

Abnormale Repräsentationen im visuellen Kortex von Albinismus-Patienten

Hilfsmittel bei der Diagnostik und Modell der kortikalen Selbstorganisation

Albinismus-Patienten sind durch eine Reihe okulärer Symptome variabler Ausprägung wie Hypopigmentierung von Iris und retinalem Pigmentepithel, makuläre Hypoplasie, Nystagmus, reduzierte Sehschärfe, Schielen und eingeschränktes Binokularesehen charakterisiert [1, 18]. Ferner liegt eine Fehlkreuzung der Sehnerven am Chiasma opticum vor. So projiziert ein Teil der temporalen Netzhaut nicht wie gewöhnlich zur gleichseitigen Hemisphäre, sondern kreuzt abnormal zur gegenüberliegenden Hemisphäre

[2, 10, 13, 21, 22]. Folglich ist bei Albinismus-Patienten auf einer Hemisphäre nicht nur das gegenüberliegende, sondern auch ein Teil des gleichseitigen Gesichtsfelds repräsentiert. Diese ungewöhnliche Situation eröffnet nicht nur einen Ansatz zur Detektion von Albinismus, sie macht Albinismus auch zu einem effektiven Modell für das Studium der Selbst- und Reorganisation des menschlichen Sehsystems.

Detektion von Albinismus anhand der Sehnervenfehlkreuzung

VEP-Paradigma zur Detektion von Albinismus

Albinismus kann in einer Vielzahl unterschiedlicher Ausprägungen auftreten und ist nicht immer mit einem Pigmentdefizit von Haut und Haaren assoziiert [1]. Im Einzelfall kann es daher schwierig sein, bei einem Patienten mit Nystagmus und reduzierter Sehschärfe die Diagnose Albinismus zu stellen. Der Nachweis der Sehnervenfehlkreuzung (■ **Abb. 1**) kann insbesondere in diesen Fällen zu einer Klärung beitragen. In den 80er Jahren wurde dazu ein einfaches elektrophysiologisches Verfahren von Apkarian et al. [2] vorgestellt. Es ermöglicht, die überwiegende Projektion der Sehnerven zur jeweils gegenüberliegenden Hemisphäre bei Albinismus nachzuweisen. Bei dieser Methode werden visuell evozierte kortikale Potenziale (VEPs) bei Reizung im zentralen Gesichtsfeld an okzipitollateralen Ableitorten gemessen und so die Beurteilung des Aktivierungsunterschieds der beiden Hemisphären ermöglicht. Der einfachste Weg, diesen interhemisphärischen Aktivierungsunterschied zu bestimmen, ist in ■ **Abb. 2** dargestellt. Dabei dient eine der beiden Elektroden als Ableitelektrode und die zweite Elektrode über der ande-

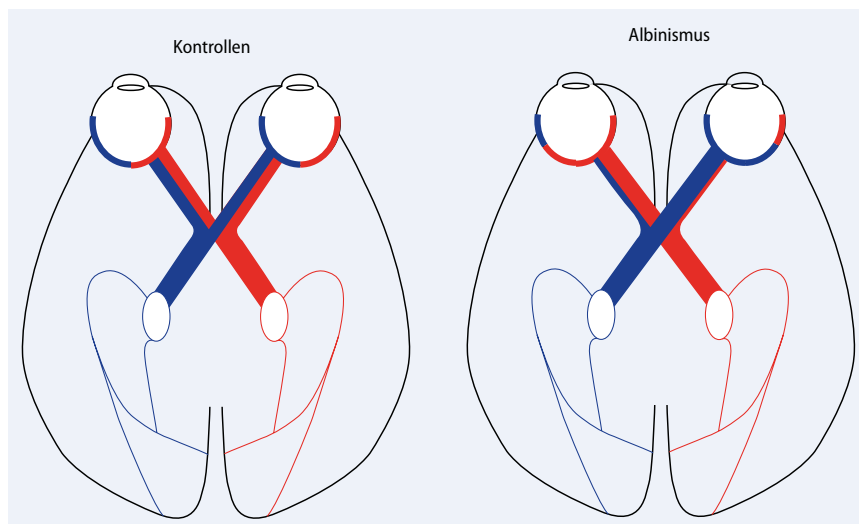


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Projektion der Sehnerven im Normalfall und bei Albinismus

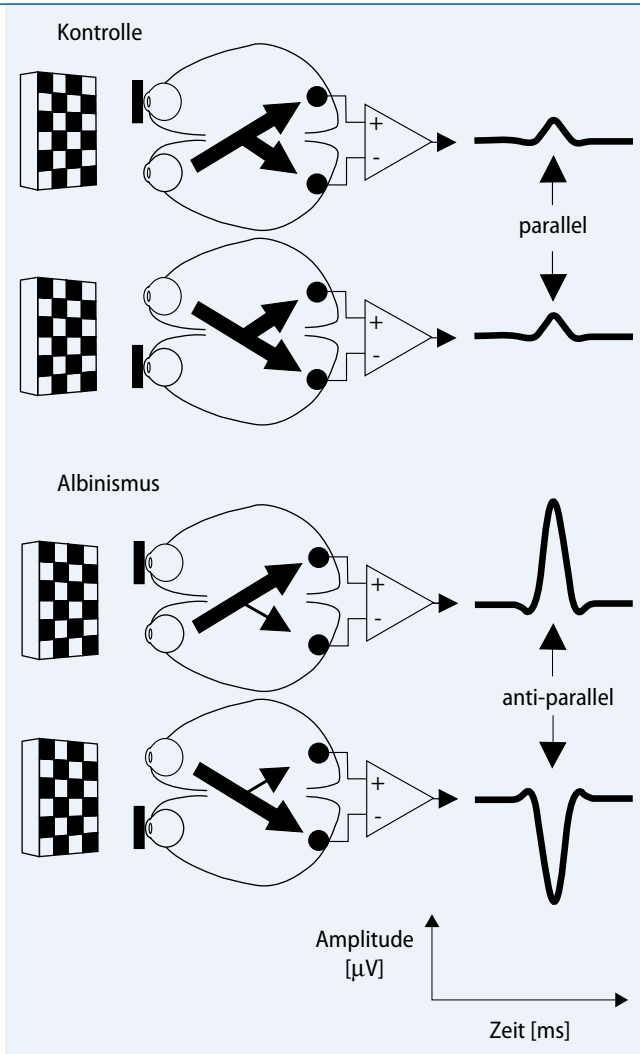


Abb. 2 ◀ Schematische Darstellung des Albinismus-VEP-Paradigmas, das die Detektion der verstärkten kontralateralen Projektion der Sehnerven bei Albinismus-Patienten ermöglicht

