Forschungszentrum Jülich
in der Helmholtz-Gemeinschaft



Institut für Medizin

Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns

Klaas Enno Stephan

Jül-4045

Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns

Klaas Enno Stephan

Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 4045
ISSN 0944-2952
Institut für Medizin Jül-4045
D 61 (Diss., Düsseldorf, Univ., 2003)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek
D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
☎ 02461/61-5220 · Telefax: 02461/61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Analyses of functional brain connectivity

Klaas Enno Stephan

Abstract

This dissertation includes two independent studies that investigate two complementary aspects of functional connectivity, i.e. context-invariance and context-specificity, in the Macaque and the human brain.

In the first study, a computational meta-analysis of published electrophysiological data on context-independent functional brain connectivity was conducted by means of three independent methods. Almost 4,000 individual experimental findings on interactions between areas of the Macaque cortex (obtained by strychnine neuronography) were analyzed. The independent analyses gave compatible results and showed that (i) the network of functional interactions between cortical areas showed clear „small world" characteristics (i.e. a strongly clustered structure with short average path length), and that (ii) this structure contained three main functional clusters, i.e. sensorimotor, visual, and orbito-temporo-insular groups of areas. This study thus provided first evidence for a functional „small world" architecture of the primate cortical network. This type of architecture had previously been postulated in the literature, but had not been directly demonstrated.

The second study investigated the effects of the atypical antipsychotic substance olanzapine on the functional connectivity of the cerebellum during a simple motor task (self-paced finger tapping). Six schizophrenic patients and six control subjects matched for age and sex were investigated by functional magnetic resonance imaging (fMRI) twice. At the time of the first scan, patents were not medicated; the second scan took place after three weeks of medication by olanzapine. The analyses of the fMRI data showed that, in the context of the investigated motor task,

(i) olanzapine led to pronounced changes of cerebellar functional connectivity (CFC) in various brain regions. A major part of these changes were found throughout the prefrontal cortex and the mediodorsal thalamus. These findings are relevant for the concept of "cognitive dysmetria".

(ii) significant CFC changes in motor areas were found both within the patient group after medication as well as in the non-medicated control group after repetition of the experiment. Therefore, they may correspond to unspecific repetition effects rather than effects due to olanzapine. In a subsequent analysis that took the repetition into account no significant CFC changes were found in motor regions.

(iii) olanzapine normalized the CFC patterns of the patients for the right, but not for the left cerebellum.

This study provided the first experimental data on the effects of atypical antipsychotic agents on functional brain connectivity and demonstrated pronounced olanzapine-dependent changes of functional couplings between cerebellum, thalamus, and prefrontal cortex.

Untersuchungen zur funktionellen Konnektivität des Gehirns

Klaas Enno Stephan

Zusammenfassung

In der hier vorgelegten Arbeit werden zwei komplementäre Aspekte der funktionellen Konnektivität – Kontext-Invarianz und Kontext-Spezifität – im Gehirn des Makaken und Menschen anhand zweier separater Studien untersucht.

In der ersten Studie wurde mittels dreier unabhängiger Methoden eine Metaanalyse publizierter elektrophysiologischer Daten zur kontextunabhängigen funktionellen Konnektivität des Makakenkortex durchgeführt. Es handelte sich dabei um fast 4.000 einzelne Befunde zu Arealinteraktionen, die mit der Methode der Strychnin-Neuronographie erhoben wurden. Die unabhängigen Analysen erbrachten übereinstimmende Ergebnisse und zeigten, (i) dass das Netzwerk funktioneller Interaktionen zwischen kortikalen Arealen klare Small World-Eigenschaften (eine deutliche Clusterstruktur bei kurzer mittlerer Pfadlänge) zeigt, und (ii) dass diese Struktur im wesentlichen durch drei funktionelle Cluster geprägt wird, einen sensomotorischen, einen visuellen und einen orbito-temporo-insulären Cluster von Arealen. Diese Studie erbrachte damit zum ersten Mal den Nachweis einer funktionellen Small World-Netzwerkstruktur des Primatenkortex, die in der bisherigen Literatur zwar postuliert, aber nicht nachgewiesen worden war.

In der zweiten Studie wurde der Effekt des atypischen Neuroleptikums Olanzapin auf die funktionelle Konnektivität des Zerebellums im Kontext einer einfachen motorischen Aufgabe (selbstgesteuertes Fingertapping) untersucht. Sechs schizophrene Patienten, die Neuroleptika-naiv bzw. -entwöhnt waren, sowie sechs alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollprobanden wurden im Abstand von jeweils drei Wochen mit funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Scans ohne Medikation; der zweite Scan erfolgte nach dreiwöchiger Olanzapin-Einnahme. Die Analysen der fMRT-Daten zeigten, dass im Rahmen der untersuchten motorischen Aufgabe

(i) Olanzapin zu starken Änderungen der zerebellären funktionellen Konnektivität (ZFK) in verschiedenen Hirnregionen führte. Ein Schwerpunkt der ZFK-Änderungen lag dabei auf dem präfrontalen Kortex sowie dem mediodorsalen Thalamus. Diese Befunde sind von Relevanz für das Konzept der "cognitive dysmetria".

(ii) signifikante ZFK-Änderungen in motorischen Arealen sich sowohl innerhalb der Patientengruppe nach Medikation als auch in der medikationslosen Kontrollgruppe nach Wiederholung des Experiments fanden. Sie entsprechen damit eher unspezifischen Wiederholungseffekten denn medikationsspezifischen Effekten. In einer anschliessenden Analyse, in welcher dieser Wiederholungseffekt berücksichtigt wurde, fanden sich keine signifikanten ZFK-Änderungen in motorischen Regionen.

(iii) Olanzapin zu einer Normalisierung der ZFK-Muster der Patienten für das rechte Zerebellum, nicht aber für das linke Zerebellum führte.

Diese Studie lieferte die ersten experimentellen Befunde zum Einfluss atypischer Neuroleptika auf die funktionelle Konnektivität des Hirns überhaupt und wies deutliche medikationsbedingte Kopplungsveränderungen zwischen Zerebellum, Thalamus und präfrontalem Kortex bei schizophrenen Patienten nach.

Inhaltsverzeichnis

1. DANKSAGUNG **6**

2. EINLEITUNG **7**

2.1. Konnektivität als zentrale Fragestellung in den Neurowissenschaften – ein kurzer Überblick **8**

2.1.1 Anatomische (strukturelle) Konnektivität 8

2.1.2 Funktionelle Konnektivität versus effektive Konnektivität 9

2.1.3 Die Bedeutung funktioneller und effektiver Konnektivität für Modelle kognitiver Funktionen 10

2.2 Inhalt und Ziele dieser Dissertation **14**

3. KONTEXT-UNABHÄNGIGE FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT DES MAKAKEN-KORTEX: GRAPHENTHEORETISCHE UND MULTIVARIATE ANALYSEN VON DATEN DER STRYCHNIN-NEURONOGRAPHIE **16**

3.1 Einleitung **16**

3.1.1 Methodik der Strychnin-Neuronographie 16

3.1.2 Vor- und Nachteile der heute verfügbaren Daten 18

3.2 Methoden **19**

3.2.1 CoCoMac-Stry – eine relationale Datenbank zur funktionellen Konnektivität des Makakenkortex 19

3.2.2 Grundlagen der koordinaten-unabhängigen Transformation 22

3.2.3 Konkrete Fragestellungen 24

3.2.4 Analyseverfahren 24

3.3 Ergebnisse **29**

3.3.1 Deskriptive Statistik der transformierten Matrizen 29

3.3.2 Ergebnisse der Small World-Analyse 29

3.3.3 Ergebnisse der Optimal Set Analysis (OSA) 30

3.3.4 Ergebnisse der nicht-metrischen multidimensionalen Skalierung (NMDS) 39

3.4. Diskussion 41

3.4.1 Zusammenfassung der Befunde 41

3.4.2 Small World-Eigenschaften des kortikalen Netzwerks 41

3.4.3 Bewertung der identifizierten funktionellen Cluster im kortikalen Netzwerk 42

3.4.4 Vergleich mit anderen Analysen anatomischer und funktioneller Konnektivität im Makaken 44

3.4.5 Kritische Bewertung der Studie 47

4. KONTEXT-ABHÄNGIGE FUNKTIONELLE KONNEKTIVITÄT DES MENSCHLICHEN ZEREBELLUMS: EFFEKTE DES ATYPISCHEN NEUROLEPTIKUMS OLANZAPIN 49

4.1 Einleitung 49

4.1.1 Aktuelle pathophysiologische Modelle in der Schizophrenie-Forschung 49

4.1.2 Effekte antipsychotischer Medikation auf Hirnaktivität: Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung 51

4.2 Methoden 52

4.2.1 Konkrete Fragestellungen 52

4.2.2 Design der Studie 52

4.2.3 Akquisition und Analyse der fMRT-Daten 55

4.3 Ergebnisse 62

4.3.1 Verhaltensdaten 62

4.3.2 Ergebnisse der SOCA- und SVCA-Analysen 62

4.3.3 Ergebnisse der Randomisierungsanalysen der SVCA-Daten 63

4.4 Diskussion 71

4.4.1 Zusammenfassung der Befunde 71

4.4.2 Vergleich der einzelnen Analysen 71

4.4.3 Relevanz der Befunde für die Hypothese der "cognitive dysmetria" 74

4.4.4 Andere Studien, die eine Dyskonnektions- oder Netzwerktheorie zur Pathogenese der Schizophrenie vertreten 77

4.4.5 Andere Studien funktioneller Bildgebung zu Effekten atypischer Neuroleptika 78

4.4.6 Kritische Bewertung der Studie 79

5. KOMBINATION VON ANALYSEN KONTEXTABHÄNGIGER UND KONTEXTINVARIANTER FUNKTIONELLER KONNEKTIVITÄT 81

6. ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT 83

7. LITERATURVERZEICHNIS 85

1. Danksagung

Die Beschäftigung mit den in dieser Dissertation beschriebenen wissenschaftlichen Fragestellungen haben mein Medizinstudium wesentlich geprägt. Viele Menschen haben mir dabei auf sehr unterschiedliche Weise geholfen, und wenn auch viele ungenannt bleiben, so möchte ich doch zumindest den Wichtigsten an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Meine Eltern, Jutta und Rainer Stephan, haben mich großartig unterstützt und mir mit ihrer Liebe und ihrem Rat geholfen, sehr intensive Studienjahre zu erleben.

Rolf Kötter hat mich frühzeitig gefördert und mich mit seiner bewundernswerten Mischung aus intellektueller Schärfe, nie ermüdender Neugier und großer Fairness nachhaltig beeindruckt. Ihm verdanke ich äußerst anregende gemeinsame Jahre.

Karl Zilles danke ich herzlich für seine umsichtige Anleitung, für seine Toleranz gegenüber meiner Ungestümheit und für seine nie versiegende Unterstützung.

Beide Teile der hier vorgestellte Dissertation waren mit Auslandsaufenthalten verknüpft, und ich möchte an dieser Stelle auch meinen Kollegen in Newcastle und Iowa herzlich für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit danken. Mit Claus Hilgetag, Gully Burns, Jack Scannell und Malcolm Young habe ich eine sehr anregende Zeit in Newcastle verbracht und viel über Konnektivitätsanalysen gelernt. Ein besonderer Dank für ihre Freundschaft und Unterstützung in dieser Zeit geht an Chiao-Yen Chu sowie an meine WG-Kollegen Adrian & Tim.

Auch der Aufenthalt in Iowa City war großartig, und ich danke Nancy Andreasen, Vince Magnotta, Tonya White, Stephan Arndt, Dan O'Leary und Michael Flaum für ihr Vertrauen, ihre Geduld und ihre Unterstützung, die sie mir als Neuling im Bereich der funktionellen Bildgebung entgegenbrachten. Ein großer Dank auch an Carver Nebbe für die unvergessliche Unterkunft in der amerikanischen Villa Kunterbunt.

Ein grosser Dank für finanzielle Unterstützung geht an die Studienstiftung des deutschen Volkes und den Wellcome Trust.

Last, but not least: mein tiefster Dank an meine Wölfin für die gemeinsame Jagd.

2. Einleitung

Die zentrale Aufgabe der modernen Biowissenschaften ist die Charakterisierung von Systemen, d.h. von Ensembles interagierender Elemente, deren Interaktionsmuster eine evolutiv erfolgreiche Funktion konstituieren. Diese Feststellung klingt für unsere Ohren heute geradezu trivial, dennoch ist die Hinwendung der Biologie zum Konzept des Systems ein aus historischer Sicht spätes Phänomen. Erste grundlegende konzeptuelle Arbeiten von Bertalanffy zu Beginn der 40er Jahre (siehe die Sammlung seiner frühen Aufsätze in Bertalanffy 1969) blieben längere Zeit ohne sichtbaren Einfluß, erst der Aufschwung der Kybernetik (Wiener 1948) zu einer disziplinenübergreifenden Denkart verankerte das Konzept des Systems fest in allen biologischen Disziplinen.

Heute finden sich systemische Fragen auf allen Auflösungsebenen biologischer Fragestellungen wieder: molekular (z.B. die Interaktionen zwischen verschiedenen Genen und den von ihnen kodierten Proteinen), zellulär (z.B. die Interaktionen zwischen verschiedenen Neuronenpopulationen), innerhalb eines Organs (z.B. Interaktionen zwischen distinkten Hirnregionen in einem bestimmten kognitiven Kontext), zwischen verschiedenen Organen (z.B. endokrine Regulationsmechanismen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und peripheren Drüsen) und zwischen ganzen Organismen (z.B. verhaltensbiologische Fragestellungen). Die Allgegenwärtigkeit des System-Konzepts, nicht nur in der Biologie, sondern auch in anderen Wissenschaften wie auch im Alltagsleben, ist so umfassend, dass ein kürzlich von der Zeitschrift *Science* herausgegebenes Sonderheft zum Thema "Systems Biology" die anhaltende Gültigkeit der bereits von Bertalanffy (1969) geäusserten Diagnose feststellte: "The [systems] concept has pervaded all fields of science and penetrated into popular thinking, jargon, and mass media." (Chong & Ray 2002).

Zu betonen ist dabei, dass es angesichts der Komplexität der untersuchten Systeme unabdingbar ist, Systemverhalten und die zugrundeliegenden kausalen Prinzipen in formale mathematische Beziehungen zu überführen. Als komplementäre Ansätze stehen dabei die Analyse und die Modellierung eines Systems zur Verfügung: während die *Analyse* allgemeine Deskriptoren für die Struktur oder die Dynamik des untersuchten Systems herauszuarbeiten sucht, wird in einem *Modell* des Systems eine qualitative oder quantitative Beschreibung einer hypothetischen Zustandsübergangsfunktion (state transition function) implementiert, d.h. eine Beschreibung, wie sich die wesentlichen Zustandsvariablen des Systems durch die Interaktion der Systemkomponenten über die Zeit ändern.

2.1. Konnektivität als zentrale Fragestellung in den Neurowissenschaften – ein kurzer Überblick

Die Suche nach Struktur-Funktion-Relationen ist eine der wichtigsten und ältesten Fragen der Hirnforschung (Brodmann 1909), und nimmt eine zentrale Position innerhalb systemisch orientierter Forschungsprogramme der Neurowissenschaften ein. Angesichts der Vielzahl gut dokumentierter Fälle, in denen umschriebene zerebrale Läsionen mit sehr spezifischen kognitiven Störungen einhergingen, herrschte lange die Ansicht vor, dass distinkte kognitive Funktionen eindeutig distinkten strukturellen Einheiten, wie kortikalen Arealen, 1-zu-1 zugeordnet werden können (Damasio & Damasio 1989). Diese Position ist heute durch eine Vielzahl experimenteller Befunde, insbesondere aus den Bereichen der Elektrophysiologie, der Plastizitätsforschung und der funktionellen Bildgebung, in ihrer starken Form nicht mehr haltbar und wird zunehmend abgelöst von systemtheoretischen Konzepten, in denen die Konnektivität der einzelnen Elemente eine herausragende Rolle spielt (McIntosh 2000). Drei verschiedene konzeptuelle Ebenen können bei der Untersuchung von Konnektivität in Nervensystemen unterschieden werden: anatomische, funktionelle und effektive Konnektivität.

2.1.1 Anatomische (strukturelle) Konnektivität

Anatomische (strukturelle) Konnektivität meint allgemein das Vorhandensein struktureller Verbindungen zwischen einzelnen Neuronen, die einen Informationstransfer zwischen den Neuronen ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeit beschränkt sich der Begriff der anatomischen Konnektivität auf *synaptische* Verbindungen zwischen den Axonen des "sendenden" Neurons einerseits und den Dendriten oder dem Soma des "empfangenden" Neurons andererseits. Auf durch *gap junctions* implementierte Konnektivität zwischen Neuronen, wie sie z.B. von Draguhn et al. (1998) für den Hippocampus der Ratte beschrieben wurde, wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

Generell lassen sich *intra-kortikale Verbindungen* (z.B. innerhalb der grauen Substanz verlaufende Axone zwischen Neuronen im gleichen Areal) von *Assoziationsfaser-verbindungen* (intra-hemispherische Verbindungen zwischen verschiedenen Arealen, wegen ihres häufig bogenförmigen Verlaufs auch "U-fibres" genannt) und *kommissurale Verbindungen* (interhemispherische Verbindungen zwischen homotopen oder heterotopen Arealen) unterscheiden. Im folgenden wird, falls nicht anders spezifiziert, mit "anatomischer

Konnektivität" ausschließlich Bezug auf Assoziationsfaserverbindungen zwischen kortikalen Arealen und/oder subkortikalen Kernen genommen.

2.1.2 Funktionelle Konnektivität versus effektive Konnektivität

Sowohl funktionelle als auch effektive Konnektivität sind Konzepte zur Charakterisierung funktioneller Interaktionen innerhalb neuronaler Systeme. Wenngleich sich die hier vorgelegte Arbeit allein auf funktionelle Konnektivität bezieht, ist es für das Verständnis der Resultate, insbesondere der Grenzen ihrer Aussagekraft, wichtig, die konzeptuellen Unterschiede sowie die Vor- und Nachteile der funktionellen Konnektivität gegenüber der effektiven Konnektivität zu kennen.

Funktionelle Konnektivität ist definiert als die temporale Korrelation zwischen räumlich segregierten neurophysiologischen Prozessen (Friston 1995). Für intervall- und verhältnis-skalierte Daten (bei neurophysiologischen Daten normalerweise der Fall), handelt es sich um eine mathematisch eindeutige und modell-unabhängige Definition. Betrachtet man z.B. zwei Voxel X und Y, deren Zeitserien $\{x_t\}$ und $\{y_t\}$ als euklidisch normalisierte N-Vektoren vorliegen (d.h. $\bar{x} = \bar{y} = 0$ und $\sum_{t=1}^{N}(x_t^2) = \sum_{t=1}^{N}(y_t^2) = 1$), so entspricht die funktionelle Konnektivität r der beiden Zeitserien dem Skalarprodukt der beiden N-Vektoren x und y:

$$r(x,y) = \sum_{t=1}^{N}(x_t \cdot y_t) \tag{1}$$

Dies ist äquivalent zum Pearson-Korrelationskoeffizienten r der beiden Zeitserien:

$$r_{xy} = \frac{\mathrm{cov}_{xy}}{s_x \cdot s_y} \tag{2}$$

(s_x, s_y=Standardabweichung, cov_{xy}=Kovarianz von $\{x_t\}$, $\{y_t\}$)

Zu beachten ist, dass hierbei nicht dafür kontrolliert wird, ob die gefundene Korrelation partiell dadurch entsteht, dass X und Y gemeinsame Einflüsse von einem dritten Voxel erhalten. Dies würde die Bestimmung partieller Korrelationen erfordern, was aber ein Modell der Einflüsse voraussetzt. Weiterhin ist es nicht möglich, unmittelbar zu prüfen, welche Direktionalität der Beziehung besteht. Kausale Aussagen über die Art der Wirkbeziehung zwischen A und B sind somit nicht möglich.

Ohne an dieser Stelle in Details zu gehen, sollte nicht unerwähnt bleiben, dass statistische Methoden wie Principal Components Analysis (PCA) erlauben, das gesamte Muster

funktioneller Konnektivität für eine gegebene Menge an Voxeln en bloc zu analysieren, anstatt Voxel paarweise zu vergleichen (siehe Friston et al. 1993, 1996 für Beispiele).

Im Gegensatz dazu ist **effektive Konnektivität** modellabhängig definiert als der kausale Einfluss, den eine neuronale Einheit auf eine andere ausübt (Friston 1995). Effektive Konnektivität kann auf sehr unterschiedliche Art in statistischen Modellen abgebildet werden. Übliche Ansätze umfassen linear univariate (z.B. als einfaches Regressionsmodel; Friston et al. 1997), linear multivariate (z.B. als multiple Regression oder Structural Equation Modelling, SEM; Büchel & Friston 1997) oder nicht-lineare Verfahren (z.B. mittels Volterra-Kernels; Friston & Büchel 2000). Ein allgemeines Basismodell für die effektive Konnektivität zwischen einem Voxel i und N anderen Voxeln, das allen linearen Varianten von Modellen effektiver Konnektivität zugrundeliegt, ist

$$x_i(t) = \sum_{j=1}^{N} C_{ij} \cdot x_j(t) \qquad (3)$$

wobei C_{ij} – in Analogie zur synaptischen Verbindungsstärke – die Stärke des Einflusses vom Voxel j auf Voxel i repräsentiert und beispielsweise per multipler Regression berechnet werden kann.

2.1.3 Die Bedeutung funktioneller und effektiver Konnektivität für Modelle kognitiver Funktionen

Um ein detailliertes und valides Modell eines neuronalen Systems, das für eine bestimmte kognitive Funktionen verantwortlich ist, zu konstruieren, müssen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Welche Strukturen (z. B. kortikale Areale) stellen die notwendigen Elemente des Systems dar?
2. Welche komputationalen Eigenschaften besitzen die einzelnen Elemente?
3. Auf welchen Wegen können die Elemente miteinander kommunizieren, d. h. wie sieht das Muster der strukturellen Konnektivität aus?
4. Welche funktionellen Interaktionen bestehen zwischen den Elementen?

Bisher galt die vorwiegende Aufmerksamkeit neurowissenschaftlicher Fragestellungen den ersten drei Fragen. Läsionsstudien und klassische Anwendungen der funktionellen Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) zielen beispielsweise darauf ab, die erste Frage zu

beantworten. In-vivo- und in-vitro-Ableitungen versuchen zu klären, welche Prinzipien der Informationsverarbeitung in den einzelnen Strukturen zu finden sind (Frage 2). Anatomische Tracing-Verfahren werden erfolgreich angewendet, um die strukturelle Konnektivität innerhalb und zwischen neuronalen Systemen zu bestimmen (Frage 3). Was die vierte Frage betrifft, so gab es über einen längeren Zeitraum nur wenige elektrophysiologische Methoden, die das explizite Ziel hatten, funktionelle Interaktionen zwischen Hirnstrukturen zu charakterisieren. In den letzten zwei Jahrzehnten bezog sich die Mehrheit dieser Ansätze auf Fragen der Synchronizität von Aktionspotentialmustern (häufig im Kontext des sogenannten „Bindungsproblems"; siehe Engel & Singer 2001 zur Übersicht). Fast in Vergessenheit geriet dabei, dass bereits zum Ende der 60er Jahre Ansätze zur Analyse elektrophysiologischer Daten entwickelt wurden, die eine methodisch breite Plattform zur Interpretation dynamischer Interaktionen innerhalb neuronaler Systeme bildeten: funktionelle und effektive Konnektivität (Gerstein & Perkel 1969). Erst durch Arbeiten in den 90er Jahren (vor allem von Karl Friston, Barry Horwitz und Randy McIntosh), die diese Konzepte erfolgreich für PET- und fMRT-Daten adaptierten, nahmen sie wieder einen prominenten Platz unter den Bemühungen zur Analyse neuronaler Systeme ein (Büchel & Friston 1997; Friston et al. 1993, 1996, 1997; Friston & Büchel 2000; Horwitz et al. 1998; McIntosh et al. 1994, 1996, 1999). Zwar zeigen PET- und fMRT-Daten eine im Vergleich zu elektrophysiologischen Messungen deutlich geringere zeitliche Auflösung, dafür erlauben sie die Untersuchung des gesamten Hirns mit einer relativ hohen räumlichen Auflösung. Zur Zeit werden an verschiedenen Instituten erhebliche Anstrengungen unternommen, die funktionell-bildgebenden und elektrophysiologischen Methoden zu verschmelzen (z. B. durch simultanes fMRT und EEG), um die Vorteile hoher räumlicher und hoher zeitlicher Auflösung zu kombinieren.

Um zu verdeutlichen, welche Einsichten in die Funktionsweise neuronaler Systeme sich über Analysen funktioneller und effektiver Konnektivität erzielen lassen, sollen zwei repräsentative Beispiele kurz vorgestellt werden.

Bokde et al. (2000) analysierten die funktionelle Konnektivität von Subkompartimenten des linken inferioren frontalen Gyrus (LIFG) im Rahmen einer fMRT-Studie, bei der verschiedene Stimuli (Wörter, Pseudowörter, Buchstabenketten, Pseudofonts) lexikalisch beurteilt werden mussten. Sie gingen einer aus anderen Experimenten hervorgegangenen Hypothese nach, dass der anteriore ventrale LIFG (avLIFG) eine wichtige Rolle für die semantische Verarbeitung von Worten spielen soll, während der posteriore dorsale LIFG (pdLIFG) in die phonologische Analyse von Worten eingebunden sein soll. Gemäß dieser Hypothese müsste pdLIFG bei der Prozessierung von Wörtern, Pseudowörtern und

Buchstabenketten, nicht aber Pseudofonts, eine ausgeprägte funktionelle Kopplung mit temporo-okzipitalen Arealen aufweisen, welche in der visuellen Prozessierung von Wortstimuli involviert sind. Demgegenüber dürfte avLIFG nur bei der Prozessierung von Wörtern eine starke funktionelle Kopplung mit eben diesen Arealen aufweisen, da Pseudowörter, Buchstabenketten und Pseudofonts keinen semantischen Gehalt aufweisen. Die Studie von Bokde et al. (2000) konnte über eine Analyse der funktionellen Konnektivität von avLIFG und pdLIFG die postulierte Dissoziation der kontextabhängigen Kopplung mit temporo-okzipitalen Arealen eindrucksvoll nachweisen und so die fragliche Hypothese stützen.

Anhand einer fMRT-Studie, bei der die Aufmerksamkeit von Probanden bezüglich der Wahrnehmung bewegter Stimuli (ein sich radiär von der Bildmitte wegbewegendes Sternenfeld) experimentell manipuliert wurde, untersuchten Büchel & Friston (1997) die effektive Konnektivität zwischen okzipitalen, parietalen und präfrontalen Arealen. In einem hierarchischen bottom-up-Modell visueller Verarbeitung konnten sie eine kontextabhängige funktionelle Kopplung zwischen dem primär visuellem Kortex (Area V1), der Area V5 und dem posterioren parietalen Kortex (PPC) nachweisen: bei rein passiver Betrachtung der sich bewegenden Stimuli war die Kopplungsstärke zwischen den Arealen moderat ausgeprägt; richteten die Probanden jedoch ihre Aufmerksamkeit gezielt auf die Geschwindigkeit der Stimuli, so stieg die funktionelle Kopplung der Verbindungen V1→V5→PPC drastisch an. Als Ursprung eines top-down-Einflusses auf diese Kopplungsveränderung konnten sie den dorsolateralen präfrontalen Kortex identifizieren, indem sie nachwiesen, dass er einen kontextabhängigen (d. h. nur unter Bedingungen der bewegungsspezifischen Aufmerksamkeit vorhandenen) modulatorischen Einfluss auf die Verbindung V5→PPC besass.

Es ist eminent wichtig zu betonen, dass die in den obigen Beispielen dargestellten Erkenntnisse nicht durch eine "klassische" Analyse von PET- bzw. fMRT-Daten (d. h. durch Untersuchung des Korrelations- oder Regressionszusammenhanges zwischen den Voxel-Zeitserien und den experimentellen Faktoren, üblicherweise im Rahmen eines Generellen Linearen Modells, GLM) hätten gewonnen werden können. Diese Vermutung könnte aus der falschen Annahme entstehen, dass, wenn zwei Voxel A und B jeweils eine signifikante Korrelation mit einem experimentellen Faktor F aufweisen, zwangsläufig auch zwischen A und B eine signifikante Korrelation bestehen müsste, und so funktionelle Konnektivität quasi als Nebenprodukt einer klassischen Analyse beurteilbar sein müsste. Eine genauere Analyse

dieses Fehlschlusses aus mathematischer Perspektive findet sich im Abschnitt 4.2.3 bei den Erläuterungen zur Methodik der Olanzapin-Studie.

Dieser Unterschied steht im Zusammenhang mit einer bedeutsamen Klassifizierung funktioneller Bildgebungsstudien: nach Friston (1998a) besteht eine Dichotomie zwischen solchen Studien, deren Ziel es ist, "funktionelle Hirnkarten“ zu erstellen, d. h. die Elemente eines für die Ausübung einer bestimmten kognitiven Funktion zuständigen neuronalen Systems zu lokalisieren („functional specialisation“), und einer anderen Klasse von Studien, welche versuchen, die Interaktionen zwischen den Elementen eines gegebenen neuronalen Systems zu charakterisieren („functional integration“). Die erste Klasse beinhaltet "traditionelle" Analysen von Studien mit funktioneller Bildgebung (d. h. GLM-basierte Analysen, welche eine multiple Regression der Voxel-Zeitserien auf vom Experimentator definierte Prädiktor-Funktionen durchführen). Hingegen umfasst die letztere Klasse genau jene Analysen, die auf die Bestimmung funktioneller oder effektiver Konnektivität abzielen.

Studien funktioneller und effektiver Konnektivität stellen einen wichtigen Baustein in der Analyse neuronaler Systeme dar, indem sie versuchen, die funktionellen Interaktionen zwischen Systemelementen zu erkunden. Sie besitzen darin Ähnlichkeit zu Computersimulationen neuronaler Systeme, die das gleiche Ziel verfolgen. Die Ähnlichkeit zwischen beiden heuristischen Ansätzen wird noch dadurch verstärkt, dass Analysen effektiver Konnektivität stets ein Modell des untersuchenden Systems voraussetzen, und die Analysenergebnisse nur im Kontext dieses Modells bewertbar sind (nicht umsonst wird in der Literatur im Kontext effektiver Konnektivität häufig von "Modellierung" anstatt von "Analyse" gesprochen; siehe z.B. Friston et al. 1997).

Die hier vorgelegte Arbeit konzentriert sich allein auf funktionelle Konnektivität. Wie im Abschnitt 2.1.2 dargelegt, ist im Konzept funktioneller Konnektivität die Kopplung zwischen zwei Systemeelementen A und B ungerichtet und kann eventuelle externe Einflüsse beinhalten. Damit sind Aussagen über die Kausalität der Wirkbeziehung zwischen A und B im Sinne von "Änderung der Aktivität in A um den Betrag x führt zu einer Aktivitätsänderung in B um den Betrag y", wie sie von Modellen effektiver Konnektivität geleistet werden, nicht möglich. Der große Vorteil funktioneller Konnektivität besteht allerdings darin, dass sie, dank ihrer mathematisch universellen Definition und ihrer Unabhängigkeit von einem konkreten Modell, ohne Annahmen über die Struktur eines Systems dessen Untersuchung ermöglichen. Bei der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit wird es wichtig sein, diesen Unterschied

zwischen den Konzepten funktioneller und effektiver Konnektivität im Gedächtnis zu behalten.

2.2 Inhalt und Ziele dieser Dissertation

Wenngleich die mathematische Definition funktioneller Konnektivität einfach und unstrittig ist, so gibt es für die Anwendung des Konzepts auf experimentelle neurowissenschaftliche Daten etliche Freiheitsgrade. Die einzelnen Studien zu funktioneller Konnektivität unterscheiden sich in diversen methodischen Punkten, insbesondere der Frage, ob es sinnvoller ist, kontextabhängige oder kontextunabhängige funktionelle Konnektivität zu untersuchen.

Die Diskussion um diesen Punkt hat in der Literatur bisher kein abschließendes Ende gefunden. Während die Mehrzahl der Studien die Untersuchung funktioneller Konnektivität gezielt auf den Kontext eines bestimmten kognitiven Prozesses beschränkt (z.B. Bokde et al. 2001; Horwitz et al. 1998; Friston et al. 1996), wenden sich andere Autoren ausdrücklich gegen diese Kontextabhängigkeit. Stattdessen plädieren sie für die Untersuchung funktioneller Konnektivität während eines „Ruhezustands" (Biswal et al. 1995; Lowe et al. 1998; Xiong et al. 1999) oder versuchen, die gemessenen Daten von kontextuellen Einflüsse zu befreien (Arfanakis et al. 2000). Diesem Gegensatz liegt ein unterschiedliches Verständnis zugrunde, wozu die Analyse funktioneller Konnektivität dienen sollte: zur Darstellung von transienten, kontext-bedingten oder stationären, kontextinvarianten Wirkbeziehungen innerhalb eines gegebenen neuronalen Systems.

Kurz angemerkt werden soll an dieser Stelle noch, dass eine weitere Diskussion in der Literatur noch nicht richtig begonnen hat, nämlich ob es im strengen Sinne überhaupt möglich ist, kontextinvariante funktionelle Konnektivität zu bestimmen. Die Untersuchung eines „Ruhezustands" per fMRT leidet an dem Problem, dass jede Ruhebedingung ein schlecht definierter Zustand ist, in dem für die bei Bewusstsein zwangsläufig weiterlaufenden kognitiven Prozesse nicht kontrolliert werden kann. Untersuchungen unter Anästhesie müssen die Effekte des verwendeten Anästhetikums berücksichtigen. Ein möglicher Ausweg deutet sich in der Konstruktion realistischer, neuroanatomisch fundierter Computermodelle an, durch die kontextinvariante funktionelle Konnektivität simuliert werden kann. Zwei Beispiele dieses innovativen Ansatzes wurden bereits publiziert (Kötter & Sommer 2000; Sporns et al. 2000).

Mit der hier vorgelegten Arbeit soll anhand zwei voneinander unabhängiger Studien demonstriert werden, dass beide Ansätze – kontextabhängige wie kontextunabhängige funktionelle Konnektivität – ihre Berechtigung besitzen und das Potential besitzen, sich fruchtbar zu ergänzen. Beide Studien wurden bereits in internationalen Fachzeitschriften mit Gutachtersystem publiziert (Stephan et al. 2000b; Stephan et al. 2001a).

(a) Analyse kontextunabhängiger funktioneller Konnektivität im Hirn des Makaken:
Für diese Studie wurde eine relationale Datenbank entwickelt, in die nahezu 4.000 publizierte neuronographische Befunde zur funktionellen Konnektivität des Makaken-Hirns eingegeben wurden. Diese Daten wurden mittels graphentheoretischer, multivariater statistischer und evolutionär-algorithmischer Methoden mit dem Ziel ausgewertet, kontextinvariante funktionelle Organisationsprinzipien des Makakenkortex herauszuarbeiten.

(b) Analyse des Einflusses atypischer neuroleptischer Medikation auf die kontextabhängige funktionelle Konnektivität des Zerebellums bei schizophrenen Patienten:
In einer fMRT-Studie wurde der Einfluss des atypischen Neuroleptikums Olanzapin auf die funktionelle Konnektivität des Zerebellums bei schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden im Rahmen einer einfachen motorischen Aufgabe (selbstgesteuertes Fingertapping) untersucht. Mit dieser Analyse sollte geklärt werden, ob Olanzapin selbst für eine motorisch bedingte Aktivierung des Zerebellums Änderungen der zerebellären funktionellen Konnektivität mit anderen Hirnstrukturen verursacht, die primär nicht in motorische Funktionen eingebunden sind, aber in aktuellen Theorien zur Pathophysiologie der Schizohrenie eine zentrale Rolle spielen.

