

Aus dem C. und O. Vogt - Institut für Hirnforschung
Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. K. Zilles

Die anatomische Organisation des frühen visuellen Kortex im menschlichen Gehirn

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Claudia Rottschy

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Karl Zilles
Korreferent: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles danken, der mich in den vergangenen Jahren gelehrt hat, dass man nicht aufgeben sollte, sondern an Herausforderungen wachsen kann.

Des Weiteren möchte ich Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts für Ihre Unterstützung und langjährige Zusammenarbeit auch im Hinblick auf die Veröffentlichung meines ersten Forschungsartikels danken.

Herrn Dr. Ing. Axel Schleicher möchte ich für seine geduldige Hilfe bei allen statistischen und methodischen Fragestellungen sehr herzlich danken.

Frau Dr. rer. Nat. Nicola Palomero Gallagher danke ich für Ihre kompetente Hilfe und Unterstützung bei meiner rezeptorarchitektonischen Arbeit.

Frau Ursula Blohm, Frau Nadine Evans und Frau Ulrike Dohm möchte ich für ihre technische Unterstützung bei der Realisierung der einzelnen Experimente danken.

Danken möchte ich auch allen Körperspendern der Universität Düsseldorf, die sich der Hirnforschung anvertraut haben und damit ein wissenschaftliches Arbeiten überhaupt erst möglich gemacht haben.

Von meinen Mitdoktoranden möchte ich in erster Linie Simon Eickhoff für langjährige Zusammenarbeit und tatkräftige Unterstützung danken. Ebenso Milenko Kujovic, Filip Scheperjans, Christian Grefkes, Svenja Caspers, Dorothee Romberg, Florian Kurth und Martina Haeck für eine schöne Zeit, in der wir viel Spaß hatten.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Ulrike Rottschy und Hans Bernd Rottschy, ohne deren Hilfe und liebevolle Unterstützung weder mein Medizinstudium noch diese Arbeit überhaupt möglich gewesen wären.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Das kortikale visuelle System des Menschen	7
1.2 Homologie des visuellen Systems der Primaten	8
1.3 Organisationsprinzipien des visuellen Systems	9
1.4 Klassische Hirnkarten	10
1.6 Fragestellungen und Gliederung der Arbeit	14
2. Material und Methoden	17
2.1 Zytoarchitektonik des ventralen, extrastriären Kortex	17
2.1.1 Histologische Verarbeitung der Gehirne	17
2.1.2 Untersucher - unabhängige Identifizierung kortikaler Areale	18
2.1.3.3 Volumenanalyse	20
2.1.4 3D Rekonstruktion und räumliche Normalisierung	22
2.1.5 Wahrscheinlichkeitskarten	22
2.2 Rezeptorarchitektonik des menschlichen visuellen Kortex	24
2.2.1 Histologische und autoradiographische Verarbeitung	24
2.2.2 Visualisierung der rezeptorautoradiographischen Daten	25
2.2.3 Quantifizierung von Rezeptorkonzentrationen	29
2.2.4 Schichtdickenkorrektur	30
2.2.5 Quantifizierung chemoarchitektonischer Unterschiede	30
2.2.6 Einzelfall-Statistik	33
2.2.7 Gruppenstatistik und Korrektur für multiple Vergleiche	33
3 Ergebnisse	35
3.1 Zytoarchitektonik des ventralen, extrastriären Kortex	35
3.1.1 Nomenklatur der definierten Areale	35
3.1.2 Zytoarchitektonische Beschreibungen	35
3.1.3 Volumina und Lage der Areale hOC3v und hOC4v	40
3.1.4 Wahrscheinlichkeitskarten des ventralen extrastriären Kortex	41
3.2 Rezeptorarchitektonik des menschlichen visuellen Kortex	46
3.2.1 Beschreibung der Rezeptorarchitektur	46
3.2.2 Statistische Analyse hierarchischer Unterschiede	50
3.2.2 Statistischer Vergleich zwischen den dorsalen und ventralen Arealen	53
4. Diskussion	55
4.1 Was ist ein Areal?	55
4.2 Vergleich mit klassischen Hirnkarten	58
4.3 Organisation des visuellen Kortex bei Primaten	65
4.3.1 Untersuchungsmethoden und ihre Aussagen	65
4.3.2 Die klassische Definition von V1-V3	67
4.3.3 Kontroverse V3v/VP	70
4.3.4 Areal V4 - Definition, Funktion und Diskussionen	73
4.4 Funktionelle Bildgebung beim Menschen	75
4.4.1 Prinzipien und Unterschiede zu früheren Methoden	75
4.4.2 Retinotope Kartierung des frühen visuellen Kortex	79
4.4.3 Befunde zu V3 und dorso-ventraler Differenzierung	80
4.4.4 Das Farbareal V4	84
4.5 Schlussfolgerungen und Zukunftsperspektiven	86
Literaturverzeichnis	88
<i>Lebenslauf</i>	100
Zusammenfassung	102