ren Hemisphäre als Referenz. Der so gemessene Potenzialunterschied entspricht folglich der Differenz der beiden Eingänge von gegenüberliegenden Hemisphären. Durch den Vergleich dieser interhemisphärischen Aktivierungsdifferenzen, die nach monokularer Reizung des linken bzw. rechten Auges bestimmt wurden, kann nun beurteilt werden, ob eine normale oder eine abnormale Sehnervenprojektion vorliegt. Im Normalfall ist der interhemisphärische Aktivierungsunterschied klein, da ein Auge beide Hemisphären gleich stark aktiviert. Aufgrund einer ungleichen Einfaltung der beiden Hemisphären können gelegentlich auch im Normalfall größere Aktivierungsunterschiede auftreten. Dabei wird jedoch immer dieselbe Hemisphäre stärker aktiviert, unabhängig davon, ob das linke oder das rechte Auge gereizt wurde. Im Gegensatz dazu ist bei Albinismus aufgrund der Fehlprojektion der Sehnerven zu erwarten,

dass bei der Reizung des rechten Auges vornehmlich die linke Hemisphäre und bei Reizung des linken Auges vornehmlich die rechte Hemisphäre aktiviert wird. Es tritt also ein interhemisphärischer Aktivierungsunterschied auf, dessen Polarität davon abhängt, welches Auge gereizt wurde. Entscheidend ist für die Detektion der Sehnervenfehlkreuzung also nicht die Größe des interhemisphärischen Aktivierungsunterschieds, der gemessen wird, sondern die Tatsache, dass die Polarität des Unterschieds bei Menschen ohne Albinismus unabhängig vom gereizten Auge ist, während sie bei Albinismus-Patienten davon abhängt, welches Auge gereizt wurde. Dies ist in **Abb. 2** schematisch skizziert und für Beispieldaten von 8 Kontrollprobanden und 8 Patienten mit Albinismus in **Abb. 3** dargestellt. Diese Daten zeigen, dass der interhemisphärische Aktivierungsunterschied auch im Normalfall unterschiedlich stark ausfallen kann und

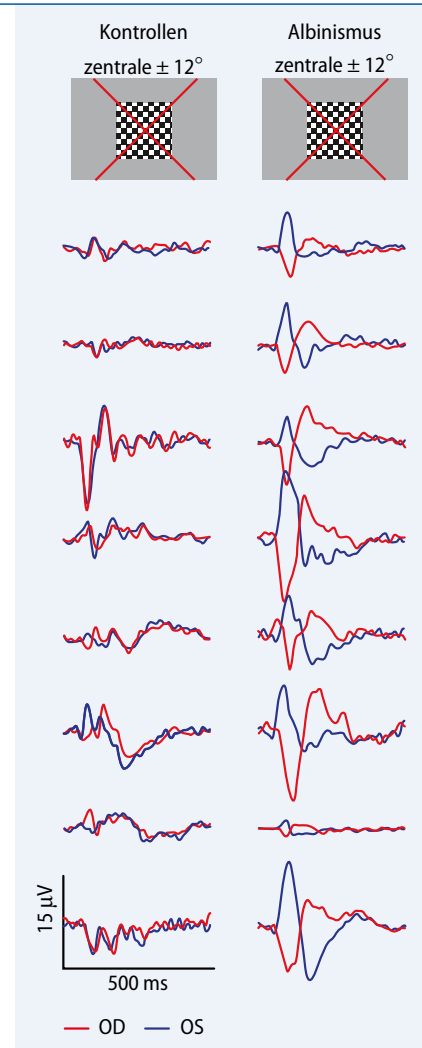


Abb. 3 ▲ Ableitungen mit dem Albinismus-VEP-Paradigma von 8 Kontrollen und 8 Albinismus-Patienten. (Daten aus [14])

daher die Untersuchung nur eines Auges keine sichere Detektion der Fehlkreuzung zulässt. Erst der interokuläre Vergleich bringt Klarheit. So sind bei den Kontrollen die VEP-Kurven der interhemisphärischen Aktivierungsdifferenzen, die für die beiden Augen bestimmt wurden, weitgehend parallel, während sie bei den Albinismus-Patienten mit umgekehrter Polarität, also antiparallel, verlaufen.

Praktische Aspekte des Albinismus-VEP-Paradigmas

Welcher Reiz ist für das Albinismus-VEP-Paradigma geeignet?

Interessanterweise ist der bei anderen Fragestellungen so effiziente Pattern-Reversal-Reiz [6] ungeeignet für die Auslösung von VEPs im Zusammenhang mit dem Al-

Ophthalmologie 2007 · 104:666–673
 DOI 10.1007/s00347-007-1589-7
 © Springer Medizin Verlag 2007

M.B. Hoffmann · L.C. Schmidtborn ·
 A.B. Morland

Abnormale Repräsentationen im visuellen Kortex von Albinismus-Patienten. Hilfsmittel bei der Diagnostik und Modell der kortikalen Selbstorganisation

Zusammenfassung

Ein charakteristisches Kennzeichen von Albinismus-Patienten ist die Fehlprojektion der Sehnerven, die einen abnormalen Eingang der Informationen in den visuellen Kortex bedingt. Im vorliegenden Beitrag wird erläutert, wie durch die Detektion der Fehlprojektion mit visuell evozierten Potenzialen die klinische Diagnose von Albinismus unterstützt werden kann. Darüber hinaus wird verdeutlicht, dass Albinismus aufgrund der Projektionsabnormalität der Sehnerven ein Modell für die Selbstorganisation des menschlichen visuellen Kortex darstellt. Dazu werden aktuelle Ergebnisse vorgestellt, die mit funktionaler Magnetresonanztomographie, visuell evozierten Potenzialen und statischer Gesichtsfelderperimetrie erhoben wurden.

Schlüsselwörter

Albinismus · VEP · fMRT · Visueller Kortex · Plastizität

Abnormal representations in the visual cortex of patients with albinism. Diagnostic aid and model for the investigation of the self-organisation of the visual cortex

Abstract

A characteristic feature of patients with albinism is the misrouting of the optic nerves, which causes the visual cortex to receive an abnormal input. This report details how the detection of misrouting using visual evoked potentials assists the clinical diagnosis of albinism. Further, it shows how the projection abnormality observed in patients with albinism provides a model for investigating the self-organisation of the human visual cortex. This is highlighted by recent findings that were obtained using functional magnetic resonance imaging, visual evoked potentials, and static visual field perimetry.

