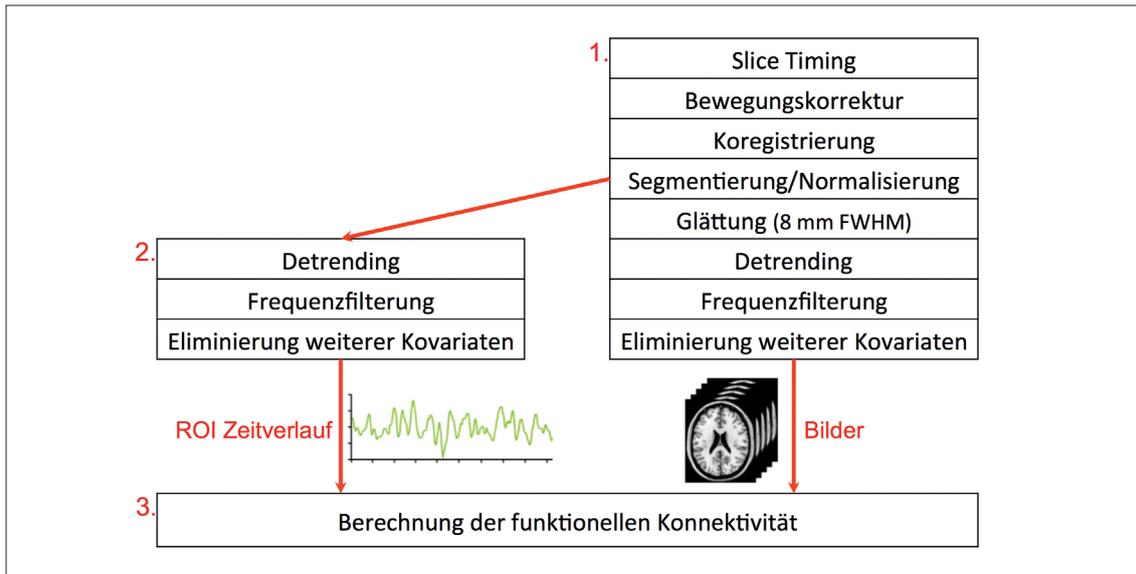


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Abfolge der Verarbeitungsschritte

2.4.2 Berechnung und Auswertung der funktionellen Konnektivität

2.4.2.1 Allgemeines Vorgehen

Für die meisten Studien wird für eine FC-Analyse der Zeitverlauf aus voll vorverarbeiteten und geglätteten Daten extrahiert um das Signal-Rausch-Verhältnis zu optimieren. Aufgrund der besonderen Bedeutung der anatomischen Genauigkeit in dieser Studie funktioniert diese Standard-Vorgehensweise dagegen nicht. Da die oberflächlichen Schichten der SC eine sehr kleine Struktur darstellen und dazu an der Grenze zum CSF Raum, würden bei der Verwendung eines 8 mm FWHM Gaußschen 3D Kernel die Colliculi-spezifischen Signale zu stark durch Signalanteile aus den umgebenden Strukturen (CSF, tiefe Schichten der SC, usw.) beeinflusst werden und so im Ergebnis zu FC-Karten führen, die zu viele „falsche“ Korrelationen mit dem CSF-Raum und anderen benachbarten Hirnarealen enthalten. In üblichen rs-fMRT-Studien stellt dies kein Problem dar, da in der Regel funktionelle Bereiche des Kortex untersucht werden, die eine volumetrische Größe von 8 x 8 x 8 mm überschreiten. Sobald aber eine Region kleiner wird als der Gaußsche 3D Kernel, ist davon auszugehen, dass durch die Glättung das eigentliche Signal von Interesse eher ausgeglichen als verstärkt wird, da es keine Summationseffekte gibt, wie sie bei größeren Regionen auftreten. Die SC liegen in der Nähe dieser Grenze.

Siems zeigte diese Problematik in einem unveröffentlichten Laborbericht (Siems, M., unveröffentlichter Laborbericht, 2013, Graduate School of Neural & Behavioural Sciences, International Max Planck Research School, Tübingen). Bei FC-Analysen mit einem aus 8 mm FWHM geglätteten Daten extrahiertem Zeitverlauf aus den SC ([-4, -32, 4]) zeigten sich wenige Unterschiede im Vergleich zu einer Korrelationsanalyse mit einem im benachbarten CSF-Raum liegenden Seed ([-4, -38, -4]). Das SC-Signal aus 8 mm FWHM geglätteten Daten ist also von CSF-Signalen dominiert. Eine Möglichkeit, um ein präziseres SC-spezifisches Signal zu extrahieren, ist die Anwendung eines kleineren Kernels. Allerdings reduziert sich dadurch auch das Signal-Rausch-Verhältnis (siehe Kap. 1.3.4.6). Siems zeigte in seinem unveröffentlichten Laborbericht bei einer FC-Analyse des aus 4 mm FWHM geglätteten Daten extrahierten SC-Zeitverlaufs ein zwar weniger durch CSF beeinflusstes Ergebnis, allerdings mit einer hohen Rate falsch positiver Ergebnisse. Dies zeigte sich in vielen, räumlich diffus verteilten, überschwelligen Korrelationsclustern, die keinerlei nachvollziehbare funktionelle Anordnung aufwiesen. Die von Siems beobachteten Schwierigkeiten ergaben sich aus dem Widerspruch, dass zur Ableitung des SC-Zeitverlaufs eine hohe räumliche Präzision vonnöten ist, während die Detektion korrelierender kortikaler Areale durch eine räumliche Glättung begünstigt wird. Zur Auflösung dieses Widerspruchs wurde für diese Studie ein Vorgehen gewählt, bei dem der Zeitverlauf der ROI aus voll vorverarbeiteten, aber noch ungeglätteten Daten extrahiert wurde und danach die Korrelation des Zeitverlaufs mit voll vorverarbeiteten und geglätteten Datensätzen durchgeführt wurde. Mit dieser von Siems erprobten Methode lässt sich eine maximale anatomische Genauigkeit der Signale aus den SC bei gleichzeitig hohem Signal-Rausch-Verhältnis im Kortex garantieren, da sich aus den ungeglätteten Daten zum einen ein präzises SC-Signal extrahieren lässt und zum anderen trotzdem Signalpeaks mit hoher räumlicher Fluktuationsrate durch eine Glättung ausgleichen lassen.

2.4.2.2 Definition der Seed-Regionen und Berechnung der funktionellen Konnektivität

Für diese Studie wurden Zeitverläufe aus insgesamt fünf verschiedenen ROIs extrahiert. Zu Beginn aus einer funktionellen Struktur, deren funktionelle

Konnektivität gut untersucht ist, um die Plausibilität der vorverarbeiteten Messdaten zu überprüfen. Das Default Mode Network (DMN) ist ein sehr gut untersuchtes und beschriebenes Netzwerk, dessen beteiligte Hirnregionen korrelierende intrinsische Aktivität aufweisen. Es erfährt immer dann eine gesteigerte Aktivierung, wenn Probanden sich nicht auf ihre Umwelt konzentrieren und sich das Gehirn sozusagen in einem Ruhezustand befindet. Beim Lösen von Aufgaben, wie zum Beispiel in einem normalen fMRT-Experiment, zeigen diese Regionen dementsprechend Deaktivierungen (Shulman et al., 1997; Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008). In Tabelle 2.1 sind alle, mit dem DMN assoziierten, Kernregionen aufgelistet. Greicius und Kollegen zeigten 2003, dass die dem DMN zugeschriebenen Regionen auch eine funktionelle Korrelation bei rs-fMRT-Analysen aufzeigen. Aus diesem Grund eignet sich das DMN sehr gut für eine Überprüfung der Vorverarbeitung. Als Ursprung wurde für diese Analyse eine Sphäre mit einem Radius von 8 mm inmitten des Gyrus cinguli pars posteriores/Precuneus (posterior cingulate cortex = PCC) verwendet mit den MNI-Koordinaten [-5, -49, 40] mm (Shulman et al., 1997; Fox et al., 2005).

Tabelle 2.1: Beschreibung des DMN nach Buckner et al., 2008. Bezeichnung der beteiligten Hirnareale nach Brodmann. Die Bezeichnungen geben, auf Grund ungenauer Begrenzungen, nur eine angenäherte Lage wieder. HF+ beinhaltet den *entorhinalen Kortex (ERC) und **parahippocampalen Kortex (PH).

REGION	ABK.	BETEILIGTE HIRNAREALE
Ventraler medialer präfrontaler Kortex	vMPFC	24, 10m, 10r, 10p, 32ac
Dorsaler medialer präfrontaler Kortex	dMPFC	24, 32ac, 10p, 9
Gyrus cinguli pars posteriores & retrosplenialer Kortex	PCC, Rsp	23/31 und 29/30
Lobulus parietalis inferior	IPL	39, 40
Lateraler temporaler Kortex	LTC	21
Formatio hippocampi	HF+	Hippocampus, ERC* PH**

Als nächstes wurden die Zeitverläufe aus dem linken und rechten siSC extrahiert. Dazu wurden die Koordinaten verwendet, bei denen Linzenbold und Himmelbach 2012 den maximalen Peak für Sakkaden-assoziierte Signale im siSC beobachteten (linker siSC = [-4, -34, -4] mm; rechter siSC = [4, -34, -4] mm) und der Zeitverlauf aus einer Sphäre mit einem Radius von 2 mm extrahiert.

Da die Bilder rund um die SC trotz der Normalisierung eine geringe Varianz aufweisen ist eine gemeinsame Gruppenkoordinate als Seed-Definition für die siSC

eventuell ungenau. Eine Abweichung im Millimeterbereich kann in einer so kleinen Region bereits einen kritischen Unterschied bedeuten, da bei geringer Abweichung der Seed bereits im CSF-Raum oder den tieferen Schichten der SC positioniert sein kann. Abb. 2.2 zeigt als Beispiel EPI-Datensätze zweier Subjekte, nachdem die Normalisierung durchgeführt wurde, wobei das Fadenkreuz auf dieselbe MNI-Koordinate $[0, -30, -5]$ zielt. Sichtbar wird der nach der Normalisierung immer noch bestehende Unterschied in der oberflächlichen Form der SC. Da FC-Analysen von rs-fMRT-Daten in der Regel mit kortikalen Seed-Regionen durchgeführt werden, sind solche Unterschiede von geringerer Bedeutung. Ist aber wie hier eine sehr kleine Seed-Region im Fokus, können solche kleinen Unterschiede bereits kritisch sein.

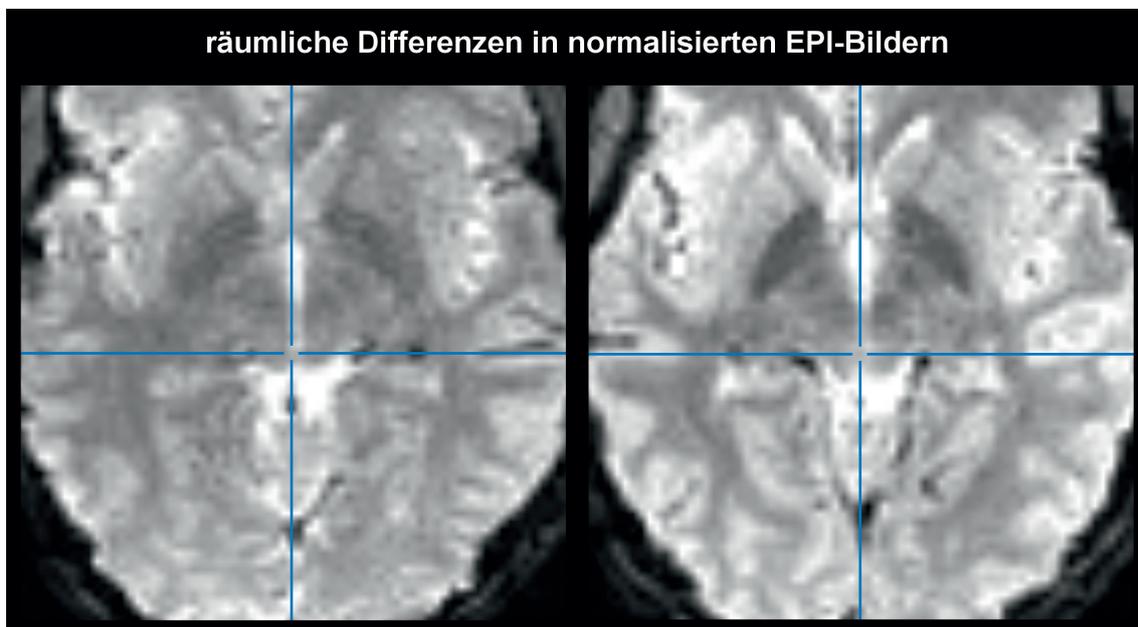


Abbildung 2.2: Normalisierte Bilder zweier Probanden. Das Fadenkreuz zeigt in beiden Bildern auf dieselbe MNI-Koordinate in den Colliculi superiores $[0, -30, -5]$.

Da dies eine absehbare Problematik in den vorverarbeiteten Daten darstellt, wurde zusätzlich zum Zeitverlauf aus der Gruppenkoordinate noch eine für jeden Probanden individuelle ROI in dem linken und rechten siSC definiert. Dazu wurde jeweils auf Grundlage der normalisierten T2*-gewichteten Bilder der mittigste Voxel der oberen Hälfte der sichtbaren Erhebung der SC definiert und mit dieser Koordinate der mittlere Zeitverlauf aus einer sphärischen ROI mit einem Radius von 2 mm extrahiert.

Zusammenfassend wurden also Zeitverläufe aus fünf Seed-Regionen extrahiert,

ein Seed im PCC um die Plausibilität der vorverarbeiteten Daten zu testen, und jeweils zwei Seed-Regionen im linken und rechten siSC, einmal aus einer vordefinierten Gruppenkoordinate und einmal aus einer individuell festgelegten Koordinate. Zur Berechnung der funktionellen Konnektivität wurde dann für jeden Voxel die Pearson-Korrelation zu den extrahierten Zeitverläufen berechnet. Da die Korrelationskoeffizienten r keiner Normalverteilung folgen und somit nicht mit einem t-Test analysiert werden können, wurden sie mit einer Fisher-z-Transformation (Fisher, 1915) in normalverteilte Variablen z konvertiert,

$$z = 0,5 \cdot \ln\left(\frac{1 + r}{1 - r}\right)$$

um den späteren Hypothesentest durchführen zu können.

2.4.3 Gruppenanalyse

In der Gruppenanalyse wurden zuerst zur Plausibilitätstestung der durchgeführten Vorverarbeitung die Korrelationen zu einem Seed im DMN (PCC-Seed) getestet. Die z-transformierten FC-Karten (zFC-Karten) dieses Seeds wurden mittels Einstichproben-t-Test ausgewertet. Bei suffizienter Vorverarbeitung ist eine eindeutige Korrelation des Zeitverlaufes aus dem PCC-Seed mit dem DMN zu erwarten.