In Kapitel 3 bzw. 4 dieser Arbeit werden zunächst die beiden Studien getrennt beschrieben, bevor in Kapitel 5 die Möglichkeiten und Vorteile der Kombination von Analysen kontextabhängiger und kontextinvarianter funktioneller Konnektivität diskutiert werden.

3. Kontext-unabhängige funktionelle Konnektivität des Makaken-Kortex: graphentheoretische und multivariate Analysen von Daten der Strychnin-Neuronographie

3.1 Einleitung

3.1.1 Methodik der Strychnin-Neuronographie

Als "Strychnin-Neuronographie" wird eine experimentelle Methode zur Bestimmung funktioneller Interaktionen zwischen distinkten Hirnregionen mittels der lokalen Applikation von Strychnin bezeichnet. Diese Methode wurde bereits in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts von Dusser de Barenne entwickelt (Dusser de Barenne 1924) und bis in die 50er Jahre in einer Vielzahl von Studien, vorwiegend an anästhesierten Makaken, eingesetzt. Das physiologische Prinzip dieser Methode ist wie folgt: als potenter Antagonist sowohl von Glycin- als auch von $GABA_A$-Rezeptoren führt Strychnin bei lokaler Applikation auf die Kortex-Oberfläche (typischerweise als 2%ige Lösung) zu einer ausgeprägten lokalen Disinhibition (Klee et al. 1992; Shirasaki et al. 1991; Takahashi et al. 1994), die sich in Form charakteristischer epileptiformer Aktivität zeigt. Die initial lokal induzierte Aktivität breitet sich anschließend auf andere Hirngebiete aus, wobei sich nach 2-3 Minuten ein stabiles Aktivitätsmuster ausgebildet hat, das für ca. 15 Minuten konstant bleibt.

Methodische Studien über die Mechanismen dieser Aktivitätsausbreitung erbrachten die folgenden Ergebnisse (Dusser de Barenne 1924; Dusser de Barenne & McCulloch 1938, 1939):

- Ob ein bestimmtes Areal an diesem propagierten Aktivitätsmuster teilhatte oder nicht, konnte verlässlich anhand des Auftretens oder Fehlens der charakteristischen epileptiformen Potentiale bei kortikalen Ableitungen entschieden werden.
- Innerhalb des gleichen Tieres blieben die Aktivitätsmuster bei wiederholter Disinhibition desselben Areals identisch, ebenso waren die Ergebnisse über verschiedene Tiere hinweg gut reproduzierbar.
- Die durch Strychnin-Neuronographie erzeugten Aktivitätsmuster deckten sich mit der durch elektrische Stimulationsmethoden erzeugten Aktivitätsausbreitung.

- Die sich nach Applikation von Strychnin ausbildenden Aktivitätsmuster zeigten keine zwangsläufige räumliche Kontinuität, sondern betrafen auch räumlich weit voneinander getrennte Hirnregionen.
- Weder tiefes Unterschneiden des Kortex noch eine kreisförmige Thermokoagulation durch die gesamte Dicke des Kortex um die Stelle, an der Strychnin appliziert wurde, änderten die Aktivitätsmuster.

Aus diesen Befunden schlossen Dusser de Barenne und McCulloch, dass die Ausbreitung der Strychnin-induzierten Aktivität nicht intra-kortikal, sondern über Assoziationsfaserbahnen erfolgte. Nicht geklärt werden konnte allerdings, ob diese Ausbreitung auf monosynaptische Verbindungen beschränkt war oder über mehrere Synapsen hinweg erfolgte (Dusser de Barenne & McCulloch 1939; Frankenhäuser 1951). Kürzlich durchgeführte Computersimulationen für den Kortex der Katze erbrachten jedoch Belege für eine polysynaptische Ausbreitung von Strychnin-induzierter Aktivität (Kötter & Sommer 2000). Damit muss den frühen Authoren widersprochen werden, welche die Neuronographie als Verfahren zur Bestimmung direkter, d.h. mono-synaptischer, anatomischer Verbindungen ansahen (Dusser de Barenne & McCulloch 1938, 1939).

Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit sind die neuronographischen Daten von großem Interesse, weil die globalen kortikalen Aktivitätszustände, die sich nach lokaler Strychnin-Applikation aufbauen, stabile und reproduzierbare zeitliche Korrelationen zwischen räumlich segregierten neurophysiologischen Prozessen repräsentieren. Diese Korrelationen entsprechen damit einer einfachen Form funktioneller Konnektivität zwischen dem disinhibierten Areal A und den untersuchten Arealen B_i ($i \geq 1$) (vgl. die Definition in Abschnitt 2.1.2). Es muss aber beachtet werden, dass die durch diese Daten ausgedrückte funktionelle Konnektivität sich von derjenigen unterscheidet, die aus Daten der funktionellen Bildgebung bestimmbar ist. Zum Beispiel wird bei fMRT-Daten die funktionelle Konnektivität als Korrelation der Signal-Zeitreihen jeweils zweier Voxel/Areale berechnet. Bei den publizierten neuronographischen Daten sind die ursprünglichen Signal-Zeitreihen nicht verfügbar, sie stellen lediglich einen relativ grobkörnigen statistischen Index auf Ordinalskalenniveau für die Stärke der Korrelation zwischen zwei Arealen dar: für alle untersuchten Areale B_i gilt, dass dort bei Ableitungen entweder (i) keine, (ii) schwache, (iii) mittelstarke oder (iv) starke epileptiforme Aktivität gefunden wird.

3.1.2 Vor- und Nachteile der heute verfügbaren Daten

Auf den ersten Blick mag der Wert der neuronographischen Daten zweifelhaft erscheinen, da sie relativ einfache Indizes funktioneller Konnektivität zwischen kortikalen Arealen darstellen, die mittels einer unphysiologisch starken Stimulationstechnik erhoben wurden. Zudem erfolgte die Lokalisation der Aktivitätsmuster auf einer im Vergleich zu heute verfügbaren Parzellierungsschemata des Makakenkortex eher groben Auflösungsebene.

Dieser potentiellen Kritik müssen 2 Argumente entgegen gehalten werden. Erstens stellen die in einer Vielzahl neuronographischer Studien erhobenen Befunde auch heute noch die umfassendste Datensammlung über direkte funktionelle Interaktionen zwischen kortikalen Arealen dar (insgesamt fast 4.000 Einzelbefunde allein für den Makakenkortex – siehe Abschnitt 3.2.1). Wenn die Strychnin-Neuronographie auch keine exakte Charakterisierung der funktionellen Konnektivität zwischen zwei bestimmten Arealen liefert, so ist über die Fülle dieser elektrophysiologischen Daten die Möglichkeit gegeben, die funktionelle Konnektivität des gesamten kortikalen Netzwerks en bloc zu untersuchen. Zweitens birgt die Tatsache, dass die Aktivitätsausbreitung von einer Strychnin-induzierten lokalen Disinhibition ausgeht (einer Technik, die übrigens auch heute noch in der experimentellen Epileptologie angewendet wird – siehe z. B. Kehne et al. 1997; Rostock et al. 1997), auch den Vorteil der Kontext-Unabhängigkeit der gemessenen Aktivitätsmuster: die lokale Aktivierung durch Strychnin ist so stark, dass die Ausbreitung der Aktivität über Assoziationsfaserbahnen unabhängig vom funktionellen Zustand des restlichen Kortex erfolgt (Chatt & Ebersole 1988; Klee et al. 1992). Diese Kontext-Unabhängigkeit wird noch dadurch verstärkt, dass die Experimente generell unter Barbiturat- und Äther-Anästhesie der Makaken durchgeführt wurden. Durch Verwendung dieser Anästhetika wird insbesondere die thalamo-kortikale Transmission von Informationen (und damit der Einfluss sensorischer Stimuli) gehemmt, während die intra-kortikale Aktivitätsausbreitung relativ intakt bleibt (Angel 1991,1993). Insgesamt ist damit die Kontext-Invarianz der neuronographischen Daten als sehr viel höher einzustufen als diejenige funktioneller Konnektivitätsdaten, die aus der Untersuchung einer „Ruhebedingung“ mittels fMRT resultieren (z.B. Lowe et al. 1998).

Zum Abschluss dieser Einführung in die Strychnin-Neuronographie sollte nicht unerwähnt bleiben, dass diese Methode bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts eine der wesentlichen Methoden zur funktionellen Charakterisierung des Kortex war, bevor sie von elektrischen Stimulationsmethoden verdrängt wurde. Eine Diskussion der möglichen Ursachen für diese Entwicklung findet sich bei Stephan et al. (2000b).

3.2 Methoden

3.2.1 CoCoMac-Stry – eine relationale Datenbank zur funktionellen Konnektivität des Makakenkortex

Für diese Arbeit wurden die Ergebnisse von 19 neuronographischen Studien mit insgesamt 245 lokalen Strychnin-Applikationen und 3.897 resultierenden Einzelbefunden zu funktionellen Interaktionen zwischen Arealen des Makakenkortex gesammelt und in einer relationalen Datenbank namens *CoCoMac-Stry* gespeichert. Bei diesen Studien handelte es sich um die folgenden Arbeiten: Bailey et al. 1943a, 1943b; Bailey et al. 1944a, 1944b; Chusid et al. 1948; Dunsmore & Lennox 1950; Dusser de Barenne & McCulloch 1938; Dusser de Barenne et al. 1938; Dusser de Barenne et al. 1941; French et al. 1948; Petr et al. 1949; Pribram et al. 1950; Pribram & MacLean 1953; Sugar et al. 1948; Sugar et al. 1950a, 1950b, 1950c; von Bonin et al. 1942; Ward et al. 1946. Alle Studien verwendeten die Strychnin-Neuronographie in der von Dusser de Barenne entwickelten Form (Dusser de Barenne 1924; Dusser de Barenne & McCulloch 1938, 1939) und benutzten sehr ähnliche experimentelle Protokolle.

CoCoMac-Stry wurde unter Microsoft Access (Version 7.0, Windows 95) entwickelt und stellt einen ersten Prototypen der später konstruierten und sich in kontinuierlicher Entwicklung befindenden anatomischen Konnektivitätsdatenbank *CoCoMac-Tracer* dar (Stephan et al. 2001b; siehe auch http://www.cocomac.org), auf die im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit nicht weiter eingegangen wird. Eines der wesentlichen Eigenschaften von *CoCoMac-Stry* besteht darin, dass die experimentellen Befunde in der Originalnomenklatur des jeweiligen Autors abgelegt werden. Über ein koordinatenunabhängiges algorithmisches Verfahren (*Objective Relational Transformation, ORT* – siehe Stephan & Kötter 1999, Stephan et al. 2000a) können die in der Datenbank enthaltenen Befunde in verschiedene, frei wählbare Parzellierungsschemata übertragen werden. Für die hier vorgestellte Studie wurden die Daten in zwei verschiedenen Schemata kartiert: der Karte von McCulloch (1944) sowie einer "Hybridkarte", in der von Bonin & Baileys Karte (1947) mit Walkers (1940) Karte für den präfrontalen Kortex kombiniert wurde (siehe Abb. 1). Die Hybrid-Karte ist hinsichtlich der Auflösung der verwendeten Areale für die Beschreibung der neuronographischen Daten besonders geeignet. In dieser Arbeit beziehen sich alle Ergebnisse auf diese Hybridkarte (zum Vergleich mit den Ergebnissen in der Karte von McCulloch siehe Stephan et al. 2000a).

Die per ORT transformierten Daten wurden auf zwei unterschiedliche Arten klassifiziert: während eine binäre Klassifikation für jedes Areal lediglich zwischen dem Auftreten (1) und dem Fehlen (0) epileptiformer Aktivität unterschied, differenzierte eine gewichtete Klassifikation fünf Kategorien von Aktivitätsausbreitung: fehlend (0), schwach (1), mittel (2), stark (3) und das Auftreten epileptiformer Aktivität unbekannter Stärke (X) (siehe Abb. 2). In beiden Klassifikationen wurden nur solche Interaktionen als "fehlend" gekennzeichnet, für die tatsächlich experimentelle Ableitungen existierten. Nicht untersuchte Verbindungen wurden als "unbekannt" (siehe leere Einträge in der Matrix der Abb. 2) klassifiziert. Die binären Daten dienten als Kontrolle, um herauszufinden, ob die alleinige Existenz oder Abwesenheit von Interaktionen die Resultate der Analysen bestimmen würde oder ob die Stärke der individuellen Verbindungen eine Rolle spielen würde.

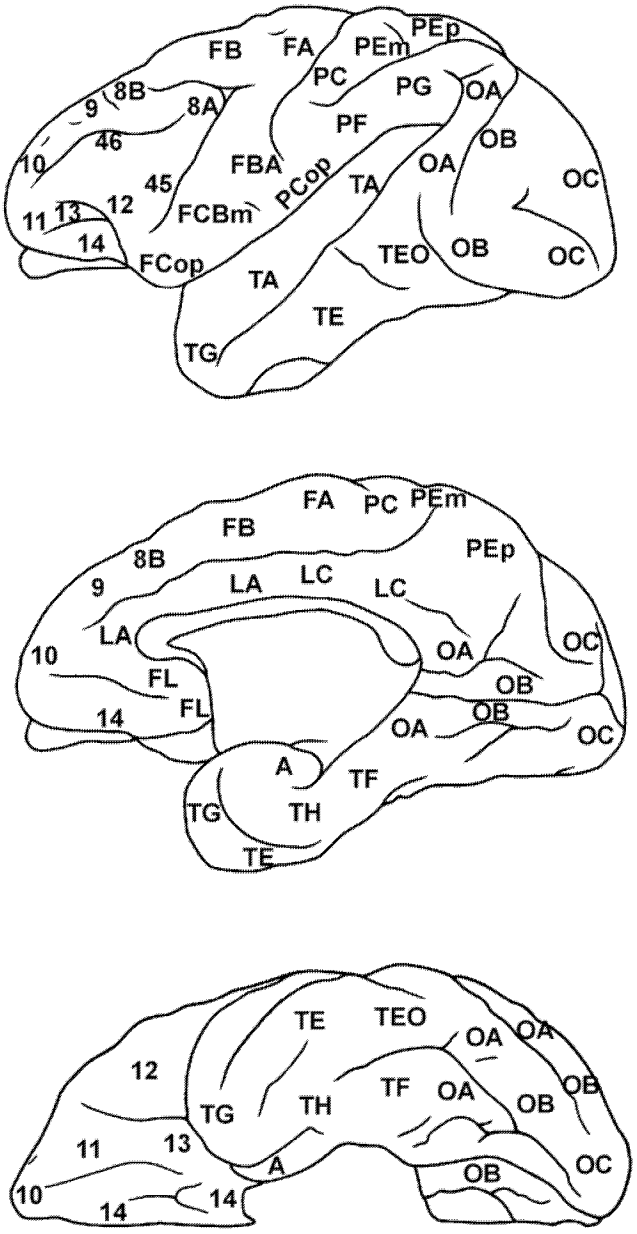


Abb. 1: "Hybrid-Karte" als Kombination der Karten von Walker (1940) und von Bonin & Bailey (1947)

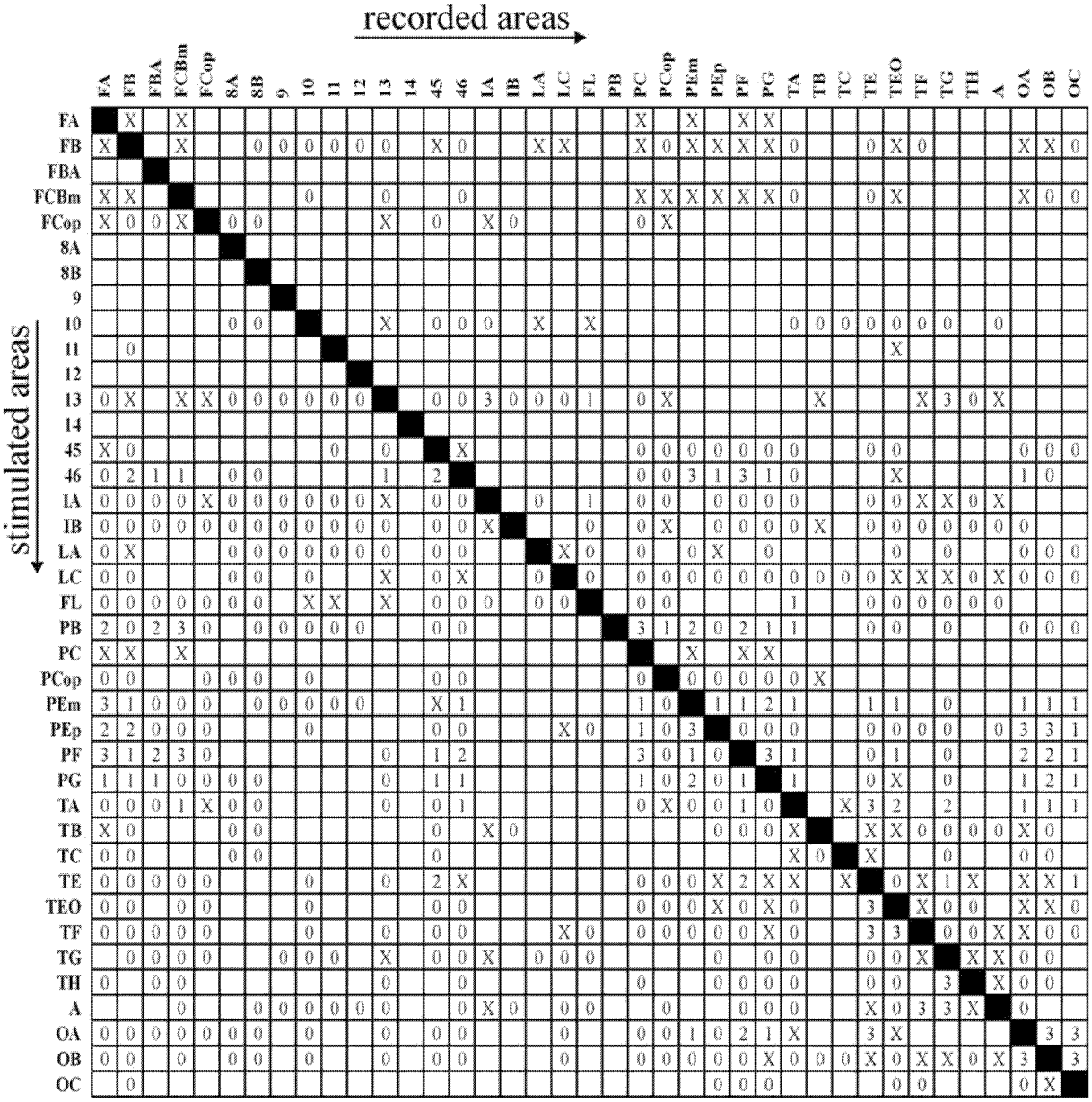


Abb. 2: Matrix funktioneller Interaktionen zwischen kortikalen Arealen in der Hybrid-Karte (Abb. 1), die durch Integration und Transformation der in CoCoMac-Stry enthaltenen neuronographischen Befunde entstand. In einer Zeile i sind die Aktivitäten aller Areale nach Stimulation des Areals i aufgelistet; in einer Spalte j ist die Aktivität des Areals j nach Stimulation aller anderen Areale angegeben. Einträge kennzeichnen fehlende (0), schwache (1), mittlere (2) und starke (3) Aktivierungen sowie existierende Aktivierungen unbekannter Stärke (X). Für leere Einträge der Matrix existierte entweder kein Primärbefund in der Literatur oder die automatische Transformation mittels ORT gelangte zu einem mehrdeutigen Ergebnis.

Im Folgenden soll kurz auf die Datenbankstruktur von CoCoMac-Stry, die Prinzipien der Repräsentation experimenteller Daten sowie ihre koordinatenunabhängige Transformation in beliebige Parzellierungsschemata eingegangen werden. Die hier kurz skizzierte Methodik ist als Kern in der anatomischen Konnektivitätsdatenbank CoCoMac-Tracer enthalten, wurde dort aber nochmals erheblich verfeinert. Eine ausführliche Darstellung dieser Datenbanken und ihrer Methodik findet sich bei Stephan et al. (1999, 2000a,b; 2001b).

Bei CoCoMac-Stry handelt es sich um eine relationale Datenbank, d. h. die gespeicherten Daten sind in kleinste, trennbare Einheiten aufgeteilt und in unabhängigen Tabellen gespeichert, die über logische Relationen miteinander zu einer hierarchischen Struktur verknüpft sind. CoCoMac-Stry enthält drei Gruppen von inhaltlich distinkten Tabellen: Tabellen mit (i) bibliografischen Angaben, (ii) Informationen zu den verschiedenen Parzellierungsschemata, welche die Autoren zur Beschreibung ihrer experimentellen Ergebnisse benutzten, sowie (iii) experimentellen Daten. Für jedes in CoCoMac-Stry bekannte Parzellierungsschema werden u. a. jedes einzelne Areal mit Akronym und vollem Namen aufgeführt sowie alle in der Literatur beschriebenen und aus eigenem Kartenstudium abgeleiteten Beziehungen zu anderen Hirnkarten aufgeführt. Was die experimentellen Daten betrifft, so werden u. a. Informationen über Lokalisation, Konzentration und relatives Ausmaß der Strychnin-Applikation sowie über die räumliche Verteilung und die Stärke der induzierten epileptiformen Aktivität in anderen Arealen gespeichert. Jede in der Datenbank enthaltene Angabe zu experimentellen Befunden wird mit einer genauen Referenz (inklusive Seitenzahl und Abbildungsnummer) auf die entsprechende Stelle in der Originalliteratur versehen, so dass eine Kontrolle und eventuelle Korrektur der in CoCoMac-Stry enthaltenen Daten leicht möglich ist. Weiterhin wird jedes experimentelle Datum hinsichtlich der Präzision seiner Beschreibung auf einer Ordinalskala gewichtet (sogenannte *Precision of Description Codes* oder kurz *PDCs* - siehe Stephan et al. 2001b für eine genaue Definition). Damit wird die Grundlage für eine algorithmische Integration redundanter und widersprüchlicher Befunde mit Hilfe von ORT gelegt.

3.2.2 Grundlagen der koordinaten-unabhängigen Transformation

Seit Beginn der 90er Jahre wurden verschiedene Datenbanken zur anatomischen Konnektivität des Makaken-, Katzen- und Rattenhirns entwickelt (Burns 1997; Felleman & van Essen 1991; Scannell et al. 1995, 1999; Young 1993). Diese Datenbanken sahen sich mit dem schwierigen methodischen Problem konfrontiert, dass die in der Literatur publizierten Daten mit Hilfe einer Vielzahl inkongruenter Parzellierungsschemata beschrieben wurden. Die von all diesen Datenbanken gewählte, pragmatische Lösung bestand darin, eine Referenzkarte a priori zu wählen, in die alle publizierten Originalbefunde übertragen wurden. Die Kriterien, nach denen diese Transformationen geschahen, waren allerdings nicht standardisiert und wurden nicht oder nur unzureichend dokumentiert. Die Möglichkeiten, die in diesen Datenbanken enthaltenen Befunde zu kontrollieren, bei Bedarf zu korrigieren und an neue Erkenntnisse anzupassen, waren damit erheblich eingeschränkt. CoCoMac-Stry stellte

die erste Konnektivitätsdatenbank dar, in der die Repräsentation der gespeicherten Daten innerhalb des vom jeweiligen Autors gewählten Parzellierungsschemas erfolgte (1:1-Repräsentation), und die Übertragung der Originaldaten in eine gemeinsame Hirnkarten mittels eines formellen, algorithmisches Verfahrens durchgeführt wurde. Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine koordinatenunabhängige, auf logischen Relationen basierende Methode namens *Objective Relational Transformation* (ORT). CoCoMac-Stry basierte auf einer prototypischen Variante dieser Methode, die in verfeinerter Form die Basis der anatomischen Konnektivitätsdatenbank CoCoMac-Tracer darstellt und zur Zeit weiter fortentwickelt wird. ORT soll in dieser Dissertation nicht detailliert beschrieben werden, lediglich die zentralen Konzepte dieser Methode werden kurz zusammengefasst. Alle methodischen und mathematischen Details sind publiziert (Stephan & Kötter 1999; Stephan et al. 2000a; Stephan et al. 2001b).

ORT basierte im Kern auf der Definition einer einfachen Transformationsalgebra, die auf zwei sehr simplen, aber universellen Klassifikationen beruht. Die eine Klassifikation, *Extension Codes* (ECs), betrifft die räumliche Ausdehnung von Information beliebiger Art (z. B. über die Verteilung von transportiertem Tracer) innerhalb einer topografisch organisierten Menge von Beschreibungseinheiten (z. B. kortikale Areale). Die andere Klassifikation, *Relation Codes* (RCs), beinhaltet alle möglichen logischen Relationen, die zwischen den Arealen verschiedener Parzellierungsschemata bestehen können. Da die meisten der benötigten logischen Relationen in der Literatur nicht direkt angegeben werden, wird der Transformationsalgebra ein deduktives Verfahren vorgeschaltet: aus in der Literatur beschriebenen Relationen zwischen Hirnkarten können mittels einer graphentheoretischen Methode unbekannte Relationen abgeleitet und mit Hilfe eines endlichen Automaten, der auf einer geeignet definierten formellen Sprache operiert, auf ihre logische Validität überprüft werden. Neben der eigentlichen Transformation enthält ORT mehrere, relativ einfache algorithmisches Verfahren, mit denen vor und nach der Transformation redundante und widersprüchliche Daten, die innerhalb des gleichen Parzellierungsschemas beschrieben sind, integriert werden. In der Praxis besteht damit für den Benutzer der Datenbank die Möglichkeit, eine nach individuellen Wünschen zusammengestellte Zielkarte zu definieren, in welche alle in der Datenbanken enthaltenen Befunde übertragen werden. Weiterhin können verschiedene Parameter des Algorithmus frei gewählt werden, die den Ausgang der Transformation bestimmen. Durch Transformation der gleichen Daten in verschiedene Hirnkarten und unter Verwendung verschiedener Parameter lassen sich so auf einfache und reproduzierbare Art verschiedene Perspektiven auf die gleichen Daten gewinnen.

3.2.3 Konkrete Fragestellungen

Die folgenden konkreten Fragestellungen wurden mit der Analyse der neuronographischen Daten durch drei unabhängige Methoden (siehe Abschnitt 3.2.4 für Details) bearbeitet:

- Zeigt die funktionelle Konnektivität des Makakenkortex eine deutliche Clusterstruktur oder sind die Arealinteraktionen gleichmäßig verteilt?
- Lassen sich aus eventuell vorhandenen Clustern von Arealinteraktionen die Definition kortikaler Systeme erkennen, und sind diese Systeme kompatibel mit den Resultaten analoger Analysen anatomischer Konnektivitätsdaten?
- Stimmt die Hypothese von Watts & Strogatz (1998), daß der Primatenkortex Small World-Eigenschaften, d. h. eine kurze mittlere Pfadlänge trotz ausgeprägter Clusterstruktur, zeigen soll?

3.2.4 Analyseverfahren

Graphentheoretische Small World-Analyse

Als erste Analysemethode benutzten wir einen graphentheoretischen Ansatz, der kürzlich für die Untersuchung der strukturellen Organisation allgemeiner Netzwerke eingeführt wurde (Watts & Strogatz 1998). Dabei wird die globale Struktur eines gegebenen Netzwerkes anhand zweier mathematischer Indizes charakterisiert, für die keine analytische Lösung existiert und die deshalb iterativ berechnet werden. Die *charakteristische Pfadlänge L* gibt an, wieviele Verbindungen (d.h. Kanten im Graph) im Mittel benötigt werden, um zwei beliebige Elemente des Netzwerks miteinander zu verbinden. Der *Clusterkoeffizient C* beschreibt die Tendenz des Netzwerkes, lokale Cluster von stark miteinander verbundenen Elementen zu bilden.

Diese Werte wurden nicht nur für das reale, aus CoCoMac-Stry erhaltene Netzwerk funktioneller Konnektivität berechnet (C_{real} und L_{real}), sondern auch für 20 Konnektivitätsmatrizen mit der gleichen Größe, Dichte und Verteilung von Verbindungen, die durch zufällige Permutationen der realen Matrix berechnet wurden. Somit war es möglich, die Bedeutung von C_{real} und L_{real} durch den Vergleich mit der simulierten Verteilung von C und L einzuschätzen, d. h. eine Wahrscheinlichkeit anzugeben, mit der die beobachtete Struktur des realen Netzwerkes rein zufällig hätte entstehen können. Die Berechnungen wurden mit Hilfe eines von Claus Hilgetag (International University Bremen) in Visual Basic for Applications (VBA) unter Microsoft Excel 7.0 (Windows 98) geschriebenen Programms durchgeführt (siehe Hilgetag et al. 2000). Unser besonderes Interesse galt der Frage, ob die von Watts &

Strogatz (1998) formulierte Hypothese korrekt ist, dass die Konnektivität des Primatenkortex so genannte Small World-Eigenschaften aufweisen sollte. Darunter versteht man die Konstellation, dass ein gegebenes reales Netzwerk im Vergleich zu einer Zufallsverteilung von Netzwerken mit gleichen Eigenschaften eine starke Tendenz zur lokalen Clusterbildung aufweist, ohne dass die mittlere Pfadlänge signifikant zunimmt:

$$\text{Small World-Netzwerke:} \quad C_{real} >> C_{random}, \text{ aber } L_{real} \approx L_{random} \tag{4}$$

Optimal Set Analysis (OSA)

In einem nächsten Schritt benutzten wir eine Methode aus der Klasse der evolutionären Algorithmen, die sogenannte Optimale Gruppenanalyse (Optimal Set Analysis, OSA), die von Claus Hilgetag und Mark O'Neill entwickelt wurde (siehe Hilgetag et al. 2000 für Details). OSA ist ein allgemeines Verfahren zur Identifizierung von Clustern in Datensets, in denen die einzelnen Elemente Relationen zueinander aufweisen (im Kontext der neuronographischen Daten sind diese Relationen " hat eine funktionelle Interaktion mit" bzw. "hat keine Interaktion mit"). Im Gegensatz zu etlichen traditionellen Clusteralgorithmen benötigt OSA keine Annahmen über die Anzahl oder Größe der zu identifizierenden Cluster. Die zentrale Idee des Verfahrens ist, dass ein Cluster (= optimale Gruppe) durch maximale Konnektivität innerhalb des Clusters sowie durch minimale Konnektivität zu anderen Clustern gekennzeichnet ist. Dementsprechend wird bei OSA eine aus zwei Komponenten bestehende Kostenfunktion minimiert:

ATTRACTION: Anzahl der existenten Interaktionen zwischen Clustern (5)

REPULSION: Anzahl der fehlenden Interaktionen innerhalb eines Clusters

Die Berechnung der optimalen Clusterkonfiguration startet mit einer Zufallskonfiguration. In einem iterativen Prozesses von "Mutation" und "Selektion" werden per Zufallsauswahl einzelne Areale aus einem Cluster herausgenommen und anderen Clustern zugewiesen. Besitzt die entstehende Clusterkonfiguration geringere Kosten als die vorherige, so wird sie beibehalten und weiter optimiert; falls nicht, wird der aktuelle Optimierungsprozess abgebrochen, die vorherige Konfiguration gespeichert und ein neuer Optimierungsprozesses gestartet. Über viele solcher Zyklen (in unserem Fall 15.000 Zyklen pro benutzter Kostenfunktion) entsteht somit eine Verteilung optimaler Clusterkonfigurationen für das untersuchte Netzwerk. Die besten (d.h. kostenärmsten) 1% der optimalen Clusterkonfigurationen werden grafisch als symmetrische Matrix, dem sogenannten *Clusterplot*, dargestellt (siehe Abbildungen 3, 4, 6, 8). Die Einträge des Clusterplots

bezeichnen die Häufigkeit, mit der die entsprechenden Areale über alle Optimierungsprozesse hinweg dem gleichen Cluster zugeordnet wurden. Im Folgenden wird für zwei gegebene Areale A und B diese Häufigkeit als "Assoziation zwischen A und B" bezeichnet. Ebenso wird der Vektor von Assoziationen eines Areals A mit allen anderen Arealen (das entspricht einer Zeile bzw. einer Spalte des symmetrischen Clusterplots) als "Assoziationsvektor von A" bezeichnet.

Die Stärke der individuellen Interaktionen, welche in die ATTRACTION-Komponente der Kostenfunktion eingehen, hängt von der Klassifikation der Konnektivitätsdaten ab (siehe Abschnitt 3.2.1). Für die binär klassifizierten Daten erhielten alle existenten Verbindungen den Wert 1, im Falle der gewichteten Daten gab es 3 verschiedene Verbindungsstärke: schwache Interaktionen (Matrixwert 1) und Interaktionen unbekannter Stärke (Matrixwert X) erhielten den Gewichtungsfaktor 1, mittelstarke Interaktionen (Matrixwert 2) den Gewichtungsfaktor 2 und starke Interaktionen (Matrixwert 3) den Gewichtungsfaktor 3.

Durch systematische Veränderung der Gewichtung der ATTRACTION- und REPULSION-Komponenten innerhalb der Kostenfunktionen wurden verschiedene Verteilungen optimaler Clusterkonfigurationen berechnet, die unterschiedliche Aspekte der Clusterstruktur des Netzwerkes herausstellten. Die Gewichtung der Parameter reichte dabei von (ATTRACTION:REPULSION=11:1) zu (ATTRACTION:REPULSION=1:7). Diese Parameterkonstellationen entstanden durch schrittweise Erhöhung der einen Komponente um 1, während die andere Komponente konstant den Wert 1 behielt, bis keine Änderung der Clusterkonfiguration mehr eintrat. Die wichtigsten Parameterkonstellationen, deren Ergebnisse in dieser Arbeit vorgestellt werden, waren die Folgenden:

(a) BALANCE: Die ATTRACTION- und REPULSION-Komponenten werden gleich stark gewichtet (1:1).

(b) HIGH ATTRACTION: bei dieser Parameterkonstellation wird die ATTRACTION-Komponente gerade so groß wie notwendig gewählt, dass bei Erhöhung keine weitere Clusterverschmelzung eintritt (hier ATTRACTION:REPULSION=11:1). Damit werden vollkommen unverbundene Cluster identifiziert, die funktionell unabhängige Einheiten repräsentieren.

(c) HIGH REPULSION: der Wert für REPULSION wird so groß wie notwendig gewählt, dass innerhalb keines der entstehenden Cluster fehlende Interaktionen verbleiben (hier ATTRACTION:REPULSION=1:7). Es handelt sich damit um maximal verbundene funktionelle Einheiten, die nicht weiter aufgeteilt werden können.

(d) AVERAGE: hierbei wird der Mittelwert aller Verteilungen zwischen den Extremen von (b) und (c) berechnet. Damit werden Eigenschaften der Clusterkonfigurationen hervorgehoben, die unabhängig von der Gewichtung der Parameter in der Kostenfunktion sind.

Statistische Bewertung der OSA-Resultate

Die OSA-Clusterplots wurden generell anhand der zwei folgenden Prinzipien ausgewertet:

(a) *Allgemeiner Cluster-Schwellenwert:* zwei Areale wurden als dem gleichen Cluster zugehörig angesehen, falls ihre Assoziation mindestens 50% betrug.

(b) *"Brückenprinzip" für Cluster-Zugehörigkeit:* zwei Areale A und C wurden als dem gleichen Cluster zugehörig angesehen, falls es Areale B_1, ..., B_n ($n \geq 1$) gab, so dass jede der Assoziationen (A, B_1), (B_1, B_2), ..., (B_{n-1}, B_n), (B_n, C) über dem Wert des allgemeinen Cluster-Schwellenwertes (50%) liegt.