Keywords

Albinism · VEP · fMRT · Visual cortex · Plasticity

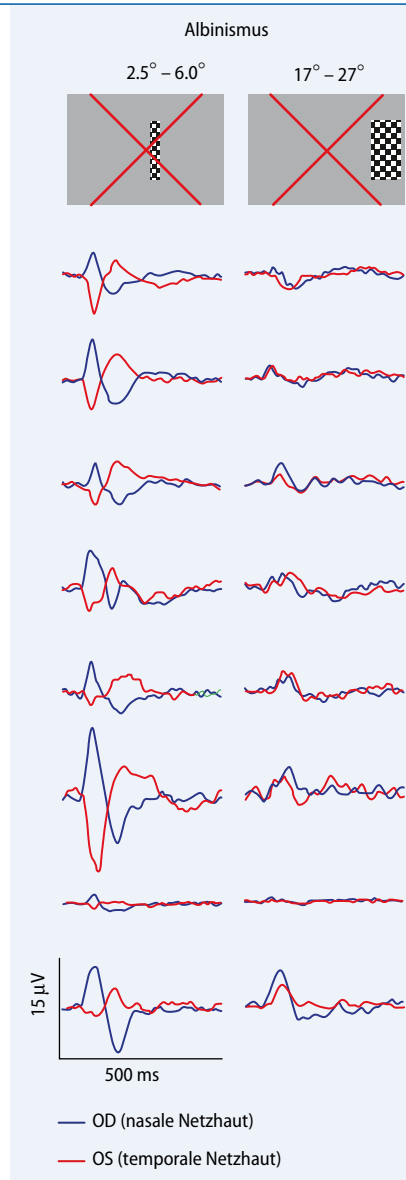


Abb. 4 ▲ Nachweis der Fehlkreuzung bei zentraler, aber nicht bei peripherer Reizung bei den 8 Albinismus-Patienten aus **Abb. 3**. (Verändert nach [14], reproduziert mit Erlaubnis der „Association for Research in Vision and Ophthalmology“, copyright © 2005)

binismus-Paradigma. Zum einen können bei Pattern-Reversal-Reizung paradoxe Lateralisierungseffekte des VEPs auftreten [7], die die Interpretation der interhemisphärischen Aktivierungsunterschiede erschweren. Zum anderen sind die VEPs auf diesen Reiz bei Patienten mit Nystagmus stark reduziert [15, 20]. Die Antwort auf einen Pattern-Onset-Reiz, der aus einem mit einem grauen Hintergrund alternierenden Schachbrettmuster besteht, ist wesentlich robuster. Allerdings muss bei diesem Reiz zur Vermeidung von Helligkeitssprüngen

sichergestellt sein, dass die mittlere Helligkeit des Schachbrettmusters der Helligkeit des grauen Hintergrunds entspricht. Für Pattern-Onset-Reizung haben Apkarian et al. in ihrer grundlegenden Arbeit zum Albinismus-Paradigma bei Erwachsenen eine 100%ige Sensitivität und Spezifität bei der Differenzierung von Patienten mit Albinismus von Normalprobanden belegt [2]. Bei der Anwendung des Albinismus-VEP-Paradigmas auf Kinder unter 6 Jahren hat sich ein anderer Reiz bewährt. Hier ermöglicht Blitzreizung die höchste Trennschärfe [4].

In welchen Fällen lässt ein positives Albinismus-VEP auf Albinismus schließen?

Mit dem oben beschriebenen Ansatz können Patienten mit Albinismus nicht nur von Normalprobanden mit hoher Genauigkeit unterschieden werden, sondern auch von Patienten mit Nystagmus anderer Genese [3]. Mit dem Albinismus-VEP lässt sich die Sehnervenfehlkreuzung also zuverlässig nachweisen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob bei jedem Patienten, bei dem sich Hinweise auf eine Sehnervenfehlkreuzung finden, diese auch tatsächlich ihre Ursache in Albinismus hat. Kürzlich sind eine Reihe von Studien erschienen, die andeuten, dass eine Fehlkreuzung in seltenen Fällen auch mit anderen Krankheitsbildern, beispielsweise mit manchen Ausprägungen der kongenitalen Nachtblindheit, assoziiert sein könnte [26, 27, 28]. Dabei ist jedoch noch unklar, ob es sich in diesen Fällen um eine Assoziation einer leicht gestörten Melaninsynthese mit den jeweiligen Krankheitsbildern handelt oder ob eine Ursache vorliegt, die unabhängig von der Melaninsynthese ist. Arbeiten, die klären, ob es tatsächlich einen von der Melaninsynthese unabhängigen Mechanismus gibt, der zur Fehlkreuzung der Sehnerven führt, dürfen also mit Spannung erwartet werden.

Beurteilung des Vorliegens einer Polaritätsumkehr

Im Einzelfall kann es schwierig sein, zu entscheiden, ob bei den Ergebnissen einer Albinismus-VEP-Untersuchung eine Polaritätsumkehr vorliegt oder nicht. Hierbei hilft die objektive Quantifizierung der Polaritätsumkehr. Dazu eignet

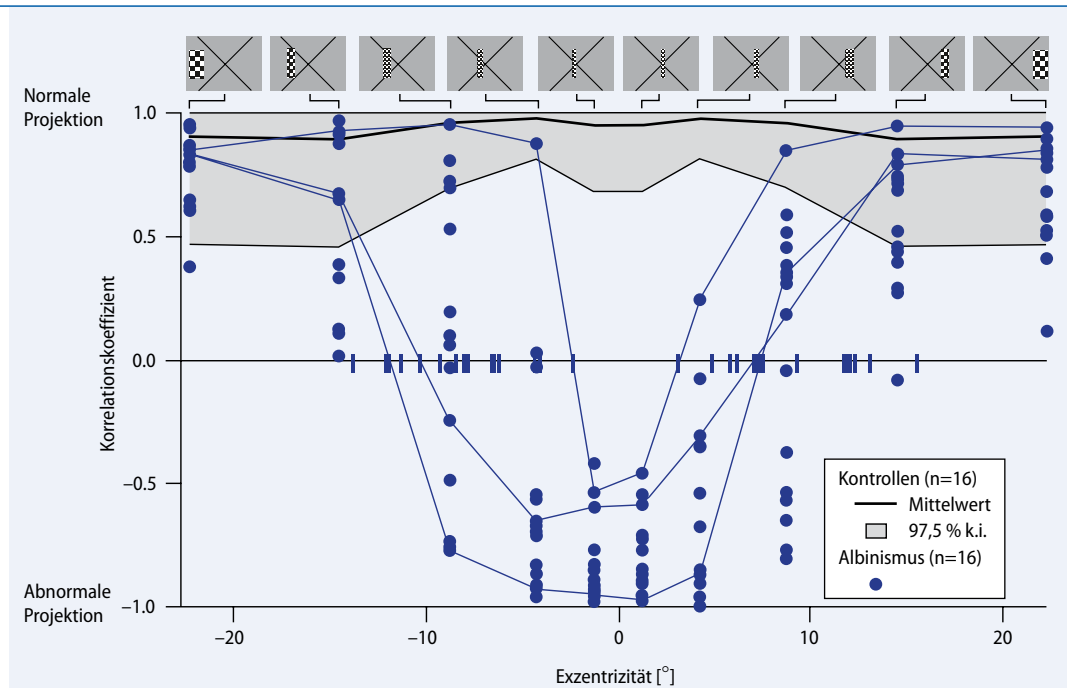


Abb. 5 ▶ Bestimmung des Ausmaßes der Fehlkreuzung bei 16 Albinismus-Patienten. (Daten aus [14])

sich die Berechnung des Korrelationskoeffizienten für die Aktivierungsdifferenzen nach Reizung des rechten und linken Auges. Während die Korrelationskoeffizienten bei gleicher Polarität der Aktivierungsdifferenzen positiv sind, sind sie bei umgekehrter Polarität, also bei Sehnervfehlkreuzung, negativ. Eine Reihe neuerer Arbeiten haben belegt, dass dieses objektive Verfahren eine zuverlässige Unterscheidung normaler und abnormaler VEPs zulässt [14, 19, 24, 26, 28].