1. Einleitung

1.1 Das kortikale visuelle System des Menschen

Das visuelle System des Menschen befindet sich im hinteren (occipitalen) Anteil der grauen Substanz der Großhirnrinde (zerebraler Kortex). Es besteht aus einem komplexen Netzwerk, welches aus einer Vielzahl einzelner Areale durch eine präzise anatomische und funktionelle Konnektivität gebildet wird und somit die Analyse visuell wahrgenommener Objekte ermöglicht. Die individuellen Areale dieses Netzwerkes wiederum definieren sich als strukturell homogene Einheiten der Großhirnrinde, welche sich von den angrenzenden Regionen z.B. in der Zellkörper- (Zytoarchitektur) und Rezeptorverteilung unterscheiden. Basierend auf invasiven Studien an nicht-menschlichen Primaten und den durch in-vivo Verfahren der funktionellen Bildgebung gewonnenen Erkenntnissen über die Organisation der menschlichen Großhirnrinde ist es heute kaum umstritten, dass diese primär anatomisch definierten Areale auch die Funktionseinheiten des menschlichen Kortex darstellen. Grundlegend kann das kortikale visuelle System beim Menschen, wie auch das sämtlicher anderer bisher untersuchter Säugetiere, in zwei deutlich zu unterscheidende Regionen unterteilt werden. Diese sind der so genannte striäre Kortex, welcher am Occipitalpol und im medial gelegenen Sulcus Calcarinus lokalisiert und histologisch durch den bereits im späten 19. Jahrhundert beschriebenen Gennari -Streifen gekennzeichnet ist. Dieser striäre Kortex stellt die primäre sensorische Zone des visuellen Systems dar (Areal V1), da es die Hauptprojektionszone des subkortikalen Eingangs aus dem Thalamus und damit letztendlich des Sehnerven ist (Alonso, 2002; Angelucci et al., 2002; Worgatter and Eysel, 2000; Lund, 1988; Sherman, 2001). Im angrenzenden visuellen Kortex, also in den anterior, dorsal und ventral auf V1 folgenden Arealen, fehlt der Gennari - Streifen. Diese Areale werden deshalb zusammenfassend auch als der extrastriäre (visuelle) Kortex bezeichnet und stellen die isokortikale (d.h., dem regulären sechsschichtigen Aufbau der Großhirnrinde folgende) Komponente des visuellen Systems dar. Gegenwärtig wird angenommen, dass in V1 eine relativ direkte Repräsentation des retinalen Musters verarbeitet wird, wobei Kontraste innerhalb des gesehenen Bildes die bevorzugten Stimuli darstellen. Allerdings wurde auch schon gezeigt, dass bereits in V1 eine Verarbeitung weiterer Stimulusattribute, wie zum Beispiel der Richtungsselektivität oder eine Aufmerksamkeitsmodulation, stattfinden könnte (Foster et al., 1985a; Victor et al., 1994; Li et al., 2004; Smith et al., 2006). Der angrenzende extrastriäre visuelle Kortex erhält seine eingehenden Informationen wiederum vor allem aus V1 im Sinne einer „bottom-up“ Projektion (Van Essen et al., 1986). Direkter Eingang von Informationen aus dem Corpus geniculatum laterale sind dagegen rar und zum Teil auch in ihrer Existenz umstritten (Zeki and Shipp, 1988). Neben diesem