Zur Überprüfung der Spezifität unserer OSA-Resultate dienten zwei statistische Methoden, welche die OSA-Ergebnisse der Originaldaten mit OSA-Ergebnissen von randomisierten Daten verglichen. Die randomisierten Konnektivitätsdaten wurden durch zufällige Permutation der originalen binären Datenmatrizen gewonnen. Dadurch blieben die Anzahl und das Verhältnis zwischen existenten und abwesenden Interaktionen konstant. 20 solcher binärer Zufallsmatrizen wurden in exakt derselben Weise mit OSA unter der BALANCE-Bedingung prozessiert wie die realen Daten. Die Ergebnisse wurden jeweils mit den Resultaten der balancierten OSA der realen Binärdaten verglichen, indem (i) die Pearson-Korrelationen zwischen den entsprechenden Clusterplots berechnet wurde (Analysis Toolpack, Microsoft Excel 7.0, Windows 95), und (ii) die Kosten der optimalen Clusterkonfiguration der realen Daten mit der Verteilung der minimalen Kosten über alle Zufallsmatrizen hinweg verglichen wurde.

Es wäre prinzipiell wünschenswert gewesen, Zufallsmatrizen auch für die gewichteten Daten zu erstellen und OSA auf die binären wie gewichteten Zufallsmatrizen für alle möglichen Parameterkonstellationen anzuwenden (also insgesamt $(2 + 40) \times 18 = 756$ OSAs). Leider war dies aus praktischen Gründen nicht möglich: schon die hier durchgeführten $2 \times 18 + 20 = 56$ OSAs benötigten mehrere Monate an Rechenzeit auf SUN-Workstations. Deshalb entschieden wir uns mit den binären Daten und der BALANCE-Bedingung für eine Konstellation mit möglichst wenig Annahmen.

Hierarchische Clusteranalyse (HCA)

Um die hierarchische Struktur der durch OSA berechneten Clusterkonfigurationen besser zu visualisieren, wurde eine hierarchische Clusteranalyse (HCA) auf die OSA-Resultate angewendet (SYSTAT 8.0, SPSS Inc.), wobei eine Euklidsche Distanzmetrik und "single linkage" als Analysenparameter verwendet wurden. Diese Visualisierung wurde beschränkt auf Areale von den drei hauptsächlichen Clustern, die als konstante Resultate aus allen Analysen hervorgingen. Hierarchische Clusterbäume zeigen hierarchische Abstufungen von Ähnlichkeit innerhalb und zwischen verschiedenen Clustern. Als besonders hilfreich erwiesen sich diese alternativen Darstellungen für die Interpretation der HIGH REPULSION und AVERAGE Analysen (siehe Abbildungen 5, 7).

Nicht-metrische Multidimensionale Skalierung (NMDS)

Als dritte unabhängige Methode zur Untersuchung der Organisation funktioneller Interaktionen zwischen den kortikalen Arealen wurde die nicht-metrische multidimensionale Skalierung (NMDS) verwendet. Auf dem Boden einer Ähnlichkeitsmatrix, die ordinale Relationen zwischen einer gegebenen Menge von Elementen beinhaltet (in diesem Falle also die Matrix funktioneller Konnektivität zwischen den kortikalen Arealen), wird in einem zwei- oder dreidimensionalen Visualisierungsraum eine metrische Repräsentation erstellt, welche die Ähnlichkeitsbeziehungen optimal wiedergibt und eine einfache Visualisierung der Clusterstruktur erlaubt. Auf unsere konkrete Analyse bezogen heißt das, dass der Abstand zweier Areale im NMDS-Plot geringer ist, je ähnlicher ihre Interaktionsmuster sind.

In Zusammenarbeit mit Gully Burns (Dept. of Neurobiology, University of Southern California, Los Angeles) wurden sowohl für binäre als auch gewichtete Matrizen funktioneller Konnektivität zweidimensionale NMDS-Konfigurationen der Konnektivitätsmatrizen mittels des Statistikprogramms SAS (Version 6.11, Windows 95) unter Verwendung verschiedener Parameter (FIT-Werte={0,5, 1, 2}, gebundene und ungebundener Analysen, STRESS und S-STRESS-Gütekriterien) berechnet (für die Bedeutung dieser Parameter siehe Young et al. 1995).

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Deskriptive Statistik der transformierten Matrizen

Nach Transformation der Rohdaten in die 39 Areale unserer Hybridkarte enthielt die resultierende Matrix 649 Einträge über das Auftreten bzw. Fehlen epileptiformer Aktivität nach lokaler Disinhibition durch Applikation von Strychnin (siehe Abb. 2). Damit stehen Informationen zu $\frac{649}{39 \cdot 38} = 43{,}8\%$ aller möglichen funktionellen Interaktionen zwischen den Arealen dieser Karte zur Verfügung. Im Vergleich zu den 3.897 in CoCoMac-Stry enthaltenen experimentellen Einzelbefunden wird deutlich, dass die Rohdaten eine erhebliche Redundanz aufweisen.

34,1% der 649 Angaben betrafen das Auftreten, 65,9% das Fehlen epileptiformer Aktivität. Der Informationsgehalt für die einzelnen Areale zeigte dabei eine bedeutsame Varianz: während im Durchschnitt 42,9% (Standardabweichung: 17,1%) aller möglichen Interaktionen für ein gegebenes Areal untersucht wurden, war der Unterschied zwischen der am besten untersuchten Region (prämotorisches Areal FB: 69,7%) und der mit der geringsten Aufmerksamkeit bedachten Region (präfrontales Areal 12: 10,5%) erheblich. Für die vier präfrontalen Areale 8A, 8B, 9 und 12 nach Walker (1940) existierten nur Berichte über fehlende Aktivität nach Strychninisierung anderer Areale. Überhaupt keine Berichte existierten für das präfrontale Areal 14 nach Walker, dass deshalb von den weiteren Analysen ausgeschlossen wurde.

3.3.2 Ergebnisse der Small World-Analyse

Die charakteristische Pfadlänge L und der Clusterkoeffizient C für die realen funktionellen Konnektivitätsdaten betrugen $L_{real} = 2{,}1730$ und $C_{real} = 0{,}3830$. Für die statistische Verteilung dieser Werte über die 20 Zufallsmatrizen galt hingegen:

L_{random}:	Mittelwert = 2,1500	Standardabweichung = 0,0164
C_{random}:	Mittelwert = 0,1557	Standardabweichung = 0,0149

Diese Werte zeigen deutlich, dass einerseits L_{real} nicht signifikant höher ist als die mittlere Pfadlänge in einem zufällig verbundenen Netzwerk (L_{real} ist weniger als 1,5 Standardabweichungen vom Mittelwert von L_{random} entfernt) und dass andererseits C_{real} signifikant größer ist, als man es für ein zufälliges Netzwerk erwarten dürfte (C_{real} ist mehr als 15 Standardabweichungen größer als der Mittelwert von C_{random}). Damit ist die Definition von

Watts & Strogatz (1998) für ein Small World-Netzwerk erfüllt: $C_{real} >> C_{random,}$ aber $L_{real} \approx L_{random}$. Das bedeutet, dass im realen Netzwerk eine starke Clusterstruktur vorhanden ist, und dennoch keine zwei Areale (im Durchschnitt) signifikant weiter voneinander entfernt sind, als sie es in einem zufälligen Netzwerk wären. Angesichts der Tatsache, dass zufällige Netzwerke im Durchschnitt sehr geringe charakteristische Pfadlängen besitzen, spricht dies dafür, dass die Interaktionen im realen Netzwerk sehr effizient verteilt sind. Desweiteren machte die Lage von C_{real} im Vergleich zur Verteilung von C_{random} (>15 Standardabweichungen Unterschied) es extrem unwahrscheinlich, dass die starke Clusterstruktur von einem zufällig konstruierten Netzwerk der gleichen Größe und Verbindungsdichte erreicht werden könnte.

Diese erste Analyse zeigte, dass die zur Verfügung stehenden funktionellen Konnektivitätsdaten ein sehr effizient strukturiertes Netzwerk mit starker Clusterstruktur charakterisieren. Die sich anschließende Frage, wieviele solcher Cluster existieren und aus welchen Arealen sie bestehen, wurde mit Hilfe zweier unabhängiger Methoden – OSA und NMDS – angegangen.

3.3.3 Ergebnisse der Optimal Set Analysis (OSA)

In diesem Abschnitt werden die OSA-Ergebnisse für die vier verschiedenen Parameterkonstellationen (BALANCE, HIGH ATTRACTION, HIGH REPULSION, AVERAGE), jeweils für die gewichteten als auch für die binären Daten, im Detail besprochen. Im folgenden wird jeweils die Spannweite zwischen der niedrigsten und der höchsten Assoziation angegeben, falls gleichzeitig mehrere, zum gleichen Cluster gehörende Areale beschrieben werden. Eine Zusammenfassung aller Ergebnisse findet sich in Abb. 9.

HIGH ATTRACTION

Bei gewichteten wie auch bei binären Daten führte diese Bedingung zur Bildung eines einzigen großen Clusters, der alle Areale mit Ausnahme der vier präfrontalen Areale, für die lediglich fehlende Aktivitätsausbreitung bekannt war, enthielt. Dieses Ergebnis zeigt, dass in dem durch die funktionellen Konnektivitätsdaten definierten Netzwerk keine vollständig abgetrennten Cluster existieren.

BALANCE

Für diese Parameterkonstellation, bei der die ATTRACTION- und REPULSION-Komponenten der Kostenfunktion gleichstark gewichtet waren (1:1), ergaben sich für die gewichteten Daten drei Hauptcluster (vgl. Abb. 3):

(a) Ein **sensomotorischer Cluster** umfasste den primären motorischen Kortex (Areal FA), den lateralen und medialen prämotorischen Kortex (FB, FBA, FCBm), den primären somatosensorischen Kortex (PB, PC), die parietalen Areale (PEm, PEp, PF, PG) und die laterale präfrontale Area 46. Die gegenseitige Assoziation der Areale in diesem Cluster betrug 99.2–100%.

(b) Ein **visueller Cluster** enthielt den primären visuellen Kortex (Areal OC), sekundäre visuelle Areale (OB, OA), temporo-okzipitalen Kortex (Areal TEO), superioren temporalen Kortex inklusive des superioren temporalen Sulkus (Areal TA), inferotemporalen Kortex (Areal TE) und medialen temporalen Kortex (Areal TF). Alle genannten Areale besaßen eine Assoziation von 100 Prozent zueinander.
In 69,2% aller optimalen Lösungen fiel auch der primäre auditorische Kortex (Areal TC) in diesen Cluster. Der Grund für diesen überraschenden Befund liegt darin, dass für Area TC lediglich vier existierende Interaktionen beschrieben wurden, bei denen es sich um reziproke Interaktionen mit den temporalen Arealen TA und TE handelte (siehe auch Abbildungen 2 und 10).

(c) Bei der dritten Gruppe handelte es sich um einen **orbito-temporo-insulären Cluster**, bestehend aus Arealen des orbitofrontalen Kortex und des frontalen Operculums (Areale 13 und FCop), dem anterioren insulären Kortex (Areal IA) und allokortikalen Regionen des Temporallappens (Areale TG, TH, A). Die Assoziation zwischen allen Arealen betrug wiederum 100%.

Zwei weitere kleine Cluster wurden für diese Parameterkonstellation beobachtet, wurden aber unter anderen Parametern nicht reproduziert. Der erste dieser Cluster bestand aus zwei präfrontalen Arealen, der frontopolaren Area 10 und der medialen subcallosalen Area FL, die eine Assoziation von 100% aufwiesen. Der zweite Cluster enthielt den posterioren insulären Kortex (Area IB), Teile des Planum supratemporale (Areal TB) und das parietale Operculum (Area PCop). Die Assoziation innerhalb dieses Clusters betrug 61.7–83.1%. Acht Areale nahmen an keinem Cluster teilte, sondern blieben isoliert: die präfrontalen Areale 8A, 8B, 9, 11, 12, 45 und die cingulären Areale LA und LC. Mit Ausnahme des Areals 45 war die isolierte Position dieser Areale auf die geringe Menge an zur Verfügung stehenden

Informationen über Ihre Interaktionen zurückzuführen (für diese Areale wurden lediglich zwischen 10,5-26,3 % aller möglichen Interaktionen untersucht; davon waren für die Areale 8A, 8B, 9, 12 nur Informationen über fehlende Aktivitätsausbreitung bekannt).

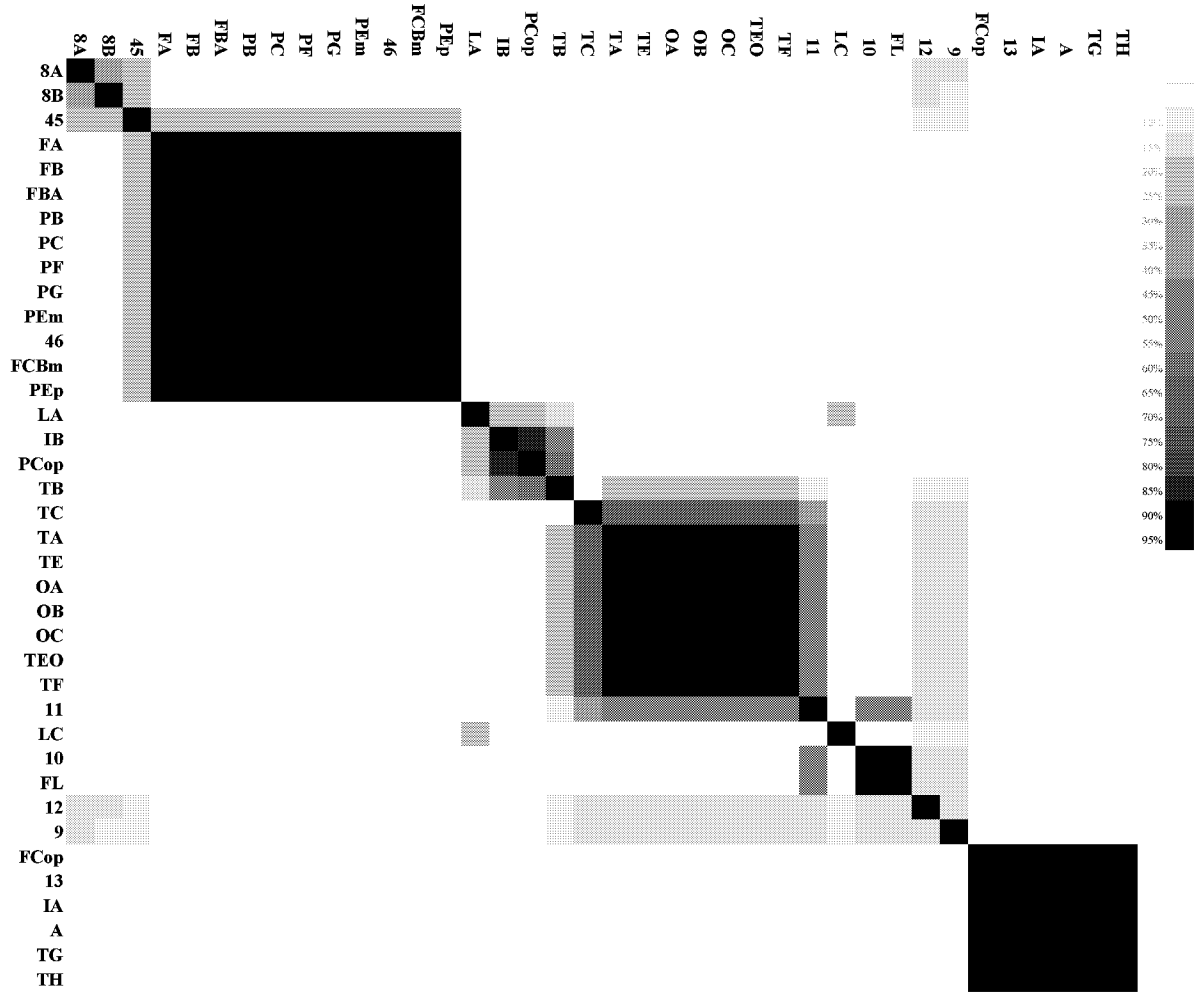


Abb. 3: OSA-Ergebnisse für die gewichteten Daten unter der BALANCE-Bedingung. Die grauwert-kodierten Einträge der Matrix geben die Assoziation aller Paare von Arealen an (d. h. die Häufigkeit, mit der zwei Areale über alle OSA-Zyklen hinweg dem gleichen Cluster zugeordnet wurden) – siehe Grauwertskala am rechten Bildrand. Die Areale wurden so sortiert, dass gemeinsame Clusterzugehörigkeiten optimal visualisiert werden.

Die Resultate der balancierten OSA für die binären Daten ergab sehr ähnliche Resultate (siehe Abb. 4). Die visuell direkt sichtbare Ähnlichkeit der beiden Clusterplots wurde durch eine Korrelationsanalyse quantifiziert (r = 0,82). Nur wenige Unterschiede bedürfen einer Erwähnung: am auffälligsten war, dass die visuellen Areale TF und TEO nicht mit den anderen visuellen Arealen clusterten, sondern zusammen mit dem posterioren cingulären Areal LC eine eigene Gruppe bildeten (Assoziation 97,8–100%). Desweiteren enthielt der orbito-temporo-insuläre Cluster zwar die gleichen Areale wie für die gewichteten Daten, zeigte aber eine subtile Aufspaltung: die orbitofrontalen und insulären Areale (12, FCop, IA) einerseits, und die temporalen Areale TH und A andererseits zeigte jeweils eine Assoziation

von 100%, während beide Gruppen weiterhin in 90,2% aller optimalen Lösungen zusammenfielen. Die Assoziation des Areals TH mit den anderen Arealen dieses Clusters war schwächer als im Falle der gewichteten Daten (67,4–77,2%). Schließlich fielen noch zwei geringfügige Änderungen des somatomotorischen Clusters im Vergleich zu den gewichteten Daten auf: der posteriore parietale Kortex (Area PEp) clusterte stärker mit dem anterioren cingulären Areal LA (Assoziation 66,8%) als mit den anderen Arealen des somatomotorischen Clusters, und die laterale präfrontale Area 45, die bei den gewichteten Daten isoliert geblieben war, schloss sich dem somatomotorischen Cluster an (Assoziation 84,2%).

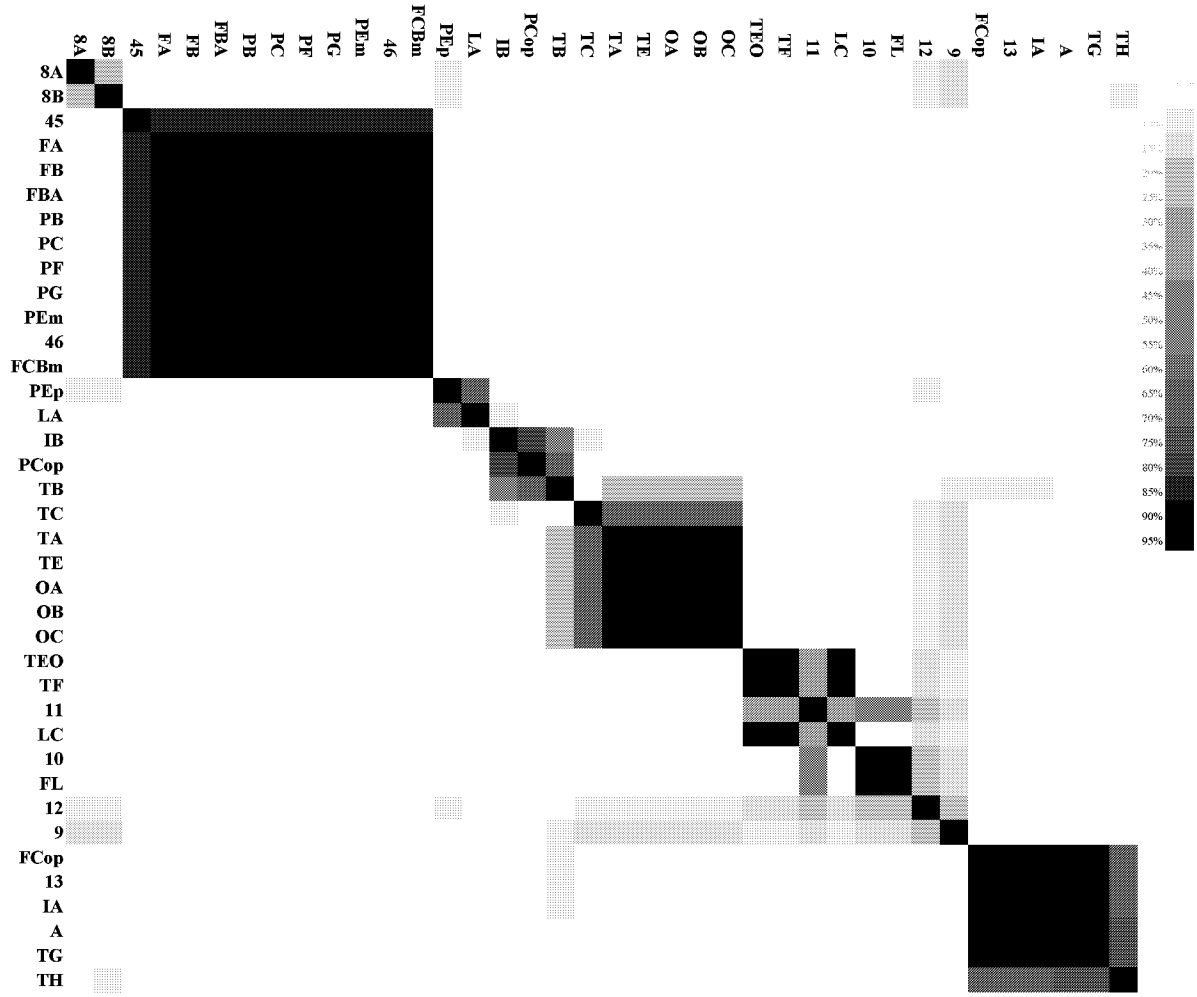


Abb. 4: OSA-Ergebnisse für die binären Daten unter der BALANCE-Bedingung. Die Areale wurden in der gleichen Reihenfolge wie für die BALANCE-Analyse der gewichteten Daten sortiert, um den direkten visuellen Vergleich zu erleichtern (vgl. die Ähnlichkeit der Clusterkonfiguration in Abb. 4). Sonstige Konventionen wie in Abb. 3.

HIGH REPULSION

Bei dieser Parameterkonstellation werden die unter der BALANCED-Bedingung erhaltenen Cluster in kleinere Untereinheiten aufgeteilt, in denen alle Areale miteinander verbunden sind

(d. h. diese Cluster sind frei von fehlenden Interaktionen zwischen ihren Elementen). Dieser Aufteilungsprozess wird durch den hierarchischen Clusterbaum der gewichteten Daten in der Abb. 5 anschaulich demonstriert. Die Resultate für die binären und die gewichteten Daten waren wiederum äußerst ähnlich (die Korrelation zwischen den Clusterplots betrug r = 0,93).

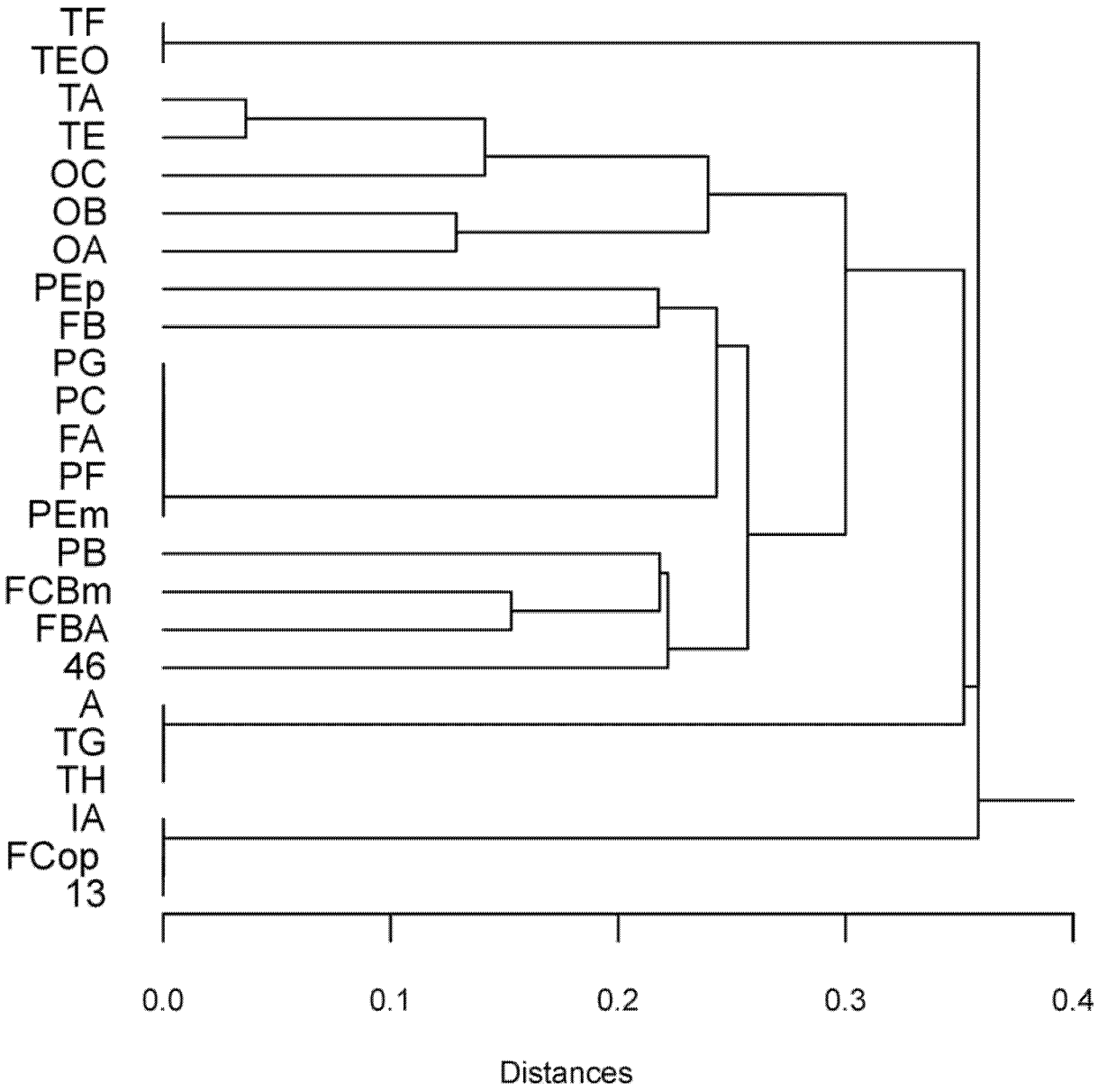


Abb. 5: Hierarchische Baumdarstellung der OSA-Ergebnisse für die gewichteten Daten unter der HIGH REPULSION Parameterkonstellation. Die Analyse wurde auf die Areale der aus allen Analysen hervorgehenden drei Hauptcluster beschränkt (vgl. Abb. 9). Von links nach rechts ist die Verschmelzung der Areale zu hierarchisch angeordneten Clustern dargestellt. Initial wird jedes Areal als ein separater Cluster aufgefasst (Distanz = 0). In jedem Verschmelzungsschritt werden dann die zwei ähnlichsten Areale zu einem Cluster zusammengefasst. Die Verschmelzung wird solange fortgesetzt, bis alle Areale in einem Cluster liegen. Die Verschmelzungsdistanz wird als der Abstand zwischen den beiden ähnlichsten Arealen zweier Cluster definiert (single linkage). Da die Analyse auf den OSA-Resultaten, nicht auf den originalen neuronographischen Daten, aufsetzt, zeigt die Skala die Euklidischen Distanzen zwischen den Assoziationsvektoren einzelner Areale bzw. Clustern von Arealen. Umgekehrt lässt sich der Graph von rechts nach links lesen und dann als Prozess der Aufspaltung des Netzwerks in segregierte Cluster bzw. Areale interpretieren. Bei dieser Lesart ist erkennbar, dass bei HIGH REPULSION die Aufspaltung des Netzwerks schon früh (bei einer Distanz von ca. 0,35) erfolgt. Bereits ab einer Distanz von 0,2 erfolgt dann kaum noch eine weitere Differenzierung der Clusterstruktur.

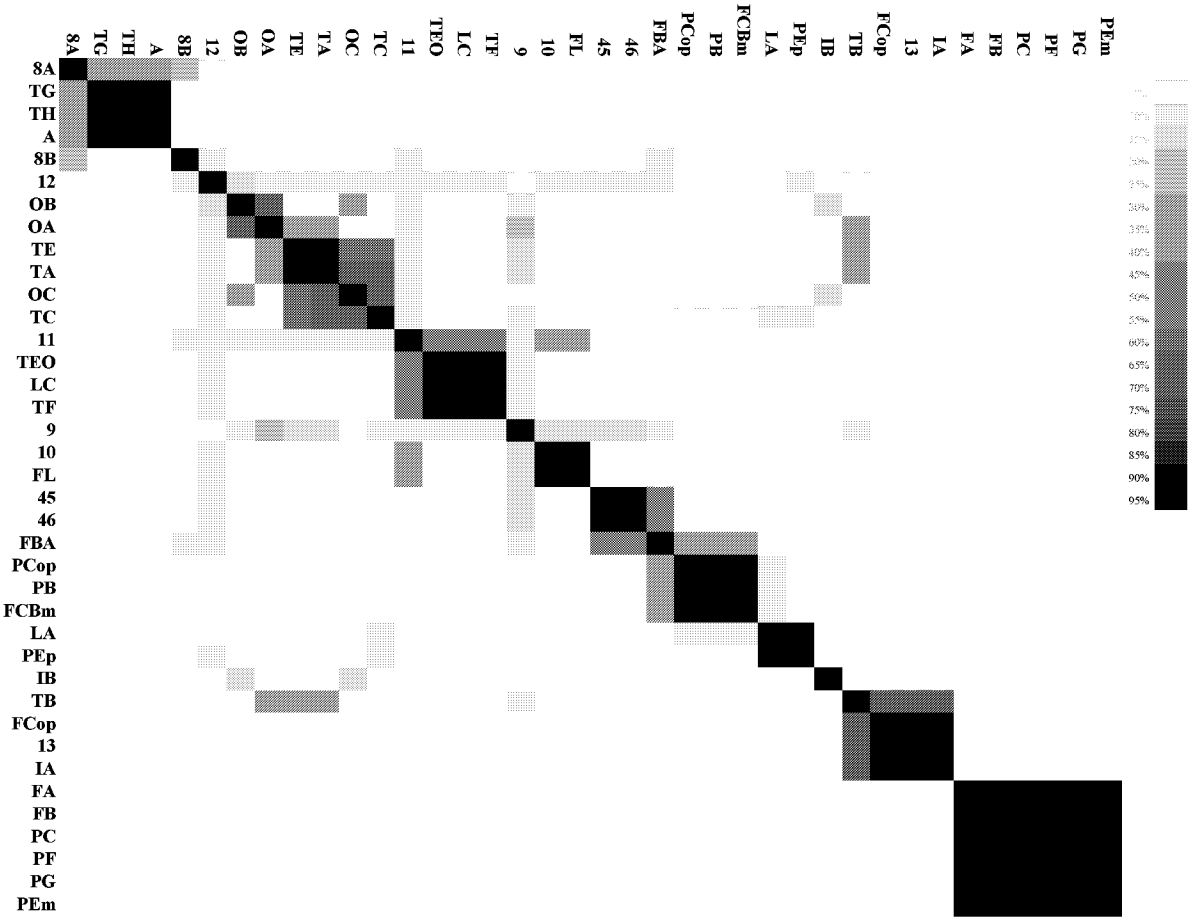


Abb. 6: OSA-Clusterplot für die binären Daten unter der HIGH REPULSION Parameterkonstellation. Siehe Legende zu Abb. 3 für die Interpretation der Darstellung.

Für beide Datenklassifikationen wurde der orbito-temporo-insuläre Cluster in eine orbito-insuläre Gruppe (Areale 13, FCop, IA) und eine temporale Gruppe (Areale TG, TH, A) aufgespalten, die in sich jeweils eine Assoziation von 100% zwischen ihren Arealen zeigten. Der visueller Cluster zeigte einen ähnlichen Aufspaltungsprozess in drei Gruppen: der primäre visuelle Kortex OC clusterte mäßig (gewichtete Daten: 61,2–64,7%; binäre Daten: 60,0–64,0%) mit den stark assoziierten superioren und inferioren temporalen Arealen TA und TE (gewichtete Daten: 94,1%; binäre Daten: 96,0%). Ein zweiter Cluster wurde von den medialen und posterioren temporalen Arealen TF und TEO gebildet (gewichtete und binäre Daten: 100%), und ein dritter, weniger scharf definierter, Cluster enthielt die sekundären visuellen Areale OB und OA (gewichtete Daten: 65,9%; binäre Daten: 64,0%). Demgegenüber zeigte der sensomotorische Cluster eine deutlich geringere Tendenz zur Aufspaltung in Untergruppen. Primär motorischer Kortex (Area FA), lateraler prämotorischer Kortex (Area FB), primärer sensorischer Kortex (Area PC) und die parietalen Areale PEm, PF und PG bewahrten eine Assoziation von 100% (binäre Daten) beziehungsweise 98,8–100% (gewichtete Daten; hierbei war allerdings Area FB mit 51,8–52,9% weniger stark assoziiert).

AVERAGE

Auch beim Mitteln der Ergebnisse über alle Parameterkonstellationen zwischen HIGH ATTRACTION und HIGH REPULSION blieben die Resultate für die binären und die gewichteten Daten sehr ähnlich (vgl. Abbildungen 7 und 8): die Korrelation zwischen den beiden Clusterplots betrug r = 0,83. Bedingt durch den Effekt des Mittelns sind die drei Hauptcluster etwas weniger gut separierbar als in den anderen Bedingungen. Dies trifft insbesondere für die binären Daten zu, bei denen der visuelle und der sensomotorische Cluster eine Tendenz zur Verschmelzung zeigen (beachte die relativ geringe Distanz, bei der die beiden Cluster in Abb. 7 separiert werden).

