

Retinotopie Kartierung des menschlichen visuellen Kortex mit funktioneller Magnetresonanztomografie – Grundlagen, aktuelle Entwicklungen und Perspektiven für die Ophthalmologie

Retinotopic Mapping of the Human Visual Cortex with Functional Magnetic Resonance Imaging – Basic Principles, Current Developments and Ophthalmological Perspectives

Autoren

M. B. Hoffmann, F. Kaule, R. Grzeschik, W. Behrens-Baumann, B. Wolynski

Institut

Klinik für Augenheilkunde, Universität Magdeburg

Schlüsselwörter

- fMRT
- visueller Kortex
- Plastizität
- Retinotopie
- Magnetfeldstärke

Key words

- fMRI
- visual cortex
- plasticity
- retinotopy
- magnetic field strength

eingereicht 28.4.2010

akzeptiert 15.7.2010

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245625>

Online-Publikation: 25.8.2010
Klin Monatsbl Augenheilkd
2011; 228: 613–620 © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

PD Dr. Michael B. Hoffmann

Klinik für Augenheilkunde,
Universität Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel.: ++49/3 91/6 71 35 85
Fax: ++49/3 91/6 71 35 70
michael.hoffmann@med.ovgu.
de

Zusammenfassung

Seit ihrer ursprünglichen Entwicklung Mitte der 90er-Jahre leistet die auf funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) basierte retinotopie Kartierung des visuellen Kortex einen fundamentalen Beitrag zum Verständnis des menschlichen Sehsystems. Multiple kortikale Repräsentationen des Gesichtsfeldes wurden nachgewiesen und so zahlreiche visuelle Areale identifiziert. Die Organisation einzelner Areale wurde im Detail beschrieben und Einflüsse pathophysiologischer Prozesse im Sehsystem auf die kortikale Organisation aufgedeckt. Diesen Ergebnissen liegen Untersuchungen mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla oder weniger zugrunde. Ein Feldstärkenvergleich von 3 und 7 Tesla ergab, dass die retinotopie Kartierung von einer Magnetfeldstärke von 7 Tesla profitiert und insbesondere Detailkartierungen mit einer hohen räumlichen Auflösung ermöglicht. Im Bereich der Ophthalmologie ist die Anwendung der fMRT-basierten retinotopie Kartierung insbesondere zur Untersuchung von Grundlagenfragestellungen zur Plastizität des menschlichen visuellen Kortex vielversprechend. Dies unterstreichen bisherige Studien an Patienten mit makulärer Fehlfunktion oder abnormalen Sehnervenprojektionen.

Retinotopie Organisation des visuellen Kortex

Über eine Million retinale Ganglienzellen pro Auge projizieren zum Corpus geniculatum laterale. Von dort projizieren wiederum Neuronen zur Area striata, dem primären visuellen Kortex. Dieser retinogeniculosträren Projektion liegt eine strenge Systematik zugrunde, die prägend für die kortikale Organisation ist. Als Ergebnis ist im primären visuellen Kortex jeder Hemisphäre die Information des jeweils gegen-

Abstract

Since its initial introduction in the mid-1990s, retinotopic mapping of the human visual cortex, based on functional magnetic resonance imaging (fMRI), has contributed greatly to our understanding of the human visual system. Multiple cortical visual field representations have been demonstrated and thus numerous visual areas identified. The organisation of specific areas has been detailed and the impact of pathophysiologies of the visual system on the cortical organisation uncovered. These results are based on investigations at a magnetic field strength of 3 Tesla or less. In a field-strength comparison between 3 and 7 Tesla, it was demonstrated that retinotopic mapping benefits from a magnetic field strength of 7 Tesla. Specifically, the visual areas can be mapped with high spatial resolution for a detailed analysis of the visual field maps. Applications of fMRI-based retinotopic mapping in ophthalmological research hold promise to further our understanding of plasticity in the human visual cortex. This is highlighted by pioneering studies in patients with macular dysfunction or misrouted optic nerves.

überliegenden Gesichtsfeldes repräsentiert, und zwar in Form einer retinotopie Karte [1]. Das heißt, benachbarte Orte auf der Netzhaut sind auch auf benachbarten Stellen im visuellen Kortex repräsentiert. In **Abb. 1** ist dies schematisch für eine zweidimensionale Karte des primären visuellen Kortex dargestellt. Einerseits ist dort zu erkennen, wie gleiche Exzentrizitäten im Gesichtsfeld auch im primären visuellen Kortex an benachbarten Stellen repräsentiert sind, sodass eine Exzentrizitätskarte entsteht. Andererseits ist zu erkennen, dass Orte auf

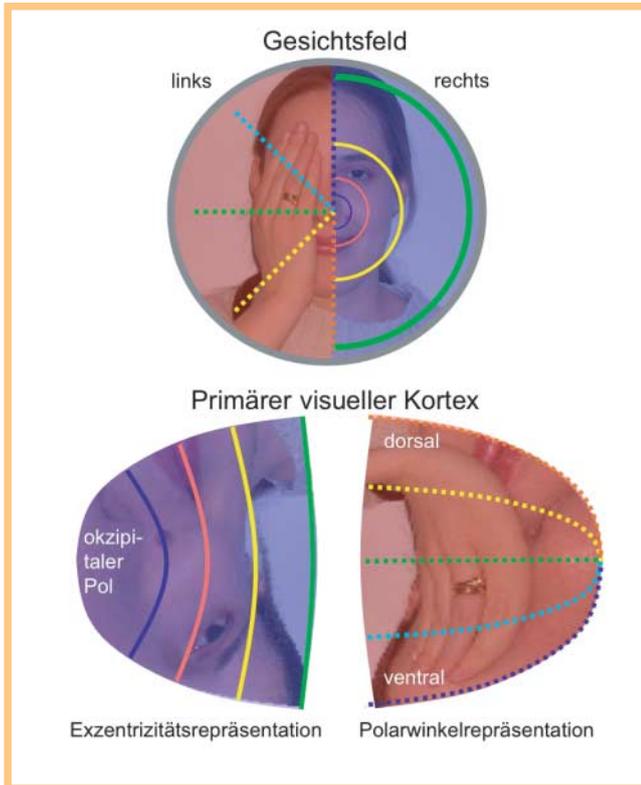


Abb. 1 Schematische Darstellung der retinotopen Repräsentation auf einer zweidimensionalen Karte des primären visuellen Kortex (V1). Die Halbfelder sind auf der jeweils gegenüberliegenden Hemisphäre repräsentiert. Die Isoexzentrizitätslinien sind in der rechten Gesichtsfeldhälfte zur Verdeutlichung der kortikalen Exzentrizitätskarte in V1 der linken Hemisphäre eingezeichnet. Die Isopolarwinkelkonturen sind in der linken Gesichtsfeldhälfte zur Verdeutlichung der kortikalen Polarwinkelkarte in V1 der rechten Hemisphäre eingezeichnet. Die foveale Repräsentation ist am okzipitalen Pol repräsentiert, der obere vertikale Meridian ventral und der untere vertikale Meridian dorsal.