Einleitung

anterograden Informationstransfer aus dem visuellen Primärareal, existieren auch zahlreiche retrograde (aus höheren visuellen und multimodalen Arealen im Sinne einer „top-down“ Modulation) and laterale (zwischen verschiedenen Arealen der selben Verarbeitungsstufe) kortiko-kortikale Verbindungen. Diese bilden in ihrer Gesamtheit durch exakte topographische Projektion ein komplexes System kortikaler Verarbeitung, welches die Analyse aller visuellen Submodalitäten wie Bewegung, Form, Farbe und Kontrast sowie den Einfluss modulierender Faktoren wie Aufmerksamkeit und Lernen ermöglicht.

1.2 Homologie des visuellen Systems der Primaten

In einer umfassenden Übersichtsarbeit zur vergleichenden Neuroanatomie des visuellen Systems zwischen Menschen und nicht-menschlichen Primaten schlugen Orban et al. (2004) vor, den visuellen Kortex in drei Gliederungsebenen zu unterteilen. Diese beruhen zum Einen auf einer stetigen Steigerung in der Komplexität der jeweils verarbeiteten Stimulusattribute, lassen sich aber auch sehr gut auf das Maß an Gewissheit übertragen, mit denen die Homologie der entsprechenden Areale zwischen verschiedenen Primaten angenommen wird. Für den frühen visuellen Kortex (das primäre Areal V1 sowie die beiden hierauf folgenden Areale V2 und V3) kann eine anatomische und funktionelle Homologie zwischen Menschen und anderen Primaten als weitgehend bewiesen angesehen werden (Foster et al., 1985b; Gallant et al., 1998; Conway and Tsao, 2006; Haynes et al., 2005). Hierzu hat insbesondere die Bildgebung mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) beigetragen, mit welcher sehr gut vergleichbare Antworteigenschaften der frühen visuellen Areale nachgewiesen werden konnten, wenn bei Menschen wie beim Affen die exakt gleichen experimentellen Paradigmen (z.B. Linienmodulation, Kantenerkennung, Verarbeitung von 3-D Informationen) getestet werden (Kourtzi et al., 2003; Vanduffel et al., 2002b).

In den auf V3 folgenden Arealen (V3A im dorsalen, V4 im ventralen, MT im lateralen Anteil des Occipitalkortex) kann vermutlich zumindest eine regionale Homologie der strukturellen und funktionellen Organisation als gesichert angesehen werden (Hasnain et al., 1998; Larsson et al., 2005; Merriam and Colby, 2005). Gleichwohl gibt es vermehrt Hinweise, dass Größe, Lokalisation oder funktionelle Eigenschaften von einzelnen Arealen in dieser Region während des Evolutionsprozesses vom Affen zum Menschen moduliert wurden (Tsao et al., 2003; Fize et al., 2003b; DeYoe et al., 1996a; Huk et al., 2002). In diesen Arealen wurden konsequenterweise auch in funktionellen Studien Unterschiede zwischen Primaten und Menschen festgestellt. Zum Beispiel ist V3A beim Menschen für die Verarbeitung von 2-D und 3-D Informationen aus visuellen Stimuli zuständig, während dies beim Primaten nur in deutlich reduziertem Maße der Fall ist (Grill-Spector et al., 1999;

