

Aus der Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie
der medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Neuronale Verbindungen des Nucleus accumbens:
Faserdarstellung mittels dMRI und anatomische Validierung**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr.med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Thilo Rusche

aus Bremen

Magdeburg 2019

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Rusche, Thilo:

Neuronale Verbindungen des Nucleus accumbens: Faserdarstellung mittels dMRI und anatomische Validierung. 2019 – 139 Blätter – 50 Abbildungen – 3 Tabellen – 53 Anlagen

Kurzreferat

Als eine der Hauptkomponenten des ventralen Striatums und als mesolimbische und dopaminerge Relaisstation unterhält der NAc Faserprojektionen zu Bereichen des Neokortexes, limbischen Hirnarealen, des Hirnstammes und den Basalganglien. Aus diesem Grund hat der NAc eine zentrale Position innerhalb neuronaler Netzwerke, deren Funktion bei verschiedenen neuro-psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Sucht, schwere Zwangserkrankung oder Depression pathologisch verändert ist. Diese anatomische Struktur und ihre neuronalen Verbindungen könnten deshalb eine effektive Zielregion zur Behandlung dieser Erkrankungen mittels tiefer Hirnstimulation sein.

Hierdurch motiviert wurde im Rahmen dieser Arbeit eine literaturgesteuerte und diffusion-weighted-MRI-basierte (DWI) Konnektivitätsanalyse der wichtigsten neuronalen Faserverbindungen des NAc (NAc ↔ medialer präfrontaler Kortex (mPFC), NAc ↔ anteriorer cingulärer Kortex (ACC), NAc ↔ Amygdala, NAc ↔ Hippocampus, NAc ↔ dorsomedialer Thalamus (dmT) und NAc ↔ ventrales tegmentales Areal (VTA)) durchgeführt. Dazu wurden initial mehrere MRT-Datensätze (T1-MPRAGE; FLAIR; DWI: 1.6 mm Schichtdicke, 60 unterschiedliche Diffusionsgradienten) von insgesamt 11 gesunden Probanden für jeweils sieben Messezeitpunkte mit einem *Siemens MAGNETOM Prisma 3T*-MRT-Scanner generiert. Anschließend erfolgte eine automatisierte und händische Segmentierung der Start- und Zielregionen, sowie ein probabilistisches Fibertracking mit *MRtrix*. Die generierten Faserverbindungen wurden darauffolgend durch einen Vergleich mit relevanten Literaturdaten anatomisch validiert und am Beispiel der Faserverbindung NAc ↔ mPFC im Rahmen eines Inter- und Intraprobandenvergleiches hinsichtlich Reliabilität und Stabilität überprüft. In diesem Zusammenhang konnte eine hohe anatomische Validität und Stabilität bzw. Reliabilität bei entsprechender Reproduktion der rekonstruierten Faserverbindungen des NAc nachgewiesen werden. Unter klinischen Gesichtspunkten wäre prospektiv somit eine stabile und valide präoperative Faserbahnrekonstruktion der Faserbahnen des NAc und damit eine standardisierte präoperative Eingriffsplanung im Rahmen der THS möglich. Dies könnte insbesondere die Effizienz und die klinische Effektivität der THS zur Behandlung von neuro-psychiatrischen Erkrankungsbildern deutlich verbessern.

Schlüsselwörter:

Nucleus accumbens, Fibertracking, DTI, THS

1	Inhaltsverzeichnis	
2	Abbildungsverzeichnis	V
3	Tabellenverzeichnis	VII
4	Abkürzungsverzeichnis	VIII
5	Einführung	1
5.1	Der Nucleus Accumbens	1
5.2	Diffusion Tensor Imaging (DTI): Eine kurze Übersicht	3
5.2.1	Grundprinzipien der Diffusions-MRT	3
5.2.2	Der Diffusions-Tensor	6
5.2.3	Visualisierung der Diffusionsdatensätze	8
5.2.3.1	Klassische Schnittbilddarstellung	8
5.2.3.2	Fiber-Tracking	8
5.2.3.2.1	Deterministisches Fiber-Tracking (Streamline-Traktografie)	9
5.2.3.2.2	Probabilistisches Fiber-Tracking	9
5.2.3.3	Tensor-Glyphen	10
5.3	Tiefe Hirnstimulation (THS)	10
5.4	Zielsetzung	12
6	Methoden	13
6.1	Literaturrecherche	13
6.1.1	PubMed-Suche	13
6.1.2	Graphische Darstellung der Quantität der dokumentierten anatomischen Verbindungen	14
6.2	Magnetresonanztomographie-Datensätze und Segmentierung	15
6.2.1	Probanden	15
6.2.2	Generierung der Magnetresonanzdatensätze	15
6.2.3	Festlegung und Segmentierung der Targets	16
6.2.3.1	Manuelle Segmentierung	17
6.2.3.1.1	Nucleus accumbens (NAc)	17
6.2.3.1.2	(dorsomedialer) Thalamus (dmT)	19
6.2.3.1.3	Ventrales tegmentales Areal (VTA)	20
6.2.3.1.4	Amygdala	21
6.2.3.1.5	Hippocampus	22
6.2.3.2	Computerbasierte und automatisierte Segmentierung mit Freesurfer	23
6.2.3.2.1	Präfrontaler Cortex (PFC)	23
6.2.3.2.2	Anterior cingulate cortex (ACC)	24
6.2.4	Skizzierung und Evaluation der Möglichkeit einer computerbasierten, automatisierten Segmentierung am Beispiel des Nucleus accumbens	25
6.3	Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven Verbindungen des NAc	27
6.3.1	Diffusion-weighted-MRI-Datensätze	27
6.3.1.1	Vorverarbeitung der MRI-Datensätze	27
6.3.1.2	Transformation der Targetmasken vom T1/FLAIR-Template auf den DTI-Datensatz	27
6.3.1.2.1	Evaluation des idealen Intensitätsschwellenwertes für die Targetmasken am Beispiel eines weiteren Probanden	28
6.3.2	Validierung der selektiven Einzelfaserverbindungen	29
6.3.2.1	Graphische Darstellung der Datensätze mit <i>MRtrix</i>	29
6.3.2.2	Festlegung einer maximalen Faserlänge	29
6.3.2.3	Anatomischer Verlauf der Einzelfaserverbindungen	30
6.3.2.4	Umkehr der Seed-Target-Regionen und Hemisphärenvergleich	30
6.3.3	Qualitativer und quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen: Evaluation der Reliabilität und Stabilität der Faserbahnen	31
6.3.3.1	Intra-Probanden-Vergleich	31
6.3.3.1.1	Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC	32
6.3.3.1.2	Quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC	32

6.3.3.2	Inter-Probanden-Vergleich.....	32
6.3.3.2.1	Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11	33
7	Ergebnisse	34
7.1	Literaturrecherche	34
7.2	MRT-Datensätze und Segmentierung.....	35
7.3	Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven NAc-Verbindungen	35
7.3.1	Ausgewählte maximale Faserlängen für das Fibertracking	35
7.3.2	Idealer Intensitätswert für die Targetmasken nach Transformation.....	35
7.3.3	Neuronale Einzelfaserverbindungen des NAc	36
7.3.3.1	(dorsomedialer) Thalamus	37
7.3.3.1.1	Faserverlauf.....	37
7.3.3.2	Ventrales tegmentales Areal (VTA)	37
7.3.3.2.1	Faserverlauf.....	37
7.3.3.3	Amygdala.....	38
7.3.3.3.1	Faserverlauf.....	38
7.3.3.4	Hippocampus	38
7.3.3.4.1	Faserverlauf.....	38
7.3.3.5	Präfrontaler Cortex.....	39
7.3.3.5.1	Faserverlauf.....	39
7.3.3.6	Anterior cingulate cortex (ACC).....	40
7.3.3.6.1	Faserverlauf.....	40
7.4	Reliabilität und Stabilität der Faserbahnen.....	41
7.4.1	Intra-Probanden-Vergleich.....	41
7.4.1.1	Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11 für den Zeitpunkt 1-7 am Beispiel der Faserverbindung NAc – mPFC	42
7.4.1.2	Quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc – mPFC.....	42
7.4.2	Inter-Probanden-Vergleich.....	45
7.4.2.1	Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11	45
8	Diskussion.....	48
8.1	Methodische Limitationen und Lösungsvorschläge	48
8.1.1	Literaturrecherche	49
8.1.2	MRT-Datensätze und Segmentierung	50
8.1.2.1	Probanden.....	50
8.1.2.2	Festlegung und Segmentierung der Start- und Zielregionen	50
8.1.3	Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven NAc-Verbindungen	52
8.1.3.1	Limitationen der diffusion-weighted-MRI basierten Traktographie	52
8.1.3.2	Anatomische Validierung der Faserverbindungen.....	53
8.1.3.2.1	NAc → (dorsomedialer) Thalamus	54
8.1.3.2.2	NAc → ACC	54
8.1.3.2.3	NAc → mPFC	54
8.1.3.2.4	NAc → Amygdala.....	54
8.1.3.2.5	NAc → Hippocampus	55
8.1.3.2.6	NAc → VTA	55
8.1.4	Reliabilität und Stabilität der Faserverbindungen	55
8.2	Visualisierung von neuronalen Faserverbindungen im Kontext der tiefen Hirnstimulation.....	57
8.3	Ausblick und klinische Relevanz.....	58
9	Zusammenfassung.....	59
10	Literaturverzeichnis	61
11	Danksagung.....	69
12	Ehrenerklärung	70
13	Darstellung des Bildungsweges	71

14	Wissenschaftliche Leistungen.....	72
15	Anlagen.....	73
15.1	Methoden.....	73
15.1.1	Probanden.....	73
15.1.2	Auszug aus der Einwilligungserklärung.....	74
15.1.3	Generierung, Transformation und Visualisierung der MRT-Datensätze: eine Flow-Chart.....	75
15.1.4	Evaluation des idealen Intensitätswertes auf Grundlage eines Beispielprobanden.....	76
15.1.5	Segmentierung der ROIs.....	77
15.1.5.1	Händische Segmentierung.....	77
15.1.5.1.1	Nucleus accumbens.....	77
15.1.5.1.2	Thalamus (dorsomedial) (dmT).....	79
15.1.5.1.3	Ventrales Tegmentales Areal (VTA).....	81
15.1.5.1.4	Amygdala.....	82
15.1.5.1.5	Hippocampus.....	83
15.2	Ergebnisse.....	84
15.2.1	Literaturrecherche.....	84
15.2.1.1	Einzelnachweise der eingeschlossenen Manuskripte der Suchkombinationen 1-6.....	84
15.2.1.1.1	Suchkombination 1.....	84
15.2.1.1.2	Suchkombination 2.....	87
15.2.1.1.3	Suchkombination 3.....	87
15.2.1.1.4	Suchkombination 4b).....	89
15.2.1.1.5	Suchkombination 5.....	90
15.2.1.1.6	Suchkombination 6.....	93
15.2.1.2	Graphische Darstellung der Faserverbindungen.....	94
15.2.2	Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven NAc-Verbindungen.....	97
15.2.2.1	Faserbahnverläufe.....	97
15.2.2.1.1	NAc – dorsomedialer Thalamus.....	98
15.2.2.1.2	NAc – VTA.....	100
15.2.2.1.3	NAc – Amygdala.....	102
15.2.2.1.4	NAc – Hippocampus.....	104
15.2.2.1.5	NAc – mPFC.....	109
15.2.2.1.6	NAc – ACC.....	113
15.2.2.2	Quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC.....	115

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Übersicht über die neuronalen Verbindungen des NAc	2
Abbildung 2: Anatomie des NAc	3
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Stejskal-Tanner-Sequenz.....	4
Abbildung 4: Diffusionsellipsoid (in Anlehnung an Minati et al., 2007)	7
Abbildung 5: Mittlerer Abstand zwischen dem geclusterten Schwerpunktpfad und der einzelnen Hauptpfade (Zeitpunkt 1-7) der Probanden 1-11 der neuronalen Faserverbindung NAc - mPFC für die linke und rechte Hemisphäre	44
Abbildung 6: Faserverbindung NAc - mPFC der linken Hemisphäre des Probanden 1-6 für den Zeitpunkt 1-7	46
Abbildung 7: Faserverbindung NAc - mPFC der linken Hemisphäre des Probanden 7-11 für den Zeitpunkt 1-7	47
Abbildung 8: Flow-Chart der einzelnen Verarbeitungsprozesse der MRT-Datensätze.....	75
Abbildung 9: Segmentierung NAc $y = -17,5$ mm;	77
Abbildung 10: Segmentierung NAc $y = -7,5$ mm;	77
Abbildung 11: Segmentierung NAc $y = -0,6$ mm;	78
Abbildung 12: Segmentierung dmT $y = 5,4$ mm;	79
Abbildung 13: Segmentierung dmT $y = 6,7$ mm;	79
Abbildung 14: Segmentierung dmT $y = 13,3$ mm;	80
Abbildung 15: Segmentierung dmT $y = 29,2$ mm;	80
Abbildung 16: Segmentierung VTA $y = 14,6$ mm;	81
Abbildung 17: Segmentierung VTA $y = 21,2$ mm;	81
Abbildung 18: Segmentierung Amygdala $y = -0,6$;	82
Abbildung 19: Segmentierung Hippocampus $y = 44,9$;	83
Abbildung 20: Quantitative Darstellung der dokumentierten Faserverbindungen des Nucleus accumbens; linke Spalte: anatomische Start- und Zielregionen der Afferenzen des NAc, mittlere Spalte: Subareale der Start- und Zielregionen, NAcA/NAcE: NA-Afferenzen bzw. -Efferenzen	94
Abbildung 21: Quantitative Darstellung (Variante 1) der dokumentierten Faserverbindungen des Nucleus accumbens (Abkürzungen s.o.)	95
Abbildung 22: Quantitative Darstellung (Variante 2) der dokumentierten Faserverbindungen des Nucleus accumbens (Abkürzungen s.o.)	96
Abbildung 23: Faserbahnverlauf NAc - dorsomedialer Thalamus: Wegpunkte 1-3;	98
Abbildung 24: Faserbahnverlauf NAc - dorsomedialer Thalamus: Wegpunkte 4-5;	99
Abbildung 25: Faserbahnverlauf NAc - VTA: Wegpunkte 1-3;	100
Abbildung 26: Faserbahnverlauf NAc - VTA: Wegpunkte 4-6;	101
Abbildung 27: Faserbahnverlauf NAc - Amygdala: Wegpunkte 1-3;	102
Abbildung 28: Faserbahnverlauf NAc - Amygdala: Wegpunkte 4-6;	103
Abbildung 29: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 1-3;	104
Abbildung 30: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 4-6;	105
Abbildung 31: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 7-9;	106
Abbildung 32: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 10-12;	107
Abbildung 33: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkt 13;	108
Abbildung 34: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 1-3;	109
Abbildung 35: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 4-6;	110
Abbildung 36: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 7-9;	111
Abbildung 37: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 10-12	112
Abbildung 38: Faserbahnverlauf NAc - ACC: Wegpunkte 1-3;	113
Abbildung 39: Faserbahnverlauf NAc - ACC: Wegpunkte 3-6;	114
Abbildung 40: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden bh27 für die linke und rechte Hemisphäre	115
Abbildung 41: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden dn20 für die linke und rechte Hemisphäre	116
Abbildung 42: Pfadabstände zwischen dem Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden ha96 für die linke und rechte Hemisphäre	117

Abbildung 43: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden jy99 für die linke und rechte Hemisphäre.....	118
Abbildung 44: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden sc17 für die linke und rechte Hemisphäre	119
Abbildung 45: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden so70 für die linke und rechte Hemisphäre	120
Abbildung 46: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden su24 für die linke und rechte Hemisphäre	121
Abbildung 47: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden th01 für die linke und rechte Hemisphäre.....	122
Abbildung 48: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden ud92 für die linke und rechte Hemisphäre.....	123
Abbildung 49: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden xp38 für die linke und rechte Hemisphäre.....	124
Abbildung 50: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden xs62 für die linke und rechte Hemisphäre	125

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messparameter der verwendeten MRT-Sequenzen	16
Tabelle 2: Detailansicht Probanden der REPRO-Studie.....	73
Tabelle 3: Volumen und Voxelzahlen der jeweiligen Targetmasken im DTI-Datensatz und der Standardmaske im T1-Einzelprobandentemplate des Beispielprobanden	76

4 Abkürzungsverzeichnis

2HN Nervus opticus

3HN Nervus oculomotorius

3V dritter Ventrikel

A24 Area 24

ABmc accessory basal nucleus magnocellular division

ABp accessory basal posterior

ABpc accessory basal nucleus parvocellular division

Ac accumbensfrontaler fasciculus

AC anteriore Kommissur

ACC anterior cingulate cortex

Acr anterior corona radiata

AD anterior dorsal nucleus

ADC apparent diffusion coefficient

Aic anterior limb of internal capsule

AL agranular insular

Al ansa lenticularis

ALIC ventral anterior limb of the internal capsule

APC posterior limb of the anterior commissure

APr anteroprincipal thalamic nucleus

AV anterior ventral nucleus

Ba basal anterior

BLA basolateral amygdala

BLM basomedial amygdala

BLVM basolateral amygdaloid nucleus, ventromedial part

Bmc basal nucleus magnocellular division

Bmec basal nucleus mediocellular division

BNSM bed nucleus of stria medullaris

BNST bed nucleus of stria terminalis

Bp basal posterior

Bpc basal nucleus parvocellular division

CA cornu ammonis

cC cingulate cortex

cc corpus callosum

Cd, Cdl, Cdm Nucleus caudatus

Ce central nucleus of amygdala

CG pontomesencephalic central grey
CL central lateral nucleus
CIN central linear nucleus
CM central nucleus of the meddling thalamus
COA cortical nucleus amygdala
CPu Claustrum-Putamen
CS superior central nucleus
CTA cortical amygdaloid transition area
Cuc cucullaris nucleus
CVLM caudal ventrolateral medulla
DA Dopamin
DB diagonal band
DH dorsomedialer Hypothalamus
dMRI diffusion magnetic resonance imaging
dmT dorsomedialer Thalamus
dmTN dorsal midline thalamic nucleus
DTI diffusion tensor imaging
DW-MRI/DWI diffusion weighted magnetic resonance imaging
EGP external globus pallidus
EN endopiriform nucleus
Ent entorhinaler Kortex
EpN endopeduncular nucleus
FA fraktionelle Anisotropie
FLAIR fluid-attenuated-inversion-recovery
FLV frontales Horn des Seitenventrikels
fMRI functional magnetic resonance imaging
fMRT funktionelle Magnetresonanztomographie
FuG Gyrus fusiformis
Fx Fornix
GABA γ -Aminobuttersäure
GLU Glutamat
GP Globus pallidus
HARDI high angular resolution diffusion imaging
hbc habenular commissure
HFec hippocampal formation / entorhinal cortex
HFpc hippocampal formation / perihinal cortex
HFps hippocampal formation / prosubiculum

HFS hippocampal formation / subiculum
IAM interanteromedial nucleus
IAPC posterior limb of the anterior commissure
Ic internal capsule
ICA infralimbic cortical area
IF interfascicular nucleus
IFO inferior frontooccipital fasciculus
IMD intermediodorsal nucleus
iml internal medullary lamina of thalamus
IoC islands of Callej
IPG Impulsgeber
LC caudal linear nucleus
LC locus coeruleus
lcdL large cell division lateral nucleus of amygdala
Ldl dorsolateral division
LDT laterodorsal tegmental nucleus
Lenf fasciculus lenticularis
LH lateraler Hypothalamus
LHA lateral hypothalamic area
Lhb lateral habenula
Lml medullary lamina of globus pallidus
LP lateral pulvinar nucleus
LP lateroposterior nucleus
LR rostral linear nucleus
LSN lateral septal nucleus
Lvl ventrolateral division
MDD Major Depressive Disorder
mdTN mediodorsal thalamic nucleus
MeAD medial nucleus anterodorsal part
MePD medial nucleus posterodorsal part
mfB medial forebrain bundle
MI primary motor cortex
MO medial orbital cortex
MOG medialer orbitaler Gyrus
Molf medial olfactory radiation
MOPFC medialer orbitaler präfrontaler Kortex
MRT Magnetresonanztomographie

MT mesencephalic tegmentum
Na Nucleus arcuatus
NAc Nucleus accumbens
Nb nucleus basalis
NMR nuclear magnetic resonance
NTS nucleus tractus solitarius
NTS region of the dorsomedial medulla
NTS-X solitary-vagal nuclear complex
OCA orbital cortical area
OCD obsessive-compulsive disorder
OFC orbitofrontaler Kortex
OT olfactory tubercle
Pa paraventricular nucleus
PA präoptic area
PB Parabrachial nucleus
PbN parabigeminal nucleus
PC perirhinal cortex
pcN paracentral nucleus
Pf parafascicular nucleus of the thalamus
PFA perifornical area
PFC präfrontaler Cortex
PH posterior hypothalamic area
PHG Gyrus parahippocampalis
pi Glandula pinealis
PiC piriformer Cortex
PN paranigral nucleus
PR peribrachial region
PRt prereticular zone
PT parataenial nucleus
PTN pedunculopontine tegmental nucleus
Pu Putamen
PV paraventricular thalamic nucleus
pvTN paraventricular thalamic nucleus
R Nucleus ruber
Racc radiation of corpus callosum
RAIC rostral agranular insular cortex
Re nucleus reuniens

RF retrorubal field
RH rhomboid nucleus
RN raphe nucleus
ROI region of interest
Rs rhinal sulcus
Rt reticular thalamic nucleus
RTN reticular thalamic nucleus
RVLM rostral ventrolateral medulla
Sc suprachiasmatic nucleus
scdL small cell division lateral nucleus of amygdala
scp superior cerebellar peduncle
SFG superiorer frontaler Gyrus
SG Gyrus rectus
SI Substantia innominata
SM Stria medullaris of thalamus
SN Substantia nigra
SSTI substriatal terminal island
STN/STh Nucleus subthalamicus
Str Stria terminalis
SuMn supramammillary nucleus
Sumx supramammilläre Kommissur
SV Seitenventrikel
TCd Schwanz des Nucleus caudatus
THS tiefe Hirnstimulation
TLV Temporalhorn des Seitenventrikels
TM tuberomammillary nucleus
TPP nucleus tegmenti pedunculopontinus
Unc uncinata fasciculus
unn uncale Einkerbung
VA ventral anterior thalamic nucleus
VC ventral capsule
VDB ventral diagonal band
vHC ventral hippocampus
VMH ventromedial hypothalamic nucleus; dorsomedial part, ventrolateral part
VO ventral orbital cortex
VOI voxel/volume of interest
VP ventrales Pallidum

VS ventral striatum

VTA ventrales tegmentales Areal

WM white matter (weiße Substanz)

WP waypoint

ZP Zeitpunkt

5 Einführung

5.1 Der Nucleus Accumbens

Der Begriff „Nucleus accumbens“ wurde erstmal vor deutlich mehr als 100 Jahren von Ziehen (Ziehen, 1904) verwendet und beschrieben. Initial galt er als eine Ausweitung des Nucleus caudatus und war topographisch nur durch seine Nähe zum Septum anatomisch von anderen Anteilen des Striatums zu differenzieren, sodass im weiteren Verlauf Kappers und Theunissen (Kappers et al., 1908) den Namen „nucleus accumbens septi“ wählten. Aufgrund dieser anatomischen Beziehungen postulierte Johnston (Johnston JB et al., 1913), dass der NAc grundsätzlich ein Teil des olfaktorischen Systems sei und schlug den Namen „nucleus lateralis parolfactorius“ vor. Mit Hinblick auf die Enzymhistochemie (Parent & Olivier, 1970), Verteilung von Opiat-Rezeptoren (Herkenham & Pert, 1981; Pert, Kuhar, & Snyder, 1976), Acetylcholin- und Dopaminkonzentrationen (Murrin, Gale, & Kuhar, 1979; Rotter et al., 1979), neuronalen Verbindungen und der Ontogenese (Swanson & Cwan, 1975) gilt der NAc im Kontext des gegenwärtigen Wissenstandes als eine selbständige, spezialisierte Einheit innerhalb des Caudatus-Putamen-Komplexes (Striatums) (Salgado & Kaplitt, 2015).

Der NAc, als eine der Hauptkomponenten des ventralen Striatums (siehe Abbildung 2), hat eine insgesamt rundliche Konfiguration, wobei der dorsale Anteil abgeflacht imponiert (Salgado & Kaplitt, 2015) und wird posterior durch die posteriore Grenze der AC (Heimer, 2000), anterior durch die rostralen Anteile der Capsula interna, welche den Nucleus caudatus und das Putamen voneinander abgrenzen (Neto, Oliveira, Correia, & Ferreira, 2008), medial durch die inferioren Anteile des Seitenventrikels innerhalb der Sagittalebene, lateral durch eine imaginäre Linie lateral der rostralen Grenze der Capsula interna, dorsal durch die inferiore Grenze des Seitenventrikels bis zum inferioren Anteil der Capsula interna in dem Moment, wo die Horizontallinie knapp unterhalb des Caput nuclei caudati liegt und ventral lateralseitig durch die Capsula externa bzw. medialeseitig durch das Diagonale Band von Broca begrenzt (Salgado & Kaplitt, 2015). Weiterhin kann der NAc in einen Kern („core“), welcher insbesondere die medialen und ventralen Anteile umfasst und eine Hülle („shell“), welche sich auf die lateralen Anteile begrenzt, unterteilt werden (Zaborszky et al., 1985). Die Grenze zwischen Kern und Hülle ist dabei nicht exakt anatomisch differenzierbar, sondern vielmehr auf Grundlage von histochemischen, elektrophysiologischen und zellulären Kriterien definiert (Wright & Groenewegen, 1996).

Als mesolimbische und dopaminerge Relaisstation empfängt und entsendet der NAc GABAerge und insbesondere glutamaterge Faserprojektionen aus dem Bereich des Neokortexes, verschiedener limbischer Hirnareale, des Hirnstammes und der Basalganglien (siehe Abbildung 1). Die Afferenzen des NAc sind insbesondere indirekte, mesolimbische und dopaminerge Faserverbindungen ausgehend von dem VTA und der SN bzw. direkte glutamaterge Projektionen des Subiculus, der Amygdala, des

Hippocampus, des Thalamus und des prälimbischen und präfrontalen Kortex (Salgado & Kaplitt, 2015).

Efferenzen des NAc bestehen unter anderem insbesondere zu der Stria terminalis, der präoptischen Region, dem Nucleus parataenialis, dem Nucleus mediodorsalis des Thalamus, der SN, dem VTA, dem lateralen Hypothalamus und dem Globus pallidus (Salgado & Kaplitt, 2015).

Basierend auf diesen Verbindungen existieren mehrere funktionelle, neuronale Netzwerke, in welchen der NAc als Relaisstation fungiert. Eines dieser Netzwerke ist beispielsweise der cortico-striato-pallido-thalamo-cortical-loop (Alexander & Crutcher, 1990; Haber, Fudge, & McFarland, 2000). Insbesondere spielt der NAc eine funktionelle Schlüsselrolle innerhalb des natürlichen Belohnungssystems und damit bei der Motivationsmodulation und Konditionierung (Di Chiara, 1995).

Aus diesem Grund ist der NAc eine wichtige Zielregion bezüglich der Modulation funktioneller, neuronaler Netzwerke im Rahmen der THS, was bereits in mehreren Studien hinsichtlich der Behandlung von Zwangserkrankungen, des Tourette-Syndroms, der Depression, von Sucht (Alkohol, Heroin, Nikotin) und zentralen Schmerzsyndromen untersucht wurde (Salgado & Kaplitt, 2015).

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen bzw. des Fehlens von klinischen Langzeitergebnissen ist eine abschließende Beurteilung dieser Therapieoption gegenwärtig allerdings noch nicht möglich.

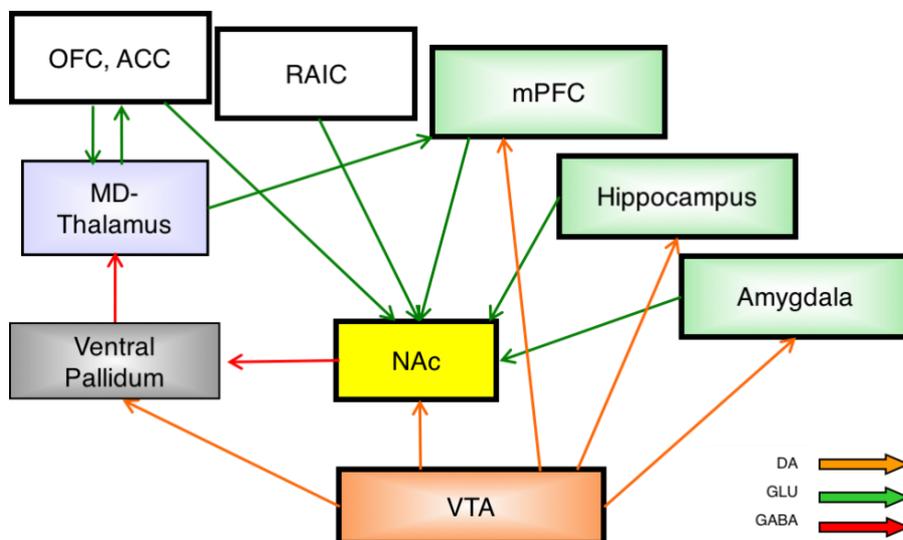


Abbildung 1: Vereinfachte Übersicht über die neuronalen Verbindungen des NAc

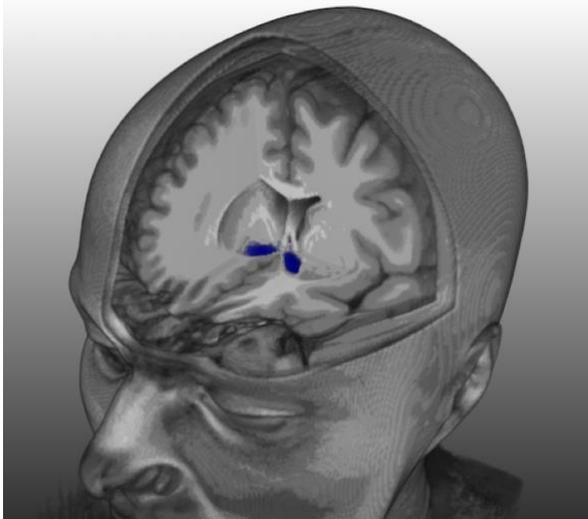


Abbildung 2: Anatomie des NAc

5.2 Diffusion Tensor Imaging (DTI): Eine kurze Übersicht

Im Rahmen der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DW-MRI = diffusion-weighted magnetic resonance imaging oder dMRI = Diffusion-MRI) wird auf Grundlage der klassischen Magnetresonanztomographie die Brownsche Molekularbewegung (Diffusion) von Wassermolekülen des menschlichen Körpers gemessen und anschließend räumlich aufgelöst dargestellt. Wird zusätzlich noch die Richtungsabhängigkeit der Diffusion bestimmt, so spricht man von der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI = diffusion tensor imaging). Die diffusionsgewichtete MRT existiert seit Mitte der 1980er Jahre (Le Bihan & Johansen-Berg, 2012) und wird seitdem insbesondere in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls bzw. der Detektion von Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz eingesetzt. Die eigentliche Diffusions-Tensor-Bildgebung geht zurück auf Peter J. Basser (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994a, 1994b) und Denis Le Bihan (Le Bihan et al., 1986) knapp 10 Jahre später in der Mitte der 1990er Jahre. Diese Weiterentwicklung ermöglichte erstmals die nicht-invasive Darstellung von neuronalen Faserverbindungen des menschlichen Gehirns.

5.2.1 Grundprinzipien der Diffusions-MRT

Diffusion resultiert aus der zufälligen Translation von Molekülen (Brownsche Molekularbewegung) aufgrund ihrer thermischen Energie (Einstein, 1905) und wird mathematisch durch folgende Gleichung beschrieben:

$$R^2 = 2D T_D \quad \text{Gl.: 1}$$

R^2 entspricht dem mittleren quadratischen Diffusionsweg, D dem Diffusionskoeffizienten und T_D der Diffusionszeit. Dabei ist R^2 ein Maß für die mittlere Distanz, welche ein Teilchen (z.B. ein Wassermolekül) in einer definierten Zeiteinheit zurückgelegt hat. Der Diffusionskoeffizient ist wiederum abhängig von der Masse des Teilchens, der Temperatur und der Viskosität des Diffusionsmediums. Unter realen Bedingungen ist der mittlere Diffusionsweg allerdings deutlich geringer, da die betrachteten Teilchen mit anderen Gewebekomponenten (beispielsweise Zellwänden, Makromolekülen) interagieren. Dieser Effekt ist insbesondere bei langen Diffusionszeiten (dMRT) dominierend (Le Bihan & Johansen-Berg, 2012).

Das Messen bzw. Detektieren der Diffusion von Wassermolekülen innerhalb biologischen Gewebes gelang erstmals in den 1960er und 1970er Jahren durch Carr und Purcell (Carr et al., 1954) bzw. Hahn (Hahn, 1950) unter Benutzung der sogenannten Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance = NMR). Stejskal und Tanner (Stejskal et al., 1965) entwickelten im weiteren zeitlichen Verlauf unter Benutzung von Magnetfeldgradienten (magnetic gradient pulses) zusätzlich eine spezifische Diffusionskodierungstechnik (siehe unten im Detail). Das Grundproblem zu diesem Zeitpunkt bestand allerdings darin, die Magnetfeldgradienten der Diffusionsdaten von den Gradienten für die räumliche Auflösung zu differenzieren. Eine Problemlösung erzielten schließlich unabhängig voneinander Le Bihan und Breton (Le Bihan et al., 1986), Merboldt (Merboldt et al., 1985) und Taylor und Bushell (Taylor & Bushell, 1985), die damit als Pioniere der modernen Diffusionsbildgebung gelten.

Grundsätzlich kann jede MRT-Sequenz durch ein entsprechendes Gradientenfeld diffusions sensitiv werden (Stejskal et al., 1965):

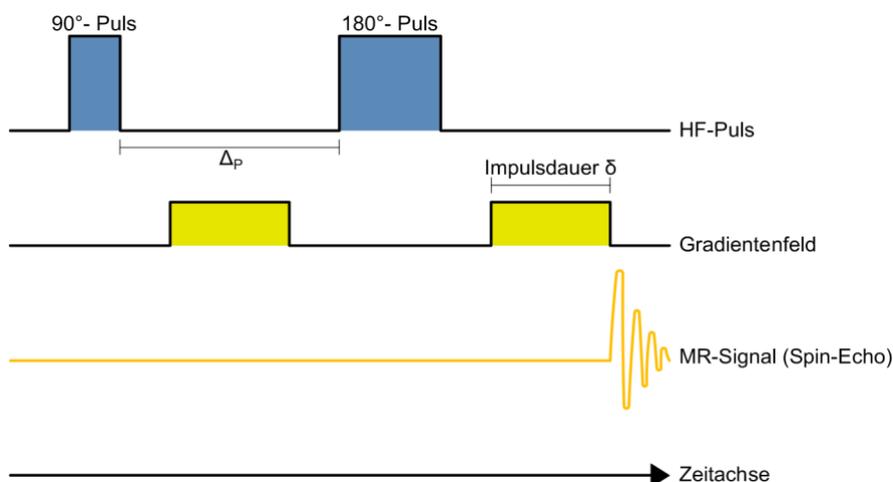


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Stejskal-Tanner-Sequenz

In einem ersten Schritt wird durch ein äußeres Magnetfeld (HF-Puls, siehe Abbildung 3) der Summenvektor der Protonen um 90° in die xy -Ebene gekippt. Die Diffusionswichtung erfolgt anschließend durch ein zusätzlich induziertes Gradientenfeld (siehe Abbildung 3), welches das weiterhin bestehende äußere Magnetfeld in einer spezifischen Richtung variiert. Dadurch präzidieren die Protonen nicht mehr mit der identischen Larmorfrequenz bzw. phasengleich, sodass die initial in der Messspule induzierte Spannung aufgehoben wird. Im Rahmen eines sich anschließenden zweiten HF-Pulses (180°) (siehe Abbildung 3) wird die Rotationsrichtung der Protonen wieder geändert und ein weiteres Gradientenfeld wird nachgeschaltet. Aus der jetzt vorliegenden umgekehrten Drehrichtung bei identischen Frequenzunterschieden resultiert eine nun wieder messbare Spannung in der Messspule, das sogenannte Spin-Echo (siehe Abbildung 3). Da sich allerdings einige in Wassermolekülen gebundene Protonen zwischen den Messungen in Richtung des Gradientenfeldes durch Diffusion bewegt haben und dementsprechend nicht mehr in Phase sind, ist das Spin-Echo-Signal geringer als das initiale Signal zu Beginn der Sequenz. D.h. eine Diffusionsbewegung demarkiert sich durch eine konsekutive Signalabschwächung des Spin-Echos am Ende einer Sequenz. Die Signalabschwächung A ist dabei quantitativ über folgende Gleichung (nach Stejskal-Tanner) direkt vom Diffusionskoeffizienten D abhängig:

$$A = \exp(-bD) \quad \text{Gl.: 2}$$

Dabei entspricht b dem sogenannten b -Faktor (Le Bihan et al., 1986) und definiert die Diffusionsempfindlichkeit in s/mm^2 . Das Signal wird additiv durch sogenannte Spin-Spin-Wechselwirkungen abgeschwächt, sodass eine zweite Messung ohne Gradientenfelder erfolgen muss, um diese zu ermitteln und herauszurechnen.

Der oben beschriebenen Stejskal-Tanner-Gleichung liegt die Annahme einer isotropen Diffusion der Teilchen zugrunde. D.h. die Diffusionsbewegung einzelner Teilchen geschieht zufällig in eine beliebige Raumrichtung ohne Limitation von möglichen Umgebungsbedingungen. In der Realität sind die Teilchen (z.B. Wassermoleküle) beispielsweise innerhalb einer Nervenfasers des Gehirns bedingt durch Zellmembranen, Myelinscheiden und Gliazellen nicht frei beweglich, sondern bewegungslimitiert und unterliegen zusätzlich einer Richtungsabhängigkeit (Chenevert, Brunberg, & Pipe, 1990; Moseley et al., 1990; Turner et al., 1990). Man spricht in diesem Fall von einer anisotropen Diffusion. Durch quantitative und qualitative Detektion dieser richtungsabhängigen Diffusion lässt sich auf geometrische Eigenschaften der zugrundeliegenden Umgebungsbedingungen, beispielsweise von Nervenfasern, schließen (Douek, Turner, Pekar, Patronas, & Le Bihan, 1991). Wassermoleküle fungieren in diesem Zusammenhang somit als nicht-invasive Tracer zur Detektion von Nervenfasern. Um der oben beschriebenen anisotropen Diffusion Rechnung zu tragen, muss die Stejskal-Tanner-Gleichung somit um den sogenannten Diffusions-Tensor erweitert werden (Basser et al., 1994a, 1994b). Da die Auflösung der dMRT deutlich kleiner ist als die Größe der betrachteten

Funktionseinheit (z.B. einer Nervenfasern) enthält der Diffusionskoeffizient bzw. Diffusionstensor eines anisotropen Mediums nicht nur Informationen über die realen, aus einschränkenden Umgebungsbedingungen resultierende Diffusionsverhältnisse eines Teilchens (Wassermoleküls), sondern erfasst außerdem die intrinsische, freie Eigendiffusion der Wassermoleküle selbst. Um diesen Sachverhalt zu verdeutlichen und den Diffusionskoeffizienten von der freien Eigendiffusion abzugrenzen, wurde zusätzlich der Begriff des *apparent diffusion coefficient* (ADC, scheinbarer Diffusionskoeffizient) eingeführt (Cooper, Chang, Young, Martin, & Ancker-Johnson, 1974; Le Bihan et al., 1986).

5.2.2 Der Diffusions-Tensor

Wie bereits unter 5.2.1 beschrieben gilt die Gleichung 2 bzw. der darin enthaltene Diffusionskoeffizient nur für isotrope Medien. In anisotropen Medien, also insbesondere Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz, besteht demnach eine Richtungsabhängigkeit der Bewegung der Teilchen und der ursprüngliche, skalare Diffusionskoeffizient muss durch den Diffusions-Tensor D ersetzt werden, welcher durch eine symmetrische 3 x 3 Matrix definiert wird:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{Gl.: 3}$$

Ersetzt man im Folgenden den skalaren Diffusionskoeffizienten durch den Diffusions-Tensor, so folgt aus der Gleichung 2:

$$A = \exp \left(- \sum_{i=x,y,z} \sum_{j=x,y,z} b_{ij} D_{ij} \right) \quad \text{Gl.: 4}$$

Der symmetrische Diffusions-Tensor D besitzt insgesamt sechs Freiheitsgrade, sodass ergänzend zur ungewichteten mindestens sechs diffusionsgewichtete Messungen erfolgen müssen, um die entsprechenden Matrizengleichungen zu lösen und eine Bestimmung vornehmen zu können. Aufgrund von Rauschen und Messartefakten resultiert eine zusätzliche Messungenauigkeit, welche durch Messwiederholungen bzw. Richtungsergänzungen reduziert wird. Weiterhin kann der Diffusionstensor, welcher die räumliche Diffusionsrichtung darstellt, in Form eines Ellipsoids vereinfacht visualisiert werden (Basser et al., 1994a, 1994b) (vgl. Abbildung 4).

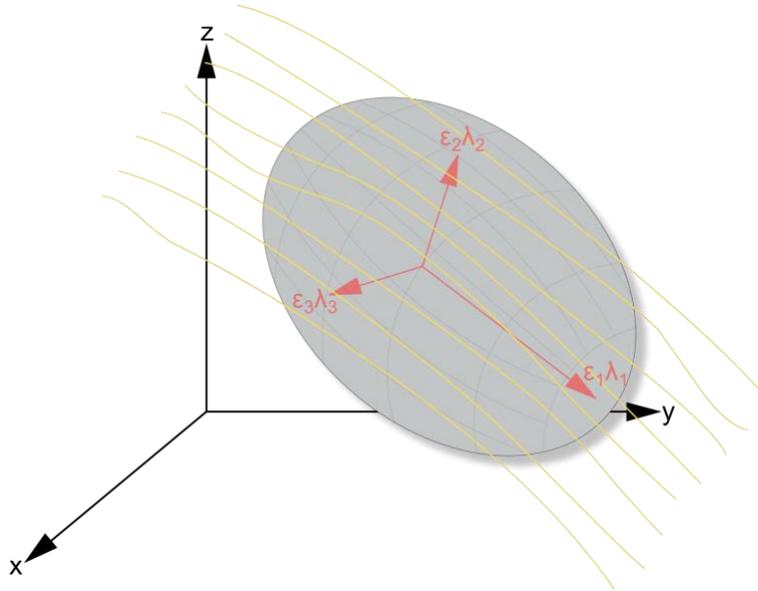


Abbildung 4: Diffusionsellipsoid (in Anlehnung an Minati et al., 2007)

Die Hauptachse des Ellipsoids verläuft dabei parallel zur Hauptdiffusionsrichtung innerhalb eines Voxels (vgl. Abbildung 4, gelbe Linien: exemplarischer Faserverlauf einer Nervenfasers). Hauptachse und Nebenachsen werden jeweils durch Eigenvektoren $\epsilon_1, \epsilon_2, \epsilon_3$ des Diffusionstensors definiert und bestimmen in der Summe die Richtung der Tensorachse. Die Länge eines Eigenvektors ergibt sich aus dem Produkt mit den Eigenwerten λ_i (vgl. Abbildung 4), welche wiederum ein Maß für die axiale Diffusion darstellen.

In einem Medium mit isotroper Diffusion ist das Diffusionsbestreben in eine beliebige Raumrichtung jeweils identisch. Die Eigenwerte und -vektoren sind dementsprechend äquivalent und spannen eine Kugel auf. In einem anisotropen Medium dagegen, beispielsweise innerhalb einer Nervenfasers, entspricht der Eigenvektor mit dem größten Eigenwert dem Hauptdiffusionsweg parallel der Faserbahn. Diffusionsbestreben senkrecht dazu werden entsprechend durch niedrigere Eigenwerte und damit kleineren Vektorlängen beschrieben und das Vektorkollektiv definiert ein Ellipsoid (vgl. Abbildung 4). Je ausgeprägter die Diffusion entlang einer bestimmten Hauptachse bzw. je höher die Anisotropie, desto langgezogener das Ellipsoid. Addiert man nun den Hauptvektor jedes einzelnen Voxels, so ergibt sich eine räumliche Rekonstruktion der betrachteten Faserbahn. Da allerdings die Größe einer Nervenfasersbahn (wenige Mikrometer) deutlich unter der eigentlichen Auflösung der dMRT-Datensätze (Millimeterbereich) liegt, entspricht die berechnete Diffusionsrichtung lediglich einem Mittelwert des gesamten Voxels und nicht einer einzelnen Faserbahn. Aus diesem Grund ist es derzeit lediglich möglich größere Faserbündel reliabel zu rekonstruieren, da hier das betrachtete Gewebe innerhalb eines Voxels homogen ist.

Die dMRT-Daten bzw. mit dem Diffusionstensor assoziierten Eigenwerte können auf unterschiedliche Weise für jeden einzelnen Voxel analysiert und ausgewertet werden (Basser, 1997; Le Bihan, 1995):

- Zum einen über die Berechnung der mittleren Diffusivität, welche den mittleren Diffusionskoeffizienten eines isotropen Mediums definiert, also die mittlere quadratische Verlagerung der betrachteten Teilchen (durchschnittliche Ellipsoidgröße) in Kombination mit der Gesamtheit möglicher Diffusionsbarrieren.
- Durch die Berechnung der fraktionellen Anisotropie (FA), welche wiederum die molekulare Gesamtbewegung innerhalb eines Voxels erfasst (Ellipsoidexzentrizität) und weiterhin Informationen über die Faserintegrität enthält.
- Und durch die Bestimmung der Hauptdiffusionsrichtung (Hauptachse des Ellipsoids), welche direkt mit der Orientierung im Raum der betrachteten Struktur zusammenhängt.

Das oben detailliert beschriebene Modell des Diffusion-Tensors erscheint aus heutiger Sicht allerdings veraltet. Heute werden im Rahmen eines diffusion-weighted-MRI basierten Datensatzes bis zu 60 oder mehr Diffusionsrichtungen gemessen und die Berechnung einer räumlichen Verteilungsfunktion der Diffusionsstärke erfolgt auf dieser Grundlage z.B. durch entsprechende Kugelflächenfunktionen (constrained spherical deconvolution) (Dell'Acqua & Tournier, 2018). Dieses Verfahren war auch Grundlage für das Fiber-Tracking im Rahmen dieser Arbeit.

5.2.3 Visualisierung der Diffusionsdatensätze

Aufgrund der Informationsvielfalt eines dMRT-Datensatzes wurden spezifische Visualisierungstechniken entwickelt, welche bestimmte Informationsdaten hervorheben sollen.

5.2.3.1 Klassische Schnittbilddarstellung

Im Rahmen der klassischen Schnittbilddiagnostik wird korrelierend zu den Schnittbildern der konventionellen MRT der Diffusionskoeffizient mittels verschiedener Grau- bzw. Farbwerte skaliert, welche aus den Eigenwerten des Tensors berechnet werden. Dabei hat sich insbesondere eine auf Grauwerten basierte Darstellung der mittleren Diffusivität und der FA bewährt (siehe oben). Letztere spielt insbesondere in der Akutdiagnostik von Schlaganfällen eine zentrale Rolle (Sotak, 2002). Die Haupttrichtung des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert des Diffusionstensors wird zusätzlich durch einen Farbwert kodiert. Definitionsgemäß entspricht einer Bewegung entlang der x-Achse (links/rechts) der Farbe Rot, der y-Achse (anterior/posterior) der Farbe Grün und der z-Achse (kranial/kaudal) der Farbe Blau (siehe Beispiele unter 7.3.3) (Pajevic & Pierpaolie, 1999).

5.2.3.2 Fiber-Tracking

Das Fiber-Tracking (auch Traktografie genannt) erlaubt die Visualisierung von neuronalen Faserverbindungen. Dabei wird dem Diffusions-Tensor, wie in der klassischen Schnittbilddarstellung,

nicht nur ein einzelner Farbwert, sondern eine ebenfalls farblich kodierte, dreidimensionale Hyperstromlinie zugeordnet. Es wird dabei ein deterministisches von einem probabilistischen Fiber-Tracking unterschieden.

5.2.3.2.1 Deterministisches Fiber-Tracking (Streamline-Traktografie)

Bei der deterministischen Traktografie wird initial eine Start-Region (ROI = region of interest oder VOI = voxel of interest) definiert und die Hauptdiffusionsrichtung des Diffusionstensors in diesem Voxel bestimmt. Die Bestimmung der Hauptdiffusionsrichtung wird anschließend voxelweise fortgesetzt, sodass sukzessive eine dreidimensionale Faserbahn entsteht. Additiv zu der initialen ROI/VOI können beliebig viele Wegpunkte definiert werden, durch welche eine Faserbahn verlaufen soll. Die Faserbahnrekonstruktion wird dann beendet, wenn die in den initial festgelegten Tracking-Parametern (minimaler FA-Wert, maximale Winkeländerung, minimale Faserlänge) definierten Abbruchkriterien erfüllt sind (Pierpaoli, Jezzard, Basser, Barnett, & Di Chiro, 1996). Bei einer zu strengen Definition dieser Abbruchkriterien kommt es allerdings zu einem frühzeitigen Faserbahnabbruch. Werden die Kriterien dagegen zu großzügig ausgelegt, kommt es insbesondere im Bereich von Faserbahnüberkreuzungen zur Darstellung von falschen Faserbahnverläufen. Mit verschiedenen mathematischen Modellen (beispielsweise dem High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) (Descoteaux, Angelino, Fitzgibbons, & Deriche, 2006) und Algorithmen kann allerdings versucht werden, eine deutliche Fehlerreduktion zu erreichen (S. Mori & van Zijl, 2002).