Als nächster Schritt wurde untersucht, wie groß die Unterschiede der gemessenen Korrelationen sind, je nachdem, ob mit geschlossenen oder geöffneten Augen gemessen wurde. Um zu untersuchen ob sich die Konnektivitätsmuster der siSC-Seeds bei Aufnahmen mit geschlossenen und geöffneten Augen unterscheiden wurden diese beiden Konditionen gegeneinander mit einem voxelweisen Zweistichproben-t-Test analysiert. Wenn es zwischen den beiden Bedingungen keinen signifikanten und systematischen Unterschied in den für diese Studie interessante Regionen (visueller Kortex, FEF und pIPS) gibt, bedeutet dies, dass es für weitere Auswertungen möglich ist, beide Datensätze als eine große Stichprobe auszuwerten.

Darauf folgte die eigentliche Untersuchung der funktionellen Konnektivität der siSC. Dazu wurden Einstichproben-t-Tests der zFC-Karten der vier verschiedenen siSC-Seeds durchgeführt (für den rechten und linken siSC jeweils ein Seed

mit der immer gleichen Gruppenkoordinate und mit einer jeweils individuell bestimmten Koordinate).

Zuletzt wurde die Frage wie weit die Form der Seed-Positionierung (Gruppen-Seed oder individueller Seed) die Ergebnisse der kortikalen Korrelationen mit dem Signal der siSC beeinflusst untersucht. Dazu wurde eine paarweise abhängige Analyse mittels abhängigen t-Tests der zFC-Karten des rechten und linken siSC (jeweils individueller Seed gegen Seed aus Gruppenkoordinate) durchgeführt.

Ergebnisse

Untersucht wurden Resting-State Korrelationen, die mit fünf verschiedenen Ursprungsregionen assoziiert waren. Ein erster Seed befand sich im PCC, die restlichen vier in den siSC, jeweils rechts und links, einmal individuell definiert und einmal aus einer festen Gruppenkoordinate. Die Korrelationskarten der einzelnen Subjekte wurden in z-Werte transformiert und dann statistisch ausgewertet (siehe Methoden).

3.1 Korrelationen mit PCC-Seed

Um die allgemeine Plausibilität der Vorverarbeitung zu validieren, wurden als erstes die Korrelation mit dem PCC-Seed ([-5, -49, 40]) für die Bedingung Augen offen (eyes open = EO) und Augen geschlossen (eyes closed = EC) ausgewertet. Dazu wurde jeweils ein voxelweiser Einstichproben-t-Test mit den z-transformierten PCC-Korrelationskarten für die Scans mit geschlossenen Augen und für die mit geöffneten Augen durchgeführt (jeweils $n = 31$). Die statistische Schwelle wurde bei $p < 0,05$ [FWE]; $t > 6,347$; $k = 0$ Voxel für die Scans mit der Bedingung EO und $p < 0,05$ [FWE]; $t > 6,312$; $k = 0$ Voxel für die Scans mit der Bedingung EC gesetzt. Abb. 3.1 zeigt das Ergebnis des voxelweisen Einstichproben-t-Tests jeweils für die Bedingung EC und EO. Es zeigen sich bei beiden Bedingungen signifikante Korrelationen des PCC-Seeds mit dem medialen bis dorsolateralen präfrontalen Kortex und orbitofrontalen Kortex, dem medialen parietalen Kortex und bilateral in den Lobuli parietales inferiores, sowie bilateral in den Lobuli temporales. Für die Bedingung EC zeigen sich zusätzlich Cluster prä- und postzentral sowie okzipital. Tab. 3.1a und 3.1b zeigen zusätzlich eine Gegenüberstellung der kortikalen Cluster mit $k \geq 20$ mit deren Peak-Koordinaten, verglichen mit denen einer Metaanalyse von Shulman et al., 1997 zu neun verschiedener Veröffentlichungen, welche sämtlich DMN-typische aufgabenassoziierte Deaktivierungen aufwiesen, verglichen mit aufgabenfreien Intervallen.

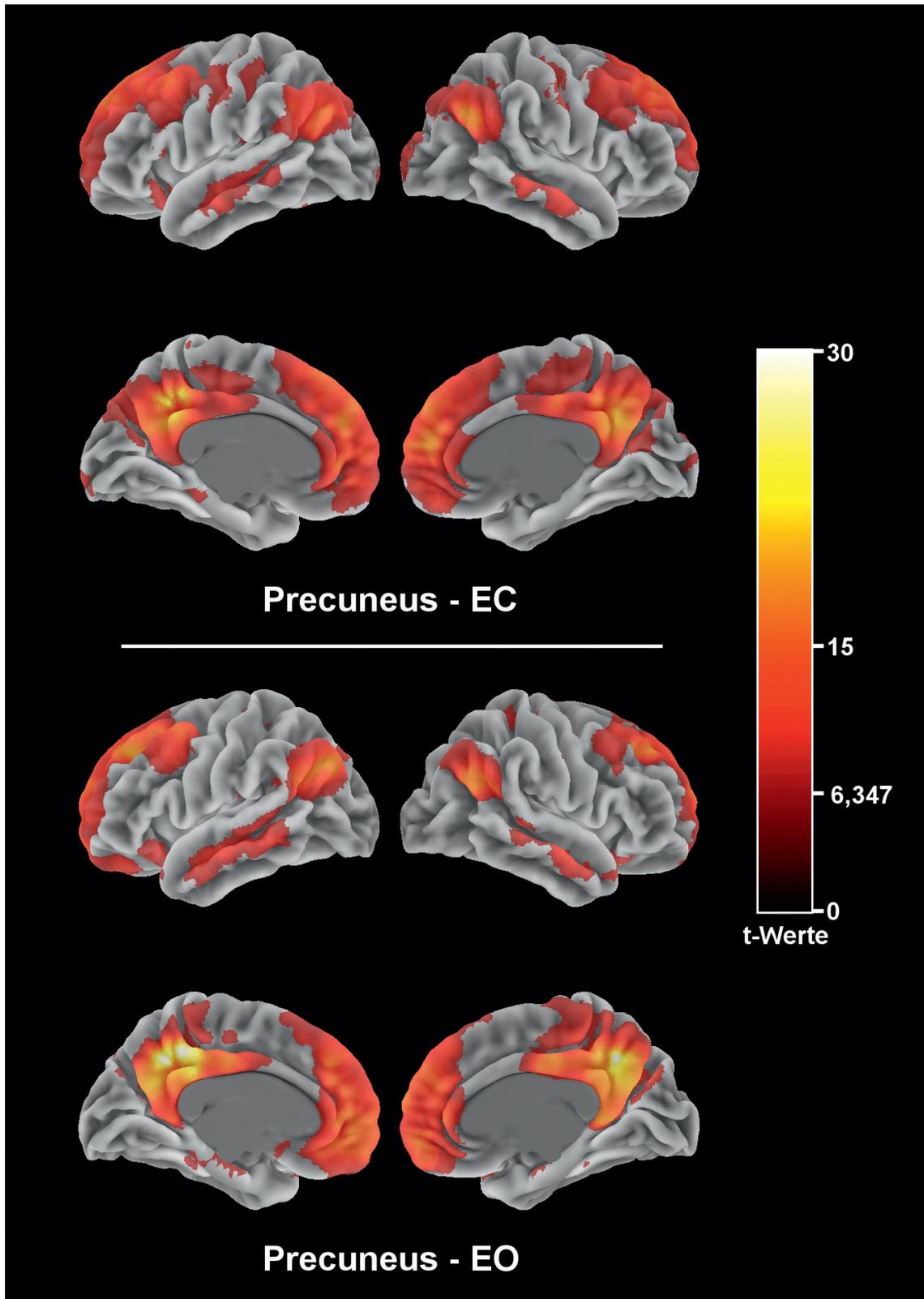


Abbildung 3.1: Korrelationen des PCC-Seeds. Oben: Korrelationen der mit geschlossenen Augen gemessenen Daten ($p < 0,05$ [FWE]; $t > 6,312$; $n = 31$; $k = 0$ Voxel). Unten: Ergebnisse für die mit offenen Augen gemessenen Daten ($p < 0,05$ [FWE]; $t > 6,347$; $n = 31$; $k = 0$ Voxel).

Tabelle 3.1a: Gegenüberstellung der kortikalen Cluster mit Peak-Koordinaten des PCC-Seeds der Bedingung EC mit den Cluster-Peak-Koordinaten aus der Metaanalyse von Shulman et al., 1997. Links Cluster mit Peak-Koordinaten und Größe der Korrelation mit dem PCC-Seed EC ($p < 0,0001$ [FWE]; $t > 8,771$; $n = 31$, $k \geq 20$), rechts Daten der Metaanalyse.

	PCC-Seed EC					Shulman et al., 1997			
	x	y	z	Voxel	z-Wert	x	y	z	z-Wert
DMN-assoziierte Areale nach Bruckner et al., 2008									
MPFC (vMPFC und dMPFC)	-8	48	27	11665	$\geq 8,04$	-1	47	-4	-7,7
						-11	41	42	-6,8
						-19	57	8	-6,7
						-15	55	26	-6,5
						-27	27	40	-6,4
						5	49	36	-6,2
PCC, Rsp	-6	-50	39	6269	$\geq 8,04$	-5	-49	40	-6,7
IPL	46	-66	33	1622	$\geq 8,04$	-45	-67	36	-7,1
	-46	-72	33	2526	$\geq 8,04$	-53	-39	42	-6,7
						45	-57	34	-5,5
LTC	-58	-12	-17	314	7,52	-49	-19	-18	-4,9
	66	-12	-13	493	7,29				
	-60	-42	-5	108	6,88				
	-40	24	-21	21	6,57				
HF+						21	-9	-18	-4,6
Weitere Areale									
Gyrus frontalis inferior						-33	45	-6	-4,7
Gyrus cinguli pars anteriores						3	31	-10	-4,6
Thalamus	-8	-16	9	77	7,65				
	20	-20	9	35	6,47				

Tabelle 3.1b: Gegenüberstellung der kortikalen Cluster mit Peak-Koordinaten des PCC-Seeds der Bedingung EO mit den Cluster-Peak-Koordinaten aus der Metaanalyse von Shulman et al., 1997. Links Cluster mit Peak-Koordinaten und Größe der Korrelation mit dem PCC-Seed EO ($p < 0,0001$ [FWE]; $t > 8,779$; $n = 31$, $k \geq 20$), rechts Daten der Metaanalyse.

	PCC-Seed EO					Shulman et al., 1997			
	x	y	z	Voxel	z-Wert	x	y	z	z-Wert
DMN-assozierte Areale nach Bruckner et al., 2008									
MPFC (vMPFC und dMPFC)	24	32	39	11544	$\geq 8,04$	-1	47	-4	-7,7
						-11	41	42	-6,8
						-19	57	8	-6,7
						-15	55	26	-6,5
						-27	27	40	-6,4
						5	49	36	-6,2
PCC, Rsp	-4	-46	41	8358	$\geq 8,04$	-5	-49	40	-6,7
IPL	-40	-74	33	2136	$\geq 8,04$	-45	-67	36	-7,1
	58	-60	21	1763	$\geq 8,04$	-53	-39	42	-6,7
						45	-57	34	-5,5
LTC	62	-8	-9	512	$\geq 8,04$	-49	-19	-18	-4,9
	-62	-26	-9	1035	7,56				
	66	-34	-3	185	6,98				
	-42	20	-15	46	6,62				
HF+	26	-22	-17	79	6,63	21	-9	-18	-4,6
Weitere Areale									
Gyrus frontalis inferior						-33	45	-6	-4,7
Gyrus cinguli pars anteriores						3	31	-10	-4,6
Cerebellum, Lobulus semilunaris superior	22	-84	-25	90	7,54				
Thalamus	-2	-14	7	46	6,8				
Gyrus fusiformis	-24	-40	-17	34	6,53				

3.2 Unterschiede zwischen den Konditionen EC und EO

Als nächstes wurde untersucht, ob sich das Konnektivitätsmuster der siSC-Seeds bei Aufnahmen mit geschlossenen und geöffneten Augen unterscheidet. Dazu wurden die Konditionen EC und EO in den zFC-Karten des rechten und linken siSC (jeweils Gruppen- und individueller Seed) gegeneinander mit einem voxelweisen Zweistichproben-t-Test getestet.

Die statistische Schwelle betrug $p < 0,001$ [unc.]; $t > 3,232$; $n = 31$. Zusätzlich wurde eine für multiple Vergleiche korrigierte inferenzstatistische Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ verwendet (minimale Clustergröße $k = 31$ Voxel [Gruppen-Seed linker siSC], bzw. $k = 32$ [Gruppen-Seed rechter siSC], bzw. $k = 30$ Voxel [individuelle Seeds im rechten und linken SC]).

In Abb. 3.2 sind die Ergebnisse dieser Auswertung sichtbar, sowie in Tab. 3.2 eine Übersicht der Cluster mit Größe und Peak-Koordinaten, sowie der zugehörigen z-Werte. Zu sehen sind die Ergebnisse mit der oben beschriebenen liberalen Schwelle. In den für diese Studie entscheidenden Arealen (visueller Kortex, FEF und pIPS) zeigen sich für den linken siSC-Seed aus der Gruppenkoordinate für die Bedingung $EC > EO$ ein Cluster im rechten Gyrus occipitalis inferior und des Weiteren für den rechten siSC-Seed der Gruppenkoordinate für die Bedingung $EO > EC$ ein Cluster im rechten Gyrus occipitalis medius.

Außerhalb der oben genannten Fokusregion zeigen sich für alle Seeds eine höhere Korrelation der Bedingung $EC > EO$ mit den Gyri prae- und oder postcentrales. Außerdem präsentieren sich höhere Korrelationen der Bedingung $EC > EO$ für die individuellen linken siSC-Seeds im linken Lobus temporalis und dem linken Gyrus supramarginalis. Für den linken siSC-Seed aus der Gruppenkoordinate zeigen sich zusätzlich höhere Korrelationen im Marklager und CSF-Raum in den EC-Scans.

Für die Bedingung $EO > EC$ zeigen sich Cluster mit höherer Korrelation im linken präfrontalen Kortex für den linken siSC-Seed der individuellen Koordinaten und Cluster im linken Nucleus caudatus und dem rechten Marklager für den linken siSC-Seed der Gruppenkoordinate.