Einleitung

Vanduffel et al., 2002a). Über die Homologie von höheren, visuellen Arealen, wie sie zum Beispiel im intraparietalen Sulcus (dorsaler visueller Pfad) und auf dem inferioren Temporallappen (ventraler visueller Pfad) zu finden sind, kann zur Zeit noch keine endgültige Aussage getroffen werden, da viele der entsprechenden Regionen noch nicht in ausreichender Genauigkeit in verschiedenen Spezies untersucht wurden. Neuere Ergebnisse lassen allerdings eine regionale Homologie zwischen menschlichen und nicht-menschlichen Primaten auch für höhere, visuelle / bzw. polymodale Areale des posterioren parietalen Kortex vermuten (Grefkes et al., 2002; Bremmer et al., 2001). Ausgehend von den Ergebnissen funktioneller und histologischer Untersuchungen weiterer Spezies (Rosa and Manger, 2005) und insbesondere mit Hinblick auf zukünftige Möglichkeiten durch fMRT Bildgebungsstudien einen direkten Vergleich zwischen Menschen und Affen durchzuführen (Fize et al., 2003c; Vanduffel et al., 2001) ist allerdings damit zu rechnen, dass unsere heutigen Kenntnisse über die Homologie des visuellen Systems noch weiter verfeinert werden.

1.3 Organisationsprinzipien des visuellen Systems

Die Komplexität des visuellen Kortex und der fortschreitende Erkenntnisgewinn durch Studien an Menschen und nicht-menschlichen Primaten macht eine allgemeingültige Beschreibung der Organisation, seiner Prinzipien und die Zuordnung der entsprechenden individuellen Areale schwierig. Nichtsdestotrotz, werden zurzeit zwei grundlegende Organisationsprinzipien des visuellen Systems bei Primaten weitgehend akzeptiert. Zum Einen existiert eine hierarchische Gliederung, gekennzeichnet durch die Progression von V1 (striärer Kortex), in dem eine direkte Repräsentation des retinalen Musters verarbeitet wird, über die angrenzenden frühen extrastriären Areale V2 und V3 hin zu den weiter anterior gelegenen, höheren visuellen Arealen, in welchen die weitere Verarbeitung von visuell wahrgenommenen Informationen fortgeführt wird (Barnikol et al., 2006; Baseler et al., 1999; Burkhalter and Van Essen, 1986). Darüber hinaus kann man das visuelle System in zwei getrennte aber interagierende Verarbeitungsachsen unterteilen: den so genannten ventralen und den ihm entgegenstehende dorsalen visuellen Pfad (Mishkin and Ungerleider, 1982). Der ventrale Pfad besteht aus den Arealen auf dem unteren Occipitallappen und den angrenzenden inferior-temporalen Arealen und ist vornehmlich für die Identifikation und Erkennung visuell präsentierter Objekte (wie zum Beispiel Gesichter und Wörter) verantwortlich. Hierzu werden in den entsprechenden Arealen vor allem Eigenschaften wie Farbe, Textur und Kontur (Kanwisher, 2000; Malach et al., 1994; Grill-Spector et al., 1998) verarbeitet. Im Gegensatz dazu ist der dorsale Pfad, lokalisiert auf dem oberen Occipitallappen und den angrenzenden Bereichen des parietalen Kortex, vor

Einleitung

allem in die räumliche Verarbeitung visueller Informationen, welche eine entscheidende Grundlage für die Auge-Hand-Koordination darstellt, involviert (Fink et al., 2003; Weiss et al., 2000; Roland et al., 1998; Grefkes et al., 2002). Die Interaktion zwischen diesen beiden Organisationsprinzipien (Hierarchie bzw. dorsal-ventral Unterteilung) ist allerdings noch weitgehend ungeklärt. Während angenommen wird, dass der ventrale und dorsale Teil von V1 und wahrscheinlich auch von V2 ein einziges, homogenes Areal ausmachen, ist die Beziehung zwischen V3v und V3d, ebenso wie die der nachfolgenden visuellen Areale offen. Insbesondere in Bezug auf das Verhältnis zwischen dem ventralen und dorsalen Anteil von V3 wurde die These der Existenz bzw. des Fehlens zweier distinkter Areale über Jahre kontrovers diskutiert, ohne dass bis jetzt ein Konsens besteht (Felleman et al., 1997; Zeki, 2003).