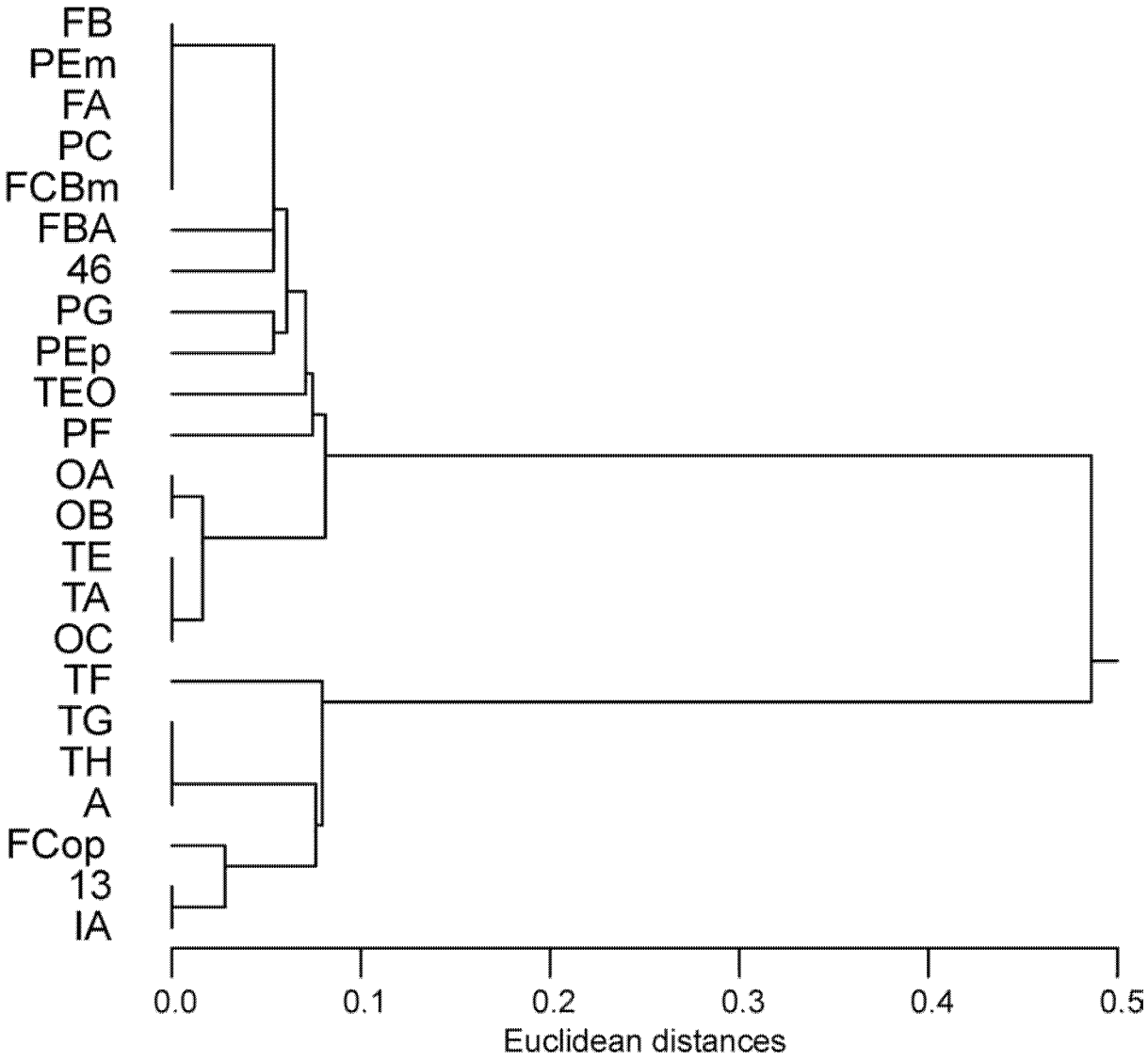


Abb. 7: Hierarchische Baumdarstellung der OSA-Ergebnisse für die binären Daten unter der AVERAGE Parameterkonstellation. Siehe Legende zu Abb. 5 für die Interpretation der Darstellung. Verfolgt man den Prozess der Aufteilung von rechts nach links, ist erkennbar, dass im Gegensatz zur HIGH REPULSION Bedingung (vgl. Abb. 5) die Unterscheidung zwischen visuellen und sensomotorischen Arealen erst spät (d.h. bei einer Distanz von < 0,1) erfolgt. Oberhalb dieser Distanz kommt es lediglich initial zu einer Zweiteilung der Clusterstruktur in orbito-temporo-insuläre Areale (unten) und visuelle sowie sensomotorische Areale (oben).

Innerhalb des sensomotorischen Clusters erwiesen sich als die über alle Parameterkonstellationen hinweg am engsten verbundenen Elemente der primäre motorische Kortex FA, das primäre sensorische Areal PC, die prämotorischen Areale FB und FCBm und das anteriore parietale Areal PEm. Diese Areale zeigten Assoziationen von 96,4–100% für die binären Daten beziehungsweise 99,1–100% für die gewichteten Daten (im letzteren Falle war FB mit 74,7–75,2% etwas weniger stark angeschlossen). An diesen Kern blieben alle anderen Areale, die für die BALANCED-Bedingung als Elemente des sensomotorischen Clusters ermittelt wurden, eng assoziiert. Nur das präfrontale Areal 46 (gewichtete Daten: 32,7–73,3%; binäre Daten: 81,0–89,6%) und das primäre sensorische Areal PB (gewichtete Daten: 31,0–47,8%; binäre Daten: 16,9–20,1%) waren weniger stark assoziiert als in den zuvor besprochenen Parameterbedingungen.

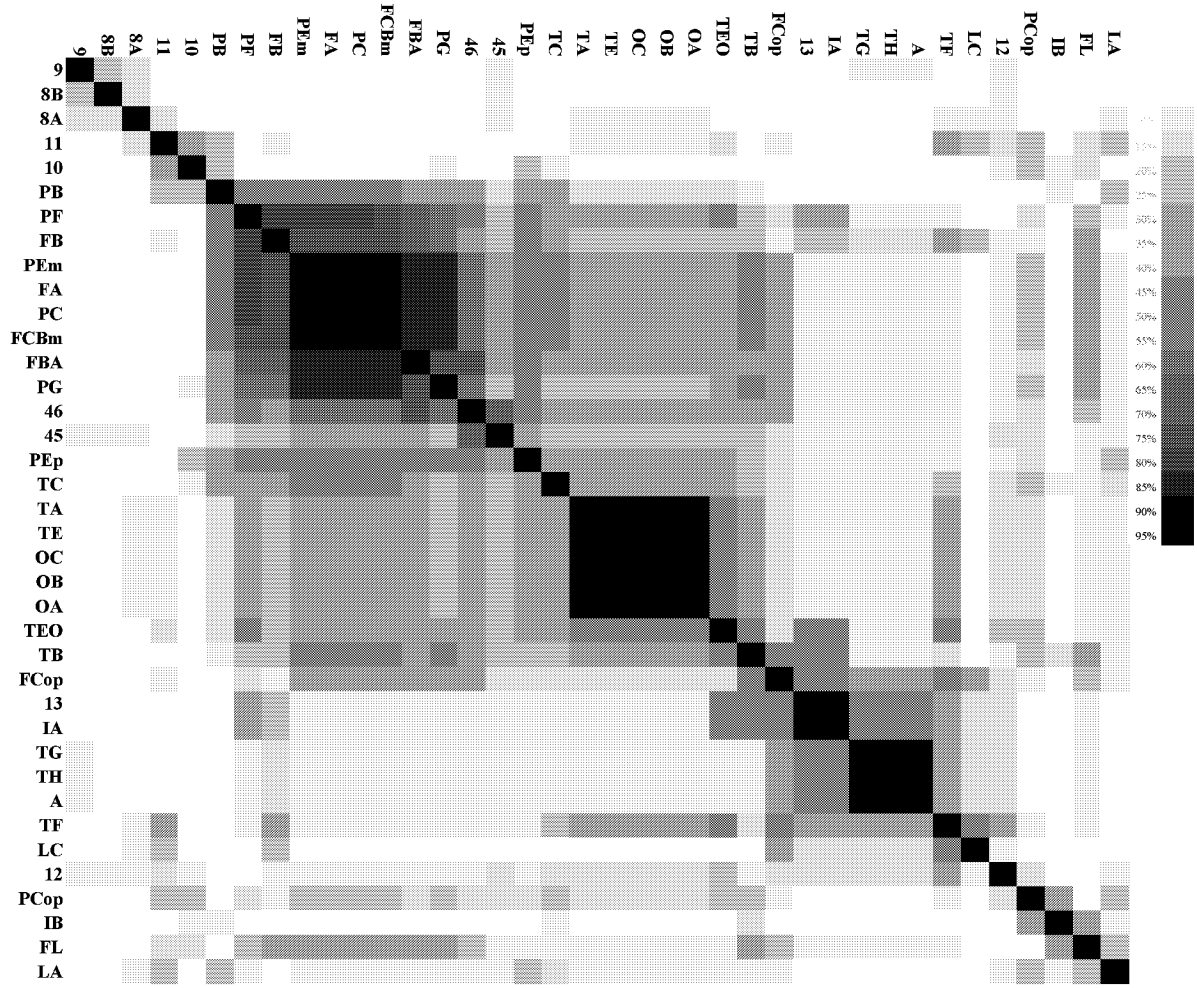


Abb. 8: OSA-Clusterplot für die gewichteten Daten unter der AVERAGE Parameterkonstellation. Siehe Legende zu Abb. 3 für die Interpretation der Darstellung.

Im Falle des orbito-temporo-insulären Clusters ergab sich für beide Datenklassen eine deutliche Tendenz zur Aufspaltung in einen orbito-insulären und einen temporalen Anteil. Bei

den gewichteten Daten lag die Assoziation zwischen diesen beiden Untergruppen sogar unter dem allgemeinen Cluster-Schwellenwert (46,1%). Die temporalen Areale TG, TH und A zeigten eine Assoziation von 98,9–100% (binäre Daten) beziehungsweise 100% (gewichtete Daten). Innerhalb des orbito-insulären Subclusters waren das orbitofrontale Areal 13 und der anteriore insuläre Kortex IA in beiden Datenklassen zu 100% miteinander assoziiert, während das frontale Operculum FCop eine etwas geringere Bindung zeigte (gewichtete Daten: 57,5%; binäre Daten: 93,9%). Wie die beiden anderen Cluster blieb auch der visueller Cluster beim Mitteln über alle Parameterkonstellationen hinweg bemerkenswert stabil. Die Areale OA, OB, OC, TA und TE bildeten mit 98,4–99,7% (gewichtete Daten) beziehungsweise 96,5–99,7% (binäre Daten) eine stabile Gruppe, an die Area TEO eher lose angebunden war (gewichtete Daten: 46,1%; binäre Daten: 76,3%). Demgegenüber ging Area TF eine mäßig starke Assoziation mit dem posterioren cingulären Areal LC ein (gewichtete Daten: 56,1 Prozent; binäre Daten: 66,6%).

Beim Vergleich der für die drei Parameterkonstellationen berechneten Ergebnisse zeigte sich somit, dass zwar die exakte Komposition und Binnenstruktur der Cluster parameterabhängig ist, die Gliederung des Netzwerkes in einen visuellen, einen sensomotorischen und einen orbito-temporo-insulären Cluster aber bemerkenswert konstant über die verschiedenen Parameterkonstellationen ist.

Statistische Bewertung der Spezifität der OSA-Resultate

Der statistische Vergleich der balancierten OSA-Resultate für die realen binären Daten mit den balancierten OSA-Ergebnissen für die 20 binären Zufallsmatrizen zeigte sehr deutlich, dass die von OSA gefundene Clusterstruktur nur extrem unwahrscheinlich rein zufällig hätte entstehen können. Dies wurde einerseits dadurch belegt, dass die Korrelationen zwischen dem realen BALANCE-Clusterplot und den auf dem Zufallsdaten basierenden BALANCE-Clusterplots mit Werten zwischen $r_{min} = 0{,}0005$ und $r_{max} = 0.0784$ sehr niedrig war (Mittelwert = 0,0236; Standardabweichung = 0,0193; n = 20). Zum zweiten wurden die Kosten der günstigsten, auf realen Daten basierenden, Clusterkonfiguration gegen die Verteilung der Kosten optimaler Lösungen für die 20 binären zufälligen Datensets verglichen. Diese Verteilung war durch einen Mittelwert von 166,5 und eine Standardabweichung von 3,8182 charakterisiert (die Werte beziehen sich auf die einheitenfreie Skala der Kostenfunktion in OSA). Die Kosten für die optimale Clusterkonfiguration der realen Daten lagen mit einem Wert von 132 um mehr als 9 Standardabweichungen niedriger. Dieser

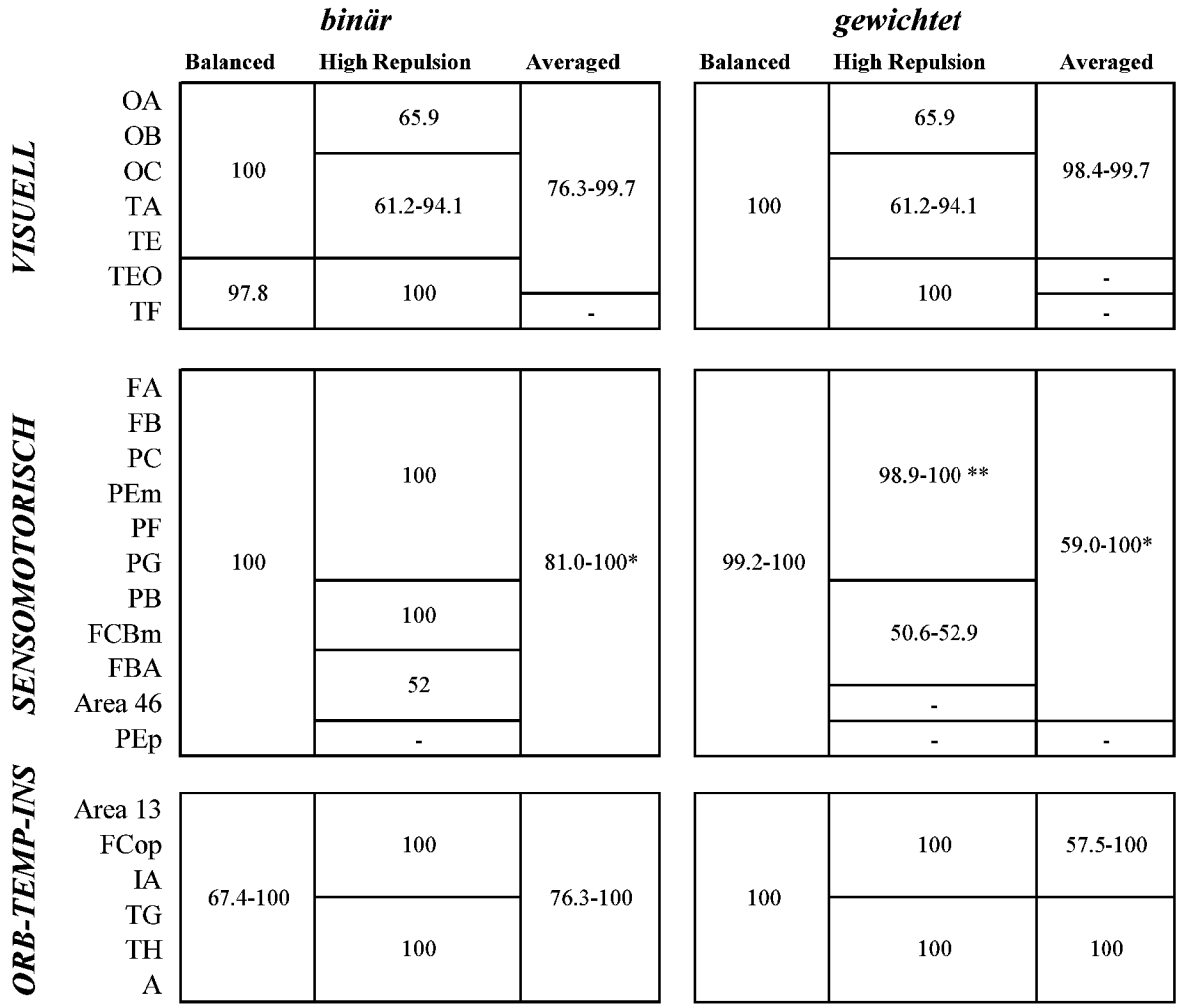


Abb. 9: Zusammenfassung aller OSA-Ergebnisse für die binären und gewichteten Daten unter den 3 verschiedenen Parameterkonstellationen. * Area PB ist in diesem Fall nicht im sensomotorischen Cluster enthalten. ** In diesem Fall zeigte Area FB eine Assoziation von 51,8%.

Vergleich zeigt eindrucksvoll, wie unwahrscheinlich es ist, dass ein zufällig strukturiertes Netzwerk eine ähnlich geringe Anzahl an Verletzungen der Clusterregeln aufweist wie die realen Daten.

3.3.4 Ergebnisse der nicht-metrischen multidimensionalen Skalierung (NMDS)

Die Resultate der NMDS-Analysen waren vollständig kompatibel mit den durch OSA berechneten Clusterkonfigurationen (siehe Abb. 10). Die zweidimensionalen NMDS-Plots reproduzierten nicht nur die drei Hauptcluster der OSA-Ergebnisse, sondern lieferten zusätzliche Informationen über die Struktur des gesamten Netzwerkes und die Rolle einzelner Areale darin. Zum Beispiel bestätigten diese Plots experimentelle Befunde über die parietalen Areale, die sowohl intensiv mit sensomotorischen als auch mit visuellen Arealen interagieren.

Dabei orientieren sich die vorderen parietalen Areale (PEm und PF) mehr zum sensomotorischen Cluster und die hinteren parietalen Areale (PEp und PG) mehr zum visuellen Cluster. Das präfrontale Areal 46 nahm eine mittlere Position zwischen motorischen und visuellen Arealen ein. Innerhalb des visuellen Kortex wurde die einzigartige Stellung des primären visuellen Kortex (Area OC) demonstriert. Am interessantesten war aber eine klar erkennbare Gruppierung der visuellen Areale in zwei Ströme, die beide beim primären visuellen Kortex begannen und sich aus den parietalen (PG, PEp, PF, PEm) und temporalen (TEO, TE, TA, TF) visuellen Arealen zusammensetzten. In beiden Strömen wurde selbst die posteriore-anteriore Anordnung der Areale relativ gut reproduziert. Die NMDS-Plots zeigten auch die isolierte Position des primären auditorischen Kortex TC, die aufgrund seiner alleinigen Interaktionen mit den temporalen Arealen TA und TE zu erklären ist. Schließlich bestätigten die NMDS-Analysen die von den HIGH REPULSION-OSA-Ergebnissen angedeutete Aufspaltung des orbito-temporo-insulären Clusters in orbito-insuläre und temporale Untergruppen.

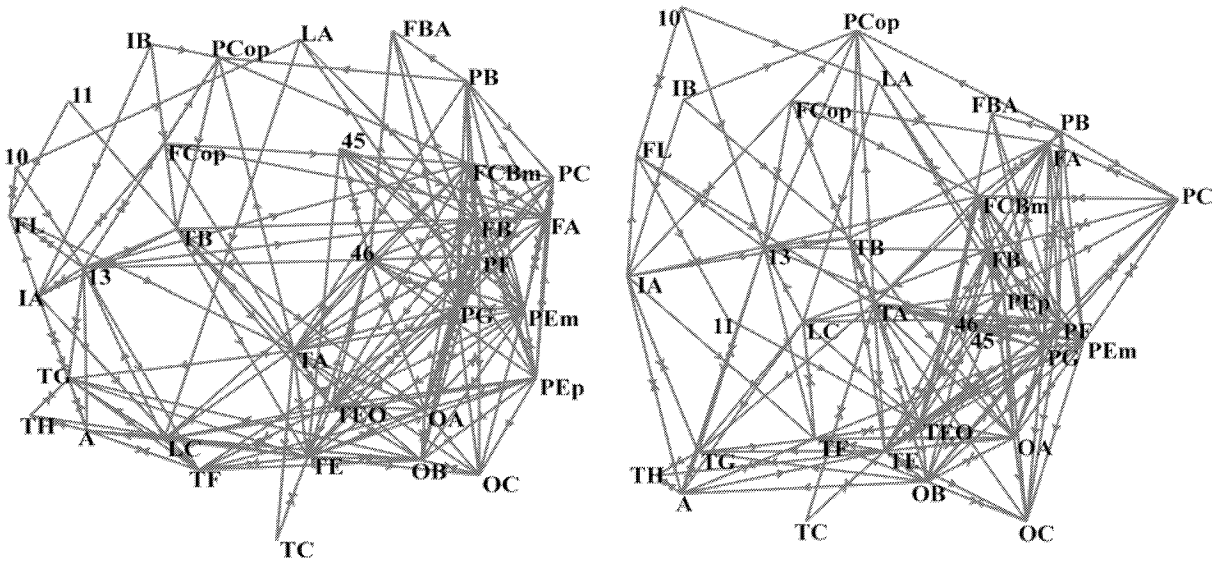


Abb. 10: Zwei repräsentative Beispiele der NMDS-Analysen, die auf den gewichteten neuronographischen Daten ausgeführt wurden. Der Abstand zweier Areale in diesen Plots ist ein inverses Mass für die Ähnlichkeit ihrer Interaktionsmuster. Für den linken Plot wurde das STRESS-Gütekriterium (FIT=1, gebunden) zur Optimierung des Modellfits benutzt, für den rechten Plot das SSTRESS-Gütekriterium (FIT=2, gebunden) (siehe Young et al. 1995 für methodische Details von NMDS). Es ist leicht zu sehen, dass die Parametervariation keinen wesentlichen Einfluss auf die resultierende Clusterstruktur hat.

3.4. Diskussion

3.4.1 Zusammenfassung der Befunde

Die Ergebnisse der Analysen neuronographischer Daten lassen sich wie folgt kurz zusammenfassen:

1. Das Netzwerk funktioneller Interaktionen zwischen kortikalen Arealen zeigte klare Small World-Eigenschaften, d. h. eine deutliche Clusterstruktur bei gleichzeitig kurzer mittlerer Pfadlänge.
2. Unabhängige OSA- und NMDS-Analysen wiesen jeweils auf drei hauptsächliche funktionelle Cluster hin: neben einem sensomotorischen und einem visuellen Cluster fand sich auch eine stark zusammenhängende Gruppe orbito-temporo-insulärer Areale.
3. Die NMDS-Analysen zeigten funktionell plausible Übergänge innerhalb und zwischen den Clustern, z. B. die Separation visueller Areale in einen dorsalen und einen ventralen Strom.

3.4.2 Small World-Eigenschaften des kortikalen Netzwerks

Eine mathematische Beschreibung des sogenannten Small World-Phänomens lieferten kürzlich Watts & Strogatz (1998), die diesen Begriff für eine Klasse von Netzwerken einführten, in denen trotz hochgradiger Clusterstruktur eine mittlere Pfadlänge gefunden wird, die nicht höher liegt als bei zufällig verbundenen Netzwerken. Small World-Netzwerke besitzen damit erhebliche Vorteile gegenüber anderen Netzwerk-Typen (wie z. B. nachbarschaftsorientierten oder zufällig verbundenen Netzwerken): mit einer minimalen Anzahl an Verbindungen wird maximale Kommunikationsgeschwindigkeit und Synchronisierbarkeit zwischen relativ segregierten, spezialisierten Funktionseinheiten erreicht. Watts & Strogatz (1998) demonstrierten, dass Small World-Prinzipien sowohl in technischen, sozialen als auch biologischen Netzwerken zu finden sind. Ausgehend von ihren Untersuchungen am Nervensystem des Nematoden *Caenorhabditis elegans* stellten sie explizit die Hypothese auf, dass auch der Organisation des Primatenhirns Small World-Prinzipien zugrundeliegen. Diese Hypothese wurde anschließend von zwei Arbeiten bestätigt: während Hilgetag et al. (2000) anatomische Konnektivitätsdaten in den Hirnen von Katze und Makaken analysierten und Small World-Prinzipien in diesen strukturellen Netzwerken demonstrieren konnten, liefert die in dieser Dissertation vorgestellte und synchron mit Hilgetag et al. (2000) publizierte Analyse (Stephan et al. 2000b) den gleichen Nachweis für

das funktionelle Netzwerk des Makakenkortex.

3.4.3 Bewertung der identifizierten funktionellen Cluster im kortikalen Netzwerk

Während die Clusterstruktur des kortikalen Netzwerks bereits aus der Small World-Analyse deutlich hervorging, wurde die Konfiguration dieser Cluster über die OSA-und NMDS-Analysen erschlossen. Die Anwendung dieser unabhängigen Analysen mit verschiedenen Parametern auf unterschiedlich klassifizierte (binäre versus gewichtete) Daten funktioneller Konnektivität erbrachte robuste Resultate (die wesentlichen Resultate der OSA-Analysen finden sich in Abb. 9 zusammengefasst). Inwieweit sind diese Clusterkonfigurationen funktionell plausibel und mit anderen experimentellen Befunden kompatibel?

Was den sensomotorischen Cluster betrifft, so ist die in den Analysen gezeigte Einheit von präzentralen motorischen und postzentralen sensorischen Arealen nicht sonderlich überraschend. Etliche frühere anatomische und funktionelle Untersuchungen haben bereits auf die enge funktionelle Kopplung dieser Regionen hingewiesen. Auf anatomischer Seite zeigten Tracing-Studien (z. B. Stepniewska et al. 1993) und theoretische Analysen (Young 1993; Young et al. 1994) die starken Verbindungen zwischen diesen Regionen. Auf funktioneller Seite zeigten beispielsweise Läsionsstudien bei Makaken die Abhängigkeit des motorischen Kortex von somatosensorischem Input beim Erwerb neuer motorischer Fähigkeiten (Pavlides et al. 1993) oder wurde in Studien funktioneller Bildgebung beim Menschen nachgewiesen, dass präzentrale und postzentrale Areale nicht nur bei tatsächlichen motorischen Handlungen gemeinsam aktiviert sind, sondern auch bei der alleinigen Vorstellung von Bewegungen kooperieren (Porro et al. 1996).

Während die parietalen Areale in den OSA-Analysen ausschließlich dem sensomotorischen Cluster zugeordnet wurden (Abb. 9), nahmen sie in den NMDS-Analysen eine Mittelstellung zwischen sensomotorischen und okzipitalen Arealen ein (Abb. 10). In der Tat existieren viele experimentelle Befunde, die darauf hindeuten, dass parietale Areale sowohl mit sensomotorischen als auch mit visuellen Arealen funktionell eng gekoppelt sind (Baizer et al. 1991; Colby et al. 1988; Ungerleider et al. 1998). Insgesamt wird für die parietalen Areale von vielen Autoren eine Schlüsselstellung bei der Transformation visueller Informationen in sensomotorische Handlungsabläufe angenommen (siehe z.B. Matelli et al. 1998; Carminiti et al. 1996, 1999).

Ähnlich wie die parietalen Areale wird die Area 46 in den OSA-Analysen dem sensomotorischen Cluster zugeteilt. Diese Zuordnung ist konsistent mit den Ergebnissen

mehrerer anatomischer Tracing-Studien, nach denen Area 46 reziproke Verbindungen mit prämotorischen wie mit parietalen Arealen besitzt (Barbas & Pandya 1987; Bates & Goldman-Rakic 1993; Cavada & Goldman-Rakic 1989; McGuire et al. 1991; Petrides & Pandya 1984). Zusätzlich zur Anbindung der Area 46 an den sensomotorischen Cluster zeigt NMDS eine Tendenz dieses Areals, sich an den visuellen Cluster anzunähern. Dieser Befund erscheint plausibel, wenn man bedenkt, dass die Area 46 beim Makaken durchaus ausgeprägte anatomische Verbindungen mit extrastriären visuellen Arealen besitzt (Barbas 1988; Schwartz & Goldman-Rakic 1984) und das mögliche funktionelle Äquivalent beim Menschen, der Gyrus frontalis medius, sich in Studien funktioneller Bildgebung als wahrscheinliche Quelle von Top-Down-Einflüssen auf visuelle Areale herausgestellt hat (McIntosh et al. 1994).

Wenden wir uns nun dem visuellen Cluster zu, so verdient ein Befund unsere vorrangige Aufmerksamkeit: die NMDS-Plots (Abb. 10) zeigen eine deutliche Separation der visuellen Areale in temporale (Areale TEO, TE, TA, TF) und parietale Regionen (Areale PG, PF, PEp, PEm). Dies korrespondiert sehr gut mit den Ergebnissen von Young (Young 1992, 1993; Young et al. 1995) bzgl. der Analyse anatomischer Konnektivität zwischen visuellen Arealen und entspricht dem "two streams"-Konzept von Ungerleider & Mishkin (1982). Diese Hypothese über die Organisationsstruktur des visuellen Systems sieht zwei hierarchisch gegliederte Verarbeitungsströme visueller Information vor: ein ventrales "What"-System zur Prozessierung von Objekt-, Form-und Farbinformation sowie ein dorsales "Where"-System zur Verarbeitung visuo-spatieller Information. Die Analysen neuronographischer Daten fügen einen weiteren Baustein zu der beträchtlichen experimentellen Evidenz für diese Hypothese hinzu (siehe Ungerleider et al. 1998 für eine Zusammenfassung). Das Besondere an dieser Analyse ist, dass sie auf Daten basiert, die bereits vor ca. 40-60 Jahren erhoben wurden. Hätten geeignete Analysemethoden bereits zu jener Zeit bestanden, so hätte dieses wichtige Organisationsprinzip des visuellen Systems schon damals erkannt werden können.

Bei der Interpretation des orbito-temporo-insulären Clusters sind die anatomischen Argumente deutlich widerspruchsfreier als die funktionellen. Zahlreiche anatomische Tracing-Studien haben gezeigt, dass zwischen den Arealen in diesem Cluster dichte, reziproke Verbindungen bestehen (Carmichael & Price 1996; Mesulam & Mufson 1982b; Moran et al. 1987; Morecraft et al. 1992; Mufson & Mesulam 1982). Die starken funktionellen Interaktionen zwischen den Arealen dieses Clusters, die aus den neuronographischen Daten ersichtlich sind und sich als konsistente Clusterung in allen Analysen zeigen, haben somit ein plausibles anatomisches Pendant. Aus funktioneller Perspektive ist die Situation weitaus weniger eindeutig. Während einige Autoren die orbitofrontalen und insulären Areale als ein

kortikales Zentrum zur Verarbeitung gustatorischer Information ansehen (Rolls 1989; Yaxley et al. 1990), haben andere Autoren diese Areale in den Kontext eines funktionellen nur sehr vage definierten "limbischen" Systems gerückt (z. B. Mesulam & Mufson 1982a,b; Pribram & MacLean 1953). Wenngleich die diversen Konzepte eines "limbischen" Systems in den letzten Jahren viel kritisiert wurden (Blessing 1997; Kötter & Meyer 1992; Kötter & Stephan 1997; LeDoux 1991), bleibt zu konstatieren, dass zumindest die orbito-temporo-insuläre Komponente des Konzepts von Mesulam & Mufson (1982b) eine gewisse Stützung durch die Analysen der neuronographischen Daten erhält: "... common connectivity patterns support the conclusion, based on architectonic observations, that the insulo-orbito-temporopolar component of the paralimbic brain should be considered as an integrated unit of cerebral organisation" (Mesulam & Mufson 1982b).

3.4.4 Vergleich mit anderen Analysen anatomischer und funktioneller Konnektivität im Makaken

Seit der Pionierarbeit von Felleman & Van Essen (1991) haben mehrere Studien versucht, die Organisationsprinzipien des Makakenkortex mit Hilfe statistischer Analysen anatomischer Konnektivitätsdaten zu entschlüsseln (Hilgetag et al. 2000; Jouve et al. 1998; Kötter et al. 2001a, b; Sporns et al. 2000; Young 1992, 1993; Young et al. 1995). Alle diese Arbeiten haben den gemeinsamen Ansatz, dass ein Verständnis der kortikalen Dynamik (d. h. der spatio-temporalen Veränderung neuronaler Aktivität) nur zu erlangen ist, wenn die anatomische Infrastruktur (d. h. die Struktur des Netzwerkes anatomischer Verbindungen zwischen den kortikalen Arealen) bekannt ist. In anderen Worten: diese Studien versuchen, Struktur-Funktion-Relationen des Kortex von der Seite der Struktur aus zu klären.

Die in dieser Dissertation vorgestellte Studie wählt einen anderen Weg: ohne direkte Einbeziehung anatomischer Konnektivität werden indirekte, ordinalskalierte Indizes funktioneller Konnektivität (nämlich die Stärke der Ko-Aktivierung untersuchter Areale im "steady state" bei lokaler Disinhibition eines einzelnen Areals) untersucht. Sie muss dabei gegen den möglichen Vorwurf verteidigt werden, auch sie würde letztlich nur anatomische Daten untersuchen, da die Ausbreitung epileptiformer Aktivität nach lokaler Disinhibition im wesentlichen über Assoziationsfasern erfolge und somit die Muster anatomischer und Strychnin-induzierter funktioneller Konnektivität quasi in einer 1:1-Beziehung stünden. Es gibt jedoch drei starke Argumente gegen diese Ansicht:

1. Anatomische Verbindungen können sich hinsichtlich ihres Funktionspotentials deutlich unterscheiden, abhängig von eingesetztem Transmitter, Typ des erreichten Zielneurons

und Kompartiment des Zielneurons, mit dem eine Synapse ausgebildet wird. So unterscheiden beispielsweise einige Autoren zwischen "treibenden" Verbindungen (driving connections), die ein starkes Potential zur Induktion von Aktivität im Zielareal haben sollen, und "modulierenden" Verbindungen (modulatory connections), welche einen subtileren Einfluss auf neuronale Aktivität im Zielareal haben sollen (Crick & Koch 1998; Rockland 1996). Es ist wahrscheinlich, dass der letztere Verbindungstyp durch lokal induzierte Disinhibition wesentlich weniger zum entstehenden Aktivitätsmuster beisteuert als der erste Verbindungstyp. Desweiteren würde eine Verbindung, die im Zielareal vorwiegend inhibitorische Interneuronen erreicht, bei einer Disinhibition des Ursprungsareals zu einer Aktivitätsverminderung im Zielareal führen. In beiden Fällen würden sich also die Resultate anatomischer Tracing-Studien und neuronographischer Experimente unterscheiden.

2. Computersimulationen zur Aktivitätsausbreitung im Kortex der Katze, die auf anatomischen Konnektivitätsdaten basierten und mit den Ergebnissen neuronographischer Experimente im Katzen-Kortex verglichen wurden, zeigten, dass die nach lokaler Disinhibition entstehenden Aktivitätsmuster eher poly- denn monosynaptischer Aktivitätsübertragung entsprechen (Kötter & Sommer 2000).

3. Eine weitere Stärkung der Annahme einer polysynaptischen Aktivitätsübertragung in den neuronographischen Experimenten erhält man beim Vergleich der Cluster-Indizes der hier untersuchten neuronographischen Daten mit den Cluster-Indizes der anatomischen Konnektivitätsdaten von Young (1993), die von Hilgetag et al. (2000) berechnet wurden (siehe Tabelle 1). Bei praktisch identischem Anteil der vorhandenen Verbindungen an allen möglichen Verbindungen in beiden Datensammlungen (14,94% versus 15,87%) ist der für die neuronographischen Daten ermittelte Cluster-Index deutlich geringer (0,38) als der für die anatomischen Daten bestimmte Cluster-Index (0,49). Dieser Unterschied ließe sich durch polysynaptische Übertragung in den neuronographischen Experimenten gut erklären, da bei polysynaptischer Übertragung die Wahrscheinlichkeit für Aktivitätsausbreitung über Clustergrenzen hinweg steigt.

Angesichts dieser Argumente erscheint es unwahrscheinlich, dass neuronographische Daten identische Information im Vergleich zu anatomischen Konnektivitätsdaten besitzen. Nichtsdestotrotz ist es interessant, die Ergebnisse der Analysen neuronographischer und anatomischer Daten direkt miteinander zu vergleichen, um herauszufinden, inwieweit sich die aus ihnen abgeleiteten funktionellen und strukturellen Organisationsprinzipien auf der

makroskopischen Ebene von Arealen ähneln. Die der hier vorgestellten Analyse vom methodischen Ansatz her am nächsten stehende Analyse ist die Studie von Hilgetag et al. (2000), in der die von Young (1993) gesammelten anatomischen kortikalen Konnektivitätsdaten zum Makaken mittels Small World-Analyse, OSA und NMDS untersucht wurden. Wenngleich die Resultate dieser Studie mit den hier vorgestellten Ergebnissen aufgrund der unterschiedlichen Parzellierungsschemata der Daten nicht direkt miteinander vergleichbar sind, sind die Ähnlichkeiten der identifizierten Cluster des kortikalen Netzwerks unübersehbar: auch in den Ergebnissen von Hilgetag et al. (2000) finden sich visuelle, sensomotorische und orbitofronto-temporale Cluster (insuläre Areale wurden in dieser Analyse nicht miteinbezogen). Die Gliederung des visuellen Systems in einen dorsalen und einen ventralen Strom, die aus den neuronographischen Daten ersichtlich war, findet sich bei Hilgetag et al. (2000) ebenso wie bei den Analysen von Young (1992, 1993; Young et al. 1995). Neben diesen grundsätzlichen Parallelen finden sich durchaus auch konkrete Unterschiede, zum Beispiel verteilen sich bei Hilgetag et al. (2000) die visuellen Areale auf drei distinkte Cluster, findet sich ein zusätzlicher Cluster mit temporalen, präfrontalen, parietalen und zingulären Arealen oder werden einzelne Areale (z. B. TF oder 46) anderen Clustern zugeordnet. Besonders interessant ist der Vergleich der Ergebnissen der Small World-Analysen beider Studien. Die graphentheoretische Analyse bei Hilgetag et al. ergibt für das reale strukturelle Netzwerk des Makakenkortex zwar einen signifikant höheren Clusterindex, allerdings auch eine signifikant höhere mittlere Pfadlänge als bei zufällig verbundenen Netzwerken gleicher Dichte. Damit sind die Small World-Kriterien weniger gut erfüllt als für die neuronographischen Daten.