Variabilität der Sehnervfehlkreuzung

Tatsächlich ist bei Albinismus-Patienten nicht die gesamte temporale Netzhaut von der Fehlprojektion betroffen [8, 9, 14, 17, 29]. Reizt man nicht, wie bei dem oben beschriebenen Albinismus-VEP-Paradigma üblich, gleichzeitig in beiden Gesichtsfeldhälften, sondern nur in Ausschnitten eines Halbfelds, so erhält man bei Albinismus-Patienten nur für das zentrale Gesichtsfeld die für die Fehlkreuzung typische Polaritätsumkehr der VEP-Kurven der interhemisphärischen Aktivierungsunterschiede beider Augen. In der Peripherie hingegen haben die interhemisphärischen Aktivierungsunterschiede für beide Augen die gleiche Polarität, es liegt dort also kein Hinweis auf eine Fehlkreuzung mehr vor. Dies ist in **Abb. 4** für die 8 Patienten, deren Daten schon

in **Abb. 3** gezeigt wurden, dargestellt. Entsprechend kann man die Netzhaut entlang des horizontalen Meridians mit diesem Verfahren abtasten und so diejenige Exzentrizität bestimmen, jenseits derer die normale Sehnervenprojektion wieder überwiegt. Um das Ausmaß der Sehnervfehlkreuzung zu quantifizieren, kann man z. B. jede Gesichtsfeldhälfte an 5 Stellen zwischen 0° und 27° Exzentrizität nach der Fehlkreuzung abtasten [14]. In **Abb. 5** sind hierzu Ergebnisse von 16 Albinismus-Patienten und 16 alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen dargestellt. Da aufgrund der kleinen Ausdehnung der visuellen Reize (oberste Zeile in **Abb. 5**) die erhaltenen VEPs klein und damit subjektiv schwer beurteilbar sind, wurde zur objektiven Bewertung der Polaritätsumkehr entsprechend dem oben beschriebenen Ansatz der Korrelationskoeffizient der VEP-Differenzen bestimmt. Dabei bedeuten negative Korrelationen Fehlprojektion, positive Korrelationen hingegen normale Projektion der Sehnerven. Für alle Albinismus-Patienten wurde so für zentrale Reizung (2,5°–6,0°) eine Fehlkreuzung und für Reizung in der äußeren Peripherie (17,0°–27,0°) eine normale Sehnervenprojektion nachgewiesen. Für 3 Patienten ist die Abhängigkeit der Korrelationskoeffizienten von der Netzhautexzentrizität durch die Verbindung der jeweiligen Symbole hervorgehoben. Der Nulldurchgang der Funk-

tion, also die Exzentrizität, jenseits derer die normale Projektion wieder überwiegt, ist durch blaue Markierungen für diese 3 und auch für die übrigen Albinismus-Patienten angezeigt. Dabei wird deutlich, dass das Ausmaß der Fehlkreuzung zwischen den Probanden variiert und zwar zwischen 2° und 15°, im Mittel beträgt es 8° [14]. Die Variabilität des Ausmaßes der Fehlkreuzung wurde mit verschiedenen Methoden dokumentiert [9, 14, 17, 21, 29] und scheint in keinem einfachen Zusammenhang zu Sehschärfe oder horizontaler Nystagmusamplitude zu stehen [14]. Ein Zusammenhang mit dem Ausmaß des Pigmentdefizits der Patienten ist jedoch wahrscheinlich [29] und würde auch mit tierexperimentellen Befunden übereinstimmen, die eine Korrelation von Fehlkreuzungsausmaß und Pigmentdefizit belegt haben [5].

Einfluss der Sehnervfehlkreuzung auf die Organisation des visuellen Kortex

Organisation des visuellen Kortex

Der visuelle Kortex ist durch ein hohes Maß an Organisation und Ordnung geprägt. So ist im primären visuellen Kortex jeder Hemisphäre die Information des jeweils gegenüberliegenden Gesichtsfelds in Form einer retinotopen Karte organisiert. Benachbarte Stellen auf der Netz-