dem gleichen Meridian im Gesichtsfeld, im Allgemeinen als Orte mit gleichen polaren Winkeln bezeichnet, auch im primären visuellen Kortex an benachbarten Stellen repräsentiert sind, sodass eine Polarwinkelkarte entsteht. Die aus dem Beispielbild in **Abb. 1** resultierende kortikale Repräsentation unterstreicht darüber hinaus, dass beide Karten zusammengekommen die Zuordnung eines bestimmten kortikalen Ortes zu einem spezifischen Gesichtsfeldort ermöglichen, denn jeder einzelne Bildpunkt ist an einer bestimmten Stelle der kortikalen Karte repräsentiert. Das Ergebnis ist also eine neuronale Repräsentation in Form einer Abbildung des jeweils gegenüberliegenden Halbfeldes. Diese Gesichtsfeldrepräsentation im primären visuellen Kortex steht auf dem Kopf, das heißt dorsale Anteile der Karte entsprechen dem unteren und ventrale Anteile dem oberen Halbfeld. Ferner ist die Karte durch eine Überrepräsentation des zentralen Gesichtsfeldes verzerrt, der so genannten fovealen Vergrößerung. Bemerkenswerterweise ist die retinotopie Repräsentation der visuellen Information nicht nur für den primären visuellen Kortex typisch, sondern auch in höheren visuellen Arealen ein prägendes Element [2]. Die Darstellung dieser Karten stellt nicht nur die Identifikation und Detailanalyse einer Vielzahl visueller Areale in Aussicht, sondern auch die Untersuchung von Fragestellungen zur Plastizität der kortikalen Karten bei angeborenen und erworbenen Sehbahnabnormalitäten [3].

Retinotopie Kartierung des primären visuellen Kortex mit fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) ermöglicht aufgrund der neurovaskulären Kopplung die Lokalisierung neuronaler Aktivität [4]. Dabei wird ausgenutzt, dass neuronale Aktivität die lokale Durchblutung des aktiven Gewebes beeinflusst und zur so genannten hämodynamischen Antwort führt. Die dadurch bedingte Veränderung der Oxy- und Desoxyhämoglobinkonzentrationen beeinflusst wiederum das kernspintomografische Signal, das dadurch zu einem indirekten Maß neuronaler Aktivität wird. Solche Aktivitätsmessungen wurden Mitte der neunziger Jahre mit einem experimentellen Ansatz kombiniert, der es erlaubt, in vivo im menschlichen Kortex retinotopie Karten darzustellen [5–8]. Dieses Verfahren, die fMRT-basierte retinotopie Kartierung des visuellen Kortex, hat sich als ein Schlüssel zur Identifikation visueller Areale im Menschen erwiesen und ist somit zu einem wesentlichen Werkzeug zur Untersuchung des menschlichen visuellen Kortex geworden. In separaten Messungen werden dabei zum einen die Exzentrizitäten und zum anderen die polaren Winkel kartiert. Zugrunde liegendes Prinzip ist, dass ein Reiz, der durch das Gesichtsfeld wandert, zu einer Wanderwelle von Aktivität im visuellen Kortex führt. So reizt er zu einem Zeitpunkt einen bestimmten Gesichtsfeldort und aktiviert seine kortikale Repräsentation und reizt zu einem anderen Zeitpunkt einen anderen Ort und aktiviert dessen kortikale Repräsentation. Dies ist in **Abb. 2** anhand der Exzentrizitätskartierung des primären visuellen Kortex veranschaulicht. Kontrastinvertierende Ringe, die innerhalb von beispielsweise 36 s vom Zentrum in die Peripherie wandern, aktivieren zunächst die foveale Repräsentation am posterioren Pol des Okzipitallappens und später peripherere Repräsentationen weiter anterior, insbesondere entlang des Sulcus calcarinus. Die polaren Winkel werden analog kartiert und zwar mit kontrastinvertierenden Keilen, die innerhalb von beispielsweise 36 s um den Fixationspunkt rotieren, und so nacheinander die kortikalen Repräsentationen der verschiedenen polaren Winkel aktivieren.

Zur Visualisierung der Ergebnisse der retinotopie Kartierung werden üblicherweise Falschfarbendarstellungen auf eine Oberflächenrekonstruktion des Kortex projiziert. Dabei werden die verschiedenen Zeitpunkte der Reizung farblich kodiert. Dieser Falschfarbencode wird auch auf die Zeitpunkte angewendet, zu denen die kortikale Aktivität durch die visuelle Reizung ausgelöst wurde. Dabei wird berücksichtigt, dass die hämodynamische Antwort gegenüber dem auslösenden Reiz um etwa 5 Sekunden verzögert ist. So ist die Falschfarbendarstellung durch die jeweiligen Zeitpunkte der visuellen Reizung determiniert. Die resultierende Falschfarbendarstellung der kortikalen Aktivität ermöglicht die Beurteilung der retinotopie kortikalen Repräsentation des gereizten Gesichtsfeldes. Beispiele für diese Kartierung sind in **Abb. 3** gezeigt. In **Abb. 3a, b** und **c** ist die Projektion der Polarwinkelkarte eines Probanden auf drei verschiedene Typen von Oberflächenrekonstruktionen des Kortex gezeigt. Die Darstellung der nativen Oberfläche (**3a**) ermöglicht die Beurteilung der tatsächlichen Aktivitätsverteilung, die der „aufgeblasenen“ Oberfläche (**3b**) erlaubt zusätzlich die Beurteilung der Aktivitätsmuster in den Sulci. Die zweidimensionale Repräsentation der Oberfläche, die so genannte „flat-map“ (**3c**), erlaubt eine Detailanalyse der Aktivitätsmuster zur Identifikation der Arealgrenzen. Insbesondere aus **Abb. 3c** geht hervor, dass eine komplette auf dem Kopf stehende Repräsentation des

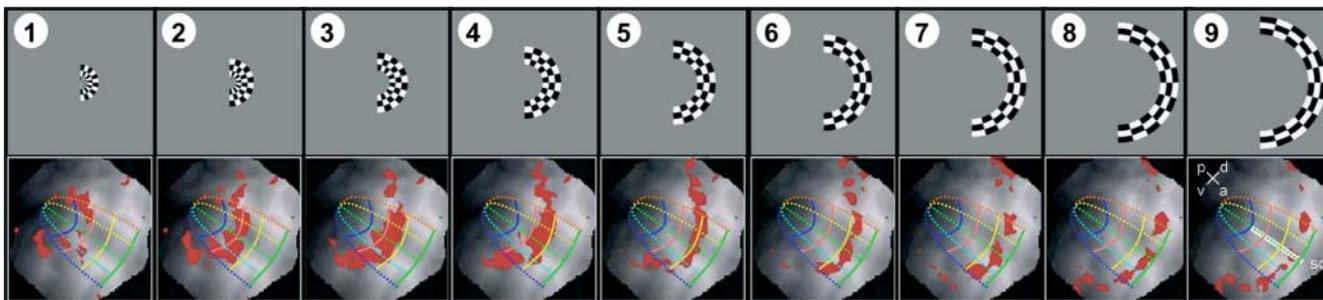


Abb. 2 Illustration der Exzentrizitätskartierung in einem Einzelprobanden. Verschiedene Reizphasen eines expandierenden Ringes (kontrastinvertierend mit 6 Hz) im rechten visuellen Halbfeld (obere Zeile) und die korrespondierende signifikante kortikale Aktivität in einer zweidimensionalen Karte des linken Okzipitallappens, die die frühen visuellen Areale beinhaltet (untere Zeile; anatomische Orientierungen: d – dorsal; v – ventral; p – posterior; a – anterior; sc – Fundus des Sulcus calcarinus (weiß unterlegt)). V1