	C_{real}	C_{random}	$SD(C_{random})$	L_{real}	L_{random}	$SD(L_{random})$
Neuronographische Daten: Stephan et al. (2000b)	0,38	0,16	0,015	2,17	2,15	0,016
Anatomische Tracing-Daten: Hilgetag et al. (2000)	0,49	0,16	0,005	2,18	1,95	0,005

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Ergebnisse von Small World-Analysen für funktionelle (Stephan et al. 2000b) und anatomische (Hilgetag et al. 2000) Konnektivitätsdaten des Makaken-Kortex. Werte für Clusterindex (C) und mittlere Pfadlänge (L) sind auf 2 Stellen nach dem Komma gerundet. Standardabweichungen (SD) der Verteilungen zufällig permutierter Matrizen sind auf 3 Stellen nach dem Komma gerundet angegeben.

Die hier präsentierte Analyse funktioneller Konnektivität weist einen wichtigen Unterschied zur Analyse funktioneller Konnektivität in fMRT- oder elektrophysiologischen Daten auf. Bei letzteren Modalitäten ist für jedes Areal die gesamte Zeitserie der Aktivität über das Experiment verfügbar, damit kann die Kovarianz oder Korrelation zwischen zwei Arealen als Index für funktionelle Konnektivität auf Verhältnisskala-Niveau berechnet werden. Die Bestimmung funktioneller Konnektivität ist somit wesentlich präziser möglich als bei neuronographischen Daten, bei denen der Index für funktionelle Konnektivität ordinalskaliert ist und lediglich zwischen zwei (binäre Klassifizierung: fehlende versus vorhandene Ko-Aktivierung) bzw. vier Zuständen (gewichtete Klassifizierung: fehlende, schwache, mittelstarke oder starke Ko-Aktivierung) unterscheidet. Der große Vorteil der neuronographischen Daten ist hingegen die Größe der zur Verfügung stehenden Datenmenge: mit keiner anderen experimentellen Methode wurden auf eine derart systematische Art und Weise große Bereiche des gesamten Kortex untersucht. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit spezieller Scanner für Makaken-fMRT (Logothetis et al. 1999) darf allerdings erwartet werden, dass in Zukunft nicht-invasive Studien möglich werden, die Messungen funktioneller Konnektivität in gesamten Hirn des Makaken in einer einzigen experimentellen Sitzung erlauben. Mit dieser Technologie werden sowohl Messungen kontextabhängiger funktioneller Konnektivität (für eine spezifische Aufgabe, in der der Makake trainiert wurde) als auch Untersuchungen kontextinvarianter funktioneller Konnektivität (z.B. unter Anästhesie des Makaken) möglich.

3.4.5 Kritische Bewertung der Studie

Diese Studie ist nach meinem Kenntnisstand die erste, in der mehrere tausend vergleichbare elektrophysiologische Daten zur funktionellen Konnektivität des Makakenkortex mit mehreren unabhängigen Methoden untersucht wurden. Die Befunde der verschiedenen Methoden waren zueinander kompatibel und zeigten eine bis dato vermutete (Watts & Strogatz 1998), aber nie direkt nachgewiesene Struktur in den Mustern funktioneller Interaktionen: starke lokale Tendenzen zur Clusterbildung (insbesondere bei somatomotorischen, visuellen und orbito-temporo-insulären Arealen) bei gleichzeitig niedriger mittlerer Pfadlänge. Diese Eigenschaften, durch die das funktionelle kortikale Netzwerk des Makaken zur Klasse der sogenannten Small World-Netzwerke gehört, charakterisieren ein Netzwerk, das sowohl Prinzipien lokaler funktioneller Spezialisierung als auch globaler Integration aufweist.

Diese Studie hat einige methodische Beschränkungen, die nicht übersehen werden sollten. Erstens sind die neuronographischen Daten nur relativ grobe, stark zusammenfassende Indizes für funktionelle Konnektivität. Zweitens deckt diese Datensammlung, wenngleich die größte ihrer Art, nur ca. 44 Prozent aller möglichen Interaktionen zwischen kortikalen Arealen ab. Dabei sind einige kortikale Regionen (wie z. B. die sensomotorischen Areale) sehr gut, andere Regionen (wie z. B. der präfrontale Kortex) nur schlecht durch Daten repräsentiert. Es ist demnach möglich, dass die erzielten Resultate, insbesondere die konkrete Konfiguration der gefundenen Cluster, sich bei Vervollständigung der neuronographischen Daten ändern könnten. Drittens gibt es experimentelle Hinweise darauf, dass die Auslösbarkeit lokaler Disinhibition zwischen verschiedenen Hirnregionen variieren kann. Beispielsweise wurden das Kleinhirn und Kerne des Hirnstammes als weitgehend resistent gegenüber der Applikation von Strychnin beschrieben (Dow 1938; Frankenhäuser 1951). Wenngleich der Kortex generell empfindlich auf Strychnin zu reagieren scheint, ist die Möglichkeit, dass lokale Variationen in der Konzentration von Glycin- (Fujita et al. 1991; Naas et al. 1991; Sato et al. 1992) und $GABA_A$-Rezeptoren (Gebhard et al. 1995; Geyer et al. 1998) zumindest die Stärke und den Verlauf der Aktivitätsausbreitung beeinflussen können, bisher experimentell nicht untersucht.

Abschließend soll noch einmal betont werden, dass die Analyse der neuronographischen Daten nur Aussagen über kontextinvariante funktionelle Konnektivität erlaubt. Aus den Clustern, die in den Abbildungen 3-10 dargestellt werden, lassen sich aufgabenspezifische funktionelle Kopplungen zwischen bestimmten Arealen nicht direkt ableiten. Zum Beispiel könnte sich die Zuordnung der parietalen Areale PEp und PG vom sensomotorischen (wie in Abb. 9 gezeigt) zum visuellen Cluster ändern, falls die funktionelle Konnektivität spezifisch für eine Aufgabe analysiert wird, bei der es um die passive Perzeption bewegter visueller Stimuli geht. Die Daten lassen sich aber als Leitlinie für nachfolgende Analysen kontextabhängiger funktioneller Konnektivität nutzen, da sie grundlegende Interaktionsmuster der einzelnen Areale widerspiegeln. Auf weitere Möglichkeiten, wie Analysen kontextinvarianter und kontextabhängiger funktioneller Konnektivität kombiniert werden können, wird im Kapitel 5 eingegangen.

4. Kontext-abhängige funktionelle Konnektivität des menschlichen Zerebellums: Effekte des atypischen Neuroleptikums Olanzapin

4.1 Einleitung

4.1.1 Aktuelle pathophysiologische Modelle in der Schizophrenie-Forschung

Das Krankheitsbild der Schizophrenie umfasst eine verwirrende Vielfalt kognitiver und behavioraler Symptome innerhalb so verschiedener Domänen wie Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Emotionen, zielgerichtete Handlungen, schlussfolgerndes Denken, motorische Fähigkeiten und soziales Verhalten. Angesichts der Bandbreite dieser Symptome erscheint es schwierig, den Ursprung der Schizophrenie durch lokal begrenzte pathologische Veränderungen von Hirnstruktur oder -funktion zu erklären. In der Tat zeigte Harrison (1999) in einem aktuellen Übersichtsartikel, dass für eine Vielzahl von Hirnstrukturen Abweichungen morphologischer, zytoarchitektonischer und neurochemischer Parameter in schizophrenen Hirnen beschrieben wurden. Besonders viele neuropathologische Befunde existieren für den präfrontalen und temporalen Kortex, Thalamus, Hippokampus und entorhinalen Kortex sowie das Zerebellum.

Bereits 1915 wurde von dem amerikanischen Neuropathologen Southard die Hypothese aufgestellt, dass der Schizophrenie eine entwicklungsgeschichtliche (ontogenetische) Störung der Hirnreifung zugrunde liegt (Southard 1915). Neben der diffusen Lokalisation der beschriebenen strukturellen Störungen sprechen die folgenden experimentell gut abgesicherten Befunde für diese Theorie (Harrison 1999):

- Fehlen von Anzeichen für neurodegenerative Prozesse (z. B. keine reaktive Gliose)
- Vergrößerung der Hirnventrikel bei gleichzeitiger Verminderung des Kortexvolumens
- erhöhtes Auftreten eines abnormalen Septum pellucidum
- gehäuftes Auftreten motorischer, behavioraler und kognitiver Störungen bei Kindern mit späteren schizophrenen Symptomen
- im Tierexperiment induzierte neonatale Läsionen führen häufig erst mit deutlicher Latenz zu relevanten Veränderungen behavioraler und neurochemischer Indizes

Die zur Zeit vorherrschende Variante der entwicklungsgeschichtlichen Hypothese nimmt an, dass es zu einer Störung bei der Ausbildung des normalen anatomischen Konnektivitätmusters kommt, zum Beispiel durch den Verlust bestimmter Klassen an Neuronen und/oder durch eine fehlgeleitete Ausbildung axonaler Synapsen (Andreasen et al. 1999; Bullmore et al. 1997, 1998). Angesichts epidemiologischer Daten von Familienstudien (Kendler et al. 1993), Adoptionsstudien (Kety et al. 1994) und Zwillingsstudien (Reveley et al. 1984; Suddath et al. 1990) und des gehäuften Auftretens von perinatalen Komplikationen wie temporärer zerebraler Ischämie (McGrath & Murray 1995) oder Influenza-Infektionen (Adams et al. 1993; Sham et al. 1992) wird angenommen, dass externe Faktoren auf dem Boden einer genetischen Prädisposition wirksam werden müssen, um die Fehlentwicklung auszulösen. Eine interessante Facette dieser Theorie bilden neue Befunde zur Aktivierung endogener Retroviren im Gehirn schizophrener Patienten, möglicherweise gesteuert durch hormonelle oder inflammatorische Prozesse (Karlsson et al. 2001). Zusammenfassend ist zu sagen, dass die entwicklungsgeschichtliche Theorie zur Pathogenese der Schizophrenie zur Zeit keinen ernsthaften Konkurrenten hat (Harrison 1999).

Die entwicklungsgeschichtliche Theorie steht hinter einer Vielzahl aktueller pathophysiologischer Konzepte in der Schizophrenieforschung, die jeweils die dysfunktionale Architektur bestimmter, für die Ausführung grundlegender kognitiver Operationen essenzieller "Schaltkreise" postulieren (Andreasen 1997a, b; Andreasen et al. 1999; Bullmore et al. 1997, 1998; Dolan et al. 1999; Friston 1998b). Im zweiten Teil dieser Arbeit wird ein konkretes Modell dieser Klasse untersucht: das Konzept der "kognitiven Dysmetrie" von Nancy Andreasen, welches postuliert, dass Schizophrenie im Wesentlichen auf einer Störung der Konnektivität in einem zerebello-thalamo-präfrontalen Schaltkreis beruht (in den Artikeln der Andreasen-Gruppe auch als „cortical-cerebellar-thalamic-cortical circuit“ oder „CCTCC“ bezeichnet).

Eine experimentell überprüfbare Vorhersage dieser Theorien ist, dass zwischen Hirnstrukturen mit vermuteten Störungen der anatomischen Konnektivität auch die funktionellen Interaktionen von der Normalpopulation abweichen sollten. Tatsächlich haben mehrere PET- und fMRT-Studien gezeigt, dass es deutliche Unterschiede in der funktionellen bzw. effektiven Konnektivität zwischen verschiedenen Regionen in schizophrenen und nicht-schizophrenen Hirnen gibt (Fletcher et al. 1999; Friston et al. 1996; Frith et al. 1995; Tononi et al. 1998). Die erste Studie zur funktionellen Konnektivität im CCTCC (Stephan et al. 2001a) stellt den zweiten Teil dieser Dissertation dar.

4.1.2 Effekte antipsychotischer Medikation auf Hirnaktivität: Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung

Eng verwoben mit der Frage nach den kausalen Ursachen der Schizophrenie ist die Suche nach den Wirkmechanismen antipsychotischer Medikamente. Obwohl es viele Daten zu den Effekten von Neuroleptika auf molekularer Ebene gibt (Richelson 1999), existieren bislang vergleichsweise wenige Studien mit funktioneller Bildgebung, in denen der Einfluss antipsychotischer Medikation auf die Hirnaktivität untersucht wird (Braus et al. 1999; Honey et al. 1999; Miller et al. 2001). Diese Studien sind von großer Wichtigkeit, da sie das Potential haben,

- aufzuzeigen, welche neuronalen Systeme durch bestimmte Neuroleptika beeinflusst werden,
- objektive diagnostische Kriterien für die Einschätzung der Zugehörigkeit von Patienten zu bestimmten Subgruppen zu liefern,
- Parameter für die Beurteilung des Therapieerfolgs zu liefern,
- die unterschiedlichen Wirkmechanismen von klassischen und atypischen Neuroleptika zu charakterisieren.

Leider werden diese Studien durch methodische (z. B. Inhomogenität des Medikationsstatus der Patienten) und ethische Probleme (z. B. die Behandlung gesunder Kontrollprobanden mit antipsychotischen Medikamenten) erheblich erschwert.

Den Veränderungen funktioneller/effektiver Konnektivität durch Neuroleptika wurde bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt, wenngleich mehrere Arbeitsgruppen (z.B. die Gruppen von Paul Fletcher und Ed Bullmore in Cambridge) zur Zeit intensiv an solchen Studien arbeiten. Nach meinem Wissen ist die in dieser Dissertation vorgestellte Studie (Stephan et al. 2001a) die erste publizierte Untersuchung zu den Effekten von Neuroleptika auf die funktionelle Konnektivität des menschlichen Hirns überhaupt.

4.2 Methoden

4.2.1 Konkrete Fragestellungen

In dieser Studie wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

(a) Bewirkt Olanzapin, trotz seiner aus klinischer Sicht eher geringen motorischen Nebenwirkungen (Breier & Hamilton 1999), überhaupt signifikante Änderungen in der funktionellen Konnektivität des Zerebellums bei der Durchführung einer einfachen Fingertapping-Aufgabe?

(b) Würden solche Änderungen sich vorwiegend auf motorische Hirnregionen beschränken, oder würde das vom Modell der „cognitive dysmetria" postulierte zerebello-thalamo-präfrontale System ebenfalls signifikante Änderungen der funktionellen Konnektivität zeigen?

(c) Würde Olanzapin zu einer "Normalisierung" der Muster zerebellärer funktioneller Konnektivität bei den Patienten führen, d. h. würden diese Muster nach begonnener Behandlung den Mustern zerebellärer funktioneller Konnektivität bei den Kontrollprobanden ähnlicher sein als vor Beginn der Behandlung?

4.2.2 Design der Studie

fMRT-Daten wurden von zwölf Probanden erhoben: sechs neuroleptikafreie schizophrene Patienten und sechs Kontrollprobanden. Die Aufklärung der Studienteilnehmer und ihre Zustimmung zur Teilnahme erfolgte gemäß den Vorschriften des Institution Review Board der University of Iowa. Beide Gruppen bestanden aus einer Frau und fünf Männern, die hinsichtlich ihres Alters einander paarweise zugeordnet waren (Patienten: 25,8 ± 4,4 Jahre [Mittelwert ± Standardabweichung]; Kontrollprobanden: 27,5 ± 8,4 Jahre), sich aber in ihrem Intelligenzquotienten (IQ) unterschieden (Patienten: 80,2 ± 2,2; Kontrollprobanden: 113 ± 5,2). Alle Kontrollprobanden wurden psychiatrisch untersucht, um eine psychiatrische Vorgeschichte bei ihnen selbst und bei Verwandten ersten Grades auszuschließen. Die Diagnose der Patienten wurde auf der Basis der DSM-IV-Kriterien gestellt und von mehreren Klinikern (inklusive Michael Flaum und Nancy Andreasen) bestätigt. Alle Probanden waren Rechtshänder (Edinburgh Handedness Inventory, Oldfield 1971) und keiner besaß eine neurologische Vorgeschichte oder eine aktuelle neurologische Problematik.

Sowohl Patienten als auch Kontrollprobanden wurden im Abstand von jeweils drei Wochen mit fMRT untersucht. Die technischen Parameter der Datenerhebung sowie die durchgeführte

Aufgabe waren für alle Probanden identisch. Sowohl bei ihrer ersten wie auch ihrer zweiten Messung wurden die Probanden jeweils aufgefordert, ein einfaches, selbstgesteuertes Fingertapping mittels Daumen und Zeigefinger so schnell wie möglich durchzuführen. Es wurde ein einfaches A-B-Blockdesign gewählt, bei dem Fingertapping mit der rechten (A-Bedingung) und der linken Hand (B-Bedingung) in Blöcken von jeweils 20 Sekunden über eine Gesamtlänge von 8 Minuten alterniert wurden. Mit der Ausnahme eines Patienten wurde die Geschwindigkeit eines jeden Probanden bei der Durchführung dieser Aufgabe zum Zeitpunkt der ersten Messung mit Hilfe des Halstead-Reitan-Tests (Testscore = mittlere Anzahl der Fingerbewegungen über 5 Intervalle à 10 Sekunden bei maximal schnellem Fingertapping) gemessen.

Während die Kontrollprobanden diese Aufgabe zweimal unter identischen Bedingungen im Abstand von drei Wochen durchführten (Zeitpunkte $t1_c$ und $t2_c$), waren alle Patienten zum Zeitpunkt des ersten Scans ohne Medikation ($t1_{off}$), begannen anschließend direkt die Medikation mit Olanzapin, und wurden schließlich nach drei Wochen kontinuierlicher Medikation erneut gescannt ($t2_{on}$). Von den sechs Patienten hatten vier vor Beginn der Behandlung nie Neuroleptika eingenommen. Die restlichen zwei Patienten waren bereits früher mit klassischen Neuroleptika behandelt worden, waren aber für mindestens drei Wochen vor dem Zeitpunkt des ersten Scans ohne Medikation gewesen. Die Patienten begannen mit der Einnahme des atypischen Neuroleptikums Olanzapin unmittelbar nach dem ersten Scan. Die initiale Dosis betrug 10 mg täglich, dann erfolgte je nach klinischem Befund eine Anpassung der Dosis bis zu 15 mg täglich. Zum Zeitpunkt des zweiten Scans erhielten vier Patienten 10 mg und zwei Patienten 15 mg Olanzapin täglich.

Es ist wichtig hervorzuheben, dass das Design unserer Studie aus ethischen Gründen nicht optimal gestaltet werden konnte. Für ein wünschenswertes faktorielles 2×2×2-Design (mit Krankheit = {gesund, schizophren}, Medikation = {ja, nein} und Zeitpunkt = {1. Scan, 2. Scan} als Faktoren) wäre es erforderlich gewesen, sowohl Patienten als auch Kontrollprobanden jeweils einer Olanzapin-Gruppe und einer Plazebo-Gruppe zuzuweisen. Dieses Verfahren ist jedoch ethisch problematisch, weil es (i) eine Gruppe schizophrener Patienten in einem floriden psychotischen Zustand ohne Medikation über drei Wochen sowie (ii) eine Gruppe nicht-schizophrener Probanden unter antipsychotischer Medikation für ebenfalls drei Wochen erfordert hätte.

Trotz des fehlenden faktoriellen Designs und der dadurch erschwerten Bestimmung der Haupteffekte und Interaktionen, war es möglich, mit Hilfe der folgenden Analysen zentrale Fragen beantworten:

1. Welche Veränderungen funktioneller zerebellärer Konnektivität insgesamt ergeben sich jeweils innerhalb der beiden Gruppen? Zur Beantwortung dieser Frage wurden einfache Subtraktionen innerhalb der Gruppen gerechnet. In der Gruppe der schizophrenen Patienten zeigte die $t2_{on}–t1_{off}$ Subtraktion (im Folgenden als ON–OFF bezeichnet) den gemeinsamen Einfluss von Olanzapin und der Wiederholung des Experiments unter der Bedingung der Krankheit (Schizophrenie) auf die funktionelle Konnektivität des Zerebellums. Hingegen repräsentierte die $t2_c–t1_c$ Subtraktion in der Kontrollgruppe (T2–T1) den Haupteffekt der Wiederholung des Experiments (z. B. Adaptation an die Aufgabe, Gewöhnung an die Scanner-Umgebung).

2. In welchen Hirnregionen hat Olanzapin bei schizophrenen Patienten einen signifikanten Einfluss auf funktionelle zerebelläre Konnektivität, welche nicht durch die Wiederholung des Experiments beeinflusst wird? Unter der Annahme, dass schizophrene Patienten und gesunde Probanden ähnliche unspezifische Reaktionen auf eine Wiederholung des Experiments zeigen, kann diese Frage beantwortet werden, indem die gruppenintrinsischen Unterschiede zwischen erster und zweiter Messung voneinander abgezogen werden: $(t2_{on}–t1_{off}) – (t2_c–t1_c)$. Diese Analyse wird im Folgenden als DS abgekürzt werden ("doppelte Subtraktion").
   Eine wichtige Einschränkung ist bei der Interpretation der DS-Ergebnisse zu beachten: weil bei einer doppelten Subtraktion das Vorzeichen des Ergebnisses nicht mehr direkt auf das Verhältnis der einzelnen Komponenten des Subtraktionsterms rückschließen lässt, kann aus den Ergebnissen der DS für einen gegebenen Voxel nicht abgeleitet werden, ob Olanzapin zu einem Anstieg oder Abfall der funktionellen zerebellären Konnektivität in diesem Voxel führte (siehe Miller et al. 2001 für eine ausführliche Diskussion dieses Problems). In unserem Fall kann für diese Frage allerdings das Ergebnis der ON-OFF-Analyse für den betroffenen Voxel zu Rate gezogen werden.

3. Führt Olanzapin zu einer "Normalisierung" der funktionellen Konnektivität in der Patienten-Gruppe, so dass die Muster zerebellärer funktioneller Konnektivität nach drei Wochen Medikation ($t2_{on}$) einen geringeren Unterschied zur funktionellen Konnektivität in der Kontrollgruppe am entsprechenden Zeitpunkt ($t2_c$) aufweisen, als vor dem Beginn der Olanzapin-Medikation ($t1_{off}$ vs. $t1_c$)? Diese Frage wurden

beantwortet, indem Subtraktionen zwischen den Gruppen an korrespondierenden Zeitpunkten berechnet wurden: $t1_{off}$–$t1_c$ (im Folgenden als OFF–T1 bezeichnet) ergab die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden beim ersten Scan, als die Patienten noch unmediziert waren, und $t2_{on}$–$t2_c$ (ON–T2) zeigte die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden beim zweiten Scan, als die Patienten bereits drei Wochen lang Olanzapin erhalten hatten.

4.2.3 Akquisition und Analyse der fMRT-Daten

Akquisition der fMRT-Daten

Für die fMRT-Experimente, die unter der Leitung von Michael Flaum durchgeführt wurden, wurde ein Siemens Magnetom 1,5 Tesla Scanner unter Verwendung der BOLD-Technik (blood oxygen level dependent) benutzt. Die technischen Parameter der Experimente waren für alle Probanden einheitlich: TR = 4 Sekunden, TE = 40 ms, Matrixgröße = 128 × 128, FOV = 24 × 24 cm. Die 16 jeweils 6 mm dicken Schichten (1 mm Abstand zwischen den Schichten) bedeckten das gesamte Hirn. Die Sequenz zur Aufnahme der funktionellen Daten war so gewählt, dass die für fMRT typischen Signalverluste in orbitofrontalen Regionen minimiert wurden. Zusätzlich zu den funktionellen Daten wurde von jedem Probanden ein T1-gewichtetes Bild zur anatomischen Lokalisation der funktionellen Befunde und zur Erstellung eines strukturellen Gruppenbildes aufgenommen.

Analyse der fMRT-Daten

Die Analyse der funktionellen Daten umfasste die folgenden vier Schritte:

(1) räumliche Vorverarbeitung der rohen fMRT-Daten,

(2) konventionelle Korrelationsanalyse zwischen Voxel-Zeitserien und Boxcar-Modell,

(3) algorithmische Bestimmung von Startvoxeln für die "seed voxel correlation analysis" (SVCA),

(4) Berechnung der funktionellen Konnektivität des Zerebellums mittels SVCA,

(5) statistische Bewertung der SVCA-Resultate mit Randomisierungsanalysen.

Die Analysen wurden mit dem Software-Paket BRAINS durchgeführt, das im Department of Psychiatry der University of Iowa in der Arbeitsgruppe von Nancy Andreasen entwickelt wurde (Andreasen et al. 1992). Das Modul zur Berechnung funktioneller Konnektivität in

fMRT-Daten wurde von mir in der Programmiersprache C geschrieben und in BRAINS integriert.

Räumliche Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten bestand aus Korrekturen für Kopfbewegungen der Probanden (AIR 3.0, Woods et al. 1992) und linearen Signaldrift des Scanners (Bandettini et al. 1993) sowie der Koregistrierung von funktionellen und strukturellen Daten im Talairach-Raum (Talaraich & Tournox 1988). Der Koregistrierungsschritt beeinhaltete lineare Translations- und Rotationskomponenten sowie eine nicht-lineare Anpassung des individuellen Hirns auf ein Standardhirn im Talairach-Raum. Das anschliessende Resampling der Daten führte zu einer Auflösung der funktionellen Daten von 1×1×1 mm. Zwei Probanden (ein Patient, ein Kontrollproband) mussten wegen starker Bewegungsartefakte von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Zu beachten ist, dass die gewählte Randomisierungsanalyse – im Gegensatz zu GLM-basierten Analyseverfahren – keine Annahmen über die Eigenschaften der Daten macht (siehe unten). Aus diesem Grund konnte auf die sonst übliche räumliche Glättung der Daten per Gauss-Filter vor der Berechnung des Korrelationen verzichtet werden. Eine räumliche Glättung der Daten mit einem Hanning-Filter erfolgte erst nach Berechnung der SVCA Z-Werte, um die inter-individuelle anatomische Variabiliät zu vermindern (siehe unten).

Konventionelle Korrelationsanalyse zwischen Voxel-Zeitserien und Boxcar-Modell

Die konventionelle Korrelationsanalyse wurde analog zu dem von Bandettini et al. (1993) vorgeschlagenen Verfahren durchgeführt. Ihre Ergebnisse, die kompatibel zu den Resultaten früherer fMRT-Experimente zu Fingertapping waren, dienten im nächsten Schritt zur algorithmischen Bestimmung von Startvoxeln der SVCA. Analog zu Stephan et al. (2001a) wird im folgenden auf diese Analyse mit dem Akronym SOCA ("stimulus oriented correlation analysis") Bezug genommen, um sie sprachlich einfacher von der SVCA ("seed voxel correlation analysis") trennen können.

Algorithmische Bestimmung von Startvoxeln für die SVCA

Aufgrund der beträchtlichen strukturellen und funktionellen interindividuellen Variabilität menschlicher Gehirne (Roland & Zilles 1998) bestand ein wichtiger methodischer Aspekt der Studie in der adäquaten Wahl von Startvoxeln, damit die SVCA-Resultate über die einzelnen Probanden hinweg vergleichbar waren. Frühere Studien funktioneller Konnektivität (z. B.

Horwitz et al. 1998; Lowe et al. 1998) hatten eine anatomische Standardisierung der individuellen Startvoxel allein über Talaraich-Koordinaten versucht. Der hier vorgestellte Ansatz geht darüber hinaus, indem zusätzlich nach einer funktionellen Standardisierung der Startvoxel gesucht wird: ein in der Programmiersprache C geschriebener Algorithmus durchsuchte für jedes individuelle Gehirn eine koordinatendefinierte anatomische Region (das anteriore Zerebellum) und berechnete den Mittelwert und die Standardabweichung der Korrelationskoeffizienten über Felder von jeweils 9 benachbarten Voxeln, wobei jeder nicht an der Peripherie der Suchregion liegende Voxel einmal als Zentrum einer 9-Nachbarschaft (NN) definiert war. Die Mittelwerte wurden dann in Gruppen mit Abständen von 1% eingeteilt, und die höchste Gruppe wurde nach dem Voxel mit der niedrigsten Standardabweichung durchsucht. Auf diese Weise wurden für alle Probanden diejenigen Voxel des anterioren Zerebellums bestimmt, dessen unmittelbare Umgebung am stärksten und mit der geringsten Varianz mit der Aufgabe korrelierte. Über die Probanden hinweg zeigten die gewählten Startvoxel eine mittlere Korrelation von r = 0,26 (linkes Zerebellum) bzw. r = 0,24 (rechtes Zerebellum) mit dem Boxcar-Modell.

Es muss an dieser Stelle ausdrücklich betont werden, dass die Wahl von Startvoxeln für die SVCA auf der Basis der konventionellen Korrelationsanalyse nicht bedeutet, dass die SVCA lediglich deren Resultate reproduziert. Es ist nicht zwangsläufig möglich, aus der jeweils mäßigen Korrelation zweier Zeitserien A und C mit einer dritten Zeitserie B, direkt auf die Korrelation zwischen A und C zu schließen. Dies soll kurz mit Hilfe eines einfachen Beispiels mathematisch begründet werden:

Nehmen wir der Einfachheit halber an, wir haben 3 Messreihen mit jeweils zwei Messungen, deren Werte zwischen 0 und 1 liegen können (die Beschränkung auf 2 Messungen erlaubt eine einfache visuelle Darstellung in Abb. 11). Die 3 Messreihen lassen sich damit durch 3 zweidimensionale Vektoren a, b und c beschreiben. Wir nehmen weiter an, wir hätten zufällig extreme Werte gemessen, nämlich 0, 1 in der ersten, 1, 1 in der zweiten und 1, 0 in der dritten Messung, also a = (0, 1), b = (1, 1) und c = (1, 0) (siehe Abb. 11).

Aus algebraischer Sicht lässt sich die Pearson-Korrelation zweier n-dimensionaler Vektoren x und y, zwischen denen der Winkel φ besteht, wie folgt schreiben (Fischer 1989, S. 12):

$$\cos\varphi = \frac{\langle x, y\rangle}{\sqrt{\langle x, x\rangle} \cdot \sqrt{\langle y, y\rangle}} = r_{x,\,y} \qquad (4)$$

Dabei ist mit $\langle x, y\rangle$ das Skalarprodukt der Vektoren x und y gemeint:

$$\langle x, y \rangle = x_1y_1 + x_2y_2 + ... + x_ny_n \tag{5}$$

Damit gelten für die Korrelationen zwischen unseren Zeitreihen a, b und c:

$$\begin{aligned} r(a,b) &= \cos(\alpha) = \frac{1}{\sqrt{2}} \approx 0{,}7071 \\ r(b,c) &= \cos(\beta) = \frac{1}{\sqrt{2}} \approx 0{,}7071 \end{aligned} \tag{6}$$

Wie erwartet betragen damit die Winkel α und β

$$\alpha = \beta = \cos^{-1}(0{,}7071) = 45°. \tag{7}$$

Folgte man der Annahme, dass aus der nicht unbeträchtlichen Korrelation von jeweils r (a, b) = r (b, c) ≈ 0,7071 zwangsläufig auch eine gewisse Korrelation zwischen a und c resultieren sollte, würde man sich täuschen:

$$\begin{aligned} r(a,c) &= \cos(\gamma) = \frac{0}{1} = 0 \\ \gamma &= \cos^{-1}(0) = 90° \end{aligned} \tag{8}$$

Für dieses Beispiel sind a und c orthogonal (γ = 90°), das entspricht vollständiger Unkorreliertheit: r (a, c) = 0.

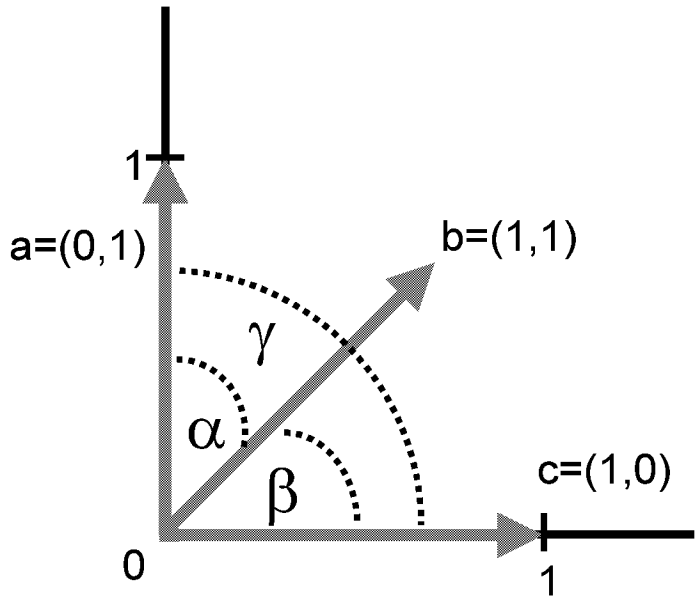


Abb. 11: Drei hypothetische Messreihen mit jeweils zwei Messungen, dargestellt als Vektoren a, b und c.

Dieses Beispiel ist gewählt, um die Nicht-Transitivität niedriger und moderater Korrelationen zu demonstrieren. Mit Ausnahme sehr hoher Korrelationen ist eine Voraussage der

Korrelation zwischen A und C bei Kenntnis der Korrelationen zwischen A und B bzw. B und C ohne explizite Prüfung nicht möglich.

Berechnung der funktionellen Konnektivität des Zerebellums mittels SVCA

Die hier verwendete Implementierung von SVCA korrelierte nicht die Zeitserien einzelner Voxel, sondern korrelierte die gemittelten Zeitserien von 9er-Voxel-Nachbarschaften (im Folgenden wird mit NN(v) das quadratische Feld von neun innerhalb der gleichen Schicht liegenden und benachbarten Voxel bezeichnet, in deren Zentrum der Voxel v liegt). Dadurch wurde das Rauschen in den Zeitserien vermindert und die Wahrscheinlichkeit von Artefakten in den Ergebnissen reduziert. Eine formelle Beschreibung des Algorithmus lautet wie folgt:

Zu analysierende fMRT-Daten sind 4-dimensionale Datensets, bestehend aus k Schichten mit jeweils n × m Voxeln, denen jeweils eine diskrete BOLD-Zeitserie $\{y_t\}$ mit t=1, ..., N zugeordnet ist. Für einen frei wählbaren Voxel $v = (x_v, y_v, z_v)$ ($2 \leq x_v \leq n-1$, $2 \leq y_v \leq m-1$, $1 \leq z_v \leq k$) bestimmt SVCA

a) die Zeitserie a(t) als gemittelte Zeitserie von NN(v) (d. h., a(t) repräsentiert das mittlere Signal aller in NN(v) enthaltenen Voxel zum Zeitpunkt t ($1 \leq t \leq N$)),

b) für jeden anderen Voxel $q_i = (x_i, y_i, z_i)$ ($2 \leq x_i \leq n-1$, $2 \leq y_i \leq m-1$, $1 \leq z_i \leq k$, $1 \leq i \leq (n-2)\cdot(m-2)\cdot k$, $q_i \neq v$) die Zeitserie $b_i(t)$ von $NN(q_i)$,

c) und schließlich den Pearson-Korrelationskoeffizienten (siehe Gleichungen 1 und 2) für alle Paare (a, b_i).

Die Korrektheit des in der Programmiersprache C implementierten Programms wurde mittels zweier simulierter fMRT-Datensets mit vollständig bekannten Eigenschaften getestet.