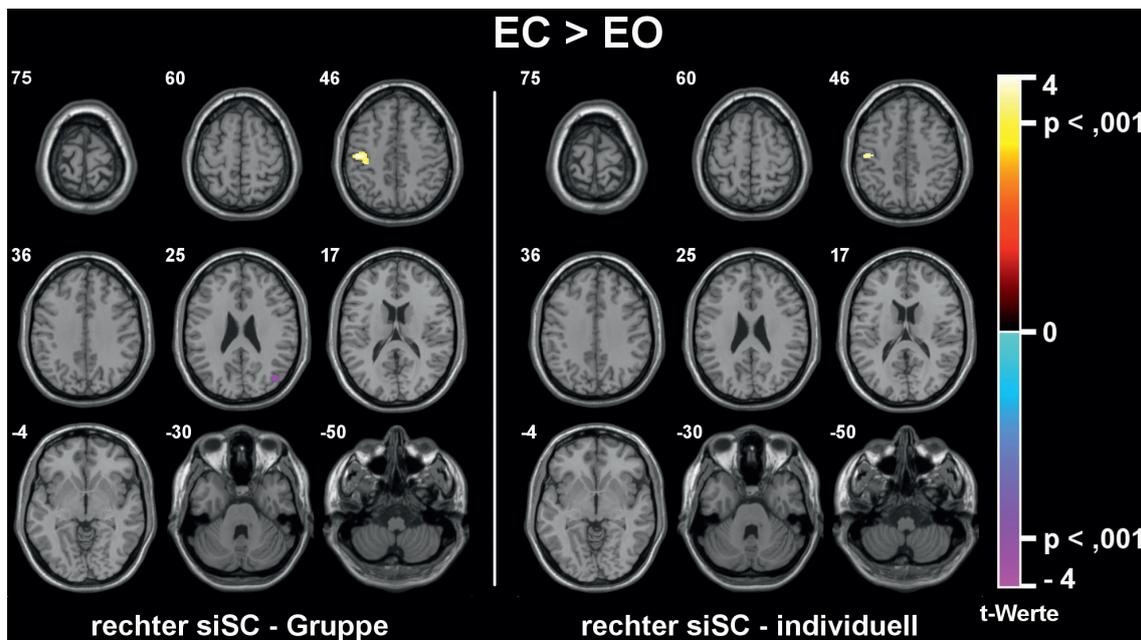
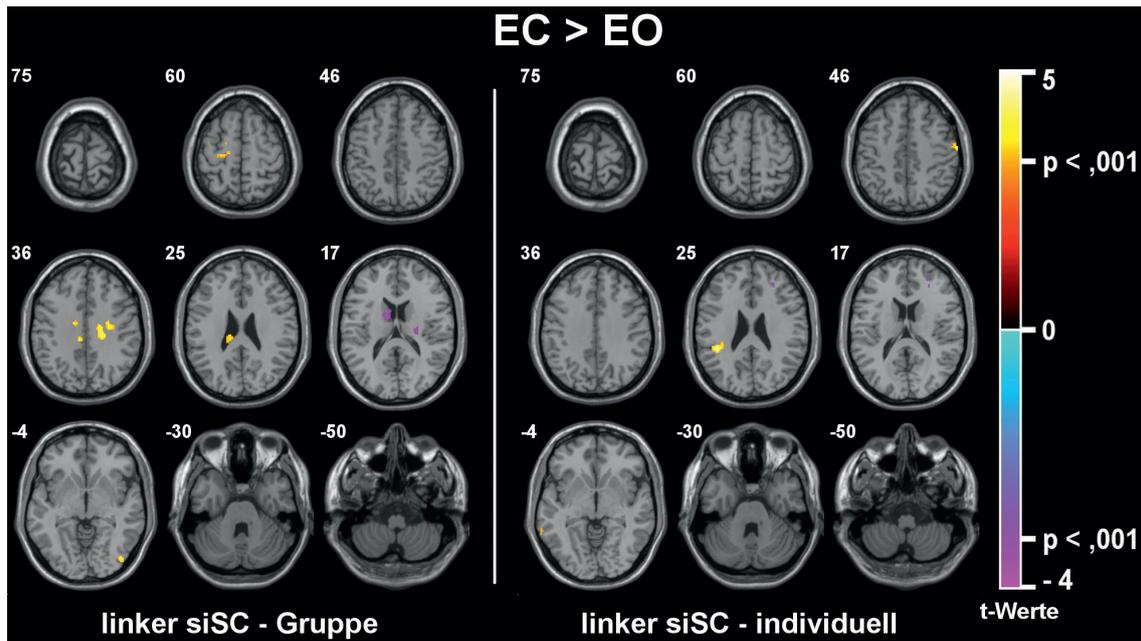


Abbildung 3.2: Unterschiede der Korrelationsmuster zwischen den Konditionen EC und EO. Oben: Linker siSC-Seed mit Gruppen- und individuellen Koordinaten. Unten: Rechter siSC-Seed mit Gruppen- und individuellen Koordinaten. Jeweils mit $p < 0,001$ [unc.]; $t > 3,232$; $n = 31$ und korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ ($k_{\text{Gruppe linker siSC}} = 31$ Voxel; $k_{\text{Gruppe rechter siSC}} = 32$ Voxel; $k_{\text{individuell}} = 30$ Voxel).

Tabelle 3.2: Darstellung der Cluster mit Größe, Peak-Koordinaten und zugehörigen z-Werten. Statistische Schwelle $p < 0,001$ [unc.]; $t > 3,232$; $n = 31$ und korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ ($k_{\text{Gruppe linker siSC}} = 31$ Voxel; $k_{\text{Gruppe rechter siSC}} = 32$ Voxel; $k_{\text{individuell}} = 30$ Voxel).

SEED	CLUSTER		MNI-KOOR-DINATE			z-WERT
	Nr.	Voxel	x	y	z	
Gruppe links	1	145	-10	-28	33	4,51
	2	37	42	-80	-5	4,18
	3	256	28	-14	35	4,10
			18	-22	37	4,01
			14	-14	35	3,87
	4	53	-14	-10	35	3,78
			-14	2	33	3,57
	5	116	-18	-18	67	3,61
		-18	-6	67	3,53	
	6	53	14	-14	59	3,57
			20	-6	65	3,45
	7	76	-14	0	17	-3,69
	8	39	24	-18	21	-3,74
individuell links	9	108	-44	-42	25	4,65
			-36	-34	25	3,68
	10	57	-68	-46	-7	3,86
			-60	-44	-17	3,30
	11	54	58	-10	45	3,74
	12	31	0	-36	-31	-3,83
		10	-42	-31	-3,83	
		-4	-44	-31	-3,34	
	13	74	26	36	23	-4,01
			24	46	21	-3,55
Gruppe rechts	14	144	-50	-20	47	3,85
			-42	-18	47	3,71
			-40	-26	45	3,67
	15	33	24	-12	33	3,76
		32	-14	35	3,44	
		38	-10	39	3,21	
	16	44	40	-74	25	-3,88
individuell rechts	17	33	-48	-18	47	3,46

Abb. 3.3 zeigt noch einmal übersichtlich die Cluster, die sich in für diese Studie entscheidende Hirnregionen befinden. Der blau/pinke, dem rechten siSC-Seed (Gruppe) mit der Bedingung EO > EC zuordenbare, Cluster liegt im Gyrus occipitalis medius und der gelb/rote, dem linken siSC-Seed (Gruppe) mit Bedingung EC > EO zuordenbare, Cluster im Gyrus occipitalis inferior.

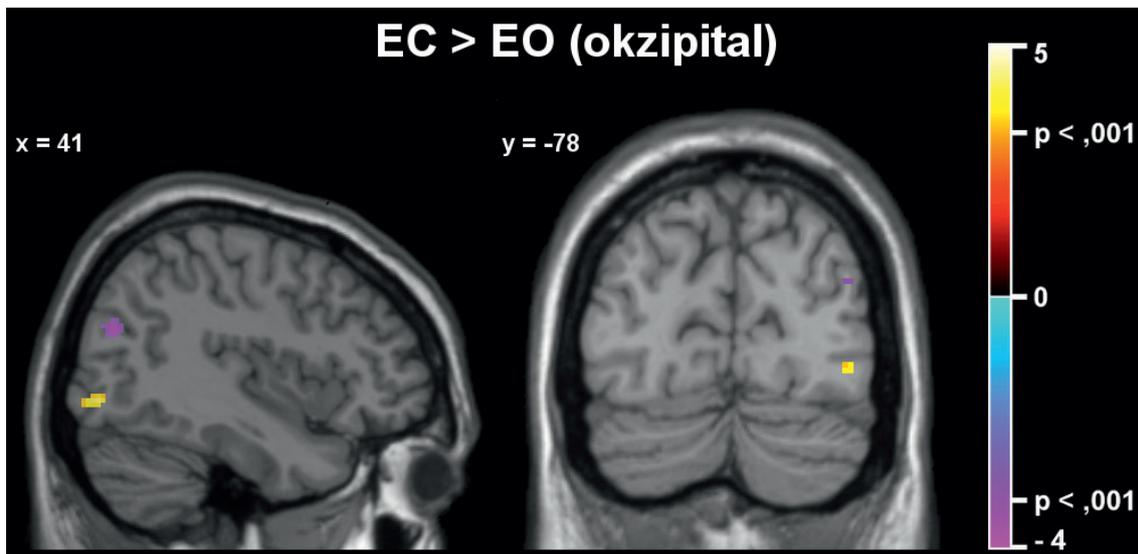


Abbildung 3.3: Okzipitale Unterschiede der Konditionen EC und EO für den rechten siSC-Seed (Gruppe) mit der Bedingung EO > EC (blau/pink) und den linken siSC-Seed (Gruppe) mit der Bedingung EC > EO (gelb/rot). Sagittale Projektion bei $x = 41$ und koronare Projektion bei $y = -78$. Statistische Schwelle bei $p < 0,001$ [unc.]; $t > 3,232$; $n = 31$ und korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ ($k_{\text{Gruppe linker siSC}} = 31$ Voxel; $k_{\text{Gruppe rechter siSC}} = 32$ Voxel).

3.3 Korrelationsmuster der siSC

Um eine größere Stichprobe zu erreichen, wurden bei der Gruppenanalyse der zFC-Karten von rechtem und linkem siSC alle Scans gemeinsam ausgewertet (EO und EC). Angewandt wurde jeweils ein voxelweiser Einstichproben-t-Tests für die zFC-Karten des rechten und linken siSC (jeweils Gruppen- und individueller Seed). Die statistische Schwelle betrug $p < 0,0001$ [unc.]; $t > 3,958$; $n = 62$; mit einer minimalen Clustergröße $k = 17$ Voxel (Gruppen-Seeds), bzw. $k = 16$ Voxel (individuelle Seeds), was einer für multiple Vergleiche korrigierten Schwelle der Clustergröße von $p < 0,05$ entspricht.

Die Ergebnisse in Abb. 3.4 und Abb. 3.5 sind zur vollständigeren Einschätzung mit der oben beschriebenen statistischen Schwelle von $p < 0,0001$ (mit für multiple

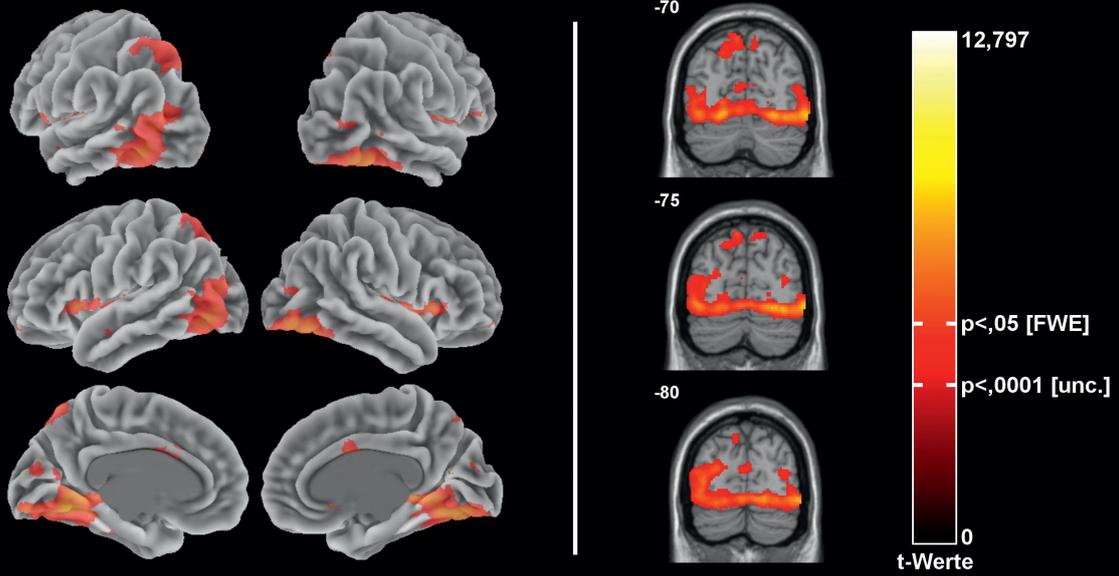
Vergleiche korrigierter minimaler Clustergröße) dargestellt. Zusätzlich lässt sich an der Farbskala auch die restriktivere Schwelle von $p < 0,05$ [FWE] mit $k = 0$ ablesen. In Tabelle 3.3 sind die Cluster dieser Analyse weiterführend mit Größe und Peak-Koordinaten, sowie der zugehörigen z-Werte dargestellt.

Diese Arbeit konzentriert sich wie eingangs beschrieben auf mögliche Korrelationen der siSC mit visuellen und okulomotorischen Arealen. Für alle vier Seed-Regionen zeigen sich Korrelationen im medialen und lateralen okzipitalen Kortex, mit dorsal aufsteigenden Korrelationen in den inferiotemporalen Kortex. Diese Cluster sind dabei streng vom Sulcus parietooccipitalis begrenzt und zeigen eine klare Korrelation zu visuellen Arealen.

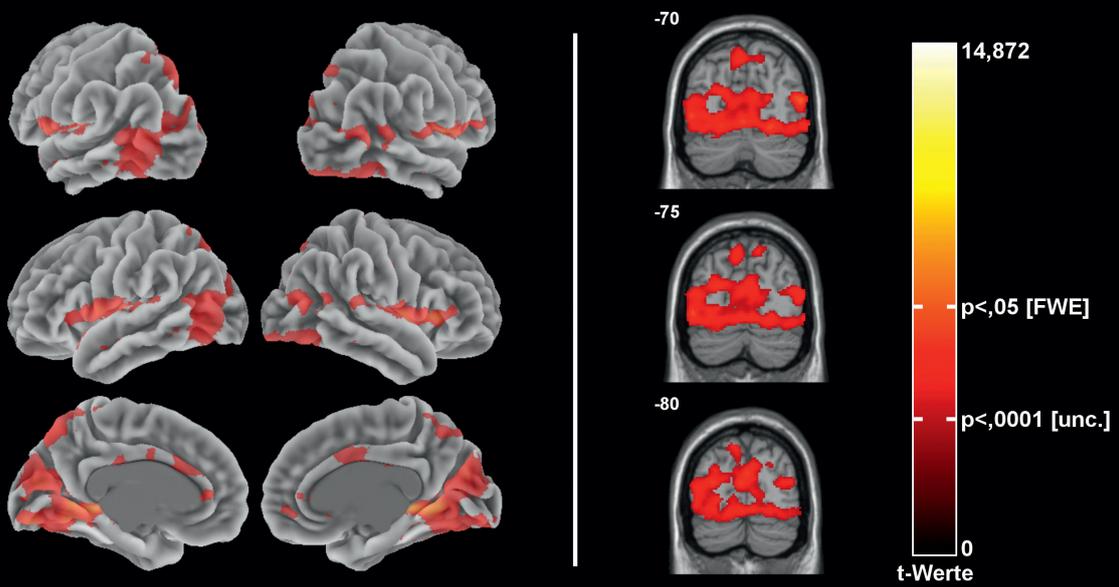
Weiterhin zeigen sich in unterschiedlichem Ausmaße Korrelationen bilateral im dorsalen Parietallappen (an der Oberfläche aufsteigend von okzipital), frontalen Kortex und in einer, nach lateral ansteigenden axialen Ebene, welche auf Höhe der Colliculi superiores beginnt (Hirnstamm, hippocampal und parahippocampal, Insula, Operculum und Anteile in den Gyri temporales superiori et transversi). Zum Vergleich sind die kortikalen Korrelationen der individuellen Seeds zusätzlich in Abb. 3.6 mit den bekannten Korrelationen der SC im Makaken aus der bereits erwähnten Tracer-Studie von Fries (1984) dargestellt.