1.4 Klassische Hirnkarten

Im deutlichen Gegensatz zu dieser im Laufe der letzten Jahre sehr detailliert beschriebenen funktionellen Topographie des visuellen Systems beim Menschen (und anderen Primaten), stehen die immer noch als anatomische Referenz bemühten klassischen Kartierungen der menschlichen Großhirnrinde (Brodmann, 1909; von Economo and Koskinas, 1925; Vogt and Vogt, 1919; Elliot Smith, 1907). Alle genannten Autoren vertraten die Ansicht, dass die menschliche Großhirnrinde nicht homogen gebaut ist, sondern dass sich hier distinkte Areale durch Unterschiede in ihrem zyto- oder myeloarchitektonischen Muster voneinander abgrenzen lassen, eine Annahme, welche auch durch die moderne funktionelle Bildgebung gestützt wird. Zwischen den Hirnkarten der oben genannten Autoren finden sich allerdings sehr divergente Einteilungen der Großhirnrinde in Bezug auf Anzahl und Lage der verschiedenen Areale, was die Probleme dieser Karten verdeutlicht: Zum Einen lagen den Definitionen subjektive und damit wechselnde anatomische Kriterien zugrunde, zum Anderen spiegeln die verschiedenen Benennungen auch echte biologische Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen wieder da alle Autoren nur kleinere Stichproben untersucht haben [für eine weitergehende Diskussion dieser Probleme siehe Zilles et al. (2002) oder Eickhoff et al. (2005)]. Auch im Bezug auf das visuelle System gibt es verschiedene Ansätze der Autoren, wobei jedoch durchgehend eine elementare Dreiteilung des Occipitallappens vorgeschlagen wurde. Brodmann (Brodmann, 1909) und die von ihm beeinflusste russische Schule (Sarkissov et al., 1949) beschrieben zum Beispiel ein Areal mit Namen BA (Brodmann Area) 17, welches das architektonische Äquivalent zum primären Sehfeld (V1) darstellt. Dieses Areal wird hufeisenförmig von BA 18 umgeben, welches dem funktionell definierten sekundären visuellen Kortex (V2) entspricht (Amunts et al., 2000). Auf BA 18 folgt dann in den

Einleitung

klassischen Hirnkarten ein einzelnes, großes Areal, welches den gesamten dorsalen wie auch ventralen occipitalen Kortex vom occipitalen-temporalen Gyrus bis zum parieto-occipitalen Sulcus bedeckt (Abb. 1). Basierend auf diesen Karten müsste also angenommen werden, dass sämtliche funktionell definierte visuelle Areale mit der Ausnahme von V1 und V2 in die architektonische Definition von BA 19 einbezogen wurden. Auch von Economo und Koskinas (von Economo and Koskinas, 1925) beschrieben eine Dreiteilung des visuellen Kortex, bestehend aus Areal OC, das Areal BA 17 / V1 entspricht, Areal OB (das Korrelat zu Areal BA 18 / V2) und Areal OA, welches Brodmanns Areal 19 sowohl in der Größe als auch in der Lage ähnelt. Im Gegensatz zu Brodmann, definierten diese Autoren aber bereits „Unterareale“ in diesem Areal OA, die als lokale Variationen seines üblichen architektonischen Musters interpretiert wurden.