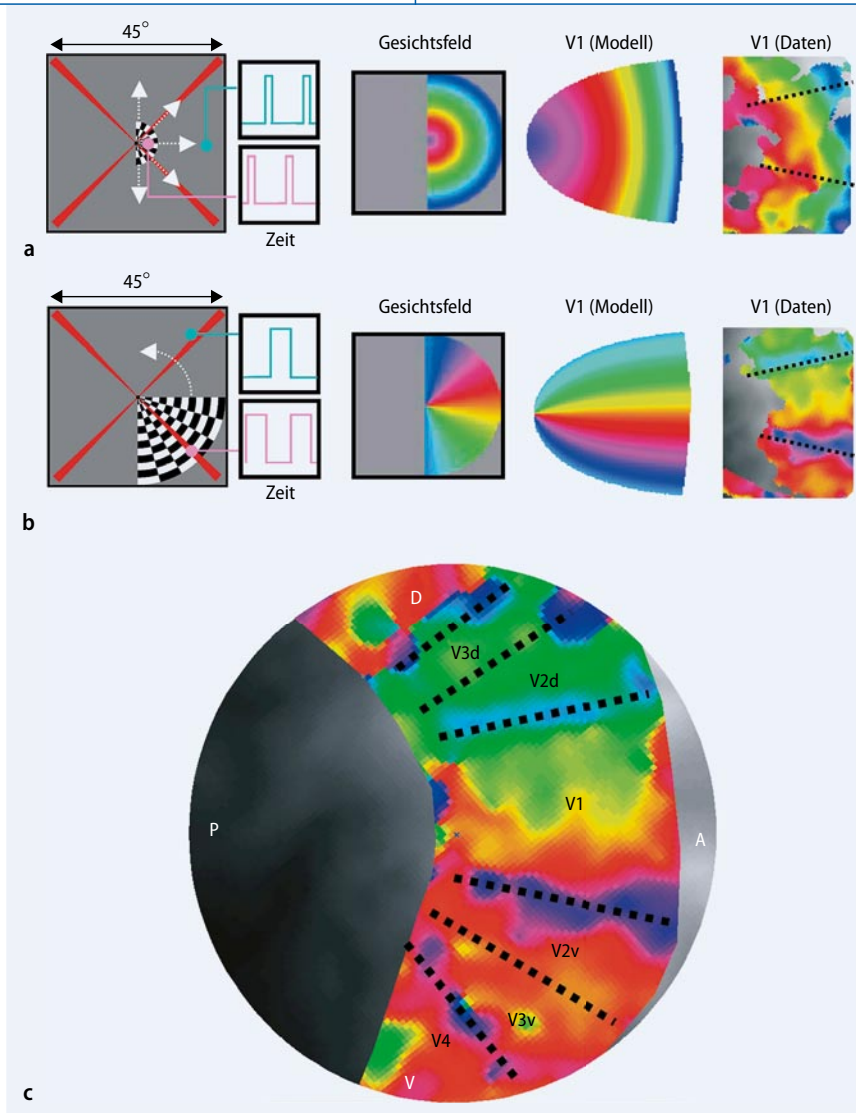


Abb. 6 ▲ fMRT-basierte Kartierung der Repräsentation der Exzentrizitäten (a) und der polaren Winkel (b) im menschlichen visuellen Kortex. c Anhand der Repräsentation der vertikalen und horizontalen Gesichtsfeldmeridiane im visuellen Kortex können die visuellen Areale benannt werden

haut sind also auf benachbarten Stellen im visuellen Kortex repräsentiert. Dabei nimmt die Repräsentation zentraler Netzhautbereiche eine größere kortikale Oberfläche ein als die Repräsentation peripherer Abschnitte. Folglich ist die jeweilige Repräsentation im visuellen Kortex verzerrt. Ferner erhält der primäre visuelle Kortex jeder Hemisphäre seinen Eingang mit Informationen der gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte von beiden Augen. Dieser binokulare Eingang ist so organisiert, dass korrespondierende Netzhautstellen beider Augen in enger kortikaler Nachbarschaft, in den sog. okulären Dominanzsäulen, repräsentiert sind. Die retinotopen Repräsentationen der gegenüberliegenden nasalen und der gleichsei-

tigen temporalen Netzhaut sind folglich ineinander verschachtelt. Die Anlage retinotoper Karten ist somit ein typisches Element der Organisation des visuellen Kortex, das durch die hoch geordnete Projektion des Eingangs in die visuellen Areale ermöglicht wird. Die Kenntnis, wie sich diese Karten entwickeln, wenn der visuelle Kortex einen abnormalen Eingang erhält, lässt Rückschlüsse auf Plastizität und Selbstorganisation im visuellen Kortex zu. Konkret stellt sich die Frage, ob das kortikale Potenzial zur Plastizität und Selbstorganisation bei verändertem Eingang die Ausbildung einer effizienten retinotopen Karte in den jeweiligen visuellen Arealen des Gehirns und somit die Nutzung der Informationen dieses abnormalen Ein-

gangs ermöglicht. Dies wurde bisher am Menschen in nur wenigen Fällen detailliert untersucht. Neben seiner klinischen Relevanz bietet der Albinismus aufgrund der hier von Geburt an vorliegenden, umfassenden Fehlprojektion der Sehnerven eine ausgezeichnete Möglichkeit, Prinzipien der kortikalen Selbstorganisation direkt am Menschen zu untersuchen.

Magnetresonanztomographische Untersuchung des visuellen Kortex im Menschen

Ein wichtiges Verfahren, um die Organisation des menschlichen visuellen Kortex zu untersuchen, ist die retinotopie Kartierung mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Sie hat sich als ein Schlüssel zur Identifikation visueller Areale im Menschen bewiesen, das Prinzip ist in **Abb. 6** skizziert [11, 23]. Zunächst wird die kortikale Aktivierung bestimmt. Dabei wandert ein Reiz, ein expandierender Ring für die Kartierung der Exzentrizitäten (**Abb. 6a**, 1. Spalte) und in einem separaten Experiment ein rotierender Keil für die Kartierung der polaren Winkel (**Abb. 6b**, 1. Spalte), in einem zyklischen Design durch das Gesichtsfeld. Verschiedene Gesichtsfeldorte werden so zu unterschiedlichen Zeitpunkten gereizt, wodurch eine Wanderwelle kortikaler Aktivierung entsteht. Die verschiedenen Zeitpunkte der Reizung werden für die Darstellung farblich kodiert (**Abb. 6**, 2. Spalte), sodass eine Falschfarbenkodierung der Reizzeitpunkte entsteht (**Abb. 6**, 3. Spalte). Dieser Falschfarbenkode wird auch auf die Zeitpunkte der durch die visuelle Reizung ausgelösten kortikalen Aktivität angewandt. Dazu wird für die jeweiligen Zeitpunkte das kortikale Antwortsignal aus den mit funktioneller Magnetresonanztomographie erhobenen Daten extrahiert und auf eine zweidimensionale Repräsentation des visuellen Kortex übertragen, die zuvor aus hoch auflösenden anatomischen Scans berechnet wurde [25, 30]. Die resultierende kortikale Falschfarbenkarte ermöglicht die Beurteilung der retinotopen kortikalen Repräsentation des gereizten Gesichtsfelds. Beispiele für die Kartierung der Exzentrizitäten und der polaren Winkel mit dieser Methode sind in **Abb. 6a** bzw. **b**