A

siSC links - Gruppe



siSC rechts - Gruppe



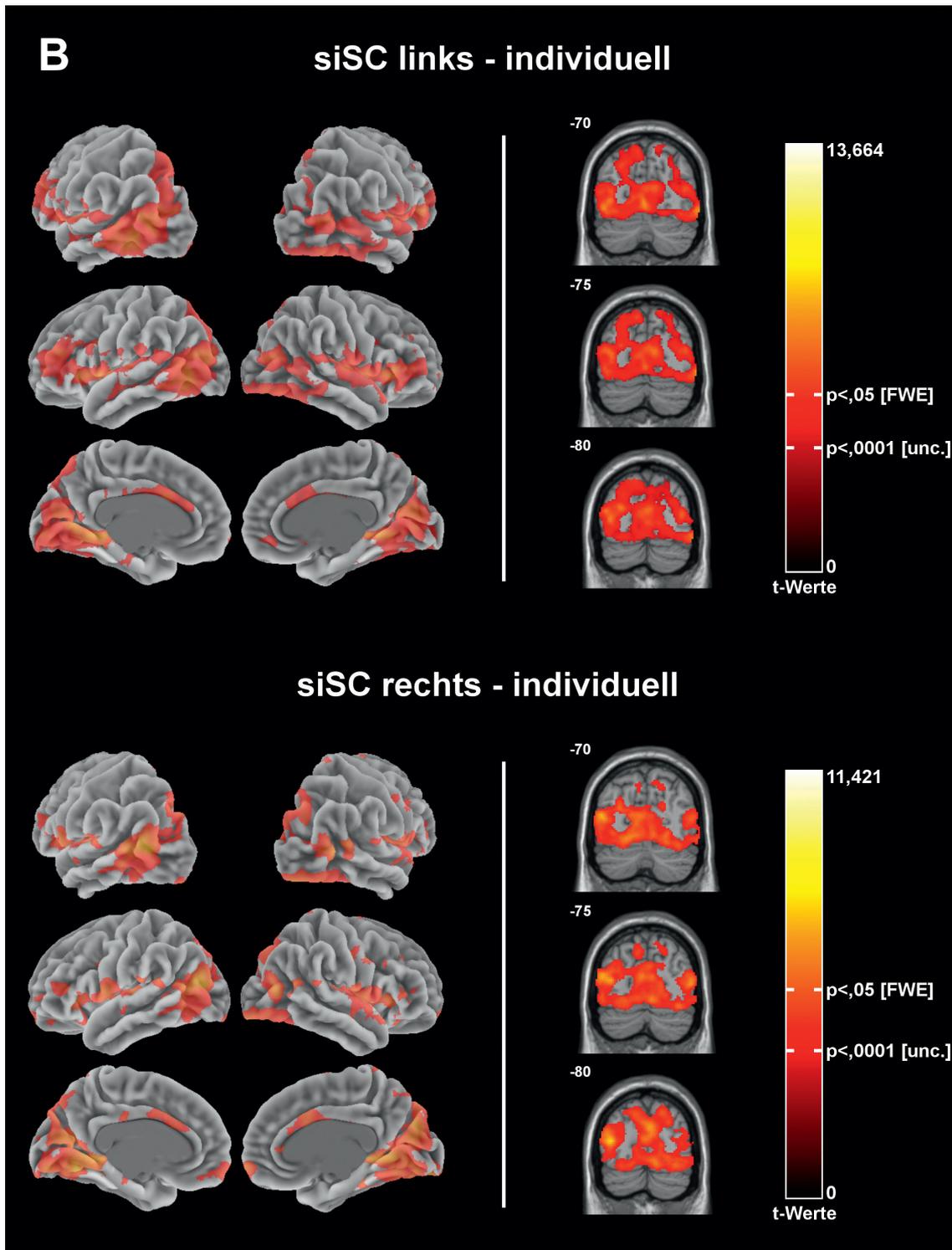
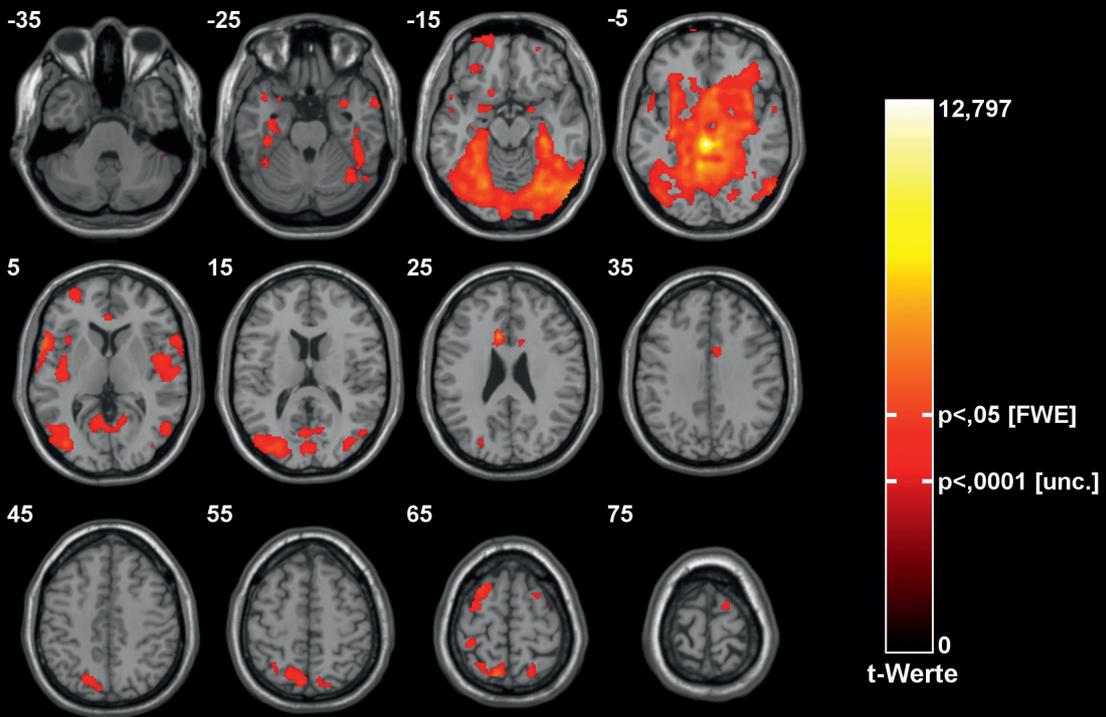


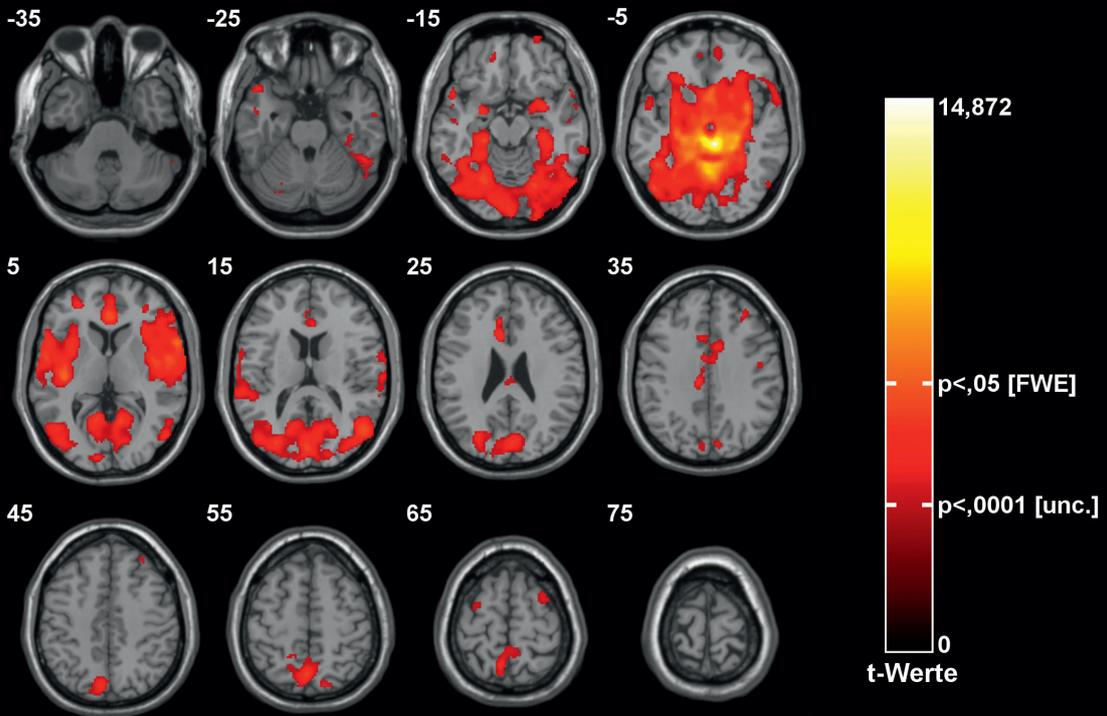
Abbildung 3.4: Darstellung der Korrelationen der siSC-Seeds. Jeweils oberflächliche Projektion auf der linken Seite und Darstellung der dorsal aufsteigenden Korrelationen in den Parietallappen in koronaren Schichten auf der rechten Seite. Für die koronaren Schichten sind links oberhalb jeweils die y-Koordinate des MNI-Raums angegeben. A: Korrelationen mit den Gruppen-Seeds; B: Korrelationen mit den individuellen Seeds.

Statistische Schwelle bei $p < 0,0001$ [unc.]; $t > 3,958$; $n = 62$ und korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ ($k_{\text{Gruppe}} = 17$ Voxel; $k_{\text{individuell}} = 16$ Voxel). Zusätzlich an der Farbskala abzulesen $p < 0,05$ [FWE]; $t_{\text{Gruppe linker siSC}} > 5,547$, $t_{\text{Gruppe rechter siSC}} > 5,542$, $t_{\text{individuell linker siSC}} > 5,561$, $t_{\text{individuell rechter siSC}} > 5,557$; $k = 0$.

A siSC links - Gruppe



siSC rechts - Gruppe



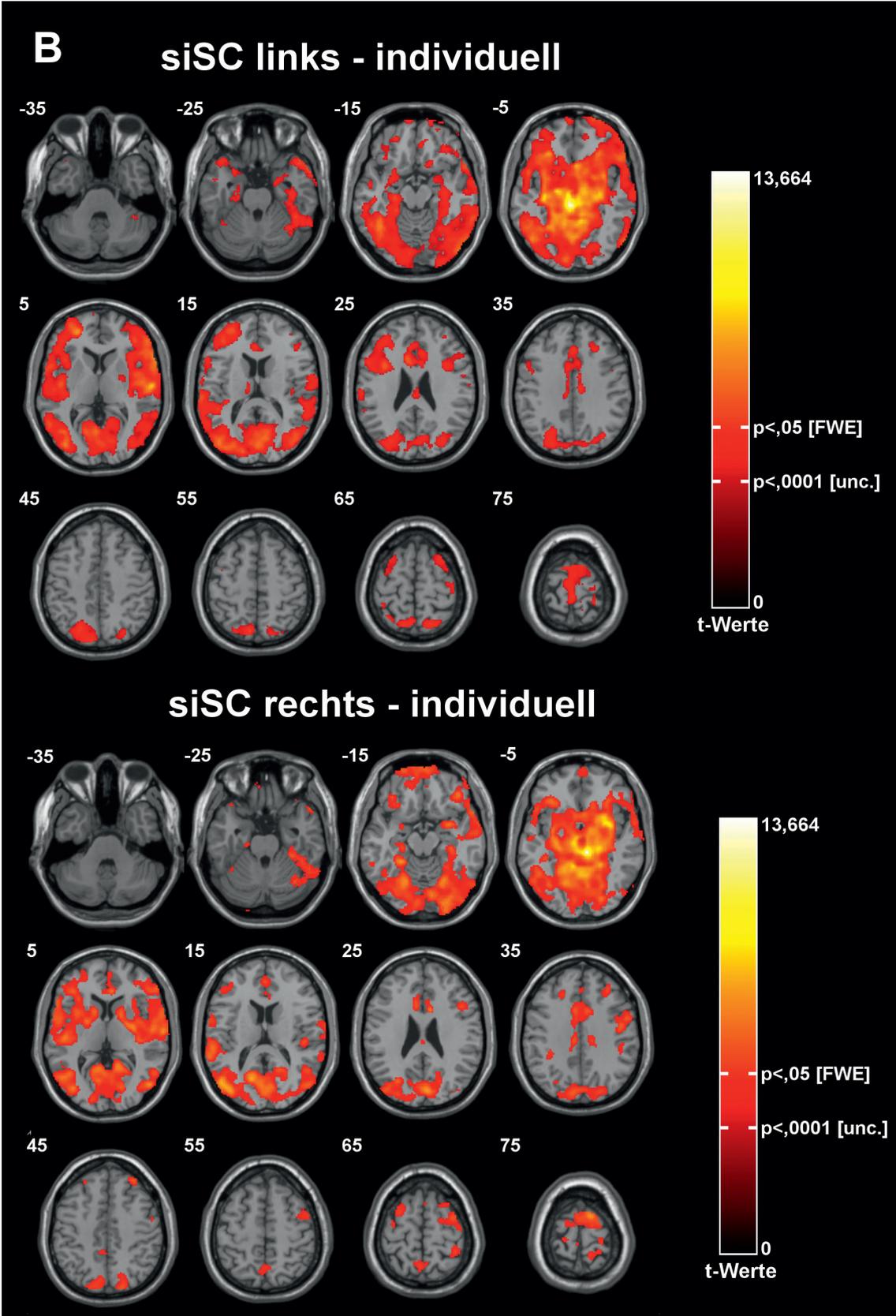


Abbildung 3.5: Darstellung der Korrelationen der siSC-Seeds in axialen Schichten, mit denselben statistischen Schwellen wie in Abb. 3.4. Die Zahlen links oberhalb der Schichten zeigen die jeweilige z-Koordinate im MNI-Raum an. A: Korrelationen mit den Gruppen-Seeds; B: Korrelationen mit den individuellen Seeds.