Die von SVCA produzierten Korrelationswerte wurden mittels Fisher-Transformation in Z-Werte überführt. Die resultierenden Z-Bilder wurden schließlich mit einem räumlichen Hanning-Filter (5 mm "full width half maximum") geglättet, um in der sich anschließenden Gruppenanalyse die interindividuelle anatomische und funktionelle Variabilität zu vermindern.

Statistische Bewertung der SVCA-Resultate mit Randomisierungsanalysen

Zur statistischen Bewertung der SVCA-Ergebnisse (im Sinne der im Abschnitt 4.2.2 formulierten Fragen) wurden Randomisierungsanalysen benutzt. Dabei handelt es sich um eine nicht-parametrische Analysemethode, deren statistisches Prinzip darin besteht, eine

Wahrscheinlichkeitsverteilung durch wiederholtes Ziehen von Stichproben unter randomisierten Bedingungen zu schätzen, und die Wahrscheinlichkeit der Zufälligkeit eines konkreten, beobachteten Ereignis aus dem Vergleich mit dieser Verteilung abzuleiten. Eine Reihe anderer nicht-parametrischer Analysemethoden verfolgen ähnliche Prinzipien und sind der Randomisierungsanalyse eng verwandt (z. B. Permutationsanalyse, Monte Carlo-Analysen, bootstrapping). Auch bei der Untersuchung der Spezifität der OSA-Ergebnisse (siehe Abschnitt 3.3.3) wurde ein ähnliches Prinzip angewendet.

Während das Prinzip von Randomisierungsanalysen bereits seit langem bekannt ist (Fisher 1936), machte es früher die erforderliche hohe Anzahl an Stichprobenziehungen in der Praxis schwer bis unmöglich, sie anzuwenden. In der heutigen Zeit ist diese Methode durch die Verfügbarkeit an schnellen Computern praktikabel geworden, wenngleich die Ausführungszeit bei großen Stichprobenzahlen immer noch ein Problem sein kann. Gegenüber parametrischen Verfahren haben Randomisierungstests den großen Vorteil, dass sie keinerlei Annahmen über die Eigenschaften der zu untersuchenden Verteilung bedürfen. Desweiteren verfügen Randomisierungstests und verwandte Verfahren über gute statistische Power; asymptotisch (d. h. bei Annäherung an unendlich viele Stichprobenziehungen) entwickeln sie sogar die bestmögliche statistische Power (Arndt et al. 1996).

Mehrere Autoren haben in den letzten Jahren konkrete Verfahren vorgeschlagen, wie Randomisierungsanalysen (oder eng verwandte Verfahren) im Kontext von PET-/fMRT-Daten angewendet werden können (siehe z. B. Arndt et al. 1996, Bullmore et al. 1996, Holmes et al. 1996). Für die hier vorgestellte Studie wurde die Implementierung von Arndt et al. (1996) gewählt, die hier kurz beschrieben werden soll. Bei dieser Implementierung wird für jeden einzelnen Voxel die Wahrscheinlichkeitsverteilung von t-Werten für einen spezifizierten statistischen Kontrast (z. B. den Unterschied A-B zwischen zwei Bedingungen A und B) geschätzt, und der Wert des t-Tests der realen Daten (t_{real}) dazu in Bezug gesetzt. Bei jedem einzelnen Randomisierungsschritt wird für jeden einzelnen Probanden die Zuordnung seiner funktionellen Daten (PET: einzelne Bilder; fMRT: Blöcke aufeinanderfolgender Messpunkte) zu den Bedingungen A und B randomisiert, und anschließend ein t-Test über alle Probanden durchgeführt. Bei n Probanden ergeben sich somit 2^n Möglichkeiten, wie der t-Test ausfallen kann: diese Ergebnisse konstituieren die Wahrscheinlichkeitsverteilung, auf deren Boden dann entschieden werden kann, ob das Resultat des t-Tests der realen Daten als nicht-zufällig angesehen werden kann. Konkret wird geprüft, ob t_{real} unter den x % höchsten/niedrigsten Werten der geschätzten

Wahrscheinlichkeitsverteilung liegt (x = gewählter Signifikanzlevel $\alpha \times 100$). Ist dies der Fall, so kann die Nullhypothese, dass der beobachtete Wert t_{real} rein zufällig bedingt ist, abgelehnt werden, d. h. es darf dann angenommen werden, dass für den betrachteten Voxel ein realer Unterschied zwischen den Bedingungen A und B existiert.

Da dieses Verfahren für jeden Voxel der Bilddaten separat durchgeführt wird, wird es eine gewisse Menge von Voxel gegeben, die rein zufällig als signifikant erachtet werden. Um diese Typ I-Fehler zu kontrollieren, wurde eine pragmatische Strategie benutzt, die sich in früheren Studien (Andreasen et al. 1996, 1997; Crespo-Facorro et al. 1999; Miller et al. 2001; Wiser et al. 1998) auf der Basis von Randomisierungstests bewährt hat: ein Signifikanzniveau von $p < 0{,}005$ auf der Voxelebene wurde mit einem Schwellenwert von $k = 100$ auf der Clusterebene kombiniert (NB: die Voxeldimensionen der Daten nach Resampling betrugen 1×1×1 mm). Das bedeutet, dass nur solche Änderungen funktioneller Konnektivität als signifikant erachtet wurden, die in mindestens 100 benachbarten Voxeln den Schwellenwert von $p < 0{,}005$ unterschritten. Dieses Verfahren besitzt damit eine gewisse Ähnlichkeit zur Methode der "cluster level correction" in SPM99. Es sollte beachtet werden, dass die Tabellen 1 und 2 nur Regionen mit Clustern aufführen, die diesem Kriterium genügen, hingegen die Abbildungen 12-14 jeweils alle signifikanten Voxel darstellen.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Verhaltensdaten

Mit Ausnahme eines Patienten wurde die Leistung aller Probanden während des ersten Scans gemessen. Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich dabei nur geringe Unterschiede: die zu dem Zeitpunkt noch medikationsfreien Patienten erreichten im Mittel 51 ± 3,39 Bewegungen (Mittelwert ± Standardabweichung) für 10 Sekunden Fingertapping mit der rechten Hand bzw. 46,8 ± 3,07 Bewegungen mit der linken Hand. Die entsprechenden Werte für die Kontrollprobanden betrugen 53,5 ± 1,72 für die rechte bzw. 47,5 ± 1,98 für die linke Hand. Ein zweiseitiger ungepaarter t-Test zeigte, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen weder für die rechte noch für die linke Hand signifikant waren (rechte Hand: $p < 0,51$, $t = 0,69$, $df = 9$; linke Hand: $p < 0,85$, $t = 0,20$, $df = 9$). Angesichts der Ähnlichkeit dieser behavioralen Daten ist es unwahrscheinlich, dass die in den Analysen der fMRT-Daten gefundene Gruppenunterschiede durch behaviorale Besonderheiten der Patienten (z.B. schlechtere Performanz) bei der Durchführung der Aufgabe erklärt werden können.

4.3.2 Ergebnisse der SOCA- und SVCA-Analysen

Die konventionellen SOCA-Korrelationsanalysen (welche die Voxel-Zeitserien mit dem Boxcar-Modell für rechtes bzw. linkes Fingertapping korrelierten) erbrachten bei Patienten wie Kontrollprobanden die gleichen Ergebnisse, wie sie zuvor in einer Vielzahl von fMRT-Studien (z.B. Buckley t al. 1997; McGonigle et al. 2000) über Fingertapping gezeigt worden waren:

- eine stark positive Korrelation des Boxcar-Modells mit dem zur bewegten Hand kontralateralen sensomotorischen Kortex und ipsilateralen Zerebellum,
- eine stark negative Korrelation des Boxcar-Modells mit dem zur bewegten Hand ipsilateralen sensomotorischen Kortex und kontralateralen Zerebellum.

Bei rein visueller Exploration sahen die SVCA-Ergebnisse den SOCA-Ergebnissen recht ähnlich: der jeweils gewählte zerebelläre Startvoxel korrelierte stark positiv mit dem kontralateralen sensomotorischen Kortex und stark negativ mit dem kontralateralen Zerebellum und dem ipsilateralen sensomotorischen Kortex. Die SVCA-Cluster überlappten dabei mit denjenigen Voxeln, die auch eine bedeutsame Korrelation zum Boxcar-Modell aufwiesen, waren aber zumeist sowohl hinsichtlich der räumlichen Ausdehnung als auch der Höhe der Korrelation erheblich ausgeprägter. Ausgeprägte funktionelle Konnektivität mit

dem Zerebellum fand sich bei sich bei vielen, wenngleich nicht allen Probanden, auch im Putamen, Nucleus caudatus, lateralen Thalamus sowie im medialen prämotorischen Kortex.

Auf eine weitergehende formale statistische Analyse sowohl der SOCA- als auch der SVCA-Ergebnisse wurde verzichtet, da sie nicht von primärem Interesse waren, sondern lediglich Vorstufen der anschließenden Randomisierungsanalysen darstellten.

4.3.3 Ergebnisse der Randomisierungsanalysen der SVCA-Daten

Gruppenintrinsische Vergleiche: ON-OFF, T2-T1

Wie im Abschnitt 4.2.2 beschrieben, bestimmte die ON-OFF-Analyse diejenigen Hirnregionen bei den schizophrenen Patienten, in denen sich die zerebelläre funktionelle Konnektivität (ZFK) nach dreiwöchiger Medikation bei der Wiederholung des Experiments im Vergleich zum medikationsfreien Zustand signifikant änderte. Für das linke Zerebellum wurden 17 Hirnregionen mit solchen Veränderungen identifiziert (Tabelle 2), von denen sich in 15 Regionen eine Erniedrigung der linkszerebellären funktionellen Konnektivität (lZFK) durch Olanzapin fand. 10/15 dieser Regionen befanden sich im präfrontalen Kortex und dem mediodorsalen Thalamus (Abb. 12). Andere signifikante Voxelcluster fanden sich im okzipitalen, superior temporalen, ipsilateralen prämotorischen und kontralateralen primären motorischen Kortex. Die weitaus stärksten Veränderungen fanden sich im linken orbito-medialen präfrontalen Kortex. Insgesamt waren die Veränderungen in der linken Hemisphäre ausgeprägter als in der rechten Hemisphäre. In der ON-OFF-Analyse für das rechte Zerebellum fand sich eine schwächere Konzentration der Veränderungen im präfrontalen Kortex (Tabelle 2). In diesem Falle wurden 19 Regionen mit signifikanten Änderungen der zerebellären funktionellen Konnektivität (rZFK) identifiziert, von denen 12 Regionen eine Olanzapin-induzierte Abschwächung der funktionellen Konnektivität mit dem rechten Zerebellum zeigten. Wiederum war die linken Hemisphäre stärker von den Veränderungen betroffen (14/19 Regionen). 7 Cluster signifikanter rZFK-Änderungen fanden sich im linken präfrontalen Kortex sowie im Thalamus, davon zeigten fünf einen Abfall der rZFK. Weitere signifikante rZFK-Änderungen fanden sich im medialen und lateralen prämotorischen Kortex, Insula, Putamen, sowie in temporalen, parietalen und okzipitalen Regionen, aber nicht im primären motorischen Kortex.

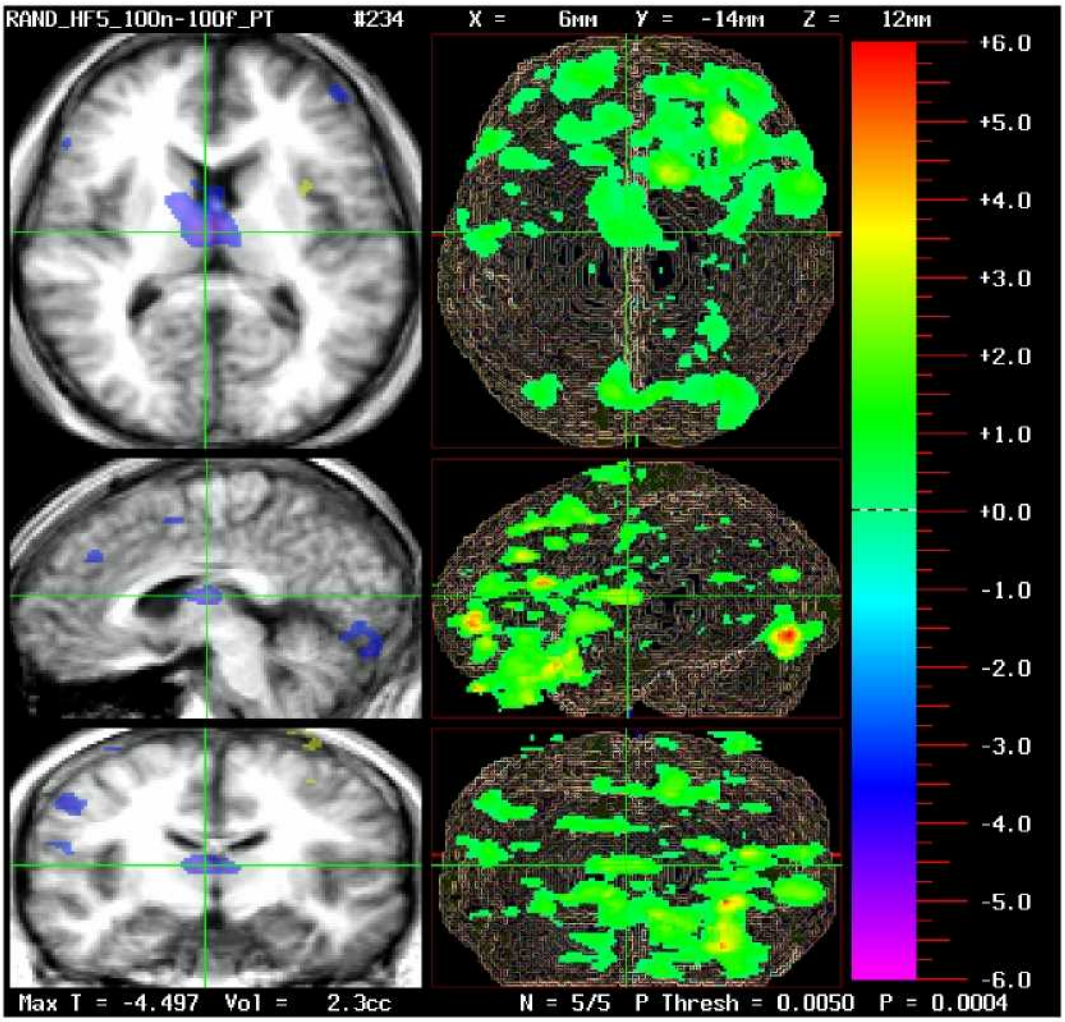


Abb. 12: Ergebnisse der ON-OFF-Analyse für das linke Zerebellum, projiziert auf das gemittelte strukturelle T1-Bild der Patienten. Alle signifikanten Voxel ($p < 0{,}005$, unkorrigiert für multiple Vergleiche) sind als farbkodierte t-Wert-Karte dargestellt, unabhängig von der Grösse des zugehörigen Clusters. Die Darstellung des Hirns entspricht der radiologischen Konvention. Linke Spalte: Das Fadenkreuz zeigt einen Cluster mit 1.074 signifikanten Voxeln mit Schwerpunkt im rechten mediodorsalen Thalamus. Rechte Spalte: Darstellung als "birdcage image", in dem die absoluten t-Werte aller Voxel auf die drei Hauptebenen projiziert werden (analog zu den "glass brains" des Softwarepakets SPM99).

Im Gegensatz zur ON-OFF-Analyse bestimmte die T2-T1-Analyse den Haupteffekt der reinen Wiederholung des Experiments in der Kontrollgruppe. ZFK-Änderungen zeigten sich durchaus in etlichen Regionen (lZFK: 23 Cluster; rZFK: 14 Cluster), waren aber diffuser und von weitaus geringerer Stärke verglichen mit den medikationsbedingten Änderungen in der Patientengruppe: die Gesamtanzahl signifikanter Voxel betrug nur 51,7% (linkes Zerebellum) bzw. 63,9% (rechtes Zerebellum) der Gesamtzahl signifikanter Voxel, die aus der ON-OFF-Analyse resultierten. Auffällige Cluster signifikanter lZFK-Änderungen wurden im rechten und linken primär motorischen und im rechten supplementärmotorischen Kortex gefunden. Weitere Regionen mit lZFK-Veränderungen umfassten den präfrontalen, medialen parietalen, insulären, superior temporalen und anterior zingulären Kortex sowie die Amygdala. Bis auf

einen lateralen präfrontalen Cluster zeigten alle Regionen einen Abfall der funktionellen Konnektivität mit dem linken Zerebellum.

Anatomische Lokalisation	*Hemisphäre*	*x*	*y*	*z*	*k*	*Tmax*
ON-OFF-Analyse, linkes Zerebellum						
lat. prämotorischer Kortex (BA 6)	L	-34	-3	65	380	5.1138
lat. präfrontaler Kortex (BA 45)	L	-33	16	7	121	3.9521
orbito-medialer präfrontaler cortex (BA 11/25)	L	-16	10	-15	7230	-6.5453
med. okzipitaler Kortex (BA 18/19)	R	10	-78	-3	1302	-4.4552
med. präfrontaler Kortex (BA 32)	L	-12	9	52	1235	-4.4137
sup. temporaler Kortex (BA 22)	L	-54	6	0	1149	-6.5246
Thalamus	B	6	-14	12	1074	-4.4967
med. präfrontaler Kortex (BA 10)	R	15	52	1	819	-4.9427
lat. okzipitaler Kortex (BA 19)	L	-28	-78	-7	806	-4.4844
med. präfrontaler Kortex (BA 8/32)	R	18	28	29	570	-4.3670
med. okzipitaler Kortex (BA 18)	L	-22	-80	22	306	-4.5952
lat. präfrontaler Kortex (BA 45)	R	52	22	16	302	-4.0662
primär motorischer Kortex (BA 4)	R	52	-13	40	285	-3.9313
orbitaler präfrontaler Kortex (BA 11)	R	17	20	-21	282	-4.2736
med. präfrontaler Kortex (BA 32)	R	3	-1	47	272	-4.1699
lat. okzipitaler Kortex (BA 19)	R	34	-80	-6	262	-4.7560
lat. präfrontaler Kortex (BA 8/9)	R	42	17	37	220	-4.6056
ON-OFF-Analyse, rechtes Zerebellum						
lat. okzipitaler Kortex (BA 18)	L	-27	-86	-12	1252	4.8013
inf. temporaler Kortex (BA 20/21)	L	-56	-13	-18	782	4.1358
lat. präfrontaler Kortex (BA 9)	L	-25	52	16	613	4.3788
orbitaler präfrontaler Kortex (BA 11)	L	-2	29	-24	194	3.9456
med. parietaler Kortex (BA 7/31)	L	-17	-52	44	160	3.5918
med. okzipitaler Kortex (BA 18)	L	-13	-90	15	150	3.6182
Putamen	L	-30	-20	6	112	3.3541
lat. prämotorischer Kortex (BA 6)	L	-40	1	63	1051	-5.7785
lat. präfrontaler Kortex (BA 45)	L	-35	36	6	786	-4.4897
lat. präfrontaler Kortex (BA 8)	R	34	29	54	227	-3.7819
Insula	L	-26	5	13	192	-3.7396
orbitaler präfrontaler Kortex (BA 11)	L	-28	32	-25	162	-3.8189
lat. prämotorischer Kortex (BA 6)	R	42	5	60	148	-3.4861
lat. okzipitaler Kortex (BA 18/19)	R	17	-90	34	145	-3.7713
Thalamus	L	-2	-3	1	138	-3.7819
med. prämotorischer Kortex (BA 6)	B	0	-22	68	133	-3.5918
med. temporaler Kortex (BA 27/28)	L	-19	-26	-7	128	-3.4861
med. präfrontaler Kortex (BA 9)	B	-3	48	18	104	-3.8717
lat. parietaler Kortex (BA 40)	L	-53	-40	49	100	-3.4597

Tabelle 2: Ergebnisse der ON-OFF-Analyse in der Patientengruppe. Anatomische Zuordnungen wurden anhand der Überlagerung der SVCA-Ergebnisse auf das gemittelte strukturelle Bild der Patienten gewählt. Die nur orientierend zu verstehende Angabe von Brodmann-Arealen (Brodmann 1909) basiert auf dem Vergleich mit dem Atlas von Talairach & Tournoux (1988). Für jeden aufgeführten Cluster ist die Hemisphäre (links=L, rechts=R oder bilateral=B), die Talairach-Koordinaten (x, y, z) des Voxels mit dem maximalen t-Wert (Tmax) sowie die Anzahl der enthaltenen Voxel mit einer Signifikanz von $p < 0{,}005$ (k) angegeben. Die Cluster sind nach dem Vorzeichen des t-Werts und der Anzahl der enthaltenen Voxel sortiert.

Demgegenüber fanden sich Cluster mit signifikanten rZFK-Änderungen im primären somatosensorischen Kortex sowie in lateralen okzipitalen, medialen temporalen, präfrontalen und medialen parietalen Regionen und dem anterioren zingulären Kortex und zeigten überwiegend eine Zunahme der rZFK (8/14 Regionen).

Es bleibt festzuhalten, dass sich auch für die T2-T1-Analyse ZFK-Änderungen im präfrontalen Kortex zeigten, diese Veränderungen aber deutlich schwächer ausgeprägt waren und ein anderes topografisches Muster zeigten als die präfrontalen Cluster der ON-OFF-Analyse. In den Thalami wurden in der T2-T1-Analyse weder signifikante lZFK- noch rZFK-Änderungen gefunden.

"double subtraction": (ON-OFF) – (T2-T1)

Wie im Methodenteil erläutert basiert diese Analyse auf der Annahme, dass die neurophysiologischen Reaktionen auf die Wiederholung des Experiments (z. B. die generelle Adaptation an die experimentelle Situation) bei schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden gleichartig sind. Unter dieser Annahme lassen sich dann über eine Subtraktion des Unterschieds zwischen 1. und 2. Messung in der Kontrollgruppe vom Unterschied zwischen 1. Messung (ohne Medikation) und 2. Messung (nach dreiwöchiger Medikation) in der Patientengruppe diejenigen Hirnregionen ermitteln, in denen ZFK-Änderungen bei den Patienten allein durch Olanzapin, und nicht durch die Wiederholung des Experiments, hervorgerufen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Wiederum fand sich ein großer Anteil der identifizierten Cluster im präfrontalen Kortex: von 8/14 präfrontalen Regionen mit signifikanten lZFK-Änderungen waren zwei orbito-medial lokalisiert und zeigten einen Olanzapin-bedingten Anstieg der lZFK, während die sechs lateralen präfrontalen Cluster überwiegend einen lZFK-Abfall zeigten. Im Falle des rechten Zerebellums waren 7/14 signifikante rZFK-Veränderungen präfrontalen Ursprungs (siehe Abb. 14), davon zeigten fünf eine Olanzapin-abhängige Verringerung der rZFK. Die Kopplung des rechten wie linken Zerebellums mit dem jeweils kontralateralen medialen Thalamus nahm unter Olanzapin signifikant ab. Die Lokalisation dieser thalamischen Cluster war sehr ähnlich zu denen der ON-OFF-Analyse (vgl. Tabellen 2 und 3 sowie Abbildungen 12 und 13). Im Gegensatz dazu fanden sich in denT2-T1-Analysen keine signifikanten Änderungen der funktionellen Konnektivität zwischen Zerebellum und Thalamus (siehe oben). Kortikale Regionen außerhalb des präfrontalen Kortex, die in dieser Analyse bedeutsame rZFK- wie auch lZFK-Änderungen zeigten, umfassten Areale im superioren temporalen, parietalen, okzipitalen und insulären Kortex. Hingegen fanden sich keine

signifikanten Änderungen zerebellärer Konnektivität in motorischen Arealen (siehe Tabelle 3).

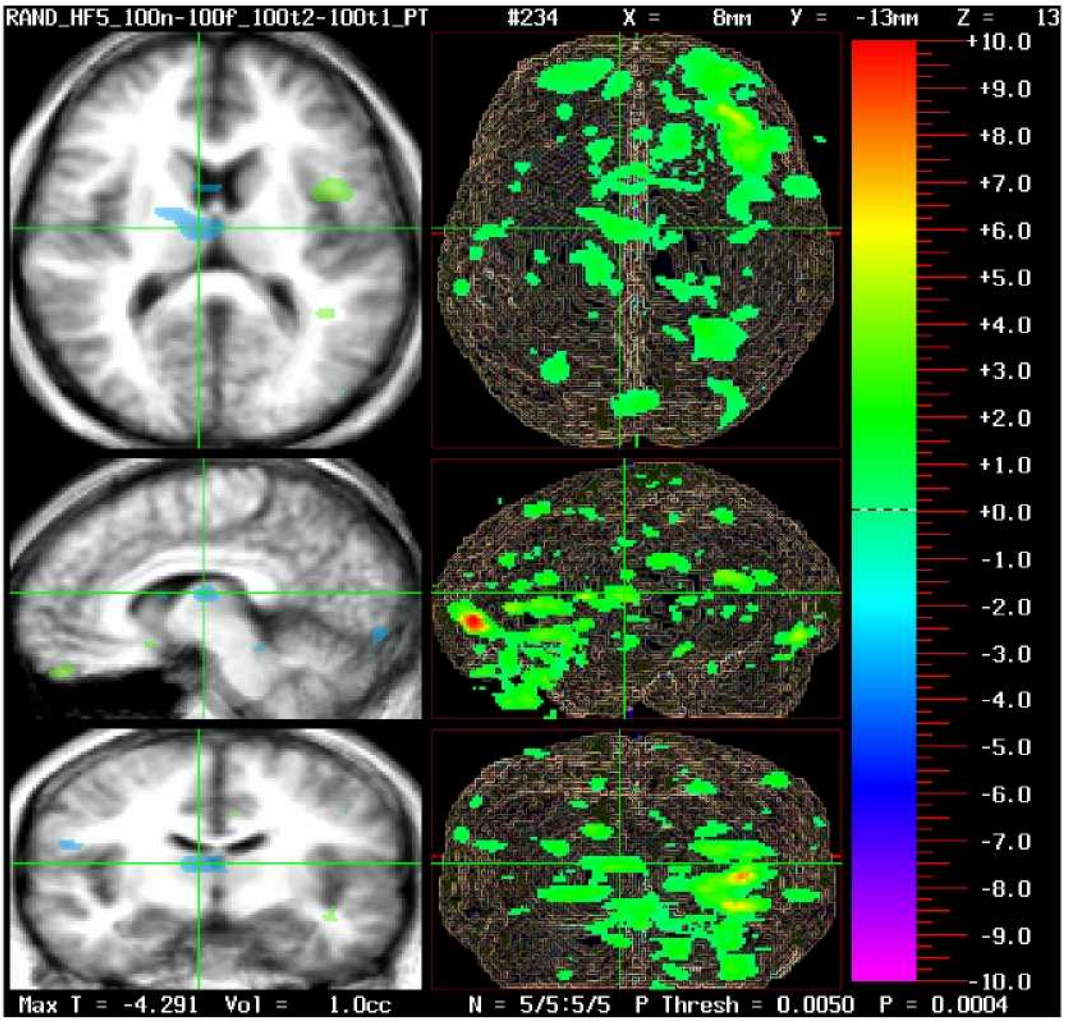


Abb. 13: Ergebnisse der DS-Analyse für das linke Zerebellum, projiziert auf das gemittelte strukturelle T1-Bild aller Probanden. Das Fadenkreuz zeigt einen Cluster mit 487 signifikanten Voxeln im rechten mediodorsalen Thalamus. Sonstige Konventionen entsprechen denen von Abb. 12.

Direkter Gruppenvergleich (ON-T2, OFF-T1): Anzeichen für eine ZFK-Normalisierung durch Olanzapin?

Ein anonymer Begutachter des Artikels (Stephan et al. 2001a), in dem die Ergebnisse dieser Studie publiziert wurden, regte an, über einen direkten Vergleich der beiden Gruppen zu den entsprechenden Zeitpunkten die Frage zu klären, ob Olanzapin eine "Normalisierung" zerebellärer funktioneller Konnektivität bewirkt. Die von ihm vorgeschlagene und hier verwendete operationalisierte Definition von "Normalisierung" durch Olanzapin lautet, dass die ZFK-Unterschiede, gemessen an der Gesamtanzahl signifikanter Voxel, zwischen den beiden Gruppen zum Zeitpunkt des ersten Scans (OFF-T1) größer als zum Zeitpunkt des zweiten Scans (ON-T2) sein sollten. Da für diese Analyse das totale Ausmaß der ZFK-

Unterschiede wichtiger ist als ihre topographische Lokalisation, wird hier auf eine detaillierte Auflistung der resultierenden Cluster verzichtet. Es muss zuletzt auch darauf hingewiesen werden, dass diese Form der Analyse nur unter der gleichen Annahme zulässig ist, wie sie für die DS-Analyse gemacht wurde, d.h. dass die neurophysiologischen Reaktionen auf die Wiederholung des Experiments bei schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden gleichartig sind.

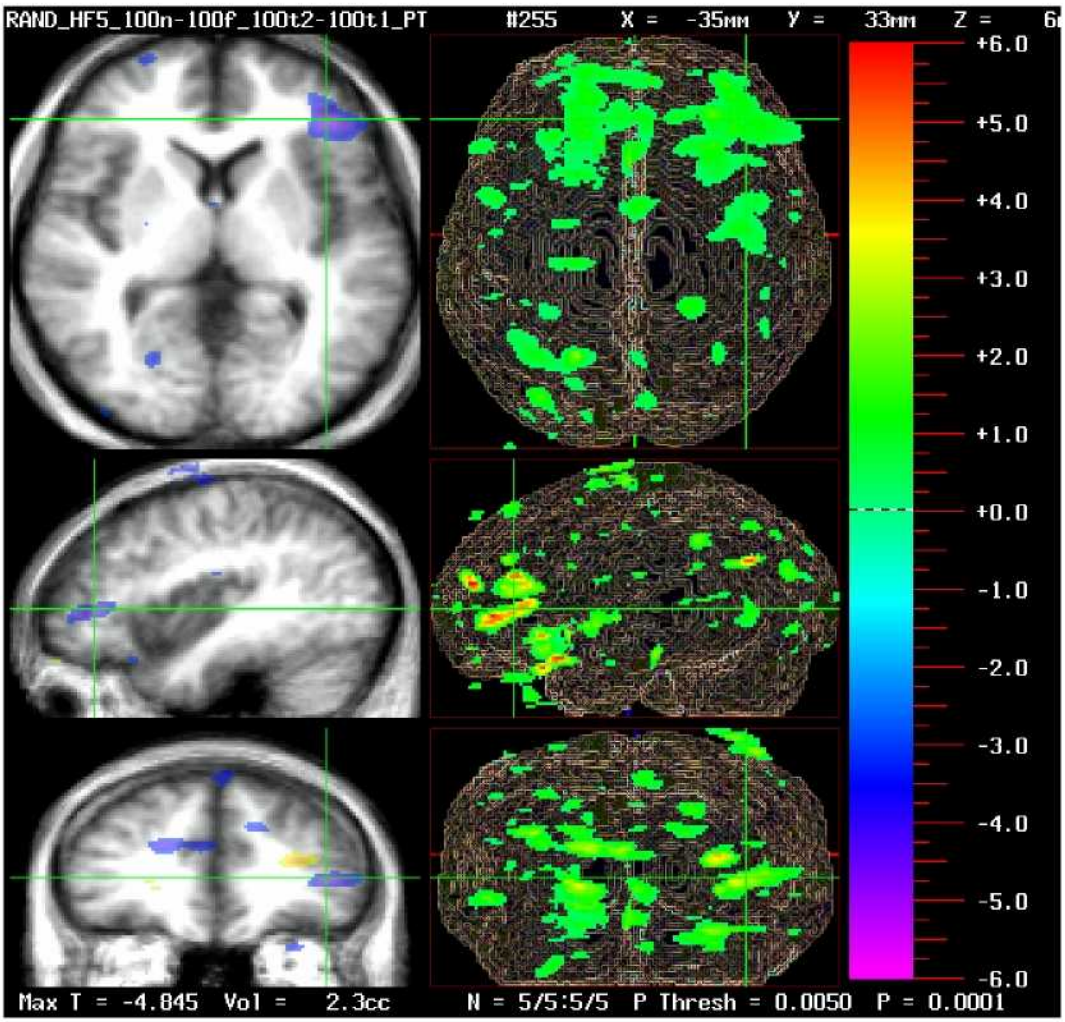


Abb. 14: Ergebnisse der DS-Analyse für das rechte Zerebellum, projiziert auf das gemittelte strukturelle T1-Bild aller Probanden. Das Fadenkreuz zeigt einen präfrontalen Cluster mit 1.054 signifikanten Voxeln im linken lateralen präfrontalen Kortex. Sonstige Konventionen entsprechen denen von Abb. 12.

Für das rechte Zerebellum fand sich eine "Normalisierung" im obigen Sinne: die Unterschiede in den rZFK-Mustern der Patienten nach dreiwöchiger Medikation und der Kontrollprobanden bei ihrem zweiten Scan (ON-T2-Subtraktion) waren deutlich geringer als die Differenzen zwischen den medikationsfreien Patienten und den Kontrollprobanden beim ersten Scan (OFF-T1-Subtraktion). Während in der OFF-T1-Analyse 25 Regionen mit insgesamt 12.027

Anatomische Lokalisation	*Hemisphäre*	*x*	*y*	*z*	*k*	*Tmax*
DS-Analyse, linkes Zerebellum						
lat. präfrontaler Kortex (BA 45)	L	-30	34	7	878	4,667
Claustrum / Insula	L	-32	-4	7	308	3,921
med. präfrontaler Kortex (BA 25)	B	0	11	-12	153	5,018
orbitaler präfrontaler Kortex (BA 11)	R	7	48	-22	132	4,356
lat. präfrontaler Kortex (BA 45/46)	L	-21	37	28	111	3,733
lat. präfrontaler Kortex (BA 10)	L	-23	49	1	2719	-5,073
lat. präfrontaler Kortex (BA 10)	R	24	52	0	609	-4,425
Thalamus	R	8	-13	13	487	-4,291
med. okzipitaler Kortex (BA 18)	R	2	-86	-8	368	-4,207
lat. präfrontaler Kortex (BA 45)	L	-36	19	20	194	-4,16
ventraler okzipitaler Kortex (BA 18)	L	-31	-85	-6	175	-3,454
sup. temporal cortex (BA 22)	L	-52	5	0	168	-3,849
lat. parietaler Kortex (BA 7)	L	-20	-55	47	122	-3,965
lat. präfrontaler Kortex (BA 46)	L	- 35	32	16	105	-3,95
DS-Analyse, rechtes Zerebellum						
med. präfrontaler Kortex (BA 10/32)	R	19	40	0	491	4,151
lat. präfrontaler Kortex (BA 45/46)	L	-25	32	13	478	4,491
lat. parietaler Kortex (BA 39)	R	37	-66	28	219	4,248
med. okzipitaler Kortex (BA 17)	R	21	-66	28	164	4,005
sup. temporaler Kortex (BA 22)	R	50	2	-3	132	3,941
lat. präfrontaler Kortex (BA 45/47)	L	-35	33	6	1054	-4,845
med. präfrontaler Kortex (BA 32/24)	R	20	32	20	527	-4,341
lat. präfrontaler Kortex (BA 9/10)	R	18	53	20	384	-4,552
med. präfrontaler Kortex (BA 11/32)	R	4	21	-12	243	-5,641
lat. okzipitaler Kortex (BA 19)	R	34	-82	23	200	-3,958
Thalamus	L	0	-4	1	160	-4,005
lat. präfrontaler Kortex (BA 9)	L	-11	34	29	130	-3,551
med. temporaler Kortex (BA 28/35)	R	21	-26	-16	116	-3,419
med. okzipitaler Kortex (BA 17)	R	23	-68	4	106	-3,651

Tabelle 3: Ergebnisse der DS-Analyse. Die Angaben erfolgen entsprechend den Konventionen von Tabelle 2.

signifikanten Voxeln gefunden wurden, so reduzierten sich diese Zahlen auf 18 identifizierte Regionen mit insgesamt 4.732 signifikanten Voxeln in der OFF-T2-Analyse. 12/18 Regionen zeigten bei den medikationsfreien Patienten eine stärker ausgeprägte rZFK als bei den Kontrollprobanden. Auch nach erfolgter Olanzapin-Medikation zeigte die große Mehrheit der identifizierten Cluster bei den Patienten eine signifikant höhere rZFK (21/25 Regionen). Im Einklang mit den Daten der ON-OFF-Analysen fand sich hingegen bei der Untergruppe der präfrontalen Regionen ein relativer Abfall der rZFK unter dem Einfluss von Olanzapin: 9/11 der präfrontalen Cluster zeigten in der OFF-T1-Subtraktion eine höhere rZFK bei den medikationslosen Patienten, während 5/6 der identifizierten präfrontalen Areale eine niedrigere rZFK bei den medizierten Patienten in der ON-T2-Analyse aufwiesen.