Es wird also deutlich, dass diese vereinfachten Karten keine probaten Hilfsmittel zur Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen im menschlichen visuellen Kortex oder für die Erforschung von Homologien mit anderen Primaten darstellen können. Über ihre deutlich vereinfachte und, nach heutigem Kenntnisstand, zu grobe Einteilung hinausgehend, haben alle klassischen Hirnkarten weitere konzeptionelle Schwächen, die die Kombination und damit den Vergleich mit funktionellen Daten beeinträchtigen. So sind alle bisherigen anatomischen Hirnkarten nur als schematische, zweidimensionale Zeichnungen verfügbar welche keine Informationen über die drei-dimensionale stereotaktische Lokalisation oder die inter-individuelle Variabilität der einzelnen Areale beinhalten. Des Weiteren beinhalten sie nur selten Informationen über kortikale Areale, die sich in den Sulci des Gehirns befinden, obwohl 60% der Großhirnrinde nicht an der freien Oberfläche sondern in den Tiefen der Hirnfurchen zu liegen kommt (Zilles et al., 1988) Wie bereits erwähnt basieren sie darüber hinaus auf subjektiven Kriterien zur Definition der Grenzen zwischen kortikalen Arealen und stellen somit keine quantitative, statistisch verifizierbare Einteilung dar.

Einleitung

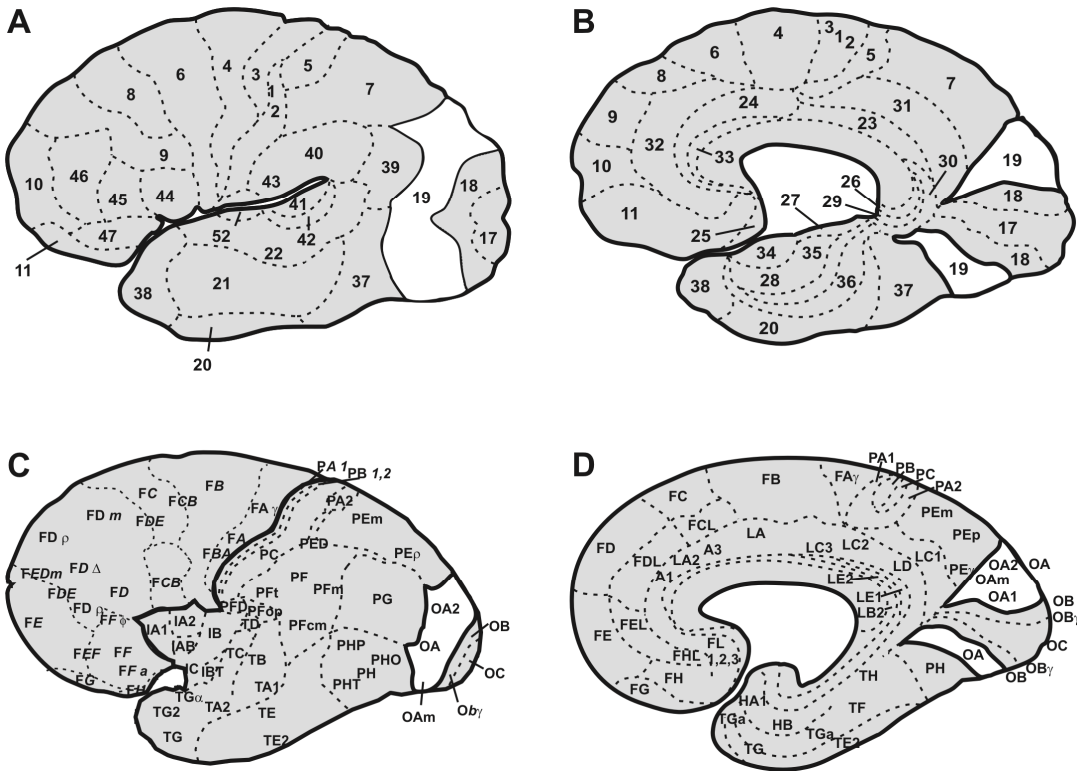


Abbildung 1: Klassische Hirnkarten

A und B) Lateral- und Medialansicht des Gehirns mit der zytoarchitektonischen Einteilung nach Korbinian Brodmann.

C und D) Lateral- und Medialansicht der zytoarchitektonischen Einteilung, die von Konstantin von Economo und George Koskinas propagiert wurde.