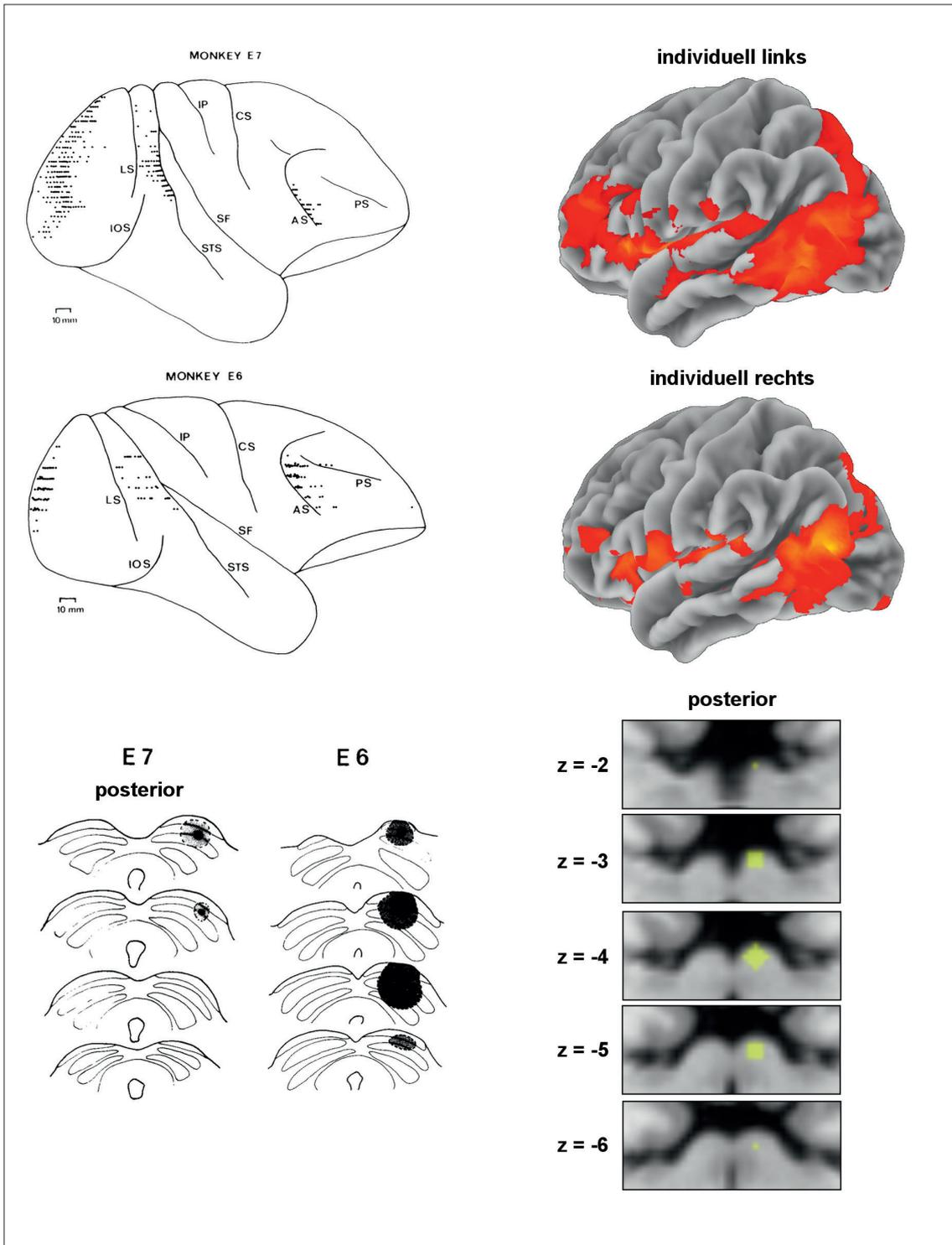


Abbildung 3.6: Vergleich der kortikalen Korrelationen mit der Tracer-Anreicherung nach Injektion von Meerrettichperoxidase in die SC zweier Makaken aus Fries (1984). Links oben: Tracer-Anreicherung in Affe E7 nach Injektion in die superfiziellen Schichten des SC. Links Mitte: Tracer-Anreicherung in Affe E6 nach Injektion in die superfiziellen und intermediären Schichten der SC. Links unten: Darstellung der Injektionsorte mit lokaler Ausbreitung des Tracers. Rechts oben: Korrelationen mit dem linken siSC-Seed (individuell). Rechts Mitte: Korrelationen mit dem rechten siSC-Seed (individuell). Rechts unten: Darstellung der räumlichen Ausbreitung eines individuell definierten Seeds (sphärischer ROI mit Radius 2 mm um die Koordinate [-4, -30, -4]).

Tabelle 3.3: Darstellung der Cluster mit Größe, Peak-Koordinaten und zugehörigen z-Werten. Statistische Schwelle $p < 0,05$ [FWE]; $t_{\text{Gruppe linker siSC}} > 5,547$, $t_{\text{Gruppe rechter siSC}} > 5,542$, $t_{\text{individuell linker siSC}} > 5,561$, $t_{\text{individuell rechter siSC}} > 5,557$. Darstellung aller Cluster mit $k \geq 10$.

SEED	CLUSTER		MNI-KOORDINATE			z-WERT		
	Nr.	Voxel	x	y	z			
Gruppe links	1	5454	-4	-32	-3	8,04		
			-28	-36	-7	7,11		
			-10	-52	-3	7,07		
	2	36	-10	18	27	6,45		
			3	241	32	14	-1	6,22
					34	2	-3	5,88
			40	-2	3	5,69		
	4	51	-58	12	5	5,71		
			5	36	-12	-54	67	5,69
	6	115	-34	14	-1	5,68		
			-34	2	-3	5,39		
	individuell links	7	11613	-4	-30	-3	8,04	
-18				-16	-5	7,58		
8		565	8	-48	-5	7,46		
			-26	48	5	6,80		
			-32	52	15	5,87		
9		286	-40	42	21	5,70		
			56	-72	-9	6,73		
			48	-82	-11	6,24		
10		97	38	-70	-11	5,27		
			-10	14	29	6,44		
			-8	-86	-13	5,24		
11		163	-10	-92	-1	5,96		
			-8	-86	-13	5,17		
12		212	38	-80	13	5,91		
			42	-70	17	5,60		
			52	-62	9	5,10		
13	99	54	16	-17	5,85			
		48	20	-21	5,65			
		60	8	-23	5,59			
14	62	-36	10	27	5,79			
15	35	38	-42	-31	5,77			
		44	-50	-27	5,20			
16	54	24	70	-5	5,74			

			30	66	-9	5,30
			18	70	-11	5,15
	17	62	66	-44	-11	5,63
	18	63	-26	-68	43	5,60
	19	41	-50	8	31	5,50
	20	15	10	6	75	5,48
	21	17	18	-60	71	5,42
	22	63	-10	-72	55	5,39
			-12	-82	49	5,25
	23	11	-26	-80	37	5,13
Gruppe rechts	24	7724	4	-32	-3	8,04
			-2	-56	-1	7,91
			24	-28	-3	7,43
	25	174	50	-68	15	6,20
			42	-78	17	5,20
	26	102	-44	-52	-1	6,04
			-44	-50	-11	5,43
	27	84	-2	38	7	5,99
	28	247	-4	-84	17	5,74
			0	-82	25	5,62
	29	170	-58	0	7	5,68
			-66	-10	11	5,55
			-54	10	7	5,48
	30	99	-4	-66	57	5,66
			-8	-74	51	5,11
			-8	-60	65	5,08
	31	31	-10	18	29	5,60
	32	106	-30	-78	17	5,58
			-24	-72	21	5,48
	33	23	-46	-76	13	5,21
	34	12	-30	26	1	5,12
individuell	35	4551	6	-30	-3	8,04
rechts			-14	-50	1	6,82
			28	4	-3	6,76
	36	561	-40	-78	13	6,64
			-50	-72	17	6,18
			-44	-60	11	5,28
	37	102	10	0	77	5,83

38	74	48	-74	9	5,82
39	39	36	32	-17	5,78
40	69	64	-12	9	5,77
41	49	-50	-20	5	5,76
42	204	24	-90	-11	5,68
		28	-84	-15	5,43
		22	-84	-3	5,41
43	31	8	12	29	5,63
44	75	-32	28	1	5,58
		-38	32	-7	5,28
45	13	54	4	35	5,44
46	19	28	2	-15	5,44
47	35	52	-10	9	5,43
48	34	-62	4	11	5,42
49	36	-64	-42	17	5,38
		-60	-32	17	5,37
50	30	58	2	3	5,36
51	28	48	-58	13	5,35
52	24	-6	-88	-9	5,31
53	23	0	66	-17	5,28
		4	64	-9	5,10
54	11	-48	-54	-5	5,25

3.4 Einfluss des Faktors Seed-Positionierung

In dieser Studie wurden zwei verschiedene Methoden zur Bestimmung der Zielkoordinaten für den sphärischen Seed ($r = 2 \text{ mm}$) verwendet. Zum einen wurde eine vordefinierte Gruppenkoordinate für den rechten und linken siSC verwendet und zum zweiten für jedes Subjekt individuell eine Koordinate in den siSC bestimmt. Um den Einfluss der Seed-Positionierung, also individuelle Koordinaten (ind) gegen Gruppenkoordinate (Gr), zu untersuchen, wurden mit einem abhängigen t-Test die zFC-Karten aller Scans (EC und EO) mit individuellen Seed-Koordinaten gegen dieselben Scans mit dem Seed der Gruppenkoordinate getestet. Dies wurde jeweils für den rechten und linken siSC-Seed durchgeführt. Die statistische Schwelle betrug $p < 0,01$ [unc.]; $t > 2,389$; $n = 62$; $k = 78$ [linke siSC-Seeds] und $k = 74$ [rechte siSC-Seeds], was einer für multiple Vergleiche korrigierten Schwelle der Clustergröße von $p < 0,05$ entspricht.

Die Ergebnisse sind in Abb. 3.7 zu sehen. Weiter in Tab. 3.4 die Darstellung der Cluster mit Größe und Peak-Koordinaten mit zugehörigen z-Werten. Für die linke Seite zeigt die Bedingung $\text{ind} > \text{Gr}$ ausschließlich höhere Korrelationen mit Bereichen, die mit den siSC korrelieren (siehe Kap. 3.3). Dies betrifft vor allem den medialen und lateralen frontalen Kortex, striäre und extrastriäre Areale, bitemporale Cluster und die Nuclei caudati. Für den rechten Seed zeigen sich bei $\text{ind} > \text{Gr}$ höhere Korrelationen ebenfalls beidseits in lateralen Anteilen des frontalen Kortex und im Lobulus frontalis superior. Außerhalb der Bereiche, die mit den siSC korrelieren (siehe Kap. 3.3), zeigen sich Cluster im rechten Gyrus supramarginalis, im Marklager der rechten Hemisphäre und in einer axialen Schicht kranial und kaudal der Colliculus-Ebene. Kranial betrifft dies Teile der Nuclei caudati, des Thalamus und des Splenium corporis callosi und kaudal Bereiche im Cerebellum, der Pedunculi cerebelli und im Hirnstamm (Pons und kleiner Teil des rechten Crus cerebri).

Die Bedingung $\text{Gr} > \text{ind}$ zeigt vor allem höhere Korrelationen mit dem CSF-Raum. Für die linke Seite zeigen sich größere Korrelationen in und um den an die siSC anliegenden CSF-Raum und in der Pars centralis des linken Seitenventrikels. Für die rechte Seed-Seite gibt es für die Bedingung $\text{Gr} > \text{ind}$ höhere Korrelationen im Bereich der Corni posteriori der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels, in

und um den an die siSC anliegenden CSF-Raum, der kranialen Spitze des Vermis cerebelli und basal außerhalb des Hirngewebes an den Sinus sphenoidalis angrenzend.

Eine Schwelle von $p < 0,05$ [FWE] übersteht nur ein drei Voxel großer Cluster des Kontrastes rechter siSC-Seed, Gr > ind, im CSF-Raum dorsal der siSC (Peak: [2, -34, -3]) und ein einzelner Voxel des Kontrastes linker siSC-Seed, ind > Gr im linken Gyrus frontalis inferior pars triangularis (Koordinaten: [-36, 18, 19]).

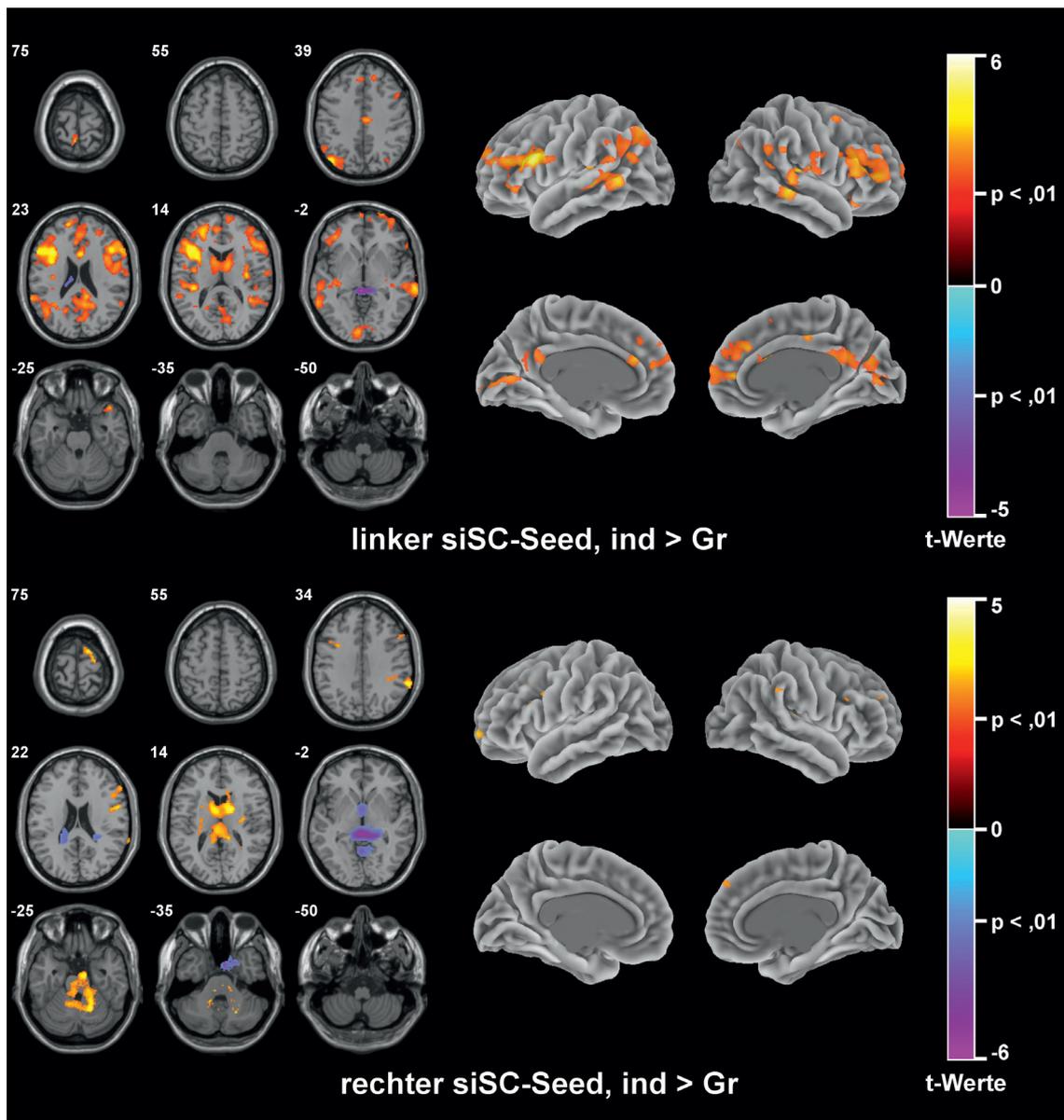


Abbildung 3.7: Einfluss des Faktors Seed-Positionierung. Oben: Vergleich der Korrelationen von individuellem- und Gruppen-Seed für den linken siSC. Unten: Vergleich der Korrelationen von individuellem- und Gruppen-Seed für den rechten siSC. In gelb/rot = ind > Gr und in blau/pink = Gr > ind; links oberhalb der axialen Schnitte sind die jeweiligen z-Koordinaten abgebildet. Statistische Schwelle bei $p < 0,01$ [unc.]; $t > 2,389$; $n = 62$ und korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ ($k_{\text{linker Seed}} = 78$, $k_{\text{rechter Seed}} = 74$).