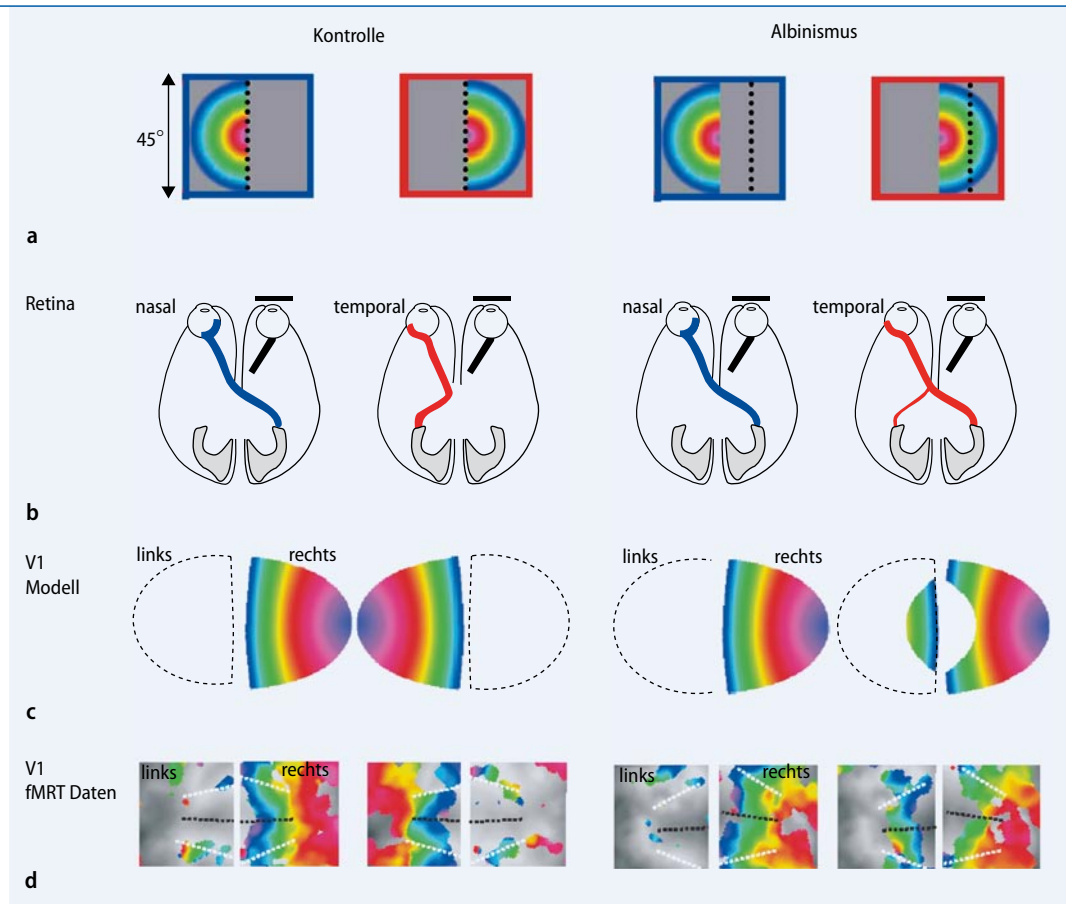


Abb. 7 ▶ Vergleich der kortikalen Repräsentation des Gesichtsfelds nach monokularer Reizung des linken Auges einer Kontrollprobandin und einer Patientin mit Albinismus. (Verändert nach [17], reproduziert mit Erlaubnis der „Society for Neuroscience“, copyright © 2003)

gezeigt (4. Spalte: schematisches Modell, 5. Spalte: Daten). Die gestrichelten Linien deuten die Grenzen des primären visuellen Kortex, Areal V1, an. Dieses und weitere visuelle Areale können anhand der kortikalen Repräsentationen der vertikalen und horizontalen Meridiane des Gesichtsfelds, die durch die Kartierung der polaren Winkel bestimmt werden, identifiziert werden. Die Kartierung der polaren Winkel ist somit der Schlüssel zur Identifikation der frühen retinotopen visuellen Areale beim Menschen. Dies wird in **Abb. 6c** verdeutlicht, in der die anhand der kortikalen Repräsentation der Meridiane identifizierten dorsalen (d) und ventralen (v) Anteile der visuellen Areale V1, V2, V3 und V4 benannt sind.

Organisation des visuellen Kortex bei Albinismus-Patienten

In **Abb. 7** sind die Ergebnisse der fMRT-basierten retinotopen Kartierung der visuellen Kortex einer Kontrolle und einer Albinismus-Patientin einander gegenübergestellt, und zwar für die Daten, die mit der Exzentrizitätskartierung bei

Reizung des linken Auges gemessen wurden [17]. In jeder Hemisphäre der Kontrolle ist okzipital eine geordnete Exzentrizitätskarte des jeweils gegenüberliegenden Gesichtsfelds nachweisbar. Dies spiegelt die Projektion der Ganglienzellen der nasalen Netzhaut zur gegenüberliegenden und der Ganglienzellen der temporalen Netzhaut zur gleichseitigen Hemisphäre wider. Auch bei Albinismus liegen geordnete Exzentrizitätskarten vor. Bei Reizung der nasalen Netzhaut liegt die Karte wie im Normalfall auf der dem repräsentierten Halbfeld gegenüberliegenden Hemisphäre, denn die Axone der nasalen Netzhaut projizieren auch bei Albinismus normal nach kontralateral. Bei Reizung der temporalen Netzhaut werden die Konsequenzen der Sehnervenfehlschneidung deutlich. Ein großer Teil der kortikalen Repräsentation befindet sich abnormerweise auf der gleichen Seite wie der repräsentierte visuelle Reiz. Nur ein kleiner Rest ist dem normalen Projektionschema folgend auf der dem Reiz gegenüberliegenden Hemisphäre repräsentiert. Dabei betrifft in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen elektrophysiolo-

gischen Befunden die Fehlrepräsentation einen Bereich, der in etwa einem vertikalen Streifen im Gesichtsfeldzentrum entspricht, während seitlichere Gesichtsfeldanteile wieder normal repräsentiert sind. Die Grenze zwischen den Gesichtsfeldbereichen, die der gekreuzt bzw. ungekreuzt projizierenden Netzhaut entsprechen, ist in **Abb. 7** in der oberen Zeile durch eine gestrichelte Linie angedeutet. Bei der Albinismus-Patientin ist diese Grenze nach lateral verschoben.

Das in **Abb. 7** gezeigte Beispiel macht zwei wichtige Charakteristika des abnormalen Eingangs in den visuellen Kortex bei Albinismus-Patienten deutlich. Zum einen aktiviert die abnormal projizierende Netzhaut tatsächlich den visuellen Kortex, es kommt also zu keiner erkennbaren Unterdrückung des abnormalen Eingangs. Zum anderen wird der abnormale Eingang als geordnete retinotope Karte organisiert. Die kortikale Repräsentation folgt also offensichtlich auch dann dem herkömmlichen Organisationsmuster der retinotopen Abbildung, wenn die entsprechende visuelle Information eine Hemisphäre erreicht, auf der sie im Nor-