5.2.3.2.2 Probabilistisches Fiber-Tracking

Im Gegensatz zur deterministischen wird bei der probabilistischen Traktografie nicht die Hauptdiffusionsrichtung eines Voxels bestimmt und als Grundlage für den Faserbahnverlauf verwendet, sondern jeweils voxelweise die Wahrscheinlichkeit für einen Faserverlauf berechnet (Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren (Behrens et al., 2003)). Aufgrund der relativ geringen Auflösung der dMRT-Datensätze (Millimeterbereich) im Vergleich zu den betrachteten Nervenfasern (Mikrometerbereich) führt dies allerdings dazu, dass die Sicherheit einer zuverlässigen und stabilen Bestimmung der Faserbahnverläufe, insbesondere bei einem sehr großen Abstand der definierten Start- und Zielregion abnimmt. Aus diesem Grund haben sich in der Vergangenheit mehrere ergänzende Algorithmen etabliert, welche zu einer Reduktion der Bestimmung eines fehlerhaften Faserbahnverlaufes führen sollen. So besteht beispielsweise im Rahmen des *crossing-fiber*-Modells (Behrens, Berg, Jbabdi, Rushworth, & Woolrich, 2007) die Möglichkeit, multiple Faserbahnverläufe innerhalb eines Voxels zu erfassen und somit sich überkreuzende Hauptfaserbahnen sicher zu identifizieren. Im Rahmen des *Constrained model* (Jbabdi, Woolrich, Andersson, & Behrens, 2007) ist es zusätzlich möglich, Verbindungswahrscheinlichkeiten für verschiedene Hirnareale, basierend auf Berechnungsmodellen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), zu ermitteln. Dabei wird voxelweise die Wahrscheinlichkeit festgestellt, ob eine berechnete Verbindung bzw. ein erfasster

Faserbahnverlauf tendenziell real ist oder nicht. Aus diesem Grund besteht mit dem probabilistischen Fiber-Tracking die Möglichkeit der suffizienten Detektion von grundsätzlich auch niedrigen Faserbahnverlaufswahrscheinlichkeiten und damit der Rekonstruktion von untergeordneten neuronalen Faserbahnen, sodass dieses Verfahren als Grundlage für die zugrundeliegende Arbeit gewählt wurde.

5.2.3.3 Tensor-Glyphen

Bei der Darstellung mittels Tensor-Glyphen wird der Diffusionstensor durch Ellipsoide visualisiert. Dabei entspricht die Ausrichtung bzw. Länge der Hauptachse der Hauptdiffusionsrichtung bzw. der Diffusionsstärke. Zusätzlich wird die räumliche Gesamtausrichtung des Ellipsoids bzw. des Diffusionstensors wie bei der klassischen Schnittbilddiagnostik oder dem Fiber-Tracking farblich kodiert.

5.3 Tiefe Hirnstimulation (THS)

Voraussetzung für die Anwendung der tiefen Hirnstimulation (THS, engl. auch „Deep brain stimulation“ (DBS)) ist ein neurochirurgischer Eingriff. Dabei werden THS-Systeme bestehend aus Hirnelektroden, Verlängerungen und einem Impulsgeber implantiert. Die Hirnelektroden werden jeweils in beiden Hirnhälften stereotaktisch, d.h. nach bildbasierter Eingriffsplanung mit Hilfe eines stereotaktischen Rahmens und Zielgerätes hochpräzise an einem für die Erkrankung typischen Zielpunkt platziert. Moderne Hirnelektroden besitzen vier Stimulationskontakte, von denen zwei in jeweils weitere drei Einzelkontakte unterteilt und dadurch zur segmentalen Stromabgabe genutzt werden können. Die Hirnelektroden sind über Verlängerungen mit dem Impulsgeber (IPG, Neurostimulator) verbunden, der typischerweise präpectoral in einer subkutanen Tasche implantiert wird und kontinuierlich elektrische Impulse über die Hirnelektroden an das umliegende Hirngewebe abgibt. Die IPG können jederzeit transkutan ausgelesen oder neu konfiguriert werden. Durch die elektrische Stimulation induzierte Effekte, d.h. klinische Verbesserungen aber auch Nebenwirkungen bilden sich nach Abstellen des IPG prinzipiell zurück, sodass alle Veränderungen unter THS-Therapie reversibel sind.

Erstmals wurde die THS in den 1960er Jahren zur Behandlung von Schmerzsyndromen eingesetzt (Hariz, Blomstedt, & Zrinzo, 2010), erst 1987 erfolgte die systematische Anwendung zur Tremortherapie durch Benabid et al. (Benabid, Pollak, Louveau, Henry, & de Rougemont, 1987). Grundlegend für die Wahl der Zielregion waren klinische Daten von Patienten bei denen ein Tremor an gleicher Stelle, d.h. im motorischen Anteil des Thalamus durch eine umschriebene Gewebeläsion (ablative Stereotaxie) behandelt wurde (Hassler, Riechert, Mundinger, Umbach, & Ganglberger, 1960). Seit 1995 besteht innerhalb der EU eine Zulassung für die THS zur Behandlung des

essentiellen Tremors, seit 1998 für das Parkinsonsyndrom, seit 2003 für die Dystonie, seit 2009 für Zwangserkrankungen und seit 2010 für die Epilepsie. Inzwischen wurde bei mehr als 100.000 Patienten weltweit eine THS durchgeführt (Sugiyama et al., 2015).

Eine Anwendung der THS bei anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Major Depression und Essstörungen wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien untersucht.

Grundsätzlich wirkt die THS nicht nur lokal im Bereich der implantierten Hirnelektroden. Durch elektrische Stimulation der Zielregion kommt es darüberhinausgehend zur Modulation der Informationsübertragung innerhalb der mit dem Stimulationsort assoziierten neuronalen Netzwerke und durch orthodrome bzw. antidrome Weiterleitung auch zu Veränderungen in „Downstream“ und „Upstream“ der zum Stimulationsort gelegenen Hirnareale. Die detaillierte Funktionsweise der THS ist gegenwärtig noch Inhalt intensiver Forschung, folgende Mechanismen wurden bisher berichtet (Herrington, Cheng, & Eskandar, 2016; McIntyre & Anderson, 2016; Sugiyama et al., 2015):

- Inhibition synaptischer Prozesse durch Hyperpolarisation, Depolarisationsblockade, Neurotransmitterdepletion (Glutamat) oder Ausschüttung inhibitorischer Transmitter (GABA) (Dostrovsky et al., 2000).
- Exzitation synaptischer Prozesse durch Anstieg der extrazellulären Glutamat- bzw. Dopaminkonzentration (Hashimoto, Elder, Okun, Patrick, & Vitek, 2003).
- Kombination aus Inhibition und Exzitation durch Entkoppeln der Zellsomainhibition von der Axonexzitation im Rahmen einer long-term-Depression (LTD) bzw. long-term-Potenzierung (LTP) (Shen, Zhu, Munhall, & Johnson, 2003).
- Unterbrechung bzw. Überschreiben pathologischer Oszillationen (Little & Brown, 2012).

Wie bereits unter Punkt 5.1 beschrieben ist der NAc als funktionelle, dopaminerge bzw. mesolimbische Relaisstation eine vielversprechende Zielregion bei der Behandlung von neuropsychiatrischen Krankheitsbildern. Im Rahmen von experimentellen Studiendesigns erfolgte bereits eine THS des NAc und anschließende Analyse des klinischen Ergebnisses bei verschiedenen Suchterkrankungen (Methamphetaminabhängigkeit (Chen et al., 2018), Alkoholabhängigkeit (Muller et al., 2016)), bei Adipositas (Oterdoom et al., 2018), schwerer Depression (Drobisz & Damborska, 2018) und der schweren Zwangserkrankung (Alonso et al., 2015). In nicht-kontrollierten klinischen Studien mit kleiner Patientenzahl wurden Verbesserungen von teilweise über 50% beobachtet. Kontrollierte und randomisierte Folgestudien mit größeren Patientenkollektiven konnten diese guten Ergebnisse nicht durchgängig bestätigen (Cleary, Ozpinar, Raslan, & Ko, 2015).

5.4 Zielsetzung

Als eine der Hauptkomponenten des ventralen Striatums bzw. als mesolimbische und dopaminerge Relaisstation empfängt und entsendet der Nucleus accumbens (NAc) GABAerge und insbesondere glutamaterge Faserprojektionen aus dem Bereich des Neokortexes, verschiedener limbischer Hirnareale, des Hirnstammes und der Basalganglien. Aus diesem Grund hat der NAc eine zentrale Position innerhalb neuronaler Netzwerke, deren Funktion bei verschiedenen neuro-psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Sucht, schweren Zwangserkrankungen oder Depression pathologisch verändert ist.

Diese anatomische Struktur könnte deshalb eine effektive Zielregion zur Behandlung dieser Erkrankungen mittels tiefer Hirnstimulation (THS) sein (Bewernick, Kayser, Sturm, & Schlaepfer, 2012; Fettes, Schulze, & Downar, 2017; Muller et al., 2016; Peisker et al., 2018).

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war deshalb eine möglichst anatomisch valide und sicher reproduzierbare diffusion-weighted-MRI-basierte (DWI) Visualisierung der funktionell wichtigsten Efferenzen und Afferenzen des NAc, um in einem weiteren Schritt eine standardisierte und insbesondere patientenspezifische Untersuchungsmethode mit hoher Stabilität und Reliabilität zur potenziellen präoperativen Eingriffsplanung einer stereotaktisch-neurochirurgisch durchgeführten tiefen Hirnstimulation zu etablieren.

6 Methoden

6.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche basierte auf einer *PubMed*-gestützten Suche und Auswahl der entsprechenden Grundlagen- bzw. Primärliteratur. Anschließend wurde diese nach festgelegten Kriterien ausgewertet und die Ergebnisse graphisch dargestellt und analysiert. Die Einzelschritte werden im Folgenden detailliert skizziert.

6.1.1 PubMed-Suche

Die *PubMed*-Suche erfolgte mit Hilfe eines Internetbrowsers unter Eingabe der Internetadresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Um die Suche zu spezifizieren, wurde der sogenannte *PubMed Advanced Search Builder* verwendet. Zuvor wurden folgende Suchkombinationen festgelegt:

1. Nucleus accumbens AND connections
2. Nucleus accumbens AND efferents
3. Nucleus accumbens AND afferents
4. a) Nucleus accumbens AND DTI
 b) Nucleus accumbens AND tract-tracing
5. Nucleus accumbens AND projections
6. Nucleus accumbens AND networks

Entsprechend der festgelegten Suchkombinationen wurde im *Builder-Field* die explizite Suche der Suchwörter auf das ausschließliche Vorkommen in *Title/Abstract* festgelegt, um die initiale Anzahl der möglichen Manuskripte zu reduzieren und die Suche entsprechend der oben aufgeführten Kombinationen durchgeführt (in diesem Fall am 1.04.2014 um 16:08 Uhr). Es wurden nur englischsprachige Manuskripte berücksichtigt. Bei jeder Suche eins bis sechs wurde mit Hilfe der *PubMed*-Funktion „Send to“ eine Liste aller möglichen Manuskripte der einzelnen Suchanfragen erstellt.

In einem ersten Filterungsprozess wurden daraufhin alle Manuskripte entfernt, welche zwar die entsprechenden obigen Suchkombinationen in *Title* oder *Abstract* enthielten, aber folgende Ausschlusskriterien erfüllten:

- Nucleus accumbens als anatomische Struktur zwar genannt, allerdings keine Informationen über dessen Efferenzen bzw. Afferenzen ersichtlich.
- Manuskripte über Transmittersysteme unter Einschluss des Nucleus accumbens als Teil des dopaminergen Systems.
- Manuskripte, deren anatomische Grundlage nicht dem Gehirn des Menschen, des Makaks, der Maus oder Ratte entsprachen.

Anschließend wurden die Manuskripte aus dem ersten Filterungsprozess detailliert studiert und tabellarisch dokumentiert. Manuskripte welche nicht als E-Version und in Druckform erhalten werden konnten bzw. bei denen die neuronale Faserdarstellung nicht auf Grundlage des chemischen Tract-tracings, der Autoradiographie oder der Fiber-Dissection-Technik erfolgte, wurden in einem zweiten Filterungsprozess ebenfalls ausgeschlossen.

6.1.2 Graphische Darstellung der Quantität der dokumentierten anatomischen Verbindungen

Die graphische Darstellung erfolgte mit Hilfe der Freeware *RAWGraphs* der Internetseite www.rawgraphs.io. Die tabellarisch zusammengefassten und dokumentierten Faserverbindungen wurden in dem Feld „*Load your data*“ eingefügt und anschließend unter der Rubrik „*Choose a Chart*“ eine graphische Darstellungsoption ausgewählt:

„*Alluvial Diagram*“ für die Graphik in Abbildung 20 und „*Sunburst*“ für die Graphiken in den Abbildungen 21 und 22. Weitere Einstellungen wurden unter „*Map your Dimensions*“ und „*Customize your Visualization*“ vorgenommen. Die Graphiken wurden darauffolgend unter den oben genannten Einstellungsoptionen generiert.

6.2 Magnetresonanztomographie-Datensätze und Segmentierung

6.2.1 Probanden

Im Rahmen einer Studie zur Reproduzierbarkeit von MRT-Aufnahmen bei mehrfacher Bildgebung nach einem einheitlichen Protokoll an jeweils unterschiedlichen Tagen wurden an der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg MRT-Datensätze von insgesamt elf Probanden erstellt. Soweit bekannt hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Proband eine hirnorganische bzw. neuropsychiatrische Erkrankung. Für die MRT-Untersuchungen gaben die Probanden schriftlich ihr Einverständnis (siehe Punkt 15.1.2). In diesem Schriftsatz wurden die Probanden über den Ablauf, die Methodik, Ziele und mögliche Risiken der magnetresonanztomographischen Untersuchung aufgeklärt. Des Weiteren bestätigten die Probanden, keine bekannten Kontraindikationen für die entsprechenden Untersuchungen aufzuweisen und erklärten sich mit der computergestützten Weiterverarbeitung und eventuellen wissenschaftlichen Veröffentlichung der Daten einverstanden. Auch lag ein positives Votum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg vor (Genehmigungsnummer: 106/98).

Von den insgesamt elf Probanden waren sechs männlich und fünf weiblich.

Zehn Probanden waren rechtshändig, eine Probandin war linkshändig.

Das Durchschnittsalter lag bei 29,1 Jahren (eine detaillierte Übersicht über die Patientendaten gibt Tabelle 2).

6.2.2 Generierung der Magnetresonanzdatensätze

Alle MRT-Untersuchungen wurden mit einem Siemens *MAGNETOM Prisma* 3-Tesla-Scanner mit der Software *Syngo D13D* durchgeführt. Jeder Proband durchlief dabei insgesamt sieben zeitlich voneinander getrennte, einzelne MRT-Sitzungen, welche an unterschiedlichen Tagen durchgeführt wurden. In jeder der sieben MRT-Sitzungen wurde ein 3D-T1-gewichtetes Volumen und eine Serie von diffusionsgewichteten Volumen aufgenommen und die Magnetfeldverteilung (Fieldmap) über das Messvolumen bestimmt. Zusätzlich zu diesen Messungen wurden in einer Sitzung eine Ganzkopfmessung mit Unterdrückung des Flüssigkeitssignals (FLAIR) durchgeführt.

In der Summe lag die Gesamtmesszeit jedes einzelnen Probanden bei insgesamt circa 6 Stunden (siehe Abbildung 8). Die Messparameter für die einzelnen Sequenzen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Diffusionswichtung (dMRI) wurde mit 60 linear-unabhängigen, über die Kugeloberfläche gleichverteilten Diffusionsrichtungen durchgeführt, wobei jede Richtung zweimal (Richtungsvektor und invertierter Richtungsvektor) zeitlich direkt nacheinander gemessen wurden und immer nach 10 diffusionsgewichteten Volumen ein ungewichtetes Volumen folgte. In der Summe wurden 120 diffusionsgewichtete Volumen ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) und 13 nicht-diffusionsgewichtete Volumen ($b=0 \text{ s/mm}^2$) in der jeweiligen Diffusionsserie aufgenommen.

	<i>3D-T1</i>	<i>dMRI</i>	<i>B0-Mapping</i>	<i>FLAIR</i>
<i>Sequenztyp</i>	MPRAGE	SE-EPI*	GRE*	spcir*
<i>FOV (field of view) in mm</i>	256 x 256*	220 x 220*	220 x 220*	230 x 230*
<i>Auflösung in mm</i>	0.8 x 0.8 x 0.8*	1.6 x 1.6 x 1.6*	1.6 x 1.6 x 2.0*	0.9 x 0.9 x 0.9*
<i>Wiederholzeit TR (repetition time) in ms</i>	2600*	10200*	720*	5000*
<i>Echozeit TE (echo time) in ms</i>	4,50*	49*	4,92*	167*
<i>Inversionszeit TI (inversion time) in ms</i>	1100*			1800*
<i>Flipwinkel in Grad</i>	7*		60*	
<i>Bandbreite in Hz/Pixel*</i>	140*	2012*	739*	501*
<i>Messzeit</i>	13min:52s	23min:38s*	3min:20s*	23min:50s*

Tabelle 1: Messparameter der verwendeten MRT-Sequenzen

* Templateerstellung: Ausgehend von den 3D-T1-gewichteten Ganzkopfaufnahmen (MPRAGE-Aufnahmen) wurden jeweils für jeden einzelnen Probanden die sieben identisch aufgenommenen Datensätze zu einem Einzelprobandentemplate fusioniert. Weiterhin wurden die MPRAGE-Datensätze aller Probanden (insgesamt 77) zu einem Gruppentemplate zusammengefügt. Durch die Templateerstellung ergaben sich mehrere Vorteile:

Zum einen erhielt man auf den jeweiligen Templates ein wesentlich höheres Signal/Rausch-Verhältnis gegenüber den Einzelmessungen. Dadurch war man in der Lage, anatomische Strukturen wesentlich besser zu erkennen und abzugrenzen. Weiterhin hatte man den Vorteil, anatomische Strukturen nur einmal je Proband festlegen zu müssen und konnte diese dann automatisiert auf die anderen Messzeitpunkte des jeweiligen Probanden übertragen. Durch das einmalige Festlegen von Regionen und der automatischen Übertragung wurde die Definition von Regionen auf den Datensätzen beim gleichen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nicht durch die subjektive Einschätzung verfälscht. Die Templateerstellung erfolgte mit dem Softwarepaket *ANTs (Advanced Normalization Tools, version 1.9)* und dem dafür verfügbaren *buildtemplate-script* (siehe Abbildung 8) (Avants et al., 2010).

6.2.3 Festlegung und Segmentierung der Targets

Als Grundlagendatensatz für die manuelle Segmentierung des Nucleus accumbens (NAc), des Hippocampus, der Amygdala und des dorsomedialen Thalamus (dmT) diente jeweils das 3T-Gesamtgruppentemplate sowie das 3T-Einzelprobandentemplate in T1-Wichtung.

Für die oben genannten Targetregionen entstanden somit jeweils acht Targetmasken für jede Hemisphere: Jeweils vier (für oben genannte Regionen) Targetmasken auf Grundlage des 3T-Einzelprobandentemplate bzw. vier basierend auf dem 3T-Gesamtgruppentemplate.

Der Grundlagendatensatz für die händische Segmentierung des ventralen tegmentalen Areal (VTA) war das 3T-Einzelprobandenbild in der FLAIR-Wichtung. Die Segmentierung erfolgte mit Hilfe des *FSL-Viewers* (*FMRIB Software Library, Release 5.0 2012*, The University of Oxford). Als Orientierung und anatomische Referenz für z.B. die Definition entsprechender anatomischer Landmarken diente der „Atlas of the human brain“ (Mai, Voss, & Paxinos, 2008).

6.2.3.1 Manuelle Segmentierung

6.2.3.1.1 Nucleus accumbens (NAc)

Die manuelle Segmentierung erfolgte sowohl im Gesamtgruppentemplate als auch im Einzelprobandentemplate in koronarer Schichtführung entlang der y-Achse.

Mit Hilfe der Toolbar des *FSL-Viewers* (*FMRIB Software Library, Release 5.0 2012*) wurde individuell der minimale bzw. maximale Intensitätsschwellwert eingestellt, sodass eine möglichst optimale Kontrastierung erreicht wurde. Für eine reproduzierbare und standardisierte Segmentierung wurde immer der Koordinatenpunkt $x = 0, y = 0, z = 0; p(0|0|0)$ des stereotaktischen Koordinatensystems des hier verwendeten anatomischen Hirnatlas (Mai et al., 2008) als Referenzpunkt gewählt. Dieser Punkt ist identisch mit der anterioren Kommissur (AC), die sich auf den T1-gewichteten MRT-Bildern als hyperintense, nach kaudal sichelförmig geöffnete Struktur darstellte. In der Nomenklatur dieses Atlas werden Werte rostral zu diesem Referenzpunkt mit einem Minuszeichen, Werte posterior dazu mit einem Pluszeichen definiert. Nach dem Aufsuchen der AC mit dem Fadenkreuz des *FSL-Viewers* erfolgte die Segmentierung grundsätzlich entlang der y-Achse, d.h. von rostral/anterior nach posterior. Diese Herangehensweise (Einstellungen des *FSL-Viewers* etc.) war bei allen händisch segmentierten Targets (siehe folgende Kapitel) identisch und wird daher im Folgenden nicht erneut im Detail beschrieben.

Der NAc erscheint in der T1-gewichteten MRT gegenüber dem Nachbargewebe als nichtkontrastierte Struktur mit homogenem Übergang in die entsprechenden begrenzenden Areale (Lucas-Neto et al., 2015). Die Segmentierung orientiert sich somit an verschiedenen Landmarken und deren räumlichen Beziehungen zum NAc (Mai et al., 2008). Der rostralste Punkt der Segmentierung hatte in dem hier zu Grunde gelegten stereotaktischen Hirnatlas einen Abstand von 17,5 mm relativ zu dem Referenzpunkt $p(0|0|0)$ mit $y = -17,5 \text{ mm}$. Der NAc lag an dieser Position ohne Kontrastunterschied im mediokaudalen Anteil des hypointensen Striatums, bestehend aus Nucleus caudatus (CdL, CdM) und Putamen (Pu) (Abbildung 9 [1]). Kaudale Begrenzung war an dieser Stelle die deutlich hyperintens erscheinende weiße Substanz (WM) im Sinne der Ausstrahlung des Corpus Callosum (race) (Abbildung 9 [2]). Im weiteren posterioren Verlauf entlang der y-Achse in koronarer Schichtebene

umrandete das frontale Horn des Seitenventrikels (FLV) als deutlich hypointens, sichelförmig erscheinende, kranio-kaudal verlaufende Struktur den medialen Rand des Striatums und bildete gleichzeitig die kranio-mediale Begrenzung des NAc (Abbildung 10 [1]). Als zusätzliche Orientierung der Segmentierung von rostral nach posterior diente die WM zwischen Cd und Pu in Form des anterioren Schenkels der Capsula interna (aic) (Abbildung 10 [2]). Bei $y = -7,5 \text{ mm}$ wurde der NAc kaudal außerdem durch die sich hyperintens darstellende mediale olfaktorische Ausstrahlung (molf) begrenzt (Abbildung 10 [3]). Bei weiterer Segmentierung um ungefähr 2 mm entlang der y-Achse in posteriorer Richtung erschien medial bis mediokaudal der ventrale Rand des diagonalen Bandes (VDB) als zusätzliche, hyperintense Begrenzung. Auf dieser Höhe wurde der NAc weiterhin kranio-medial durch das FVL abgegrenzt. Die begrenzenden Verhältnisse änderten sich, sobald der Globus pallidus externus (EGP) innerhalb der hyperintens lateralen Lamina medullaris des Globus pallidus (lml) erschien. Dieser lag als relativ hypointense, rundliche Struktur zwischen dem kaudalen Ende des Cd und Pu. Dieser stellte gleichzeitig die nun kraniale Begrenzung des NAc dar. Kranio-medial zog der NAc immer noch an den unteren Rand des FVL. Sobald sich im weiteren posterioren Verlauf entlang der y-Achse die AC durchgängig als hyperintense von kranio-medial nach kaudolateral verlaufende Linie kaudal des EGP darstellte, reichte der NAc kranio-medial nicht mehr an das FVL, sondern wurde an dieser Stelle von dem Bed Nucleus der Stria terminalis (BNST) begrenzt (Abbildung 11, schwarzer Kreis). Der posteriorste Punkt des NAc auf der y-Achse in koronarer Schnittebene wurde erreicht, als die AC von einer kontinuierlichen, hyperintens Linie in diskontinuierliche Einzelbereiche überging. Posterior des NAc lag nun der BNST. Nach abgeschlossener Segmentierung in koronarer Schnittebene wurde die erstellte Maske zusätzlich in axialer und sagittaler Schichtführung auf mögliche Inkonsistenzen geprüft und gegebenenfalls ergänzt.

6.2.3.1.2 (dorsomedialer) Thalamus (dmT)

Die Segmentierung des dorsomedialen Thalamus erfolgte in T1-Wichtung mit Beginn an seinem rostralen Ende. Nach dem „Atlas of the human brain“ (Mai et al., 2008) begann dieses in Schicht 26 ($y = 5.4 \text{ mm}$). Der dorsomediale Thalamus wurde hier durch den reticular thalamic nucleus (Rt) repräsentiert. Um diesen Punkt in der MRT sicher zu identifizieren, boten sich folgende Landmarken an (Beschreibung im Folgenden im Uhrzeigersinn, medial beginnend; vergleiche zusätzlich Abbildung 12): Medial der dritte Ventrikel (3V), im kranialateralen Verlauf mit Übergang in den Seitenventrikel, deutlich als hypointense Struktur abgrenzbar. Kranial der mediale Anteil des Nucleus caudatus (CdM), lateral die Capsula interna (ic) und kaudal diverse Anteile des Hypothalamus.

Hinsichtlich einer schnellen und präzisen Identifikation des oben beschriebenen Punktes bot sich auch hier primär das Aufsuchen der AC an. Anschließend wanderte man solange entlang der y-Achse nach dorsal, bis die identifizierbare, hyperintense Struktur lateral des 3V parzelliert imponierte (insbesondere erschienen hyperintense Areale partiell hypointens schattiert, mit interindividuellen Unterschieden im Detail). Dieser Punkt entsprach dem Rt und der präreticulären Zone (prereticular zone, PRt). Möglich war an dieser Stelle außerdem eine Orientierung an dem Konfluens des dritten Ventrikels mit dem Seitenventrikel (SV). Dieser erfolgte allerdings ungefähr zwei bis drei Schichten vor dem Erscheinen des Rt und war damit nur als unsichere Landmarke zu werten, insbesondere mit Hinblick auf mögliche interindividuelle Unterschiede. Anschließend erfolgte die explizite Segmentierung des Rt. Dieser nahm betont in den weiter dorsal liegenden Anteilen eine geschlängelte Form an. Dies war insbesondere der Fall, als der 3V und SV nicht mehr konfluieren. Zusätzlich war ab diesem Zeitpunkt der „ventral anterior thalamic nucleus“ (VA) als hypointense Struktur lateral der Ventrikel und von dem Rt umgebend erkennbar (Abbildung 13 [1]). Direkt medial auf fast der gesamten rostro-posterioren Ausbreitung des 3V war der „paraventricular thalamic nucleus (PV) als Teil des dorsalen Thalamus abgrenzbar und musste dementsprechend ebenfalls segmentiert werden. Diese Bezugsverhältnisse, bezogen auf den Rt und PV, galten anschließend aber für die gesamte Segmentierung und der ventrale Anteil des Thalamus wurde von diesen beiden Strukturen eingekreist. Der Beginn des PV war dabei durch folgende Landmarken zu evaluieren: Ein bis zwei Schichten rostral des Konfluens des 3V und des SV. Zusätzlich war auf dieser Schichthöhe lateral des 3V ein sehr inhomogener Thalamus zu identifizieren (Gemisch aus hypo- und hyperintensiven Strukturen). In diesem Fall erschien der PV direkt lateral des 3V als nahezu senkrecht verlaufender, stark hypointenser Balken.

Die Segmentierung erfolgte anschließend solange nach dorsal entlang der y-Achse, bis medial der zentralen Thalamusanteile und lateral des „paratenial thalamic nucleus“ (PT) der „medial dorsal thalamic nucleus“ (MD, mdTN) erschien. Dieser wurde bei fortgesetzter Segmentierung (unverändert nach dorsal entlang der y-Achse) medial durch den 3V, kranial durch den SV und „cucullaris nucleus“ (Cuc) bzw. „anteroprecipal thalamic nucleus“ (APr) (jeweils hypointens), lateral durch den VA bzw. die „internal medullary lamina of thalamus“ (iml) und kaudal durch kleinere, hypointense Kerngebiete

begrenzt (praktisch allerdings mit deutlicher Limitation, da die Substantia nigra (SN) und der Nucleus ruber in der T1-Wichtung nicht eindeutig differenzierbar waren und somit lediglich eine theoretische Landmarke widerspiegelten) (Abbildung 14 [1]). Bei weiterer Segmentierung entlang der y-Achse wurde der mediodorsale bzw. mediale Anteil des Thalamus insbesondere in seinen dorsalen Anteilen immer größer und nahm seine klassische „Nusskonfiguration“ an. An dieser Stelle war eine Trennung zwischen den medialen/dorsalen und ventralen Anteilen durch die hyperintens imponierende „internal medullary lamina of thalamus“ (iml) möglich (vergleiche Abbildung 14), welche bei fortgesetzter Segmentierung nun als laterale Begrenzung des MD fungierte. Zusätzlich war der dorsomediale Thalamus als scharf begrenzte, T1-hypointense Struktur gegenüber dem Nachbargewebe abgrenzbar. Das dorsale Ende des MD konnte mit dem Erscheinen der Glandula pinealis (pi) eruiert werden. Dies erwies sich in der Praxis allerdings als relativ unpräzise, sodass alternativ ebenfalls die „habenular commissure“ (hbc) als horizontal verlaufende, T1-hyperintense Landmarke diesen Punkt markierte (Abbildung 15, schwarzer Kreis).

6.2.3.1.3 Ventrales tegmentales Areal (VTA)

Grundsätzlich war die Segmentierung des VTA in koronarer Schicht in allen MRT-Wichtungen, allerdings nur unter Verwendung spezifischer Landmarken (SN, Nucleus ruber (R), Nucleus subthalamicus (STh)), suffizient durchführbar. Diese Landmarken waren am besten in den FLAIR-Datensätzen abgrenzbar, in welchen dementsprechend auch die Segmentierung erfolgte.

Zu Beginn der Segmentierung in koronarer Schicht entlang der y-Achse wurde (wie bereits bei den anderen Zielregionen) die AC aufgesucht, welche in den FLAIR-Datensätzen hypointens imponiert.

Der ventralste Abschnitt des VTA begann wenige Millimeter dorsal der AC an dem Punkt, wo die deutlich hypointens imponierende SN medial direkt den 3V tangierte (vergleiche Abbildung 16) und wurde an dieser Stelle durch folgende Strukturen begrenzt:

- Medial: 3V, Cisterna interpeduncularis
- Kranial: Thalamus
- Kraniolateral: STh
- Kraniomedial: 3V
- Lateral: SN
- Kaudal: SN, Cisterna interpeduncularis

Das VTA selbst erschien an dieser Stelle hyperintens. Im weiteren Verlauf der Segmentierung nach dorsal entlang der y-Achse grenzte die SN nicht mehr bis an den Rand der Cisterna interpeduncularis und fungierte dementsprechend nicht mehr als laterale Randbegrenzung, das VTA war an dieser Stelle nicht mehr abgrenzbar. Gleichzeitig war nun aber der Nucleus ruber als weitere Leitstruktur detektierbar. Berührte dieser wenige Millimeter weiter dorsal fast den 3V, war auch wieder das hyperintens imponierende VTA mit einem nahezu senkrechten Verlauf abgrenzbar. Dieser begann

dabei direkt kranial des medialen Anteils der SN bzw. entlang des medialen Randes des Raphe nucleus (Abbildung 17, VTA siehe schwarzer Kreis). Im weiteren dorsalen Verlauf wurde das VTA kranio-medial durch den superioren zerebellaren Pedunkel (scp) begrenzt und verlief nahezu parallel und medial zur SN. Dieser Verlauf war über mehrere Schichthöhen nach dorsal konstant. Der dorsalste Punkt des VTA korrelierte praktischerweise mit dem Verschwinden des Raphe nucleus in koronarer Schicht als sicher identifizierbare hypointense Landmarke. An diesem Punkt war weiterhin der scp medial des Raphe nucleus als weniger hypointens imponierende Struktur identifizierbar. Das VTA als Zieltarget erschien relativ zu diesen beiden Strukturen deutlich hyperintens. Nach Abschluss der Segmentierung erfolgte zusätzlich noch eine Kontrolle in axialer und sagittaler Ebene. Demnach sollten für das segmentierte VTA folgende Lagebeziehungen gelten:

- Axial: VTA rostroventral des Raphe nucleus bzw. medial der SN.
- Sagittal: VTA lateral des 3V.

6.2.3.1.4 Amygdala

Als Grundlage für die Segmentierung dienten der „Atlas of the human brain“ (Mai et al., 2008) und das Manuskript von Jonathan A. Entis (Entis, Doerga, Barrett, & Dickerson, 2012).

Die Segmentierung erfolgte in koronarer Schichtführung nach dorsal entlang der y-Achse ausgehend vom Referenzpunkt p (0|0|0) im T1-Datensatz. Korrelierend zu den Beschreibungen von Jonathan A. Entis war die ventrale Begrenzung der Amygdala wenige Schichten rostral des Referenzpunktes als sich schwach hypointens von der hyperintens imponierenden Umgebung abgrenzende Struktur erkennbar und wurde durch folgende Landmarken begrenzt (Abbildung 18):

- Kranial: Kortex, stark hypointens
- Lateral: Weiße Hirnsubstanz, AC
- Medial: Kortex, stark hypointens

Insbesondere die kranio-mediale Begrenzung war aufgrund der Isointensität zwischen Amygdala und Kortex allerdings schwierig exakt zu definieren. Für die genauere Bestimmung der kranialen Begrenzung war es zusätzlich hilfreich, auf Höhe des Nervus opticus (2HN) eine imaginäre, horizontale Grenzlinie in koronarer Schichtführung zu konstruieren, da die Amygdala diese Linie zu keinem Zeitpunkt der Segmentierung überragte. Im weiteren Verlauf der Segmentierung wurde die Amygdala medial nicht mehr durch den hyperintens imponierenden Kortex, sondern durch die Cisterna interpeduncularis und kaudal bis kaudolateral durch das Temporalhorn des SV begrenzt. Kaudal erschien zusätzlich der hippocampale Alveus, welcher als hyperintense Struktur die Amygdala von isointensen Anteilen des Hippocampus abgrenzte. Im weiteren Verlauf der Segmentierung nach dorsal entlang der y-Achse waren die zuvor beschriebenen anatomischen Verhältnisse bzw. begrenzenden Landmarken konstant und die Gesamtausmessung der Amygdala in koronarer Schichtführung wurde schichtweise kleiner. Aus diesem Grund war eine eindeutige Definition der

Randbegrenzung der dorsalen Amygdala sehr schwierig. Insbesondere der Hippocampus als kaudale Begrenzung imponierte interindividuell sehr variabel und war nicht immer sicher detektierbar. Grundsätzlich war an diesem Punkt die Amygdala als nahezu kreisrunde, hypointense Struktur am lateralen Rand des 2HN lokalisierbar. Der Übergang von hypo (Amygdala)- zu hyperintens (2HN) gab dabei die Segmentierungslinie vor. Der dorsalste Punkt der Amygdala war an dem Punkt erreicht, als lateral des 2HN keine hypointense Struktur mehr abgrenzbar war. Hinsichtlich der koronaren Schichthöhe gab es dabei z.T. deutliche interindividuelle Unterschiede.

6.2.3.1.5 Hippocampus

Ausgangspunkt der Segmentierung des Hippocampus in koronarer Schichtführung nach dorsal entlang der y-Achse im T1-Datensatz war, wie bereits bei den obigen Zielstrukturen, die AC als definierter Nullpunkt des Referenzatlas (Mai et al., 2008). Der Startpunkt der Segmentierung bzw. das Festlegen der anterioren Grenze des Hippocampus war nicht eindeutig definierbar, da an diesem Punkt der Hippocampus kranial kontrastlos an die isointens imponierende Amygdala reichte. Praktisch und reproduzierbar ermöglichte aber das Erscheinen des hyperintensiven hippocampalen Alveus (siehe auch Punkt 6.2.3.1.4) mit seinem Verlauf direkt kranial entlang der hypointensen Anteile des Hippocampus eine Trennung vom ventromedialen Teil des Nucleus basolateralis der Amygdala (BLVM) und damit die Definition der anterioren Grenze. Eine weitere Möglichkeit der Festlegung der anterioren Grenze bestand in der Detektion des Auftretens des deutlich hypointensen Temporalhornes des Seitenventrikels (TLV) lateral des Hippocampus (Konrad et al., 2009). Im weiteren dorsalen Verlauf entlang der y-Achse waren folgende, den hypointens imponierenden Hippocampus begrenzende Strukturen, als Segmentierungslandmarken definierbar:

- Kranial: hippocampaler Alveus, hyperintens
- Kaudal: entorhinaler Kortex (Ent) und im weiteren dorsalen Verlauf die hyperintens imponierende weiße Substanz des Gyrus parahippocampalis (PHG)
- Lateral: TLV, hypointens
- Medioventral: uncale Einkerbung (unn), hyperintens
- Dorsomedial: Cisterna ambiens (Konrad et al., 2009), hypointens

Bei fortgesetzter Segmentierung bildete der hypointens imponierende Schwanz des Nucleus caudatus (TCd) die kranio-laterale Begrenzung. Hinsichtlich der eindeutigen Segmentierung des posterioren Anteils des Hippocampus diente der Seitenventrikel als entscheidende Landmarke (Konrad et al., 2009). Dabei imponierte der Hippocampus als hypointense, eiförmig konfigurierte Struktur, welche kaudomedial an den dreieckförmigen, dorsalen Anteil des SV angrenzte (Abbildung 19).

6.2.3.2 Computerbasierte und automatisierte Segmentierung mit Freesurfer

6.2.3.2.1 Präfrontaler Cortex (PFC)

Die Einteilung und Abgrenzung bzw. kortikale Parzellierung des PFC vom Gesamtkortex erfolgt normalerweise zytoarchitektonisch mittels Zellfärbung und anschließender Einteilung und Zuordnung der entsprechenden Brodmann-Areale (Ongur, Ferry, & Price, 2003) bzw. mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) (Chiavaras & Petrides, 2000). Um den PFC aber als Targetstruktur für das Fibertracking räumlich und mathematisch als Oberfläche zu definieren, bedarf es zusätzlich einer anatomische Definition auf Grundlage der kortikalen Gyri und Sulci (Rodrigues et al., 2015). Die Definition des PFC ist in der Literatur relativ uneinheitlich, außerdem ist eine Übertragung, insbesondere kortikaler Areale, von nichtmenschlichen Corticis auf den humanen Cortex nicht uneingeschränkt möglich (Ongur et al., 2003). Des Weiteren gibt die oben beschriebene Literaturrecherche und anschließende Auswertung der Tract-tracing-Studien Hinweis darauf, dass die neuronalen Verbindungen zwischen dem PFC und dem NAc sich hauptsächlich auf die ventromedialen und orbitalen Anteile des PFC konzentrieren. Die folgende computerbasierte, automatisierte Segmentierung des PFC soll sich dementsprechend auf diese Anteile beschränken.

Mit Hilfe des Programmes *Freesurfer* (*Open Source, 2013, Version 5.3*), (Dale, Fischl, & Sereno, 1999) war eine solche computerbasierte, automatische Segmentierung der relevanten Gyri und Sulci möglich. Die Software bietet nur eine begrenzte Anzahl an vordefinierten Sulci und Gyri an (*Bundle, Freesurfer ColorLUT, Version 2009*). Entsprechend fand als erstes ein Abgleich der relevanten Gyri und Sulci (Rodrigues et al., 2015) mit jenen durch die Software bereitgestellten vordefinierten Arealen statt. Zu beachten war, dass die anatomische Nomenklatur des zugrundeliegenden Manuskripts und des *Freesurfer*-Tools nicht einheitlich ist bzw. *Freesurfer* nicht alle in der Literatur beschriebenen Gyri und Sulci darstellen konnte. Somit konnten mit diesem Verfahren in letzter Konsequenz nicht alle möglichen Targetregionen dargestellt werden. Eine entsprechende anatomische Übereinstimmung fand sich aber für den Gyrus orbitalis, Gyrus rectus, den Sulcus orbitalis lateralis, Sulcus orbitalis medialis olfactorius, sowie den H-shaped Sulcus orbitalis. Als Ausgangsbild diente das jeweilige 3T-T1-gewichtete MPRAGE-Einzelprobandenbild. Dieses wurde in *Freesurfer* importiert. *Freesurfer* erstellte auf Grundlage des MPRAGE-Datensatzes insgesamt 75 Grauwert-Intensitätsmasken, welche den verschiedenen kortikalen Subarealen zugeordnet waren. Anschließend wurde mit Hilfe eines *Matlab*-Skripts eine Binärmaske erstellt, welche denen als VOI-Targetstruktur definierten (siehe oben) kortikalen Subarealen den Intensitätswert 1, den restlichen entsprechend den Wert 0 zuordnete. Abschließend wurde eine Transformation der erstellten Targetmaske in das Koordinatensystem des DTI-Datensatzes unter Nutzung der affinen (*flirt*) und nichtlinearen (*fnirt*) Koregistrierungsverfahren des Softwarepaketes *FSL* (Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002) und der innerhalb der MRT-

Sitzung gemessenen bzw. danach berechneten Magnetfeldverteilung (Verzerrungskorrektur) durchgeführt und konnte als Zielregion für das Fibertracking verwendet werden.

6.2.3.2.2 Anterior cingulate cortex (ACC)

Der ACC stand im verwendeten *Freesurfer*-Tool als Gyrus cingularis anterior direkt zur Verfügung und wurde dementsprechend als Targetmaske festgelegt.

Das Erstellen der Targetmaske für das Fibertracking mit Hilfe von *Freesurfer* erfolgte auch hier äquivalent zur Beschreibung der Durchführung für den PFC (s.o.).

6.2.4 Skizzierung und Evaluation der Möglichkeit einer computerbasierten, automatisierten Segmentierung am Beispiel des Nucleus accumbens

Verwendet wurden die 3T-MRT-Datensätze in der T1-Wichtung inklusive der manuell segmentierten und computergenerierten, transformierten VOIs des NAc.

Ausgehend von dem 3T-Gesamtgruppentemplate aus 77 Einzelprobandenbildern in T1-Wichtung sollte der Fragestellung nachgegangen werden, ob ein einmaliges manuelles (händisches) Segmentieren innerhalb dieses Templates ausreichen könnte, um den NAc als Volumenstruktur auf einen beliebigen Einzelprobanden-MRT-Datensatz computerbasiert zu transformieren?

Zuerst wurde mit Hilfe eines *Matlab*-Skriptes (*Matlab Version 2011*) die Voxelanzahl der handsegmentierten VOIs des NAc der 11 Probanden bestimmt. Da die Auflösung der 3T-MRT-Bilder in T1-Gewichtung $0.8\text{mm} \times 0.8\text{mm} \times 0.8\text{mm}$ betrug, musste die ermittelte Voxelanzahl nochmals mit dem Faktor 0.8^3 multipliziert werden. Man erhielt so das entsprechende Volumen in mm^3 . Die Berechnung der VOIs wurde sowohl für den gesamten NAc, als auch jeweils isoliert nur für die linke bzw. rechte Hemisphere durchgeführt. Nachfolgend wurde ein entsprechender Mittelwert der Ergebnisse der elf Probanden ermittelt. Für die spätere Generierung der Ergebnisse spielte dabei nur der hieraus berechnete Mittelwert des Volumens in mm^3 aller Probanden der Gesamtmaske des NAc eine Rolle, d.h. die Summe der Volumina des rechten bzw. linken VOIs. Wie bereits oben beschrieben, lag ebenfalls für jeden Probanden die Transformation des VOIs des NAc vom Gesamttemplate auf den Einzelprobanden vor. Um eine maximale Kongruenz zwischen diesem transformierten VOI-Volumen und dem handsegmentierten zu erhalten, musste ein Idealwert für einen Intensitätsschwellenwert des ersteren ermittelt werden. Im Idealfall liegt gerade bei der Einbeziehung von Voxeln oberhalb dieses Schwellenwertes eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Mittelwert des VOI-Volumens des NAc der Einzelprobanden und den transformierten VOI-Volumen vor. Für die Evaluation des Idealwertes wurden deshalb die transformierten VOIs mit verschiedenen Intensitätsschwellenwerten dargestellt und jeweils das durchschnittliche Volumen über alle Probanden ermittelt. Alle VOIs wurden vorher in ihrer Intensitätsverteilung auf den Bereich zwischen 0 und 1 normiert. Der minimale Intensitätsschwellenwert (Startwert) wurde bei 0.5 festgelegt. Dieser Wert ergab sich aus entsprechenden Vorüberlegungen und stichprobenartigen Volumenvergleichen. Dafür wurde exemplarisch am Beispiel eines Probanden das Volumen des transformierten VOIs mit Beginn des Intensitätsschwellenwertes bei 0.1 mit dem Volumen des handsegmentierten VOIs verglichen. Ausgehend von dem Schwellenwert 0.5 wurde schrittweise dieser um den Faktor 0.05 erhöht und für jeden Probanden die entsprechenden VOIs erstellt. Für diesen Schritt wurde ein Skript verwendet, welches automatisch die Targetmasken nach dem gewünschten Schwellenwertkriterium erstellte. Die nachfolgende Volumenberechnung und Mittelwertbildung über alle Probanden erfolgte wie bereits oben beschrieben mit Hilfe des *Matlab*-Skriptes (*Matlab-Version 2011*).

Im Folgenden wurde der Mittelwert des VOI-Volumens über alle Probanden in Abhängigkeit von der Größe des Intensitätsschwellenwertes ermittelt, welcher mit dem Mittelwert des Volumens der handsegmentierten Targetmaske des gesamten NAc über alle Probanden die kleinste Differenz bildete. Nach der Ermittlung des idealen Wertes für den Intensitätsschwellenwert wurde das hiermit erstellte VOI mit dem handsegmentierten VOI exemplarisch an einem Probanden mit Hilfe des *FSL-Viewers* visuell dargestellt, evaluiert und jeweils ein Screenshot erstellt. Um einen möglichst repräsentativen Vergleich der beiden Screenshotserien zu gewährleisten, wurde das Fadenkreuz mit Hilfe der Toolbox des *FSL-Viewers* auf $p(0|0|0)$ nach (Mai et al., 2008) eingestellt. Dies entsprach der durchgehend verlaufenden AC in coronarer Schnittrichtung. In gleicher Schnittrichtung wurde dann durch Variation der y-Werte jede Schichthöhe dargestellt und als Screenshot abgespeichert. Hierbei wurde insbesondere die Kongruenz bzw. Darstellung der anterioren bzw. posterioren Grenze der beiden VOIs analysiert und die Beziehung zu den, für die händische Segmentierung wichtigen (s.o.) Landmarken, begutachtet.

6.3 Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven Verbindungen des NAc

6.3.1 Diffusion-weighted-MRI-Datensätze

6.3.1.1 Vorverarbeitung der MRI-Datensätze

Alle diffusionsgewichteten Datensätze wurden mit Hilfe des Konvertiertools *dcm2nii* (Bestandteil des Softwarepaketes *mricon* (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricon/dcm2nii.html>)) vom *DICOM*-Format in das *NIFTI*-Format konvertiert und gleichzeitig die gemessenen Diffusionswichtungen und Diffusionsrichtungen ausgelesen. Danach erfolgten eine Korrektur der Probandenbewegung mit dem *FSL*-Tool *flirt* und die Korrektur von Wirbelstromverzerrungen der diffusionsgewichteten Volumina bezüglich der ungewichteten mit Hilfe des *FSL*-Tools *eddy_correct*. Die Diffusionsgradienten wurden entsprechend der detektierten Kopfdrotationen nachgeführt. Im Weiteren wurde mit Hilfe der gemessenen Feldkarten (B0-Maps) die ortsabhängigen Verzerrungen aller Diffusionsdaten bezüglich der gemessenen anatomischen Daten (MPRAGE) korrigiert, sodass danach die Diffusionsdaten im unverzerrten Raum der anatomischen Daten lagen. Diese Entzerrung erfolgte mit dem *FSL*-Tool *epi_reg* und vorheriger Berechnung der Feldkarten mit dem *FSL*-Tool *fsl_prepare_fieldmap* aus den Magnituden- und Phasendifferenzkarten der gemessenen B0-Maps. Im weiteren erfolgten Vorverarbeitungsschritte der Diffusionsdaten mit dem Programmpaket *MRTrix* ((Tournier et al., 2008); <http://www.mrtrix.org>). Es wurde zunächst eine Maske aus den ungewichteten Diffusionsdaten berechnet in der nur das Gehirn enthalten war (*brain-mask*). Dann wurde durch die Entfaltung der diffusionsgewichteten Signale voxelweise eine räumliche Verteilungsfunktion für mögliche Faserbahnen im Raum bestimmt und es wurden Koeffizienten von Kugelflächenfunktionen (aus Symmetriegründen wurden nur die geraden Anteile bestimmt) berechnet. Das zugrundeliegende Verfahren bezeichnet man als *constrained spherical deconvolution*. Das entsprechende *MRTrix*-Kommando war *dwi_fod*. Es wurden Koeffizienten bis zur Ordnung 8 in die Abschätzung einbezogen, was bei der Anzahl gemessener Diffusionsrichtungen (60) problemlos möglich ist, da man für diese Abschätzung mindestens 45 linear unabhängige Diffusionsrichtungen benötigt und alle weiteren zur Verbesserung der Abschätzung beitragen.

6.3.1.2 Transformation der Targetmasken vom T1/FLAIR-Template auf den DTI-Datensatz

Die Segmentierung und damit das Erstellen der Targetmasken wurde wie oben beschrieben auf dem 3T-Einzelprobandentemplate in T1-Wichtung durchgeführt. Die Raumkoordinaten dieser Masken waren dementsprechend noch nicht kompatibel mit den DTI-Datensätzen, welche für das eigentliche Fiber-Tracking verwendet wurden. Weiterhin lag die Auflösung der DTI-Datensätze mit $1,6 \times 1,6 \times 1,6 \text{ mm}^3$ deutlich unter jener der Einzelprobandentemplates mit jeweils $0,8 \times 0,8 \times 0,8 \text{ mm}^3$.

Die erforderliche Transformation der Einzelprobandentemplates in T1- bzw. FLAIR-Wichtung (und in gleicher Weise die Transformation der segmentierten Regionen) auf die DTI-Datensätze erfolgte zur Vermeidung mehrerer Interpolationsschritte (welche die Datenqualität beeinträchtigen können) in einem Schritt mit dem Programmpaket *ANTs* (Funktion: *WarpImageMultiTransform*) durch Verkettung der entsprechenden Transformationsvorschriften. Insgesamt wurden drei Transformationsschritte für den T1-Datensatz (T1-Template → MPRAGE, MPRAGE → Diffusionsdaten (affine Transformation + nichtlineare Transformation)) und vier für den FLAIR-Datensatz (zusätzlich noch FLAIR → T1-Template) durchgeführt. Nach der erfolgten Transformation wurde aus Sicherheitsgründen für die weiteren Arbeitsschritte eine optische Validierung der transformierten Targetmasken vorgenommen.