ist durch das in **Abb. 1** benutzte Schema der Isoexzentrizitäts- und Polarwinkelrepräsentationen hervorgehoben. Posteriore Anteile werden bei fovealer Stimulation aktiviert, anteriore bei peripherer Stimulation. Das Reizdesign ist zyklisch, ein Zyklus dauert 36 s, für obige Darstellung der kortikalen Aktivität wurden fMRT-Daten aus 6 Zyklen ausgewertet. Die Daten sind bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T mit $1,8 \times 1,8 \times 4,0 \text{ mm}^3$ Auflösung gemessen.

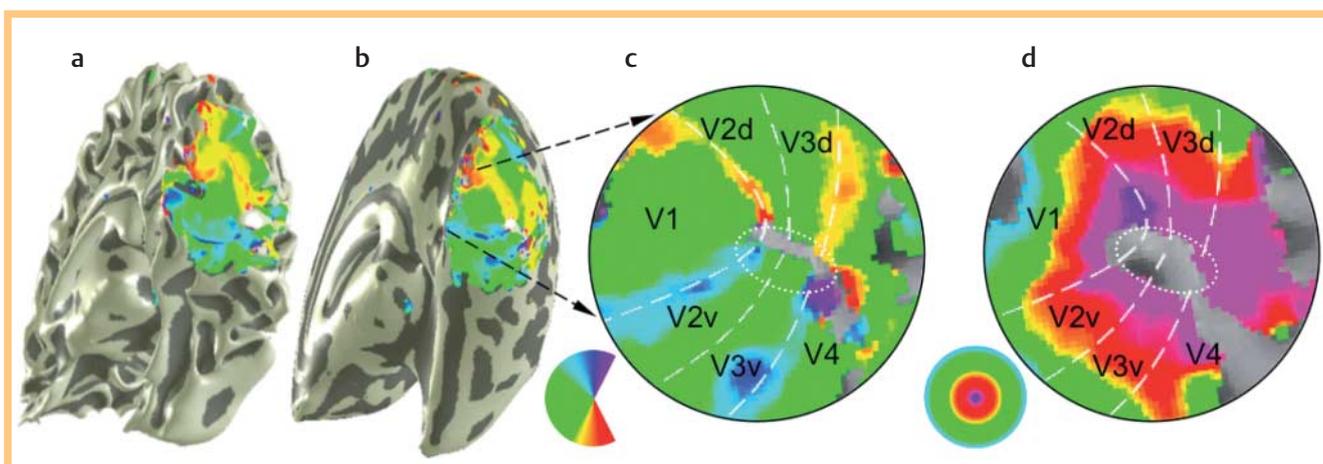


Abb. 3 Polarwinkel- und Exzentrizitätskarten eines Einzelprobanden auf der Oberflächenrekonstruktion der rechten Hemisphäre. **A–C** Polarwinkelkarte gemäß Farbschlüssel auf drei Darstellungsformen des Kortex der rechten Hemisphäre projiziert: **(A)** Nativ und **(B)** aufgeblasen („inflated brain“; Ansichten von medial posterior; die Sulci sind jeweils dunkel, die Gyri hell gefärbt; das Kleinhirn ist jeweils nicht dargestellt, sodass der direkte Blick auf den Temporallappen möglich ist) und **(C)** zweidimensional („flat-map“; auf okzipitalen Pol beschränkt). Auf der flat-map sind die Repräsentationen des oberen (blau) und unteren vertikalen (orange) sowie des horizontalen Meridians des gegenüberliegenden Halbfeldes (grün) zu erkennen. Diese Meridianrepräsentationen ermöglichen die Identifizierung

der Grenzen der frühen visuellen Areale (weiße gestrichelte Linien; V1 bis V4; ‚d‘ – dorsal, ‚v‘ – ventral). **D** Exzentrizitätskarte gemäß Farbschlüssel als flat-map. Im fovealen Zusammenfluss („foveal confluence“, gepunktete Ellipse) sind die Aktivierungen schwächer ausgeprägt. Für diese Darstellungen wurde eine strenge Signifikanzschwelle von $p < 0,00001$ gewählt, um nur besonders stark ausgeprägte Aktivierungen zu zeigen. Schwächere, aber signifikante Aktivierungen treten in weiteren kortikalen Bereichen auf und ermöglichen die Identifizierung zahlreicher Areale im Okzipital-, Parietal- und Temporallappen (**Abb. 4**). Die Daten sind bei einer Magnetfeldstärke von 7 T mit $2,0^3 \text{ mm}^3$ Auflösung gemessen.

gegenüberliegenden Halbfeldes im primären visuellen Kortex, V1, vorliegt. Die kortikale Repräsentation des oberen und unteren vertikalen Gesichtsfeldmeridians bildet die Grenze zum zweiten visuellen Areal, V2, ventral beziehungsweise dorsal. Sowohl für V2 wie auch für V3 liegen jeweils Repräsentationen des oberen und unteren gegenüberliegenden Halbfeldes separat in ventralen beziehungsweise dorsalen Anteilen (V2v/V3v und V2d/V3d) vor. Die Repräsentation des horizontalen Gesichtsfeldmeridians bildet die Grenze von V2 und V3. V4 schließt sich an den ventralen Anteil von V3 an die Repräsentation des oberen vertikalen Meridians an. Für V4 liegt wieder eine komplette Repräsentation des gegenüberliegenden Gesichtsfeldes vor. In **Abb. 3 d** ist das Ergebnis einer Exzentrizitätskartierung anhand der zweidimensionalen Repräsentation des okzipitalen Pols gezeigt, um die Organisation einer geordneten Exzentrizi-

tätskarte zu verdeutlichen. Die frühen visuellen Areale scheinen am okzipitalen Pol an der Repräsentation der Fovea zusammenzufließen, sodass diese Stelle auch als „foveal confluence“ (fovealer Zusammenfluss) bezeichnet wird [2].

Aus obiger Detailbetrachtung der Aktivitätsmuster bei der Polarwinkelkartierung des okzipitalen Pols wird deutlich, dass diese Kartierung einen Schlüssel zur Identifikation retinotop organisierter visueller Areale beim Menschen darstellt. Kartierungen in Frontal-, Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen belegen bislang über 20 retinotop organisierte Areale im menschlichen Kortex [2, 9]. Das Ergebnis der Analyse der Aktivitätsmuster im okzipitotemporo-parietalen Kortex eines Einzelprobanden ist in **Abb. 4** dargestellt. Hier sind allein aufgrund der Identifikation separater retinotoper Karten 19 verschiedene Areale bestimmt.