Die jeweils weiß markierte Region stellt jenen Bereich des Occipitallappens dar, welche den auf V2 folgenden extrastriären Kortex umfasst und, nach neueren Erkenntnissen, aus vielen verschiedenen extrastriären Arealen bestehen sollte.

Diese Limitierungen der klassischen menschlichen Hirnkarten legen nahe, dass eine neue, detailliertere und eine mit funktionellen Bildgebungsdaten kompatible Beschreibung der anatomischen Organisation des menschlichen visuellen Kortex von Nöten ist. Diese würde die Integration von strukturellen Informationen zum Aufbau der einzelnen Areale mit Daten von funktionellen Studien, neurophysiologischen Fehlfunktionen (wie zum Beispiel nach Schlaganfällen und Traumata), sowie Erkenntnissen welche an nicht-menschlichen Primaten gewonnen wurden und damit einen multi-modalen Ansatz zur Untersuchung des menschlichen visuellen Systems ermöglichen. Eine solche integrierte Betrachtung (Passingham et al., 2002; Eickhoff et al., 2005b) würde dann die Hoffnung auf ein besseres Verständnis der Organisation des kortikalen visuellen Systems beim Menschen mit sich bringen.

Als einen wichtigen Schritt in diese Richtung können die sogenannten zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten (Amunts and Zilles, 2001; Zilles et al., 2002b) angesehen werden, da diese eine quantitative Beschreibung der histologischen

Einleitung

Organisation des menschlichen Gehirns in einem stereotaktischen Referenzraum liefern und somit die oben erwähnte Schlüsselstellung für die Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen einnehmen können. Diese Karten beruhen auf den Ergebnissen einer untersucher-unabhängigen zytoarchitektonischen Analyse von 10 postmortem Gehirnen (Schleicher et al., 2005) welche in den so genannten MNI Raum (Evans et al., 1992) überführt wurden. Sie beinhalten somit die für den Vergleich mit anderen Modalitäten wichtigen Informationen über die Lokalisation und Variabilität von kortikalen Arealen in einem definierten stereotaktischen Koordinatensystem. Die Benutzung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten erlaubt demnach mikrostrukturell definierte Areale der menschlichen Großhirnrinde mit Ergebnissen bildgebender Studien zu vergleichen, welche mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie PET (Larsson et al., 2002; Naito et al., 2005; Hurlmann et al., 2005; Heim et al., 2005; Wilms et al., 2005; Young et al., 2004) oder Magnet- / Elektroenzephalographie MEG/EEG (Barnikol et al., 2006) gewonnen wurden.

Eine wichtige Ergänzung dieser auf der regionalen Verteilung von Zellkörpern basierenden Architektur ist die Untersuchung der regionalen und laminären Verteilung von Rezeptoren für klassische Neurotransmitter. Diese so genannte Rezeptorarchitektur stellt deshalb ein so wichtiges architektonisches Merkmal der regionalen Gliederung der Großhirnrinde dar, weil die Verteilung der Rezeptoren die Konzentration der an sämtlichen exhibitorischen, inhibitorischen, und modulatorischen Informationsübertragungsprozessen im Gehirn beteiligten Moleküle reflektiert. Unterschiede bzw. Ähnlichkeiten in der Rezeptorverteilung zwischen einzelnen kortikalen Arealen implizieren daher eine funktionelle Relevanz im Sinne einer divergenten bzw. konvergenten Infrastruktur für die kortikale Informationsverarbeitung. Der rezeptor-architektonische Aufbau eines Areals übt demnach -in Kombination mit der Konnektivität eines Systems- einen entscheidenden Einfluß auf die funktionelle Spezifität aus. Interessanterweise wurde bereits übereinstimmend berichtet, dass Änderungen im Rezeptorverteilungsmuster sehr konsistent mit zyto- und myelo- (Verteilung von myelinisierten Fasern im Kortex) architektonischen Grenzen übereinstimmen, darüber hinaus aber auch Unterteilungen anzeigen kann, welche in den klassischen histologischen Untersuchungen nur schwer zu entdecken sind. Es kann also festgehalten werden, dass die Kombination von Zyto- und Rezeptorarchitektur sowohl die Genauigkeit der Kartierung wie auch seine funktionelle Interpretation verbessern kann.