Im Gegensatz zum rechtem Zerebellum fand sich für das linke Zerebellum eine zum obigen Normalisierungsbegriff umgekehrte Konstellation: die Differenz zwischen den lZFK-Mustern der Patienten und der Kontrollprobanden nahm nach dreiwöchiger Medikation nicht ab, sondern erhöhte sich deutlich. Nachdem in der OFF-T1-Analyse 9 Regionen mit insgesamt 1.870 signifikanten Voxeln identifiziert wurden, stieg diese Zahl auf 29 Regionen mit insgesamt 13.529 signifikanten Voxeln in der OFF-T2-Analyse. Sowohl vor als auch nach der Medikation zeigte die Mehrzahl aller identifizierten Cluster bei den Patienten eine geringere lZFK als bei den Kontrollprobanden (OFF-T1: 6/9 Regionen; ON-T2: 19/29 Regionen). Auch für die Subgruppe der präfrontalen Areale traf dieser Befund zu (OFF-T1: 3/4 Regionen; ON-T2: 7/10 Regionen mit geringerer lZFK bei den Patienten). Abschließend bleibt zu berichten, dass sich in der ON-T2-Analyse des linken Zerebellums auch ein großer Teil des rechten mediodorsalen Nukleus des Thalamus fand, in dem die medizierten Patienten eine signifikant geringere lZFK als die Kontrollprobanden besaßen. Auffällig war hierbei, dass die Koordinaten dieses Clusters (der t_{max}-Wert fand sich bei den Talairach-Koordinaten [6, -14, 10]) praktisch identisch zu den Koordinaten der von den ON-OFF- und DS-Analysen gefundenen thalamischen Cluster waren (vgl. Tabellen 2 und 3).

4.4 Diskussion

4.4.1 Zusammenfassung der Befunde

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie lassen sich, kurz zusammengefasst, wie folgt darstellen:

1. Alle Analysen zeigten, dass Olanzapin zu deutlichen und weit verteilten Änderungen der zerebellären funktionellen Konnektivität (ZFK) führte. Ein Schwerpunkt der ZFK-Änderungen lag dabei auf dem präfrontalen Kortex sowie dem mediodorsalen Thalamus.
2. Signifikante ZFK-Änderungen in motorischen Regionen fanden sich sowohl innerhalb der Patientengruppe nach dreiwöchiger Olanzapin-Medikation als auch in der medikationslosen Kontrollgruppe. Sie sind damit eher als Ausdruck unspezifischer Wiederholungseffekte denn als medikationsspezifische Effekte zu werten. In der DS-Analyse, in welcher der Wiederholungseffekt berücksichtigt wurde, fanden sich keine signifikanten ZFK-Änderungen in motorischen Regionen.
3. Die Unterschiede zwischen den ZFK-Mustern von Patienten und Kontrollprobanden verringerten sich nach der Gabe von Olanzapin für das rechte Zerebellum, aber vergrößerten sich für das linke Zerebellum.

4.4.2 Vergleich der einzelnen Analysen

In dieser Studie wurden mittels dreier verschiedener Analysen die Veränderungen zerebellärer funktioneller Konnektivität untersucht, die sich bei schizophrenen Patienten nach einer dreiwöchigen Behandlung mit Olanzapin ergaben. Diese drei Analysen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Spezifität und ihrer Annahmen. Es ist daher instruktiv, an dieser Stelle noch einmal ihre Unterschiede und Gemeinsamkeiten herauszustellen.

Die gruppenintrinsischen Analysen (ON-OFF, T2-T1) hatten den großen Vorteil, gänzlich ohne Annahmen auszukommen. Dafür musste eine geringere Spezifität des ON-OFF-Vergleichs in der Patientengruppe in Kauf genommen werden, da hier ein möglicher Effekt der Repetition des Experiments nicht vom Effekt der Medikation getrennt werden kann. In dieser Analyse zeigte das linke Zerebellum ausgeprägte Veränderungen der Kopplung mit vielen präfrontalen Regionen und sowohl mit dem prämotorischen als auch mit dem primären motorischen Kortex. Demgegenüber zeigte das rechte Zerebellum eine geringere Dominanz der Kopplungsveränderungen mit dem präfrontalen Kortex, und signifikante rZFK-

Änderungen fanden sich nur im prämotorischen, nicht aber im primären motorischen Kortex (Tabelle 2). Starke Kopplungsveränderungen mit dem kontralateralen Thalamus fanden sich für beide zerebellären Hemisphären. Wenngleich sich die ZFK-Änderungen innerhalb der Kontrollgruppe weitaus diffuser und von wesentlich geringerer Ausprägung als in der Patientengruppe darstellten, so waren sie doch größer als erwartet. Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen: entweder war der Effekt der Gewöhnung an die (sehr einfache) Aufgabe und der Adaptation an die Scanner-Umgebung größer als erwartet, oder die Variabilität der Messungen in der Kontrollgruppe war zufällig besonders groß. Der letzte Punkt leitet sich von der Untersuchung von McGonigle et al. (2000) ab, in der für drei verschiedene Paradigma die Messvariabilität über jeweils 33 Experimente, durchgeführt am selben Probanden, bestimmt wurde. Diese Studie wies nach, dass trotz streng kontrollierter Bedingungen selbst für eine einfache, zur hier benutzten Aufgabe sehr ähnliche, Fingertapping-Aufgabe die Varianz zwischen zwei Messungen des gleichen Probanden verblüffend groß sein kann (vgl. Abb. 1 in McGonigle et al. 2000). Diese nicht kontrollierbare Varianz, für die Scanner-bedingte, physiologische (z. B. hormonelle oder zirkumdiane Veränderungen) und psychologische (z.B. motivationale Fluktuationen) Quellen postuliert werden, ist eine enorme Herausforderung für longitudinale Studien, insbesondere für einzelne Probanden. Während erwartet werden darf, dass sich diese Varianz in größeren Gruppenstudien "herausmittelt", sind Studien mit nur wenigen Probanden anfälliger für dieses Problem (McGonigle et al. 2000), und es ist möglich, dass angesichts der relativ kleinen Gruppengrößen von jeweils fünf analysierbaren Probanden auch die hier vorgestellte Studie davon betroffen war.

Im Gegensatz zur ON-OFF-Analyse versuchte die DS-Analyse, den Einfluss der Experimentwiederholung vom medikamentösen Effekt zu trennen, musste dafür aber die Annahme machen, dass die unspezifischen Adaptationsprozesse bei der Wiederholung des Experiments zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden gleich waren. Über eine Subtraktion der gruppenspezifischen Differenzen (d. h. [ON-OFF]-[T2-T1]) ermittelte sie diejenigen Hirnregionen, in denen Olanzapin bei schizophrenen Patienten wiederholungsunabhängige ZFK-Änderungen hervorrief. Für rechtes wie linkes Zerebellum zeigte dabei sich gleichermaßen, dass (i) der Großteil der ZFK-Änderungen im präfrontalen Kortex gefunden wurde, (ii) der jeweils kontralaterale mediale Thalamus eine deutliche ZFK-Abnahme aufwies, und (iii) keine signifikanten ZFK-Veränderungen in motorischen Arealen gefunden wurden (siehe Tabelle 3 sowie Abbildungen 13 und 14).

Schließlich wurden, unter Beibehaltung der gleichen Annahme wie in der DS-Analyse, direkte Gruppenvergleiche (OFF-T1, ON-T2) durchgeführt, um festzustellen, ob die Unterschiede in den ZFK-Mustern von Patienten und Kontrollprobanden durch die Medikation mit Olanzapin im Sinne einer "Normalisierung“ verringert wurden. Diese Hypothese konnte nur für das rechte Zerebellum bestätigt werden, während die ZFK-Unterschiede für das linke Zerebellum unter Olanzapin sogar deutlich anstiegen.

Jede dieser drei Analysen erlaubte eine unterschiedliche Perspektive auf die Daten. Falls man der empirisch bisher nicht untersuchten Annahme der DS-Analyse vertraut, so liefert sie die präziseste Informationen über die Effekte von Olanzapin. Falls man diese Annahme zurückweist, bleiben einem weiterhin die Informationen aus der ON-OFF-Analyse, wenngleich diese unspezifische Wiederholungseffekte nicht ausschließen kann. Unabhängig von der Analyse fanden sich in jedem Fall ausgeprägte ZFK-Änderungen im präfrontalen Kortex, mediodorsalen Thalamus und anderen nicht-motorischen Hirnregionen. Angesichts der Tatsache, dass die Probanden eine einfache motorische Aufgabe durchführten, die keine komplexen kognitiven Prozesse erforderte, ist dieser Befund bemerkenswert.

Zwei spezifische Resultate des Vergleichs der verschiedenen Analysen verdienen besondere Aufmerksamkeit:

1. Für rechtes wie linkes Zerebellum zeigte die ON-OFF-Analyse, dass Olanzapin die ZFK des kontralateralen Thalamus und der meisten präfrontalen Regionen verminderte.
2. Während die ON-OFF-Analyse bedeutsame ZFK-Veränderungen im prämotorischen wie im primären motorischen Kortex fand, blieben diese Regionen in der DS-Analyse unauffällig (vgl. Tabellen 2 und 3). Da sich in der T2-T1-Analyse bei den Kontrollprobanden ähnliche ZFK-Änderungen in motorischen Regionen fanden wie für die Patienten in der ON-OFF-Analyse, liegt der Schluss nahe, dass die Veränderungen funktioneller Konnektivität zwischen dem motorischen Kortex und dem Zerebellum stärker durch die Repetition des Experiments als durch Olanzapin geprägt waren. Andererseits fanden sich in der T2-T1-Analyse der Kontrollprobanden keine thalamischen ZFK-Änderungen, und die in dieser Analyse durchaus vorhandenen präfrontalen ZFK-Änderungen waren von deutlich geringerer Ausprägung und anderer Lokalisation als die präfrontalen ZFK-Veränderungen der ON-OFF- bzw. DS-Analyse. Die Schlussfolgerung aus diesen Vergleichen ist, dass Olanzapin einen stärkeren differentiellen Effekt auf neuronale Aktivität im präfrontalen Kortex und im Thalamus zu besitzen scheint als in motorischen Strukturen. Dieser Befund wäre kompatibel mit den aus klinischer Sicht eher

geringen motorischen Nebenwirkungen von Olanzapin (Breier & Hamilton 1999) sowie mit vorherigen bildgebenden Studien zur Wirkung atypischer Neuroleptika, in denen eine starke Wirkung auf präfrontale Aktivität und eine nur geringe (Braus et al. 1999) bzw. fehlende (Miller et al. 2001) Wirkung auf motorische Hirnstrukturen gefunden wurde. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die unterschiedliche Dichte serotoninerger (5-HT2) und dopaminerger (D2) Rezeptoren im präfrontalen und motorischen Kortex zurückzuführen, zu denen Olanzapin eine sehr hohe Affinität besitzt (Lidow et al. 1991; Pazos et al. 1987).

4.4.3 Relevanz der Befunde für die Hypothese der "cognitive dysmetria"

Die Ergebnisse dieser Studie, dass Olanzapin selbst bei einer einfachen motorischen Aufgabe die Kopplung zwischen dem Zerebellum und dem präfrontalen Kortex bzw. Thalamus stärker beeinflusst als zwischen dem Zerebellum und dem motorischen Kortex, ist von Relevanz für die Hypothese der „cognitive dysmetria" von Nancy Andreasen (Andreasen 1997a, 1997b; Andreasen et al. 1996, 1999). Diese Theorie postuliert, dass Schizophrenie durch eine Störung der Konnektivität in einem zerebello-thalamo-präfrontalen Schaltkreis hervorgerufen wird, der für die grundsätzliche zeitliche Koordination kognitiver Prozesse verantwortlich gemacht wird („cortical-cerebellar-thalamic-cortical circuit" oder „CCTCC").

Wenngleich die funktionelle Festlegung dieses Systems bisher empirisch nicht gesichert ist, gibt es eine Fülle experimenteller Daten, die auf die prominente Rolle des Zerebellums, des Thalamus und des präfrontalen Kortex in der Pathophysiologie der Schizophrenie hinweisen (siehe Harrison 1999 für eine aktuelle neuropathologische Übersichtsarbeit), und die hier kurz für den Thalamus und das Zerebellum zusammengefasst werden sollen.

Thalamus: Mehrere strukturelle MRT-Studien haben eine Abnahme der grauen Substanz im Thalamus bei schizophrenen Patienten berichtet (Andreasen et al. 1994; Buchsbaum et al. 1996; Gaser et al. 1999; Seidman et al. 1999; siehe aber auch Corey-Bloom et al. 1995; Portas et al. 1998; Arciniegas et al. 1999). Neuropathologische Studien zeigten, dass ein deutlicher Verlust an Neuronen im mediodorsalen und anteroventralen Thalamus dieser Volumenabnahme zugrundeliegt (Danos et al. 1998, 2002; Pakkenberg 1990; Popken et al. 2000; Young et al. 2000). Bemerkenswert dabei ist, dass sich die neuronale Dichte im Vergleich zu Kontrollpersonen nicht ändert und kein Anstieg der Zahl der Gliazellen zu beobachten ist (Pakkenberg 1990; Young et al. 2000). Ein neurodegenerativer Prozess mit einer nachfolgenden reaktiven Gliose scheint damit unwahrscheinlich. Vielmehr stützen diese Befunde die entwicklungsgeschichtliche Hypothese, insbesondere da bisher kein

Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der Verringerung der Neuronenzahl zu finden war (Danos et al. 1998, 2002). Während die meisten dieser Studien nicht zwischen verschiedenen Neuronenpopulationen unterschieden, wurde in einer immunhistochemischen Arbeit nachgewiesen, dass sich im anteroventralen Thalamus dieser Neuronenverlust auf Parvalbumin-positive thalamo-kortikale Projektionsneurone konzentrierte (Danos et al. 1998). Desweiteren konnten Popken et al. (2000) zeigen, dass der Neuronenverlust im mediodorsalen Nukleus sich auf den kleinzelligen (MDpc) und den dichtzelligen (MDdc) Unterkern beschränkte, während der großzellige Unterkern (MDmc) keine signifikante Abnahme zeigte. Schliesslich wurde der Thalamus auch in einer Reihe funktioneller Studien als schizophrenie-relevante Struktur identifiziert (Andreasen et al. 1996,1997c; Crespo-Facorro et al. 1999).

Zerebellum: Mehrere morphometrische Studien (post mortem und in vivo per strukturellem MRT) berichteten strukturelle Veränderungen des Zerebellums, insbesondere eine Abnahme des Volumens des Vermis bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen (Jacobsen et al. 1999; Nopoulos et al. 1999; Weinberger et al. 1980). Funktionelle bildgebende Studien haben nicht nur die Beteiligung des Zerebellums an verschiedenen kognitiven Prozessen unter physiologischen Bedingungen gezeigt (Allen et al. 1997; Desmond et al. 1998; Kim et al. 1994), sondern auch Unterschiede zerebellärer Aktivität zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen (Andreasen et al. 1996, 1997c; Wiser et al. 1998; Crespo-Facorro et al. 1999).

Neben empirischen Belegen für die Beteiligung des präfrontalen Kortex, des Thalamus und des Zerebellums an der Pathogenese der Schizophrenie benötigt die Theorie des CCTCC eine plausible Grundlage anatomischer Konnektivität. Schon seit langem bekannt ist die Tatsache, dass der präfrontale Kortex über starke Faserverbindungen mit dem mediodorsalen Thalamus verbunden ist. Tatsächlich beruht sogar die klassische speziesübergreifende Definition des präfrontalen Kortex auf diesen Verbindungen: nach Rose & Woolsey (1948) besteht der präfrontale Kortex aus allen granulären Regionen des Frontallappens, die Faserverbindungen vom mediodorsalen Thalamus erhalten (siehe auch Preuss 1995 für Kritik an dieser Definition). Moderne Tracerstudien haben wiederholt die starken Verbindungen zwischen diesen beiden Regionen bestätigt (z. B. Goldman-Rakic & Porino 1985; Bargas et al. 1991). Mit Hilfe von transsynaptischen Tracing-Techniken auf der Basis von Herpes-Viren zeigten Middleton & Strick (1994, 2001), dass dieselben thalamischen Neurone, die vom mediodorsalen Nukleus zum präfrontalen Kortex projizieren, durch Axone des Nucleus dentatus des Kleinhirns erreicht werden. Damit existiert in der Tat eine anatomische

Infrastruktur für die Einbindung von präfrontalem Kortex, Thalamus und Zerebellum in ein zusammenhängendes System.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es also durchaus viele empirische Daten gibt, die dem Konzept der "cognitive dysmetria“ und des CCTCC eine prinzipielle Plausibilität verleihen. Gleichermaßen muss allerdings daraufhingewiesen werden, dass diese Theorie in ihrer momentanen Formulierung noch zu vage gehalten ist. Die bisher im Kontext dieses Konzepts durchgeführten funktionellen Studien gebrauchen sehr unterschiedliche kognitive Paradigma (vgl. Andreasen et al. 1996; Wiser et al. 1998; Crespo-Facorro et al. 1999), und es ist auf dem Boden der momentanen Definition des "cognitive dysmetria“-Konzepts nicht klar, welche Befunde in Aktivierungsstudien zu einer Ablehnung der CCTCC-Hypothese führen würden. Erfolgsversprechender scheinen Studien, in denen die funktionellen Interaktionen zwischen präfrontalem Kortex, Thalamus und Zerebellum direkt untersucht werden. Es erscheint plausibel, zu postulieren, dass, sobald die funktionelle Kopplung zwischen zwei dieser Regionen bei schizophrenen Patienten anders verläuft als bei Kontrollpersonen, es sich um zwei anders geartete funktionelle Systeme handelt.

Die hier vorgestellte Studie unternahm einen ersten Schritt in diese Richtung, indem untersucht wurde, mit welchen Hirnregionen sich die funktionelle Konnektivität des Zerebellums unter Einfluss des atypischen Neuroleptikums Olanzapin änderte. Die Untersuchung der CCTCC-Hypothese erfolgte unter der Annahme, dass Olanzapin vorrangig jene neuronalen Systeme beeinflusst, aus deren Dysfunktion Schizophrenie resultiert. Es wäre zu einer Ablehnung der CCTCC-Hypothese gekommen, falls Olanzapin entweder (a) keine signifikante Veränderung der funktionellen Kopplung des Zerebellums mit dem Thalamus und mit dem präfrontalen Kortex bewirkt oder aber (b) Veränderungen vergleichbaren oder größeren Ausmaßes sich gleichzeitig in anderen Hirnregionen gezeigt hätten. Der erste Punkt (a) trat nicht ein. Der zweite Punkt (b) blieb unscharf definiert, da sich kein plausibel begründbarer Schwellenwert für die notwendige Anzahl und Größe der Regionen mit ZFK-Änderungen definieren lässt. Es fanden sich in diesem Experiment durchaus auch bedeutsame ZFK-Änderungen in anderen Hirnregionen (z. B. dem parietalen und dem temporalen Kortex), die aber ein geringeres Ausmaß verglichen mit den ZFK-Änderungen im Thalamus und vor allem dem präfrontalen Kortex zeigten.

In zukünftigen Untersuchungen der CCTCC-Hypothese könnte dieser Ansatz weiter präzisiert werden, indem kognitive Paradigmen gesucht werden, in denen schizophrene Patienten hochspezifische behaviorale Abweichungen zeigen. Dann könnte gefordert werden, dass

Veränderungen funktioneller Kopplungen, wie sie aus fMRT-Daten bestimmt werden können, auch spezifisch nur in einem hypothetisch dysfunktionalen neuronalen System, wie dem CCTCC, auftreten dürfen.

4.4.4 Andere Studien, die eine Dyskonnektions- oder Netzwerktheorie zur Pathogenese der Schizophrenie vertreten

Eine Reihe von Studien hat in den letzten Jahren Belege für die von der entwicklungsgeschichtlichen Hypothese vorhergesagte Störung der anatomischen und funktionellen Konnektivität des Hirns bei schizophrenen Patienten erbracht. Aufgrund des Fehlens hochauflösender Methoden zur Bestimmung anatomischer Konnektivität in vivo oder post mortem existieren bislang nur wenige und indirekte Daten zu Veränderungen anatomischer Konnektivität bei schizophrenen Patienten. Bullmore et al. (1998) wählten den Ansatz, Abweichungen anatomischer Konnektivitätsmuster indirekt aus den Veränderungen der Korrelationsstruktur regionaler kortikaler Volumina abzuleiten. Dieser Ansatz basierte auf der Annahme, dass während der pränatalen Entwicklungszeit des Kortex die Etablierung synaptischer Verbindungen einen trophischen Effekt ausübt, durch den Regionen mit gegenseitiger Innervation gleichgerichtete Wachstumsmuster erfahren. In ihrer Studie fanden Bullmore et al. (1998) mit Hilfe einer Regressionsanalyse bei schizophrenen Patienten reduzierte Abhängigkeiten zwischen präfrontalen Volumina einerseits und temporalen bzw. hippokampalen Volumina andererseits.

Mit dem Aufkommen diffusionsbasierter Magnetresonanzmethoden (Diffusion Tensor Imaging, DTI), ist es seit kurzem auch möglich, die Struktur und Hauptverlaufsrichtung der Faserbahnen in der weissen Substanz mit Hilfe regionaler Anisotropie-Unterschiede in vivo zu untersuchen. Mehrere Studien haben bereits die Struktur der weissen Substanz in den Hirnen schizophrener Patienten mit der von Kontrollprobanden verglichen. Während zwei Studien keine signifikanten Unterschiede fanden (Foong et al. 2002; Steel et al. 2001), fanden vier andere Studien sowohl globale als auch regionale Anisotropie-Verminderungen der weissen Substanz bei den schizophrenen Patienten (Agartz et al. 2001; Foong et al. 2000; Kubicky et al. 2002; Lim et al. 1999), die insbesondere für das Splenium des Corpus callosum herausstachen (Agartz et al. 2001; Foong et al. 2000). In Einklang mit der Studie von Bullmore et al. (1998) berichteten Kubicky et al. (2002), die mittels DTI die Struktur des Fasciculus uncinatus untersuchten, über eine Veränderung der präfronto-temporalen Konnektivität.

Dieser anatomische Befund ist kompatibel mit den funktionellen Studien von Frith et al. (1995), Friston & Frith (1995) und Fletcher et al. (1996), die bei Schizophrenen jeweils abnormale Korrelationen zwischen präfrontaler und temporaler Aktivität zeigten. Fletcher et al. (1999) wies darüberhinaus mittels fMRT nach, dass bei schizophrenen Patienten eine pathologische Modulation dieser Verbindung durch den anterioren zingulären Kortex erfolgte. Schließlich zeigten Friston et al. (1996) über eine Kombination von Principal Components Analysis (PCA) und Multidimensional Scaling (MDS) in einer methodisch sehr eleganten PET-Studie, dass es bei einer sprachlichen Aufgabe zu starken Unterschieden in der funktionellen Konnektivität präfrontaler und temporaler Areale bei schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen kam. Während Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen präfrontalen und temporalen Arealen bei Schizophrenen also bereits in einer Reihe von Experimenten untersucht wurden, fehlten nach meinem Wissen bislang Studien, welche (i) die funktionelle Konnektivität des Zerebellums oder (ii) die Auswirkungen antipsychotischer Medikamente auf die funktionelle Kopplung zwischen Hirnstrukturen analysierten.

4.4.5 Andere Studien funktioneller Bildgebung zu Effekten atypischer Neuroleptika

Während der Einfluß typischer Neuroleptika wie Haloperidol auf regionalen zerebralen Blutfluss (als indirekten Parameter regionaler neuronaler Aktivität) in einer grossen Anzahl von Studien untersucht wurde (siehe Miller et al. 2001 für Referenzen), existieren bislang recht wenige analoge Studien für die atypischen Antipsychotika. In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse dreier neuerer Studien kurz zusammengefasst werden.

In einer fMRT-Studie verglichen Braus et al. (1999) den Einfluss verschiedener klassischer und atypischer Neuroleptika auf das BOLD-Signal im primären und supplementärmotorischen Kortex schizophrener Patienten, die einen sequentiellen Fingeropponierungstest durchführten. Sie fanden, dass atypische Neuroleptika keinen signifikanten Einfluss auf das BOLD-Signal im primär motorischen Kortex besaßen, während es unter klassischen Neuroleptika zu einem deutlichen Abfall des BOLD-Signal kam. Demgegenüber führten beide Substanzklassen zu ähnlichen BOLD-Verminderungen im supplementär-motorischen Kortex.

Honey et al. (1999) untersuchten den Effekt des klassischen Antipsychotikum Haloperidol im Vergleich zum atypischen Neuroleptikum Risperidon im Kontext einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe. Nach Wechsel der Medikation von Haloperidol zu Risperidon zeigten die Patienten im fMRT einen signifkanten Anstieg des BOLD-Signals in präfrontalen und posterior

parietalen Regionen sowie im supplementär-motorischen Kortex. Die Autoren werteten diesen Befund als Hinweis auf die Normalisierung der dopaminergen Aktivierung des präfrontalen Kortex, als deren klinisches Korrelat sie die unter der Behandlung mit atypischen Neuroleptika typischerweise beobachtete Besserung negativer Symptome (z.B. Apathie, sozialer Rückzug) ansehen.

In einer PET-Studie verglichen Miller et al. (2001), welche Änderungen des zerebralen Blutflusses bei initial unmedizierten schizophrenen Patienten durch Haloperidol bzw. Risperidon in einer Ruhebedingung hervorgerufen wurde. Haloperidol führte gegenüber Risperidon zu einer Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses in präfrontalen Regionen, dem Putamen und dem posterioren zingulären Kortex; umgekehrt kam es unter Risperidon zu einer stärkeren Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses im Zerebellum als unter Haloperidol.

Aufgrund der abweichenden Fragestellungen und Designs dieser drei Studien ist ein Vergleich mit den in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnissen nur indirekt möglich. Am ehesten vergleichbar ist die Studie von Braus et al. (1999), in der ein ähnliches Paradigma (sequentielles Fingertapping) verwendet wurde. Ihr Befund eines fehlenden signifikanten Einflusses von atypischen Neuroleptika auf das BOLD-Signal im primär motorischen Kortex ist kompatibel zu den im Abschnitt 4.3.3 vorgestellten Daten. Ein Vergleich mit Honey et al. (1999) und Miller et al. (2001) lässt sich nur insoweit herstellen, als dass diese Studien den präfrontalen Kortex bzw. das Zerebellum als – im Kontext ihrer jeweiligen Fragestellung – relevante Strukturen hervorheben, in denen sich die Effekte von klassischen und atypischen Neuroleptika auf den regionalen zerebralen Blutfluss signifikant unterscheiden.

4.4.6 Kritische Bewertung der Studie

Diese Studie ist nach meinem Wissen die erste, in der die Effekte atypischer Neuroleptika auf funktionelle Interaktionen zwischen distinkten Hirnregionen in schizophrenen Patienten untersucht wurden. Sie zeigt, dass bei einer einfachen motorischen Aufgabe, dem selbstgesteuertem Fingertapping, der präfrontale Kortex und der mediodorsale Thalamus starke Änderungen ihrer funktionellen Konnektivität mit dem Zerebellum nach dreiwöchiger Olanzapin-Medikation aufweisen. Während es sich bei dieser Aussage um einen robusten Befund handelt, der über alle verwendeten Analysen konsistent ist, müssen andere Befunde, z. B. das Fehlen einer deutlichen Olanzapin-Wirkung auf die ZFK motorischer Regionen, angesichts methodischer Limitationen der Studie mit mehr Vorsicht aufgenommen werden. Zu diesen methodischen Einschränkungen der Studie gehören die folgenden Punkte:

1. Bedingt durch die Schwierigkeit, Neuroleptika-naive Patienten mit Erstmanifestation ihrer Krankheit bzw. Neuroleptika-entwöhnte Patienten mit erneuten psychotischen Symptomen für fMRT-Untersuchungen gewinnen zu können, ist die Anzahl der Probanden mit sechs Patienten und sechs Kontrollprobanden gering. Aufgrund von Bewegungsartefakten mussten zudem leider je ein Patient und ein Kontrollproband von den Analysen ausgeschlossen werden.

2. Angesichts ethischer Beschränkungen war ein vollständig faktorielles Studiendesign nicht möglich. Um dennoch den Olanzapin-Effekt vom Einfluss der Wiederholung des Experiments trennen zu können, bedurfte es in der DS-Analyse der Annahme, dass die unspezifischen Wiederholungseffekte bei Patienten und Kontrollprobanden gleichartig ausfielen.

3. Zur Analyse der SVCA-Ergebnisse wurde eine Randomisierungsanalyse gemäß dem Verfahren von Arndt et al. (1996) im Rahmen des Softwarepakets BRAINS (Andreasen et al. 1992) angewendet. BRAINS fehlen für die Analyse funktioneller Daten einige wünschenswerte Funktionen, darunter eine formale Methode zur Kontrolle von Typ I-Fehlern bei statistischer Inferenz (wie z. B. die auf der Theorie Gausscher Zufallsfelder basierende Korrekturmethode im Softwarepaket SPM - siehe Worsley & Friston 1996). In der hier präsentierten Studie wurden empirische Korrekturwerte für die Clusterebene verwendet, die von früheren Studien abgeleitet wurden (siehe Abschnitt 4.2.3).

Schließlich soll noch einmal betont werden, dass die Ergebnisse dieser Analysen im spezifischen Kontext der verwendeten Fingertapping-Aufgabe bewertet werden sollten. Mit der Fingertapping-Aufgabe wurde bewusst ein einfaches, experimentell bereits sehr gut untersuchtes Paradigma gewählt, um zu prüfen, ob selbst für eine motorisch bedingte Aktivierung des Zerebellums Olanzapin Änderungen der zerebellären funktionellen Konnektivität mit solchen Hirnstrukturen verursacht, die primär nicht in motorische Funktionen eingebunden sind, aber in der CCTCC-Hypothese zur Pathophysiologie der Schizophrenie eine zentrale Rolle spielen. Allgemeine Aussagen über die Wirkung von Olanzapin auf die kontextinvariante funktionelle Konnektivität des Zerebellums lassen sich hingegen nicht mit letzter Sicherheit aus den hier vorgestellten Daten ableiten.

5. Kombination von Analysen kontextabhängiger und kontextinvarianter funktioneller Konnektivität

Die beiden, in der vorgelegten Dissertation enthaltenen Studien untersuchten Kontext-Abhängigkeit und Kontext-Invarianz als komplementäre Aspekte funktioneller Konnektivität anhand zweier unabhängiger Fragestellungen. Während in der einen Studie grundlegende, kontextinvariante Prinzipien der funktionellen Konnektivität des Makakenhirns untersucht wurden, widmete sich die zweite Studie dem Einfluss des atypischen Neuroleptikums Olanzapin auf die funktionelle Konnektivität des Zerebellums im spezifischen Kontext einer motorischen Fingertapping-Aufgabe. Die kritische Bewertung und Gegenüberstellung beider Studien in dieser Dissertation demonstriert, dass jeder der beiden Aspekte wertvolle Informationen über die Eigenschaften des jeweils untersuchten neuronalen Systems liefert, aber jeweils auch bestimmte Fragen nicht beantworten kann. Es bleibt damit zu beantworten, auf welche Art die Analysen kontextabhängiger und kontextinvarianter funktioneller Konnektivität sinnvoll kombiniert werden können.

Sehr vielversprechend scheint eine Kombination der Analysen kontextabhängiger und kontextinvarianter funktioneller Konnektivität insbesondere dann zu sein, wenn das Ausmaß bzw. die räumliche Verteilung funktioneller Konnektivität zwischen zwei verschiedenen Probandengruppen (z. B. Patienten und Kontrollprobanden) untersucht werden soll. Nehmen wir als Beispiel eine Studie, bei der die funktionelle Konnektivität zweier Regionen A und B zwischen einer Gruppe von Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden soll. Zeigt sich zwischen diesen beiden Gruppen für die durchgeführte Aufgabe ein Unterschied in der kontextabhängigen funktionellen Konnektivität, bleibt ihre Kausalität unklar. Eine Interpretationsmöglichkeit ist, dass der beobachtete Unterschied tatsächlich kontextabhängig ist, also die anatomischen und neurophysiologische Bedingungen zwischen den Gruppen zwar vergleichbar sind, aber die Modulation der Verbindung A→B durch die ausgeführte Aufgabe in beiden Gruppen unterschiedlich ist. Demgegenüber besteht eine zweite, gleichermaßen valide Interpretationsmöglichkeit darin, dass die andersartige funktionelle Konnektivität allein schon durch Unterschiede basaler anatomischer oder neurophysiologischer Parameter (z. B. Ausprägung von Faserbahnen, Konformationsunterschiede von Transmitterrezeptoren bei der synaptischen Übertragung) begründet wird, also die beobachteten Veränderungen der kontextabhängigen funktionellen Konnektivität durch die zwischen den Gruppen unterschiedliche kontextinvariante funktionelle Konnektivität bedingt sind. Diese Unklarheit kann nicht nur veringert werden,

wenn beide Analysen parallel durchgeführt werden, sondern ein solcher Vergleich kann sogar bewußt als 2x2-faktorielles Design geplant werden, bei dem „Gruppe“ und „Aufgabe“ (Task vs. Ruhezustand) die beiden Faktoren darstellen und funktionelle Konnektivität die abhängige Variable ist. Damit könnten gezielt diejenigen Hirngebiete gesucht werden, in denen die funktionelle Konnektivität zwischen den Gruppen für beide Aufgaben signifikant und gleichgerichtet verändert ist (Haupteffekt von „Gruppe“), die funktionelle Konnektivität zwischen den Aufgaben für beide Gruppen signifikant und gleichgerichtet verändert ist (Haupteffekt von „Aufgabe“), oder eine „Gruppe x Aufgabe“-Interaktion besteht.

Eine andere interessante Möglichkeit, der Kombination von Analysen kontextabhängiger und kontextinvarianter funktioneller Konnektivität einen formalen mathematischen Rahmen zu geben, könnte darin bestehen, die kontextinvariante funktionelle Konnektivität im Rahmen eines hierarchischen, Bayes-basierten Modells direkt in die Bestimmung der kontextabhängigen funktionellen Konnektivität als Prior einfließen zu lassen. Diese Form der hierarchischer Analyse ist in der neurofunktionellen Bildgebung noch nicht Standard, ein kürzlich erschienener Artikel deutete aber bereits an, wie solche hierarchischen Analysen generell aussehen könnten (Friston et al. 2002).