Mit Hilfe des *FSL-Viewers* konnte hierfür die annähernd exakte Position der transformierten Masken bezüglich des individuellen DTI-Datensatzes ausreichend gut beurteilt werden. Um die Reproduzierbarkeit der optischen Validierung zu gewährleisten, wurde das Fadenkreuz des *FSL-Viewers* immer in die AC gelegt. War die Position anatomisch korrekt, konnten die Templatemasken sicher als Seed- und Targetregionen Anwendung finden.

6.3.1.2.1 Evaluation des idealen Intensitätsschwellenwertes für die Targetmasken am Beispiel eines weiteren Probanden

Wie bereits oben beschrieben war eine Transformation der Targetmasken vom Einzelprobandentemplate auf den DTI-Datensatz nötig, um diese letztendlich als Seed- bzw. Targetregionen für das Fibertracking zu verwenden. Dabei war eine gewisse Verzerrung und Ungenauigkeit bezüglich der transformierten Targetmasken bzw. VOIs anzunehmen. Ähnlich wie schon bei der Evaluation der computerbasierten Segmentierungsmöglichkeit des NAc (siehe Punkt 6.2.4), wurde der Intensitätsschwellenwert der Targetmasken eines weiteren Beispielprobanden variiert. Begonnen wurde wieder mit einem Intensitätsschwellenwert von unter 0.5, der sukzessive um 0.05 erhöht wurde. Der ideale Intensitätsschwellenwert wurde ermittelt, indem die Differenz zwischen dem Volumen der Targetmaske des Einzelprobandentemplates des Probanden und der transformierten und im Intensitätsschwellenwert variierten Targetmaske minimiert wurde (exemplarisch für den NAc, den dorsomedialen Thalamus, die Amygdala und den Hippocampus vgl. Tabelle 3). Nach der Ermittlung des idealen Intensitätsschwellenwertes wurde dieser für die Berechnung und Transformation der Templatemasken auf den jeweiligen DTI-Datensatz für die weiteren Probanden verwendet. Da es sich immer um die gleiche Raumtransformation handelte, war es möglich den nur für einen Probanden ermittelten Idealwert auch für die restlichen Probanden als optimal anzusehen.

6.3.2 Validierung der selektiven Einzelfaserverbindungen

6.3.2.1 Graphische Darstellung der Datensätze mit *MRtrix*

Die Darstellung der Faserbahnverbindungen (Fiber-Tracking) zwischen den Start- und Zielregionen wurde mit den Programmpaketen von *MRtrix* durchgeführt. Unter Verwendung der vorverarbeiteten Diffusionsdaten (siehe z.B. Punkt 6.3.1.1 und 6.3.1.2) wurden mit dem Kommando *tckgen* je Startregion mindestens 100000 und maximal 10^7 Startversuche, gleichverteilt ausgehend von allen Voxeln der jeweiligen Startregion, durchgeführt. Es wurde ein probabilistisches Fibertracking-Verfahren (Algorithmus *iFOD2*, *Proc. Intl. Soc. Mag. reson. Med.* 18 (2010)) und die entsprechenden Standardparameter verwendet (Schrittweite 0.8 mm, Maximalwinkel zwischen zwei Schritten 45°). Das Fibertracking erfolgte unidirektional. Weiterhin wurden Varianten mit und ohne Berücksichtigung anatomischer Informationen verglichen. Mit dem sogenannte ACT-Verfahren (Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2012) nutzt man anatomische Informationen über die Verteilung von grauer und weißer Substanz.

6.3.2.2 Festlegung einer maximalen Faserlänge

Die maximale Faserlänge ist ein sensibler Parameter hinsichtlich der Validität des Ergebnisses des Fibertrackings. Wird der Parameter zu niedrig gewählt, kann kein Tracking zwischen der Start- und Zielregion erfolgen. Umgekehrt führt ein zu hoher Wert zu sogenannten Fiber-Loops bzw. einem Pfadverlauf über indirekte Relay-Stationen und damit keiner direkten bzw. expliziten Pfaddarstellung. Die Evaluation der sechs Seed-Target-Paare erfolgte exemplarisch an einem Probanden für den ersten Messzeitpunkt. Verschiedene maximale Faserlängen wurden getestet und das Ergebnis optisch evaluiert. Folgende Kriterien sollten dabei erfüllt werden:

- a) Möglichst kein offensichtlicher Faserverlauf in WM-Strukturen, welche nicht dem direkten Seed-Target-Pfad zu folgen schienen.
- b) Kein Übergang von Faserbahnen von weißer in graue Substanz. Dies galt insbesondere für die Mark-Rinden-Grenze.
- c) Minimierung der Darstellung von kortikalen Hauptfaserbahnen, welche mit den darzustellenden Pfaden konkurrierten. Dies galt in diesem Fall insbesondere für den optischen Trakt.
- d) Sichtbare Seed-Target-Beziehung, d.h. eine Darstellung eines kontinuierlichen Faserbahnverlaufes von der Start- zur entsprechenden Zielregion. Eine zu kurz definierte maximale Faserlänge führte beispielsweise dazu, dass die Faserbahnen ausgehend von der Startregion das Zielgebiet nicht erreichen konnten.

Das Eingrenzen der optimalen maximalen Faserlänge erfolgte in 5 mm-Schritten.

Dies gewährleistete eine möglichst fehlerfreie Übertragung mit Berücksichtigung interindividueller Größenunterschiede bei den anderen Probanden.

6.3.2.3 Anatomischer Verlauf der Einzelfaserverbindungen

Wie bereits unter Punkt 6.3.2.1. beschrieben, wurde auf Grundlage der MRT-Datensätze für jeden Probanden (Proband 1-11) und jede Hirnhemisphäre eine Start-Zielregion (NAc → mPFC, NAc → ACC, NAc → Hippocampus, NAc → Amygdala, NAc → dorsomedialer Thalamus und NAc → VTA) definiert und mit Hilfe des Programmes *MRTrix* und *MRview* eine Faserverbindung berechnet und visualisiert. Die Berechnung und Visualisierung erfolgte zusätzlich für sieben Messzeitpunkte (ZP 1-7) pro Proband, sodass insgesamt für jede Start-Zielregion 77 Einzelfaserverbindungen pro Hirnhemisphäre vorlagen (Proband 1-11 mit ZP 1-7). Das Fiber-Tracking wurde in einem weiteren Schritt zusätzlich jeweils noch mit dem sogenannten ACT-Verfahren unter Berücksichtigung anatomischer Strukturen (vgl. ebenfalls 6.3.2.1) berechnet und durchgeführt. Insgesamt ergaben sich somit 154 Einzelfaserverbindungen für jede Start-Zielregion pro Hirnhemisphäre (Proband 1-11, ZP 1-7, Fibertracking mit und ohne ACT). Anschließend wurde jede der 154 Einzelfaserverbindungen sowohl für die linke als auch rechte Hirnhemisphäre mit *MRview* graphisch dargestellt (s.u.), visuell gesichtet und mit anatomischen Informationen bzw. Faserverbindungen, welche unter anderem im „Atlas of the human brain“ (Mai et al., 2008) und im „MRI Atlas of Human White Matter“ (Susumu Mori, 2005) beschrieben wurden, korreliert. Eine detaillierte Beschreibung der so generierten Faserverbindungen findet sich unter Punkt 7.3.3.

Im Detail erfolgte die graphische Darstellung der einzelnen Faserverbindungen initial mit dem Einladen des T1-Datensatzes (MPRAGE, 0.8 mm Schichtdicke) von jedem Probanden für jeden Zeitpunkt 1-7 in *MRview*. Nach dem Einladen des T1-Datensatzes erfolgte unter dem Menüpunkt „*Overlay*“ das Einladen der Targetmaske bzw. der Zielregionen (Amygdala, NAc, dorsomedialer Thalamus, Hippocampus und VTA). Über einen weiteren Menüpunkt „*Tractography*“ erfolgte schließlich das Einladen der zuvor berechneten Fibertracts (NAc → Target ohne ACT für Proband 1-11 und ZP 1-7 und NAc → Target mit ACT für Proband 1-11 und ZP 1-7). Eine visuelle Optimierung der eingeladenen Faserbahnen erfolgte anschließend im Menüpunkt „*Opacity*“ und „*Track lightning*“.

6.3.2.4 Umkehr der Seed-Target-Regionen und Hemisphärenvergleich

Wie bereits unter Punkt 6.3.2.3 beschrieben erfolgte auf Grundlage der MRT- und Diffusionsdatensätze jedes Probanden (1-11) und für jeweils jeden Zeitpunkt (ZP 1-7) für beide Hemisphären eine Berechnung (mit und ohne ACT) und Darstellung der Faserbahnen der oben aufgeführten Start-Zielregionen, insgesamt also 154 Einzelfaserverbindungen für jede Start-Zielregion pro Hirnhemisphäre (Proband 1-11, ZP 1-7, Fibertracking mit und ohne ACT).

Da die auf Grundlage der Diffusionsdatensätze berechneten Einzelfaserverbindungen technisch nicht richtungsgebunden sind und der anatomische Faserverlauf bei Umkehr der Start- und Zielregionen identisch sein muss, wurde zur Überprüfung dieses Sachverhalts und der Reliabilität des Verfahrens

zusätzlich noch eine Berechnung (mit und ohne ACT) und ein anschließendes Fibertracking auf Grundlage der identischen MRT- und Diffusionsdatensätze für jeden Probanden (1-11) und für jeden Zeitpunkt (ZP1 -7) für beide Hemisphären, jeweils aber eben mit Umkehr der Start- und Zielregion vorgenommen. Für jede einzelne inverse Start-Zielregion (mPFC → NAc, ACC → NAc, VTA → NAc, dorsomedialer Thalamus → NAc, Hippocampus → NAc und Amygdala → NAc) und jede Hemisphäre wurden dementsprechend nochmals insgesamt 154 Einzelfaserverbindungen generiert (Proband 1-11, ZP 1-7, mit und ohne ACT). Insgesamt lagen somit 308 Einzelfaserverbindungen pro Hemisphäre für jede Start-Zielregion vor (Proband 1-11, ZP 1-7, mit und ohne ACT, Umkehr der Start-Zielregion). Auf Grundlage dieser Daten erfolgte in einem weiteren Schritt ein qualitativ-visueller Vergleich der 308 Einzelfaserverbindungen der rechten und linken Hirnhemisphäre für jede Start-Zielregion, sowohl im Sinne eines inter- als auch eines intra-Probanden-Vergleiches (Vergleich der ZP 1-7 eines Probanden, Vergleich der ZP1-7 zwischen den Probanden 1-11).

6.3.3 Qualitativer und quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen: Evaluation der Reliabilität und Stabilität der Faserbahnen

Insgesamt lagen 308 Einzelfaserverbindungen pro Hemisphäre für jede Start-Zielregion (1-6) vor (Proband 1-11, ZP 1-7, mit und ohne ACT, Umkehr der Start- Zielregion). Wie bereits unter 6.3.2.3 beschrieben erfolgte jeweils eine anatomische Validierung und Korrelation der entsprechenden Einzelfaserverbindungen. Insbesondere die Einzelfaserverbindungen ohne Umkehr der Start- und Zielregion und auf Grundlage des Rechenalgorithmus mit ACT hatten visuell-qualitativ die größte Korrelation mit den zugrundeliegenden anatomischen Informationen. Weiterhin ist insbesondere die Faserverbindung NAc → mPFC neurofunktionell von besonderem Interesse. Exemplarisch erfolgte dementsprechend eine statistische Auswertung auf Grundlage der 154 Einzelfaserverbindungen der Start-Zielregion NAc → mPFC für die Probanden 1-11, zum Zeitpunkt 1-7 und mit dem Rechenalgorithmus ACT für beide Hemisphären (siehe 6.3.3.1.1 und 6.3.3.1.2).

6.3.3.1 Intra-Probanden-Vergleich

Mit Hinblick auf die Planung eines stereotaktisch-neurochirurgischen Eingriffes auf Grundlage von präoperativ generierten, selektiven Faserverbindungen mittels diffusion-weighted-MRI, beispielsweise im Rahmen einer möglichen THS bei psychiatrischen Patienten, ist es von großer Bedeutung, dass insbesondere der Berechnung dieser Verbindungen eine möglichst große Reliabilität bzw. Stabilität zugrunde liegt. Am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC erfolgte aus diesem Grund sowohl ein qualitativ-visueller, als auch ein quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen für die Zeitpunkte 1-7 von Proband 1-11, exemplarisch für die linke Hemisphäre und unter Verwendung des ACT-Algorithmus.

6.3.3.1.1 Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC

Mit Hilfe von *MRview* wurde für jeden Probanden 1-11 der Zeitpunkt 1-7 der Faserverbindung NAc → mPFC für die linke Hemisphere graphisch dargestellt. In axialer Schicht des MRT-Datensatzes erfolgte dann das Aufsuchen der AC im Sinne eines anatomischen Referenzpunktes und die Aufnahme eines Screenshots der entsprechenden Einzelfaserverbindungen in dieser Schichthöhe. Im Anschluss erfolgte mit dem Programm *Inkscape* (Version 0.92.2) eine tabellarische Anordnung der einzelnen Screenshots (Zeile: Proband 1-11, Spalte: Zeitpunkt 1-7) und die Generierung eines Gesamtbildes (siehe Punkt 7.4.1.1).

6.3.3.1.2 Quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC

In einem ersten Schritt erfolgte das Erstellen eines Einzelprobandentemplates aus den FA-Maps der Zeitpunkte 1-7 für jeden Probanden (*ANTs, Multivariate TemplateConstruction 2*). Unter Nutzung der linearen (affinen) und der nicht linearen (Warp-Fields) Transformationen wurden dazu die Faserkoordinaten in den Einzelprobandenspace transformiert (*ANTs* und *MRtrix* mit dem Befehl *tcktransform*).

In einem zweiten Schritt erfolgte das Einzeichnen einer ROI (2 x 2 Pixel in koronarer Schicht im Faserverlauf der anterioren corona radiata (acr) kurz vor der Aufzweigung weiter rostral in den Gyrus rectus (SG) bzw. den superioren frontalen Gyrus (SFG)) in das Einzelprobanden-FA-Template für die linke und rechte Hirnhemisphäre. Anschließend wurden die Faserverbindungen im Templatespace entsprechend der zuvor definierten ROI gefiltert und geclustert (*Matlab*, individuelles Skript basierend auf Ähnlichkeitsmaßen). Durch diesen Prozess entstand für jeden Zeitpunkt 1-7 und für jeden Probanden 1-11 exakt ein geclusterter Hauptpfad (Pfad mit den meisten identisch verlaufenden Fasern innerhalb des Gesamtfaserverlaufes). In einem nächsten Schritt wurden nun die geclusterten Hauptpfade für den Zeitpunkt 1-7 der Probanden 1-11 zu einem mittleren Schwerpunktpfad im Sinne eines Durchschnittspfades über alle sieben Zeitpunkte für jeden Probanden verrechnet. Schließlich erfolgte die punktweise Berechnung der euklidischen Distanz der Hauptpfade der Zeitpunkte 1-7 zum mittleren Gesamtpfad entlang der Start (NAc)- bzw. Zielregion (mPFC) und eine graphische Darstellung mittels eines Plots (x-Achse: Streckenabschnittspunkt der Einzelfaserverbindung zwischen NAc und mPFC, y-Achse: euklidische Distanz).

6.3.3.2 Inter-Probanden-Vergleich

Neben einer anatomischen Validierung der einzelnen Faserverbindungen, wie bereits unter 6.3.2.3 beschrieben, ist hinsichtlich einer möglichst exakten und wirklichkeitsgetreuen Faserbahnrekonstruktion der Faserbahnen des NAc die interindividuelle Identifikation und Übereinstimmung von faserbahnspezifischen Wegpunkten bzw. sich wiederholenden Pfadmustern

essentiell. Aus diesem Grund erfolgte ergänzend zum oben beschriebenen Intra-Probanden-Vergleich (vgl. 6.3.3.1) ein qualitativ-visueller Inter-Probanden-Vergleich.

6.3.3.2.1 Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11

Mit Hilfe von *MRview* wurde jede einzelne, berechnete und generierte (mit und ohne ACT, linke / rechte Hirnhemisphäre, Umkehr der Start-Zielregion) Faserbahnverbindung (NAc → mPFC, NAc → ACC, NAc → Amygdala, NAc → Hippocampus, NAc → dorsomedialer Thalamus und NAc → VTA) visualisiert und insbesondere hinsichtlich der Identifikation von interindividuellen Übereinstimmungen und Pfadmustern verglichen.

Exemplarisch erfolgte eine tabellarische Visualisierung des Inter-Probanden-Vergleichs am expliziten Beispiel der 77 Einzelfaserverbindungen der Faserbahn NAc → mPFC (Proband 1-11, Zeitpunkt 1-7, mit ACT, linke Hemisphere). Hierzu wurde, wie bereits unter 6.3.3.1.1 detailliert beschrieben, mit Hilfe von *MRview* und *Inkscape* ein tabellarisch angeordnetes Gesamtbild generiert, wobei die Faserbahnen der Probanden 1-11 für die Zeitpunkte 1-7 qualitativ-visuell gegenübergestellt und verglichen wurden.

7 Ergebnisse

7.1 Literaturrecherche

Wie bereits schon unter Punkt 6.1.1 beschrieben, erstreckte sich die *PubMed*-Suche initial über sechs Suchkombinationen. Die *PubMed*-Suche wurde am 01.04.2014 um 16:08 Uhr beginnend durchgeführt. Dabei ergaben die Suchkombinationen insgesamt folgende Anzahl von Manuskripten:

1. Nucleus accumbens AND connections: **264** Manuskripte
2. Nucleus accumbens AND efferents: **97** Manuskripte
3. Nucleus accumbens AND afferents: **305** Manuskripte
4. a) Nucleus accumbens AND DTI: **17** Manuskripte
b) Nucleus accumbens AND tract tracing: **43** Manuskripte
5. Nucleus accumbens AND projections: **640** Manuskripte
6. Nucleus accumbens AND networks: **141** Manuskripte

Nach dem ersten Filterungsprozess nach oben (unter Punkt 6.1.1) genannten Kriterien, waren noch folgende Anzahl an Manuskripten eingeschlossen:

Suchkombination **1: 115; 2: 97; 3: 305; 4a): 5; 4b) 17; 5: 186 und 6: 141.**

Der zweite und letzte Filterungsprozess nach den, ebenfalls unter Punkt 6.1.1. aufgeführten Kriterien, schloss letztendlich **178** Manuskripte im Rahmen der Literaturrecherche ein:

Davon insgesamt **52** (Einzelnachweis siehe Anlagen Punkt 15.2.1.1.1) aus Suche der Suchkombination **1**, **6** (Einzelnachweis siehe Anlagen Punkt 15.2.1.1.2) aus Suche **2**, **43** (Einzelnachweis siehe Anlagen Punkt 15.2.1.1.3) aus Suche **3**, **0** aus Suche **4a)**, **11** (Einzelnachweis siehe Anlagen Punkt 15.2.1.1.4) aus Suche **4b)**, **65** (Einzelnachweis siehe Anlagen Punkt 15.2.1.1.5) aus Suche **5** und **1** (Einzelnachweis siehe Anlagen Punkt 15.2.1.1.6) aus Suche **6**.

Die zusammenfassende graphische Darstellung erfolgte in den Abbildungen 20-22:

Abbildung 20 zeigt quantitativ die Gesamtzahl der dokumentierten Afferenzen und Efferenzen des NAc (NAcA, NAcE). Die Faserdicke (dargestellt in verschiedenen Farben) repräsentiert dabei die Quantität der beschriebenen Einzelverbindungen. Der Thalamus, die Amygdala, der Hypothalamus, der Hippocampus, die OA und die AC sind dabei zusätzlich noch in spezifische Subareale untergliedert. Die Abbildung 21 zeigt diesen Zusammenhang nochmals in Form eines Sunburst-Diagramms.

Abbildung 22 ergänzt die Abbildung 21, indem zusätzlich die quantitativen Daten der einzelnen Faserverbindungen graphisch in das Diagramm miteinfließen. Die Abbildungen zeigen, dass quantitativ Verbindungen zwischen der VTA (**44**), der SN (**34**), dem Thalamus (**28**), dem

Hippocampus (27), dem PFC (24) und dem VP (23) am häufigsten untersucht und beschrieben wurden.

7.2 MRT-Datensätze und Segmentierung

Für jeden Probanden (1-11) und jeden Zeitpunkt (1-7) war eine Generierung des MRT-Bilddatensatzes (3D-T1, dMRI, B0-Map, FLAIR) in optimaler Qualität und eine manuelle bzw. automatisierte Segmentierung der Start- bzw. Zielregionen (NAc, dorsomedialer Thalamus, Hippocampus, Amygdala, VTA, ACC und mPFC) mittels *FSL-Viewer (FMRIB Software Library, Release 5.0 2012)* bzw. *Freesurfer (Open Source, 2013, Version 5.3)* für beide Hirnhemisphären möglich.

7.3 Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven NAc-Verbindungen

7.3.1 Ausgewählte maximale Faserlängen für das Fibertracking

Folgende maximale Faserlängen, ausgehend von dem NAc als Startregion, wurden für die verschiedenen Targetregionen evaluiert:

- ACC:	55 mm
- Amygdala:	40 mm
- Hippocampus:	65 mm
- mPFC:	55 mm
- dorsomedialer Thalamus:	30 mm
- VTA:	30 mm

7.3.2 Idealer Intensitätswert für die Targetmasken nach Transformation

Für die Ermittlung des idealen Intensitätswertes der auf den DTI-Datensatz transformierten Targetmasken eines Beispielprobanden, mussten diese bezüglich ihres Volumens möglichst dem Volumen der Standardmasken im T1-gewichteten Einzelprobandentemplaterraum entsprechen. Die minimale Differenz der Volumina der VOIs ergab sich bei der Amygdala und dem Hippocampus als anatomische Targetstruktur bei einem minimalen Intensitätswert der Maske von 0.55. Die übrigen Targetstrukturen, also der dorsomediale Thalamus und der NAc erreichten bei einem Minimalwert von 0.5 die minimale gesuchte Differenz (vgl. Tabelle 3).

Da zwischen den Differenzen bei einem minimalen Intensitätswert von 0.5 bzw. 0.55 auch bei den VOIs der Amygdala und dem Hippocampus keine extrem großen Abweichungen vorlagen, wurde der gesuchte ideale Intensitätswert mit 0.5 auch für die übrigen Probanden festgelegt.

7.3.3 Neuronale Einzelfaserverbindungen des NAc

Wie bereits unter Punkt 6.3.2.3 und 6.3.2.4 beschrieben, wurden 308 Einzelfaserverbindungen pro Hemisphere für jede Start-Zielregion (NAc → Amygdala, NAc → Hippocampus, NAc → dorsomedialer Thalamus, NAc → VTA, NAc → ACC und NAc → mPFC) mit *MRtrix* generiert. Für jede dieser also insgesamt 3696 Einzelfaserverbindungen war wiederum eine suffiziente Visualisierung mit *MRview* und eine anschließende qualitativ-visuelle Analyse möglich.

Dabei gab es qualitativ-visuell keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Faserbahnverlauf der linken und rechten Hirnhemisphäre einer Start-Zielregion unabhängig davon, ob der Berechnung der einzelnen Faserbahnen der ACT-Algorithmus zu Grunde lag oder nicht.

Erwartungsgemäß korrelierten die auf Grundlage des ACT-Algorithmus generierten Faserbahnen am besten mit den auf Tract-tracing-Studien basierenden anatomisch realen Faserbahnverläufen und imponierten zusätzlich deutlich weniger Artefakt behaftet (z. B. kontralateraler Faserbahnverlauf über die AC, Faserbahnloops, Faserbahnverlauf ohne Assoziation zur weißen Hirnsubstanz).

Nach Umkehr der Start- und Zielregion („reverse-tracking“) wurde sowohl für die Faserbahnen mit als auch ohne Berücksichtigung des ACT-Algorithmus ein gegenüber den ursprünglichen Fibertracts (ohne Umkehr) qualitativ-visuell prinzipiell identischer und anatomisch korrekter Faserbahnverlauf beobachtet. Lediglich die Gesamtfasermenge war hier im direkten Vergleich etwas reduziert.

Im Folgenden erfolgt die exemplarische Visualisierung und qualitative Beschreibung des Faserbahnverlaufes für die Einzelfaserverbindungen NAc → dorsomedialer Thalamus, NAc → VTA, NAc → Amygdala, NAc → Hippocampus, NAc → mPFC und NAc → ACC eines Beispielprobanden auf Grundlage des ACT-Faserbahndatensatzes für die linke Hirnhemisphäre.

7.3.3.1 (dorsomedialer) Thalamus

7.3.3.1.1 Faserverlauf

Ausgehend vom NAc (in Abbildung 23 hellgelb markiert) sind zwei Hauptaustrittspunkte bzw. Faserbahnpfade zu evaluieren: Ein rostromedialer Faserbahnaustritt dessen Fasern von hier aus geradlinig nach dorsal im Faserbahnverlauf des „anterior limb of internal capsule“ (aic) ziehen (Abbildung 23 [WP1]). Wenige Millimeter dorsal des Referenzpunktes $p(0|0|0)$ definiert durch den „Atlas of the human brain“ (Mai et al., 2008) konfluieren diese mit Fasern, welche initial aus dorsal bis dorsokaudalen Anteilen des NAc entspringen (Abbildung 23 [WP2]). Dies entspricht dem zweiten Hauptaustrittspunkt. Der Faserbahnstrang verläuft anschließend dorsal entlang der y-Achse lateral des dritten Ventrikels in Richtung dorsomedialer Anteile des Thalamus (Abbildung 23 [WP3], dorsomedialer Thalamus türkis markiert). Am ehesten verläuft dieser Faserbahnstrang bereits über thalamische Hirnareale, insbesondere innerhalb der „stria medullaris of thalamus“ (sm) (Abbildung 24 [WP4]). Anschließend münden die Fasern in hauptsächlich rostromediale Anteile des dorsomedialen Thalamus (Abbildung 24 [WP5]).

7.3.3.2 Ventrales tegmentales Areal (VTA)

7.3.3.2.1 Faserverlauf

Es können zwei Hauptaustrittspunkte der Faserbahnen aus dem NAc (in Abbildung 25 hellgelb markiert) beobachtet werden: Zum einen aus rostromedialen, zum anderen aus dorsalen Anteilen, wobei visuell quantitativ mehr Fasern aus dem dorsomedialen als aus dem dorsolateralen Teil entspringen (Abbildung 25 [WP1]). Die Fasern der rostromedialen Anteile verlaufen geradlinig nach dorsal im Faserbahnverlauf des anterioren Astes der internen Kapsel (anterior limb of internal capsule (aic)) zwischen dem NAc und dem Putamen (Abbildung 25 [WP2]). Dieser Faserverlauf setzt sich entlang der y-Achse bis zum Referenzpunkt $p(0|0|0)$ des Talairach-Raumes nach dorsal fort. Im weiteren dorsokaudalen Verlauf setzt sich dieser Faserzug im Bereich der dorsalen hypothalamischen Area (dorsal hypothalamic area (DH)) fort (Abbildung 25 [WP3]). Die initial aus den dorsalen Anteilen des NAc austretenden Fasern (dorsomedial quantitativ mehr als dorsolateral), nehmen im Bereich des DH die Fasern aus den rostralen Anteilen des NAc auf (Abbildung 26 [WP4]) und verlaufen dann gemeinsam zum Zielgebiet in der VTA. Auf Höhe der supramammillären Kommissur (sumx) in coronarer Schnittführung treten die Faserbahnen des NAc in den ventrokranio-medialen Teil der VTA ein (Abbildung 26 [WP5]). Außerdem ist ein Faserverlauf über die sumx nach kontralateral zu beobachten (Abbildung 26 [WP6]). Einige Faserbahnen laufen anschließend zentral im Bereich des Mesencephalons, ohne direkt in Anteilen der VTA zu enden. Diese Faserbahnen sind am ehesten als Artefakt, aufgrund einer tendenziell notwendig zu lang definierten maximalen Faserlänge, zu werten.

7.3.3.3 Amygdala

7.3.3.3.1 Faserverlauf

Der Faserverlauf vom NAc (Abbildung 27, hellgelb markiert) zur Amygdala (Abbildung 27, türkis markiert) zeigt große Ähnlichkeiten zum Faserbahnverlauf zwischen dem NAc und dem Hippocampus. Dies erklärt sich durch die benachbarte anatomische Lage dieser beiden Strukturen.

Die Fasern treten zentral bzw. mittig in Bezug zur sagittalen Ausdehnung in dorsomediale bzw. dorsolaterale Richtung aus dem NAc aus (Abbildung 27 [WP1]). Der größte Teil entspringt als Faserbündel direkt aus dem dorsalen Anteil des NAc (Abbildung 27 [WP1]). Diesem Faserbündel schließen sich auch die initial mittig austretenden dorsomedial bzw. dorsolateral verlaufenden Fasern an. Der beschriebene Faserverlauf setzt sich innerhalb der AC nach dorsolaterokaudal fort (Abbildung 27 [WP2]). Anschließend gehen die Fasern in den Verlauf der Ansa lenticularis nach dorsolateral bzw. etwas weiter lateral in den dorsolateralen Verlauf des „Lenticular Fasciculus“ über (Abbildung 27 [WP3]). Einige Fasern treten im weiteren dorsolateralen Verlauf in den Uncinate Fasciculus (unc) ein (Abbildung 28 [WP4]), bevor sie wieder nach medial in Richtung des lateralen Anteils der Amygdala verlaufen. Hier treten bereits Fasern in rostrokraniale Anteile lateral in die Amygdala ein (Abbildung 28 [WP5]). Der Fasereintritt in die Amygdala erfolgt generell nicht tiefer als bis zu ihrer mittleren horizontalen Schnittebene in koronarer Schnittführung.

7.3.3.4 Hippocampus

7.3.3.4.1 Faserverlauf

Die Fasern entspringen aus den dorsomedialen bis dorsolateralen Anteilen des NAc (Abbildung 29 [WP1]). Außerdem treten mit Hinblick auf die kraniokaudale Achse etwas mehr Fasern aus kaudalen Anteilen des NAc aus. Die kranialen Faseranteile verlaufen in der AC weiter nach dorsolateral (Abbildung 29 [WP2]). Die kaudalen Anteile ziehen zum Teil nach dorsomedial in thalamische bzw. fornikale Strukturen (Abbildung 29 [WP3]). Verfolgt man den Faserverlauf über die AC nach lateral, so verlaufen diese nach kaudomedial weiter über den Fasciculus lenticularis (lenf) nach dorsal (Abbildung 30 [WP4]) und gehen dann in den gerade nach dorsal verlaufenden Faserzug der Stria terminalis (str) über (Abbildung 30 [WP5]). Dieser verläuft im weiteren Verlauf kranial entlang der sagittalen Achse/Ausdehnung des Hippocampus und später im Verlauf des Fornix. Verfolgt man diesen Faserverlauf weiter, so verläuft dieser im Bogen über entsprechende fornikale bzw. thalamische Anteile nach ventral in die AC als ursprünglichen Ausgangspunkt zurück (Abbildung 30 [WP6]). Dieser Faserverlauf ist nicht bei allen Datensätzen zu identifizieren (s.u.). Die Fasern dieses medialen Stranges enden in dorsomedialen Anteilen des Hippocampus innerhalb seines sagittalen Verlaufes (Abbildung 31 [WP 7]). Dies ist allerdings nicht bei allen Datensätzen bzw. Probanden äquivalent ausgeprägt (s.u.).

Ein weiterer Faserstrang zieht ausgehend von der AC nach kaudolateral im Faserverlauf der Ansa lenticularis (al) (Abbildung 31 [WP8]). Die Aufteilung in den oben beschriebenen kaudomedial, medial bzw. kaudolateral verlaufenden Strang erfolgt in koronarer Schnitfführung auf Höhe des lateralen Drittels einer gedachten horizontalen Linie zwischen N. opticus und dem Seitenventrikel (Abbildung 31 [WP9]). Der laterale Faserstrang setzt sich nach dorsolateral im Verlauf des sagittalen Stratum (inferiorer longitudinaler bzw. inferiorer frontooccipitaler Fasciculus (IFO)) lateral des sagittalen Verlaufes des Hippocampus fort (Abbildung 32 [WP10]). Eine konkrete Fasertrennung über den Verlauf des IFO ebenfalls nach dorsolateral, lateral entlang der str, ist an dieser Stelle nicht eindeutig.

Tendenziell ist der IFO in koronarer Schnitfführung lateral des Verlaufes der str am besten zu identifizieren (Abbildung 32 [WP11]). Der dorsolaterale Faserstrang endet in ebenfalls dorsolateralen Anteilen des Hippocampus (Abbildung 32 [WP12]). Ventral des Hippocampus spalten sich noch Fasern aus dem sagittalen Stratum nach kaudal ab und verlaufen dann kaudolateral unterhalb des Hippocampus in sagittaler Richtung im Verlauf der weißen Substanz des fusiformen Gyrus (FuG). Diese Fasern enden auf mittlerer Höhe der sagittalen Ausbreitung des Hippocampus lateral (Abbildung 33 [WP13]).

7.3.3.5 Präfrontaler Cortex

7.3.3.5.1 Faserverlauf

Ausgehend vom NAc sind ein medialer bzw. lateraler Faserbahnverlauf zum medialen präfrontalen Cortex (mPFC) dargestellt (Abbildung 34 [WP1]). Der mediale Faserbahnverlauf entspricht dem accumbofrontalen Fasciculus (ac). Ausgehend von mediokaudalen, insbesondere aber medioventralen Anteilen des NAc ziehen die Fasern des ac entlang des weiteren sagittalen Verlaufes des NAc medial von diesem nach rostral (Abbildung 34 [WP2]). Im weiteren Verlauf konfluieren diese mit Fasern aus dem lateralen Faserbahnverlauf und sind von diesem nur noch unsicher zu differenzieren (Abbildung 34 [WP3]). Der Hauptteil der medialen Fasern erreicht sein Zielgebiet über den Faserverlauf der anterioren corona radiata (acr) mit Endpunkt im Gyrus rectus (SG) (Abbildung 35 [WP4]) und Anteilen des superioren frontalen Gyrus (SFG), wobei einige Fasern auch in Teile des medialen orbitalen Gyrus (MOG, MO) ziehen (Abbildung 35 [WP5]). Die Fasern des lateralen Faserverlaufes entspringen hauptsächlich dorsolateralen Anteilen der kaudalen Hälfte des NAc (Abbildung 35 [WP6]). Nach rostral ist ein Verlauf entlang der sagittalen Ausdehnung lateral des NAc mit lateraler Begrenzung durch den Nucleus caudatus zu beobachten. Anschließend geht der Hauptteil der Fasern in den MOG im Bereich des medialen orbitalen PFC (MOPFC) über (Abbildung 36 [WP7]). Wie bereits oben beschrieben ist ein Konfluieren der Fasern aus dem medialen Faserverlauf zu sehen. Einige Fasern des lateralen Faserverlaufes haben damit ihr Zielgebiet auch im Bereich des SG. Sowohl der mediale, als auch der laterale Faserbahnverlauf verlaufen in dorsaler Richtung im Faserverlauf der

AC (Abbildung 36 [WP8]). Ein erheblicher Anteil dieser Faserbahnen zieht über die AC nach kontralateral und zeigt hier, soweit kein Abbruch der Faserbahnen aufgrund der nun zu geringen maximalen Faserbahnlänge erfolgt, den gleichen anatomischen Verlauf wie ipsilateral (Abbildung 36 [WP9]). Ein weiterer Anteil verläuft ausgehend vom Verlauf der AC nach lateral und geht in die Faserverläufe der Ansa lenticularis bzw. des Lenticular fasciculus über (Abbildung 37 [WP10]). Dieser Faserbahnverlauf entspricht jenem, der bereits bei DTI-Datensätzen ausgehend vom NAc mit dem Zielgebiet der Amygdala beschrieben wurde und ist Teil der Verbindung des Fasciculus amygdaloaccumbens mit dem corticosubcortico-cortical Loops (Rigoard et al., 2011). Ausgehend von medialen Anteilen des NAc sind weiterhin Faserbahnverläufe nach rostrokranial im Faserverlauf des Corpus callosum (cc) dargestellt (Abbildung 37 [WP11]). Auch hier ist im dorsokranialen Verlauf ein Übergang nach kontralateral zu sehen. Nach rostral gehen die meisten Fasern im Faserverlauf des cc in Anteile des MOG über. Nur sehr wenige Fasern beschreiben einen sichelförmigen Verlauf im Bereich des Gyrus cinguli oberhalb des cc (Abbildung 37 [WP12]).

7.3.3.6 Anterior cingulate cortex (ACC)

7.3.3.6.1 Faserverlauf

Die Hauptaustrittspunkte des Faserbahnverlaufs liegen im dorsokaudalen Bereich des NAc (Abbildung 38 [WP1]). Hiervon ausgehend setzen die Faserbahnen einen medialen bzw. lateralen Verlauf fort, wobei der mediale Trakt visuell betrachtet quantitativ überwiegt. Dieser verläuft in rostrokraniale Richtung erst im Faserverlauf des ventralen Zweiges des diagonalen Bandes (VDB) und geht weiter rostral in die Ausstrahlung des Faserverlaufs des Corpus callosum (cc) über (Abbildung 38 [WP2]).

Im weiteren Verlauf ziehen die Fasern im Bereich des Rostrums des cc weiter nach rostral. Ein Teil der Fasern verläuft an dieser Stelle nach kontralateral und deutet einen identischen Verlauf wie die ipsilateralen Faserbahnen an (Abbildung 38 [WP3]). Ausgehend vom Rostrum des cc ziehen die Fasern in den Gyrus cinguli und zeigen mit Erreichen des Zielgebiets den typischen sichelförmigen Verlauf dieses Gyrus (Abbildung 39 [WP4]). Der visuell betrachtet quantitativ weniger stark ausgeprägte laterale Trakt, ebenfalls von dorsokaudalen Anteilen des NAc ausgehend, verläuft geradlinig in einer Ebene nach lateral, am ehesten im Faserverlauf der substriatalen terminalen Insel (SSTI) (Abbildung 39 [WP5]). Diese nimmt, so wie auch die dargestellten Faserbahnen, einen bogenförmigen, rostralen Verlauf an. Sie ziehen dann im weiteren Verlauf auf Höhe des Konfluenz der weißen Substanz des Gyrus rectus (SG) und des medialen orbitalen Gyrus (MOG) in der Horizontalebene geradlinig nach medial und gehen in den bereits oben beschriebenen medialen Faserbahnverlauf des Rostrums des cc über (Abbildung 39 [WP6]). Von hier erreichen diese Fasern ebenfalls das Zielgebiet im Gyrus cinguli.

7.4 Reliabilität und Stabilität der Faserbahnen

Wie bereits unter Punkt 6.3.3 beschrieben lagen für jede einzelne Start-Zielregion (1-6) pro Hemisphere jeweils 308 Einzelfaserverbindungen vor (Proband 1-11, ZP 1-7, mit und ohne ACT-Algorithmus, Umkehr der Start- und Zielregion) welche mit *MRview* visualisiert und anschließend im Rahmen eines qualitativ-visuellen bzw. quantitativen Vergleiches hinsichtlich Reliabilität und Stabilität evaluiert werden konnten. Im Folgendem erfolgt die detaillierte Vorstellung der einzelnen Ergebnisse dieser Auswertung.

7.4.1 Intra-Probanden-Vergleich

Im Rahmen des Intra-Probanden-Vergleiches erfolgte der stückweise, qualitativ-visuelle bzw. quantitative Vergleich der Einzelfaserverbindungen (mit und ohne ACT-Algorithmus, Umkehr der Start- und Zielregion; also insgesamt vier Einzelverbindungen pro Hemisphere, Zeitpunkt und Proband) der ZP 1-7 für jeweils jeden Probanden 1-11. Ziel dieses Vergleiches war der Nachweis einer hohen Stabilität bzw. Reliabilität und damit einer möglichst genauen Übereinstimmung der Einzelfaserverbindungen zwischen den ZP 1-7 eines jeden einzelnen Probanden bzw. das bei wiederholten Messungen mittels diffusion-weighted-MRI und der anschließenden Visualisierung der Faserbahnen identische Ergebnisse erzielt werden können.

Für jede Start- und Zielregion (NAc → mPFC, NAc → ACC, NAc → Hippocampus, NAc → Amygdala, NAc → VTA, NAc → dorsomedialer Thalamus) war grundsätzlich ein qualitativ-visueller und quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindung der ZP 1-7 für jeden Probanden 1-11 möglich.

Aufgrund des sehr großen Gesamtumfanges der Ergebnisse erfolgt im Folgenden lediglich die exemplarische und detailliert aufgeschlüsselte Darstellung der Ergebnisse für die Einzelfaserverbindungen der Start- und Zielregion NAc → mPFC des ZP 1-7 von Proband 1-11 für die linke Hemisphere und unter Verwendung des ACT-Algorithmus.

Ähnliche Ergebnisse (wie unter Punkt 7.4.1.1, 7.4.1.2 und 7.4.2.1 aufgeführt) wurden im Rahmen eines qualitativ-visuellen und quantitativen Vergleiches allerdings auch für die übrigen Einzelfaserverbindungen der weiteren Start- und Zielregionen (s.o.) erzielt.

7.4.1.1 Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11 für den Zeitpunkt 1-7 am Beispiel der Faserverbindung NAc – mPFC

Die Abbildungen 6 und 7 visualisieren die mit Hilfe von *MRview* erstellten Faserverbindungen der Start- und Zielregion NAc → mPFC für jeden Probanden 1-11 für den ZP 1-7 für die linke Hemisphere in axialer Schicht auf Höhe der AC.

Qualitativ-visuell zeigt sich dabei eine große Übereinstimmung zwischen den Faserverbindungen des ZP 1-7 für jeden Probanden 1-11 entlang des unter Punkt 7.3.3.5.1 beschriebenen Faserbahnverlaufes. Partielle, geringfügige Abweichungen bestehen lediglich bei der Darstellung eines kontralateralen Faserbahnverlaufes über die AC (vergleiche dazu Abbildung 6 Proband 1 ZP 1,2,3,4,6,7 mit ZP 5) bzw. hinsichtlich der visuell-quantitativ erfassten Gesamtfasermenge innerhalb einer ROI (vergleiche dazu wiederum Abbildung 6 Proband 5 ZP 3 und 4 und den expliziten Faserbahnverlauf über den Gyrus rectus (SG) bzw. den medialen orbitalen Gyrus (MOG)).

Im Rahmen eines Inter-Probanden-Vergleiches (siehe auch Punkt 7.4.2) zeigt sich außerdem qualitativ-visuell ebenfalls eine große Übereinstimmung zwischen den Faserverbindungen zwischen den Probanden 1-11 und dem jeweiligen ZP 1-7. Auch hier bestehen interindividuelle, partielle Unterschiede lediglich bei der Darstellung eines kontralateralen Faserbahnverlaufes über die AC (vergleiche dazu beispielsweise Abbildung 6 Proband 5 ZP 5 mit Proband 3 ZP 3) bzw. hinsichtlich der visuell-quantitativ erfassten Gesamtfasermenge innerhalb einer ROI (vergleiche Abbildung 7 Proband 10 ZP 4 mit Proband 8 ZP 4).

7.4.1.2 Quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc – mPFC

Wie bereits unter Punkt 6.3.3.1.2 detailliert beschrieben erfolgte durch entsprechende Rechenalgorithmen für jeden ZP 1-7 des Probanden 1-11 die Berechnung eines geclusterten Hauptpfades (Pfad mit den meisten identisch verlaufenden Fasern innerhalb der Gesamteinzelfaserverbindungen) bzw. eines mittleren Schwerpunktpfades (Durchschnittspfad der geclusterten Hauptpfade) und schließlich die punktweise Berechnung und graphische Darstellung der euklidischen Distanz (y-Achse; in mm) der Hauptpfade 1-7 zum mittleren Schwerpunktpfad entlang der Start (NAc)- und Zielregion (mPFC) (x-Achse; Clusterschritte mit 0.8 mm pro Schritt) (vergleiche Anhang Punkt 15.2.2.2 Abbildungen 40-50 für die Probanden bh27, dn20, ha96, jy99, sc17, so70, su24, th01, ud92, xp38 und xs62 jeweils für die linke bzw. rechte Hirnhemisphäre).

Bis auf den ZP 3 des Probanden jy99 (fehlerhafte Transformation der FA-Map auf das probandenspezifische FA-Template war aufgrund eines Softwareproblems nicht möglich) war dabei ein Clustern des Hauptpfades für jeden ZP 1-7 und für jeden Probanden 1-11 möglich.

Die Abbildung 5 visualisiert zusammenfassend (aus den Abbildungen 40-50) zusätzlich nochmals den durchschnittlichen Abstand zwischen dem geclusterten Schwerpunktpfad und den einzelnen Hauptpfaden (Zeitpunkt 1-7) der Probanden 1-11.

Betrachtet man die Gesamtpfadstrecke ausgehend vom NAc zum mPFC und definiert eine Distanz von 24 mm (x-Achse: Clusterschritt 30) ausgehend von der Startregion (NAc) als mögliche bzw. maximale Targetstrecke für eine Elektrodenplatzierung im Rahmen einer THS, so betrug die größte Einzelabweichung eines Hauptpfades vom entsprechenden Schwerpunktpfad weniger als 4 mm (vergleiche Abbildung 48, Proband ud92 ZP7, linke Hirnhemisphere) bzw. die größte Durchschnittsabweichung vom geclusterten Hauptpfad deutlich weniger als 2 mm (vergleiche Abbildung 5, Proband xp38, rechte Hirnhemisphere).

Über die absolute Gesamtstrecke (NAc → mPFC; x-Achse bis Clusterschritt 60 = 48 mm für die Abbildungen 40-50 bzw. bis Clusterschritt 50 = 40 mm für die Abbildung 5) betrug wiederum die größte Einzelabweichung eines Hauptpfades vom entsprechenden Schwerpunktpfad unter 7 mm (vergleiche Abbildung 49 Proband xp38 ZP 1, rechte Hirnhemisphere) bzw. die größte Durchschnittsabweichung vom geclusterten Hauptpfad deutlich unter 4 mm (vergleiche Abbildung 5 Proband sc17, rechte Hirnhemisphere).

Da die Faserbahnen initial vor dem Clustern über eine zuvor definierte ROI (im Bereich des Faserbahnverlaufes der *acr*, siehe Punkt 6.3.3.1.2) gefiltert wurden, ist in diesem Bereich des Streckenabschnittes der Gesamtpfadstrecke ausgehend vom NAc zum mPFC bei wenigen Probanden eine deutliche Reduktion der Abstände der Hauptpfade zueinander zu beobachten, welche in weiter distalen Streckenabschnitten dann entsprechend wieder größer werden (vergleiche Abbildung 40 bh27 rechte Hemisphäre, Abbildung 44 sc17 rechte Hemisphäre und Abbildung 47 th01 rechte Hemisphäre).

Grundsätzlich gab es zwischen den Durchschnittsabweichungen vom geclusterten Hauptpfad keinen signifikanten oder richtungsweisenden Unterschied zwischen der linken und rechten Hirnhemisphere (vergleiche Abbildung 5). Regelhaft waren allerdings größere interhemisphärische Unterschiede zwischen den Einzelabweichungen eines Hauptpfades vom Schwerpunktpfad eines ZP bei verschiedenen Probanden zu beobachten (vergleiche beispielsweise Abbildung 40 Proband bh27 ZP 5 rechte Hemisphäre oder Abbildung 41 Proband dn20 ZP 6 linke Hemisphäre).

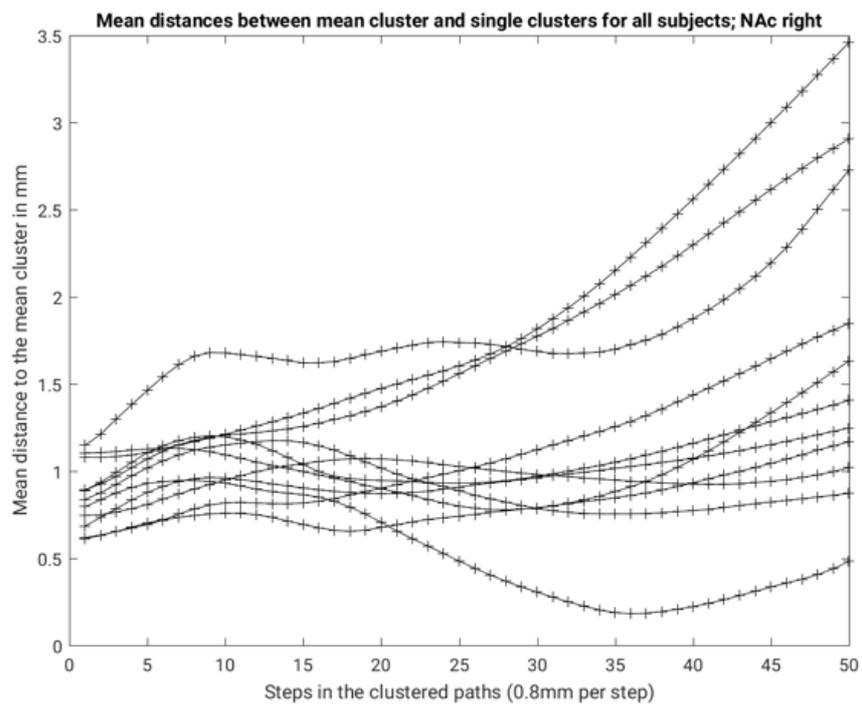
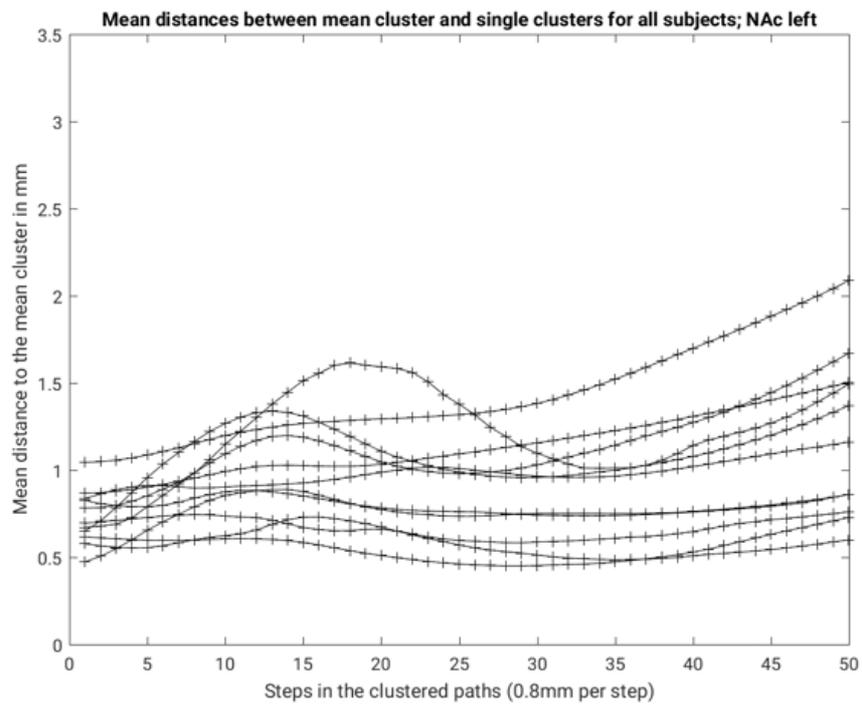


Abbildung 5: Mittlerer Abstand zwischen dem geclusterten Schwerpunktpfad und der einzelnen Hauptpfade (Zeitpunkt 1-7) der Probanden 1-11 der neuronalen Faser Verbindung NAc - mPFC für die linke und rechte Hemisphäre

7.4.2 Inter-Probanden-Vergleich

Wie bereits unter Punkt 6.3.3.2 beschrieben ist im Rahmen der Zielsetzung einer möglichst wirklichkeitsgetreuen Faserbahnrekonstruktion der Faserbahnen des NAc die Identifikation und Übereinstimmung von interindividuellen faserbahnspezifischen Wegpunkten und sich wiederholenden Pfadmustern essentiell, sodass ergänzend zum qualitativ-visuellen bzw. quantitativen Intra-Probanden-Vergleich ein qualitativ-visueller Inter-Probanden-Vergleich erfolgte (s.o.).