Tabelle 3.4: Darstellung der Cluster mit Größe und Peak-Koordinaten mit zugehörigen z-Werten. Statistische Schwelle $p < 0,01$ [unc.]; $t > 2,389$; $n = 62$ und korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ ($k_{\text{linker Seed}} = 78$, $k_{\text{rechter Seed}} = 74$). Mit * gekennzeichnet: $p < 0,05$ [FWE].

SEED	CLUSTER		MNI-KOORDINATE			z-WERT
	Nr.	Voxel	x	y	z	
Links (ind > Gr)	1	11668	-36	18	19	4,98*
			-58	20	21	4,96
			-32	10	13	4,15
	2	2979	-44	-74	43	4,23
			-54	-30	9	4,05
			-38	-30	15	3,84
	3	417	38	22	-17	3,79
			40	20	-25	3,53
			38	10	-17	2,87
	4	2122	10	-44	23	3,69
			-10	-90	1	3,53
		16	-56	27	3,43	
5	105	-6	-46	75	3,57	
		-8	-54	75	3,53	
		-6	-32	79	2,77	
6	90	2	-18	41	3,31	
7	79	-4	70	1	3,25	
		-8	68	-13	2,93	
8	140	54	18	-9	3,20	
		58	26	-3	2,96	
9	87	34	-74	35	3,07	
10	251	-22	-30	35	-3,07	
		-18	-20	37	-2,96	
		-28	-14	31	-2,88	
11	230	-4	-34	-1	-4,34	
		6	-34	-1	-3,50	
Rechts (ind > Gr)	12	1699	18	-58	-29	4,17
			8	-10	-23	3,52
			-12	-50	-29	3,38
	13	1663	12	0	11	3,97
			-10	-2	13	3,55
			-10	-28	11	3,41
	14	203	62	-44	35	3,66
		68	-44	21	3,05	
15	92	54	4	25	3,48	

			44	-2	23	2,82
16	97		-34	8	33	3,33
			-48	14	33	2,59
17	95		32	-38	39	3,29
			42	-32	33	2,50
18	157		12	0	77	3,28
			28	-6	73	3,11
			20	-8	77	2,89
19	116		32	-46	9	3,11
			28	-52	19	2,58
20	253		56	28	25	3,10
			46	20	25	3,09
			32	24	25	2,61
21	95		-28	-16	13	3,08
			-28	-32	13	2,64
22	102		46	22	-13	2,86
			54	28	-9	2,54
23	177		-20	-36	21	-3,14
			-26	-26	27	-2,71
24	103		28	-38	19	-3,24
25	232		-2	0	-1	-3,25
26	374		-2	-58	-1	-3,49
27	208		4	2	-33	-3,80
			18	6	-33	-3,35
			12	16	-33	-2,64
28	791		2	-34	-3	-5,31
			14	-38	1	-4,23
			2	-26	1	-3,52
Links	29	230	-4	-34	-1	4,34
(Gr > ind)			6	-34	-1	3,50
	30	251	-22	-30	35	3,07
			-18	-20	37	2,96
			-28	-14	31	2,88
Rechts	31	791	2	-34	-3	5,31*
(Gr > ind)			14	-38	1	4,23
			2	-26	1	3,52
	32	208	4	2	-33	3,80
			18	6	-33	3,35
			12	16	-33	2,64

33	374	-2	-58	-1	3,49
34	232	-2	0	-1	3,25
35	103	28	-38	19	3,24
36	177	-20	-36	21	3,14
		-26	-26	27	2,71

Diskussion und Schlussfolgerungen

In dieser Studie ging es darum, die Anwendbarkeit von FC-Analysen auf eine kleine Hirnstammregion, den siSC, im Menschen zu untersuchen und zu testen, ob es möglich ist, mittels rs-fMRT plausible Korrelationsmuster kortikaler Aktivität mit dem Zeitverlauf dieser Region zu erhalten. Dazu wurde, abweichend von der sonst üblichen Vorgehensweise, der mittlere Zeitverlauf aus der Seed-Region von ungeglätteten aber sonst voll vorverarbeiteten Daten extrahiert. Mit diesem Zeitverlauf wurde dann eine Korrelationsberechnung mit den Voxeln der voll vorverarbeiteten und geglätteten Daten durchgeführt. Diese Methode wurde zum einen mit einer einheitlichen Gruppenkoordinate (aus Linzenbold und Himmelbach, 2012) als auch mit einer für jedes Subjekt individuell gewählten Koordinate als Seed im siSC durchgeführt.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Validität der Vorverarbeitungsmethodik

Zu Beginn wurde mit einer FC-Analyse des PCC-Seeds eine Validierung der Vorverarbeitungsschritte durchgeführt. Der PCC ist Teil des DMN, welches ein gut untersuchtes funktionelles Netzwerk in rs-fMRT-Analysen ist (Raichle et al., 2001; Shulman et al., 1997; Greicius et al., 2003). Die Ergebnisse zeigen eine sehr robuste Konnektivität des PCC-Seeds mit den von Bruckner et al. (2008) zugeordneten Regionen des DMN. Auch im Vergleich mit den Ergebnissen von Shulman et al. (1997) zeigt sich eine klare Übereinstimmung. Zur Darstellung der Peak-Koordinaten wurde hierzu eine noch konservativere Schwelle mit $p < 0,0001$ [FWE] und $k \geq 20$ gewählt, um große Cluster differenzierter darstellen zu können. Shulman et al. beschreibt mehrere trennbare Cluster im Bereich des ventralen und medialen präfrontalen Kortex. In den hier dargestellten Ergebnissen zeigt sich im medialen präfrontalen Kortex nur ein Cluster, der jedoch alle von Shulman berichteten Cluster räumlich einschließt. Nicht in Übereinstimmung mit Bruckner beschreibt Shulman einen weiteren Cluster im Gyrus frontalis inferior, sowie im anterioren Teil des Gyrus cinguli. Letztere Lokalisation spiegelt

sich auch in den hier gezeigten Ergebnissen in Form der räumlichen Ausbreitung des großen präfrontalen Clusters bis in den Gyrus cinguli hinein. Weiter zeigen sich für beide Bedingungen (EC und EO) Cluster im Thalamus links, sowie auch rechts für die Bedingung EC. Bei den Ergebnissen der mit offenen Augen gemessenen Gruppe fällt noch ein kleiner Cluster im linken Gyrus fusiformis auf, der allerdings in enger räumlicher Beziehung zum parahippocampalen Kortex steht und so als Gegenbild des rechtsseitigen Clusters in der Region HF+ betrachtet werden könnte. Zudem zeigt sich noch ein einzelner Cluster im rechtsseitigen Lobulus semilunaris superior des Cerebellums.

Zusammenfassend liefert die hier gewählte Methode folglich valide Ergebnisse für eine FC-Analyse von kortikalen Seed-Regionen. Daraus ist zu schließen, dass sowohl die hier implementierte Vorverarbeitung und Analyse der Daten, als auch die Daten selbst zur Beantwortung der neuen Fragestellung geeignet sind.

4.1.2 Systematische Unterschiede der Konditionen EC und EO

Die Zweistichproben-t-Tests zur Untersuchung der Unterschiede zwischen den Konditionen EC und EO zeigten vor allem Cluster in Hirnregionen die eindeutig außerhalb visueller Areale liegen und sich damit nicht in, für diese Studie, entscheidenden Hirnregionen befinden. Allerdings zeigt sich bei den Analysen mit Gruppenkoordinaten für den linken siSC-Seed für die Bedingung EC > EO und für den rechten siSC-Seed für die Bedingung EO > EC jeweils ein Cluster im rechten Lobus occipitalis.

Obwohl sich Unterschiede zwischen den Konditionen EC und EO zeigen, kann nicht von systematischen Unterschieden gesprochen werden. Zum einen zeigen sich die okzipital höheren Korrelationen einmal für die Bedingung EC > EO und einmal für die Bedingung EO > EC. Die Tatsache, dass nicht ausschließlich eine der beiden Bedingungen höhere Korrelationen zu visuellen Arealen zeigt und dass die Cluster nur in kleine und nicht ausgedehnt über funktionell zusammengehörende Abschnitte der visuellen Areale projizieren, spricht für Zufallsbefunde. Zu guter Letzt darf auch die recht liberal gewählte statistische Schwelle von $p < 0,001$ [unc.] mit korrigierter Schwelle der Clustergröße mit $p < 0,05$ nicht außer Acht gelassen werden. Eine liberalere Schwelle verringert die Wahrscheinlichkeit von falsch negativen Ergebnissen, vergrößert aber die Wahrscheinlichkeit falsch

positiver Resultate. An dieser Stelle ist eine liberale Schwelle anzuwenden, da es wichtig ist, keine wirklichen Unterschiede zwischen den Bedingungen zu übersehen. Allerdings ist bei einer so großen Anzahl von Voxeln, und damit statistischer Tests, die Gefahr falsch positiver Ergebnisse nicht zu unterschätzen.

Alles in allem können die hier beobachteten okzipitalen Unterschiede als nicht systematisch angesehen werden. Dies bedeutet, dass in dieser Studie zur Gruppenauswertung der zFC-Karten der siSC, die mit offenen und geschlossenen Augen gemessenen Probanden als eine Stichprobe gemeinsam ausgewertet werden können. Dies zeigt sich, da in den für diese Studie im Fokus liegenden Bereichen des visuellen Kortex, FEF und pIPS trotz der liberal gewählten Schwelle kein reliabler Unterschied findet.

4.1.3 Korrelationen der siSC

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Korrelationen der siSC mit dem medialen und lateralen visuellen Kortex im Menschen mit rs-fMRT gefunden. Diese Ergebnisse erwiesen sich als konsistent für den rechten und linken siSC.

Diese Korrelationen decken sich mit den Ergebnissen von Fries (1984), der kortikalen Projektionen der SC mit dem retrograden Tracer Meerrettichperoxidase im Makaken darstellte. Bei Fries zeigte sich unter anderem, dass die okzipitalen Korrelationscluster nach kranial in die posteriore Bank des intraparietalen Sulcus aufsteigen. In den FC-Analysen mit individueller Seed-Positionierung zeigen sich ebenfalls von okzipital nach dorsoparietal aufsteigende Korrelationen.

Diese plausiblen Ergebnisse zeigen, dass die anfängliche Frage positiv beantwortet werden kann und dass rs-fMRT mit der hier beschriebenen Vorgehensweise eine anwendbare Methodik darstellt, um die Konnektivität der SC im Menschen zu untersuchen. Weiter muss betont werden, dass die hier angewandte Methodik einfach praktikabel und mit geringem Aufwand durchführbar ist, da sie mit einer einfachen Resting-State-Messung und ohne zusätzliche apparative Hilfen auskommt - wie z.B. bei einer Herzschlag-getriggerten Messung oder einer aufwendigen funktionellen Kartierung zur Bestimmung der Seed-Koordinaten.

Entgegen der bekannten Neurophysiologie im Tiermodell zeigten sich keine starken Korrelationen zu den okulomotorischen Arealen FEF und pIPS. Für diese Tatsache gibt es unterschiedliche Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen ist es

möglich, dass die Population okulomotorischer Neurone in den nur sieben Voxel umfassenden Seed-Regionen zu klein war, um einen Effekt zu zeigen. Krebs et al. beschrieben 2010 in einem fMRT-Experiment sakkadenbezogene BOLD-Aktivität im SC, visuellem Kortex, FEF, SEF und pIPS. Hier lagen die Cluster-Maxima der SC allerdings ventraler (linker SC: [-4, -28, -6]; rechter SC: [4, -28, -4]) als die von Linzenbold et Himmelbach in 2012 beschriebenen sakkadenbezogenen Cluster-Maxima. Es zeigt sich also, dass es schwierig ist, in so einem kleinen Raum eindeutig zu definieren, an welcher Stelle im menschlichen SC, ventraler oder dorsaler, sich die dichteste Population okulomotorischer Neurone befindet. Bei einer so kleinen Zielstruktur muss eine kleine ROI verwendet werden (hier mit $r = 2$ mm) und so kann ein Unterschied von wenigen Millimetern bereits bedeuten, dass der extrahierte Zeitverlauf nicht mehr stark genug von okulomotorischen Neuronen charakterisiert ist.

Eine genaue Beschreibung der Konnektivität der weiteren, tiefer liegenden Schichten der SC ist bisher nur in Tiermodellen erfolgt, könnte aber mit der hier demonstrierten Methodik in Zukunft auch im Menschen untersucht werden. Ein Unterschied der funktionellen Organisation des okulomotorischen Systems zwischen Makaken und Menschen ist dementsprechend nicht auszuschließen und könnte ebenfalls ein Faktor für das Fehlen okulomotorischer Korrelationsmuster mit den hier verwendeten Seed-Regionen bedeuten.