Aktuelle Entwicklungen

Die retinotop Kartierung im Menschen hat die In-vivo-Identifikation von über 20 retinotop organisierten kortikalen Arealen ermöglicht und wesentlich zur Entschlüsselung der funktionellen Spezialisierung und Organisation des visuellen Kortex beigetragen. Wie kann dieser bislang erfolgreiche Ansatz verbessert werden, um weitere Einblicke in die Organisation des Sehsystems zu ermöglichen? Fortschritte sind prinzipiell auf drei Ebenen möglich, nämlich bezüglich der

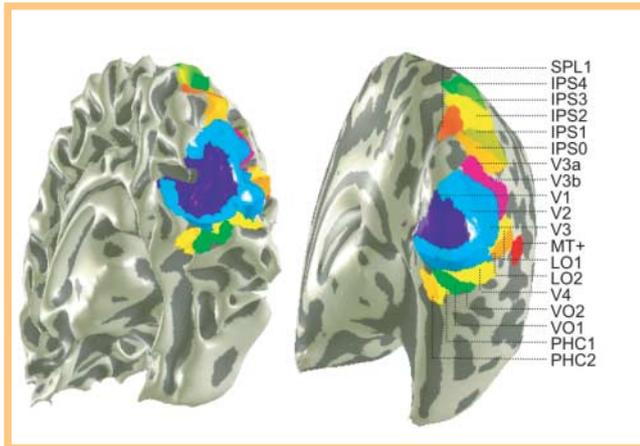


Abb. 4 Retinotop organisierte visuelle Areale projiziert auf die native (links) und auf die aufgeblasene (rechts) Oberflächenrekonstruktion der rechten Hemisphäre des Einzelprobanden aus **Abb. 3** (Ansichten von medial posterior; die Sulci sind dunkel, die Gyri hell dargestellt). Jede der multiplen retinotopen Repräsentationen des linken Halbfeldes ist farblich hervorgehoben. 19 Areale sind identifiziert: SPL1: Areal 1 im superioren Parietallappen; IPS0 – 4: Areale 0 bis 4 im intraparietalen Sulcus; V1 – 4: frühe visuelle Areale im Okzipitallappen; MT + : menschlicher mediotemporaler Komplex; LO 1 – 2: Areale im lateralen Okzipitallappen; VO 1 – 2: Areale im ventralen Okzipitallappen; PHC1 – 2: Areale im parahippocampalen Kortex.

verwendeten visuellen Reize [9], der Analyseverfahren [10] und der Hardware für die kernspintomografischen Messungen [11]. Der Standardreiz zur Kartierung des visuellen Kortex sind kontrastinvertierende Muster, häufig bei passiver Betrachtung des Reizes. Es ist zu erwarten, dass die Aktivierung und Kartierung von Arealen mit spezifischen Verarbeitungsleistungen mit angepassten Reizen und reizbezogenen Aufgaben, die die Probanden während der Messung zu lösen haben, optimiert werden kann. Dies unterstreichen insbesondere Kartierungen im intraparietalen und auch im präfrontalen Kortex [9]. Hierbei werden Aufgaben bei der Kartierung der Areale benutzt, die unter anderem Mechanismen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeitssteuerung aktivieren [12–16]. Kartierungen höherer Areale sind ferner insbesondere durch die Größe der rezeptiven Felder ihrer Neurone erschwert. Neurone mit großen rezeptiven Feldern werden in ihrer Antwort kaum durch einen Reiz moduliert, der durch das Gesichtsfeld wandert. Dies kann in angepassten Reiz- und Analyseansätzen berücksichtigt werden, was eine verbesserte Kartierung dieser Areale in Aussicht stellt [10]. Auf dem lebhaften Feld der Entwicklung kernspintomografischer Hardware werden verschiedene Optimierungsstrategien verfolgt. Eine Möglichkeit, das Verhältnis von Signal zu Rauschen zu erhöhen und somit die Messergebnisse zu verbessern, ist die Durchführung der Messungen bei höheren Magnetfeldstärken. Je höher die Magnetfeldstärke, desto größer ist die Anzahl der Wasserstoffprotonen, die zu dem Kernspinsignal beitragen, und desto höher ist folglich auch das Verhältnis von Signal zu Rauschen. Während die retinotop Kartierung des menschlichen visuellen Kortex bei 1,5-T-Magnetfeldstärke (Tesla) beeindruckende Ergebnisse ermöglicht [6–8], ist der derzeitige Standard für retinotop Kartierungen 3 T. Neue Tomografen von 7 T-Magnetfeldstärke stellen weitere Verbesserungen in Aussicht. Der Feldstärkenvergleich von 3 und 7 T [11] verdeutlicht, dass 7 T insbesondere bei hohen Auflösungen von Vorteil ist, beispielsweise bei Voxelgrößen von $1,1 \text{ mm}^3$ (**Abb. 5**). Insbesondere die Detailanalyse visueller Areale oder die Untersuchung der fovealen

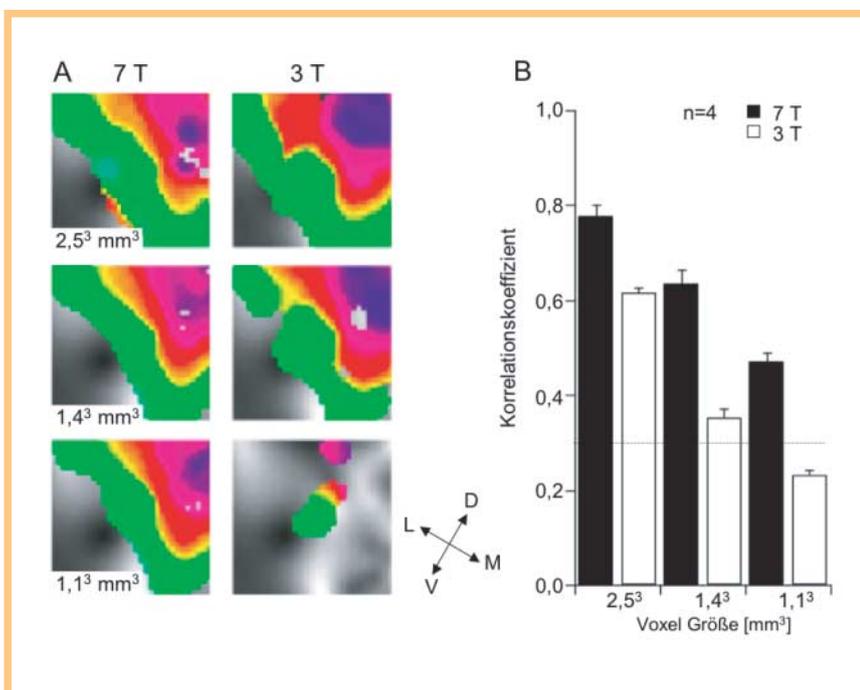


Abb. 5 Feldstärkenvergleich zur retinotopen Kartierung. **A** Exzentrizitätskarten eines Ausschnitts von V1 bei 7 und 3 T-Magnetfeldstärke für einen Einzelprobanden basierend auf funktionellen MRT-Messungen bei drei räumlichen Auflösungen $2,5^3$, $1,4^3$ und $1,1^3 \text{ mm}^3$ (Korrelationsschwelle = 0,3, entspricht $p < 0,005$; flat-map Darstellung). Insbesondere bei der feinsten Auflösung ($1,1^3 \text{ mm}^3$) erreichen wesentlich kleinere Bereiche bei 3 T als bei 7 T die Signifikanzschwelle. **B** Abhängigkeit der mittleren Korrelation von Feldstärke und räumlicher Auflösung in V1 für eine Messdauer von jeweils 252 Sekunden (Mittelwerte + SEM bei Polarwinkel- und Exzentrizitätskartierung beider Hemisphären von 4 Probanden). Bei 7 T werden auch bei der höchsten benutzten Auflösung von $1,1^3 \text{ mm}^3$ hochsignifikante Ergebnisse erhalten (die gestrichelte Linie zeigt das Signifikanzniveau von $p < 0,005$ an). Adaptiert aus Hoffmann et al. [11]. Reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier, copyright © 2009.