7.4.2.1 Qualitativ-visueller Vergleich der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11

Die Ergebnisse des qualitativ-visuellen Vergleiches der Einzelfaserverbindungen der Probanden 1-11 für den Zeitpunkt 1-7 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC wurden bereits im letzten Abschnitt des Punktes 7.4.1.1 detailliert beschrieben.

Dabei zeigte sich eine große Übereinstimmung zwischen den interindividuellen Faserbahnverläufen (siehe Abbildung 6-7 bzw. obige Erläuterungen).

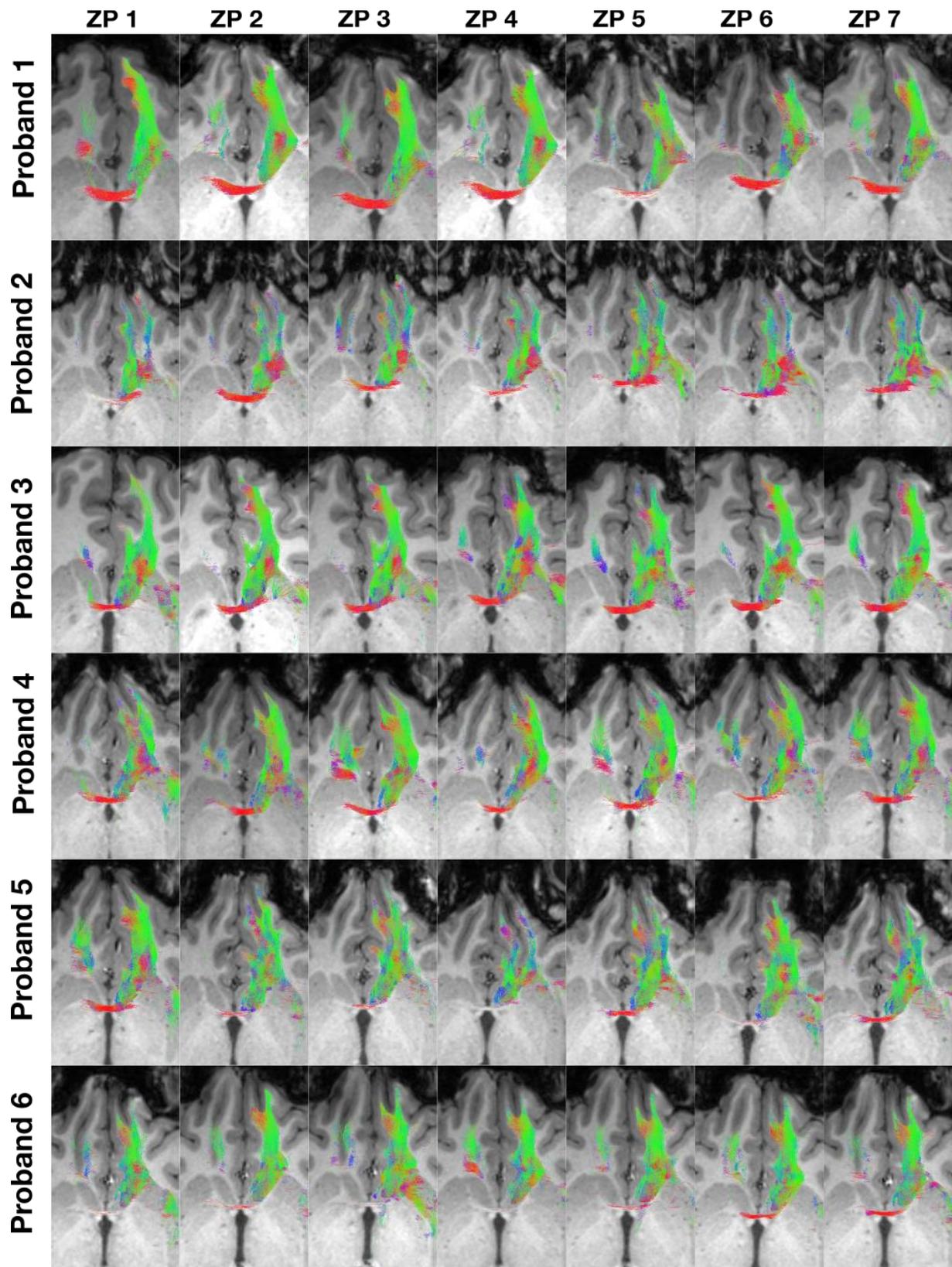


Abbildung 6: Faserverbindung NAc - mPFC der linken Hemisphäre des Probanden 1-6 für den Zeitpunkt 1-7

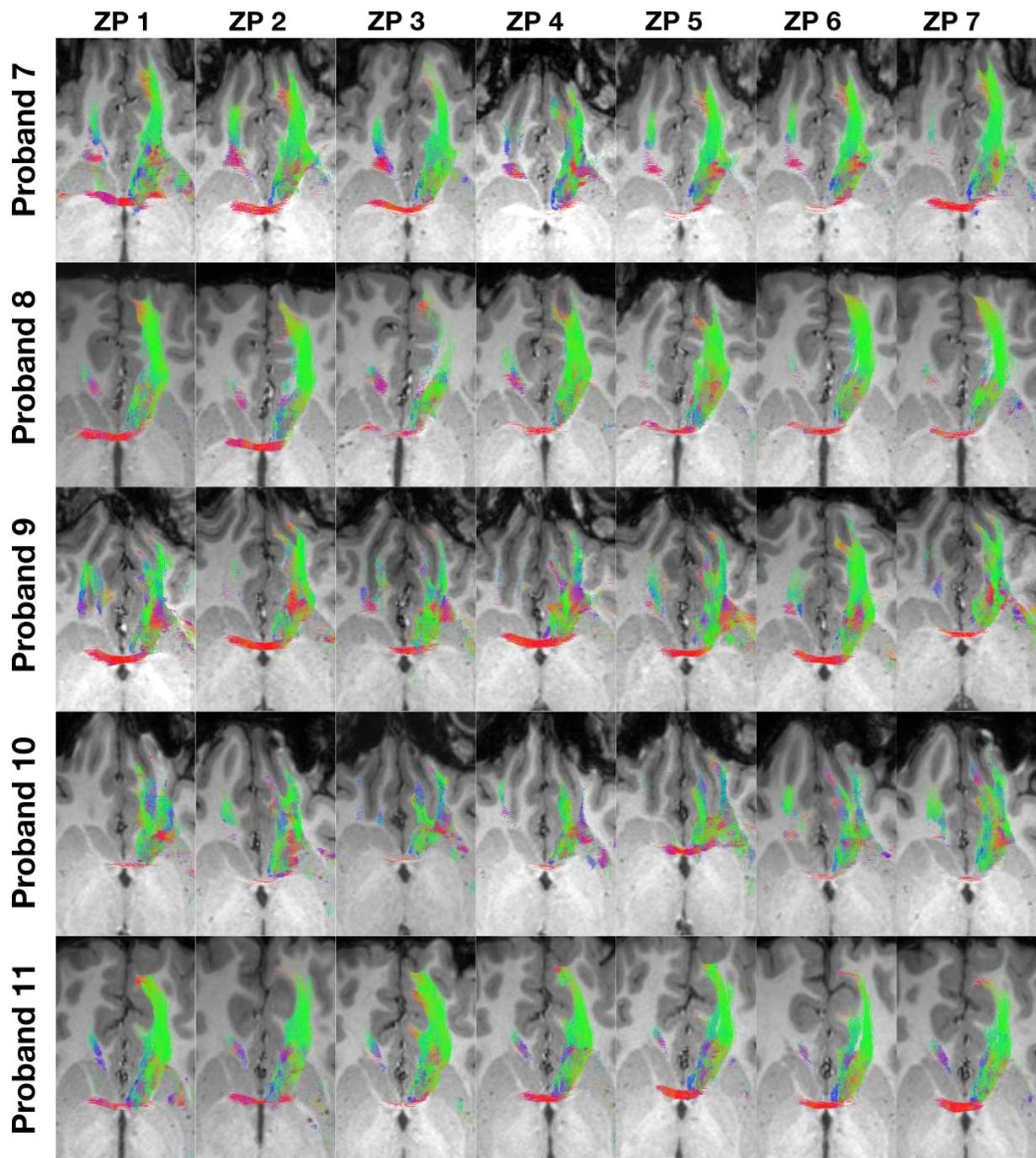


Abbildung 7: Faserverbindung NAc - mPFC der linken Hemisphäre des Probanden 7-11 für den Zeitpunkt 1-7

8 Diskussion

Als einer der Hauptkomponenten des ventralen Striatums bzw. als mesolimbische und dopaminerge Relaisstation hat der NAc eine zentrale Position innerhalb neuronaler Netzwerke, deren Funktion bei verschiedenen neuro-psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Sucht, schweren Zwangserkrankungen oder Depression pathologisch verändert ist. Diese anatomische Struktur könnte deshalb eine effektive Zielregion zur Behandlung dieser Erkrankungen mittels THS sein.

Hierdurch motiviert wurde im Rahmen dieser Arbeit eine literaturgesteuerte und diffusion-weighted-MRI-basierte (DWI) Konnektivitätsanalyse der wichtigsten neuronalen Faserverbindungen des NAc (NAc ↔ mPFC, NAc ↔ ACC, NAc ↔ Amygdala, NAc ↔ Hippocampus, NAc ↔ dmT und NAc ↔ VTA) bei insgesamt 11 Probanden und für jeweils 7 Messzeitpunkte durchgeführt. Anschließend erfolgte am expliziten Beispiel der Einzelfaserverbindung NAc ↔ mPFC eine entsprechende Validierung dieser methodischen Vorgehensweise mit Hinblick auf eine mögliche standardisierte traktographische Darstellung der NAc-Faserverbindungen.

Mit Hilfe des diffusion-weighted-MRI-basierten Fibertrackings war eine Generierung und entsprechende Visualisierung der neuronalen Faserverbindungen für jede zuvor definierte Start- und Zielregion und für jeden Zeitpunkt 1-7 des Probanden 1-11 möglich. Weiterhin korrelierten die erhaltenen Faserbahnen qualitativ uneingeschränkt mit den aus der Literaturrecherche eruierten Faserbahnverläufen und waren dementsprechend anatomisch valide. Am expliziten Beispiel der neuronalen Faserverbindung NAc ↔ mPFC konnte weiterhin im Rahmen des qualitativ-visuell und quantitativ durchgeführten Inter- und Intra-Probandenvergleiches eine hohe Stabilität und Reliabilität im Zusammenhang mit der Reproduzierbarkeit der neuronalen Faserverbindungen nachgewiesen werden.

8.1 Methodische Limitationen und Lösungsvorschläge

Der definierte Goldstandard für die Darstellung von neuronalen Faserverbindungen des Gehirnes sind Tract-Tracing- und Fiber-Dissection-Studien. Diese können naturgemäß nicht an lebenden Individuen / Patienten durchgeführt werden, sodass in diesem Fall lediglich eine bildmorphologische Faserbahndarstellung möglich ist (Alhourani et al., 2015). Grundsätzlich ist die Faserbahndarstellung mittels probabilistischem Fibertracking aus verschiedenen Gründen fehlerbehaftet (siehe Punkt 8.1.3). Zur Fehlerreduktion bzw. Abschätzung können eine entsprechende anatomische Validierung und ein Vergleich mit dem sogenannten Goldstandard beitragen. Deshalb erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Analyse der wichtigsten neuronalen Verbindungen des NAc literaturbasiert bzw. literaturgestützt. Methodisch orientiert sich dieses Vorgehen an einem Algorithmus der bereits im Jahre 2012 bei der

Segmentierung und Konnektivitätsanalyse des Nucleus subthalamicus (STN) von Lambert et al. beschrieben wurde (Lambert et al., 2012).

Im Folgenden werden zunächst methodische Grenzen und Einschränkungen der Literaturrecherche, der Generierung der MRT-Datensätze, des Segmentierungsprozesses (insbesondere die hierfür erforderliche Festlegung der einzelnen Start- und Zielregionen), sowie der diffusion-weighted-MRI-basierten Faserbahnrekonstruktion und der anschließenden statistischen Auswertung im Detail aufgeschlüsselt und mögliche Lösungsvorschläge diskutiert.

8.1.1 Literaturrecherche

Im Rahmen der durchgeführten, *PubMed*-basierten Literaturrecherche wurden auf Grundlage von zuvor definierten Suchkombinationen entsprechende Manuskripte detektiert, welche die Afferenzen und Efferenzen des NAc beschrieben. Ziel war es dadurch eine möglichst vollständige anatomische Übersicht über die neuronalen Faserverbindungen des NAc zu erhalten.

Festlegung der Suchkombinationen (s.o.) und der sich anschließende Filterungsprozess sollten gewährleisten, dass die relevanten Literaturdaten möglichst vollständig erfasst wurden. Dennoch kann eine mögliche Nichtbeachtung eines relevanten Manuskripts mit letzter Sicherheit nicht ausgeschlossen werden. Zumindest quantitativ ist dieses Problem im Rahmen des Gesamtkollektivs der ermittelten Faserverbindungen praktisch aber vernachlässigbar.

In einem weiteren Auswahlschritt wurden dann nur Arbeiten berücksichtigt, welche die anatomischen Verbindungen methodisch reliabel durch Tract-Tracing, Autoradiographie oder Fiber-Dissection direkt nachwiesen. Die so ermittelten Afferenzen und Efferenzen des NAc waren dabei mit den Ergebnissen anderer Übersichtsarbeiten, welche die neuronalen Verbindungen des NAc beschreiben, konkordant (Neto et al., 2008; Park et al., 2019; Salgado & Kaplitt, 2015; Sesack & Grace, 2010; Swanson & Cwan, 1975).

Der Großteil der abschließend ausgewerteten Manuskripte und die anatomische Beschreibung der neuronalen Faserverbindungen des NAc basierte auf den Gehirnpräparaten von Makaken, der Ratte und der Maus, sodass diese Angaben nicht analog auf das menschliche Gehirn übertragen werden können (Saleem, Price, & Hashikawa, 2007; Tsao, Moeller, & Freiwald, 2008). Trotzdem stellen die Ergebnisse aus Untersuchungen an nicht-humanen Gehirnen eine gute Orientierungshilfe dar, da lediglich Verbindungen des NAc mit verschiedenen Hirnarealen beschrieben wurden und nicht der konkrete Verlauf von Faserbahnen zwischen diesen Punkten. Die dabei genannten anatomischen Strukturen, d.h. Start- und Endpunkte definierter Verbindungen korrelierten sehr gut mit den Ergebnissen von humanbasierten Studien (Salgado & Kaplitt, 2015).

8.1.2 MRT-Datensätze und Segmentierung

8.1.2.1 Probanden

Im Rahmen der zugrundeliegenden Arbeit wurde von insgesamt elf Probanden mit einem Durchschnittsalter von 29,1 Jahren für jeweils sieben Messzeitpunkte ein MRT-Datensatz (3D-T1, dMRI, B0-Map, FLAIR) generiert. Alle Probanden wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine hirnrnorganische oder neuropsychiatrische Erkrankung auf. Damit wurde sichergestellt, dass die ermittelten neuronalen Faserverbindungen des NAc auf struktureller Ebene nicht affektiert waren, wodurch ansonsten möglicherweise Faserbahnartefakte entstehen könnten. Dadurch war die Etablierung eines Goldstandards des Faserbahnverlaufes spezifischer Afferenzen und Efferenzen des NAc eines gesunden Gehirnes möglich. Zusätzlich war aufgrund des niedrigen Durchschnittsalters der Probanden eine möglicherweise bestehende Hirnatrophie unwahrscheinlich. Im Rahmen von hirnatrophischen Prozessen kommt es in bestimmten Hirnregionen zu fokalen Veränderungen der fraktionellen Anisotropie des Diffusionsdatensatzes (Lacalle-Aurioles et al., 2016) und somit potenziell zu einer Fehlinterpretation von Faserbahnverläufen. Dies könnte insbesondere bei Patienten mit kombinierten psychiatrischen und atrophischen Erkrankungsbildern eine suffiziente diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion, z.B. bei einer möglichen präoperativen Bildgebung zur exakten Elektrodenplatzierung im Rahmen einer neurochirurgisch-stereotaktischen Operation deutlich erschweren. Diese Problematik sollte in Folgestudien genauer untersucht werden. Persönliche Erfahrungen zeigen allerdings, dass eine zuverlässige Faserbahndarstellung auch bei deutlicher Hirnatrophie möglich ist.

8.1.2.2 Festlegung und Segmentierung der Start- und Zielregionen

Als Zielregionen für die Durchführung des Fiber-Trackings wurden die Amygdala, der Hippocampus, das VTA, der dmT, der ACC und der mPFC als Afferenzen und Efferenzen des NAc festgelegt.

Die Festlegung erfolgte dabei auf Grundlage der neuronal-funktionellen Bedeutung dieser Zielregionen in Zusammenhang mit der neuronalen Verbindung zum NAc bei insbesondere psychiatrischen Erkrankungsbildern bzw. Verhaltensmustern, beispielweise von Zwangserkrankungen (Alonso et al., 2015; Park et al., 2019), Depressionen (Bewernick et al., 2017; Bewernick et al., 2012; Drobisz & Damborska, 2018) oder Suchterkrankungen (Chen et al., 2018; Muller et al., 2016; Oterdoom et al., 2018).

Die manuelle Segmentierung der Start- und Zielregionen (VOI) erfolgte im T1-Einzelprobandentemplate (Amygdala, Hippocampus, NAc) und FLAIR-Einzelprobandentemplate (VTA) für jeden Probanden 1-11. Durch die Segmentierung im Einzelprobandentemplate anstatt jeweils in den T1/FLAIR-Einzelprobandendatensätzen (1-11) für jeden Messzeitpunkt 1-7, ergaben sich mehrere Vorteile: Zum einen erhielt man auf den jeweiligen Einzelprobandentemplates ein

wesentlich höheres Signal/Rausch-Verhältnis gegenüber den Einzelmessungen. Dadurch war man in der Lage, anatomische Strukturen wesentlich besser zu erkennen und abzugrenzen. Da die Segmentierung insbesondere Landmarken-gestützt erfolgte, konnten so die Grenzen der VOIs deutlich besser definiert werden und Segmentierungsfehler wurden reduziert. Weiterhin musste so eine entsprechende Start- bzw. Zielregion nur einmal pro Proband festgelegt werden und konnte dann im Rahmen verschiedener Rechenalgorithmen automatisiert auf die anderen Messzeitpunkte des jeweiligen Probanden übertragen werden. Durch das einmalige Segmentieren der VOIs und der anschließenden automatisierten Übertragung wurde die Segmentierung auf den übrigen Datensätzen beim gleichen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nicht durch eine zu hohe Intra-Observer-Variabilität verfälscht.

Die in den Einzelprobandentemplates segmentierten VOIs wurden außerdem anschließend nochmals visuell durch einen zweiten Observer validiert. Dennoch ist das manuell-individuelle Einzeichnen der VOIs einer gewissen Ungenauigkeit unterlegen, insbesondere mit Hinblick auf die Gesamtzahl der segmentierten Schichten und der Schichthöhe bei Segmentierungsbeginn und -ende. Außerdem sind die Begrenzungen der VOIs z.T. nicht eindeutig definierbar.

Vergleichbare Beschreibungen für eine MRT-basierte, manuelle (händische) Segmentierung existieren für den NAc (Lucas-Neto et al., 2015; Neto et al., 2008), die Amygdala (Entis et al., 2012) und den Hippocampus (Konrad et al., 2009). Die dort beschriebenen Möglichkeiten einer suffizienten, insbesondere Landmarken-gestützten Segmentierung waren größtenteils mit jenen der zugrundeliegenden Arbeit kongruent. Auch nach ausgiebiger Literaturrecherche konnten dagegen keine weiteren wissenschaftlichen Arbeiten eruiert werden, welche eine Beschreibung einer strukturierten, manuellen Segmentierung des dorsomedialen Thalamus oder des ventralen tegmental Areal in einem MRT-Datensatz zum Inhalt hatten.

Aufgrund der fehlenden Identifizierung entsprechender Landmarken oder sonstiger Begrenzungen ist eine manuelle Segmentierung von Kortex-Arealen nicht suffizient möglich.

Aus diesem Grund erfolgte die Segmentierung des mPFC und des ACC automatisiert mit *Freesurfer* (*Open Source, 2013, Version 5.3*). Im Rahmen dieses Programmes war allerdings nur eine Segmentierung auf Grundlage zuvor definierter Gyri und Sulci möglich. Zusätzlich ist die Definition des Gesamtausmaßes des mPFC in der wissenschaftlichen Literatur relativ uneinheitlich. Es erfolgte schließlich eine Segmentierung der durch Rodrigues et al. (Rodrigues et al., 2015) festgelegten Sulci und Gyri des mPFC. Dennoch kann unter diesem Aspekt eine mögliche Unschärfe der Segmentierung dieser Zielregion mit letzter Sicherheit nicht ausgeschlossen werden.

Im Rahmen weiterer Studien wird grundsätzlich auch eine automatisierte Segmentierung des Thalamus (Hannoun, Tutunji, El Homsy, Saaybi, & Hourani, 2018; Naess-Schmidt et al., 2016; Zhang, Lu, Feng, & Zhang, 2017), des Hippocampus (Bartel et al., 2019; Naess-Schmidt et al., 2016) und der

Amygdala (Chupin et al., 2009) evaluiert. Grundsätzlich besteht so potenziell die Möglichkeit, die mit der manuellen Segmentierung verbundenen Intra- und Inter-Observer-Variabilität zu reduzieren und damit eine genauere Faserbahnrekonstruktion im Rahmen eines darauf basierenden Fiber-Trackings zu erreichen. Eine Arbeit von Gonzalez-Villa et al. (Gonzalez-Villa et al., 2016) zeigt allerdings, dass die automatisierten Segmentierungen eine noch unzureichende Sicherheit insbesondere mit Hinblick auf eine mögliche klinische Anwendung besitzen.

In Zukunft ist es somit sinnvoll die Validität und Reliabilität einer automatisierten Segmentierung von Start- und Zielregionen weiter zu steigern und somit ein möglichst stabiles Fiber-Tracking zu gewährleisten.

8.1.3 Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven NAc-Verbindungen

8.1.3.1 Limitationen der diffusion-weighted-MRI basierten Traktographie

Das prinzipielle Ziel der diffusion-weighted-MRI basierten Traktographie ist die möglichst stabile und valide Rekonstruktion bzw. Visualisierung von neuronalen Faserverbindungen des menschlichen Gehirnes. Dabei unterliegt dieses Verfahren verschiedenen ex- und intrinsischen Limitationen.

Zu den dominierenden extrinsischen Fehlerquellen gehören hauptsächlich verschiedene Störquellen, welche naturgemäß durch eine Datenakquisition beim lebenden Probanden (in-vivo) resultieren (Pierpaoli et al., 2011). Dazu zählen insbesondere Bewegungsartefakte (z.B. Herzschlag, Atembewegungen) und technisch bedingte Störquellen (Induktion von Wirbelströmen durch das Schalten von Diffusionsgradienten (eddy current distortions), Suszeptibilitätsartefakte und Traktographie-Rechenalgorithmen). Durch entsprechende Rechenalgorithmen (FSL-Tool *eddy correct* (eddy current distortions), FSL-Tool *FLIRT* (Bewegungsartefakte), FSL-Tool *epi_reg* (Suszeptibilitätsartefakte); siehe jeweils Punkt 6.3.1.1) wurden diese Artefakte in der zugrundeliegenden Arbeit allerdings deutlich reduziert. Dennoch verbleibt selbst bei extrem langen Messzeiten, hochaufgelösten Datensätzen und unter Verwendung von verschiedenen Korrektur-Tools ein diskreter Restfehler. Beispielweise war eine Korrektur der durch Suszeptibilitätsartefakte verursachten Signalauslöschungen in den Diffusionsdaten (insbesondere auch im Bereich des NAc) durch ein entsprechendes Postprozessing nicht möglich. An dieser Stelle wäre eine Fehlerreduktion lediglich durch die Verwendung anderer Bildgebungsmethoden möglich (z.B. Spin-Echo-Diffusionsmessungen), welche allerdings wiederum deutlich zeitaufwendiger und von geringerer Auflösung (reduzierte Anzahl an Diffusionsgradienten) wären.

Zusätzlich unterliegt die diffusion-weighted-MRI basierte Traktographie einer methodenbedingten, durch technischen Fortschritt nicht weiter beeinflussbaren intrinsischen Unschärfe, welche durch ein nicht eindeutig definierbares Diffusionsprofil der entsprechenden Wassermoleküle im Bereich von interferierenden neuronalen Faserbahnen resultiert. Diese Problematik wurde insbesondere im Rahmen der Arbeit von Thomas et al. genauer untersucht (Thomas et al., 2014). Dabei erfolgte eine Akquisition eines extrem hochaufgelösten diffusion-weighted-MRI-Datensatzes eines ex-vivo Makaken-Gehirnes und entsprechende Visualisierung mittels verschiedener Traktographiealgorithmen. Die so generierten neuronalen Faserverbindungen wurden anschließend mit bekannten axonalen Faserprojektionen basierend auf Tract-Tracing-Ergebnissen des Makaks verglichen. Hierbei zeigte sich bei allen Traktographieverfahren keine suffiziente anatomische Genauigkeit. Insbesondere bedeutete eine hohe Sensitivität der generierten Faserbahnen (hohe Rate richtig-positiv) eine entsprechend niedrige Spezifität (hohe Rate falsch-positiv) und umgekehrt. Aus diesem Grund ist eine anatomisch valide diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion, insbesondere von unbekanntem neuronalen Faserverbindungen nicht suffizient möglich und Bedarf einer entsprechenden Verifizierung und Validierung durch postmortal generierte Traktographiedaten z.B. im Rahmen von Tract-Tracing oder Fiber-Dissection-Studien.

Eine derartige Validierung erfolgte aus diesem Grund auch für die in dieser Arbeit betrachteten neuronalen Faserverbindungen des NAc (NAc → Amygdala, NAc → Hippocampus, NAc → VTA, NAc → dmT, NAc → ACC und NAc → mPFC) und wird im Folgenden unter Punkt 8.1.3.2 detailliert beschrieben.

8.1.3.2 Anatomische Validierung der Faserverbindungen

Für jeden Zeitpunkt 1-7 des Probanden 1-11 erfolgte eine diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahndarstellung für die neuronalen Verbindungen NAc → Amygdala, NAc → Hippocampus, NAc → VTA, NAc → dmT, NAc → ACC und NAc → mPFC.

Ziel war dabei eine möglichst anatomisch valide Faserbahnrekonstruktion. Dabei korrelierte der überwiegende Anteil der in dieser Arbeit beschriebenen Faserbahnen sehr spezifisch mit Faserbahndaten der anatomischen Grundlagenliteratur (insbesondere Tract-Tracing- und Fiber-Dissection-Studien; siehe Punkt 8.1.3.2.1 - 8.1.3.2.6) und mit den von Mori et al. (Susumu Mori, 2005) evaluierten DTI-basierten Faserbahnen der weißen Hirnsubstanz.

Qualitativ-visuell imponierte bei gleichem Faserbahnverlauf die Gesamtfasermenge intra- und interindividuell bei wenigen Probanden unterschiedlich bzw. war beim sogenannten „reverse-tracking“ (Umkehr der Start- und Zielregionen) insgesamt niedriger als diejenige der Faserbahnen ohne Umkehr

der Start- und Zielregionen. Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die zugrundeliegenden Start-VOIs (NAc und entsprechende Zielregionen) hinsichtlich der Größe divergieren. Der Rechenalgorithmus im Rahmen des Fiber-Trackings definiert die VOIs als Oberfläche, von welcher wiederum die einzelnen Faserbahnen ausgehen bzw. berechnet werden. Gibt es beispielsweise geringfügige Größen- und damit Oberflächenunterschiede zwischen dem segmentierten NAc-Volumen, so kann möglicherweise die quantitativ-visuell identifizierbare Gesamtfasermenge variieren. Da beim „reverse-tracking“ die Startregionen (Amygdala, Hippocampus, mPFC, ACC, dmT) tendenziell eine größere Gesamtoberfläche haben als der NAc und ein von diesen Strukturen ausgehendes Fiber-Tracking so insgesamt mehr divergierende Faserbahnen generiert, imponiert die tatsächliche Gesamtfasermenge im Verlauf der realen Faserbahn insgesamt gegenüber der Variante ohne Umkehr der Start- und Zielregionen erniedrigt.

Grundsätzlich zeigt dieser Sachverhalt aber auch, dass bereits diskrete anatomische Abweichungen der VOIs der Start- und Zielregionen zu Veränderungen und Abweichungen des im Rahmen des Fiber-Trackings generierten Faserbahnverlaufes führen können. Wichtig sind deshalb zusätzliche Kenntnisse über den realen anatomischen Faserbahnverlauf, um Faserbahnartefakte sicher identifizieren zu können.

8.1.3.2.1 NAc → (dorsomedialer) Thalamus

Wesentliche Faserbahnanteile der Verbindung NAc → dmT verlaufen innerhalb der Stria medullaris thalami (sm). Diese Verbindung wird ebenfalls von Baydin et al. im Rahmen einer Fiber-Dissection-basierten Arbeit dargestellt (Baydin, Yagmurlu, Tanriover, Gungor, & Rhoton, 2016).

8.1.3.2.2 NAc → ACC

Korrelierend zu Baydin et al. (Baydin et al., 2016) verlaufen die rekonstruierten Faserbahnen zwischen dem NAc und dem ACC unter anderem über Faserverläufe des ventralen Anteils des diagonalen Bandes von Broca (VDB).

8.1.3.2.3 NAc → mPFC

Der wesentliche Anteil der Faserbahn zwischen dem NAc und dem mPFC verläuft von medialen Anteilen des NAc ausgehend über den Fasciculus accumbensfrontalis nach rostral. Dieser Faserbahnverlauf deckt sich exakt mit den Beschreibungen im Rahmen einer Fiber-Dissection-Studie von Rigoard et al. (Rigoard et al., 2011).

8.1.3.2.4 NAc → Amygdala

Ausgehend vom medialen Anteil des NAc verlaufen einige Fasern in einem insgesamt dorsolateralen Verlauf ausgehend von dem Fasciculus lenticularis über den Fasciculus uncinatus (unc) als Teil des ventralen limbischen Pfades, bevor sie in laterale Anteile der Amygdala eintreten. Ein identischer

Faserbahnverlauf wird durch Baydin et al. (Baydin et al., 2016) und Rigoard et al. (Rigoard et al., 2011) beschrieben. Rigoard bezeichnet diesen Faserbahnabschnitt explizit als Fasciculus amygdaloaccumbens.

8.1.3.2.5 NAc → Hippocampus

Identisch zu den Beschreibungen von Baydin et al. (Baydin et al., 2016) verlaufen die rekonstruierten Faserbahnen ausgehend von dorsalen Anteilen des NAc z.T. über fornikale Anteile zum Hippocampus. Diese Faserbahnen gehören zum sogenannten hippocampoprefrontalen Netzwerk, in welchem der NAc als Relaisstation zwischen Hippocampus und PFC fungiert.

8.1.3.2.6 NAc → VTA

Die in dieser zugrundeliegenden Arbeit detektierten diffusion-weighted-MRI basierten Faserbahnen zwischen dem NAc und dem VTA konnten auch nach ausgiebiger Literaturrecherche im Gesamtverlauf nicht eindeutig (insbesondere mit Fiber-Dissection-Studien) korreliert werden.

Der Verbindungsnachweis zwischen diesen beiden Arealen ist dagegen durch zahlreiche Grundlagenarbeiten (Tract-tracing-Studien) belegt (Beckstead, Domesick, & Nauta, 1979; Gorbachevskaya, 1991; Herkenham, Edley, & Stuart, 1984; Zahm & Heimer, 1993). Zusätzlich korrelierten die von Wang et al. (Wang et al., 2018) im Rahmen eines deterministischen Fibertrackings generierten Faserbahnen zwischen dem NAc und dem VTA mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

8.1.4 Reliabilität und Stabilität der Faserverbindungen

Im Rahmen der Überprüfung der Reliabilität und Stabilität der Faserverbindungen erfolgte eine qualitativ-visueller und quantitativer Intra-Probanden-Vergleich bzw. ein qualitativ-visueller Inter-Probanden-Vergleich exemplarisch am Beispiel der Einzelfaserverbindung NAc ↔ mPFC für die Probanden 1-11 und den Messzeitpunkt 1-7 der linken Hirnhemisphäre.

Im qualitativ-visuellen Intra-Probanden-Vergleich zeigte sich insgesamt eine große Übereinstimmung zwischen den Faserbahnverläufen der Probanden 1-11 zum ZP 1-7 und der in der Grundlagenliteratur beschriebenen Faserbahnanatomie. Intra-individuelle Unterschiede gab es insbesondere hinsichtlich der visuell-qualitativen Gesamtfasermenge innerhalb spezifischer ROIs. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass bei unterschiedlichen Messzeitpunkten nicht immer exakt konstante Messbedingungen erfüllt sein können (insbesondere Lageunterschiede, Bewegungs- und Suszeptibilitätsartefakte). Zum anderen handelt es sich bei den zugrundeliegenden Rechenalgorithmen zur Bestimmung des Faserbahnverlaufes um ein probabilistisches Verfahren, sodass diskrete Unterschiede methodenbedingt sein können. Zusätzlich wird weiterhin angenommen, dass die Anzahl der berechneten Faserbahnen (Faserbahnzahl) nicht zwangsläufig mit der tatsächlichen Ausprägung

einer Faserbahn korreliert. Zu diesem Ergebnis gelangten unter anderem Vernooij und Nucifora et al. (Nucifora, Verma, Melhem, Gur, & Gur, 2005; Vernooij et al., 2007) im Zusammenhang mit der Analyse von Faserbahnasymmetrien des Fasciculus arcuatus.

Bei dem quantitativen Intra-Probanden-Vergleich erfolgte durch entsprechende Rechenalgorithmen für jeden ZP 1-7 des Probanden 1-11 die Berechnung eines geclusterten Hauptpfades (Pfad mit den meisten identisch verlaufenden Fasern innerhalb der Gesamteinzelfaserverbindungen) und eines mittleren Schwerpunktpfades (Durchschnittspfad der geclusterten Hauptpfade) und schließlich die punktweise Berechnung der euklidischen Distanz der Hauptpfade 1-7 zum mittleren Schwerpunktpfad entlang der Start (NAc)- und Zielregion (mPFC). Durch diese Art der Vergleichsform wurde eine mögliche Übertragbarkeit auf den potenziellen klinischen Aspekt einer stabilen Faserbahnkonstruktion gewährleistet.

So betrug die größte Durchschnittsabweichung eines geclusterten Hauptpfades vom Schwerpunktpfad auf einer Gesamtstrecke von 24 mm ausgehend vom NAc deutlich weniger als 2 mm. Im Rahmen einer THS wäre somit eine valide und stabile präoperative Faserbahnrekonstruktion und eine exakte Elektrodenplatzierung innerhalb dieser Faserbahn möglich.

Vergleicht man für jeden ZP 1-7 und jeden Probanden die Einzelabweichungen eines Hauptpfades vom Schwerpunktpfad, so imponieren diese vereinzelt deutlich gegenüber dem Gesamtkollektiv erhöht. Diese Abweichungen sind sehr wahrscheinlich auf einzelne Messfehler innerhalb eines Messzeitpunktes zurückzuführen (z.B. Lage- und Bewegungsartefakte).

Zusätzlich wurden im Rahmen des quantitativen Intra-Probanden-Vergleiches weitere Parameter evaluiert, welche eine mögliche statistische Vergleichbarkeit von diffusion-weighted-MRI basierten Faserbahnrekonstruktionen erlauben (fraktionelle Anisotropie (FA-Maps) und Density-Maps).

Da die Faserzahl und der Faserbahnverlauf innerhalb eines definierten VOIs allerdings von vielen unterschiedlichen Rahmenbedingungen abhängen (unterschiedliche Messzeitpunkte, Anatomie des Probanden, Bewegungs- und Suszeptibilitätsartefakte etc.), waren diese Parameter unter diesem Aspekt nicht valide und ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Diese Problematik korreliert mit den Aussagen von Bartlett et al. im Rahmen der Analyse von Messfehlern im Kontext der Reliabilität (Bartlett & Frost, 2008).

Ziel dieser zugrundeliegenden Arbeit war insbesondere die valide und stabile Faserbahnrekonstruktion der Afferenzen und Efferenzen des NAc eines Probanden, um möglicherweise im Rahmen einer THS unter Kenntnis der spezifischen Faserbahnen eine verbesserte und effektivere Elektrodenplatzierung zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurde auf einen quantitativen Inter-Probanden-Vergleich verzichtet.

8.2 Visualisierung von neuronalen Faserverbindungen im Kontext der tiefen Hirnstimulation

Der neuromodulatorische Effekt im Rahmen der THS wird hauptsächlich über myelinisierte, insbesondere aber über stark myelinisierte Axone vermittelt (Ranck, 1975), welche wiederum Bestandteil funktioneller neuronaler Faserbahnen sind. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass Neuronen bzw. Neuronenverbände über derartige Faserverbindungen insbesondere in Form von synchronen elektrischen Impulsen (Oszillationen) miteinander kommunizieren und interagieren (Singer, 1999). Verschiedene Arbeiten postulieren außerdem einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Oszillationsmusters innerhalb neuronaler Netzwerke und der Symptomatologie neurologischer aber auch psychiatrischer Erkrankungen (Basar, 2013). Unterschiedliche Einzeleffekte auf der Mikroskala (siehe Punkt 5.3) führen in Verbindung mit der THS möglicherweise dazu, dass durch kontinuierliche hochfrequente elektrische Impulse pathologische Oszillationen innerhalb der stimulierten neuronalen Netzwerke überschrieben bzw. umcodiert werden und hierdurch wieder eine normale Funktion bzw. Informationsübertragung erreicht werden kann. Eine entsprechende diffusion-weighted-MRI basierte, patientenspezifische Visualisierung solcher Faserverbindungen im Kontext der präoperativen Planung einer möglichen Elektrodenplatzierung, erscheint in diesem Zusammenhang also sinnvoll und erfolgsversprechend. Weiterhin wurde bereits in einigen Arbeiten ein positiver Effekt durch die direkte Stimulation von neuronalen Faserverbindungen (Fiber-Tracts) im Kontext der THS-Therapie beschrieben. Möglicherweise führt z.B. die direkte elektrische Stimulation des dentato-rubro-thalamischen Traktes zu einer signifikant effizienteren Reduktion des Armtremors als eine Stimulation der Zielregion ventro-lateraler Thalamus (Fenoy & Schiess, 2017). Weiterhin berichteten Leoutsakos et al. (Leoutsakos et al., 2018) über einen möglichen positiven klinischen Effekt durch direkte bilaterale elektrische Stimulation des Fornix (f-DBS) bei milder Demenz vom Alzheimer-Typ. Im Rahmen der Advance-I-Studie (multizentrisch, prospektiv, randomisiert) zeigte sich unter f-DBS bei Patienten mit einem Lebensalter von ≥ 65 Jahren im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine zwar nicht signifikante, aber deutliche Verlangsamung des kognitiven Abbaus. Weiterhin zeigten Bewernick et al. (Bewernick et al., 2018) in einer nicht-kontrollierten Studie, dass Patienten mit schwerer therapierefraktärer Depression (Major Depressive Disorder, MDD) die direkte elektrische Stimulation des „medial forebrain bundle“ (mfB) deutlich schneller zu einer Verbesserung führt als bei Stimulation des NAc, des VS/VC (ventral striatum / ventral capsule) oder anterioren Schenkels der Capsula interna (anterior limb of the internal capsule, ALIC). Der einmal erreichte positive Effekt auf die Depression war im Langzeitverlauf stabil nachzuweisen. Die gleiche Arbeitsgruppe wies bereits im Jahre 2017 darauf hin, dass möglicherweise auch bei OCD-Patienten

(OCD = obsessive-compulsive disorder) eine direkte mfB-THS effektiver sein könnte als die elektrische Stimulation der bisher für die Behandlung zugelassenen Hirnareale (NAc, VS/VC, ALIC). Diese Beobachtung wird durch die unlängst von Liebrand et al. (Liebrand et al., 2019) publizierten Daten unterstützt. Diese Autoren berichteten bei THS des ventralen Anteils des ALIC zur Behandlung von Zwangserkrankungen über eine Korrelation zwischen dem Ansprechen der Zwangssymptomatik und dem Abstand der aktiven Elektrodenkontakte zu Fasern des mfB (kürzerer Abstand = besseres Ergebnis).

8.3 Ausblick und klinische Relevanz

In der hier vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine stabile und insbesondere anatomisch valide diffusion-weighted-MRI-gestützte (DWI) Faserbahndarstellung der funktionell wichtigsten Afferenzen und Efferenzen des NAc möglich ist.

Die THS als zukunftsweisendes Behandlungskonzept bei therapierefraktären psychiatrischen Erkrankungsbildern (z.B. von Depression, Zwangs- und Suchterkrankungen) setzt eine exakte Kenntnis dieser Faserbahnen voraus. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass weniger die Stimulation des Kerngebietes als solches (in diesem Fall des NAc), sondern vielmehr die der funktionellen, individuellen Faserbahnen entscheidend ist. Durch eine entsprechende präoperative DWI-gestützte Faserbahndarstellung könnte somit im Rahmen einer THS eine möglichst effektive und für jeden Patienten individuelle Planung der Elektrodentrajektorie bzw. eine exakte Elektrodenpositionierung vorgenommen und somit möglicherweise das klinische Ergebnis verbessert werden.

In zukünftigen klinischen Studien könnte dieser Aspekt spezifisch berücksichtigt und genauer analysiert werden. Eine Einschränkung ergibt sich daraus, dass die in dieser Arbeit visualisierten Faserbahnen auf MRT-Datensätzen gesunder Probanden basieren. Weitere Untersuchungen an Patienten könnten klären, inwieweit eine psychiatrische Erkrankung oder hirnatrophyische Vorgänge im Vergleich zu gesunden Probanden eine stabile und valide Faserbahnrekonstruktion verändern. Auch könnten zusätzliche Fiber-Dissection-Studien Afferenzen und Efferenzen des NAc noch detaillierter als bisher erfolgt darstellen und dadurch die DWI-gestützte Faserbahndarstellung weitergehend anatomisch validieren.

9 Zusammenfassung

Als eine der Hauptkomponenten des ventralen Striatums bzw. als mesolimbische und dopaminerge Relaisstation empfängt und entsendet der NAc GABAerge und insbesondere glutamaterge Faserprojektionen aus dem Bereich des Neokortexes, verschiedener limbischer Hirnareale, des Hirnstammes und der Basalganglien. Aus diesem Grund wird dem NAc eine Schlüsselrolle im Zusammenhang mit verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Depression, von Zwangserkrankungen, der Adipositas und der Sucht zugeschrieben und ist deshalb eine prospektiv vielversprechende Zielregion im Rahmen der tiefen Hirnstimulation (THS) bei derartigen Erkrankungsbildern.

Hierdurch motiviert wurde im Rahmen dieser Arbeit eine literaturgesteuerte und diffusion-weighted-MRI-basierte (DWI) Konnektivitätsanalyse der wichtigsten neuronalen Faserverbindungen des NAc (NAc ↔ mPFC, NAc ↔ ACC, NAc ↔ Amygdala, NAc ↔ Hippocampus, NAc ↔ dmT und NAc ↔ VTA) durchgeführt. Anschließend erfolgte am expliziten Beispiel der Einzelfaserbindung NAc ↔ mPFC eine entsprechende Validierung dieser methodischen Vorgehensweise mit Hinblick auf eine mögliche standardisierte traktographische Darstellung der NAc-Faserverbindungen.

Dazu wurden initial mehrere MRT-Datensätze (T1-MPRAGE; FLAIR; DWI: 1.6 mm Schichtdicke, 60 verschiedene Diffusionsgradientenrichtungen) von insgesamt 11 gesunden Probanden für jeweils sieben Messezeitpunkte mit einem *Siemens MAGNETOM Prisma 3T*-MRT-Scanner generiert.

In einem weiteren Schritt erfolgte eine manuelle (NAc, Amygdala, Hippocampus, dorsomedialer Thalamus und VTA) bzw. automatisierte (mPFC und ACC) Segmentierung der Start- und Zielregionen sowohl für die linke als auch rechte Hirnhemisphäre in den T1- bzw. FLAIR-Datensätzen, eine Transformation der segmentierten Regionen in den jeweiligen messzeitpunktspezifischen DWI-Raum und eine Berechnung und Visualisierung der neuronalen Faserbahnen mit probabilistischem Fibertracking auf Grundlage des Softwareprogrammes *MRtrix*. Anschließend wurden die generierten Faserverbindungen detailliert visuell analysiert und im Rahmen eines Vergleiches mit relevanten Literaturdaten (insbesondere auf Grundlage von Tract-tracing- und Fiber-Dissection-Studien), welche in einer zuvor durchgeführten, umfassenden Literaturrecherche eruiert wurden, anatomisch validiert.

Zusätzlich erfolgte ein qualitativ-visueller und ein quantitativer Inter- und Intra-Probandenvergleich der generierten Faserverbindungen mit dem Ziel, diese hinsichtlich Reliabilität und Stabilität zu überprüfen. Dazu wurden beispielhaft für die Einzelfaserbindung NAc ↔ mPFC im Rahmen mehrerer Rechenoperationen für jeden Zeitpunkt 1-7 und jeden Probanden 1-11 die einzelnen Faserbahnen geclustert, sodass jeweils ein geclusterter Hauptpfad entstand. In einem weiteren Schritt wurden dann die geclusterten Hauptfade für den Zeitpunkt 1-7 der Probanden 1-11 zu einem mittleren

Schwerpunktpfad im Sinne eines Durchschnittspfades über alle sieben Zeitpunkte verrechnet und wiederum mit den einzelnen Hauptpfaden verglichen. Die entsprechenden Abstände über die Gesamtlänge der Faserverbindung vom NAc zum mPFC wurden schließlich zusätzlich graphisch visualisiert.

Mit dem probabilistischen Fibertracking war eine Generierung und Visualisierung der neuronalen Faserverbindungen für jede zuvor definierte Start- und Zielregion und für jeden Zeitpunkt 1-7 des Probanden 1-11 möglich. Die Faserbahnen stimmten qualitativ weiterhin uneingeschränkt mit den aus der Literaturrecherche eruierten Faserverläufen überein und waren somit anatomisch valide.

Am expliziten Beispiel der Faserverbindung NAc ↔ mPFC konnte weiterhin im Rahmen des qualitativ-visuell und quantitativ durchgeführten Inter- und Intra-Probandenvergleiches eine hohe Stabilität und Reliabilität im Zusammenhang mit der Reproduzierbarkeit der neuronalen Faserverbindungen nachgewiesen werden.

Unter klinischen Gesichtspunkten wäre somit eine stabile und valide präoperative Faserbahnrekonstruktion (z.B. bei der präoperativen Eingriffsplanung) der hauptsächlichen und funktional wichtigsten Afferenzen und Efferenzen des NAc und damit eine selektive Elektrodenplatzierung und -stimulierung der neuronalen Faserbahnen im Rahmen einer stereotaktisch-neurochirurgisch durchgeführten tiefen Hirnstimulation möglich. Dies könnte insbesondere die Effizienz und das Ergebnis der tiefen Hirnstimulation im Zusammenhang mit der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungsbildern, beispielsweise von Zwangs- oder Suchterkrankungen, deutlich verbessern.