Ein weiterer Faktor, der das Fehlen von Korrelationen in okulomotorischen Arealen erklären könnte, ist der mögliche Einfluss des direkt vor der Messung stattgefundenen Verhaltens. Die genaue Bedeutung und Charakteristik der intrinsischen Hirnaktivität ist nicht bekannt. Genauso wenig ist bekannt, welche Faktoren diese intrinsische Aktivität wie beeinflussen können. So ist es vorstellbar, dass die intrinsische Aktivität, und damit das Korrelationsmuster der SC im Resting-State, sich erheblich unterscheidet, wenn Probanden direkt vor der Resting-State-Aufnahme für eine Stunde intensiv Tischtennis gespielt haben, im Vergleich zu den Korrelationen von Probanden, welche die Stunde vor der Messung entspannt auf einer Couch gesessen haben.

2013 berichtete He, dass die Gesamtaktivität im Gehirn nicht die Summe von spontaner Grundaktivität und aufgabenassoziierter Aktivität ist, sondern dass aufgabenassoziierte Aktivität negativ mit spontaner Grundaktivität interagiert.

Dies bedeutet, dass bei erhöhter spontaner Grundaktivität evozierte Erhöhungen der Aktivität abgeschwächt werden und evozierte Negativierungen der Aktivität verstärkt werden, beziehungsweise vice versa.

Wenn die spontane Grundaktivität die evozierte Aktivität im selben Hirnareal beeinflusst, dann ist dies umgekehrt auch denkbar und wie lange solche Effekte möglicherweise anhalten ist ungeklärt. Der Faktor des Settings vor der Messung des Resting-States könnte also zu einem Bias führen, der die Korrelation mit visuellen Arealen begünstigt und die mit okulomotorischen Arealen abschwächt. Weitere Übereinstimmung mit Daten aus dem Tiermodell von Fries zeigen die beschriebenen Korrelationen der auditiven Areale im Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis transversi. Projektionen zu auditiven Arealen zeigten sich auch im Makaken. Allerdings nur bei Meerrettichperoxidase-Injektionen in sämtliche, oberflächliche und tieferliegende, Schichten des SC (Projektionen zur dorsalen Spitze und ventraler gelegene Teile des Gyrus temporalis superior).

Trotz der Abwesenheit von okulomotorischen Korrelationen zeigen die klaren und für beide Seed-Seiten konsistenten Korrelationen zum visuellen Kortex, dass plausible Korrelationsmuster der SC produzierbar sind. Auch wenn weitere Forschung und Entwicklung notwendig sind (siehe Kap. 4.2), kann hier bereits festgehalten werden, dass die rs-fMRT für die Untersuchung der Konnektivität der SC im Menschen anwendbar ist.

4.1.4 Einfluss der Seed-Positionierung

Da sich nach der Normalisierung der funktionellen EPI-Scans zeigte, dass die Oberfläche der SC bei unterschiedlichen Probanden zum Teil mehrere Millimeter abweicht, wurde neben der Seed-Positionierung mit einer festen Koordinate für jedes Subjekt noch eine zweite, individuelle Koordinate zur Seed-Positionierung bestimmt. Eine feste Koordinate ist für weiterführende Untersuchungen leichter zu handhaben und durch eine feste Definition nicht durch die Person beeinflussbar, die manuell Seeds im Colliculus bestimmt. Allerdings kommt eine feste Koordinate bei nicht vollständig konsistenten Bildern nicht immer bestmöglich im siSC zum Liegen, sondern weicht z.T. in tieferliegende Schichten, auf Grund der recht oberflächlichen Positionierung aber vor allem in den CSF-Raum, ab. Hier hat eine manuell bestimmte ROI ihren Vorteil, da sie, an die strukturellen Unterschiede

angepasst, in der Regel exakter in der Zielregion zu liegen kommt. Um objektiv beurteilen zu können, welche Methode die Ergebnisse auf welche Weise beeinflusst, wurde mit einem gepaarten, abhängigen t-Test der Einfluss des Faktors Seed-Positionierung untersucht.

Auch wenn, eine statistische Schwelle von $p < 0,05$ [FWE] nur jeweils ein Cluster des Kontrastes rechter siSC-Seed, $Gr > ind$ (CSF-Raum dorsal siSC) und des Kontrastes linker siSC-Seed, $ind > Gr$ (linker Gyrus frontalis inferior pars triangularis) übersteht, zeigt sich bei einer liberaleren Schwelle die Tendenz, dass der Gruppen-Seed im Vergleich zum individuellen Seed größere Korrelationen mit dem CSF-Raum zeigt. Vor allem ist dies in direkt die SC umgebenden Bereichen zu beobachten. Die individuellen Seeds scheinen hingegen stärkere Korrelationen in Bereichen zu haben, die ohnehin stärkere Korrelationen mit den siSC zeigen und funktionell neuroanatomisch plausibel sind (siehe Kap. 3.3). Dies zeigte sich vor allem für die linke Seed-Seite.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine individuelle Seed-Positionierung hier zu stärkeren Korrelationen mit dem ohnehin korrelierenden Hirngewebe führt und dass das Signal der ROI mit den vordefinierten Koordinaten, wie eingangs vermutet, größere Signalanteile aus dem CSF-Raum beinhaltet. Eine individuelle Seed-Positionierung ist also weniger durch Störsignale aus dem CSF-Raum beeinflusst und somit einer ungenaueren Gruppenkoordinate überlegen.

4.2 zukünftige Aussichten

Die hier angewandte Vorgehensweise zur Auswertung von FC-Analysen tektaler Seed-Regionen hat sich als grundsätzlich anwendbare Methodik zur Kartierung der Konnektivität einzelner Schichten der SC erwiesen, weist allerdings weiterhin noch einige Hürden auf. In diesem Abschnitt sollen die möglichen nächsten Schritte zur Verbesserung der hier verwendeten Methodik ausgeführt werden. Dies beinhaltet Veränderungen der angewendeten Messtechnik und Verbesserungen der Vorverarbeitung der Messdaten.

4.2.1 Veränderung der Messtechnik

In diesem Experiment wurde für die funktionelle Bildgebung eine GRAPPA-

Sequenz mit einer TR von 3.43 s und einer räumlichen Auflösung von 2 x 2 x 2 mm verwendet. Eine möglichst große zeitliche Auflösung ist bei rs-fMRT von großem Vorteil, da zum einen das Nutzsignal, aber auch physiologische Störfaktoren genauer abgebildet werden können. Der für einen großen Anteil der SNR beitragende physiologische Störfaktor Herzschlag und Pulsation liegt mit einer Frequenz von etwa 1 Hz weit unterhalb der TR. Dies führt zu den bereits in Kap. 1.3.4.8 beschriebenen Alias-Effekten, was bedeutet, dass durch den Herzschlag verursachte Signalveränderungen sich im MR-Signal als wesentlich langsamere Frequenzkomponenten niederschlagen (Lund et al., 2009). Aus diesem Grund kann mit einem Band-Pass-Filter diese wichtige Störquelle nur teilweise eliminiert werden. Um diese physiologische Störquelle genauer im Zeitverlauf des MR-Signals erfassen zu können, und sie somit zugänglicher für einen Band-Pass-Filter zu bekommen, sollte die TR mindestens die doppelte Frequenz des Herzschlages haben, also etwa bei 0,5 Hz, beziehungsweise 500 ms liegen. Zu der genaueren Abbildung der herzschlagverursachten Störfaktoren ist bei rs-fMRT auch eine möglichst genaue Abbildung des Signalzeitverlaufs für die Berechnung von Korrelationen elementar. Diese beiden Einflussfaktoren können also beide mit einer erhöhten TR verbessert werden. Um diese zu erhöhen, ohne das Messvolumen oder die räumliche Auflösung zu verringern, können sogenannte Multiband-Sequenzen verwendet werden. Bei dieser Technik wird die TR drastisch durch simultane Anregung von Spins in mehreren Schichten verringert. Vor allem die Untersuchung von Korrelationen von rs-fMRT-Daten mit Seed-Regionen im Hirnstamm sollte von Multiband-Anregungspulsen profitieren, da der Hirnstamm wie bereits in Kap. 1.3.3 in besonderer Weise von physiologischen Störfaktoren beeinflusst ist.

4.2.2 Verbesserung der Vorverarbeitung

Wie bereits beschrieben führte die angewandte Normalisierung zu leicht inkonsistenten Ergebnissen in der Colliculus-Ebene. Solche kleinen Inkonsistenzen sind bei FC-Analysen kortikaler Seed-Regionen aufgrund der Größe der Strukturen von geringerer Bedeutung, aber können bei den hier untersuchten Hirnstammregionen kritischen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen, da die präzise Extraktion eines Zeitverlaufs aus den ausschließlich oberflächlichen und intermediären

Schichten der SC erschwert wird. Dies erklärt auch möglicherweise die beschriebenen Korrelationen zu auditiven Arealen wie sie von Fries nur bei Einbeziehung sämtlicher SC-Schichten in Makaken beschrieben wird. Ein weiterer wichtiger Ansatz zur Optimierung der Analysen ist dementsprechend eine verbesserte Normalisierung.

Der hier verwendete Normalisierungsansatz funktioniert über eine Segmentierung und Normalisierung der T1-gewichteten strukturellen Bilder und die darauffolgende Anwendung der resultierenden Transformationsparameter auf die funktionellen EPI-Scans. Dieses standardmäßige Vorgehen korrigiert allerdings nicht basale Verzerrungen die durch Suszeptibilitätsunterschiede an Luft-Gewebe-Grenzen auftreten. T2*-gewichtete Bilder sind für diese Artefakte wesentlich anfälliger als T1-gewichtete, da sie nicht für lokale Feldinhomogenitäten korrigiert werden. Auf diese Weise entsteht eine strukturelle Diskrepanz zwischen strukturellen und funktionellen Bildern vor allem in den Bereichen, die an der Grenze von Luft zu Gewebe liegen, wie z.B. die Randbereiche zu den luftgefüllten Sinus paranasales.

Eine Möglichkeit, diese Diskrepanz zu berücksichtigen, ist eine parallele Segmentierung und Normalisierung der T1-gewichteten Bildern auf der einen Seite und eine eigenständige Segmentierung und Normalisierung der EPI-Scans auf der anderen Seite. Auf diese Weise sollten Inkonsistenzen in basalen Bildabschnitten minimiert werden, indem für EPI-Scans eigene Transformationsparameter berechnet werden.

Zu diesem Ansatz ergänzend lässt sich mit Hilfe des verbesserten Normalisierungsansatzes Diffeomorphic Anatomical Registration Throug Exponentiated Lie Algebra (DARTEL), wie z.B. in SPM integriert, eine noch präzisere Normalisierung erzielen (Ashburner, 2007). DARTEL funktioniert über eine iterative Anpassung segmentierter Daten an den Gruppendurchschnitt unter zusätzlicher Einbeziehung einer definierten Wahrscheinlichkeitskarte für die Gewebeklassen WM, GM und CSF. Die schrittweisen Deformationen werden in individuellen Flussfeldern gespeichert, mit deren Hilfe die spätere Normalisierung der T2*-gewichteten Bildern durchgeführt wird. Im Unterschied zur normalen in SPM implementierten Normalisierung, bei der eine vordefiniertes Template zur Deformierung der strukturellen Bilder benutzt wird, verwendet DARTEL ein für jede Studie spezifisch

generiertes Template aus den gemittelten strukturellen Scans. Dieses gemittelte Template wird in jedem der Deformationsschritte neu berechnet und somit in jedem Schritt detailreicher.

Eine weitere Möglichkeit, den Einfluss basaler Verzerrungen zu minimieren, ist die Berechnung des durch Suszeptibilität induzierten Feldes. Da dieses während einer Messung konstant ist, werden alle Bilder eines Subjekts in identischer Weise beeinflusst. Misst man ein Volumen zweifach, mit diametral verlaufenden Phasenkodierungs-Gradienten, erhält man Bilder, bei denen dasselbe Feld zu genau diametral verlaufenden Verzerrungen geführt hat. Mit den Daten dieser beiden Scans und den zwei verschiedenen Akquisitionsparametern lässt sich dann das durch Suszeptibilität induzierte Feld ermitteln. Dies geschieht durch die Berechnung eines zu induzierenden Feldes, bei dem die beiden gemessenen Datensätze die maximale Deckung aufweisen (Andersson et al., 2003). Diese Methode lässt sich beispielsweise mit der in der FMRIB Software Library v5.0 (FSL; Smith et al., 2004) implementierten topup-Funktion ausführen. Die dadurch entzerrten Bilder sollten nach der örtlichen Koregistrierung und Normalisierung konsistentere Ergebnisse aufweisen.

Die Korrektur basaler Verzerrungen und der Einsatz einer DARTEL-Normalisierung, welche explizit auf die T2*-gewichteten Bilder angewandt wird, sollte zu akkurateren Seed-Signalen führen, was eine effektivere Einteilung von Korrelationen aus oberflächlicheren und tieferliegenden Schichten ermöglicht.

4.3 Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass es mit der hier implementierten Vorverarbeitung möglich ist, plausible funktionelle Konnektivitätsmuster der siSC zum restlichen Hirnvolumen zu generieren und so die SC einer Konnektivitätsanalyse mittels rs-fMRT zugänglich zu machen. Trotzdem bedarf die FC-Analyse kleiner Subvolumina im Hirnstamm mittels rs-fMRT weiterer Erforschung und Verbesserung, da diese Region den Untersuchenden vor besondere Herausforderungen stellt.

Diese Arbeit beschreibt weitere Möglichkeiten der methodischen Optimierung. Ein besonderer Fokus liegt hierbei in der Lösung kleiner räumlicher Unterschiede,

die eine präzisere Extrahierung von Zeitverläufen aus einzelnen Schichten der SC ermöglichen soll und weiter in einer Erhöhung der zeitlichen Abtastung des BOLD-Signals.

Dennoch konnte hier bereits gezeigt werden, dass eine Konnektivitätsanalyse der siSC mittels rs-fMRT, mit der hier vorgestellten Methode, grundsätzlich durchführbar ist und somit dieser Ansatz eine Möglichkeit der Kartierung funktioneller Konnektivität der Kerngebiete im menschlichen Hirnstamm zukünftig ermöglicht.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit einer FC-Analyse mittels rs-fMRT in einem Subvolumen des menschlichen SC untersucht (siSC). Um den speziellen Anforderungen einer so kleinen ROI gerecht zu werden, wurde ein Ansatz gewählt, bei dem Zeitverläufe aus ungeglätteten Daten extrahiert werden und dann mit diesen die Korrelation zu den geglätteten Zeitverläufen der Voxel des restlichen Volumens berechnet werden. Auf diese Weise wird zum einen ein strukturell präzises Seed-Signal und zum anderen ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis erreicht.

Die Validität dieser Methode wurde initial durch eine Korrelationsanalyse mit einem Seed im PCC untersucht. Es zeigten sich klare Korrelationen dieses Seeds mit dem vielfach in der Literatur beschriebenen DMN, dem der PCC zugeteilt wird.