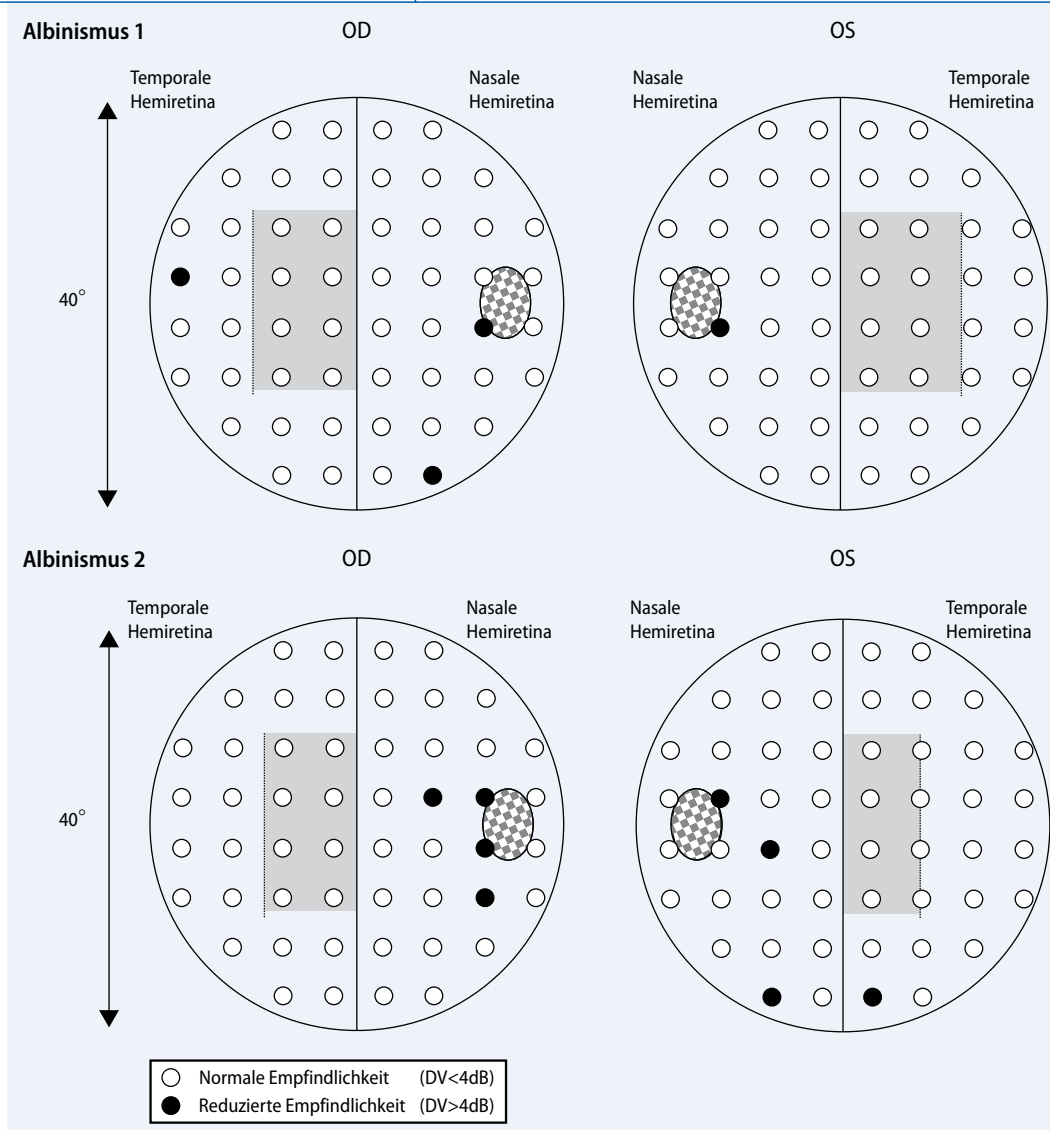


Abb. 8 Ergebnisse der statischen Weiss-auf-Weiss-Perimetrie bei 2 Albinismus-Patienten mit vergleichsweise guter visueller Funktion. (Daten aus [16])

malfall gar nicht repräsentiert wäre. Dies führt dazu, dass im visuellen Kortex einer Hemisphäre zwei geordnete Repräsentationen vorliegen, die eine vom gegenüberliegenden Halbfeld und die andere vom gleichseitigen. Dies ist umso bemerkenswerter, als die normalen und die abnormalen Repräsentationen einander überlagern. Folglich aktivieren Gesichtsfeldpositionen, die spiegelsymmetrisch entlang des zentralen vertikalen Meridians liegen, eng benachbarte kortikale Bereiche im Okzipitallappen. In **Abb. 7 (c, d, rechte Spalten)** ist dies bei Betrachtung des rechten Okzipitallappens der Albinismus-Patientin daran zu erkennen, dass kortikale Bereiche, die durch die temporale und die nasale Netzhaut koaktiviert werden, gleiche Farben haben. Sie repräsentieren also gleiche Exzentrizitäten, allerdings aus gegenüberliegenden Halbfeldern. Es ist

anzunehmen, dass diese Karten, bei Betrachtung mit einer höheren Auflösung wie bei den entsprechenden Tiermodellen segregieren [12], und zwar in einer Form, die die Organisation von Halbfelddominanzsäulen nahelegt. Es ist jedoch schwer, dies für den Menschen, d. h. mit nichtinvasiver Methodik, zu prüfen.

Einfluss der Sehnervenfehlkreuzung auf die Wahrnehmung

Im visuellen Kortex von Albinismus-Patienten liegt aufgrund der Sehnervenfehlprojektion eine Repräsentation des gleichseitigen visuellen Halbfelds in enger Nachbarschaft mit der Repräsentation des gegenüberliegenden Halbfelds vor. Untersuchungen an Tiermodellen für Albinismus zeigten, dass in solchen Fällen die kortikale Aktivität der abnormalen Repräsen-

tation unterdrückt sein kann und kortikal bedingte Gesichtsfeldausfälle für die entsprechende temporale Netzhaut auftreten können. Es ist also nicht selbstverständlich, dass beim Menschen die abnormale Repräsentation zur Wahrnehmung beiträgt. Ob dies der Fall ist, wurde explizit mit statischer Weiss-auf-Weiss-Perimetrie untersucht [16]. Dabei musste allerdings aufgrund der Variabilität des Ausmaßes der Fehlkreuzung zunächst belegt werden, dass tatsächlich der Netzhautbereich getestet wird, der abnormal projiziert. Wie oben beschrieben ist die Bestimmung dieses Bereichs mit Hilfe von VEPs möglich. Entsprechend wurde bei 15 Albinismus-Patienten der Studie, die in den **Abb. 3 bis 5** vorgestellt wurden [14], eine perimetrische Untersuchung durchgeführt. In **Abb. 8** sind die relativen Gesichtsfeldempfindlichkeiten für 2 Albinismus-

Patienten mit vergleichsweise guter Sehschärfe und geringem Nystagmus gezeigt. Die Gesichtsfeldempfindlichkeit unterscheidet sich an den geprüften Positionen nicht von denen altersentsprechender Kontrollprobanden. Besonders bemerkenswert ist, dass sie auch im Bereich des schattiert dargestellten fehlrepräsentierten Gesichtsfelds normal ist. Dass prinzipiell Skotome in diesen Patienten nachgewiesen werden können, wird an den Gesichtsfeldausfällen in der Nähe der Papille (in **Abb. 8** gepunktet dargestellt) deutlich. Bei Albinismus-Patienten mit stärker beeinträchtigter visueller Funktion kann zwar die mittlere Empfindlichkeit insgesamt gegenüber Kontrollprobanden herabgesetzt sein, Hinweise auf ein selektives Wahrnehmungsdefizit im Bereich der fehlrepräsentierten Netzhaut finden sich jedoch nicht. Diese Gesichtsfeldmessungen belegen folglich, dass die fehlprojizierende Netzhaut tatsächlich verhaltensrelevant ist, was mit Befunden einer Reihe von Albinismus-Tiermodellen übereinstimmt.