10 Literaturverzeichnis

- 1 Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, *13*(7), 266-271.
- 2 Alhourani A., & Richardson M.R. (2015). Inherent Limitations of Tractography for Accurate Connectivity Maps. *Neurosurgery*; *76*:N11-N12
- 3 Alonso, P., Cuadras, D., Gabriels, L., Denys, D., Goodman, W., Greenberg, B. D., . . . Menchon, J. M. (2015). Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One*, *10*(7), e0133591. doi:10.1371/journal.pone.0133591
- 4 Avants, B. B., Yushkevich, P., Pluta, J., Minkoff, D., Korczykowski, M., Detre, J., & Gee, J. C. (2010). The optimal template effect in hippocampus studies of diseased populations. *Neuroimage*, *49*(3), 2457-2466. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.062
- 5 Bartel, F., Vrenken, H., van Herk, M., de Ruiter, M., Belderbos, J., Hulshof, J., & de Munck, J. C. (2019). FAst Segmentation Through SURface Fairing (FASTSURF): A novel semi-automatic hippocampus segmentation method. *PLoS One*, *14*(1), e0210641. doi:10.1371/journal.pone.0210641
- 6 Bartlett, J. W., & Frost, C. (2008). Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*, *31*(4), 466-475. doi:10.1002/uog.5256
- 7 Basar, E. (2013). Brain oscillations in neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*, *15*(3), 291-300.
- 8 Basser, P. J. (1997). New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images. *Ann N Y Acad Sci*, *820*, 123-138.
- 9 Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, *103*(3), 247-254.
- 10 Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994b). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, *66*(1), 259-267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
- 11 Baydin, S., Yagmurlu, K., Tanriover, N., Gungor, A., & Rhoton, A. L., Jr. (2016). Microsurgical and Fiber Tract Anatomy of the Nucleus Accumbens. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, *12*(3), 269-288. doi:10.1227/NEU.0000000000001133
- 12 Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res*, *175*(2), 191-217.
- 13 Behrens, T. E., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*, *34*(1), 144-155. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.018

- 14 Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., . . . Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*, *50*(5), 1077-1088. doi:10.1002/mrm.10609
- 15 Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, *50*(1-6), 344-346.
- 16 Bewernick, B. H., Kayser, S., Gippert, S. M., Switala, C., Coenen, V. A., & Schlaepfer, T. E. (2017). Deep brain stimulation to the medial forebrain bundle for depression- long-term outcomes and a novel data analysis strategy. *Brain Stimul*, *10*(3), 664-671. doi:10.1016/j.brs.2017.01.581
- 17 Bewernick, B. H., Kayser, S., Sturm, V., & Schlaepfer, T. E. (2012). Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology*, *37*(9), 1975-1985. doi:10.1038/npp.2012.44
- 18 Bewernick, B. H., Kilian, H. M., Schmidt, K., Reinfeldt, R. E., Kayser, S., Coenen, V. A., . . . Schlaepfer, T. E. (2018). Deep brain stimulation of the supero-lateral branch of the medial forebrain bundle does not lead to changes in personality in patients suffering from severe depression. *Psychol Med*, *48*(16), 2684-2692. doi:10.1017/S0033291718000296
- 19 Carr (1954). Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic experiments. *Phys. Rev.* *94*, 630-638
- 20 Chen, Y., Qu, L., Li, N., Li, Y., Jing, J., Wang, X., . . . Wang, X. (2018). Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens for Methamphetamine Addiction: Two Case Reports. *World Neurosurg.* doi:10.1016/j.wneu.2018.11.056
- 21 Chenevert, T. L., Brunberg, J. A., & Pipe, J. G. (1990). Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*, *177*(2), 401-405. doi:10.1148/radiology.177.2.2217776
- 22 Chiavaras, M. M., & Petrides, M. (2000). Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *J Comp Neurol*, *422*(1), 35-54.
- 23 Chupin, M., Hammers, A., Liu, R. S., Colliot, O., Burdett, J., Bardinet, E., . . . Lemieux, L. (2009). Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*, *46*(3), 749-761. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.013
- 24 Cleary, D. R., Ozpinar, A., Raslan, A. M., & Ko, A. L. (2015). Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus*, *38*(6), E2. doi:10.3171/2015.3.FOCUS1546
- 25 Cooper, R. L., Chang, D. B., Young, A. C., Martin, C. J., & Ancker-Johnson, D. (1974). Restricted diffusion in biophysical systems. *Experiment. Biophys J*, *14*(3), 161-177.
- 26 Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194. doi:10.1006/nimg.1998.0395
- 27 Dell'Acqua, F., & Tournier, J. D. (2018). Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why? *NMR Biomed*, e3945. doi:10.1002/nbm.3945
- 28 Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S., & Deriche, R. (2006). Apparent diffusion coefficients from high angular resolution diffusion imaging: estimation and applications. *Magn Reson Med*, *56*(2), 395-410. doi:10.1002/mrm.20948

- 29 Di Chiara, G. (1995). The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend*, 38(2), 95-137.
- 30 Dostrovsky, J. O., Levy, R., Wu, J. P., Hutchison, W. D., Tasker, R. R., & Lozano, A. M. (2000). Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol*, 84(1), 570-574. doi:10.1152/jn.2000.84.1.570
- 31 Douek, P., Turner, R., Pekar, J., Patronas, N., & Le Bihan, D. (1991). MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr*, 15(6), 923-929.
- 32 Drobisz, D., & Damborska, A. (2018). Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res*, 359, 266-273. doi:10.1016/j.bbr.2018.11.004
- 33 Einstein, A. (1905). Über die von der molecularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann. Phys.* 17, 549-569
- 34 Entis, J. J., Doerga, P., Barrett, L. F., & Dickerson, B. C. (2012). A reliable protocol for the manual segmentation of the human amygdala and its subregions using ultra-high resolution MRI. *Neuroimage*, 60(2), 1226-1235. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.073
- 35 Fenoy, A. J., & Schiess, M. C. (2017). Deep Brain Stimulation of the Dentato-Rubro-Thalamic Tract: Outcomes of Direct Targeting for Tremor. *Neuromodulation*, 20(5), 429-436. doi:10.1111/ner.12585
- 36 Fettes, P., Schulze, L., & Downar, J. (2017). Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness. *Front Syst Neurosci*, 11, 25. doi:10.3389/fnsys.2017.00025
- 37 Gonzalez-Villa, S., Oliver, A., Valverde, S., Wang, L., Zwigelaar, R., & Llado, X. (2016). A review on brain structures segmentation in magnetic resonance imaging. *Artif Intell Med*, 73, 45-69. doi:10.1016/j.artmed.2016.09.001
- 38 Gorbachevskaya, A. I. (1991). Afferent connections of the nucleus accumbens with the amygdaloid body and the dopaminergic mesencephalic formations of the cat brain. *Neurosci Behav Physiol*, 21(6), 540-546.
- 39 Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci*, 20(6), 2369-2382.
- 40 Hahn, E.L. (1950). Spin-echoes. *Phys. Rev.* 80, 580-594
- 41 Hannoun, S., Tutunji, R., El Homsy, M., Saaybi, S., & Hourani, R. (2018). Automatic Thalamus Segmentation on Unenhanced 3D T1 Weighted Images: Comparison of Publicly Available Segmentation Methods in a Pediatric Population. *Neuroinformatics*. doi:10.1007/s12021-018-9408-7
- 42 Hariz, M. I., Blomstedt, P., & Zrinzo, L. (2010). Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*, 29(2), E1. doi:10.3171/2010.4.FOCUS10106
- 43 Hashimoto, T., Elder, C. M., Okun, M. S., Patrick, S. K., & Vitek, J. L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci*, 23(5), 1916-1923.
- 44 Hassler, R., Riechert, T., Mundinger, F., Umbach, W., & Ganglberger, J. A. (1960). Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain*, 83, 337-350.
- 45 Heimer, L. (2000). Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31(2-3), 205-235.

- 46 Herkenham, M., Edley, S. M., & Stuart, J. (1984). Cell clusters in the nucleus accumbens of the rat, and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations. *Neuroscience*, *11*(3), 561-593.
- 47 Herkenham, M., & Pert, C. B. (1981). Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*, *291*(5814), 415-418.
- 48 Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, *115*(1), 19-38. doi:10.1152/jn.00281.2015
- 49 Jbabdi, S., Woolrich, M. W., Andersson, J. L., & Behrens, T. E. (2007). A Bayesian framework for global tractography. *Neuroimage*, *37*(1), 116-129. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.039
- 50 Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, *17*(2), 825-841.
- 51 Johnston, JB (1913). The morphology of the septum, hippocampus and pallial commissures in reptiles and mammals. *J Comp Neurol*
- 52 Kappers, CUA & Theunissen WF (1908). Die Phylogense des Rhinencephalons des Corpus striatum und der Vorderhornkommissuren. *W. Klingkardt*
- 53 Konrad, C., Ukas, T., Nebel, C., Arolt, V., Toga, A. W., & Narr, K. L. (2009). Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage*, *47*(4), 1185-1195. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.019
- 54 Lacalle-Aurioles, M., Navas-Sanchez, F. J., Aleman-Gomez, Y., Olazaran, J., Guzman-De-Villoria, J. A., Cruz-Orduna, I., . . . Desco, M. (2016). The Disconnection Hypothesis in Alzheimer's Disease Studied Through Multimodal Magnetic Resonance Imaging: Structural, Perfusion, and Diffusion Tensor Imaging. *J Alzheimers Dis*, *50*(4), 1051-1064. doi:10.3233/JAD-150288
- 55 Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., . . . Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage*, *60*(1), 83-94. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.082
- 56 Le Bihan, D. (1995). Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed*, *8*(7-8), 375-386.
- 57 Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, *161*(2), 401-407. doi:10.1148/radiology.161.2.3763909
- 58 Le Bihan, D., & Johansen-Berg, H. (2012). Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage*, *61*(2), 324-341. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.006
- 59 Leoutsakos, J. S., Yan, H., Anderson, W. S., Asaad, W. F., Baltuch, G., Burke, A., . . . Lyketsos, C. G. (2018). Deep Brain Stimulation Targeting the Fornix for Mild Alzheimer Dementia (the ADvance Trial): A Two Year Follow-up Including Results of Delayed Activation. *J Alzheimers Dis*, *64*(2), 597-606. doi:10.3233/JAD-180121
- 60 Liebrand, L. C., Caan, M. W. A., Schuurman, P. R., van den Munckhof, P., Figeo, M., Denys, D., & van Wingen, G. A. (2019). Individual white matter bundle trajectories are associated with deep brain stimulation response in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul*, *12*(2), 353-360. doi:10.1016/j.brs.2018.11.014

- 61 Little, S., & Brown, P. (2012). What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Ann N Y Acad Sci*, 1265, 9-24. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06650.x
- 62 Lucas-Neto, L., Reimao, S., Oliveira, E., Rainha-Campos, A., Sousa, J., Nunes, R. G., . . . Campos, J. G. (2015). Advanced MR Imaging of the Human Nucleus Accumbens-Additional Guiding Tool for Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*, 18(5), 341-348. doi:10.1111/ner.12289
- 63 Mai, J. r. K., Voss, T., & Paxinos, G. (2008). *Atlas of the human brain* (3rd ed.). Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press.
- 64 McIntyre, C. C., & Anderson, R. W. (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem*, 139 Suppl 1, 338-345. doi:10.1111/jnc.13649
- 65 Merboldt, K.D., Hanicke, W. & Frahm, J. (1985). Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J. Magn. Reson.* 64, 479-486
- 66 Miniati (2007). Physical Foundations, Models and Methods of Diffusion Magnetic Resonance Imaging of the Brain: A review. *Concepts in Magnetic Resonance Part A (Bridging Education and Research) DOI 10.1002/cmr.a.*
- 67 Mori, S. (2005). *MRI atlas of human white matter*. Amsterdam, Oxford: Elsevier
- 68 Mori, S., & van Zijl, P. C. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 468-480. doi:10.1002/nbm.781
- 69 Moseley, M. E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H. S., Wendland, M. F., . . . Norman, D. (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176(2), 439-445. doi:10.1148/radiology.176.2.2367658
- 70 Muller, U. J., Sturm, V., Voges, J., Heinze, H. J., Galazky, I., Buntjen, L., . . . Bogerts, B. (2016). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Alcohol Addiction - Safety and Clinical Long-term Results of a Pilot Trial. *Pharmacopsychiatry*, 49(4), 170-173. doi:10.1055/s-0042-104507
- 71 Murrin, L. C., Gale, K., & Kuhar, M. J. (1979). Autoradiographic localization of neuroleptic and dopamine receptors in the caudate-putamen and substantia nigra: effects of lesions. *Eur J Pharmacol*, 60(2-3), 229-235.
- 72 Naess-Schmidt, E., Tietze, A., Blicher, J. U., Petersen, M., Mikkelsen, I. K., Coupe, P., . . . Eskildsen, S. F. (2016). Automatic thalamus and hippocampus segmentation from MP2RAGE: comparison of publicly available methods and implications for DTI quantification. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 11(11), 1979-1991. doi:10.1007/s11548-016-1433-0
- 73 Neto, L. L., Oliveira, E., Correia, F., & Ferreira, A. G. (2008). The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation*, 11(1), 13-22. doi:10.1111/j.1525-1403.2007.00138.x
- 74 Nucifora, P. G., Verma, R., Melhem, E. R., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2005). Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. *Neuroreport*, 16(8), 791-794.
- 75 Ongur, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol*, 460(3), 425-449. doi:10.1002/cne.10609

- 76 Oterdoom, D. L. M., van Dijk, G., Verhagen, M. H. P., Jiawan, V. C. R., Drost, G., Emous, M., . . . van Dijk, J. M. C. (2018). Therapeutic potential of deep brain stimulation of the nucleus accumbens in morbid obesity. *Neurosurg Focus*, *45*(2), E10. doi:10.3171/2018.4.FOCUS18148
- 77 Pajevic, S. and C. Pierpaoli (1999). Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* *42*(3): 526-540.
- 78 Parent, A., & Olivier, A. (1970). Comparative histochemical study of the corpus striatum. *J Hirnforsch*, *12*(1), 73-81.
- 79 Park, Y. S., Sammartino, F., Young, N. A., Corrigan, J., Krishna, V., & Rezai, A. R. (2019). Anatomical review of the ventral capsule/ventral striatum and the nucleus accumbens to guide target selection for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg*. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.254
- 80 Peisker, C. B., Schuller, T., Peters, J., Wagner, B. J., Schilbach, L., Muller, U. J., . . . Kuhn, J. (2018). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Patients with Substance Use Disorders and Delay Discounting. *Brain Sci*, *8*(2). doi:10.3390/brainsci8020021
- 81 Pert, C. B., Kuhar, M. J., & Snyder, S. H. (1976). Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *73*(10), 3729-3733.
- 82 Pierpaoli, C. (2011). Artifacts in Diffusion MRI. *Diffusion MRI: Theory, Methods and Applications*, ed Jones (Oxford Publications, New York), pp 303-318
- 83 Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A., & Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, *201*(3), 637-648. doi:10.1148/radiology.201.3.8939209
- 84 Ranck, J. B., Jr. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*, *98*(3), 417-440.
- 85 Rigoard, P., Buffenoir, K., Jaafari, N., Giot, J. P., Houeto, J. L., Mertens, P., . . . Bataille, B. (2011). The accumbofrontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study. *Neurosurgery*, *68*(4), 1102-1111; discussion 1111. doi:10.1227/NEU.0b013e3182098e48
- 86 Rodrigues, T. P., Rodrigues, M. A., Paz Dde, A., Costa, M. D., Centeno, R. S., Chaddad Neto, F. E., & Cavalheiro, S. (2015). Orbitofrontal sulcal and gyrus pattern in human: an anatomical study. *Arq Neuropsiquiatr*, *73*(5), 431-435. doi:10.1590/0004-282X20150048
- 87 Rotter, A., Birdsall, N. J., Burgen, A. S., Field, P. M., Smolen, A., & Raisman, G. (1979). Muscarinic receptors in the central nervous system of the rat. IV. A comparison of the effects of axotomy and deafferentation on the binding of [3H]propylbenzilylcholine mustard and associated synaptic changes in the hypoglossal and pontine nuclei. *Brain Res*, *180*(2), 207-224.
- 88 Saleem, K. S., Price, J. L., & Hashikawa, T. (2007). Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic subdivisions of the perirhinal and parahippocampal cortices in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, *500*(6), 973-1006. doi:10.1002/cne.21141
- 89 Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotact Funct Neurosurg*, *93*(2), 75-93. doi:10.1159/000368279
- 90 Sesack, S. R., & Grace, A. A. (2010). Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 27-47. doi:10.1038/npp.2009.93

- 91 Shen, K. Z., Zhu, Z. T., Munhall, A., & Johnson, S. W. (2003). Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation. *Synapse*, 50(4), 314-319. doi:10.1002/syn.10274
- 92 Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24(1), 49-65, 111-125.
- 93 Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *Neuroimage*, 62(3), 1924-1938. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.005
- 94 Sotak, C. H. (2002). The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 561-569. doi:10.1002/nbm.786
- 95 Stejskal, E.O. & Tanner, J.E. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependant field gradient. *J. Chem. Phys.* 42, 288-292
- 96 Sugiyama, K., Nozaki, T., Asakawa, T., Koizumi, S., Saitoh, O., & Namba, H. (2015). The present indication and future of deep brain stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 55(5), 416-421. doi:10.2176/nmc.ra.2014-0394
- 97 Swanson, L. W., & Cwan, W. M. (1975). A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Res*, 92(2), 324-330.
- 98 Taylor, D. G., & Bushell, M. C. (1985). The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol*, 30(4), 345-349.
- 99 Thomas, C., Ye, F. Q., Irfanoglu, M. O., Modi, P., Saleem, K. S., Leopold, D. A., & Pierpaoli, C. (2014). Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(46), 16574-16579. doi:10.1073/pnas.1405672111
- 100 Tournier, J. D., Yeh, C. H., Calamante, F., Cho, K. H., Connelly, A., & Lin, C. P. (2008). Resolving crossing fibres using constrained spherical deconvolution: validation using diffusion-weighted imaging phantom data. *Neuroimage*, 42(2), 617-625. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.002
- 101 Tsao, D. Y., Moeller, S., & Freiwald, W. A. (2008). Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(49), 19514-19519. doi:10.1073/pnas.0809662105
- 102 Turner, R., Le Bihan, D., Maier, J., Vavrek, R., Hedges, L. K., & Pekar, J. (1990). Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*, 177(2), 407-414. doi:10.1148/radiology.177.2.2217777
- 103 Vernooij, M. W., Smits, M., Wielopolski, P. A., Houston, G. C., Krestin, G. P., & van der Lugt, A. (2007). Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fMRI and DTI study. *Neuroimage*, 35(3), 1064-1076. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.041
- 104 Wang, R., Li, M., Zhao, M., Yu, D., Hu, Y., Wiers, C. E., . . . Yuan, K. (2018). Internet gaming disorder: deficits in functional and structural connectivity in the ventral tegmental area-Accumbens pathway. *Brain Imaging Behav*. doi:10.1007/s11682-018-9929-6
- 105 Wright, C. I., & Groenewegen, H. J. (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, 73(2), 359-373.

- 106 Zaborszky, L., Alheid, G. F., Beinfeld, M. C., Eiden, L. E., Heimer, L., & Palkovits, M. (1985). Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience*, *14*(2), 427-453.
- 107 Zahm, D. S., & Heimer, L. (1993). Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. *J Comp Neurol*, *327*(2), 220-232. doi:10.1002/cne.903270205
- 108 Zhang, M., Lu, Z., Feng, Q., & Zhang, Y. (2017). Automatic Thalamus Segmentation from Magnetic Resonance Images Using Multiple Atlases Level Set Framework (MALSF). *Sci Rep*, *7*(1), 4274. doi:10.1038/s41598-017-04276-6
- 109 Ziehen, T. (1904). Das Zentralnervensystem der Monotremen und Marsupialier. *Fischer-Verlag*

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Voges, meinem Doktorvater und Klinikdirektor der Stereotaktischen Neurochirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg, für die Themastellung, kontinuierliche Diskussionsbereitschaft, die zahlreichen Hilfestellungen und die Möglichkeit, unter seiner Leitung diese Arbeit zu erstellen, bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Jörn Kaufmann für seine große Geduld, sein großes Zeitengagement und die vielen, konstruktiven Diskussionen bedanken. Ohne seine engagierte Hilfe, insbesondere hinsichtlich der Generierung, Verarbeitung und Visualisierung der MRT-Datensätze, wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen. Nicht zuletzt gilt ihm auch der besondere Dank für das Korrekturlesen des endgültigen Manuskripts. Gerne erinnere ich mich an die gemeinsame Zeit der Zusammenarbeit zurück.

Weiterhin möchte ich die Gelegenheit nutzen, und mich bei Herrn Kristian Löwe für die Unterstützung bei der Beantwortung von Fragestellungen insbesondere aus dem Fachgebiet der Informatik und Mathematik, sowie für die zahlreichen, anregenden und konstruktiven Diskussionen bzw. Fachgespräche bedanken.

Großen Dank gilt außerdem meinem Bruder Florian Rusche, welcher insbesondere bei Fragen zur technischen Gestaltung des Layouts eine bedeutende Hilfe war.

Bedanken möchte ich mich zuletzt besonders bei meinen Eltern, Petra und Guido Rusche und meinen Großeltern Heike und Hermann von Lührte, die mich jederzeit moralisch unterstützt und mich auf dem Weg der Dissertation liebevoll begleitet haben und es mir ermöglichten, das Studium erfolgreich zu absolvieren und abzuschließen. Ihnen soll auch diese Arbeit gewidmet sein.

12 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Neuronale Verbindungen des Nucleus Accumbens:
Faserdarstellung mittels dMRI und anatomische Validierung**

in der Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie der Universitätsklinik Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Voges und Dr. rer. nat. Jörn Kaufmann ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation anzufertigen und zu vertreiben.

Münster, den 09. März 2020

Thilo Rusche

13 Darstellung des Bildungsweges

Schullaufbahn

08/2005 - 08/2010

Gymnasium Antonianum in Vechta
Abiturnote: 1,5

Studium

10/2010 - 09/2011

Physikstudium
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

10/2011 - 12/2017

Humanmedizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
1. Staatsexamen 09/2013, Note: 2,0
2. Staatsexamen 10/2016, Note: 2,0
3. Staatsexamen 12/2017, Note: 1,0

Beruflicher Werdegang

01/2018 – 03/2020

**Assistenzarzt in Weiterbildung
zum Facharzt für Radiologie**

Institut für Klinische Radiologie
Universitätsklinikum Münster unter der Leitung von
Prof. Dr. med. Walter Heindel

04/2020 – dato

**Assistenzarzt in Weiterbildung
zum Facharzt für Radiologie**

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsspital Basel unter der Leitung von
Prof. Dr. med. Elmar M. Merkle

Münster, den 09. März 2019

Thilo Rusche

14 Wissenschaftliche Leistungen

Promotionsthema

Neuronale Verbindungen des Nucleus Accumbens: Faserdarstellung mittels DTI und anatomische Validierung

Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie
Universitätsklinikum Magdeburg
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jürgen Voges

Abstract und Vortrag

2016

Rusche T., Kaufmann J., Loewe K., Voges J.
**Nucleus accumbens projections – Diffusion (MR)-
imaging based and anatomically validated fiber tracking**
67th Annual Meeting of the German Society of Neurosurgery
(DGNC), 2016, Frankfurt am Main, Germany

2017

Rusche T., Kaufmann J., Loewe K., Voges J.
**Nucleus Accumbens Projections: Validity and Reliability
of Fiber Reconstructions based on High-Resolution
Diffusion-Weighted MRI**
17th Quadrennial Meeting World Society for Stereotactic
and Functional Neurosurgery, 2017, Berlin, Germany

2019

Rusche T., Kaufmann J., Voges J.
**Nucleus Accumbens Projections: Validity and Reliability
of Fiber Reconstructions based on High-Resolution
Diffusion-Weighted MRI**
54th Annual Meeting of the German Society of
Neuroradiology (DGNR), 2019, Frankfurt am Main,
Germany

15 Anlagen

15.1 Methoden

Im Folgenden entsprechende Anlagen des Methodikteils.

15.1.1 Probanden

Tabellarische Übersicht der an der REPRO-Studie teilgenommenen Probanden.

<i>Proband</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter</i>	<i>Händigkeit</i>
1	m	34	rechts
2	m	32	rechts
3	w	30	rechts
4	w	23	rechts
5	m	36	rechts
6	w	31	rechts
7	m	25	rechts
8	m	27	rechts
9	m	26	rechts
10	w	36	rechts
11	w	20	links

Tabelle 2: Detailansicht Probanden der REPRO-Studie

15.1.2 Auszug aus der Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung

Name der Probandin/des Probanden _____

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie eingehend unterrichtet worden. Dazu lag mir ein entsprechender Fragebogen zu Kontraindikationen sowie ein Informationsblatt vor. Zu dem Ablauf und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich willige hiermit in die Teilnahme an den Untersuchungen ein. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich weiß, dass die Erstellung einer individuellen Diagnostik nicht das Ziel der hier durchgeführten Messungen ist und dass die aufgenommenen Bilder nicht systematisch auf Auffälligkeiten untersucht werden. Sollten dennoch zufällig in den erhobenen Daten Besonderheiten bemerkt werden, bin ich damit einverstanden, dass die Bilder zur Beurteilung an einen Arzt weitergeleitet werden. Erscheint es nach dieser ersten Beurteilung sinnvoll und notwendig, werde ich über den Befund informiert und beraten.

Mir ist bekannt, dass für meine Wege zur und von der Untersuchung kein Unfallversicherungsschutz besteht.

Ort	Datum	Unterschrift der Probandin/des Probanden
-----	-------	--

Ort	Datum	Unterschrift der Mitarbeiterin/des Mitarbeiters, die/der das Informationsgespräch geführt hat
-----	-------	--

15.1.3 Generierung, Transformation und Visualisierung der MRT-Datensätze: eine Flow-Chart

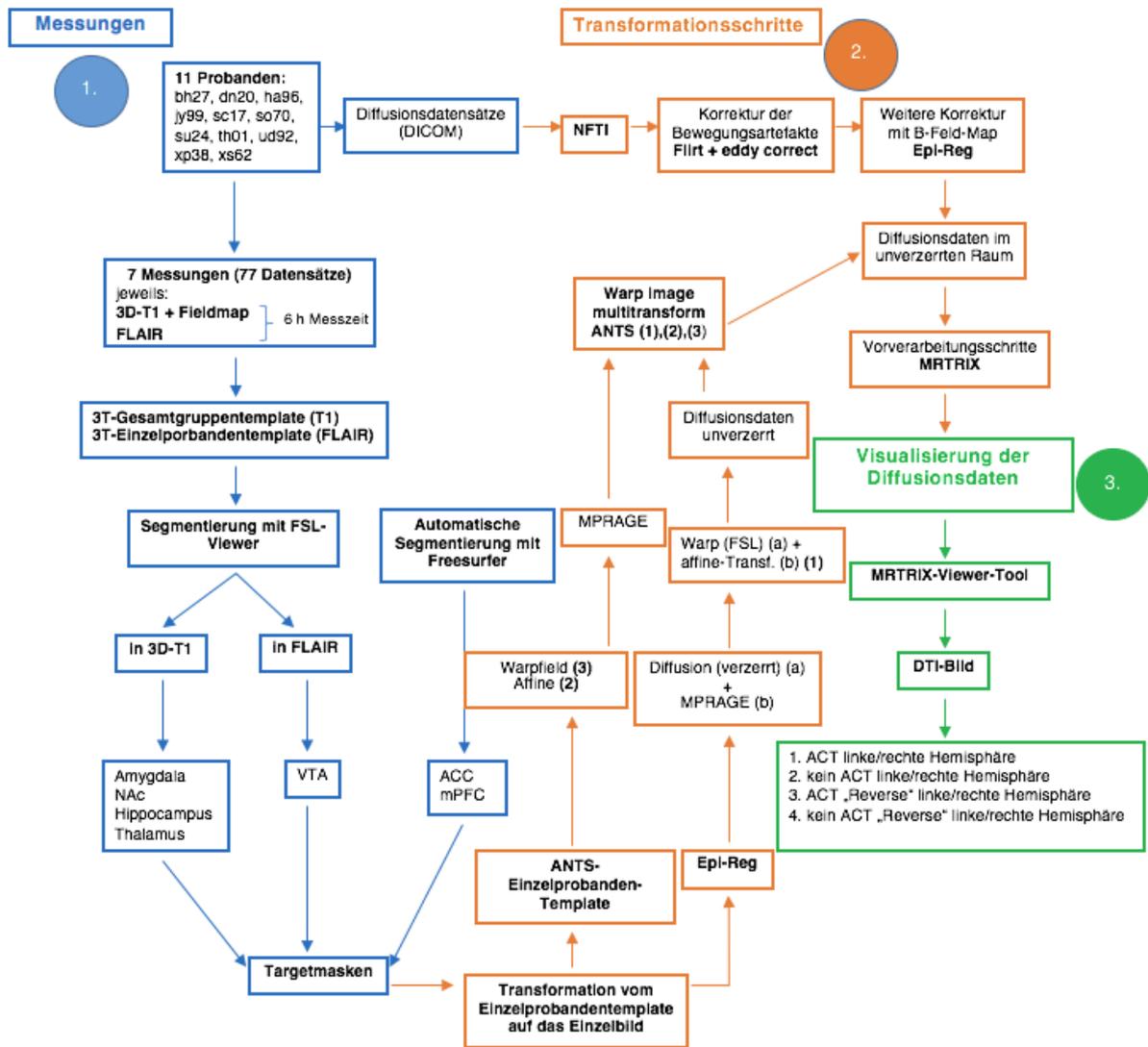


Abbildung 8: Flow-Chart der einzelnen Verarbeitungsprozesse der MRT-Datensätze

15.1.4 Evaluation des idealen Intensitätswertes auf Grundlage eines Beispielprobanden

...	<i>Amygdala (T1)</i>	<i>Amygdala (T1)2</i>	<i>Hippocampus (T1)</i>	<i>Hippocampus (T1)2</i>	<i>NAc (T1)</i>	<i>NAc (T1)2</i>	<i>dm Thalamus (T1)</i>	<i>dm Thalamus (T1)2</i>
<i>Intensität Min</i>	Voxelanzahl	Volumen in mm ³	Voxelanzahl	Volumen in mm ³	Voxelanzahl	Volumen in mm ³	Voxelanzahl	Volumen in mm ³
0.5	843	3428	1841	7486	205	834	312	1269
0.55	826	3359	1786	7263	195	793	297	1208
0.6	806	3277	1739	7071	183	744	289	1175
0.65	785	3192	1683	6844	172	699	277	1126
0.7	758	3082	1626	6612	160	651	262	1065
0.75	725	2948	1564	6360	149	606	246	1000
0.8	697	2834	1501	6104	139	565	235	956
0.85	666	2708	1433	5828	131	533	218	886
0.9	640	2602	1357	5518	119	484	201	817
0.95	607	2468	1274	5181	103	419	183	744
<i>Standardmaske</i>	6591	3375	14342	7343	1689	865	2554	1308
<i>Minimale Differenz (+-)</i>	...	15.8	...	80.6	...	31.2	...	39.0
<i>Idealer Intensitätswert</i>	...	0.55	...	0.55	...	0.5	...	0.5

Tabelle 3: Volumen und Voxelzahlen der jeweiligen Targetmasken im DTI-Datensatz und der Standardmaske im T1-Einzelprobandentemplate des Beispielprobanden

15.1.5 Segmentierung der ROIs

15.1.5.1 Händische Segmentierung

15.1.5.1.1 Nucleus accumbens

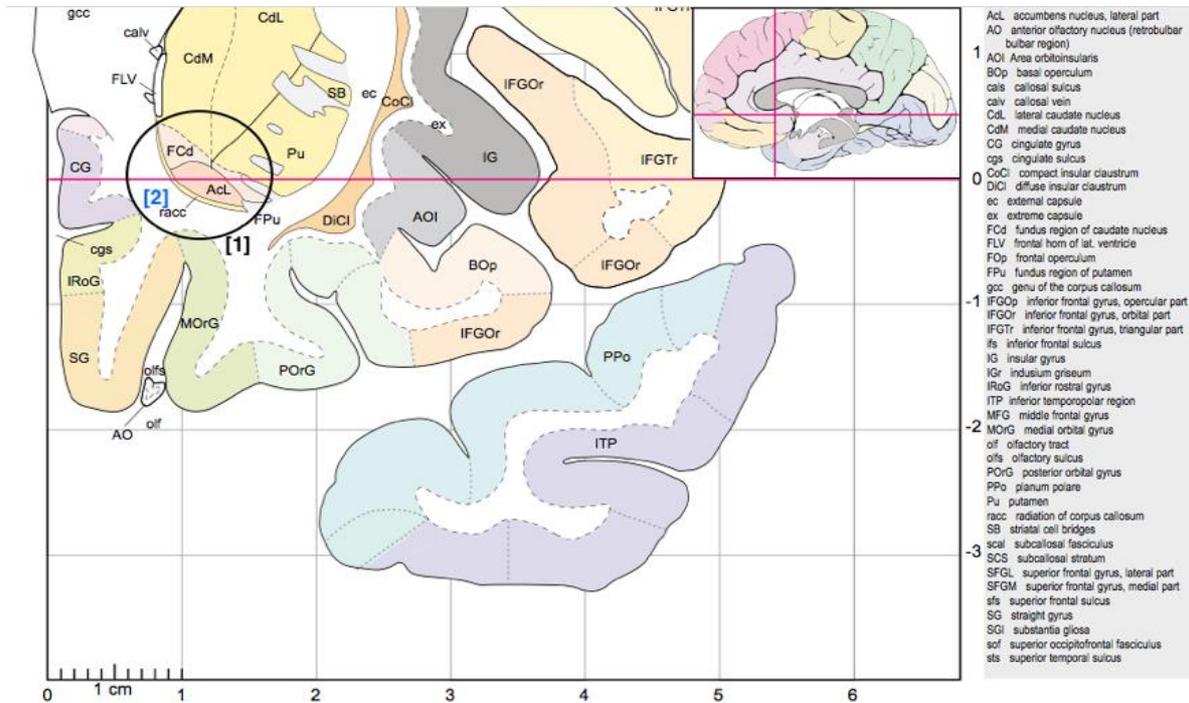


Abbildung 9: Segmentierung NAc y = -17,5 mm;

[1] Position NAc, [2] racc (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

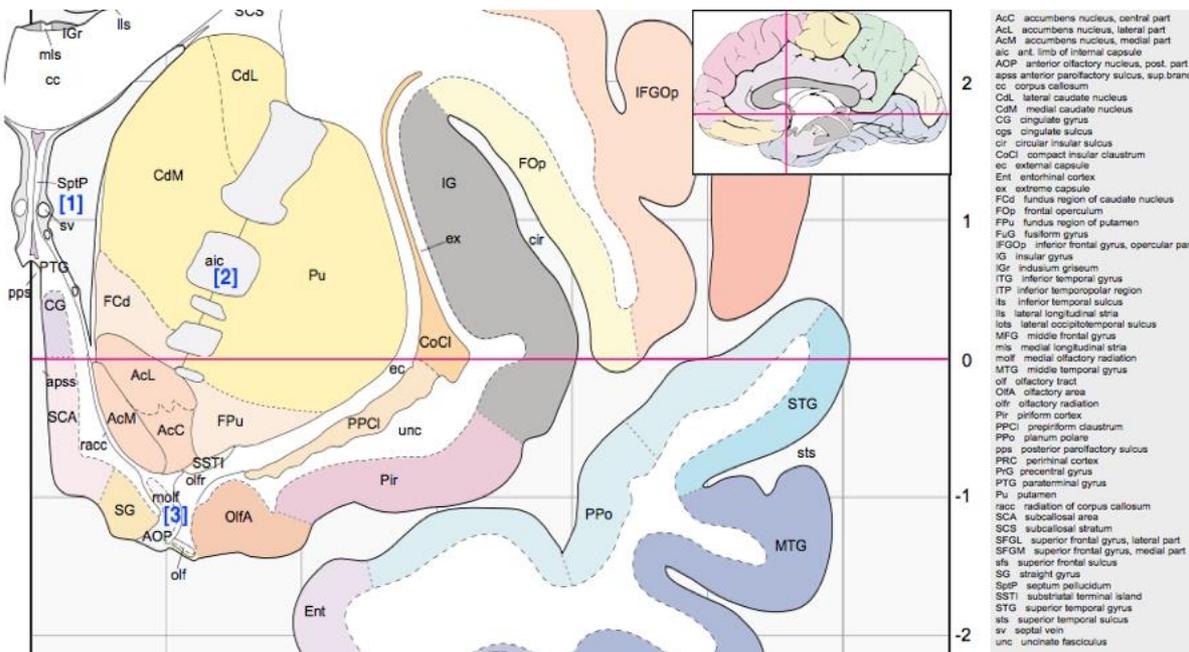


Abbildung 10: Segmentierung NAc y = -7,5 mm;

[1] FVL: mediokraniale Begrenzung, [2] aic, [3] molf: kaudale Begrenzung (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

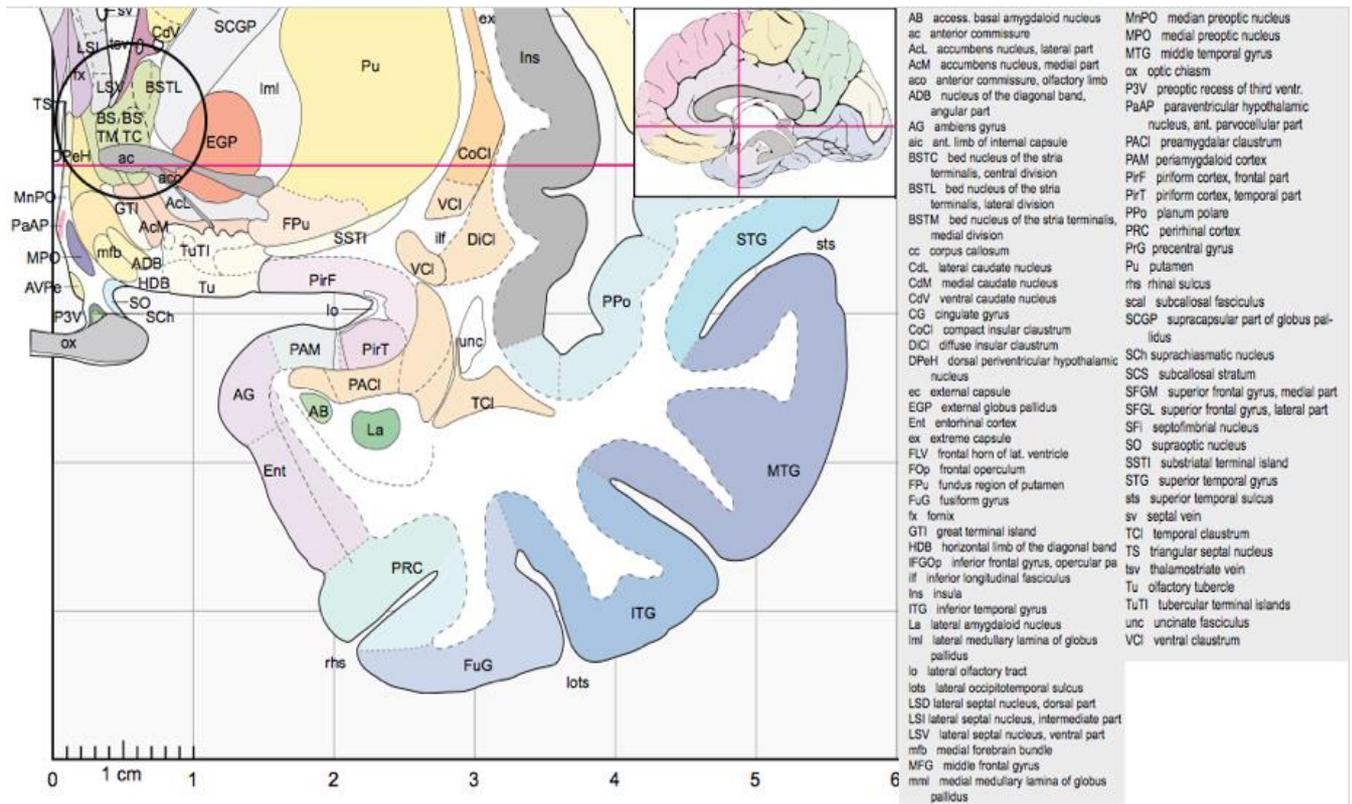


Abbildung 11: Segmentierung NAc $y = -0,6$ mm;

BNST siehe schwarzer Kreis (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

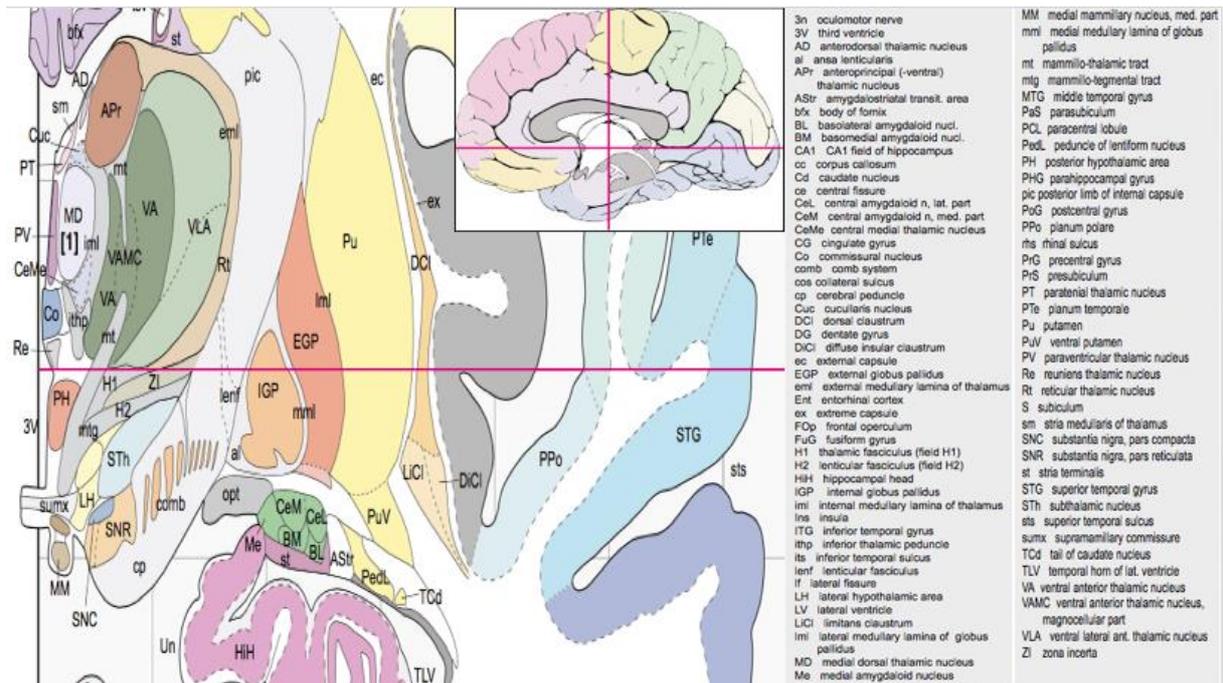


Abbildung 14: Segmentierung dmT y = 13,3 mm;

[1] MD (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

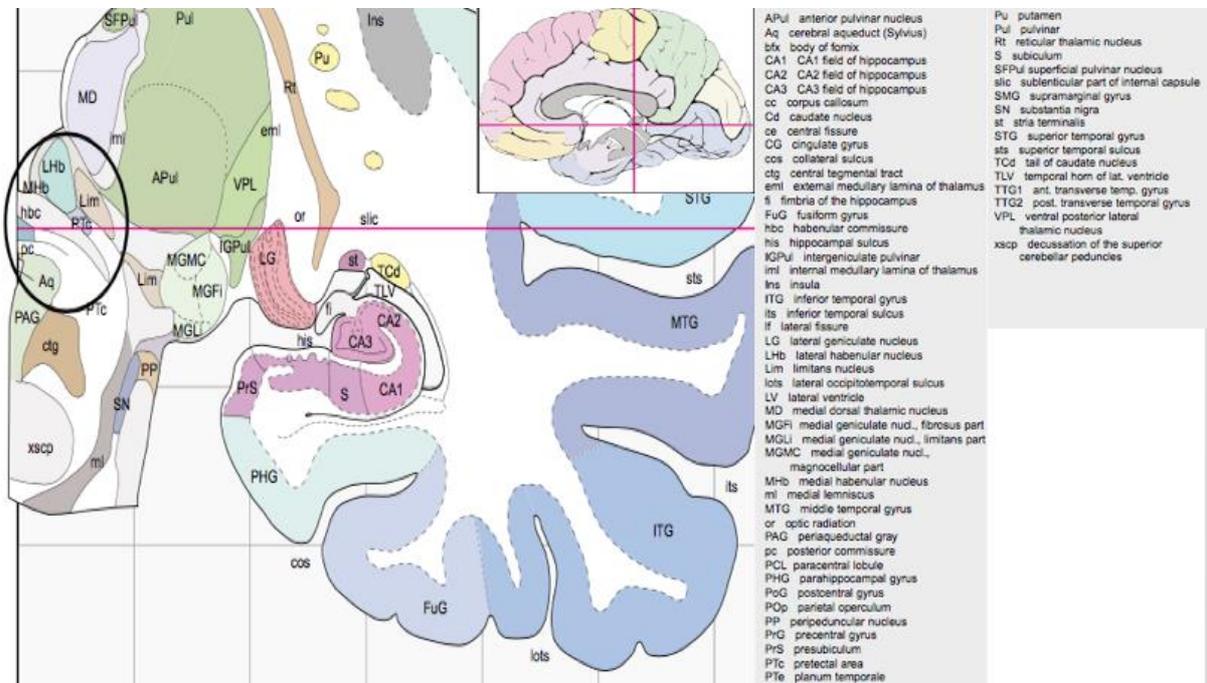


Abbildung 15: Segmentierung dmT y = 29,2 mm;

hbc siehe schwarzer Kreis (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

15.1.5.1.3 Ventrales Tegmentales Areal (VTA)

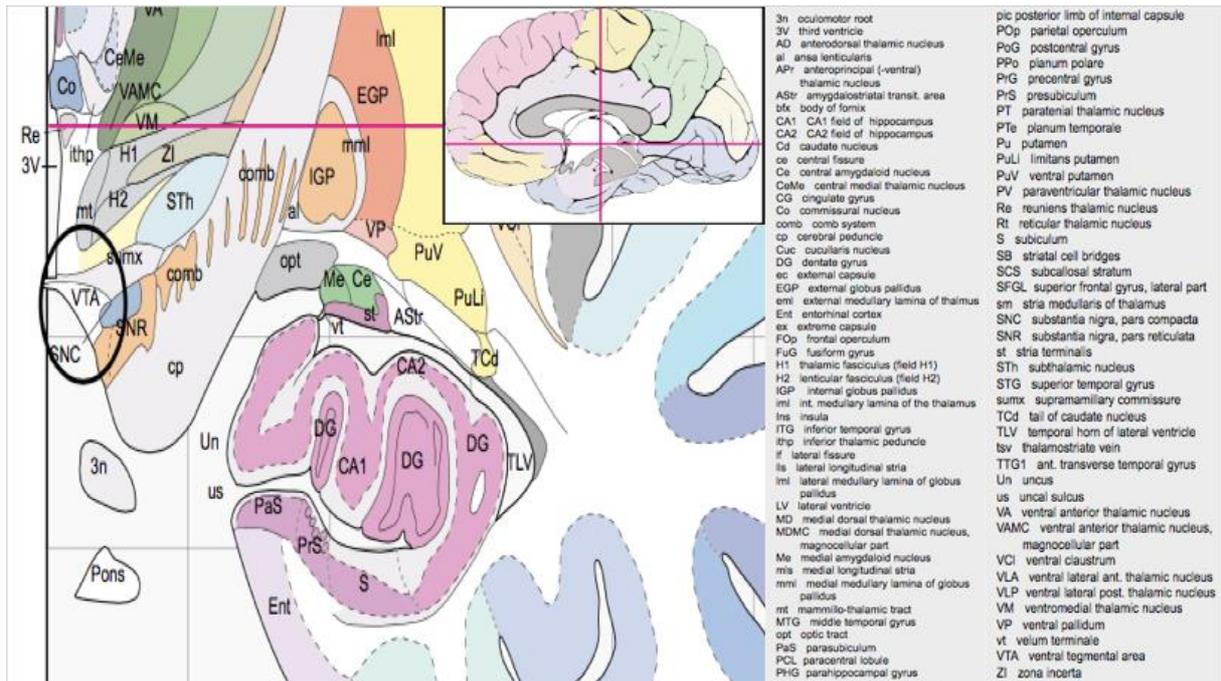


Abbildung 16: Segmentierung VTA y = 14,6 mm;

VTA siehe schwarzer Kreis (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

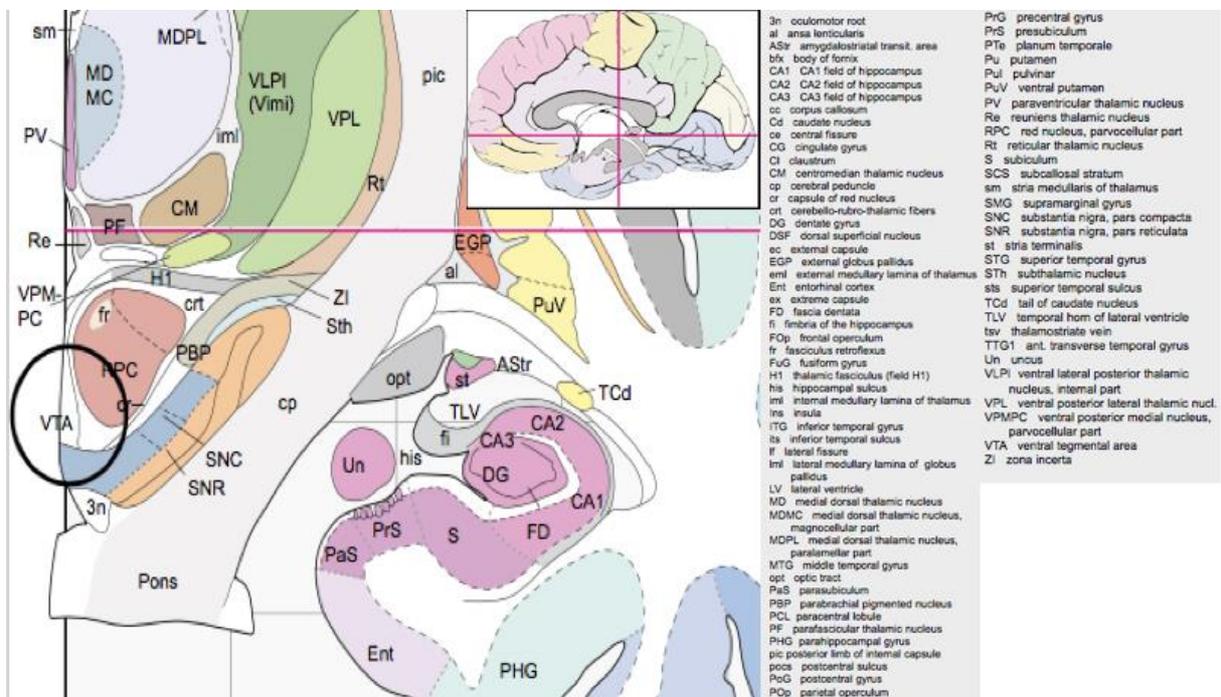


Abbildung 17: Segmentierung VTA y = 21,2 mm;

VTA siehe schwarzer Kreis (Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

15.1.5.1.4 Amygdala

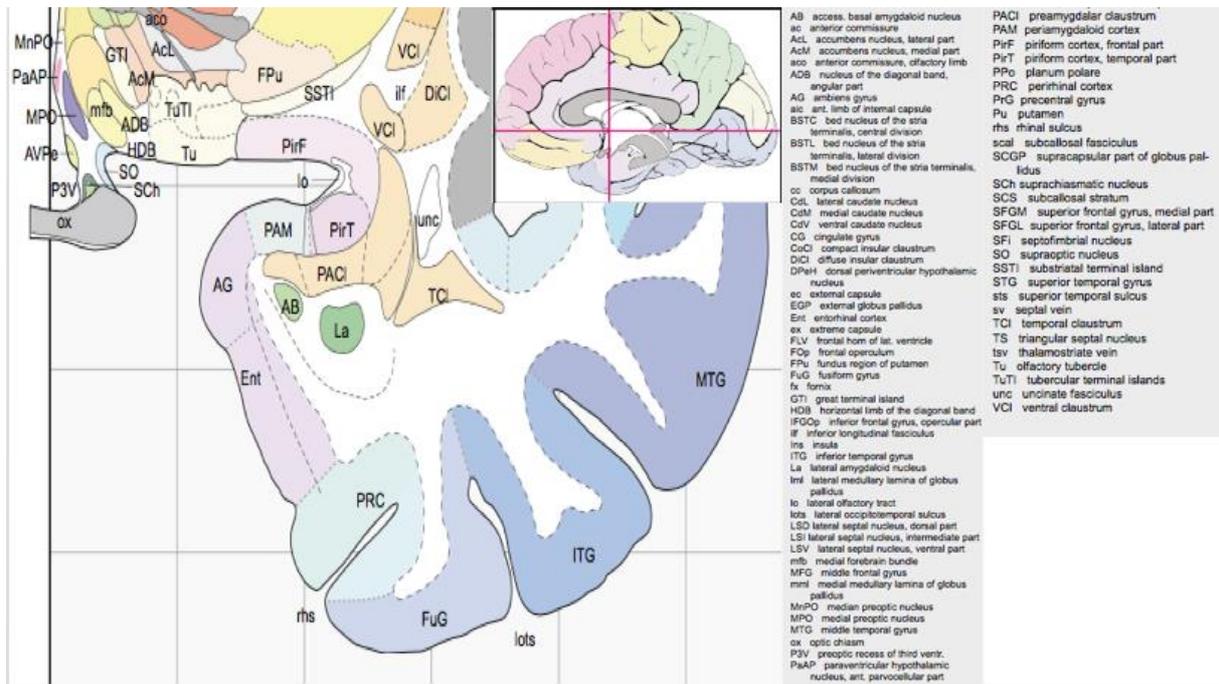


Abbildung 18: Segmentierung Amygdala y = -0,6;

(Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

15.1.5.1.5 Hippocampus

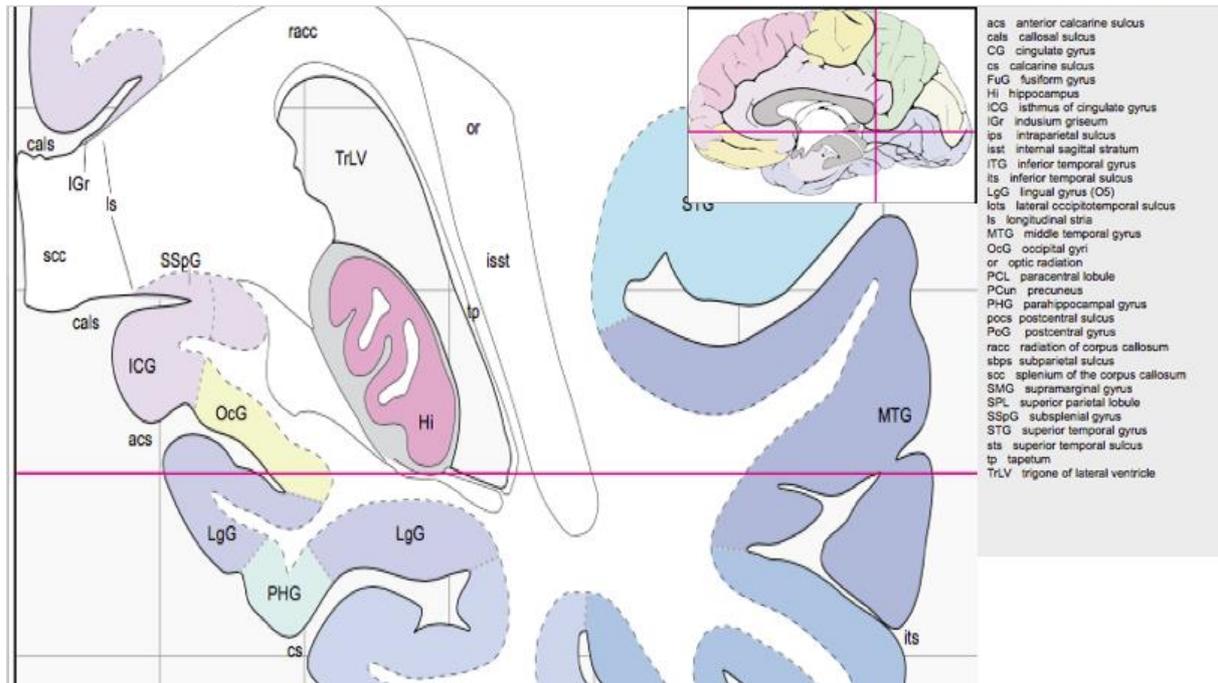


Abbildung 19: Segmentierung Hippocampus $y = 44,9$;

(Mai et al., 2008) (Copyright Elsevier, 2019)

15.2 Ergebnisse

Im Folgenden entsprechende Anlagen des Ergebnisteils.