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit, die über die funktionelle Konnektivität an sich hinausgeht, besteht schliesslich in der Nutzung kontextinvarianter funktioneller Konnektivitätsdaten für die Modellbildung bei Analysen effektiver Konnektivität. Wie im Abschnitt 2.1.2 beschrieben, setzen diese Analysen auf einem expliziten Modell des zu untersuchenden Systems auf. Bei der Erstellung dieses Modells ergibt sich häufig die Frage, ob auch polysynaptische Verbindungen neben monosynaptischen Verbindungen modelliert werden sollten (siehe z.B. die Diskussion in Horwitz et al. 2000). Eine Entscheidung für die Aufnahme polysynaptischer Verbindungen in das Modell könnte zusätzlich gestützt werden durch Analysen kontextinvarianter funktioneller Konnektivität , die zeigen, dass zwischen den betrachteten zwei Regionen eine starke, vom Kontext unabhängige funktionelle Kopplung besteht. Ein weitergehender, aber noch zu prüfender, Ansatz bestünde im kompletten Ersatz anatomischer Konnektivität durch kontextinvariante funktionelle Konnektivität für die Modellbildung. Dies könnte einerseits zu einer präziseren Selektion der für das Modell relevanten Verbindungen führen, könnte andererseits aber auch, da so Verbindungen zwischen Arealen mit hoher Kovarianz ins Modell aufgenommen werden, zu ungünstigen Deckeneffekten führen.

6. Zusammenfassung der Arbeit

In den Neurowissenschaften gewinnen systemtheoretische Fragestellungen zunehmend größere Bedeutung: an Stelle früherer Bemühungen, distinkten Hirnregionen kognitive Funktionen im Sinne einer starren funktionellen Spezialisierung zuzuschreiben, tritt zunehmend die Charakterisierung von Ensembles von Hirnstrukturen, deren Interaktionen komplexe, kontextabhängige kognitive Operationen hervorbringen. Die erfolgreiche Untersuchung dieser Interaktionen hängt dabei wesentlich von der Berücksichtigung der anatomischen, funktionellen und effektiven Konnektivität zwischen den beteiligten Elementen ab. In der hier vorgelegten Arbeit werden zwei komplementäre Aspekte der funktionellen Konnektivität – Kontext-Invarianz und Kontext-Spezifität – im Gehirn des Makaken und Menschen anhand zweier separater Studien untersucht.

In der ersten Studie (Stephan et al. 2000b) wurde mittels dreier unabhängiger Methoden eine Metaanalyse publizierter elektrophysiologischer Daten zur kontextunabhängigen funktionellen Konnektivität des Makakenkortex durchgeführt. Es handelte sich dabei um fast 4.000 einzelne Befunde zu Arealinteraktionen, die mit der Methode der Strychnin-Neuronographie erhoben wurden. Die unabhängigen Analysen erbrachten übereinstimmende Ergebnisse und zeigten, dass

- das Netzwerk funktioneller Interaktionen zwischen kortikalen Arealen klare Small World-Eigenschaften, d. h. eine deutliche Clusterstruktur bei gleichzeitig kurzer mittlerer Pfadlänge, zeigt.
- drei hauptsächliche funktionelle Cluster im Kortex des Makaken zu finden sind: neben einem sensomotorischen und einem visuellen Cluster existierte auch eine stark verbundene Gruppe orbito-temporo-insulärer Areale.
- funktionell plausible Übergänge innerhalb und zwischen den Clustern bestehen, z. B. die Separation visueller Areale in einen dorsalen und einen ventralen Strom.

In einer zweiten Studie (Stephan et al. 2001a) wurde der Effekt des atypischen Neuroleptikums Olanzapin auf die funktionelle Konnektivität des Zerebellums im Kontext einer einfachen motorischen Aufgabe (selbstgesteuertes Fingertapping) untersucht. Sechs schizophrene Patienten, von denen vier zuvor nie Neuroleptika eingenommen hatten und zwei Neuroleptika-entwöhnt waren, sowie sechs alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollprobanden wurden im Abstand von jeweils drei Wochen mit fMRT untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Scans unmediziert; der zweite Scan erfolgte nach

dreiwöchiger Medikation. Die Analysen der fMRT-Daten zeigten, dass im Rahmen der untersuchten motorischen Aufgabe

- Olanzapin zu starken Änderungen der zerebellären funktionellen Konnektivität (ZFK) in verschiedenen Hirnregionen führte. Ein Schwerpunkt der ZFK-Änderungen lag dabei auf dem präfrontalen Kortex sowie dem mediodorsalen Thalamus. Diese Befunde sind von Relevanz für das Konzept der "cognitive dysmetria".
- signifikante ZFK-Änderungen in motorischen Arealen sich sowohl innerhalb der Patientengruppe nach dreiwöchiger Olanzapin-Medikation als auch in der medikationslosen Kontrollgruppe fanden. Sie entsprechen damit eher unspezifischen Wiederholungseffekten denn medikationsspezifischen Effekten. In einer anschliessenden Analyse, in welcher der Wiederholungseffekt berücksichtigt wurde, fanden sich keine signifikanten ZFK-Änderungen in motorischen Regionen.
- die Unterschiede zwischen den ZFK-Mustern von Patienten und Kontrollprobanden sich nach der Gabe von Olanzapin für das rechte Zerebellum verringerten, sich aber für das linke Zerebellum vergrößerten.

7. Literaturverzeichnis

Adams, W., Kendell, R.E., Hare, E.H. & Munk-Jorgensen, P. (1993) Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br. J. Psychiatry* **163**, 522-34.

Agartz, I., Andersson, J.L. & Skare, S. (2001) Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport* **12**, 2251-2254

Andreasen, N.C., Cohen, G., Harris, G., Cizadlo, T., Parkkinen, J., Rezai, K. & Swayze, V.W. (1992) Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **4**, 125-133.

Andreasen, N.C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D., Ehrhardt, J.C. & Yuh, W.T. (1994) Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* **266**, 294-298.

Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Ponto, L.L., Watkins, G.L. & Hichwa, R.D. (1996) Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 9985-9990.

Andreasen, N.C. (1997a) Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science* **275**, 1586-1593.

Andreasen, N.C. (1997b) The role of the thalamus in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* **42**, 27-33.

Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Flaum, M., Nopoulos, P., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L. & Hichwa, R.D. (1997c) Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* **349**, 1730-1734.

Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T. & Flaum, M. (1999) Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatry* **46**, 908-920.

Allen, G., Buxton, R.B., Wong, E.C. & Courchesne, E. (1997) Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* **275**, 1940-1943.

Angel, A. (1991) The G.L. Brown lecture. Adventures in anaesthesia. *Exp. Physiol.* **76,** 1-38.

Angel, A. (1993) Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **71**, 148-163.

Arciniegas, D., Rojas, D.C., Teale, P., Sheeder, J., Sandberg, E. & Reite, M. The thalamus and the schizophrenia phenotype: failure to replicate reduced volume. *Biol. Psychiatry* **45**, 1329-1335.

Arfanakis, K., Cordes, D., Haughton, V.M., Moritz, C.H., Quigley, M.A. & Meyerand, M.E. (2000) Combining independent component analysis and correlation analysis to probe interregional connectivity in fMRI task activation datasets. *Magn. Reson. Imaging* **18**, 921-930.

Arndt, S., Cizadlo, T., Andreasen, N.C., Heckel, D., Gold, S. & O'Leary, D.S. (1996) Tests for comparing images based on randomization and permutation methods. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **16**, 1271-1279.

Bailey, P., von Bonin, G., Garol, H.W. & McCulloch, W.S. (1943a) Functional organization of temporal lobe of monkey (Macaca mulatta) and chimpanzee (Pan satyrus). *J. Neurophysiol.* **6**, 121-128.

Bailey, P., von Bonin, G., Garol, H.W. & McCulloch, W.S. (1943b) Long association fibres in the cerebral hemispheres of monkey and chimpanzee. *J. Neurophysiol.* **6,** 129-134.

Bailey, P., von Bonin, G., Davis, E.W., Garol, H.W., McCulloch, W.S., Roseman, E. & Silveira, A. (1944a) Functional organization of the medial aspect of the cortex. *J. Neurophysiol.* **7**, 51-55.

Bailey, P., von Bonin, G., Davis, E.W., Garol, H.W. & McCulloch, W.S. (1944b) Further observations on associational pathways in the brain of Macaca mulatta. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **3**, 413-415.

Baizer, J.S., Ungerleider, L.G. & Desimone, R. (1991) Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *J. Neurosci.* **11**, 168-190.

Bandettini, P.A., Jesmanowicz, A., Wong, E.C. & Hyde, J.S. (1993) Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn. Res. Med.* **30**, 161-173.

Barbas, H. (1988) Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **276**, 313-342.

Barbas, H., Pandya, D.N. (1987) Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **256**, 211-228

Bates, J.F. & Goldman-Rakic, P.S. (1993) Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **336**, 211-228.

Biswal, B., Yetkin, F.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.

Blessing, W.W. (1997) Inadequate frameworks for understanding bodily homeostasis. *Trends Neurosci.* **20**, 235-239.

Bokde, A.L.W., Tagamets, M.A., Friedman, R.B. & Horwitz, B. (2001) Functional interactions of the inferior frontal cortex during the processing of words and word-like stimuli. *Neuron* **30**, 609-617.

Braus, D.F., Ende, G., Weber-Fahr, W., Sartorius, A., Krier, A., Hubrich-Ungureanu, P., Ruf, M., Stuck, S. & Henn, F.A. (1999) Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* **39**, 19-29.

Breier, A. & Hamilton, S.H. (1999) Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **45**, 403-411.

Buchsbaum, M.S., Someya, T., Teng, C.Y., Abel, L., Chin, S., Najafi, A., Haier, R.J., Wu, J. & Bunney, W.E. Jr (1996) PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **153**, 191-199.

Buckley, P.F., Friedman, L., Wu, D., Lai, S., Meltzer, H.Y., Haacke, E.M., Miller, D. & Lewin, J.S. (1997) Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: initial methodology and evaluation of the motor cortex. *Psychiatry Res.* **74**, 13-23.

Büchel, C. & Friston, K.J. (1997) Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb. Cortex* **7**, 768-778.

Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S.C., Rabe-Hesketh, S., Janot, N., David, A., Mellers, J., Howard, R. & Sham, P. (1996) Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magn. Res. Med.* **35**, 261-277.

Bullmore, E.T., Woodruff, P.W.R., Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Howard, R.J., Shuriquie, N. & Murray, R.M. (1998) Does dysplasia cause anatomical dysconnectivity in schizophrenia? *Schizophr. Res.* **30**, 127-135.

Bullmore, E., Horwitz, B., Honey, G., Brammer, M., Williams, S. & Sharma, T. (2000) How good is good enough in path analysis of fMRI data? *NeuroImage* **11**, 289-301.

Burns, G.A.P.C. (1997) *Neural connectivity of the rat: theory, methods and applications.* DPhil Thesis, Oxford.

Burns, G.A.P.C. & Young, M.P. (2000) Analysis of the connectional organisation of neural systems associated with the hippocampus in rats. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **355**, 55-70.

Caminiti, R., Ferraina, S. & Johnson, P.B. (1996) The source of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb. Cortex* **6**, 319-328.

Caminiti, R., Genovesio, A., Marconi, B., Mayer, A. B., Onorati, P., Ferraina, S., Mitsuda, T., Giannetti, S., Squatrito, S., Maioli, M. G. & Molinari, M. (1999) Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur. J. Neurosci.* **11**, 3339-3345.

Carmichael, S.T. & Price, J.L. (1996) Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* **371**, 179-207.

Cavada, C. & Goldman-Rakic, P.S. (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* **287**, 422-445.

Chatt, A.B. & Ebersole, J.S. (1988) Comparisons between strychnine and penicillin epileptogenesis suggest that propagating epileptiform abnormalities require the potentiation of thalamocortical circuitry in neocortical layer 4. *Exp. Neurol.* **100**, 365-380.

Chong, L. & Ray, L.B. (2002) Whole-istic biology. *Science* **295**, 1661.

Chusid, J.G., Sugar, O. & French, J.D. (1948) Corticocortical connections of the cerebral cortex lying within the arcuate and lunate sulci of the monkey (Macaca mulatta). *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **7**, 439-446.

Colby, C.L., Gattass, R., Olson, C.R. & Gross, C.G. (1988) Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J. Comp. Neurol.* **269**, 392-413.

Corey-Bloom, J., Jernigan, T., Archibald, S., Harris, M.J. & Jeste, D.V. (1995) Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in late-life schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **152**, 447-449.

Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L. & Hichwa, R.D. (1999) Recalling word lists reveals "cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am. J. Psychiatry* **156**, 386-392.

Crick, F. & Koch, C. (1998) Constraints on cortical and thalamic projections: the no-strong-loops hypothesis. *Nature* **391**, 28-36.

Damasio, H. & Damasio, A.R. (1989) *Lesion analysis in neuropsychology.* New York: Oxford University Press.

Danos, P., Baumann, B., Bernstein, H.G., Franz, M., Stauch, R., Northoff, G., Krell, D., Falkai, P. & Bogerts, B. (1998) Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **82**, 1-10.

Danos, P., Baumann, B., Bernstein, H.G., Stauch, R., Krell, D.,Falkai, P. & Bogerts, B. (2002) The ventral lateral posterior nucleus of the thalamus in schizophrenia: a post-mortem study. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **114**, 1-9.

Desmond, J.E., Gabrieli, J.D.E. & Glover, G.H. (1998) Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *NeuroImage* 7, 368-376.

Dolan, R.J., Fletcher, P.C., McKenna, P., Friston, K.J. & Frith, C.D. (1999) Abnormal neural integration related to cognition in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scand. Suppl.* **395**, 58-67.

Dow, R.S. (1938) The electrical activity of the cerebellum and its functional significance. *J. Physiol.* **94**, 67-86.

Draguhn, A., Traub, R.D., Schmitz, D. & Jefferys, J.G. (1998) Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature* **394**, 189-192.

Dunsmore, R.H. & Lennox, M.A. (1950) Stimulation and strychninization of supracallosal anterior cingulate cortex. *J. Neurophysiol.* **13**, 207-214.

Dusser de Barenne, J.G. (1924) Experimental researches on sensory localization in the cerebral cortex of the monkey (Macacus). *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **96**, 272-291.

Dusser de Barenne, J.G. & McCulloch, W.S. (1938) Functional organization in the sensory cortex of the monkey (Macaca mulatta). *J. Neurophysiol.* **1**, 69-85.

Dusser de Barenne, J.G., McCulloch, W.S. & Ogawa, T. (1938) Functional organization in the face-subdivision of the sensory cortex of the monkey (Macaca mulatta). *J. Neurophysiol.* **1**, 436-441.

Dusser de Barenne, J.G. & McCulloch, W.S. (1939) Physiological delimitation of neurones in the central nervous system. *Am. J. Neurophysiol.* **127**, 621-628.

Dusser de Barenne, J.G., Garol, H.W. & McCulloch, W.S. (1941) Functional organization of sensory and adjacent cortex of the monkey. *J. Neurophysiol.* **4**, 324-330.

Engel, A.K. & Singer, W. (2001) Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn. Sci.* **5**, 16-25.

Felleman, D.J. & Van Essen, D.C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* **1**, 1-47.

Fischer, G. (1989) *Lineare Algebra.* (9. Auflage) Braunschweig: Vieweg.

Fisher, R.A. (1936) The coefficient of racial likeness and the future of craniometry. *J. R. Anthropol. Inst. GB Irel.* **66**, 57-63.

Fletcher, P.C., Frith, C.D., Grasby, P.M., Friston, K.J. & Dolan, R.J. (1996) Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J. Neurosci.* **16**, 7055-7062.

Fletcher, P.C., McKenna, P.J., Friston, K.J., Frith, C.D. & Dolan, R.J. (1999) Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *NeuroImage* **9**, 337-342.

Frankenhaeuser, B. (1951) Limitations of method of strychnine neuronography. *J. Neurophysiol.* **14**, 73-79.

French, J.D., Sugar, O. & Chusid, J.G. (1948) Corticocortical connections of the superior bank of the sylvian fissure in the monkey (Macaca mulatta). *J. Neurophysiol.* **11**, 185-192.

Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F. & Frackowiak RS (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **13**, 5-14.

Friston, K.J. (1995) Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp.* **2**, 56-78.

Friston, K.J. & Frith, C.D. (1995) Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.* **3**, 89-97.

Friston, K.J., Frith, C.D., Fletcher, P., Liddle, P.F. & Frackowiak, R.S. (1996) Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb. Cortex* **6**, 156-164.

Friston, K.J., Büchel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E. & Dolan, R.J. (1997) Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage* **6**, 218-229.

Friston, K.J. (1998a) Imaging neuroscience: principles or maps? *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 796-802.

Friston, K.J. (1998b) The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Res.* **30**, 115-125.

Friston, K.J. & Büchel, C. (2000) Attentional modulation of effective connectivity from V2 to V5/MT in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 7591-7596.

Friston, K.J., Penny, W., Phillips, C., Kiebel, S., Hinton, G. & Ashburner, J. (2002) Classical and Bayesian inference in neuroimaging: theory. *NeuroImage* **16**, 465-483.

Foong, J., Maier, M., Clark, C.A., Barker, G.J., Miller, D.H. & Ron, M.A. (2000) Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 242-244.

Foong, J., Symms, M.R., Barker, G.J., Maier, M., Miller, D.H. & Ron, M.A. (2002) Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport* **13**, 333-336.

Fujita, M., Sato, K., Sato, M., Inoue, T., Kozuka, T. & Tohyama, M. (1991) Regional distribution of the cells expressing glycine receptor β subunit mRNA in the rat brain. *Brain Res.* **460**, 23-37.

Gaser, C., Volz, H.P., Kiebel, S., Riehemann, S. & Sauer, H. (1999) Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations - application to schizophrenia research. *NeuroImage* **10**, 107-113.

Gebhard, R., Zilles, K., Schleicher, A., Everitt, B.J., Robbins, T.W. & Divac, I. (1995) Parcellation of the frontal cortex of the New World monkey Callithrix jacchus by eight neurotransmitter-binding sites. *Anat. Embryol.* **191**, 509-517.

Gerstein GL & Perkel DH (1969) Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* **164**, 828-830.

Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Jansen, Y., Palomero-Gallagher, N. & Zilles, K. (1998) Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* **397**, 231-250.

Harrison, P.J. (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* **122**, 593-624.

Hilgetag, C.C., O'Neill, M.A. & Young, M.P. (1996) Indeterminate organization of the visual system. *Science* **271**, 776-777.

Hilgetag, C.C., Burns, G.A.P.C., O'Neill, M.A., Scannell, J.W. & Young, M.P. (2000) Anatomical connectivity defines the organisation of clusters of cortical areas in macaque monkey and cat. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **355**, 91-110.

Holmes, O. (1994) The intracortical neuronal connectivity subserving focal epileptiform activity in rat neocortex. *Exp. Physiol.* **79**, 705-721.

Holmes, A.P., Blair, R.C., Watson, J.D. & Ford, I. (1996) Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **16**, 7-22.

Honey, G.D., Bullmore, E.T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S.C. & Sharma, T. (1999) Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 13432-13437.

Horwitz, B., Rumsey, J.M. & Donohue, B.C. (1998) Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 8939-8944.

Horwitz, B., Friston, K.J. & Taylor, J.G. (2000) Neural modeling and functional brain imaging: an overview. *Neural Netw.* **13**, 829-846.

Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Berquin, P.C., Krain, A.L., Hamburger, S.D., Kumra, S. & Rapoport, J.L. (1997) Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **154**, 1663-1669.

Jouve, B., Rosenstiehl, P. & Imbert, M. (1998) A mathematical approach to the connectivity between the cortical visual areas of the macaque monkey. *Cereb. Cortex.* **8**, 28-39.

Karlsson, H., Bachmann, S., Schröder, J., McArthur, J., Torrey, E.F. & Yolken, R.H. (2001) Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 4634-4639.

Kehne, J.H., Kane, J.M., Chaney, S.F., Hurst, G., McCloskey, T.C., Petty, M.A., Senyah, Y., Wolf, H.H., Zobrist, R. & White, H.S. (1997) Preclinical characterization of MDL 27,192 as a potential broad spectrum anticonvulsant agent with neuroprotective properties. *Epilepsy Res.* **27**, 41-54.

Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., O'Hare, A., Spellman, M. & Walsh, D. (1993) The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch. Gen. Psychiatry* **50**, 781-788.

Kety, S.S., Wender, P.H., Jacobsen, B., Ingraham, L.J., Jansson, L., Faber, B. & Kinney, D.K. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch. Gen. Psychiatry* **51**, 442-455.

Kim, S.G., Ugurbil, K. & Strick PL (1994) Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* **265**, 949-951.

Klee, M.R., Shirasaki, T., Nakaye, T., Akaike, N. & Melikov, E.N. (1992) Interaction of strychnine and bicuculline with GABA- and glycine-induced chloride currents in isolated CA1 neurons. In *Epilepsy and Inhibition* (eds. E.J. Speckmann & M.J. Gutnick), pp. 93-106. München: Urban & Schwarzenberg.

Kötter, R. & Meyer, N. (1992) The limbic system: a review of its empirical foundation. *Behav. Brain Res.* **52**, 105-127.

Kötter, R. & Stephan, K.E. (1997) Useless or helpful? The 'limbic system' concept. *Rev. Neurosci.* **8**, 139-146.

Kötter, R. & Sommer, F.T. (2000) Global relationship between anatomical connectivity and activity propagation in the cerebral cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **355**, 127-134.

Kötter, R., Stephan, K.E., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., Schleicher, A. & Zilles, K. (2001a) Multimodal characterisation of cortical areas by multivariate analyses of receptor binding and connectivity data. *Anat. Embryol.* **204**, 333-349.

Kötter, R., Hilgetag, C.C. & Stephan, K.E. (2001b) Connectional characteristics of areas in Walker's map of primate prefrontal cortex. *Neurocomputing* **38-40**, 741-746.

Kubicki, M., Westin, C.F., Maier, S.E., Frumin, M., Nestor, P.G., Salisbury, D.F., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W. & Shenton, M.E. (2002) Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Am. J. Psychiatry* **159**, 813-820.

Lange, N. (1996) Statistical approaches to human brain mapping by functional magnetic resonance imaging. *Statistics Med.* **15**, 389-428.

LeDoux, J.E. (1991) Emotion and the limbic system concept. *Concepts Neurosci.* **2**, 169-199.

Levitt, J.J., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Petrescu, C., Donnino, R., Hirayasu, Y., Kikinis, R., Jolesz, F.A. & Shenton, M.E. (1999) Quantitative volumetric MRI study of the cerebellum and vermis in schizophrenia: clinical and cognitive correlates. *Am. J. Psychiatry* **156**, 1105-1107.

Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W. & Rakic, P. (1991) Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* **40**, 657-671.

Lim, K.O., Hedehus, M., Moseley, M., de Crespigny, A., Sullivan, E.V. & Pfefferbaum, A. (1999) Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* **56**, 367-374.

Liu, Y., Gao, J.H., Liotti, M., Pu, Y. & Fox, P.T. (1999) Temporal dissociation of parallel processing in the human subcortical outputs. *Nature* **400**, 364-367.

Logothetis, N.K., Guggenberger, H., Peled, S. & Pauls, J. (1999) Functional imaging of the monkey brain. *Nat. Neurosci.* **2**, 555-562.

Lowe, M.J., Mock, B.J. & Sorenson, J.A. (1998) Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage* **7**, 119-132.

McCulloch, W.S. (1944) The functional organization of the cerebral cortex. *Physiol. Rev.* **24**, 390-407.

McGonigle, D.J., Howseman, A.M., Athwal, B.S., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. & Holmes, A.P. (2000) Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *NeuroImage* **11**, 708-734.

McGrath, J. & Murray, R.M. (1995) Risk factors for schizophrenia, from conception to birth. In *Schizophrenia* (Eds. Hirsch, S., Weinberger, D.), pp. 187-205. Oxford: Blackwell.

McGuire, P.K., Bates, J.F. & Goldman-Rakic, P.S. (1991) Interhemispheric integration: I. Symmetry and convergence of the corticocortical connections of the left and the right principal sulcus (PS) and the left and the right supplementary motor area (SMA) in the rhesus monkey. *Cereb. Cortex* **1**, 390-407.

McIntosh, A.R., Grady, C.L., Ungerleider, L.G., Haxby, J.V., Rapoport, S.I. & Horwitz, B. (1994) Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. *J. Neurosci.* **14**, 655-666.

McIntosh, A.R., Grady, C.L., Haxby, J.V., Ungerleider, L.G. & Horwitz, B. (1996) Changes in limbic and prefrontal functional interactions in a working memory task for faces. *Cereb. Cortex* **6**, 571-584.

McIntosh, A.R., Rajah, M.N., Lobaugh, N.J. (1999) Interactions of prefrontal cortex in relation to awareness in sensory learning. *Science* **284**, 1531-1533.

McIntosh, A.R. (2000) Towards a network theory of cognition. *Neural Netw.* **13**, 861-870.

Mesulam, M.M. & Mufson, E.J. (1982a) Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J. Comp. Neurol.* **212**, 1-22.

Mesulam, M.M. & Mufson, E.J. (1982b) Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J. Comp. Neurol.* **212**, 38-52.

Middleton, F.A. & Strick, P.L. (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* **266**, 458-461

Miller, D.D., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L.,Boles Ponto, L.L. & Hichwa, R.D. (2001) Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **49**, 704-715..

Moran, M.A., Mufson, E.J.& Mesulam, M.M. (1987) Neural inputs to the temporopolar cortex of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **256**, 88-103.

Morecraft, R.J., Geula, C. & Mesulam, M.M. (1992) Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *J. Comp. Neurol.* **323**, 341-358.

Mufson, E.J. & Mesulam, M.M. (1982) Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J. Comp. Neurol.* **212**, 23-37.

Naas, E., Zilles, K., Gnahn, H., Betz, H., Becker, C.M. & Schröder, H. (1991) Glycine receptor immunoreactivity in rat and human cerebral cortex. *Brain Res.* **561**, 139-146.

Nopoulos, P.C., Ceilley, J.W., Gailis, E.A. & Andreasen, N.C. (1999) An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol. Psychiatry* **46**, 703-711.

Oldfield, R.C. (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97-113

Pakkenberg, B. (1990) Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* **47**, 1023-1028.

Pavlides, C., Miyashita, E. & Asanuma, H. (1993) Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J. Neurophysiol.* **70**, 733-741.

Pazos, A., Probst, A. & Palacios, J.M. (1987) Serotonin receptors in the human brain - IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* **21**, 123-139.

Petr, R., Holden, L.B. & Jirout, J. (1949) The efferent intercortical connections of the superficial cortex of the temporal lobe (Macaca mulatta). *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **8**, 100-103.

Petrides, M. & Pandya, D.N. (1984) Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* **228**, 105-116.

Popken, G.J., Bunney, W.E., Potkin, S.G. & Jones E.G. (2000) Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 9276-9280.

Porro, C.A., Francescato, M.P., Cettolo, V., Diamond, M.E., Baraldi, P., Zuiani, C., Bazzocchi, M. & di Prampero, P.E. (1996) Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* **16**, 7688-7698.

Portas, C.M., Goldstein, J.M., Shenton, M.E., Hokama, H.H., Wible, C.G., Fischer, I., Kikinis, R., Donnino, R., Jolesz, F.A. & McCarley, R.W. Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry* **43**, 649-659.

Preuss, T.M. (1995) Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program reconsidered. *J. Cogn. Neurosci.* **7**, 1-24.

Pribram, K.H., Lennox, M.A. & Dunsmore, R.H. (1950) Some connections of the orbito-fronto-temporal, limbic and hippocampal areas of Macaca mulatta. *J. Neurophysiol.* **13**, 127-135.

Pribram, K.H. & MacLean, P.D. (1953) Neuronographic analysis of medial and basal cerebral cortex comparing monkey and cat. II. Monkey. *J. Neurophysiol.* **16**, 324-340.

Rabe-Hesketh, S., Bullmore, E.T. & Brammer, M.J. (1997) The analysis of functional magnetic resonance images. *Stat. Meth. Med. Res.* **6**, 215-237.

Reveley, A.M., Reveley, M.A. & Murray, R.M. (1984) Cerebral ventricular enlargement in non-genetic schizophrenia: a controlled twin study. *Br. J. Psychiatry* **144**, 89-93.

Richelson, E. (1999) Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J. Clin. Psychiatry* **60** (Suppl. 10), 5-14.

Rockland, K. (1996) Two types of corticopulvinar terminations: round (type 2) and elongate (type 1). *J. Comp. Neurol.* **368**, 57-87.

Roland, P.E. & Zilles, K. (1998) Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex. *Brain Res. Rev.* **26**, 87-105.

Rolls, E.T. (1989) Information processing in the taste system of primates. *J. Exp. Biol.* **146**, 141-164.

Rose, J.E. & Woolsey, C.N. (1948) Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.* **89**, 279-340.

Rostock, A., Tober, C., Rundfeldt, C., Bartsch, R., Unverferth, K., Engel, J., Wolf, H.H. & White, H.S. (1997) AWD 140-190: a new anticonvulsant with a very good margin of safety. *Epilepsy Res.* **28**, 17-28.

Sato, K., Kiyama, H. & Tohyama, M. (1992) Regional distribution of cells expressing glycine receptor alpha 2 subunit mRNA in the rat brain. *Brain Res.* **590**, 95-108.

Scannell, J.W., Blakemore, C. & Young, M.P. (1995) Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J. Neurosci.* **15**, 1463-1483.

Scannell, J.W., Burns, G.A.P.C., Hilgetag, C.C., O'Neil, M.A. & Young, M.P. (1999) The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cereb. Cortex* **9**, 277-299.

Schwartz, M.L. & Goldman-Rakic, P.S. (1984) Callosal and intrahemispheric connectivity of the prefrontal association cortex in rhesus monkey: relation between intraparietal and principal sulcal cortex. *J. Comp. Neurol.* **226**, 403-420.

Seidman, L.J., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Kremen, W.S., Toomey, R., Tourville, J., Kennedy, D., Makris, N., Caviness, V.S. & Tsuang, M.T. (1999) Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol. Psychiatry* **46**, 941-954.

Sham, P.C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murray, G.K., Hare, E.H. & Murray, R.M. (1992) Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br. J. Psychiatry* **160**, 461-466.

Shirasaki, T., Klee, M.R., Nakaye & T., Akaike, N. (1991) Differential blockade of bicuculline and strychnine on GABA- and glycine-induced responses in dissociated rat hippocampal pyramidal cells. *Brain Res.* **561**, 77-83.

Southard, E.E. (1915) On the topographical distribution of cortex lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance. *Am. J. Insan.* **71**, 603-671.

Steel, R.M., Bastin, M.E., McConnell, S., Marshall, I., Cunningham-Owens, D.G., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C. & Best, J.J. (2001) Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Res.* **106**, 161-170.

Stephan, K.E. & Kötter, R. (1999) One cortex - many maps: an introduction to coordinate-independent mapping by Objective Relational Transformation (ORT). *Neurocomputing* **26-27**, 1049-1054.

Stephan, K.E., Zilles, K. & Kötter, R. (2000a) Coordinate-independent mapping of structural and functional cortical data by Objective Relational Transformation (ORT). *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **355**, 37-54.

Stephan, K.E., Hilgetag, C.C., Burns, G.A.P.C., O'Neill, M.A., Young, M.P. & Kötter, R. (2000b) Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **355**, 111-126.

Stephan, K.E., Magnotta, V.A., White, T.J., Arndt, S., Flaum, M., O'Leary, D.S. & Andreasen, N.C. (2001a) Effects of Olanzapine on cerebellar functional connectivity in schizophrenia measured by fMRI during a simple motor task. *Psychol. Med.* **31**, 1065-1078.

Stephan, K.E., Kamper, L., Bozkurt, A., Burns, G.A.P.C., Young, M.P. & Kötter, R. (2001b) Advanced database methodology for the Collation of Connectivity data on the Macaque brain (CoCoMac). *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **356**, 1159-1186.

Stepniewska, I., Preuss, T.M. & Kaas, J.H. (1993) Architectonics, somatotopic organization, and ipsilateral cortical connections of the primary motor area (M1) of owl monkeys. *J. Comp. Neurol.* **330**, 238-271.

Suddath, R.L., Christison, G.W., Torrey, E.F., Casanova, M.F. & Weinberger, D.R. (1990) Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* **322**, 789-794.

Sugar, O., French, J.D. & Chusid, J.G. (1948) Corticocortical connections of the superior surface of the temporal operculum in the monkey. *J. Neurophysiol.* **11**, 175-184.

Sugar, O., Amador, L.V. & Griponissiotis, B. (1950a) Corticocortical connections of posterior wall of central sulcus in monkey. *J. Neurophysiol.* **13**, 229-233.

Sugar, O., Amador, L.V. & Griponissiotis, B. (1950b) Cortico-cortical connections of the walls of the superior temporal sulcus in the monkey (Macaca mulatta). *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **9**, 179-185.

Sugar, O., Petr, R., Amador, L.V. & Griponissiotis, B. (1950c) Corticocortical connections of the cortex buried in the intraparietal and principal sulci of the monkey (Macaca mulatta). *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **9**, 430-437.

Takahashi, Y., Shirasaki, T., Yamanaka, H., Ishibashi, H. & Akaike, N. (1994) Physiological roles of glycine and gamma-aminobutyric acid in dissociated neurons of rat visual cortex. *Brain Res.* **640**, 229-235.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988) *Co-planar stereotaxic Atlas of the human brain.* Thieme: New York.

Tononi, G., McIntosh, A.R., Russell, D.P. & Edelman, G.M. (1998) Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *NeuroImage* **7**,133-149.

Ungerleider, L.G. & Mishkin. M. (1982) Two cortical visual systems. In *Analysis of visual behavior* (eds. D.G. Ingle, M.A. Goodale, R.J.Q. Mansfield), pp. 549-586. Cambridge, MA: MIT Press.

Ungerleider, L.G., Courtney, S.M. & Haxby, J.V. (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 883-890.

von Bertalanffy, L. (1969) *General System Theory. Foundations, Development, Applications.* New York: George Braziller.

von Bonin, G., Garol, H.W. & McCulloch, W.S. (1942) The functional organization of the occipital lobe. *Biol. Symposia* **7**, 165-192.

von Bonin, G. & Bailey, P. (1947) *The neocortex of Macaca mulatta.* Urbana: University of Illinois Press.

Walker, E.A. (1940) A cytoarchitectural study of the prefrontal area of Macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* **73**, 59-86.

Ward, A.A., Peden, J.K. & Sugar, O. (1946) Cortico-cortical connections in the monkey with special reference to area 6. *J. Neurophysiol.* **9**, 453-462.

Watts, D.J. & Strogatz, S.H. (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* **393**, 440-442.

Weinberger, D.R., Kleinman, J.E., Luchins, D.J., Bigelow, L.B. & Wyatt, R.J. (1980) Cerebellar pathology in schizophrenia: a controlled postmortem study. *Am. J. Psychiatry* **137**, 359-361.

Wiener, N. (1948) *Cybernetics or Control and communication in the animal and the machine.* MIT Press, MA.

Wiser, A.K., Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Watkins, G.L., Boles Ponto. L.L. & Hichwa, R.D. (1998) Dysfunctional cortico-cerebellar circuits cause 'cognitive dysmetria' in schizophrenia. *Neuroreport* **9**, 1895-1899.

Woods, R.P., Cherry, S.R. & Mazziotta, J.C. (1992) Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J. Comp. Assist. Tomogr.* **16**, 620-633.

Xiong, J., Parsons, L.M., Gao, J.H. & Fox, P.T. (1999) Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum. Brain Mapp.* **8**, 151-156.

Yaxley, S., Rolls, E.T. & Sienkiewicz, Z.J. (1990) Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* **63**, 689-700.

Young, M.P. (1992) Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature* **358**, 152-155.

Young, M.P. (1993) The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. *Proc. R. Soc. Lond. B* **252**, 13-18.

Young, M.P., Scannell, J.W.& Burns, G.A.P.C. (1994) *The Analysis of Cortical Connectivity*. Heidelberg: Springer.

Young, M.P., Scannell, J.W., O'Neill, M.A., Hilgetag, C.C., Burns, G. & Blakemore, C. (1995) Non-metric multidimensional scaling in the analysis of neuroanatomical connection data and the organization of the primate cortical visual system. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **348**, 281-308.

Forschungszentrum Jülich
in der Helmholtz-Gemeinschaft

Jül-4045
März 2003
ISSN 0944-2952