Repräsentation [17] profitiert von einer solchen Auflösung. Kleinere Vorteile von 7 gegenüber 3 T bestehen bei größeren Auflösungen, beispielsweise bei Voxelgrößen von 2,5 mm³. Die vielfältigen Ansätze zur Verbesserung der retinotopen Kartierung des menschlichen Kortex versprechen auch in der näheren Zukunft weitere neuartige Einblicke in die Organisation des menschlichen visuellen Kortex.

Anwendungen in der Ophthalmologie

Die fMRT-basierte retinotopie Kartierung stellt eine wirkungsvolle Methode in Aussicht, um eine objektive, auf funktionellen Daten beruhende Gesichtsfeldtestung durchzuführen [3, 18]. Allerdings ist sie methodisch sehr viel aufwändiger als beispielsweise die objektive Gesichtsfeldmessung mit multifokalen visuell evozierten Potenzialen [19, 20]. Der Haupteinsatzbereich der fMRT-basierten Kartierung des visuellen Kortex ist folglich zunächst nicht in der Unterstützung der klinischen Routinediagnostik zu sehen, sondern in der Bearbeitung von klinisch relevanten Fragestellungen der Grundlagenforschung. Von besonderem Interesse ist hierbei die Untersuchung von Fragen zur Plastizität und Selbstorganisation des visuellen Kortex. Sie ermöglicht zum einen grundlegende Einblicke in die Plastizität des menschlichen Sehsystems. Zum anderen eröffnet die Kenntnis der Reorganisation in pathologischen Sehsystemen die Aussicht auf eine Optimierung zukünftiger Therapie- und Interventionsweisen zur Wiederherstellung der Sehfunktion, beispielsweise durch Retinaimplantat oder Gentherapie. Kernpunkte aktueller Untersuchungen sind hierbei der Vergleich der neuronalen Plastizität bei erworbenen und kongenitalen Defekten und die Frage nach dem möglichen Umfang kortikaler Reorganisation im Sehsystem. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Patienten mit Makuladefekten unterschiedlicher Genese und zu Patienten mit Sehnervenfehlprojektionen dargestellt.

Organisation des visuellen Kortex bei Patienten mit makulären Defekten

Ein großer Teil des visuellen Kortex ist der Repräsentation des zentralen Gesichtsfeldes gewidmet. Die Repräsentation der Foveola, also der zentralen 1,25° des Gesichtsfeldes, nimmt etwa ein Fünftel des primären visuellen Kortex ein, die der Makula, also der zentralen 10°, fast die Hälfte [1]. Ein makulärer Funktionsausfall würde folglich durch die Deafferentierung der entsprechenden kortikalen Repräsentation dazu führen, dass ein beträchtlicher Anteil des visuellen Kortex inaktiv wäre und somit eine bedeutende kortikale Ressource ungenutzt bliebe. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit absolutem Zentralskotom die Möglichkeit, dass eine exzentrische Fixation ausgeprägt wird. Somit werden extrafoveale Anteile der Netzhaut als bevorzugter Fixationsort (PRL: „preferred retinal locus of fixation“) etabliert, die folglich die Verhaltensrelevanz der Fovea übernehmen. Plastische Prozesse, die eine Einbindung des deafferentierten Anteils des visuellen Kortex in die visuelle Verarbeitung, insbesondere am PRL, ermöglichen, wären folglich plausibel.

Momentan wird die Frage der Reorganisation des visuellen Kortex bei erworbener Makuladegeneration sehr kontrovers diskutiert [21–23]. Es gibt eine Reihe von fMRT-Studien zu Patienten mit Makuladegeneration, allerdings sind sie bezüglich Analyse und Paradigma sehr heterogen und behandeln jeweils nur wenige Fälle und zwar ein bis maximal sechs Patienten je nach Studie. Das resultierende Gesamtbild ist widersprüchlich.

Einige Untersuchungen belegen die Abwesenheit von Antworten im deafferentierten Kortex, was auf das Fehlen relevanter Reorganisation im primären visuellen Kortex dieser Patienten hindeutet [22, 24]. So demonstriert beispielsweise die Exzentrizitätskartierung in einem Patienten mit Makuladegeneration, dass die ehemals foveale Repräsentation am okzipitalen Pol nicht aktivierbar ist [22]. Andere Studien hingegen weisen auf Antworten im deafferentierten Kortex hin und zwar sowohl nach Reizung im PRL [25–27] wie auch außerhalb [28]. Diese Studien deuten somit beträchtliche kortikale Reorganisationsprozesse an. Wie lässt sich dieser Widerspruch zwischen den verschiedenen Studien auflösen? Während die Diskrepanz in den Ergebnissen nicht mit dem Startzeitpunkt der Makuladegeneration oder mit Unterschieden in der visuellen Reizung in Zusammenhang zu stehen scheint, spielt es vermutlich eine große Rolle, ob die Patienten bei der Reizbetrachtung während der Messung eine reizbezogene visuelle Aufgabe zu lösen hatten, wie in einigen der obigen Studien [25, 26, 28]. Masuda et al. [29] haben dies gezielt getestet. Sie haben nur dann Antworten im deafferentierten Kortex der untersuchten Patienten erhalten, wenn diese eine reizbezogene Aufgabe zu lösen hatten, nämlich angeben mussten, ob derselbe Reiz zweimal hintereinander erschien. Es liegt nahe, dass für diese Gedächtnisaufgabe Rückkopplungsprozesse in einem größeren kortikalen Netzwerk notwendig sind. Eine aktuelle Hypothese ist folglich, dass Aktivierungen im deafferentierten Kortex von Patienten mit Makuladegeneration eher mit Netzwerkaktivitäten und ihren Rückkopplungssignalen in Zusammenhang stehen als mit einer großformatigen Reorganisation der Verschaltungen des visuellen Eingangs direkt im primären visuellen Kortex [21, 22]. Eine abschließende Klärung dieser Streitpunkte versprechen aktuelle Studien an größeren Patientenkollektiven.