15.2.1 Literaturrecherche

15.2.1.1 Einzelnachweise der eingeschlossenen Manuskripte der Suchkombinationen 1-6

15.2.1.1.1 Suchkombination 1

- Allen, G. V., & Cechetto, D. F. (1993). Functional and anatomical organization of cardiovascular pressor and depressor sites in the lateral hypothalamic area. II. Ascending projections. *J Comp Neurol*, 330(3), 421-438. doi:10.1002/cne.903300310
- Baleydier, C., & Mauguier, F. (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain*, 103(3), 525-554.
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res*, 175(2), 191-217.
- Canteras, N. S., Simerly, R. B., & Swanson, L. W. (1992). Connections of the posterior nucleus of the amygdala. *J Comp Neurol*, 324(2), 143-179. doi:10.1002/cne.903240203
- Choi, D. L., Davis, J. F., Magrisso, I. J., Fitzgerald, M. E., Lipton, J. W., & Benoit, S. C. (2012). Orexin signaling in the paraventricular thalamic nucleus modulates mesolimbic dopamine and hedonic feeding in the rat. *Neuroscience*, 210, 243-248. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.02.036
- Delfs, J. M., Zhu, Y., Druhan, J. P., & Aston-Jones, G. S. (1998). Origin of noradrenergic afferents to the shell subregion of the nucleus accumbens: anterograde and retrograde tract-tracing studies in the rat. *Brain Res*, 806(2), 127-140.
- Dong, H. W., & Swanson, L. W. (2004). Organization of axonal projections from the anterolateral area of the bed nuclei of the stria terminalis. *J Comp Neurol*, 468(2), 277-298. doi:10.1002/cne.10949
- Fallon, J. H., Riley, J. N., Sipe, J. C., & Moore, R. Y. (1978). The islands of Calleja: organization and connections. *J Comp Neurol*, 181(2), 375-395. doi:10.1002/cne.901810209
- Felton, T. M., Linton, L., Rosenblatt, J. S., & Morell, J. I. (1999). First and second order maternal behavior related afferents of the lateral habenula. *Neuroreport*, 10(4), 883-887.
- French, S. J., Hailstone, J. C., & Totterdell, S. (2003). Basolateral amygdala efferents to the ventral subiculum preferentially innervate pyramidal cell dendritic spines. *Brain Res*, 981(1-2), 160-167.
- French, S. J., & Totterdell, S. (2003). Individual nucleus accumbens-projection neurons receive both basolateral amygdala and ventral subicular afferents in rats. *Neuroscience*, 119(1), 19-31.
- Gorbachevskaya, A. I. (1991). Afferent connections of the nucleus accumbens with the amygdaloid body and the dopaminergic mesencephalic formations of the cat brain. *Neurosci Behav Physiol*, 21(6), 540-546.
- Groenewegen, H. J., & Berendse, H. W. (1990). Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol*, 294(4), 607-622. doi:10.1002/cne.902940408
- Groenewegen, H. J., & Russchen, F. T. (1984). Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *J Comp Neurol*, 223(3), 347-367. doi:10.1002/cne.902230303
- Haber, S. N., Lynd, E., Klein, C., & Groenewegen, H. J. (1990). Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol*, 293(2), 282-298.

- Hanics, J., Balint, E., Milanovich, D., Zachar, G., Adam, A., & Csillag, A. (2012). Amygdalofugal axon terminals immunoreactive for L-aspartate or L-glutamate in the nucleus accumbens of rats and domestic chickens: a comparative electron microscopic immunocytochemical study combined with anterograde pathway tracing. *Cell Tissue Res*, *350*(3), 409-423. doi:10.1007/s00441-012-1494-5
- Herkenham, M., Edley, S. M., & Stuart, J. (1984). Cell clusters in the nucleus accumbens of the rat, and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations. *Neuroscience*, *11*(3), 561-593.
- Inui, T., Inui-Yamamoto, C., Yoshioka, Y., Ohzawa, I., & Shimura, T. (2013). Activation of efferents from the basolateral amygdala during the retrieval of conditioned taste aversion. *Neurobiol Learn Mem*, *106*, 210-220. doi:10.1016/j.nlm.2013.09.003
- Ishizuka, N. (2001). Laminar organization of the pyramidal cell layer of the subiculum in the rat. *J Comp Neurol*, *435*(1), 89-110.
- Jasmin, L., Burkey, A. R., Granato, A., & Ohara, P. T. (2004). Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, *468*(3), 425-440. doi:10.1002/cne.10978
- Kelley, A. E., & Stinus, L. (1984). The distribution of the projection from the parataenial nucleus of the thalamus to the nucleus accumbens in the rat: an autoradiographic study. *Exp Brain Res*, *54*(3), 499-512.
- Kita, H., & Oomura, Y. (1982a). An HRP study of the afferent connections to rat lateral hypothalamic region. *Brain Res Bull*, *8*(1), 63-71.
- Kita, H., & Oomura, Y. (1982b). An HRP study of the afferent connections to rat medial hypothalamic region. *Brain Res Bull*, *8*(1), 53-62.
- Kowianski, P., Lipowska, M., & Morys, J. (1999). The piriform cortex and the endopiriform nucleus in the rat reveal generally similar pattern of connections. *Folia Morphol (Warsz)*, *58*(1), 9-19.
- Maurice, N., Deniau, J. M., Menetrey, A., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1997). Position of the ventral pallidum in the rat prefrontal cortex-basal ganglia circuit. *Neuroscience*, *80*(2), 523-534.
- Mogenson, G. J., Swanson, L. W., & Wu, M. (1983). Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata, and lateral preoptic-lateral hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *J Neurosci*, *3*(1), 189-202.
- Nakano, K., Kayahara, T., & Chiba, T. (1999). Afferent connections to the ventral striatum from the medial prefrontal cortex (area 25) and the thalamic nuclei in the macaque monkey. *Ann N Y Acad Sci*, *877*, 667-670.
- Nauta, W. J., Smith, G. P., Faull, R. L., & Domesick, V. B. (1978). Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, *3*(4-5), 385-401.
- Newman, R., & Winans, S. S. (1980). An experimental study of the ventral striatum of the golden hamster. I. Neuronal connections of the nucleus accumbens. *J Comp Neurol*, *191*(2), 167-192. doi:10.1002/cne.901910203
- Novejarque, A., Gutierrez-Castellanos, N., Lanuza, E., & Martinez-Garcia, F. (2011). Amygdaloid projections to the ventral striatum in mice: direct and indirect chemosensory inputs to the brain reward system. *Front Neuroanat*, *5*, 54. doi:10.3389/fnana.2011.00054
- O'Donnell, P., Lavin, A., Enquist, L. W., Grace, A. A., & Card, J. P. (1997). Interconnected parallel circuits between rat nucleus accumbens and thalamus revealed by retrograde transsynaptic transport of pseudorabies virus. *J Neurosci*, *17*(6), 2143-2167.
- Ohtake, T., & Yamada, H. (1989). Efferent connections of the nucleus reuniens and the rhomboid nucleus in the rat: an anterograde PHA-L tracing study. *Neurosci Res*, *6*(6), 556-568.
- Petrovich, G. D., Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Organization of projections from the basomedial nucleus of the amygdala: a PHAL study in the rat. *J Comp Neurol*, *374*(3), 387-420. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19961021)374:3<387::AID-CNE6>3.0.CO;2-Y
- Powell, E. W., & Leman, R. B. (1976). Connections of the nucleus accumbens. *Brain Res*, *105*(3), 389-403.
- Rigoard, P., Buffenoir, K., Jaafari, N., Giot, J. P., Houeto, J. L., Mertens, P., . . . Bataille, B. (2011). The accumbofrontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study. *Neurosurgery*, *68*(4), 1102-1111; discussion 1111. doi:10.1227/NEU.0b013e3182098e48

- Schwabe, K., Ebert, U., & Loscher, W. (2004). The central piriform cortex: anatomical connections and anticonvulsant effect of GABA elevation in the kindling model. *Neuroscience*, *126*(3), 727-741. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.04.022
- Spooren, W. P., Veening, J. G., Groenewegen, H. J., & Cools, A. R. (1991). Efferent connections of the striatopallidal and amygdaloid components of the substantia innominata in the cat: projections to the nucleus accumbens and caudate nucleus. *Neuroscience*, *44*(2), 431-447.
- Staiger, J. F., & Nurnberger, F. (1991). The efferent connections of the lateral septal nucleus in the guinea pig: intrinsic connectivity of the septum and projections to other telencephalic areas. *Cell Tissue Res*, *264*(3), 415-426.
- Su, H. S., & Bentivoglio, M. (1990). Thalamic midline cell populations projecting to the nucleus accumbens, amygdala, and hippocampus in the rat. *J Comp Neurol*, *297*(4), 582-593. doi:10.1002/cne.902970410
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol*, *172*(1), 49-84. doi:10.1002/cne.901720104
- Swanson, L. W., & Cwan, W. M. (1975). A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Res*, *92*(2), 324-330.
- Thompson, R. H., & Swanson, L. W. (2010). Hypothesis-driven structural connectivity analysis supports network over hierarchical model of brain architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(34), 15235-15239. doi:10.1073/pnas.1009112107
- Totterdell, S., & Meredith, G. E. (1997). Topographical organization of projections from the entorhinal cortex to the striatum of the rat. *Neuroscience*, *78*(3), 715-729.
- Troiano, R., & Siegel, A. (1978). Efferent connections of the basal forebrain in the cat: the nucleus accumbens. *Exp Neurol*, *61*(1), 185-197.
- Usunoff, K. G., Schmitt, O., Itzev, D. E., Haas, S. J., Lazarov, N. E., Rolfs, A., & Wree, A. (2009). Efferent projections of the anterior and posterodorsal regions of the medial nucleus of the amygdala in the mouse. *Cells Tissues Organs*, *190*(5), 256-285. doi:10.1159/000209233
- van Dongen, Y. C., Deniau, J. M., Pennartz, C. M., Galis-de Graaf, Y., Voorn, P., Thierry, A. M., & Groenewegen, H. J. (2005). Anatomical evidence for direct connections between the shell and core subregions of the rat nucleus accumbens. *Neuroscience*, *136*(4), 1049-1071. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.08.050
- Wayner, M. J., Barone, F. C., Scharoun, S. L., Guevara-Aguilar, R., & Aguilar-Baturoni, H. U. (1983). Limbic connections to the lateral preoptic area: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neurosci Biobehav Rev*, *7*(3), 375-384.
- Wood, R. I., & Swann, J. M. (2005). The bed nucleus of the stria terminalis in the Syrian hamster: subnuclei and connections of the posterior division. *Neuroscience*, *135*(1), 155-179. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.05.029
- Yang, P. F., Chen, D. Y., Hu, J. W., Chen, J. H., & Yen, C. T. (2011). Functional tracing of medial nociceptive pathways using activity-dependent manganese-enhanced MRI. *Pain*, *152*(1), 194-203. doi:10.1016/j.pain.2010.10.027
- Zahm, D. S., & Heimer, L. (1993). Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. *J Comp Neurol*, *327*(2), 220-232. doi:10.1002/cne.903270205
- Zahm, D. S., Williams, E., & Wohltmann, C. (1996). Ventral striatopallidothalamic projection: IV. Relative involvements of neurochemically distinct subterritories in the ventral pallidum and adjacent parts of the rostroventral forebrain. *J Comp Neurol*, *364*(2), 340-362. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19960108)364:2<340::AID-CNE11>3.0.CO;2-T
- Zhang, X., Hannesson, D. K., Saucier, D. M., Wallace, A. E., Howland, J., & Corcoran, M. E. (2001). Susceptibility to kindling and neuronal connections of the anterior claustrum. *J Neurosci*, *21*(10), 3674-3687.

15.2.1.1.2 Suchkombination 2

- Alheid, G. F. (2003). Extended amygdala and basal forebrain. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 185-205.
- Conrad, L. C., & Pfaff, D. W. (1976). Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. *Brain Res*, 113(3), 589-596.
- Friedman, D. P., Aggleton, J. P., & Saunders, R. C. (2002). Comparison of hippocampal, amygdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. *J Comp Neurol*, 450(4), 345-365. doi:10.1002/cne.10336
- McIntyre, D. C., Kelly, M. E., & Staines, W. A. (1996). Efferent projections of the anterior perirhinal cortex in the rat. *J Comp Neurol*, 369(2), 302-318. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19960527)369:2<302::AID-CNE10>3.0.CO;2-J
- Sim, L. J., & Joseph, S. A. (1991). Arcuate nucleus projections to brainstem regions which modulate nociception. *J Chem Neuroanat*, 4(2), 97-109.
- Taha, S. A., Katsuura, Y., Noorvash, D., Seroussi, A., & Fields, H. L. (2009). Convergent, not serial, striatal and pallidal circuits regulate opioid-induced food intake. *Neuroscience*, 161(3), 718-733. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.057

15.2.1.1.3 Suchkombination 3

- Arts, M. P., & Groenewegen, H. J. (1992). Relationships of the Dendritic Arborizations of Ventral Striatomesencephalic Projection Neurons With Boundaries of Striatal Compartments. An In Vitro Intracellular Labelling Study in the Rat. *Eur J Neurosci*, 4(6), 574-588.
- Berendse, H. W., Galis-de Graaf, Y., & Groenewegen, H. J. (1992). Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol*, 316(3), 314-347. doi:10.1002/cne.903160305
- Berendse, H. W., Voorn, P., te Kortschot, A., & Groenewegen, H. J. (1988). Nuclear origin of thalamic afferents of the ventral striatum determines their relation to patch/matrix configurations in enkephalin-immunoreactivity in the rat. *J Chem Neuroanat*, 1(1), 3-10.
- Briand, L. A., Vassoler, F. M., Pierce, R. C., Valentino, R. J., & Blendy, J. A. (2010). Ventral tegmental afferents in stress-induced reinstatement: the role of cAMP response element-binding protein. *J Neurosci*, 30(48), 16149-16159. doi:10.1523/JNEUROSCI.2827-10.2010
- Britt, J. P., Benaliouad, F., McDevitt, R. A., Stuber, G. D., Wise, R. A., & Bonci, A. (2012). Synaptic and behavioral profile of multiple glutamatergic inputs to the nucleus accumbens. *Neuron*, 76(4), 790-803. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.040
- Carr, D. B., O'Donnell, P., Card, J. P., & Sesack, S. R. (1999). Dopamine terminals in the rat prefrontal cortex synapse on pyramidal cells that project to the nucleus accumbens. *J Neurosci*, 19(24), 11049-11060.
- Christie, M. J., Summers, R. J., Stephenson, J. A., Cook, C. J., & Beart, P. M. (1987). Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: a retrograde transport study utilizing D[3H]aspartate and [3H]GABA. *Neuroscience*, 22(2), 425-439.
- Chronister, R. B., Sikes, R. W., Wood, J., & DeFrance, J. F. (1980). The pattern of termination of ventral tegmental afferents into nucleus accumbens: an anterograde HRP analysis. *Neurosci Lett*, 17(3), 231-235.
- Colussi-Mas, J., Geisler, S., Zimmer, L., Zahm, D. S., & Berod, A. (2007). Activation of afferents to the ventral tegmental area in response to acute amphetamine: a double-labelling study. *Eur J Neurosci*, 26(4), 1011-1025. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05738.x
- Cornwall, J., & Phillipson, O. T. (1988). Afferent projections to the dorsal thalamus of the rat as shown by retrograde lectin transport. II. The midline nuclei. *Brain Res Bull*, 21(2), 147-161.
- Dujardin, E., & Jurgens, U. (2005). Afferents of vocalization-controlling periaqueductal regions in the squirrel monkey. *Brain Res*, 1034(1-2), 114-131. doi:10.1016/j.brainres.2004.11.048
- French, S. J., Ritson, G. P., Hidaka, S., & Totterdell, S. (2005). Nucleus accumbens nitric oxide immunoreactive interneurons receive nitric oxide and ventral subicular afferents in rats. *Neuroscience*, 135(1), 121-131. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.012

- French, S. J., & Totterdell, S. (2002). Hippocampal and prefrontal cortical inputs monosynaptically converge with individual projection neurons of the nucleus accumbens. *J Comp Neurol*, 446(2), 151-165.
- Fudge, J. L., Breitbart, M. A., & McClain, C. (2004). Amygdaloid inputs define a caudal component of the ventral striatum in primates. *J Comp Neurol*, 476(4), 330-347. doi:10.1002/cne.20228
- Fuller, T. A., Russchen, F. T., & Price, J. L. (1987). Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. *J Comp Neurol*, 258(3), 317-338. doi:10.1002/cne.902580302
- Gerfen, C. R., Herkenham, M., & Thibault, J. (1987). The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J Neurosci*, 7(12), 3915-3934.
- Groenewegen, H. J., Becker, N. E., & Lohman, A. H. (1980). Subcortical afferents of the nucleus accumbens septi in the cat, studied with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and bisbenzimid. *Neuroscience*, 5(11), 1903-1916.
- Groenewegen, H. J., Room, P., Witter, M. P., & Lohman, A. H. (1982). Cortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with anterograde and retrograde transport techniques. *Neuroscience*, 7(4), 977-996.
- Hosoya, Y., & Matsushita, M. (1980). Cells of origin of the descending afferents to the lateral hypothalamic area in the rat, studied with the horseradish peroxidase method. *Neurosci Lett*, 18(3), 231-236.
- Jayaraman, A. (1985). Organization of thalamic projections in the nucleus accumbens and the caudate nucleus in cats and its relation with hippocampal and other subcortical afferents. *J Comp Neurol*, 231(3), 396-420. doi:10.1002/cne.902310309
- Kalivas, P. W., Churchill, L., & Klitenick, M. A. (1993). GABA and enkephalin projection from the nucleus accumbens and ventral pallidum to the ventral tegmental area. *Neuroscience*, 57(4), 1047-1060.
- Kelley, A. E., & Domesick, V. B. (1982). The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 7(10), 2321-2335.
- Kirouac, G. J., & Ganguly, P. K. (1995). Topographical organization in the nucleus accumbens of afferents from the basolateral amygdala and efferents to the lateral hypothalamus. *Neuroscience*, 67(3), 625-630.
- Ligorio, M., Descarries, L., & Warren, R. A. (2009). Cholinergic innervation and thalamic input in rat nucleus accumbens. *J Chem Neuroanat*, 37(1), 33-45. doi:10.1016/j.jchemneu.2008.08.003
- Mitrano, D. A., Pare, J. F., & Smith, Y. (2010). Ultrastructural relationships between cortical, thalamic, and amygdala glutamatergic inputs and group I metabotropic glutamate receptors in the rat accumbens. *J Comp Neurol*, 518(8), 1315-1329. doi:10.1002/cne.22277
- Omelchenko, N., & Sesack, S. R. (2006). Cholinergic axons in the rat ventral tegmental area synapse preferentially onto mesoaccumbens dopamine neurons. *J Comp Neurol*, 494(6), 863-875. doi:10.1002/cne.20852
- Otake, K., & Nakamura, Y. (2000). Possible pathways through which neurons of the shell of the nucleus accumbens influence the outflow of the core of the nucleus accumbens. *Brain Dev*, 22 Suppl 1, S17-26.
- Parsons, M. P., Li, S., & Kirouac, G. J. (2006). The paraventricular nucleus of the thalamus as an interface between the orexin and CART peptides and the shell of the nucleus accumbens. *Synapse*, 59(8), 480-490. doi:10.1002/syn.20264
- Perry, C. J., & McNally, G. P. (2013). A role for the ventral pallidum in context-induced and primed reinstatement of alcohol seeking. *Eur J Neurosci*, 38(5), 2762-2773. doi:10.1111/ejn.12283
- Phillipson, O. T., & Griffiths, A. C. (1985). The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*, 16(2), 275-296.
- Reynolds, S. M., & Zahm, D. S. (2005). Specificity in the projections of prefrontal and insular cortex to ventral striatopallidum and the extended amygdala. *J Neurosci*, 25(50), 11757-11767. doi:10.1523/JNEUROSCI.3432-05.2005
- Seroogy, K. B., & Fallon, J. H. (1989). Forebrain projections from cholecystininlike-immunoreactive neurons in the rat midbrain. *J Comp Neurol*, 279(3), 415-435. doi:10.1002/cne.902790307

- Sesack, S. R., & Pickel, V. M. (1990). In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. *Brain Res*, 527(2), 266-279.
- Sesack, S. R., & Pickel, V. M. (1992). Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol*, 320(2), 145-160. doi:10.1002/cne.903200202
- Swanson, L. W., & Cowan, W. M. (1979). The connections of the septal region in the rat. *J Comp Neurol*, 186(4), 621-655. doi:10.1002/cne.901860408
- Szabo, J. (1980). Distribution of striatal afferents from the mesencephalon in the cat. *Brain Res*, 188(1), 3-21.
- Vertes, R. P., & Hoover, W. B. (2008). Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat. *J Comp Neurol*, 508(2), 212-237. doi:10.1002/cne.21679
- Witter, M. P., Ostendorf, R. H., & Groenewegen, H. J. (1990). Heterogeneity in the Dorsal Subiculum of the Rat. Distinct Neuronal Zones Project to Different Cortical and Subcortical Targets. *Eur J Neurosci*, 2(8), 718-725.
- Wright, C. I., Beijer, A. V., & Groenewegen, H. J. (1996). Basal amygdaloid complex afferents to the rat nucleus accumbens are compartmentally organized. *J Neurosci*, 16(5), 1877-1893.
- Wright, C. I., & Groenewegen, H. J. (1995). Patterns of convergence and segregation in the medial nucleus accumbens of the rat: relationships of prefrontal cortical, midline thalamic, and basal amygdaloid afferents. *J Comp Neurol*, 361(3), 383-403. doi:10.1002/cne.903610304
- Wright, C. I., & Groenewegen, H. J. (1996). Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, 73(2), 359-373.
- Yoshimoto, Y., Sakai, K., Luppi, P. H., Fort, P., Salvert, D., & Jouvet, M. (1989). Forebrain afferents to the cat posterior hypothalamus: a double labeling study. *Brain Res Bull*, 23(1-2), 83-104.
- Zaborszky, L., Alheid, G. F., Beinfeld, M. C., Eiden, L. E., Heimer, L., & Palkovits, M. (1985). Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience*, 14(2), 427-453.

15.2.1.1.4 Suchkombination 4b)

- Bang, S. J., & Commons, K. G. (2012). Forebrain GABAergic projections from the dorsal raphe nucleus identified by using GAD67-GFP knock-in mice. *J Comp Neurol*, 520(18), 4157-4167. doi:10.1002/cne.23146
- Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., & Lohman, A. H. (1992). Compartmental distribution of ventral striatal neurons projecting to the mesencephalon in the rat. *J Neurosci*, 12(6), 2079-2103.
- Bubar, M. J., Stutz, S. J., & Cunningham, K. A. (2011). 5-HT(2C) receptors localize to dopamine and GABA neurons in the rat mesoaccumbens pathway. *PLoS One*, 6(6), e20508. doi:10.1371/journal.pone.0020508
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000). Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*, 20(10), 3864-3873.
- Ding, D. C., Gabbott, P. L., & Totterdell, S. (2001). Differences in the laminar origin of projections from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell and core regions in the rat. *Brain Res*, 917(1), 81-89.
- Dong, H. W., & Swanson, L. W. (2003). Projections from the rhomboid nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis: implications for cerebral hemisphere regulation of ingestive behaviors. *J Comp Neurol*, 463(4), 434-472. doi:10.1002/cne.10758
- Papp, E., Borhegyi, Z., Tomioka, R., Rockland, K. S., Mody, I., & Freund, T. F. (2012). Glutamatergic input from specific sources influences the nucleus accumbens-ventral pallidum information flow. *Brain Struct Funct*, 217(1), 37-48. doi:10.1007/s00429-011-0331-z
- Pinto, A., Jankowski, M., & Sesack, S. R. (2003). Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens shell: ultrastructural

- characteristics and spatial relationships with dopamine afferents. *J Comp Neurol*, 459(2), 142-155. doi:10.1002/cne.10596
- Roberts, A. C., Tomic, D. L., Parkinson, C. H., Roeling, T. A., Cutter, D. J., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2007). Forebrain connectivity of the prefrontal cortex in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): an anterograde and retrograde tract-tracing study. *J Comp Neurol*, 502(1), 86-112. doi:10.1002/cne.21300
- Sadikot, A. F., & Rymar, V. V. (2009). The primate centromedian-parafascicular complex: anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain Res Bull*, 78(2-3), 122-130. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.09.016
- Zagon, A., Totterdell, S., & Jones, R. S. (1994). Direct projections from the ventrolateral medulla oblongata to the limbic forebrain: anterograde and retrograde tract-tracing studies in the rat. *J Comp Neurol*, 340(4), 445-468. doi:10.1002/cne.903400402

15.2.1.1.5 Suchkombination 5

- Beckstead, R. M. (1984). The thalamostriatal projection in the cat. *J Comp Neurol*, 223(3), 313-346. doi:10.1002/cne.902230302
- Berendse, H. W., & Groenewegen, H. J. (1990). Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *J Comp Neurol*, 299(2), 187-228. doi:10.1002/cne.902990206
- Bossert, J. M., Stern, A. L., Theberge, F. R., Marchant, N. J., Wang, H. L., Morales, M., & Shaham, Y. (2012). Role of projections from ventral medial prefrontal cortex to nucleus accumbens shell in context-induced reinstatement of heroin seeking. *J Neurosci*, 32(14), 4982-4991. doi:10.1523/JNEUROSCI.0005-12.2012
- Bouwmeester, H., Wolterink, G., & van Ree, J. M. (2002). Neonatal development of projections from the basolateral amygdala to prefrontal, striatal, and thalamic structures in the rat. *J Comp Neurol*, 442(3), 239-249.
- Bubser, M., & Deutch, A. Y. (1998). Thalamic paraventricular nucleus neurons collateralize to innervate the prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Res*, 787(2), 304-310.
- Canteras, N. S., Simerly, R. B., & Swanson, L. W. (1994). Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. *J Comp Neurol*, 348(1), 41-79. doi:10.1002/cne.903480103
- Chang, B., Daniele, C. A., Gallagher, K., Madonia, M., Mitchum, R. D., Barrett, L., . . . McGehee, D. S. (2011). Nicotinic excitation of serotonergic projections from dorsal raphe to the nucleus accumbens. *J Neurophysiol*, 106(2), 801-808. doi:10.1152/jn.00575.2010
- Chiba, T., Kayahara, T., & Nakano, K. (2001). Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res*, 888(1), 83-101.
- Chivileva, O. G., & Gorbachevskaya, A. I. (2005). Organization of efferent projections of the pedunculopontine nucleus of the tegmentum of the striatum in the dog brain. *Neurosci Behav Physiol*, 35(9), 881-885. doi:10.1007/s11055-005-0139-5
- Chivileva, O. G., & Gorbachevskaya, A. I. (2008). Projections of striatopallidal structures to the pedunculopontine nucleus of the tegmentum of the midbrain in dogs. *Neurosci Behav Physiol*, 38(1), 37-41. doi:10.1007/s11055-008-0005-3
- Dautan, D., Huerta-Ocampo, I., Witten, I. B., Deisseroth, K., Bolam, J. P., Gerdjikov, T., & Mena-Segovia, J. (2014). A major external source of cholinergic innervation of the striatum and nucleus accumbens originates in the brainstem. *J Neurosci*, 34(13), 4509-4518. doi:10.1523/JNEUROSCI.5071-13.2014
- Deniau, J. M., Menetrey, A., & Thierry, A. M. (1994). Indirect nucleus accumbens input to the prefrontal cortex via the substantia nigra pars reticulata: a combined anatomical and electrophysiological study in the rat. *Neuroscience*, 61(3), 533-545.
- Dong, H. W., Petrovich, G. D., Watts, A. G., & Swanson, L. W. (2001). Basic organization of projections from the oval and fusiform nuclei of the bed nuclei of the stria terminalis in adult rat brain. *J Comp Neurol*, 436(4), 430-455.

- Dong, H. W., & Swanson, L. W. (2006). Projections from bed nuclei of the stria terminalis, anteromedial area: cerebral hemisphere integration of neuroendocrine, autonomic, and behavioral aspects of energy balance. *J Comp Neurol*, 494(1), 142-178. doi:10.1002/cne.20788
- Eberhart, J. A., Morrell, J. I., Krieger, M. S., & Pfaff, D. W. (1985). An autoradiographic study of projections ascending from the midbrain central gray, and from the region lateral to it, in the rat. *J Comp Neurol*, 241(3), 285-310. doi:10.1002/cne.902410305
- Fadel, J., & Deutch, A. Y. (2002). Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. *Neuroscience*, 111(2), 379-387.
- Francois, C., Yelnik, J., Tande, D., Agid, Y., & Hirsch, E. C. (1999). Dopaminergic cell group A8 in the monkey: anatomical organization and projections to the striatum. *J Comp Neurol*, 414(3), 334-347.
- Gorbachevskaya, A. I. (1998). Projections of the amygdaloid body, ventral tegmental area, and substantia nigra to various segments of the nucleus accumbens in the dog brain. *Neurosci Behav Physiol*, 28(6), 715-719.
- Gorbachevskaya, A. I. (2004). Analysis of the morphological substrate for information processing in the striatum based on the organizational characteristics of its afferent projections. *Neurosci Behav Physiol*, 34(3), 265-269.
- Gorbachevskaya, A. I., & Chivileva, O. G. (2003). Analysis of the structural bases of information processing in the basal ganglia: the spatial organization of thalamocortical projections in the dog brain. *Neurosci Behav Physiol*, 33(2), 157-161.
- Groenewegen, H. J., Galis-de Graaf, Y., & Smeets, W. J. (1999). Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: an experimental tracing study in rats. *J Chem Neuroanat*, 16(3), 167-185.
- Groenewegen, H. J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A., & Witter, M. P. (1987). Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*, 23(1), 103-120.
- Haber, S. N., Kunishio, K., Mizobuchi, M., & Lynd-Balta, E. (1995). The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci*, 15(7 Pt 1), 4851-4867.
- Haglund, L., Kohler, C., Ross, S. B., & Kelder, D. (1979). Forebrain projections of the ventral tegmentum as studied by axonal transport of [3H]dopamine in the rat. *Neurosci Lett*, 12(2-3), 301-306.
- Hoover, W. B., & Vertes, R. P. (2011). Projections of the medial orbital and ventral orbital cortex in the rat. *J Comp Neurol*, 519(18), 3766-3801. doi:10.1002/cne.22733
- Hurley, K. M., Herbert, H., Moga, M. M., & Saper, C. B. (1991). Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol*, 308(2), 249-276. doi:10.1002/cne.903080210
- Kalivas, P. W., Jennes, L., & Miller, J. S. (1985). A catecholaminergic projection from the ventral tegmental area to the diagonal band of Broca: modulation by neurotensin. *Brain Res*, 326(2), 229-238.
- Kampe, J., Tschop, M. H., Hollis, J. H., & Oldfield, B. J. (2009). An anatomic basis for the communication of hypothalamic, cortical and mesolimbic circuitry in the regulation of energy balance. *Eur J Neurosci*, 30(3), 415-430. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06818.x
- Kim, Y., & Spruston, N. (2012). Target-specific output patterns are predicted by the distribution of regular-spiking and bursting pyramidal neurons in the subiculum. *Hippocampus*, 22(4), 693-706. doi:10.1002/hipo.20931
- Kita, H., & Kitai, S. T. (1990). Amygdaloid projections to the frontal cortex and the striatum in the rat. *J Comp Neurol*, 298(1), 40-49. doi:10.1002/cne.902980104
- Kunishio, K., & Haber, S. N. (1994). Primate cingulo-striatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *J Comp Neurol*, 350(3), 337-356. doi:10.1002/cne.903500302
- Lancia, A. J., Williams, E. A., McKnight, L. V., & Zahm, D. S. (2004). Vulnerabilities of ventral mesencephalic neurons projecting to the nucleus accumbens following infusions of 6-hydroxydopamine into the medial forebrain bundle in the rat. *Brain Res*, 997(1), 119-127.
- Li, S., & Kirouac, G. J. (2008). Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the forebrain, with special emphasis on the extended amygdala. *J Comp Neurol*, 506(2), 263-287. doi:10.1002/cne.21502

- Li, Y. Q., Rao, Z. R., & Shi, J. W. (1989). Serotonergic projections from the midbrain periaqueductal gray to the nucleus accumbens in the rat. *Neurosci Lett*, *98*(3), 276-279.
- Li, Y. Q., Rao, Z. R., & Shi, J. W. (1990). Collateral projections from the midbrain periaqueductal gray to the nucleus raphe magnus and nucleus accumbens in the rat. A fluorescent retrograde double-labelling study. *Neurosci Lett*, *117*(3), 285-288.
- Lynd-Balta, E., & Haber, S. N. (1994). The organization of midbrain projections to the ventral striatum in the primate. *Neuroscience*, *59*(3), 609-623.
- Matsuzaki, S., Takada, M., Li, Y. Q., Tokuno, H., & Mizuno, N. (1993). Serotonergic projections from the dorsal raphe nucleus to the nucleus submedius in the rat and cat. *Neuroscience*, *55*(2), 403-416.
- McDonald, A. J. (1991). Topographical organization of amygdaloid projections to the caudatoputamen, nucleus accumbens, and related striatal-like areas of the rat brain. *Neuroscience*, *44*(1), 15-33.
- Meredith, G. E., & Wouterlood, F. G. (1990). Hippocampal and midline thalamic fibers and terminals in relation to the choline acetyltransferase-immunoreactive neurons in nucleus accumbens of the rat: a light and electron microscopic study. *J Comp Neurol*, *296*(2), 204-221. doi:10.1002/cne.902960203
- Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A., & Takada, M. (2006). Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res*, *56*(3), 300-308. doi:10.1016/j.neures.2006.07.012
- Moga, M. M., Weis, R. P., & Moore, R. Y. (1995). Efferent projections of the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, *359*(2), 221-238. doi:10.1002/cne.903590204
- Pinto, A., & Sesack, S. R. (2000). Limited collateralization of neurons in the rat prefrontal cortex that project to the nucleus accumbens. *Neuroscience*, *97*(4), 635-642.
- Robertson, G. S., & Jian, M. (1995). D1 and D2 dopamine receptors differentially increase Fos-like immunoreactivity in accumbal projections to the ventral pallidum and midbrain. *Neuroscience*, *64*(4), 1019-1034.
- Russchen, F. T., Bakst, I., Amaral, D. G., & Price, J. L. (1985). The amygdalostriatal projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Res*, *329*(1-2), 241-257.
- Russchen, F. T., & Price, J. L. (1984). Amygdalostriatal projections in the rat. Topographical organization and fiber morphology shown using the lectin PHA-L as an anterograde tracer. *Neurosci Lett*, *47*(1), 15-22.
- Shekhtman, E., Geerling, J. C., & Loewy, A. D. (2007). Aldosterone-sensitive neurons of the nucleus of the solitary tract: multisynaptic pathway to the nucleus accumbens. *J Comp Neurol*, *501*(2), 274-289. doi:10.1002/cne.21245
- Shinonaga, Y., Takada, M., & Mizuno, N. (1994). Topographic organization of collateral projections from the basolateral amygdaloid nucleus to both the prefrontal cortex and nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience*, *58*(2), 389-397.
- Simerly, R. B., & Swanson, L. W. (1986). The organization of neural inputs to the medial preoptic nucleus of the rat. *J Comp Neurol*, *246*(3), 312-342. doi:10.1002/cne.902460304
- Sorensen, K. E. (1985). Projections of the entorhinal area to the striatum, nucleus accumbens, and cerebral cortex in the guinea pig. *J Comp Neurol*, *238*(3), 308-322. doi:10.1002/cne.902380306
- Stratford, T. R., & Wirtshafter, D. (1990). Ascending dopaminergic projections from the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res*, *511*(1), 173-176.
- Swanson, L. W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull*, *9*(1-6), 321-353.
- Takada, M. (1993). Widespread dopaminergic projections of the subparafascicular thalamic nucleus in the rat. *Brain Res Bull*, *32*(3), 301-309.
- Ubeda-Banon, I., Novejarque, A., Mohedano-Moriano, A., Pro-Sistiaga, P., de la Rosa-Prieto, C., Insausti, R., . . . Martinez-Marcos, A. (2007). Projections from the posterolateral olfactory amygdala to the ventral striatum: neural basis for reinforcing properties of chemical stimuli. *BMC Neurosci*, *8*, 103. doi:10.1186/1471-2202-8-103

- Usuda, I., Tanaka, K., & Chiba, T. (1998). Efferent projections of the nucleus accumbens in the rat with special reference to subdivision of the nucleus: biotinylated dextran amine study. *Brain Res*, 797(1), 73-93.
- Van Bockstaele, E. J., & Pickel, V. M. (1995). GABA-containing neurons in the ventral tegmental area project to the nucleus accumbens in rat brain. *Brain Res*, 682(1-2), 215-221.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (1990). Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J Comp Neurol*, 302(3), 515-528. doi:10.1002/cne.903020308
- Vertes, R. P. (1991). A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, 313(4), 643-668. doi:10.1002/cne.903130409
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, 51(1), 32-58. doi:10.1002/syn.10279
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Do Valle, A. C., Sherman, A., & Rodriguez, J. J. (2006). Efferent projections of reuniens and rhomboid nuclei of the thalamus in the rat. *J Comp Neurol*, 499(5), 768-796. doi:10.1002/cne.21135
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., & Rodriguez, J. J. (2012). Projections of the central medial nucleus of the thalamus in the rat: node in cortical, striatal and limbic forebrain circuitry. *Neuroscience*, 219, 120-136. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.04.067
- Wu, M., Hryciyshyn, A. W., & Brudzynski, S. M. (1996). Subpallidal outputs to the nucleus accumbens and the ventral tegmental area: anatomical and electrophysiological studies. *Brain Res*, 740(1-2), 151-161.
- Zaborszky, L., & Cullinan, W. E. (1992). Projections from the nucleus accumbens to cholinergic neurons of the ventral pallidum: a correlated light and electron microscopic double-immunolabeling study in rat. *Brain Res*, 570(1-2), 92-101.
- Zahm, D. S., Jensen, S. L., Williams, E. S., & Martin, J. R., 3rd. (1999). Direct comparison of projections from the central amygdaloid region and nucleus accumbens shell. *Eur J Neurosci*, 11(4), 1119-1126.
- Zahm, D. S., Williams, E. A., Latimer, M. P., & Winn, P. (2001). Ventral mesopontine projections of the caudomedial shell of the nucleus accumbens and extended amygdala in the rat: double dissociation by organization and development. *J Comp Neurol*, 436(1), 111-125.
- Zhang, J. P., Xu, Q., Yuan, X. S., Cherasse, Y., Schiffmann, S. N., de Kerchove d'Exaerde, A., . . . Li, R. X. (2013). Projections of nucleus accumbens adenosine A2A receptor neurons in the mouse brain and their implications in mediating sleep-wake regulation. *Front Neuroanat*, 7, 43. doi:10.3389/fnana.2013.00043

15.2.1.1.6 Suchkombination 6

- Mocci, G., Jimenez-Sanchez, L., Adell, A., Cortes, R., & Artigas, F. (2014). Expression of 5-HT_{2A} receptors in prefrontal cortex pyramidal neurons projecting to nucleus accumbens. Potential relevance for atypical antipsychotic action. *Neuropharmacology*, 79, 49-58. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.10.021

15.2.1.2 Graphische Darstellung der Faserverbindungen

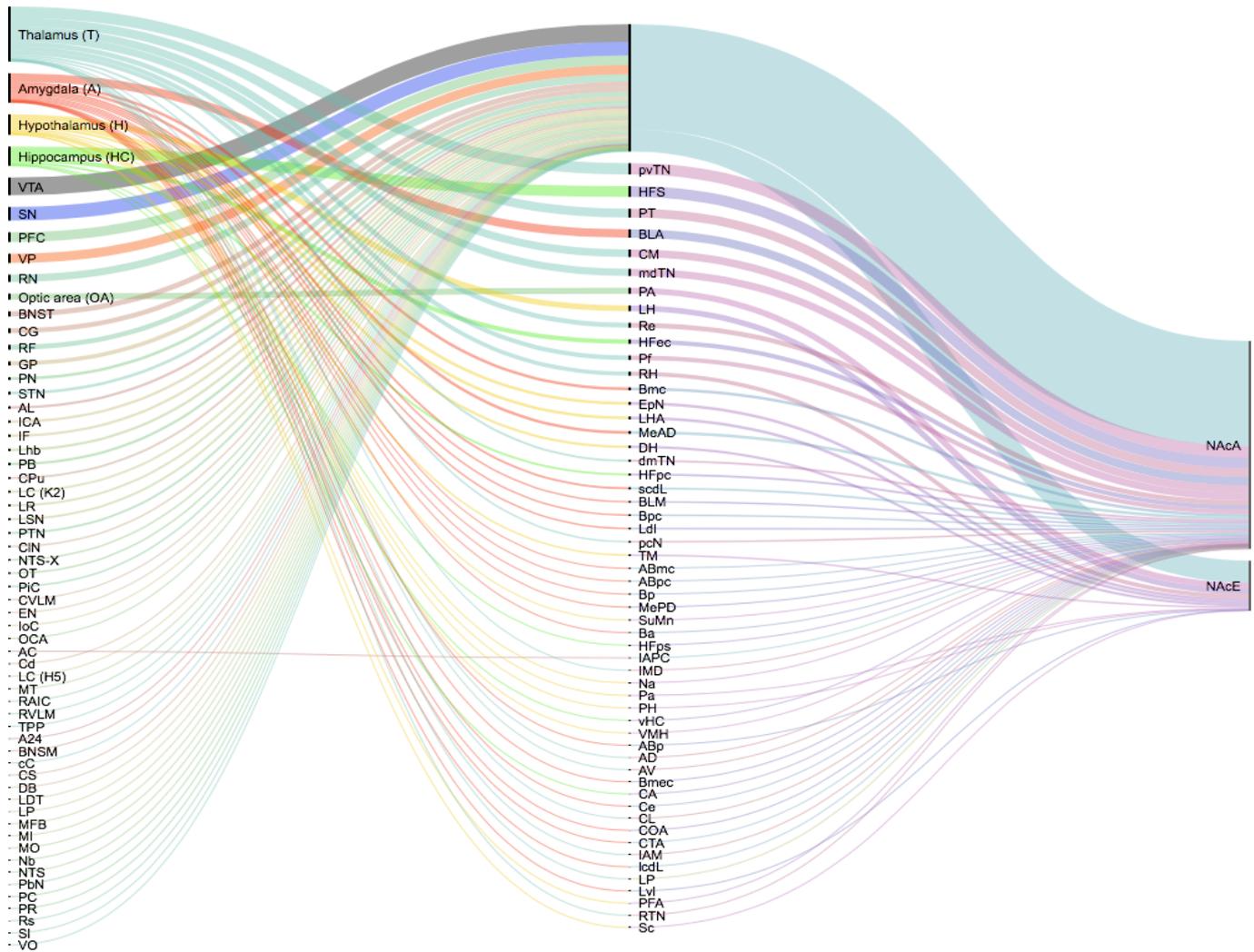


Abbildung 20: Quantitative Darstellung der dokumentierten Faserverbindungen des Nucleus accumbens; linke Spalte: anatomische Start- und Zielregionen der Afferenzen des NAc, mittlere Spalte: Subareale der Start- und Zielregionen, NAcA/NAcE: NA-Afferenzen bzw. -Efferenzen

Abkürzungen:

A24 = Area 24, ABmc = accessory basal nucleus mangnocellular division, ABp = accessory basal posterior, ABpc = accessory basal nucleus parvicellular division, AD = anterior dorsal nucleus, AL = agranular insular, APC = posterior limb of the anterior commissure, AV = anterior ventral nucleus, Ba = basal anterior, BLA = basolateral amygdala, BLM = basomedial amygdala, Bmc = basal nucleus magnocellular division, Bmec = basal nucleus medioocellular division, BNSM = bed nucleus of stria medullaris, BNST = bed nucleus of stria terminalis, Bp = basal posterior, Bpc = basal nucleus parvicellular division, CA = cornu ammonis, cC = cingulate Cortex, Cd = Nucleus caudatus, Ce = central nucleus of amygdala, CG = pontomesencephalic central grey, CL = central lateral nucleus, CIN = Central linear nucleus, CM = central nucleus of the meddling thalamus, COA = cortical nucleus amygdala, CPu = Claustrum-Putamen, CS = superior central nucleus, CTA = cortical amygdaloid transition area, CVLM = caudal ventrolateral medulla, DB = diagonal band, DH = dorsomedialer Hypothalamus, dmTN = dorsal midline thalamic nucleus, EN = endopiriform nucleus, EpN = endopeduncular nucleus, GP = Globus pallidus, HFec = hippocampal formation / entorhinal cortex, HFpc = hippocampal formation / perihinal cortex, HFps = hippocampal formation / prosubiculum, HFS = hippocampal formation / subiculum, IAM = interanteromedial nucleus, IAPC = posterior limb of the anterior commissure, ICA = infralimbic cortical area, IF = interfascicular nucleus, IMD = intermediodorsal nucleus, IoC = islands of Calleja, LC = caudal linear nucleus, LC = Locus coeruleus, lcdL = large cell division lateral nucleus of amygdala, Ldl = dorsolateral division, LDT = laterodorsal tegmental nucleus, LH = lateraler Hypothalamus, LHA = lateral hypothalamic area, Lhb = lateral habenula, LP = lateral pulvinar nucleus, LP = lateroposterior nucleus, LR = rostral linear nucleus, LSN = lateral septal nucleus, Lvl = ventrolateral division, mdTN = mediadorsal thalamic nucleus, MeAD = medial nucleus anterodorsal part, MePD = medial nucleus posterodorsal part, MFB = medial forebrain bundle, MI = primary motor cortex, MO = medial orbital cortex, MT = mesencephalic tegmentum, Na = Nucleus arcuatus, Nb = nucleus basalis, NTS = nucleus tractus solitarii, NTS = region of the dorsomedial medulla, NTS-X = solitary-vagal nuclear complex, OCA = orbital cortical area, OT = olfactory tubercle, Pa = paraventricular nucleus, PA = präoptische area, PB = Parabrachial nucleus, PbN = parabigeminal nucleus, PC = perirhinal cortex, pcN = paracentral Nucleus, Pf = parafascicular nucleus of the thalamus, PFA = perifornical area, PFC = präfrontaler Cortex, PH = posterior hypothalamic area, PIC = piriformer Cortex, PN = paranigral nucleus, PR = parataenial nucleus, PT = parataenial nucleus, PTN = pedunculopontine tegmental nucleus, pvTN = paraventricular thalamic nucleus, RAIC = rostral agranular insular cortex, Re = nucleus reuniens, RF = retrorubal field, RH = rhomboid nucleus, RN = raphe nucleus, Rs = rhinal sulcus, RTN = reticular thalamic nucleus, RVLM = rostral ventrolateral medulla, Sc = suprachiasmatic nucleus, scdL = small cell division lateral nucleus of amygdala, SI = Substantia innominata, SN = Substantia nigra, STN = Nucleus subthalamicus, SuMn = supramammillary nucleus, TM = tuberomammillary nucleus, TPP = nucleus tegmenti pedunculoptinus, vHC = ventral Hippocampus, VMH = ventromedial hypothalamic nucleus; dorsomedial part, ventrolateral part, VO = ventral orbital cortex, VP = ventrales Pallidum, VTA = Ventral tegmental area