Zusätzlich zeigte sich, dass es keine systematischen Unterschiede zwischen den Korrelationen von Messungen mit geschlossenen und denen mit geöffneten Augen, in den für diese Studie im Fokus liegenden Regionen (visueller Kortex, FEF, pIPS), gibt. Weiterhin stellte sich heraus, dass aufgrund von räumlichen Inkonsistenzen in normalisierten Bildern die Verwendung eines für jeden Probanden individuell gesetzten Seeds tendenziell der Verwendung einer für alle Probanden gleichen Seed-Koordinate überlegen ist. Dies zeigte sich durch größere Korrelationen des Gruppen-Seeds zu CSF-Räumen (insbesondere in direkter Umgebung der SC) im Vergleich zum individuellen Seed.

Bei der Gruppenanalyse der Korrelationskarten der siSC zeigten sich für beide Seiten konstante Cluster im lateralen und medialen visuellen Kortex. Weiterhin zeigten sich von okzipital nach dorsal parietal aufsteigende Korrelationen, Cluster im frontalen Kortex und ein axial flächiges Korrelationsmuster in Höhe der SC, welches sich nach lateral in apikale Richtung ausbreitete. In diesem Muster befanden sich Teile des Hirnstammes, hippocampale und parahippocampale Bereiche, Insula, Operculum, und Teile der Gyri temporales superioris et transversi. Es wurde gezeigt, dass eine rs-fMRT-Analyse der SC grundsätzlich möglich ist, da sie zu plausiblen Ergebnissen führt. Dies zeigt sich in den kräftigen

Korrelationen zum visuellen Kortex., auch wenn keine Korrelationen zu okulomotorischen Arealen aufgezeigt werden konnten, wie sie ursprünglich zu erwarten waren. Die hier angewandte Methodik hat dabei Potential zur Weiterentwicklung. Hierbei fällt vor allem eine Erhöhung der Bildrate mit Multiband-Sequenzen in den Vordergrund, welche zum einen den für die Korrelationsanalyse entscheidenden BOLD-Signalverlauf zeitlich präziser erfassen und zum anderen eine akkuratere Entfernung physiologischer Störfaktoren ermöglichen sollte, wodurch insgesamt die Spezifität der Korrelationsanalysen steigt.

Weiterhin zeigt sich, dass eine suffizientere Normalisierung und ein Ausgleich basaler Verzerrungen durch Suszeptibilitätsartefakte notwendig sind, da sich räumliche Inkonsistenzen der SC in den normalisierten Daten aufzeigten. Dies ist durch verschiedene in dieser Arbeit aufgeführte Methoden realisierbar und sollte zu konsistenteren Transformationsdaten im MNI-Raum und so zu präziseren Seed-Signalen führen.

Im Ergebnis zeigt diese Arbeit, dass es möglich ist, plausible Korrelationsmuster aus einem Seed in den siSC im Menschen mit rs-fMRT zu produzieren. Somit ist eine Konnektivitätsanalyse der siSC mit der in dieser Arbeit vorgestellten Methode grundsätzlich durchführbar und so auch eine weitere Kartierung der funktionellen Konnektivität anderer Kerngebiete im Hirnstamm zukünftig möglich.

Literaturverzeichnis

- Andersson, J.L.R., Skare, S., Ashburner, J. (2003). How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 20:870-888.
- Ashburner, K. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38:95-113.
- Ashburner, J. & Friston, K.J. (2005). Unified Segmentation. *NeuroImage*, 26:839-851.
- Bender, B., Klose, U. (2010). The in vivo influence of white matter fiber orientation towards B0 on T2* in the human brain. *NMR Biomed*, 23:1071-1076.
- Biswal, B., Yetkin, Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S. (1995). Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI. *Magn Reson Med*, 34:537-541.
- Borra, E., Gerbella, M., Rozzi, S., Tonelli, S., Luppino, G. (2014). Projections to the Superior Colliculus From Inferior Parietal, Ventral Premotor and Ventrolateral Prefrontal Areas Involved in Controlling Goal-Directed Hand Actions in the Macaque. *Cerebral Cortex*, 24:1054-1065.
- Brooks, J.C.W., Faull, O.K., Pattinson, K.T.S., Jenkinson, M. (2013). Physiological noise in brainstem fMRI. *Front Hum Neurosci*, 7:623.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L. (2008). The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann NY Acad Sci*, 1124:1-38.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E. (2000). Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21:1636-1644.
- Cynader, M., Berman, N. (1972). Receptive-Field Organization of Monkey Superior Colliculus. *J Neurophysiol*, 35:187-201.
- Dagli, M.S., Ingeholm, J.E., Haxby, J.V. (1999). Localization of Cardiac-Induced Signal Change in fMRI. *NeuroImage*, 9:407-415.
- de Haan, B. (2006). Pre-requisites of perceptual awareness: Insights from studying deficits of attention. PhD thesis, School of Psychology, University of Nottingham, UK.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C. (2011). Approaches for the Integrated Analysis of Structure, Function and Connectivity of the Human Brain. *Clin EEG Neurosci*, 42(2):107-21.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:9673-9678.
- Freedman, E.G., Stanford, T.R. & Sparks, T.L. (1996). Combined Eye-Head Gaze Shifts Produced by Electrical Stimulation of the Superior Colliculus in Rhesus Monkeys. *J Neurophysiol*, 76:927-952.

- Fries, W. (1984). Cortical Projections to the Superior Colliculus in the Macaque Monkey: A Retrograde Study using Horseradish Peroxidase. *J Comp Neuro*, 230:55-76.
- Friston, K.J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Mapp*, 2:56-78.
- Gaese, B.H. and Johnen, A. (2000). Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci*, 12:1739–1752.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:253-258.
- Greitz, D. (1993). Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl*, 386:1-23.
- He, B.J. (2013). Spontaneous and Task-Evoked Brain Activity Negatively Interact. *J Neurosci*, 33:4672-4682.
- Hermey, G., Mahlke, C., Schwake, M., Sommer, T. (2011). *Der Experimentator: Neurowissenschaften*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Himmelbach, M., Erb, M. & Karnath, H.-O. (2007). Activation of superior colliculi in humans during visual exploration. *BMC Neurosci*, 8:66-72.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R. and Dement, W. C. (1973). Quantification of Sleepiness: A New Approach. *Psychophysiology*, 10:431–436.
- Holmes, A.L., Forcelli, P.A., DesJardin, J.T., Decker, A.L., Teffer, M., West, E.A., Malkova, L., Gale, K. (2012). Superior Colliculus Mediates Cervical Dystonia Evoked by Inhibition of the Substantia Nigra Pars Reticulata. *J Neurosci*, 32:13326-13332.
- Horwitz, G.D., Newsome, W.T. (1999). Separate Signals for Target Selection and Movement Specification in the Superior Colliculus. *Science*, 284:1158-1161.
- Huettel, S.A., Song, A.W. & McCarthy, G. (2009). *Functional Magnetic Resonance Imaging* (2. Ed.). Sunderland (MA), USA: Sinauer.
- Ignashchenkova, A., Dicke, P.W., Haarmeier, T. & Thier, P. (2004). Neuron-specific contribution of the superior colliculus to overt and covert shifts of attention. *Nat Neurosci*, 7:56-64.
- Krebs, R.M., Schoenfeld, M.A., Boehler, C.N., Song, A.W., Woldorff, M.G. (2010) The saccadic re-centering bias is associated with activity changes in the human superior colliculus. *Front Hum Neurosci*, 4:193.
- Krüger, G., Glover, G.H. (2001). Physiological noise in Oxygenation-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. *Mag Reson Med*, 46:631-637.
- Linzenbold, W. & Himmelbach, M. (2012). Signals from the Deep: Reach-Related Activity in the Human Superior Colliculus. *J Neurosci*, 32:13881-13888.
- Lock, T.M., Baizer, J.S. & Bender, B.D. (2003). Distribution of corticotectal cells in macaque. *Exp Brain Res*, 151:455-470.
- Lui, F., Gregory, K.M., Blanks, R.H.I., Giolli, R. A. (1995). Projections From Visual Areas of the Cerebral Cortex to Pretectal Nuclear Complex, Terminal Accessory Optic Nuclei, and Superior Colliculus in Macaque Monkey. *J Comp Neuro*, 363:439-460.

- Naidich T.P., Duvernoy H.M., Delman B.N., Sorensen A.G., Kollias S.S., Haacke E.M. (2009). Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI, surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy. New York, USA: Springer.
- Lund, T.E., Madsen, K.H., Sidaros, K., Luo, W.-L. Nichols, T.E. (2006). Non-white noise in fMRI: Does modelling have an impact? *NeuroImage*, 29:54-66.
- May, P.J. (2006), The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog Brain Res*, 151:321-378.
- Molloy, E.K., Meyerand, M.E., Birn, R.M. (2014). The influence of spatial resolution and smoothing on the detectability of resting-state and task fMRI. *NeuroImage*, 86:221-230.
- Patriat, R., Molloy, E.K., Meier, T.B., Kirk, G.R., Nair, V.A., Meyerand, M.E., Prabhakaran, V., Birn, R.M. (2013). The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: A comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *NeuroImage*, 78:463-473.
- Philipp, R., Hoffmann, K.-P. (2014). Arm Movements Induced by Electrical Microstimulation in the Superior Colliculus of the Macaque Monkey. *J Neurosci*, 34:3350-3363.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rosa, A., Masmoudi, K., Rivaud, S., Gaymard, B. (1991). Saccade deficits after a unilateral lesion affecting the superior colliculus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54:1106-1109.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., Müri, R.M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol*, 17:17-25.
- Pollack, J.G. and Hickey, T.L. (1979). The distribution of retino-collicular axon terminals in rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 185:587-602.
- Poncelet, B.P., Wedeen, V.J., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S. (1992). Brain Parenchyma Motion: Measurement with Cine Echo-Planar MR Imaging. *Radiology* 185:645-51.
- Port, N.L. & Wurtz, R.H. (2009). Target Selection and Saccade Generation in Monkey Superior Colliculus. *Exp Brain Res*, 192:465-477.
- Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L. & Petersen, S.E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59:2142-2154.
- Power, J.D., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E. (2014). Studying Brain Organization via Spontaneous fMRI Signal. *Neuron*, 84:681-696.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98:676-682.
- Raj, D., Anderson, A.W., Gore, J. (2001). Respiratory effects in human functional magnetic resonance imaging due to bulk susceptibility changes. *Phys Med Biol*, 46:3331-3340.
- Redgrave P., Coizet V., Comoli E., McHaffie J.G., Leriche M., Vautrelle N., Hayes L.M., Overton P. (2010). Interactions between the midbrain superior colliculus and the basal ganglia. *Front Neuroanat* 4:132.
- Sapiro, A., Soroker, N., Berger, A., Henik, A. (1999). Inhibition of return in spatial attention: direct evidence for collicular generation. *Nat Neurosci* 2:1053-1054.

- Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Loughead, J., Ruparel, K., Elliot, M.A., Hakon, H., Gur, R.C., Gur, R.E., (2012). Impact of In-Scanner Head Motion on Multiple Measures of Functional Connectivity: Relevance for Studies of Neurodevelopment in Youth. *NeuroImage*, 60:623-632.
- Satterthwaite, T.D., Elliott, M.A., Gerraty, R.T., Ruparel, K., Loughead, J., Calkins, M.E., Eickhoff, S.B., Hakonarson, H., Gur, R.C., Gur, R.E. & Wolf, D.H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*, 64:240-256.
- Sereno, A.B., Briand, K.A., Amador, S.C., Szapiel, S.V. (2006). Disruption of reflexive attention and eye movements in an individual with a collicular lesion. *J Clin Exp Neurosci* 28:145-166.
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E. (1997). Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cognitive Neurosci*, 9:648-663.
- Sled, J.G., Zijdenbos, A.P., Evans, A.C. (1998). A Nonparametric Method for Automatic Correction of Intensity Nonuniformity in MRI Data. *IEEE Trans on Med Imaging*, 17:87-97.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niaz, R.K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23:208-219.
- Smith, S.M., Fox, P.T., Miller, K.L., Glahn, D.C., Fox, P.M., Mackay, C.E., Filippini, N., Watkins, K.E., Toro, R., Laird, A.R., Beckmann, C.F. (2009). Correspondence of the brains's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:13040-13045.
- Song, X.-W., Dong, Z.-Y., Long, X.-Y., Li, S.-F., Zuo, X.-N., Zhu, C.-Z., He, Y., Yan, C.-G. & Zang, Y.-F. (2011). REST: A Toolkit for Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Data Processing. *PLoS One*, 6:1-12.
- Sparks, D.L. 2002. The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci*, 3:952-64.
- Van Dijk, K.R.A., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K.C., Lazar, S.W. & Buckner, R.L. (2010). Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization. *J Neurophysiol*, 103:297-321.
- Van Dijk, K.R.A., Sabuncu, M.R., Buckner, R.L. (2012). The Influence of head Motion on Intrinsic Functional Connectivity MRI. *NeuroImage*, 59:431-438.
- Werner, W. (1993). Neurons in the Primate Superior Colliculus are Active Before and During Arm Movements to Visual Targets. *Eur Journal Neurosci*, 5:335-340.
- Werner, W., Hoffmann, K.-P., Dannenberg, S. (1997). Anatomical distribution of arm-movement-related neurons in the primate superior colliculus and the underlying reticular formation in comparison with visual and saccadic cells. *Exp Brain Res*, 115:206-216.

- Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E., Windischberger, C. (2009). Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: A quantitative comparison of preprocessing strategies. *NeuroImage*, 47: 1408-1416.

- Wiberg, M., Westman, J. and Blomqvist, A. (1987) Somato- sensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey. *J Comp Neurol*, 264:92–117.

- Yablonskiy, D.A., Haacke, E.M. (1994). Theory of NMR Signal Behavior in Magnetically Inhomogeneous Tissues: The Static Dephasing Regime. *Magn Reson Med*, 32:749-763.

- Yan, C., Liu, D., He, Y., Zou, Q., Zhu, C., Zuo, X., Long, X., Zang, Y. (2009). Spontaneous Brain Activity in the Default Mode Network Is Sensitive to Different Resting-State Conditions with Limited Cognitive Load. *PLoS One*, 4:e5743.

- Yan, C., Zang, Y. (2010). DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipe-line” data analysis of resting-state fMRI. *Front. Syst Neurosci*, 4:13.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Zentrum für Neurologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Abteilung Kognitive Neurologie, Sektion Neuropsychologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Dr. Hans-Otto Karnath durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Marc Himmelbach.

Die Messungen einer ersten Probandengruppe (30 Probanden) wurden von Dr. Marc Himmelbach und Dr. Walter Linzenbold zur Verfügung gestellt. Die Messungen für eine zweite und dritte Probandengruppe (insgesamt 45 Probanden) wurde nach Einarbeitung durch Dr. Marc Himmelbach von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Marc Himmelbach durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung und Anleitung durch Dr. Marc Himmelbach durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.02.2017

Friedemann Bender