Wie oben dargestellt, führen erworbene Defekte im zentralen Gesichtsfeld vermutlich nicht zu relevanten Änderungen der Repräsentationen des visuellen Eingangs im primären visuellen Kortex. Im Gegensatz dazu scheinen bei zentralen Gesichtsfelddefekten, die kongenital sind, andere Mechanismen der Reorganisation zur Verfügung zu stehen. Darauf weisen Untersuchungen an Patienten mit Stäbchen-Monochromasie hin [30]. Der Netzhaut dieser Patienten fehlen von Geburt an funktionstüchtige Zapfen, sodass hier praktisch die gesamte visuelle Funktion durch die Stäbchen vermittelt wird. Die Folge ist nicht nur Farbenblindheit und Blendungsempfindlichkeit, sondern auch ein kongenitales Zentralskotom. Letzteres ist dadurch bedingt, dass die Foveola, also die zentralen 1,25° des Gesichtsfeldes, stäbchenfrei ist. Im Normalfall ist die kortikale Repräsentation der Foveola ausschließlich durch Reizung der Zapfen aktivierbar, sodass dieser kortikale Bereich, immerhin mehrere Quadratzentimeter des visuellen Kortex, unter skotopischen Bedingungen inaktiv ist. Bei Stäbchen-Monochromasie wäre in Abwesenheit plastischer Prozesse folglich zu erwarten, dass aufgrund des ausschließlich skotopischen Sehens der Betroffenen die foveoläre Repräsentation niemals aktiviert würde und somit diese kortikale Ressource zeitlebens ungenutzt bliebe. Bemerkenswerterweise ist dies nicht der Fall, wie fMRT-basierte Exzentrizitätskartierungen in drei Betroffenen belegen [30]. Teile des kortikalen Bereichs, der normalerweise der Repräsentation der Foveola vorbehalten ist, werden in diesen Patienten durch Reizung der Stäbchen in parafoveolären Gesichtsfeldbereichen aktiviert (► **Abb. 6**). Natürlich bleibt das Zentralskotom trotzdem bestehen, der deafferentierte Kortex wird aber für die Verarbeitung anderer Gesichtsfeldbereiche

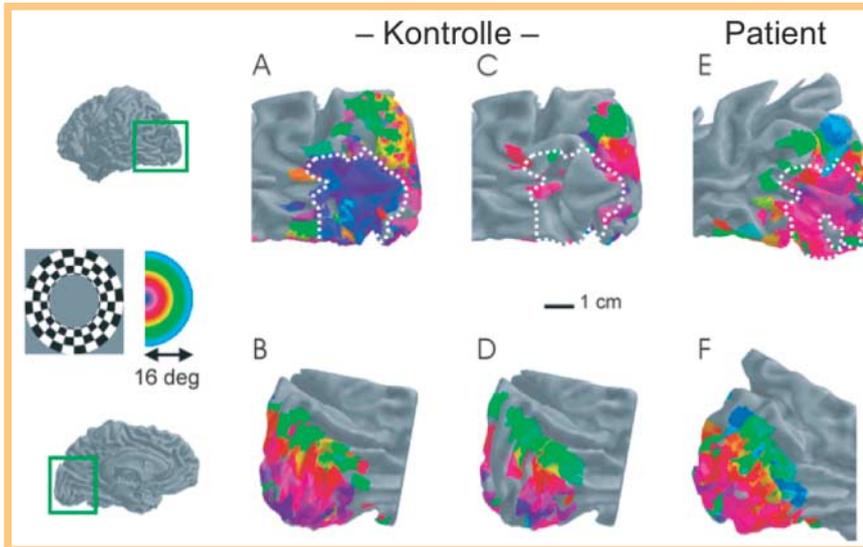


Abb. 6 Exzentritätskarten bei Stäbchenmonochromaten (projiziert auf eine Oberflächenrekonstruktion des linken Okzipitallappens in einer Ansicht von lateral [oben] und medial [unten]). Im Normalprobanden liegt unter fotopischen Bedingungen (A, B) eine typische Exzentritätskarte des rechten Halbfeldes vor, während unter skotopischen Bedingungen (C, D) die Repräsentation der Foveola (gestrichelte Linie) nicht aktiviert wird. Im Patienten mit Stäbchenmonochromasie (E, F) fehlt die foveale Repräsentation, aber große Anteile des okzipitalen Pols sind aktiviert und zwar durch parafoveoläre Gesichtsfeldbereiche (magentarot). Die Daten sind bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T mit $1,7 \times 1,7 \times 3,0 \text{ mm}^3$ Auflösung gemessen. Adaptiert aus Morland et al. [3]. Reproduziert mit Erlaubnis von Elsevier, copyright © 2001.

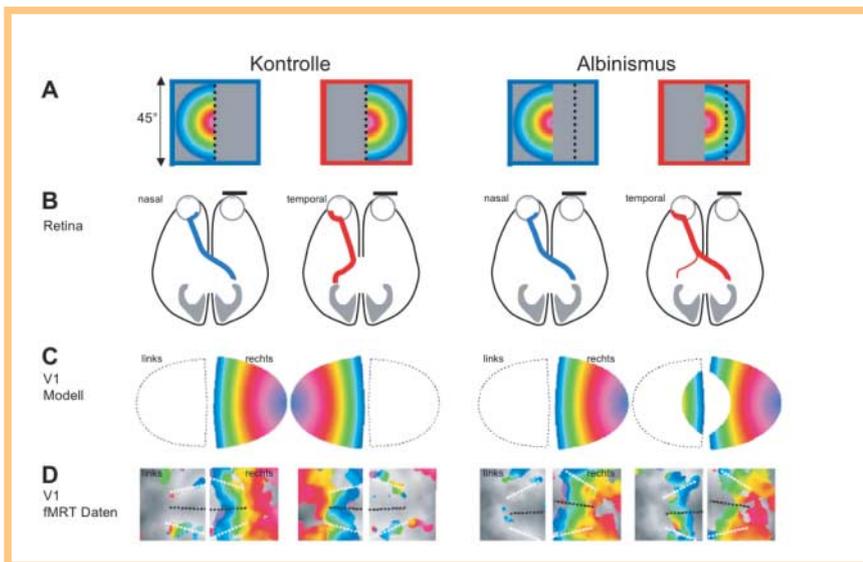


Abb. 7 Vergleich der Exzentritätskarten in Kontroll- und Albinismusprobanden. Die Exzentritäten sind separat für jedes Halbfeld bei monokularer Reizung des linken Auges kartiert. Bei der Kontrolle dominiert die Exzentritätskarte kontralateral zum Reiz, bei Albinismus hingegen kontralateral zum gereizten linken Auge, da ein Teil der temporalen Netzhaut abnormal nach kontralateral projiziert. **A** Falschfarbenkode des Reizes und als gestrichelte Linie die Grenze zwischen gekreuzt und ungekreuzt projizierten Bereichen. **B** Schema der retinogenikulären Projektion des linken Auges und die resultierenden Exzentritätskarten **C** im V1-Modell und **D** als Projektion der fMRT-Daten auf eine zweidimensionale Repräsentation des Okzipitallappens. Die Daten sind bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T mit $1,8 \times 1,8 \times 4,0 \text{ mm}^3$ Auflösung gemessen. Adaptiert aus Hoffmann et al. [46]. Reproduziert mit Erlaubnis der „Society for Neuroscience“, copyright © 2003.

nutzbar gemacht. Folglich scheinen Reorganisationen des visuellen Kortex in Größenordnungen von Quadratzentimetern im Falle von kongenitalen zentralen Gesichtsfelddefekten möglich. Dies wirft die Frage auf, wie groß die Abnormalität des visuellen Eingangs sein darf, um ihre Integration in Netzwerke der visuellen Verarbeitung noch zu ermöglichen.