15.2.2 Diffusion-weighted-MRI basierte Faserbahnrekonstruktion und Visualisierung von selektiven NAc-Verbindungen

15.2.2.1 Faserbahnverläufe

15.2.2.1.1 NAc – dorsomedialer Thalamus

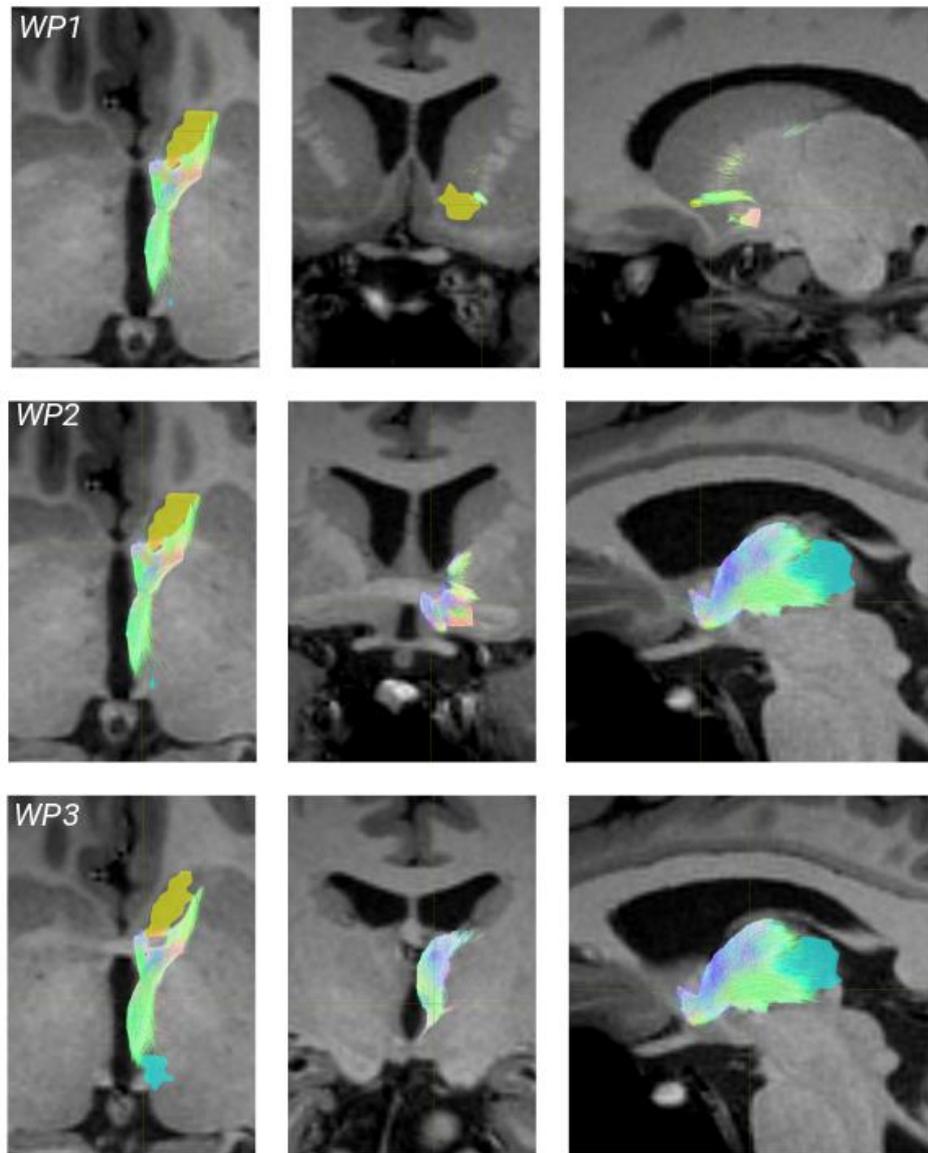


Abbildung 23: Faserbahnverlauf NAc - dorsomedialer Thalamus: Wegpunkte 1-3;
hellgelbe Fläche = NAc, türkise Fläche = dorsomedialer Thalamus

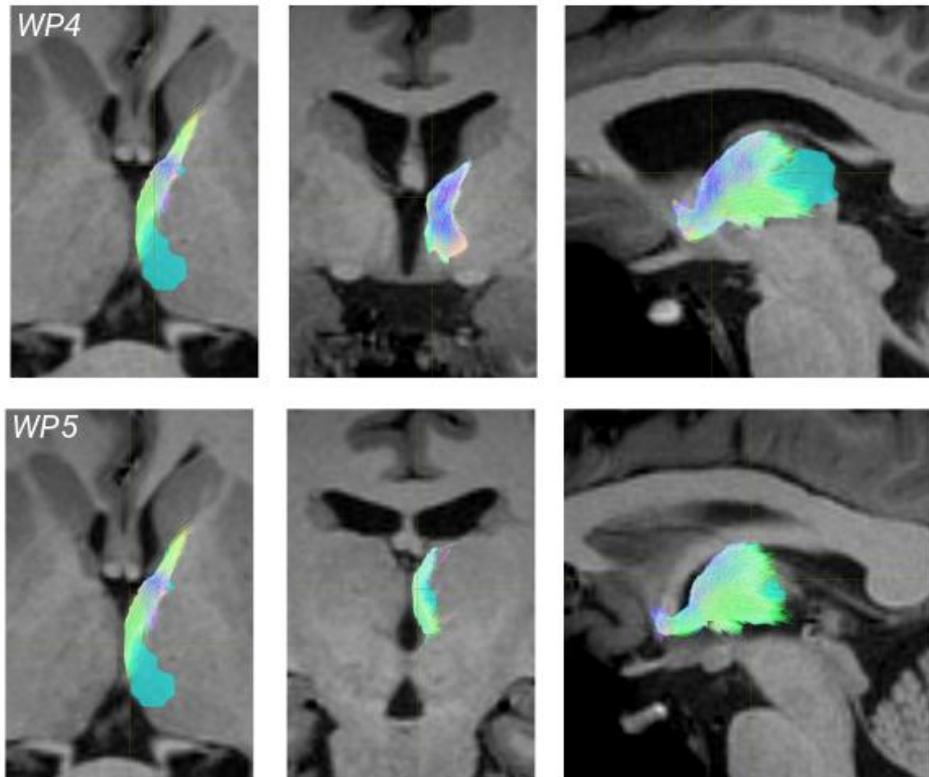


Abbildung 24: Faserbahnverlauf NAc - dorsomedialer Thalamus: Wegpunkte 4-5;
türkise Fläche = dorsomedialer Thalamus

15.2.2.1.2 NAc – VTA

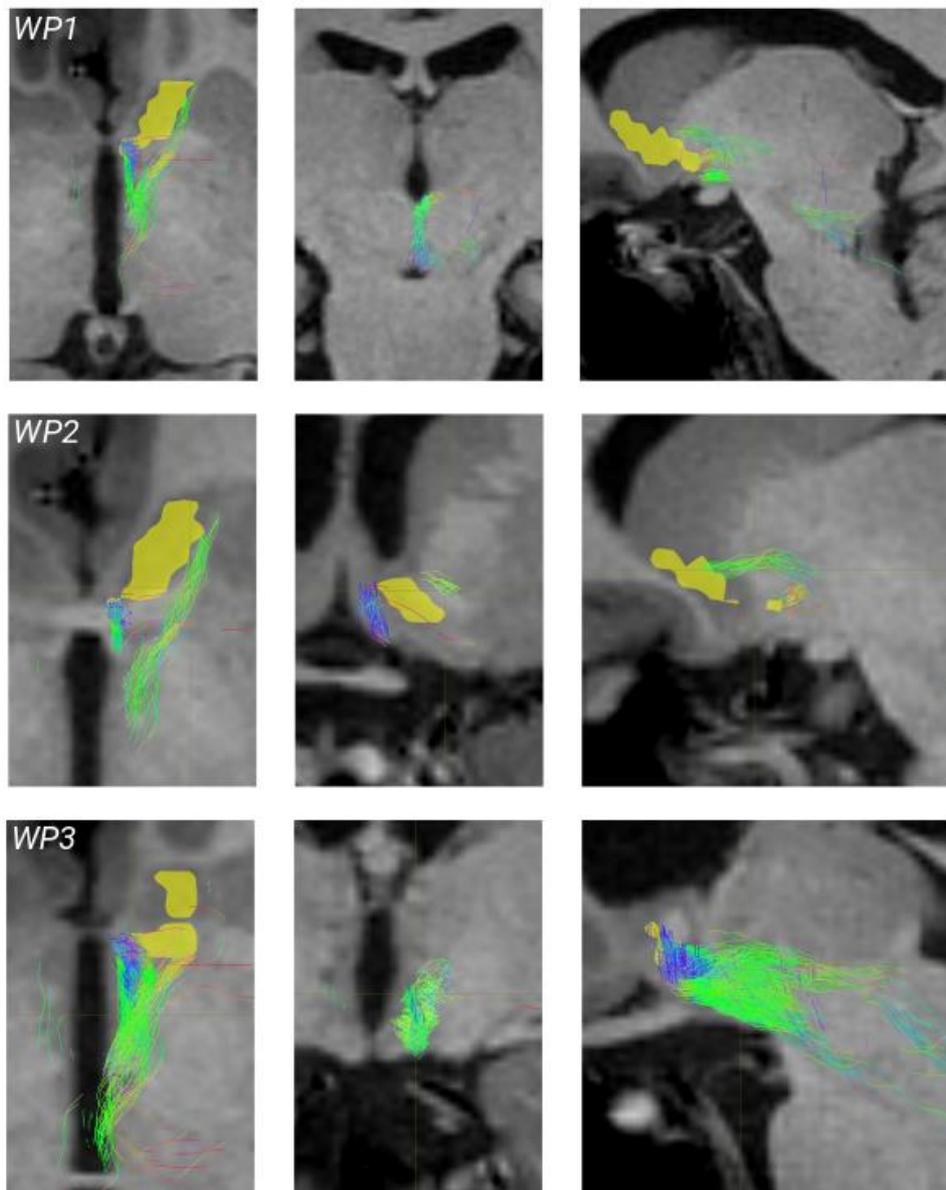


Abbildung 25: Faserbahnverlauf NAc - VTA: Wegpunkte 1-3;
hellgelbe Fläche = NAc

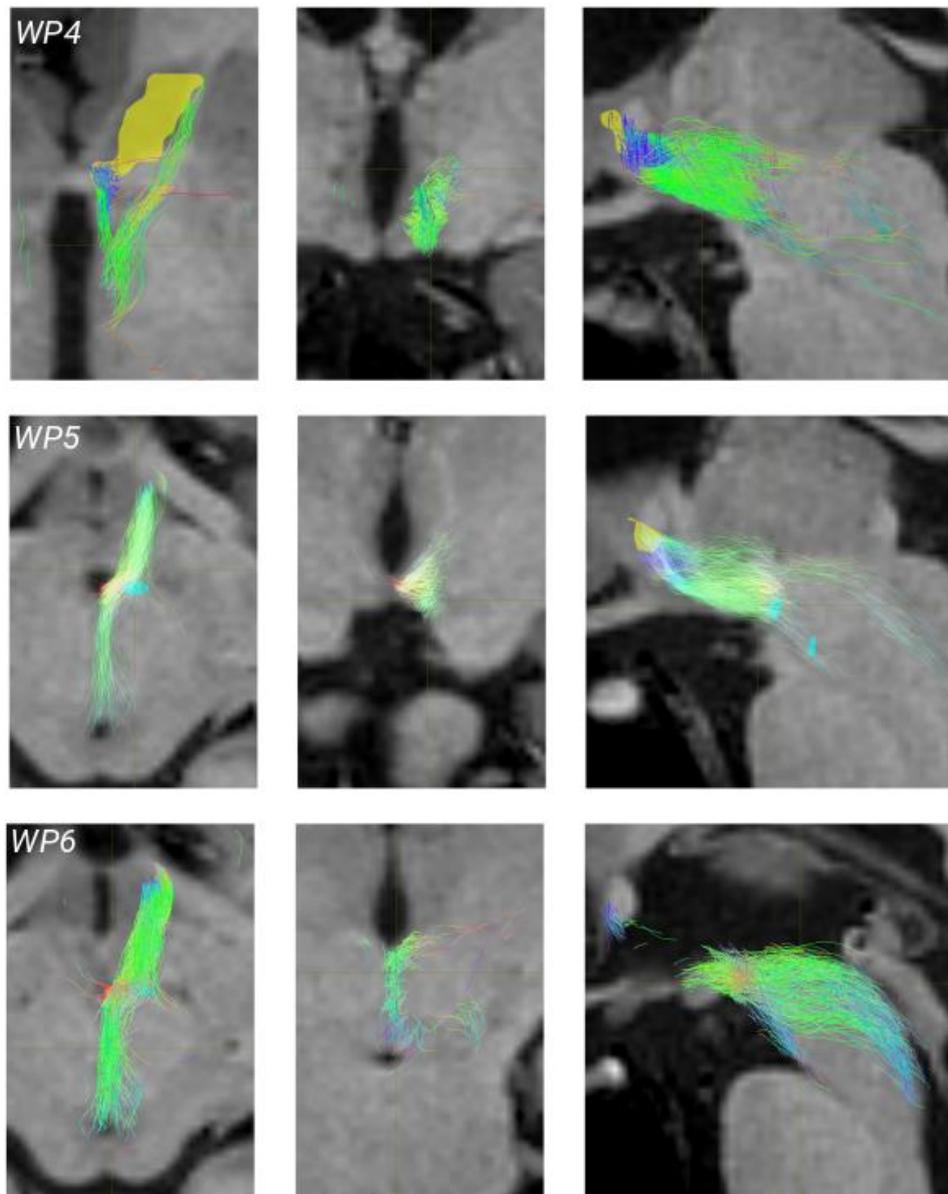


Abbildung 26: Faserbahnverlauf NAc - VTA: Wegpunkte 4-6;
hellgelbe Fläche = NAc, türkise Fläche = VTA

15.2.2.1.3 NAc – Amygdala

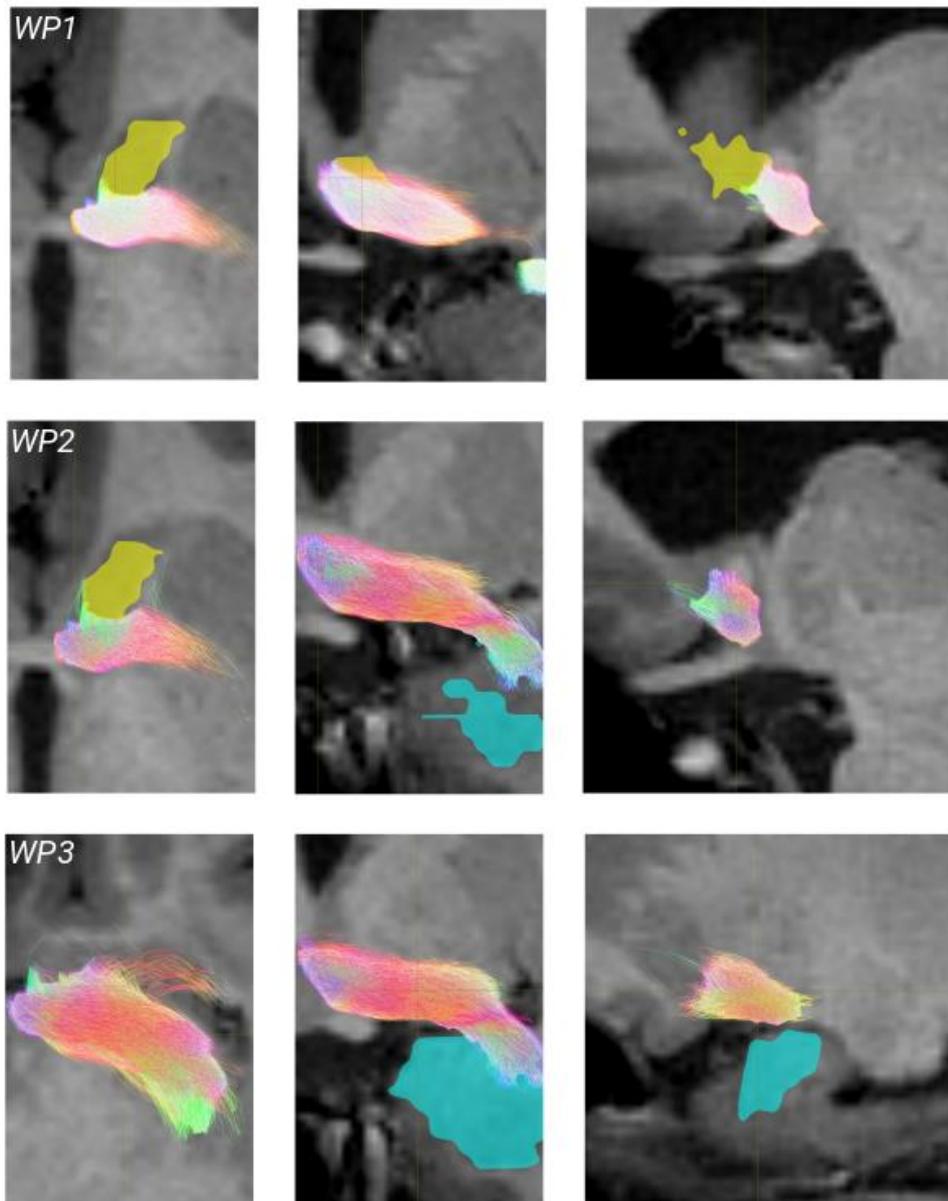


Abbildung 27: Faserbahnverlauf NAc - Amygdala: Wegpunkte 1-3;
hellgelbe Fläche = NAc, türkise Fläche = Amygdala

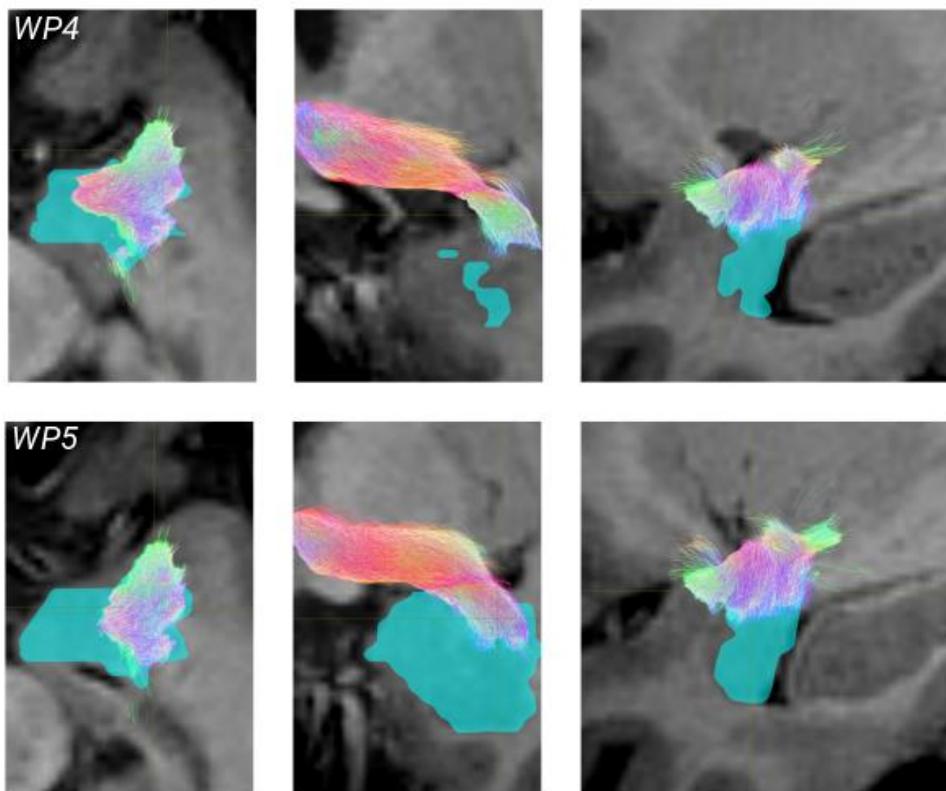


Abbildung 28: Faserbahnverlauf NAc - Amygdala: Wegpunkte 4-6;
türkise Fläche = Amygdala

15.2.2.1.4 NAc – Hippocampus

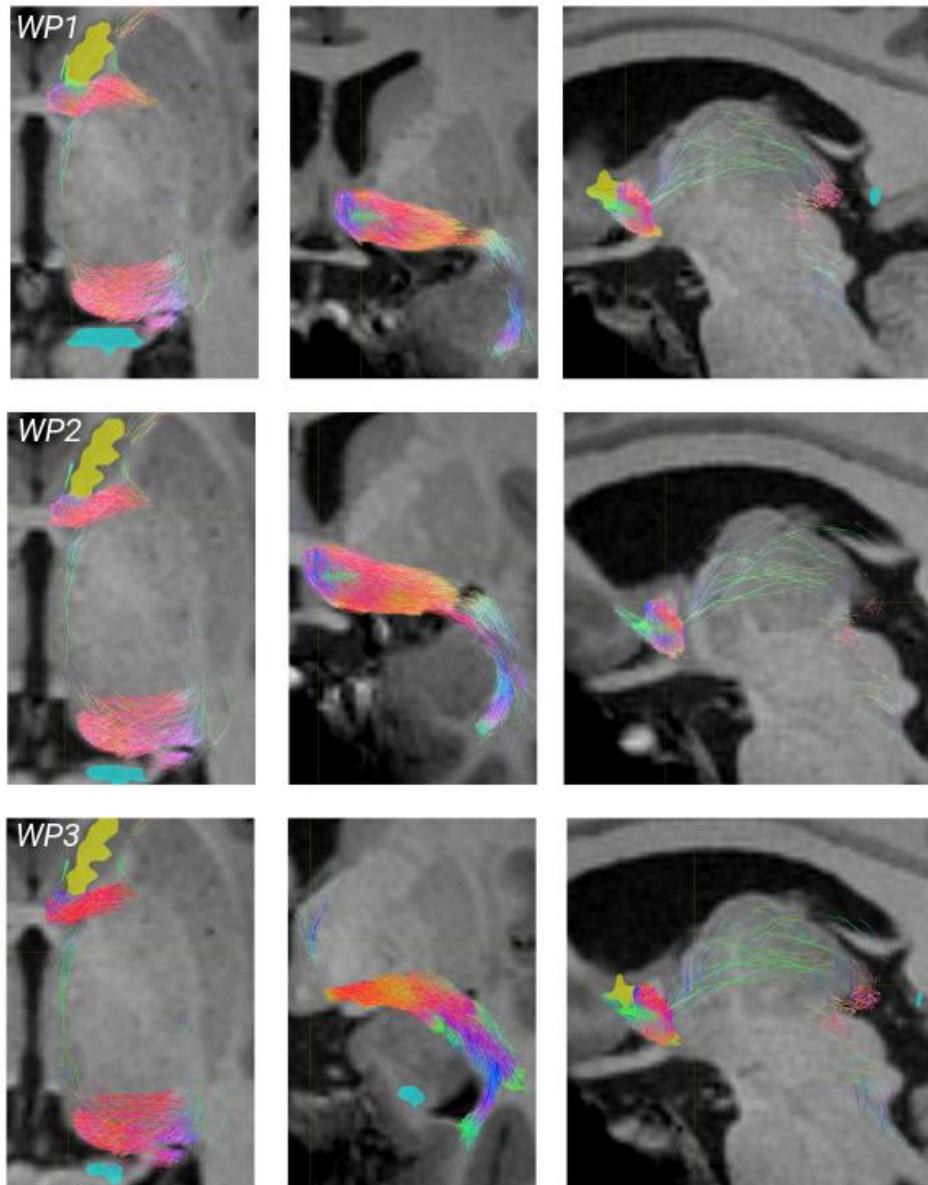


Abbildung 29: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 1-3;
hellgelbe Fläche = NAc, türkise Fläche = Hippocampus

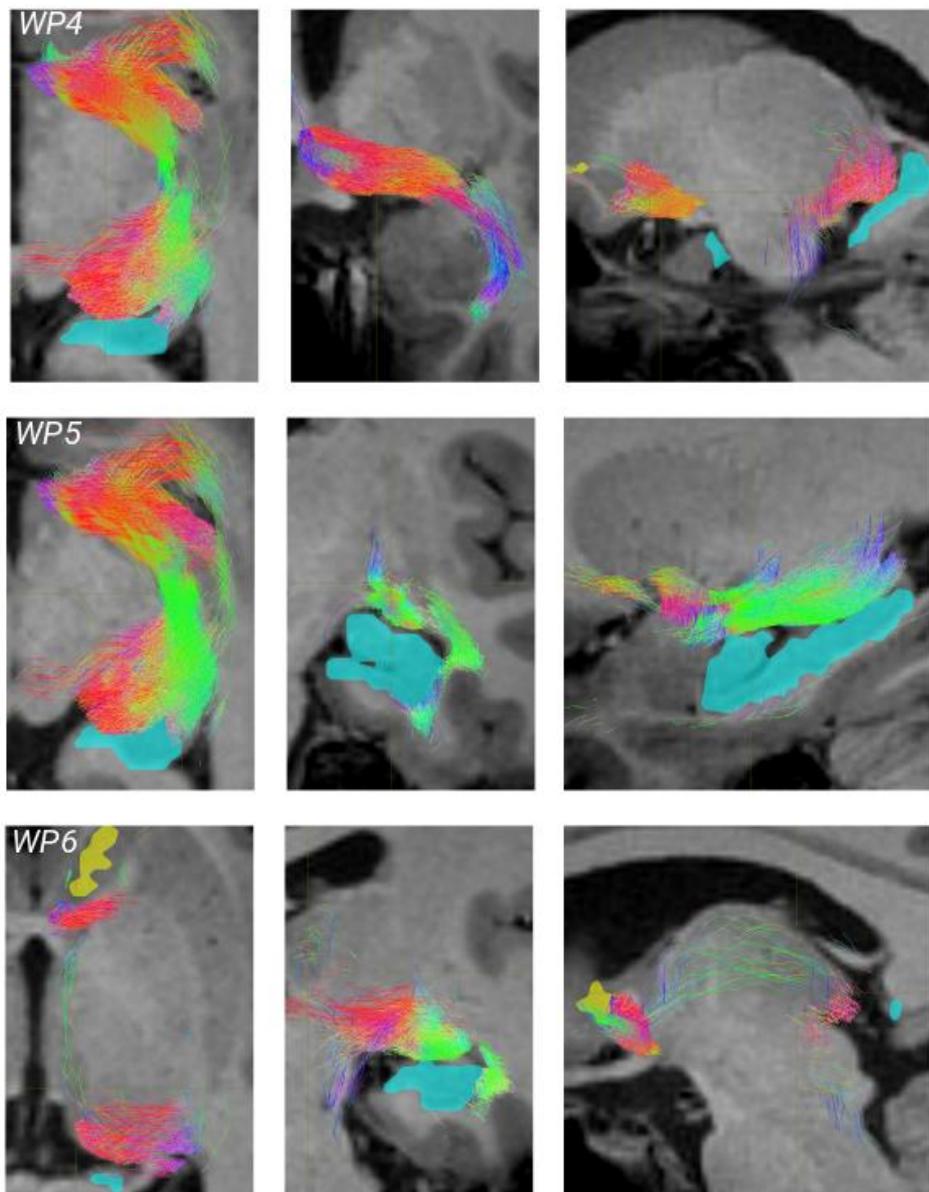


Abbildung 30: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 4-6;
 hellgelbe Fläche = NAc, türkise Fläche = Hippocampus

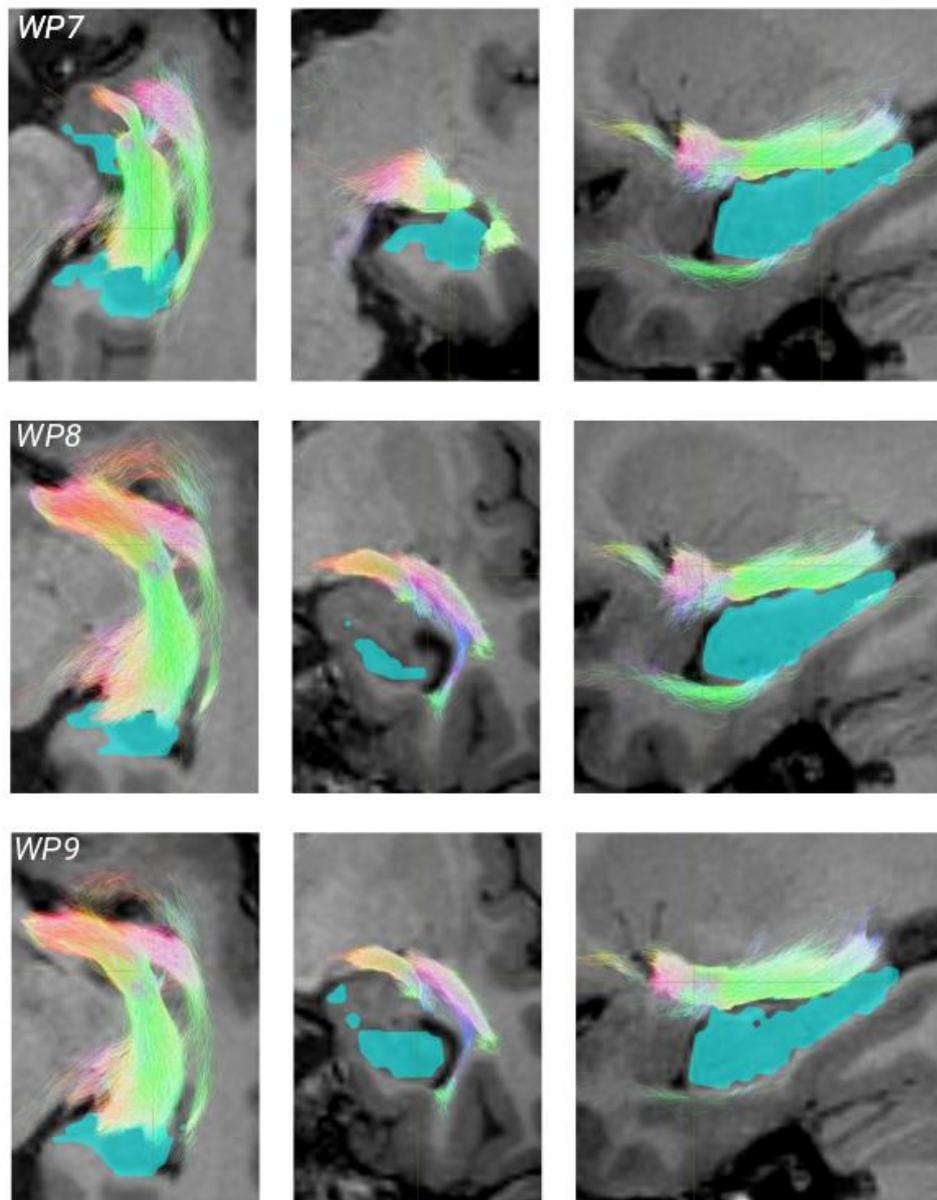


Abbildung 31: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 7-9;
türkise Fläche = Hippocampus

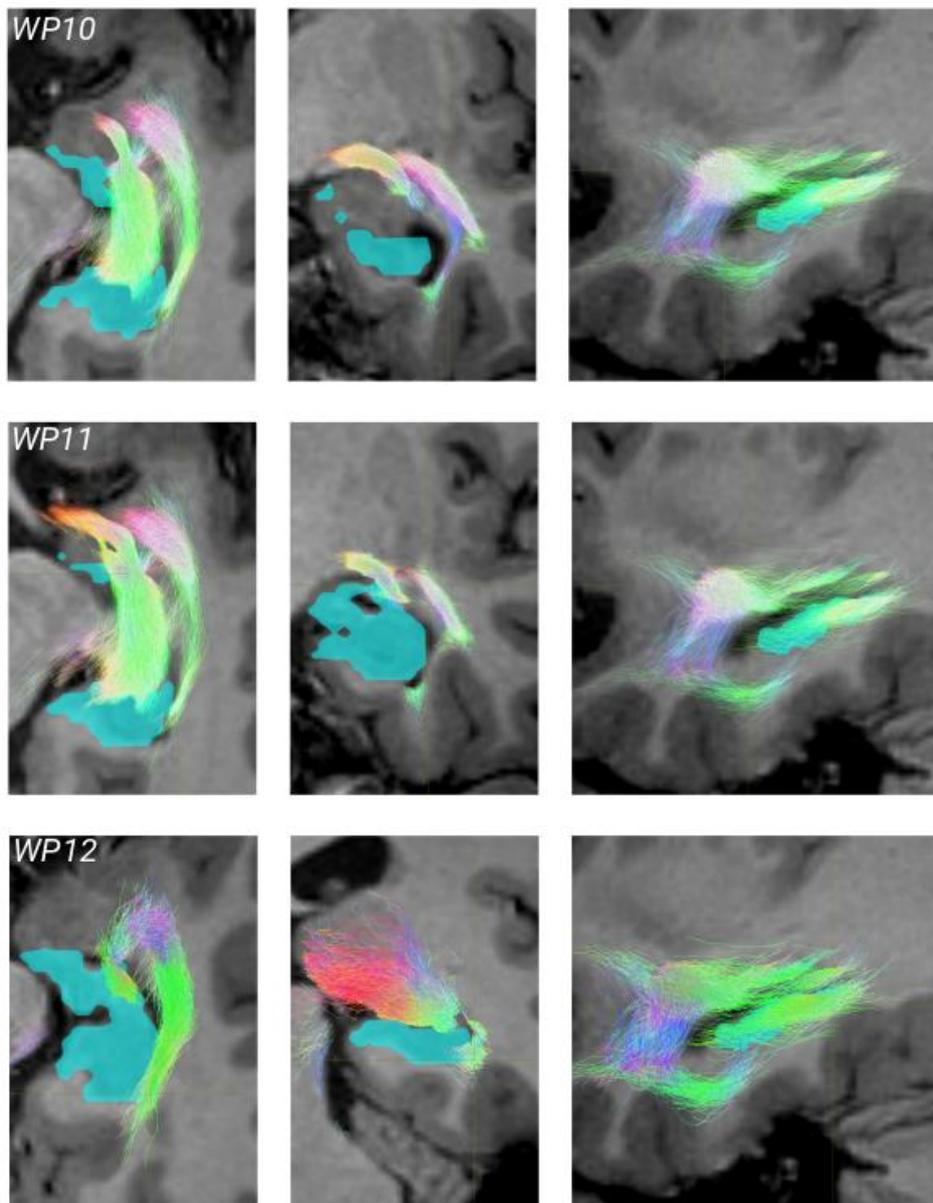


Abbildung 32: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkte 10-12;
türkise Fläche = Hippocampus

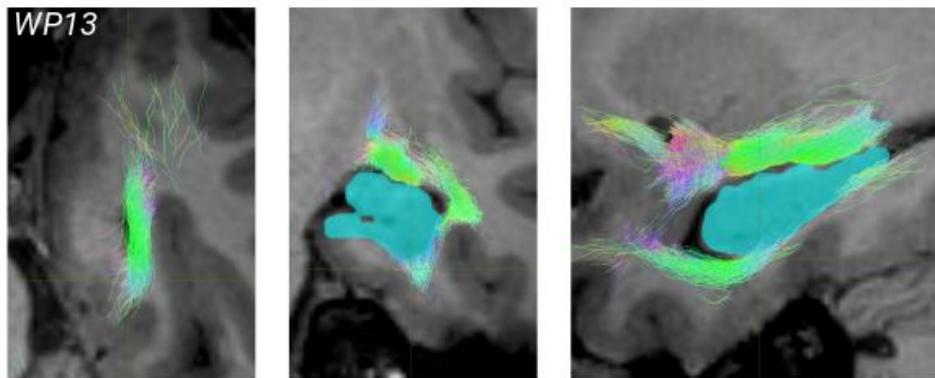


Abbildung 33: Faserbahnverlauf NAc - Hippocampus: Wegpunkt 13;
türkise Fläche = Hippocampus

15.2.2.1.5 NAc – mPFC

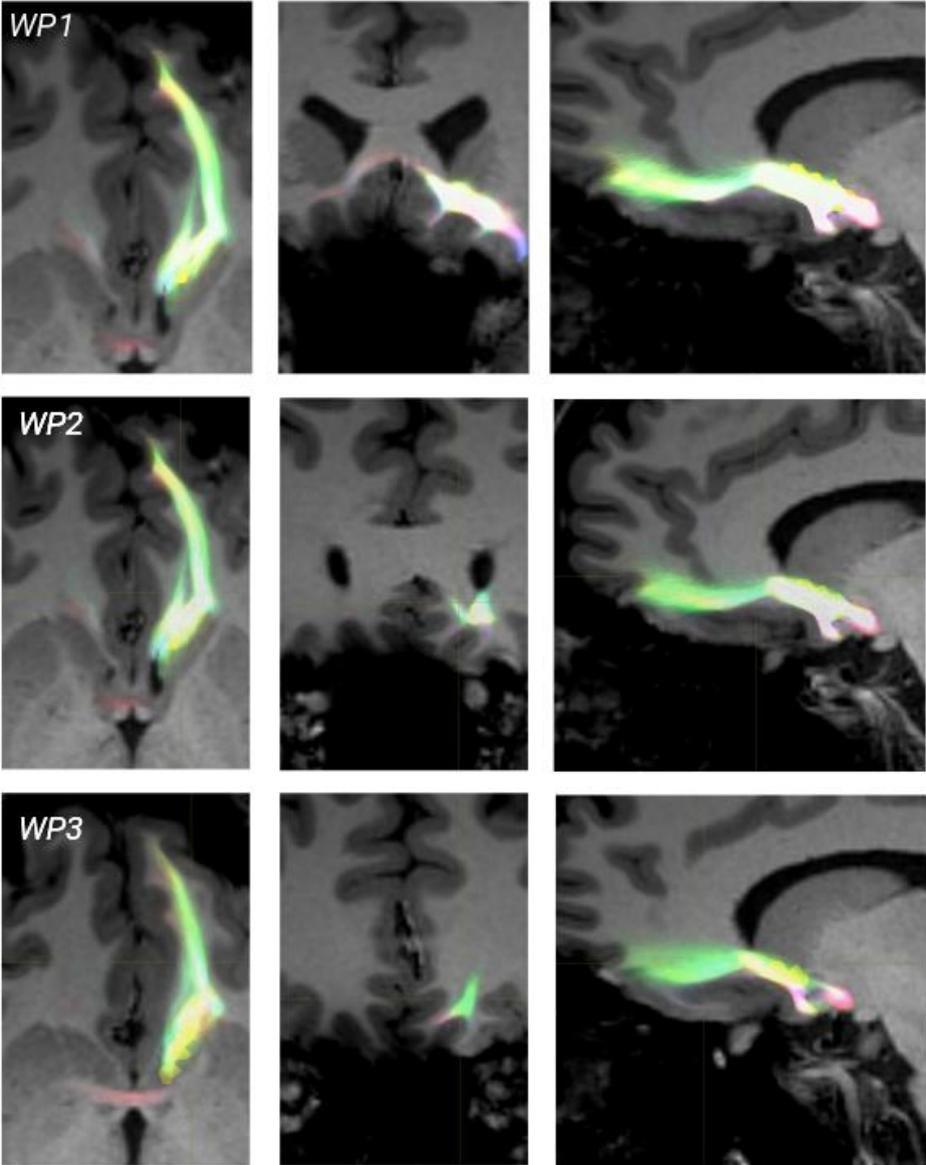


Abbildung 34: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 1-3;
hellgelbe Fläche = NAc

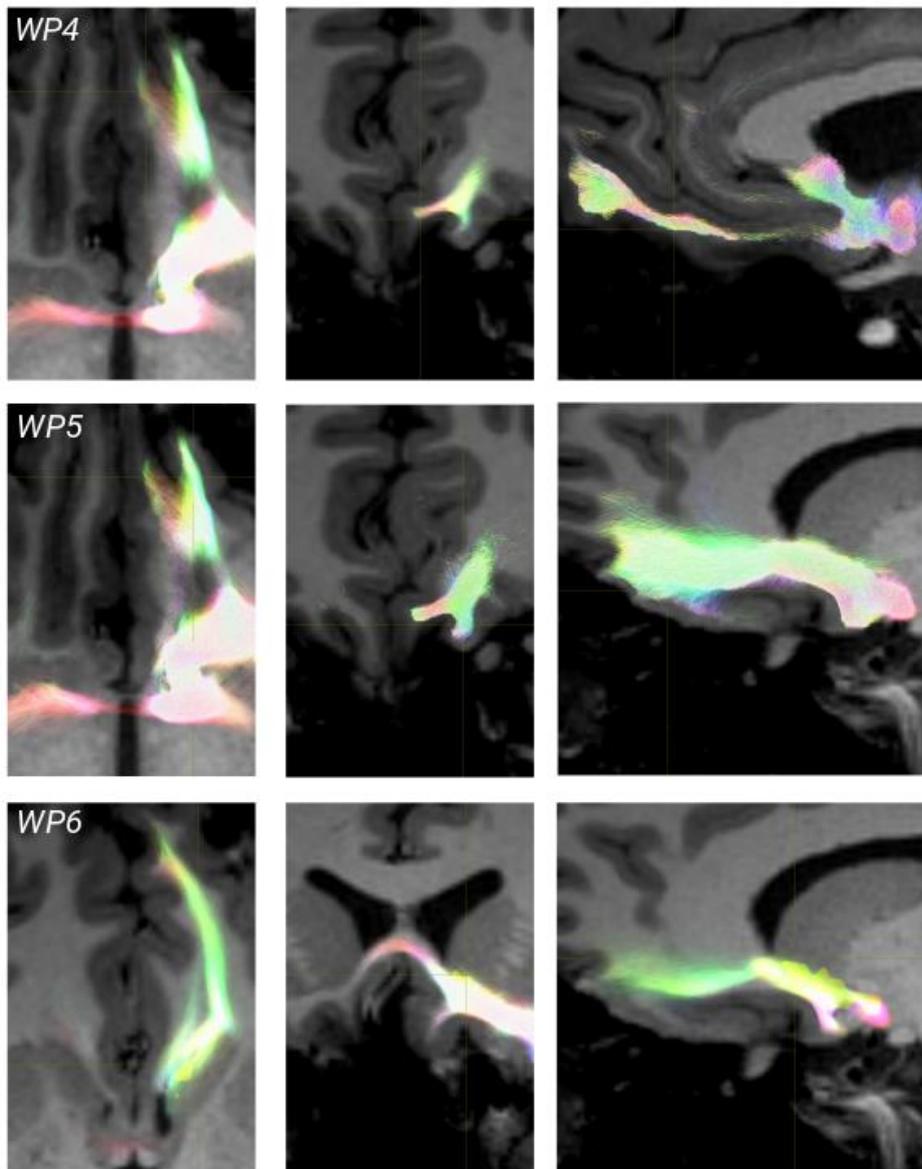


Abbildung 35: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 4-6;
hellgelbe Fläche = NAc

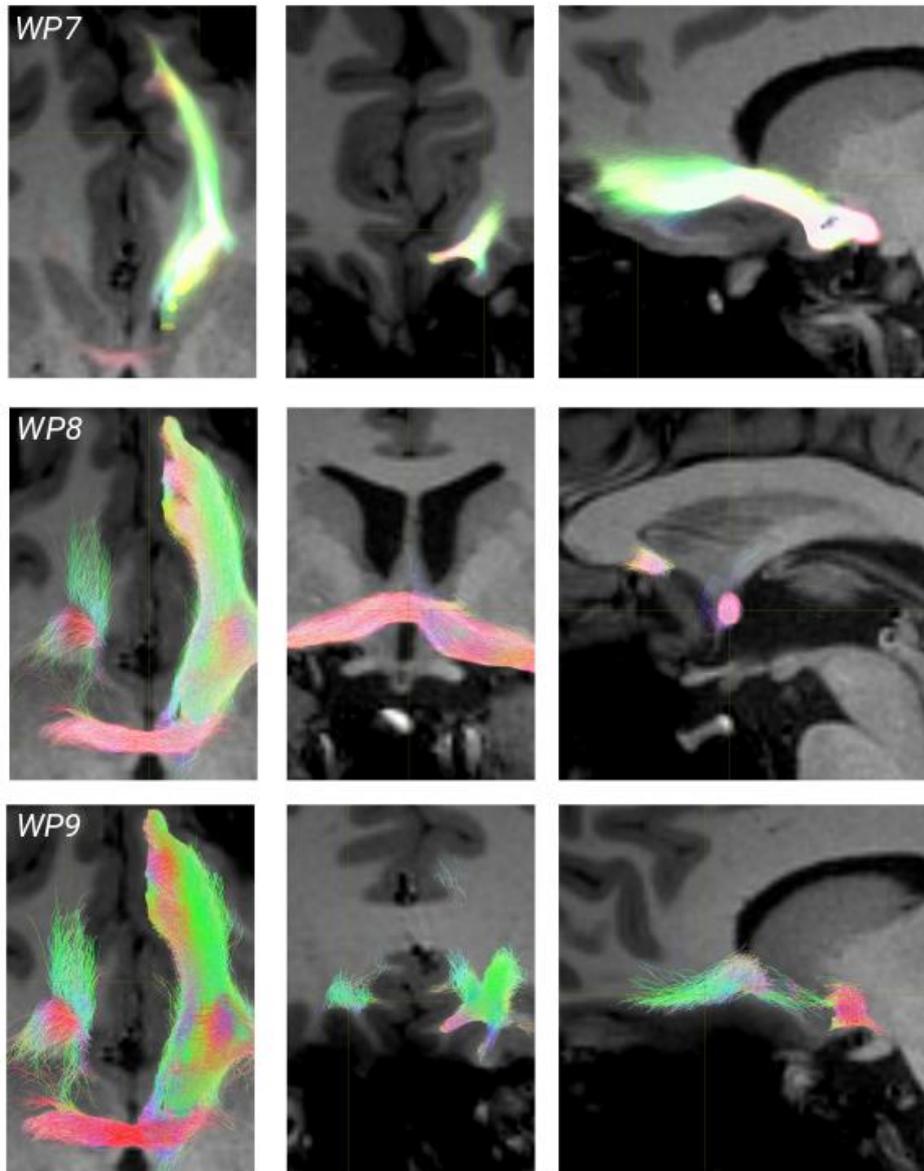


Abbildung 36: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 7-9;
 hellgelbe Fläche = NAc