Ausblick

Die Fehlkreuzung der Sehnerven bei Albinismus stellt den visuellen Kortex vor ein Reorganisationsproblem und macht Albinismus so zu einem effektiven Modell für die Untersuchung der kortikalen Plastizität beim Menschen. Explizit wurde bislang belegt, dass die Projektionsabnormalität der Sehnerven bei Albinismus-Probanden nicht zu selektiven Wahrnehmungsdefiziten bei der statischen Gesichtsfeldperimetrie führt und die fehlgeleitete visuelle Information folglich der visuomotorischen Integration zugänglich ist. Hieraus ergeben sich weitere Schlüsselfragen: Wie gelingt es dem Gehirn, sensorische Konflikte zu lösen, die durch die Fehlrepräsentation des Gesichtsfelds im visuellen Kortex entstehen können? Wie wird die abnormale Repräsentation bei der visuomotorischen Integration mitverarbeitet? Die Bearbeitung dieser Fragen in weiteren Studien verspricht ein vertieftes Verständnis der kortikalen Selbstorganisation im Menschen.

Fazit für die Praxis

Albinismus ist nicht immer mit einem offensichtlichen Pigmentdefizit assoziiert.

So kann es im Einzelfall strittig sein, ob Störungen des Sehens wie beispielsweise Nystagmus, reduzierte Sehschärfe oder Schielen mit Albinismus oder mit anderen Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Die Messung visuell evoked Potentiale stellt einen zuverlässigen Ansatz dar, in diesen Fällen Klarheit zu schaffen, denn sie ermöglicht den Nachweis der Sehnervenfehlkreuzung, die Albinismus begleitet.

Korrespondenzadresse

Dr. M.B. Hoffmann



Sektion für klinische und experimentelle Sinnesphysiologie,
Universitätsaugenklinik
Magdeburg
Leipziger Straße 44,
39120 Magdeburg
michael.hoffmann@med.ov-gu.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Abadi R, Pascal E (1989) The recognition and management of albinism. [Review] [86 refs]. *Ophthalmic Physiol Opt* 9:3–15
2. Apkarian P, Reits D, Spekreijse H et al. (1983) A decisive electrophysiological test for human albinism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55:513–531
3. Apkarian P, Shallo-Hoffmann J (1991) VEP projections in congenital nystagmus; VEP asymmetry in albinism: a comparison study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:2653–2661
4. Apkarian P, Tijssen R (1992) Detection and maturation of VEP albino asymmetry: an overview and a longitudinal study from birth to 54 weeks. *Behav Brain Res* 49:57–67
5. Ault SJ, Leventhal AG, Vitek DJ et al. (1995) Abnormal ipsilateral visual field representation in areas 17 and 18 of hypopigmented cats. *J Comp Neurol* 354:181–192
6. Bach M, Kellner U (2000) Elektrophysiologische Diagnostik in der Ophthalmologie. *Ophthalmologie* 97:898–920
7. Baretz G, Blumhardt L, Halliday AM et al. (1976) A paradox in the lateralisation of the visual evoked response. *Nature* 261:253–255
8. Coleman J, Sydnor CF, Wolbarsht ML et al. (1979) Abnormal visual pathways in human albinos studied with visually evoked potentials. *Exp Neurol* 65:667–679
9. Creel D, Spekreijse H, Reits D (1981) Evoked potentials in albinos: efficacy of pattern stimuli in detecting misrouted optic fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52:595–603
10. Creel D, Witkop CJ Jr, King RA (1974) Asymmetric visually evoked potentials in human albinos: evidence for visual system anomalies. *Invest Ophthalmol* 13:430–440

11. Engel SA, Glover GH, Wandell BA (1997) Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cereb Cortex* 7:181–192
12. Guillery RW, Hickey TL, Kaas JH et al. (1984) Abnormal central visual pathways in the brain of an albino green monkey (*Cercopithecus aethiops*). *J Comp Neurol* 226:165–183
13. Guillery RW, Okoro AN, Witkop CJ Jr (1975) Abnormal visual pathways in the brain of a human albino. *Brain Res* 96:373–377
14. Hoffmann MB, Lorenz B, Morland AB et al. (2005) Misrouting of the optic nerves in albinism: estimation of the extent with visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3892–3898
15. Hoffmann MB, Seufert PS, Bach M (2004) Simulated nystagmus suppresses pattern-reversal but not pattern-onset visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 115:2659–2665
16. Hoffmann MB, Seufert PS, Schmidborn LC (2007) Perceptual relevance of abnormal visual field representations – static visual field perimetry in human albinism. *Br J Ophthalmol* 91:509–513
17. Hoffmann MB, Tolhurst DJ, Moore AT et al. (2003) Organization of the visual cortex in human albinism. *J Neurosci* 23:8921–8930
18. Lorenz B (1997) Albinismus: Aktuelle klinische und molekulargenetische Aspekte einer wichtigen Differentialdiagnose des kongenitalen Nystagmus. *Ophthalmologie* 94:534–544
19. Pott JW, Jansoni NM, Kooijman AC (2003) Chiasmal coefficient of flash and pattern visual evoked potentials for detection of chiasmal misrouting in albinism. *Doc Ophthalmol* 106:137–143
20. Saunders KJ, Brown G, McCulloch DL (1998) Pattern-onset visual evoked potentials: more useful than reversal for patients with nystagmus. *Doc Ophthalmol* 94:265–274
21. Schmitz B, Kasmann-Kellner B, Schafer T et al. (2004) Monocular visual activation patterns in albinism as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 23:40–52
22. Schmitz B, Schaefer T, Krick CM et al. (2003) Configuration of the optic chiasm in humans with albinism as revealed by magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:16–21
23. Sereno MI, Dale AM, Reppas JB et al. (1995) Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging [see comment]. *Comment in Science*, 1995 May 12; 268(5212):803–8044; PMID:7754365. *Science* 268:889–893
24. Soong F, Levin AV, Westall CA (2000) Comparison of techniques for detecting visually evoked potential asymmetry in albinism. *J Aapos* 4:302–310
25. Teo PC, Sapiro G, Wandell BA (1997) Creating connected representations of cortical gray matter for functional MRI visualization. *IEEE Trans Med Imaging* 16:852–863
26. Tremblay F, De Becker I, Cheung C et al. (1996) Visual evoked potentials with crossed asymmetry in incomplete congenital stationary night blindness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:1783–1792
27. Ung T, Allen LE, Moore AT et al. (2005) Is optic nerve fibre mis-routing a feature of congenital stationary night blindness? *Doc Ophthalmol* 111:169–178
28. van Genderen MM, Riemsdijk FC, Schuij J et al. (2006) Chiasmal misrouting and foveal hypoplasia without albinism. *Br J Ophthalmol* 90:1098–1102
29. von dem Hagen EA, Houston GC, Hoffmann MB et al. (2007) Pigmentation predicts the shift in the line of decussation in humans with albinism. *Eur J Neurosci* 25:503–511
30. Wandell BA, Chial S, Backus BT (2000) Visualization and measurement of the cortical surface. *J Cogn Neurosci* 12:739–752