Organisation des visuellen Kortex bei Albinismus-Patienten

Beträchtliche kongenitale Sehbahnabnormalitäten treten insbesondere bei Patienten mit Albinismus [31–33] oder Achiasmie auf [34–36]. Dabei führen abnormale Faserverläufe am Chiasma opticum zu einer ausgeprägten Fehlrepräsentation der visuellen Information im visuellen Kortex [37]. Bei Albinismus kreuzen deutlich mehr Fasern als normal zur gegenüberliegenden Hemisphäre, bei Achiasmie deutlich weniger. Bemerkenswerterweise treten trotz der resultierenden beträchtlichen kortikalen Repräsentationsabnormalität großer Gesichtsfeldanteile bei diesen Patientengruppen keine oder nur kleine Gesichtsfelddefekte auf [34, 36, 38]. Die abnormale Repräsentation wird also für die visuelle Verarbeitung bis hin

zur visuomotorischen Integration verfügbar gemacht, was Reorganisationsvorgänge größeren Ausmaßes erfordert. Ein entscheidender Aspekt bei diesem Vorgang ist die Repräsentation der zusätzlichen abnormalen Gesichtsfeldinformation in der Eingangsstufe zur kortikalen Verarbeitung, also im primären visuellen Kortex. Dies ist detailliert in einer Anzahl von Albinismuspatienten untersucht worden [39]. Albinismuspatienten sind durch eine Reihe okulärer Kennzeichen variabler Ausprägung charakterisiert, wie Hypopigmentierung von Iris und retinalem Pigmentepithel, makuläre Hypoplasie, Nystagmus, reduzierte Sehschärfe, Schielen und eingeschränktes Binokularsehen [40, 41]. Ferner projiziert aufgrund der Fehlkreuzung der Sehnerven am Chiasma opticum ein Teil der temporalen Netzhaut nicht wie gewöhnlich zur gleichseitigen Hemisphäre, sondern abnormal zur gegenüberliegenden Hemisphäre [31, 42, 43]. So ist im primären visuellen Kortex zusätzlich zum Halbfeld, das der jeweiligen Hemisphäre gegenüberliegt, auch ein Teil des gleichseitigen Halbfeldes repräsentiert [44, 45]. Die Feinstruktur dieser Repräsentation ist in vier Albinismuspatienten mit fMRT-basierter retinotoper Kartierung untersucht worden [46]. Die Ergeb-

nisse sind in **Abb. 7** anhand der Exzentrizitätskarten einer Albinismuspatientin dargestellt. Bei Reizung der nasalen Netzhaut wird, wie im Normalfall, eine geordnete Exzentrizitätskarte auf der Hemisphäre aktiviert, die dem Reiz gegenüberliegt. Bei Reizung der temporalen Netzhaut wird, als Konsequenz der Sehnervenfehlkreuzung, fälschlicherweise Kortex auf der gleichen Seite wie der Reiz aktiviert, während nur ein Rest dem normalen Projektionsschema folgend Kortex auf der dem Reiz gegenüberliegenden Hemisphäre aktiviert. Dabei betrifft in Übereinstimmung mit elektrophysiologischen Befunden [33] die Fehlrepräsentation einen Bereich, der in etwa einem vertikalen Streifen im Gesichtsfeldzentrum entspricht, während seitlichere Gesichtsfeldanteile wieder normal repräsentiert sind. Bemerkenswert ist, dass die abnormale kortikale Repräsentation der temporalen Netzhaut auch als Exzentrizitätskarte organisiert ist. Die kortikale Repräsentation folgt also auch dann dem Organisationsschema der retinotopen Abbildung, wenn die entsprechende visuelle Information eine Hemisphäre erreicht, auf der sie im Normalfall gar nicht repräsentiert wäre. Dies führt dazu, dass im visuellen Kortex einer Hemisphäre zwei retinotope Repräsentationen vorliegen, die eine vom gegenüberliegenden Halbfeld und die andere vom gleichseitigen. Dies ist umso erstaunlicher, als die normale und die abnormale Repräsentation einander überlagern. Bei Albinismuspatienten aktivieren folglich Gesichtsfeldpositionen, die spiegelsymmetrisch entlang des zentralen vertikalen Meridians liegen, eng benachbarte kortikale Bereiche im Okzipitallappen. Es ist anzunehmen, dass diese zwei Halbfeldkarten bei Betrachtung mit einer höheren Auflösung, wie bei den entsprechenden Tiermodellen gezeigt [47], wieder getrennt sind und zwar in einer Form, die die Organisation von Halbfeld-dominanzsäulen nahelegt. Es ist jedoch schwer, dies mit nicht invasiver Methodik im Menschen zu prüfen [48]. In aktuellen Studien wird untersucht, über welche Reorganisationsmechanismen die abnormal repräsentierte visuelle Information für motorische Antworten verfügbar gemacht wird. Dabei sind Anpassungen der Organisation von Arealen im intraparietalen Sulcus zu erwarten [49].