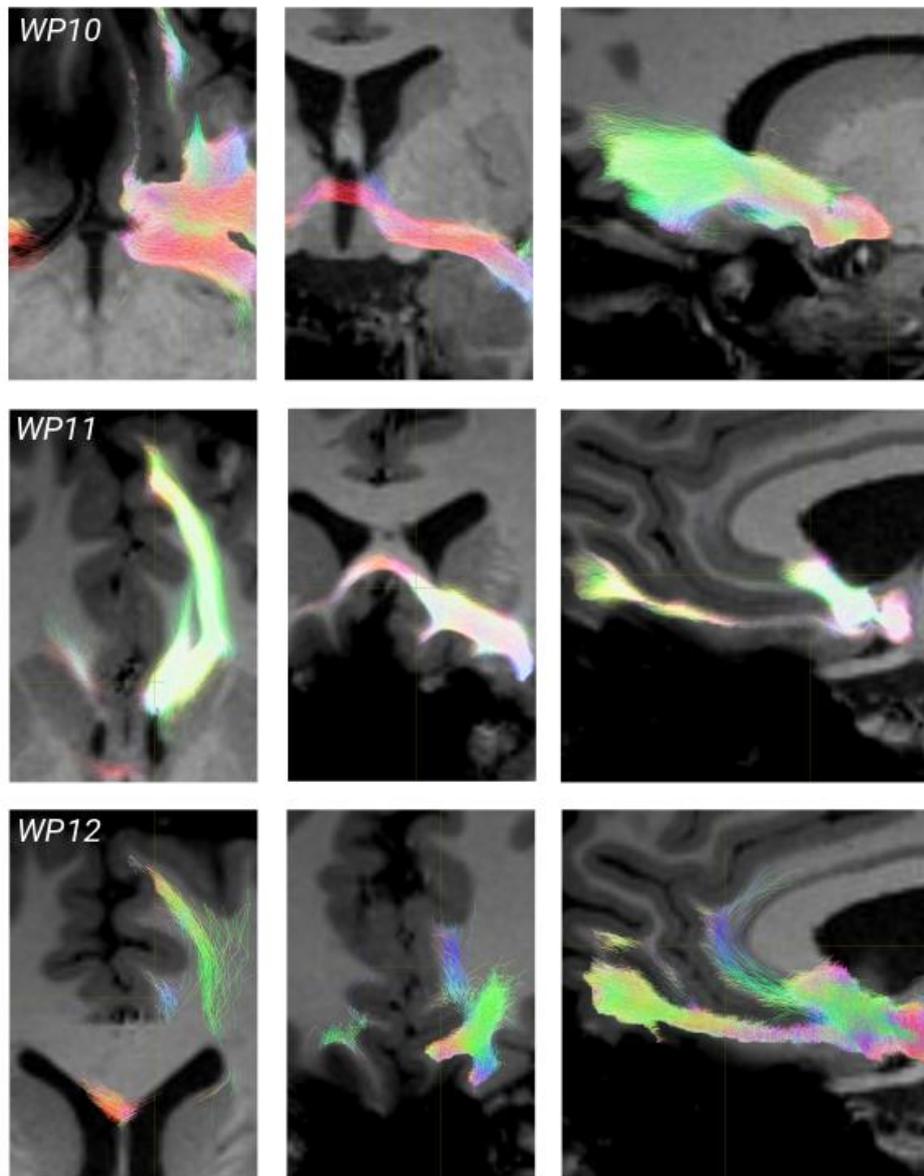


Abbildung 37: Faserbahnverlauf NAc - mPFC: Wegpunkte 10-12

15.2.2.1.6 NAc – ACC

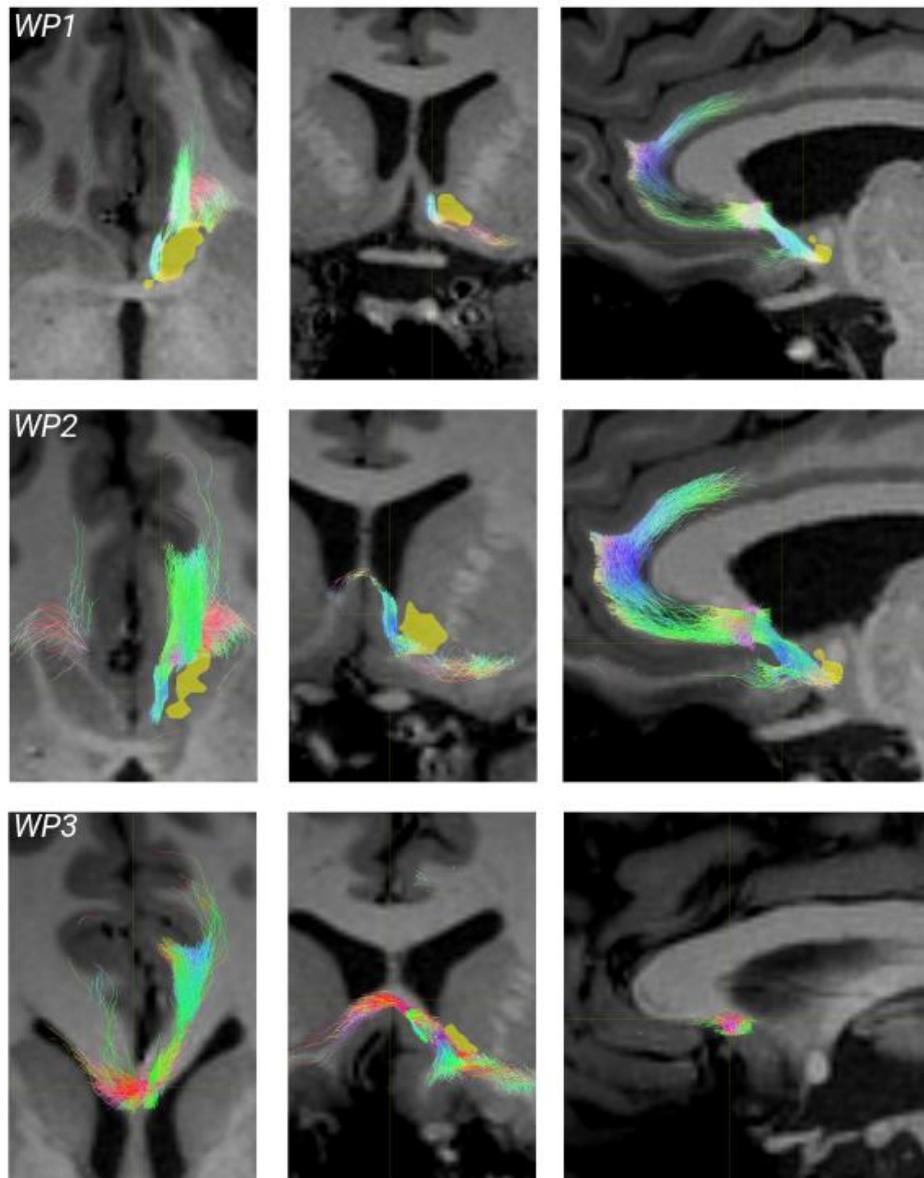


Abbildung 38: Faserbahnverlauf NAc - ACC: Wegpunkte 1-3;
hellgelbe Fläche = NAc

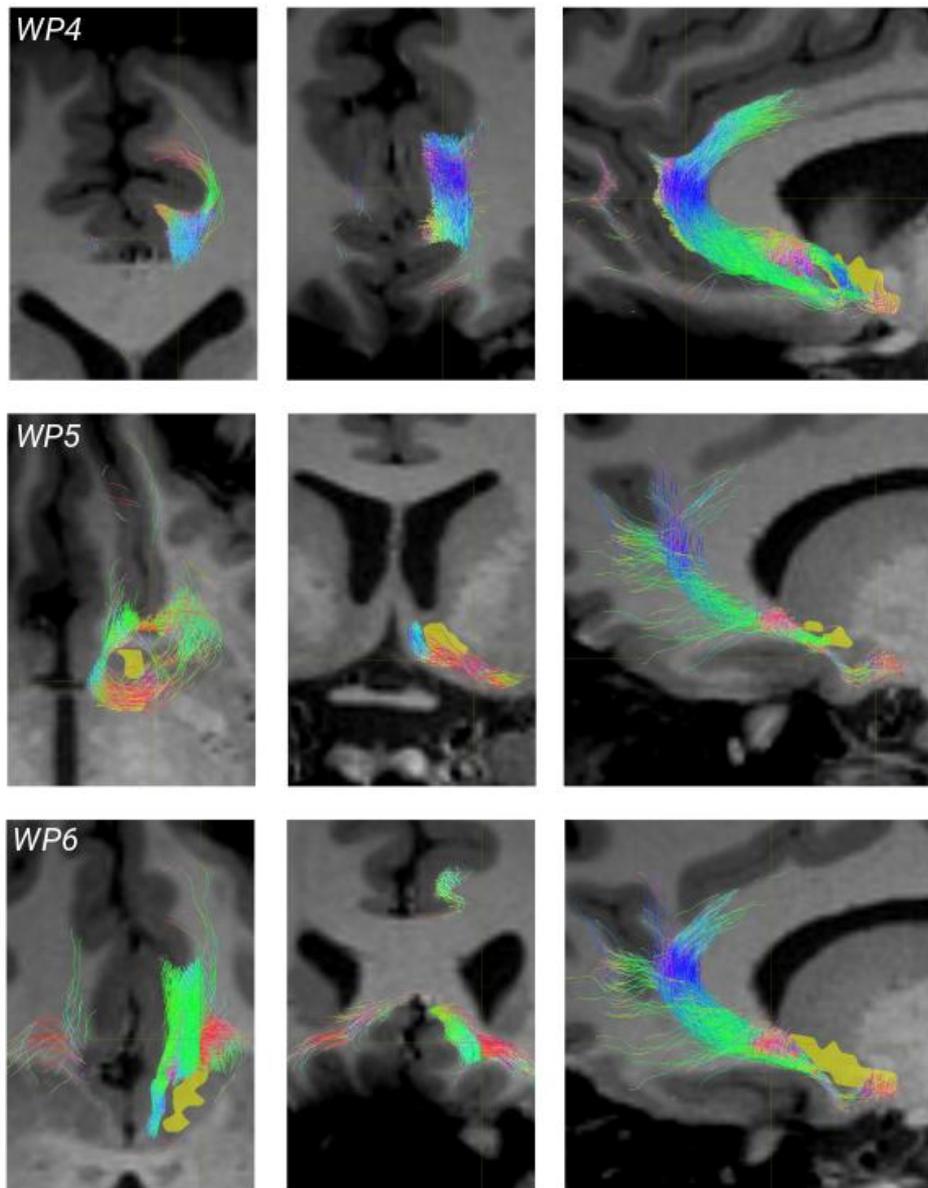


Abbildung 39: Faserbahnverlauf NAc - ACC: Wegpunkte 3-6;
hellgelbe Fläche = NAc

15.2.2.2 Quantitativer Vergleich der Einzelfaserverbindungen des Zeitpunktes 1-7 für die Probanden 1-11 am Beispiel der Faserverbindung NAc → mPFC

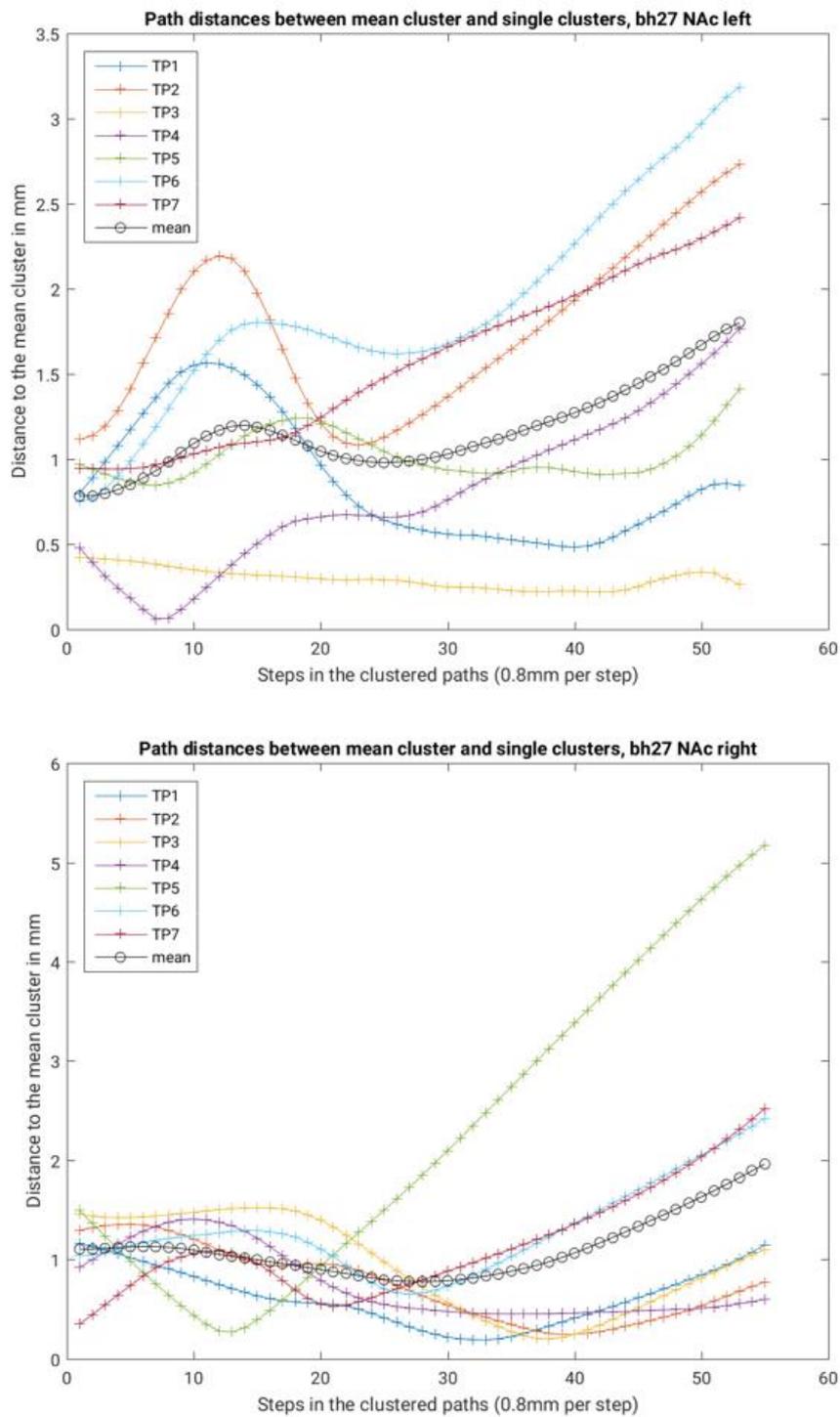


Abbildung 40: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden bh27 für die linke und rechte Hemisphäre

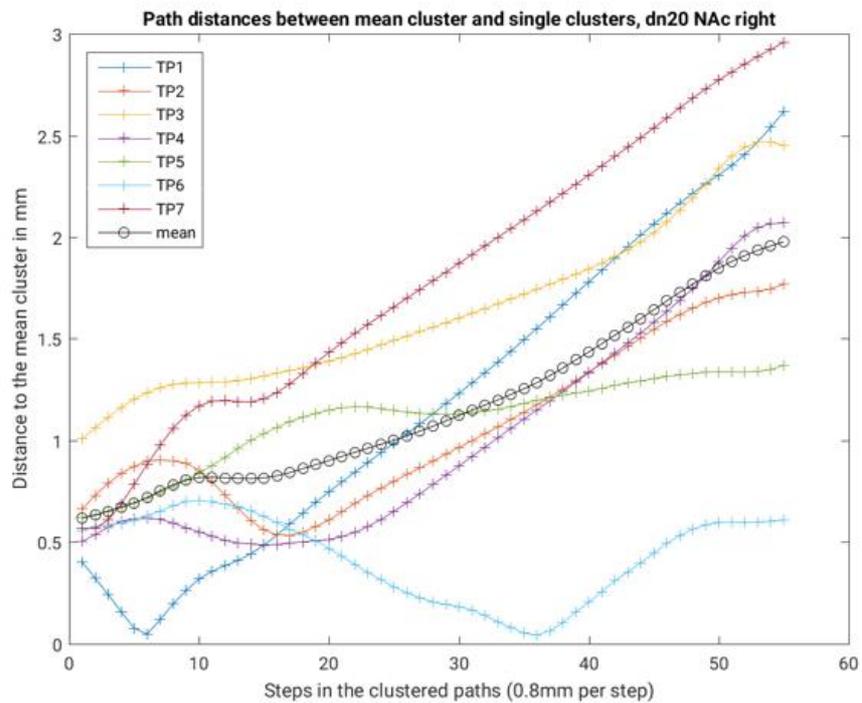
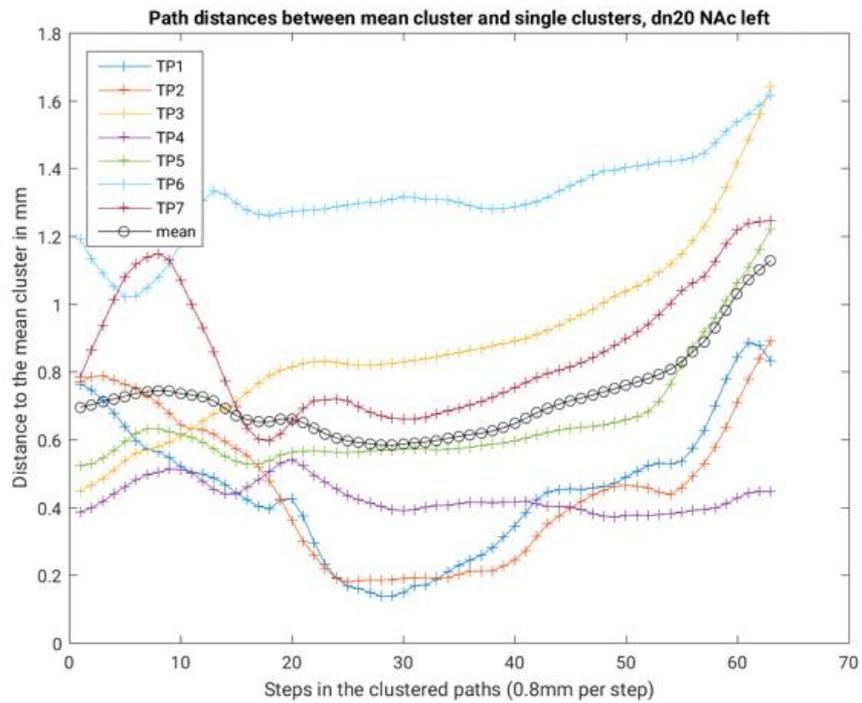


Abbildung 41: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden dn20 für die linke und rechte Hemisphäre

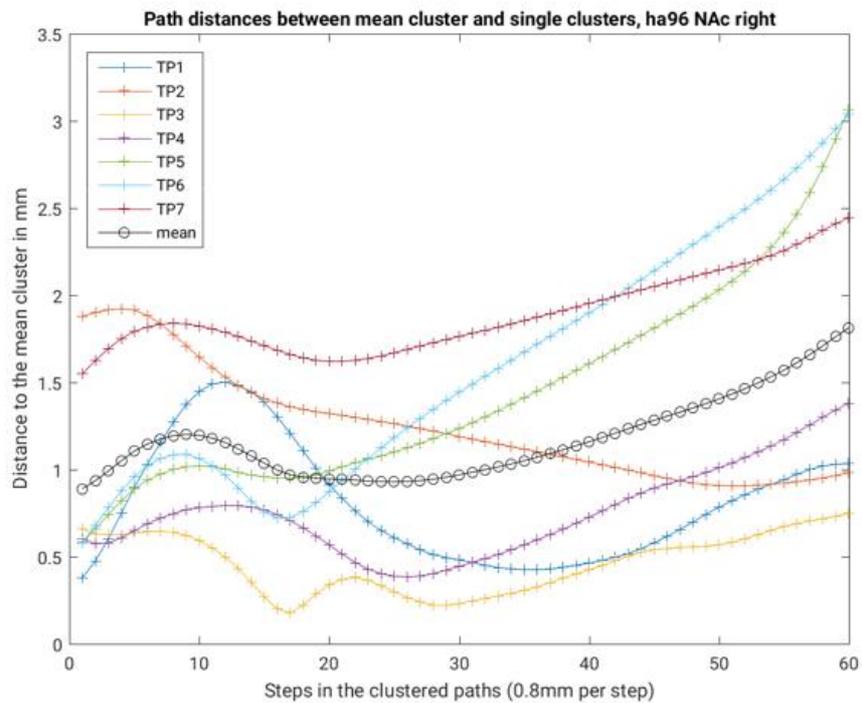
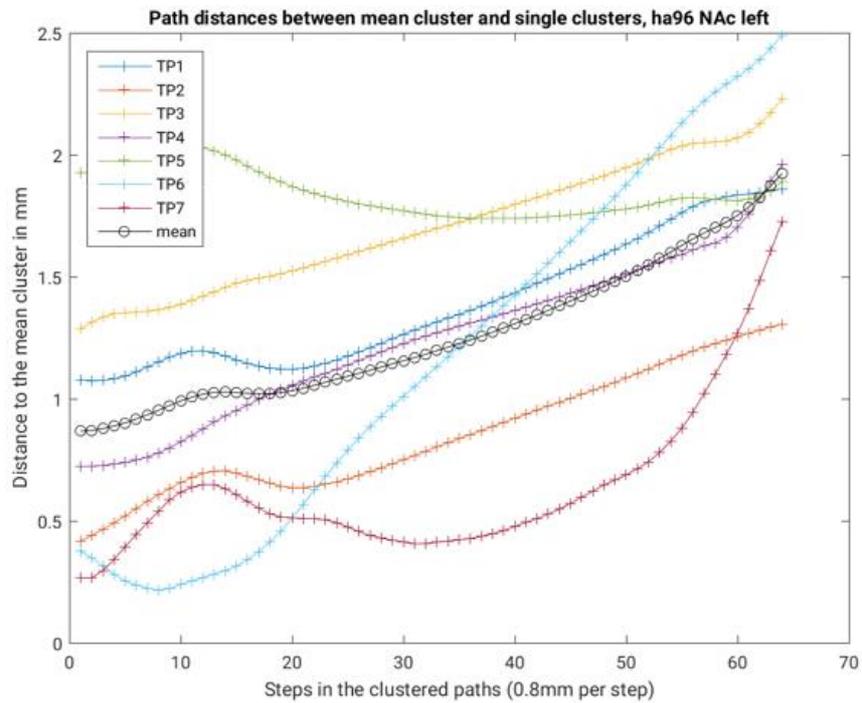


Abbildung 42: Pfadabstände zwischen dem Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden ha96 für die linke und rechte Hemisphäre

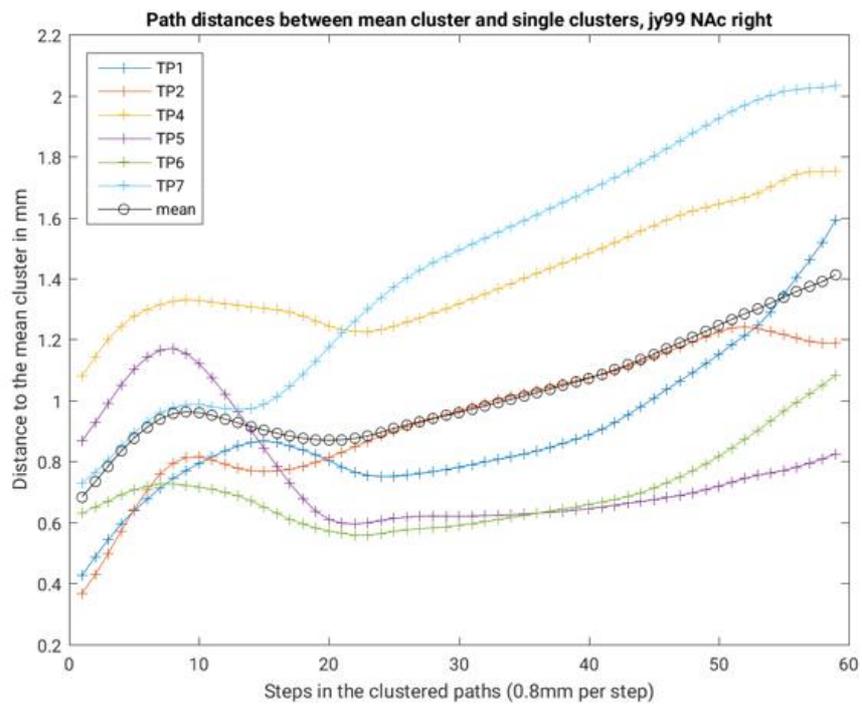
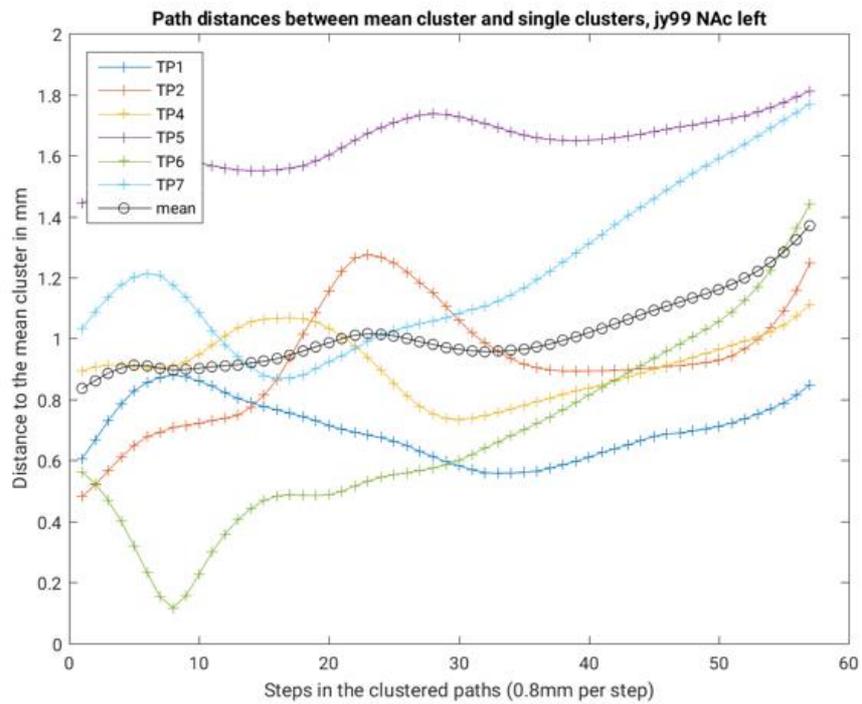


Abbildung 43: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden jy99 für die linke und rechte Hemisphäre

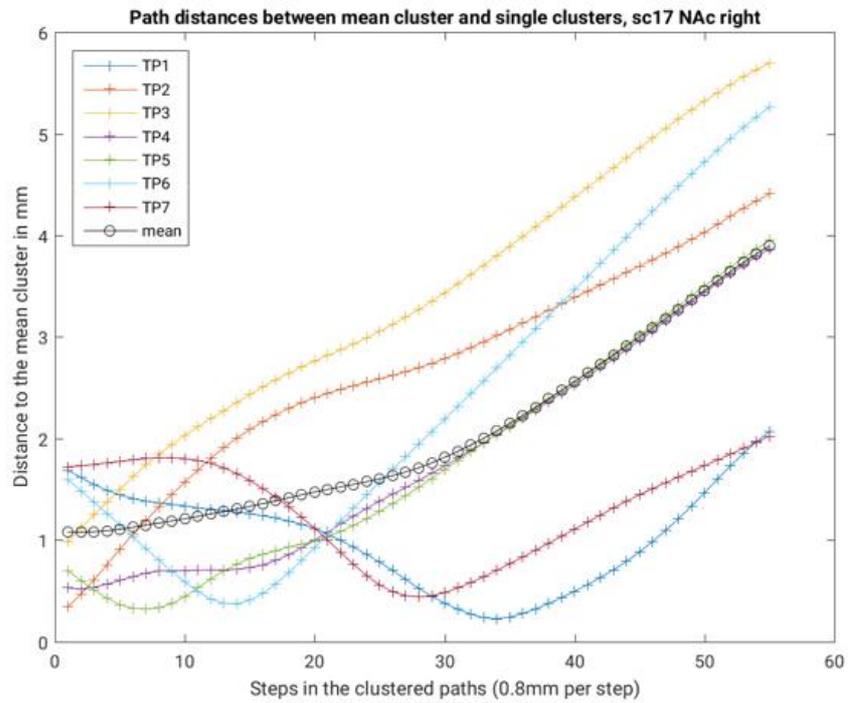
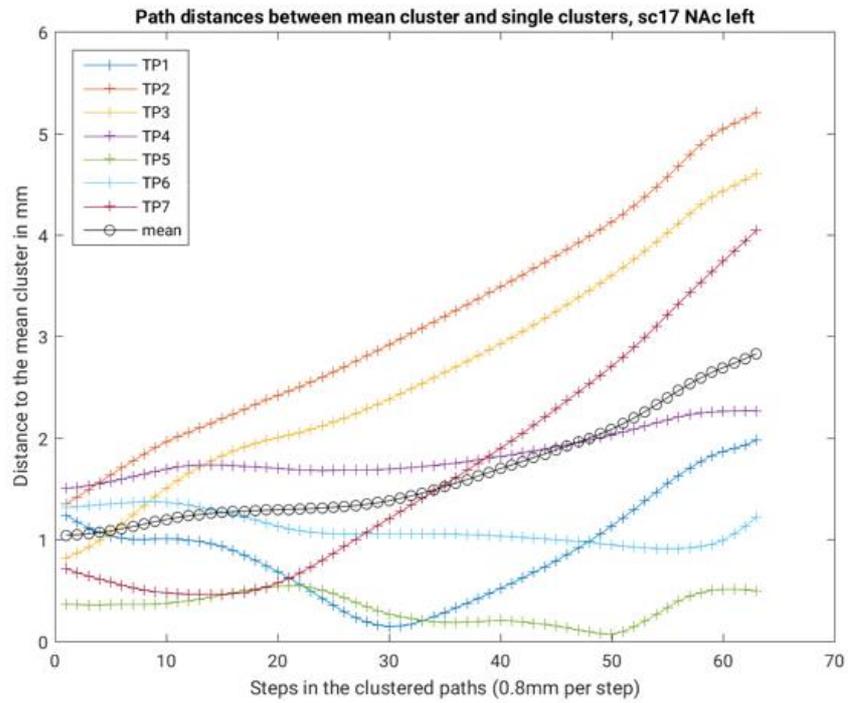


Abbildung 44: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden sc17 für die linke und rechte Hemisphäre

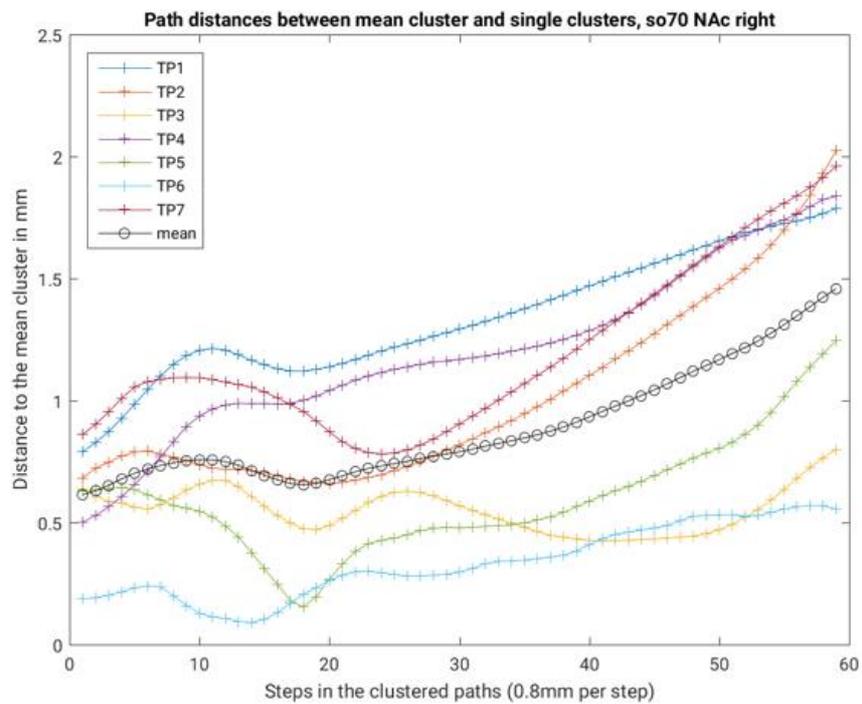
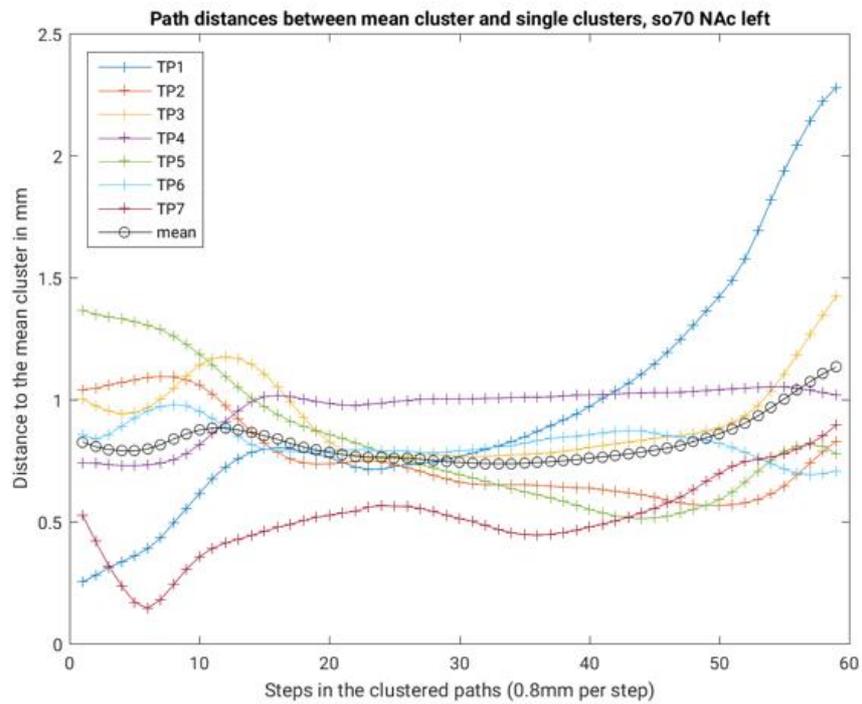


Abbildung 45: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden so70 für die linke und rechte Hemisphäre

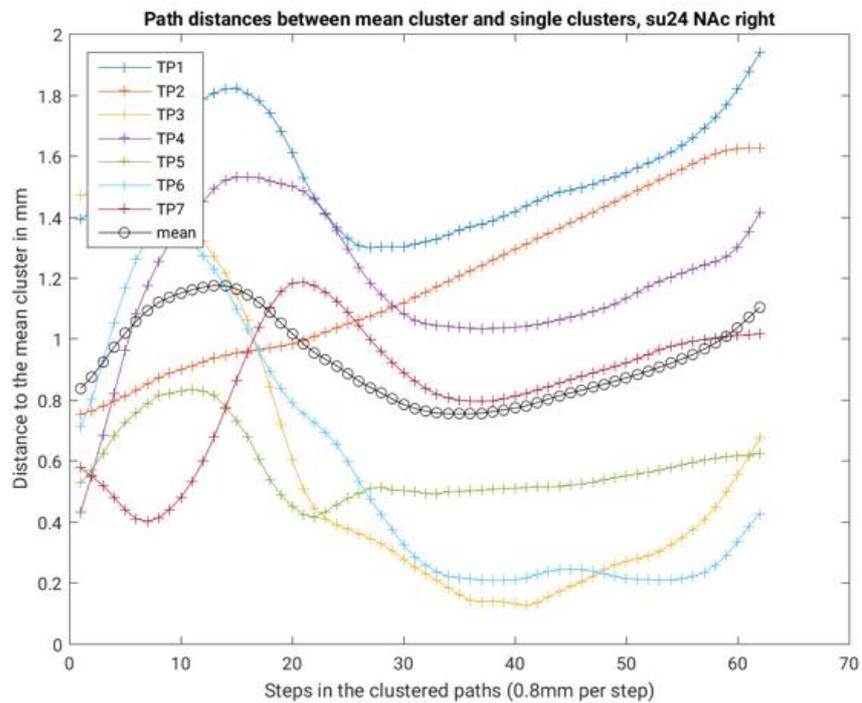
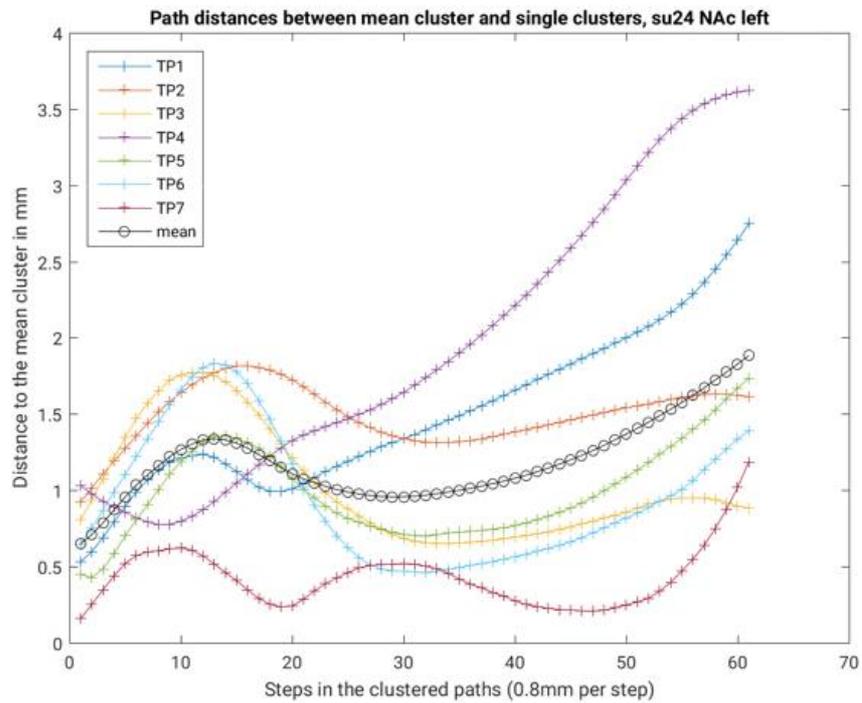


Abbildung 46: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden su24 für die linke und rechte Hemisphäre

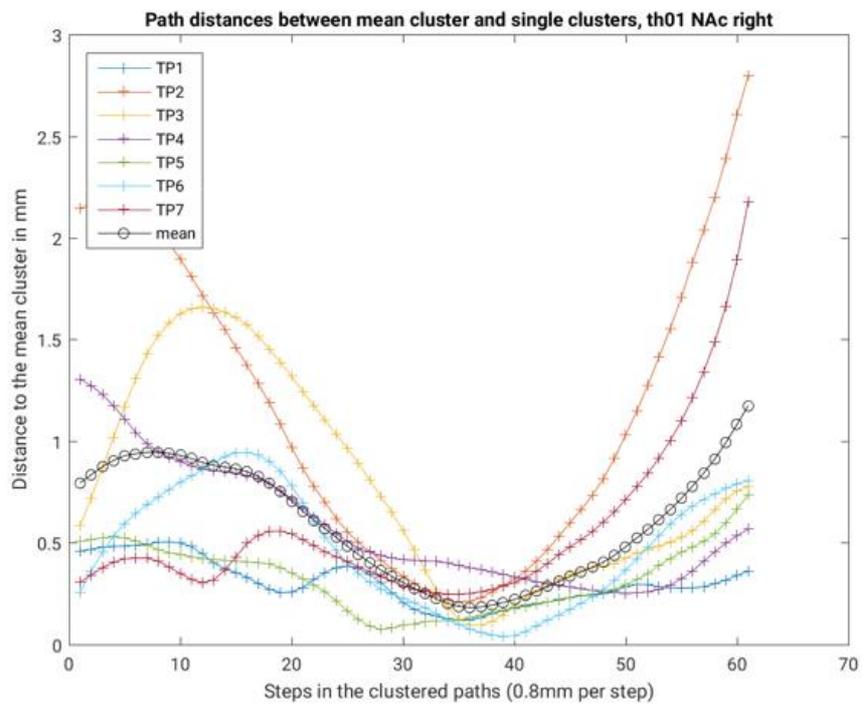
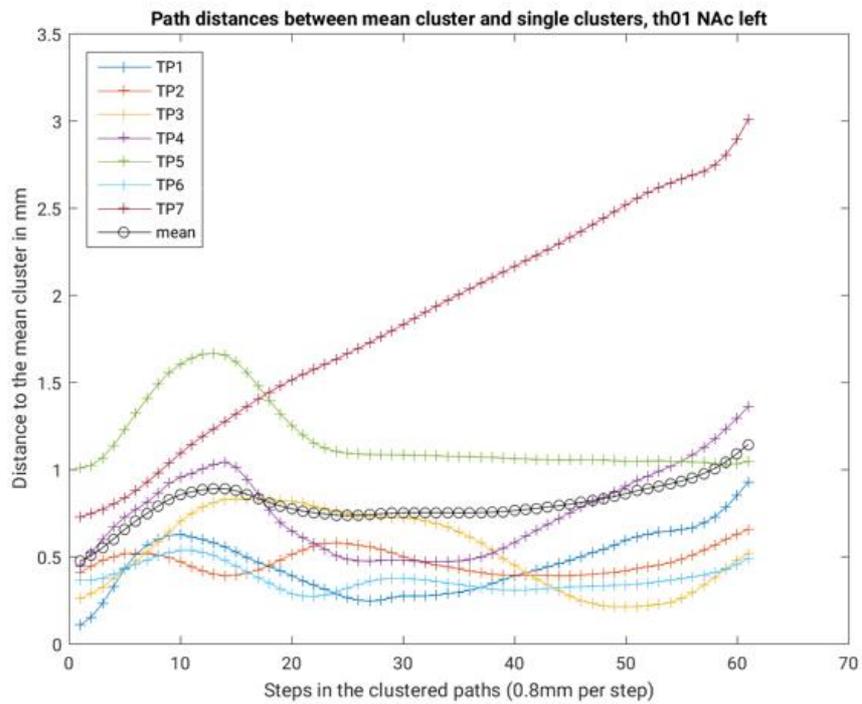


Abbildung 47: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden th01 für die linke und rechte Hemisphäre

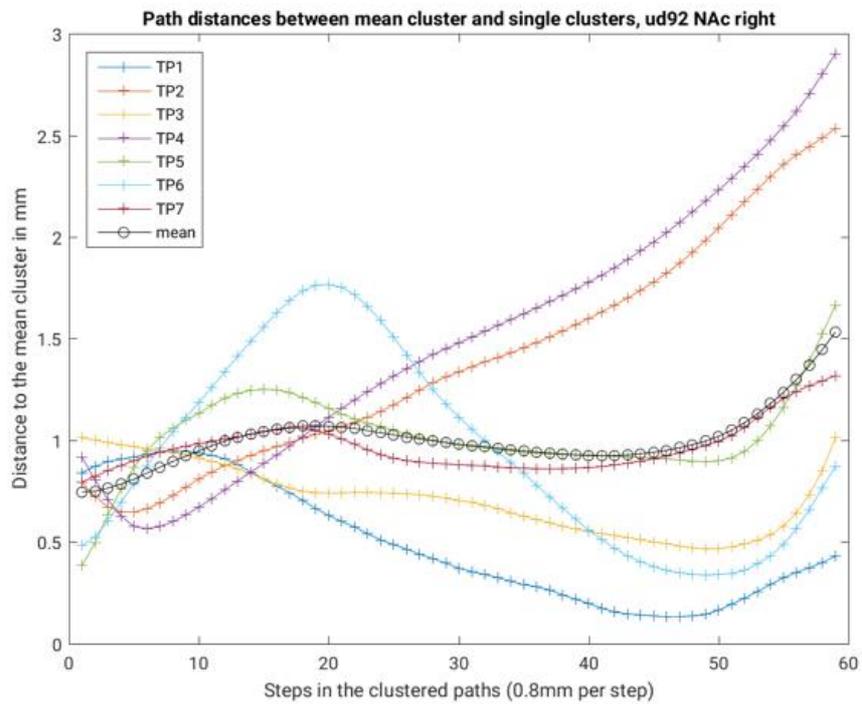
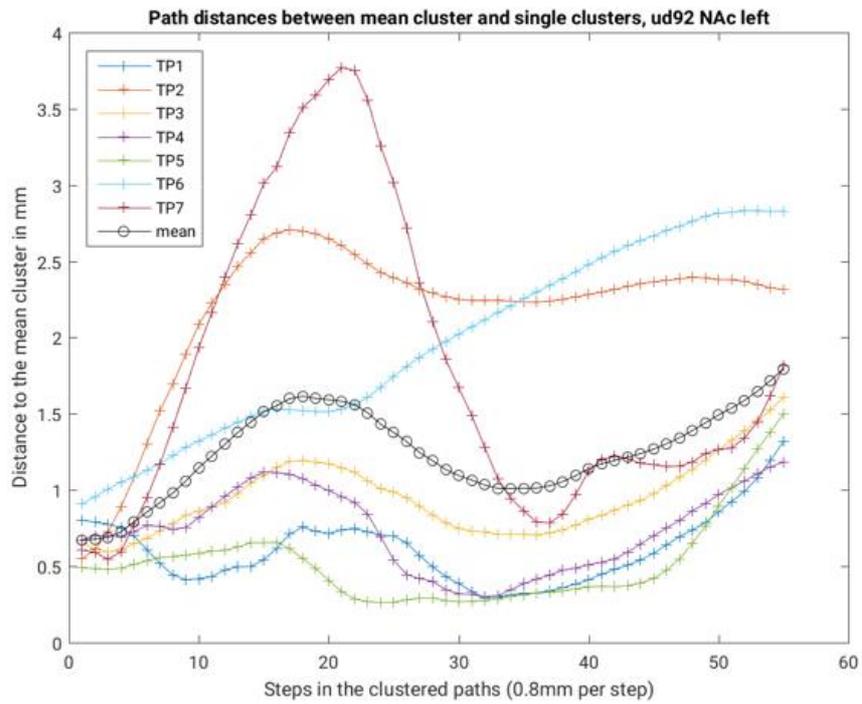


Abbildung 48: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden ud92 für die linke und rechte Hemisphäre

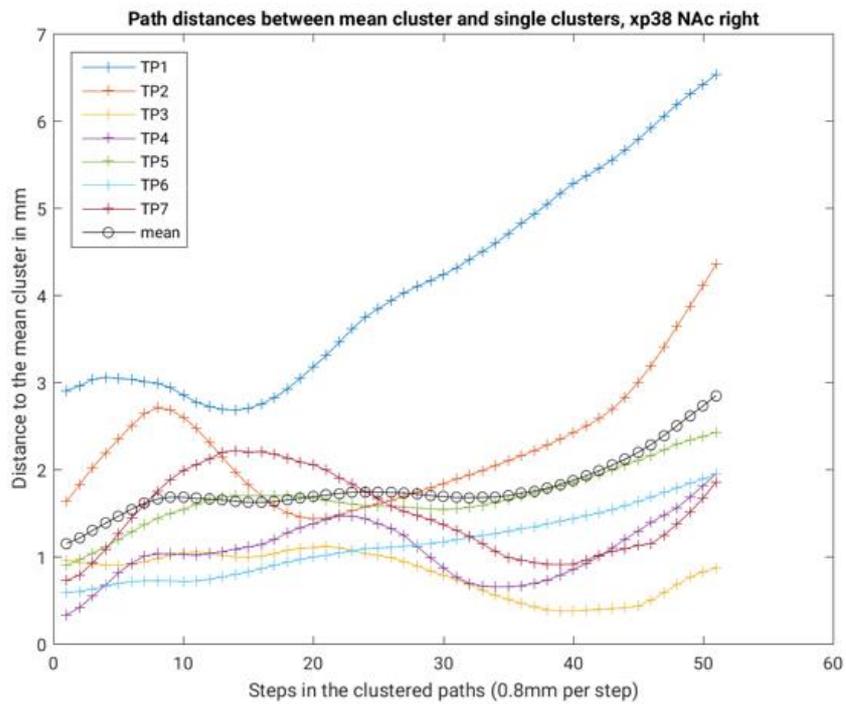
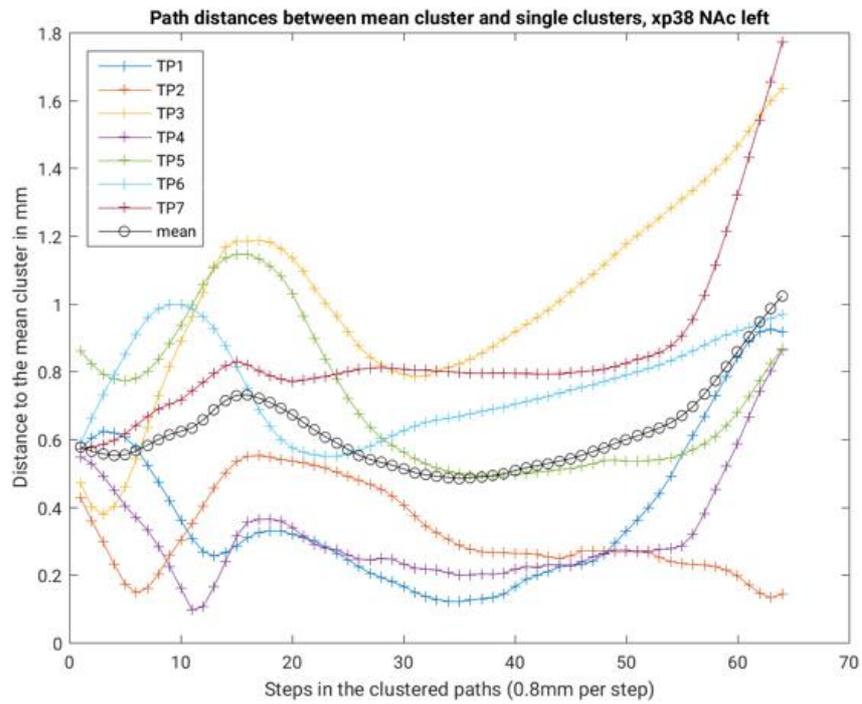


Abbildung 49: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden xp38 für die linke und rechte Hemisphäre

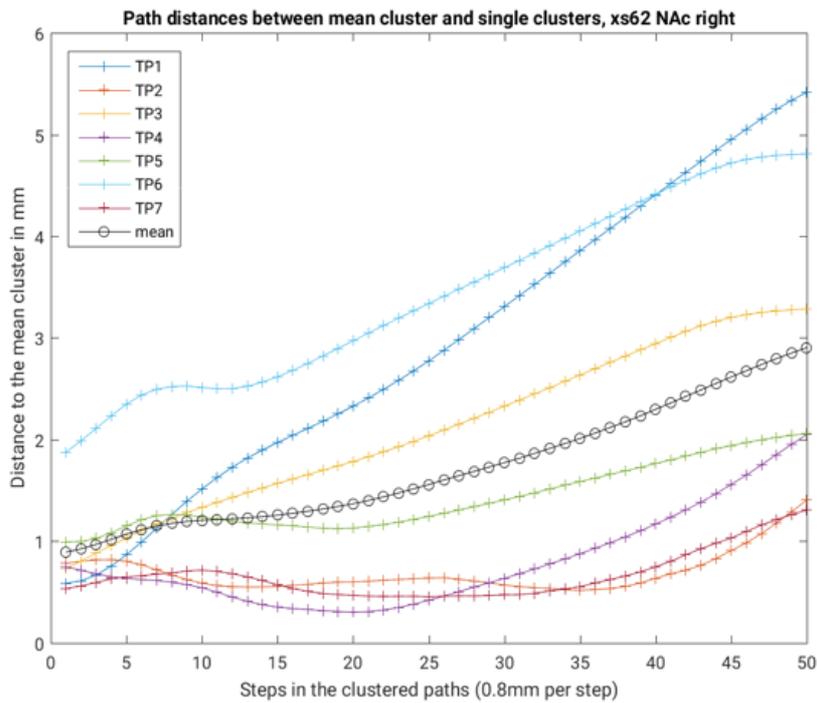
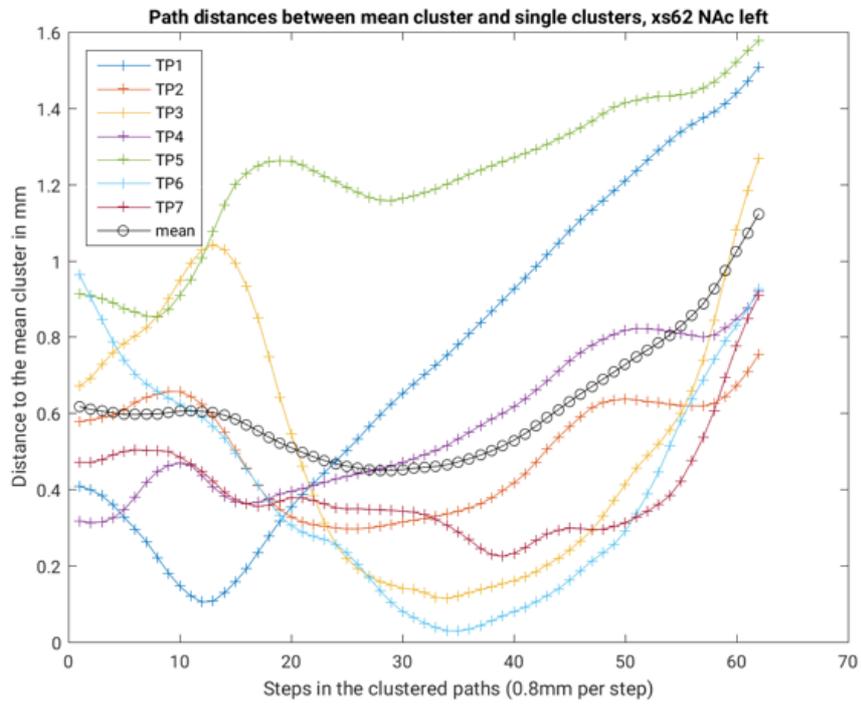


Abbildung 50: Pfadabstände zwischen Schwerpunktpfad und den geclusterten Einzelpfaden für den Zeitpunkt 1-7 des Probanden xs62 für die linke und rechte Hemisphäre