Die fMRT-basierte retinotope Kartierung ist ein wirkungsvolles Instrument zur Kartierung und Charakterisierung des menschlichen visuellen Kortex und gehört somit zum festen Bestandteil des Methodenrepertoires in der Sehforschung. Aktuelle Verbesserungen des Ansatzes, sowohl durch die Optimierung der angewendeten Reiz- und Analyseansätze, wie auch durch technische Fortschritte, versprechen eine weitere Vertiefung unseres Verständnisses des kortikalen Substrates der visuellen Wahrnehmung. Mit Spannung ist eine verstärkte Einbindung dieser Methodik in die Ophthalmologie zu erwarten, insbesondere zur Bearbeitung neuroophthalmologischer Grundlagenfragen zur Plastizität des menschlichen visuellen Kortex.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of ophthalmology* 1991; 109: 816–824
- Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA. Visual field maps in human cortex. *Neuron* 2007; 56: 366–383
- Morland AB, Baseler HA, Hoffmann MB et al. Abnormal retinotopic representations in human visual cortex revealed by fMRI. *Acta Psychol (Amst)* 2001; 107: 229–247
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150–157
- Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA et al. fMRI of human visual cortex. *Nature* 1994; 369: 525
- Engel SA, Glover GH, Wandell BA. Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cereb Cortex* 1997; 7: 181–192
- Sereno MI, Dale AM, Reppas JB et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*, NY 1995; 268: 889–893
- DeYoe EA, Carman GJ, Bandettini P et al. Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93: 2382–2386
- Silver MA, Kastner S. Topographic maps in human frontal and parietal cortex. *Trends in cognitive sciences* 2009; 13: 488–495
- Dumoulin SO, Wandell BA. Population receptive field estimates in human visual cortex. *Neuroimage* 2008; 39: 647–660
- Hoffmann MB, Stadler J, Kanowski M et al. Retinotopic mapping of the human visual cortex at a magnetic field strength of 7 T. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 108–116
- Sereno MI, Pitzalis S, Martinez A. Mapping of contralateral space in retinotopic coordinates by a parietal cortical area in humans. *Science* 2001; 294: 1350–1354
- Hagler Jr DJ, Sereno MI. Spatial maps in frontal and prefrontal cortex. *Neuroimage* 2006; 29: 567–577
- Saygin AP, Sereno MI. Retinotopy and Attention in Human Occipital, Temporal, Parietal, and Frontal Cortex. *Cereb Cortex* 2008; 18 (9): 2158–2168
- Sereno MI, DeSimone K, Konen CS et al. Topographic maps in human frontal cortex revealed in memory-guided saccade and spatial working-memory tasks. *J Neurophysiol* 2007; 97: 3494–3507
- Konen CS, Kastner S. Representation of eye movements and stimulus motion in topographically organized areas of human posterior parietal cortex. *J Neurosci* 2008; 28: 8361–8375
- Schira MM, Tyler CW, Breakspear M et al. The foveal confluence in human visual cortex. *J Neurosci* 2009; 29: 9050–9058
- Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN et al. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: Comparing fMRI measurements of cortical function with visual field loss. *Progress in retinal and eye research* 2007; 26: 38–56
- Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in retinal and eye research* 2003; 22: 201–251
- Hoffmann MB. Investigating visual function with multivocal visual evoked potentials. In: Lorenz B, Borruat F-X eds, *Essentials in ophthalmology: Pediatric ophthalmology, neuro-ophthalmology, genetics*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 2008: 138–157
- Wandell BA, Smirnakis SM. Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex. *Nature reviews* 2009; 10: 873–884
- Baseler HA, Gouws A, Morland AB. The Organization of the Visual Cortex in Patients with Scotomata Resulting from Lesions of the Central Retina. *Neuro-Ophthalmology* 2009; 33: 149–157
- Calford MB, Chino YM, Das A et al. Neuroscience: rewiring the adult brain. *Nature* 2005; 438: E3, discussion E3–4
- Sunness JS, Liu T, Yantis S. Retinotopic mapping of the visual cortex using functional magnetic resonance imaging in a patient with central scotomas from atrophic macular degeneration. *Ophthalmology* 2004; 111: 1595–1598
- Baker CI, Peli E, Knouf N et al. Reorganization of visual processing in macular degeneration. *J Neurosci* 2005; 25: 614–618
- Baker CI, Dilks DD, Peli E et al. Reorganization of visual processing in macular degeneration: replication and clues about the role of foveal loss. *Vision research* 2008; 48: 1910–1919
- Schumacher EH, Jacko JA, Primo SA et al. Reorganization of visual processing is related to eccentric viewing in patients with macular degeneration. *Restorative neurology and neuroscience* 2008; 26: 391–402
- Dilks DD, Baker CI, Peli E et al. Reorganization of visual processing in macular degeneration is not specific to the “preferred retinal locus”. *J Neurosci* 2009; 29: 2768–2773
- Masuda Y, Dumoulin SO, Nakadomari S et al. V1 projection zone signals in human macular degeneration depend on task, not stimulus. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2483–2493

- 30 *Baseler HA, Brewer AA, Sharpe LT et al.* Reorganization of human cortical maps caused by inherited photoreceptor abnormalities. *Nature neuroscience* 2002; 5: 364–370
- 31 *Apkarian P, Reits D, Spekreijse H et al.* A decisive electrophysiological test for human albinism. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 55: 513–531
- 32 *Schmitz B, Käsmann-Kellner B, Schafer T et al.* Monocular visual activation patterns in albinism as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Human brain mapping* 2004; 23: 40–52
- 33 *Hoffmann MB, Lorenz B, Morland AB et al.* Misrouting of the optic nerves in albinism: estimation of the extent with visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3892–3898
- 34 *Apkarian P, Bour LJ, Barth PG et al.* Non-decussating retinal-fugal fibre syndrome. An inborn achiasmatic malformation associated with visuotopic misrouting, visual evoked potential ipsilateral asymmetry and nystagmus. *Brain* 1995; 118: 1195–1216
- 35 *Victor JD, Apkarian P, Hirsch J et al.* Visual function and brain organization in non-decussating retinal-fugal fibre syndrome. *Cereb Cortex* 2000; 10: 2–22
- 36 *Muckli L, Naumer MJ, Singer W.* Bilateral visual field maps in a patient with only one hemisphere. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 13034–13039
- 37 *Guillery RW.* Neural abnormalities in albinos. *Trends in neurosciences* 1986; 18: 364–367
- 38 *Hoffmann MB, Seufert PS, Schmidtborn LC.* Perceptual relevance of abnormal visual field representations – static visual field perimetry in human albinism. *The British journal of ophthalmology* 2007; 91: 509–513
- 39 *Hoffmann MB, Schmidtborn LC, Morland AB.* Abnormale Repräsentationen im visuellen Kortex von Albinismus-Patienten – Hilfsmittel bei der Diagnostik und Modell der kortikalen Selbstorganisation. *Ophthalmologie* 2007; 104: 666–673
- 40 *Käsmann-Kellner B, Seitz B.* Phänotyp des visuellen Systems bei okulokutanem und okulärem Albinismus. *Ophthalmologie* 2007; 104: 648–661
- 41 *von dem Hagen EA, Houston GC, Hoffmann MB et al.* Pigmentation predicts the shift in the line of decussation in humans with albinism. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 503–511
- 42 *Schmitz B, Schafer T, Krick CM et al.* Configuration of the optic chiasm in humans with albinism as revealed by magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 16–21
- 43 *von dem Hagen EA, Hoffmann MB, Morland AB.* Identifying Human Albinism: A Comparison of VEP and fMRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 238–249
- 44 *Hoffmann MB, Lorenz B, Preising M et al.* Assessment of cortical visual field representations with multifocal VEPs in control subjects, patients with albinism, and female carriers of ocular albinism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 3195–3201
- 45 *Hoffmann MB, Wolynski B, Meltendorf S et al.* Multifocal visual evoked potentials reveal normal optic nerve projections in human carriers of oculocutaneous albinism type 1a. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2756–2764
- 46 *Hoffmann MB, Tolhurst DJ, Moore AT et al.* Organization of the visual cortex in human albinism. *J Neurosci* 2003; 23: 8921–8930
- 47 *Guillery RW, Hickey TL, Kaas JH et al.* Abnormal central visual pathways in the brain of an albino green monkey (*Cercopithecus aethiops*). *The Journal of comparative neurology* 1984; 226: 165–183
- 48 *Shmuel A, Yacoub E, Chaimow D et al.* Spatio-temporal point-spread function of fMRI signal in human gray matter at 7 Tesla. *Neuroimage* 2007; 35: 539–552
- 49 *Wolynski B, Schott BH, Kanowski M et al.* Visuo-motor integration in humans: cortical patterns of response lateralisation and functional connectivity. *Neuropsychologia* 2009; 47: 1313–1322