Einleitung

1.6 Fragestellungen und Gliederung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich zum Einen mit der genauen Lage und Ausdehnung sowie den Nachbarschaftsbeziehungen der ersten beiden auf den ventralen Teil von V2 folgenden Areale des ventralen visuellen Kortex des Menschen. Hierbei sollte es sich, basierend auf funktionellen Arbeiten und Studien an nicht-menschlichen Primaten um das Areal V3 (im Folgenden hOC3v genannt, wobei h für human, OC für occipital Cortex und v für ventral steht) und das nachfolgende Areal V4 (im Folgenden hOC4v genannt) handeln. Zum Anderen soll auch die Beziehung zwischen diesen Arealen zu ihren möglichen dorsalen Homologen wie auch den hierarchisch vorhergehenden Arealen im Rahmen der bereits angesprochenen Organisationsprinzipien (Hierarchie und dorsal-ventral Unterteilung) untersucht werden. Dazu wurde ein multimodaler Ansatz bestehend aus zytoarchitektonischer Untersuchung und Rezeptorautoradiographie gewählt. Während die Zytoarchitektur Informationen über die Lage, Ausdehnung und interindividuelle Variabilität liefert, gibt die Verteilung von Rezeptoren Auskunft über die funktionelle Architektur eines kortikalen Areals, da Rezeptoren, wie oben dargestellt, elementare Bestandteile der Zellkommunikation sind, und somit ein anatomisches Substrat der funktionellen Differenzierung darstellen:

Im ersten Teil wird die strukturelle Identifizierung und Charakterisierung des ventralen Anteils des Brodmann Areals 19, bzw. der Areale V3v und V4v dargestellt. Dazu wurden in zehn postmortem Gehirnen zellkörpergefärbte Paraffinschnitte auf der Basis einer untersucher-unabhängigen, quantitativen zytoarchitektonischen Analyse untersucht. Nach Überführung in einen gemeinsamen Referenzraum wurde dann für jedes untersuchte Areal eine digitale Wahrscheinlichkeitskarte errechnet. Diese wurden dann im letzten Schritt mit den Karten der bereits kartierten Areale BA 17 / V1 und BA 18 / V2 zu einer Übersichtskarte kombiniert, welche nun als direkte Referenz für funktionelle Bildgebungsstudien gebraucht werden kann (Zilles et al., 2002b; Eickhoff et al., 2005b; Mohlberg et al., 2003; Amunts et al., 2004).

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Rezeptorarchitektur der ventralen und dorsalen Anteile der Areale V1, V2 und V3 sowie dem ventral auf V3 folgenden Areal V4 und dem dorsal auf V3 folgenden Areal V3A. Mit Hilfe der in-vitro Autoradiographie wurde die Konzentration von kortikalen Rezeptoren für 16 klassische Neurotransmitter innerhalb dieser Areale dargestellt und gemessen. Die jeweils hierarchisch aneinandergrenzenden Areale wie auch die entsprechenden Regionen des dorsalen bzw. ventralen visuellen Kortex wurden dann in Bezug auf ihre mittlere Rezeptordichte wie auch in Hinblick auf das laminäre Verteilungsmuster der Rezeptoren miteinander verglichen.

Einleitung

Anhand der Informationen, über die chemische Ausstattung des frühen extrastriären Kortex sollten sich dann Rückschlüsse auf eine hierarchische Progression und Beziehung der dorsalen und ventralen einzelnen Areale ziehen und die Frage nach dem Beginn der Divergenz zwischen dorsalem und ventralem visuellem Kortex beantworten lassen.

Einleitung

2. Material und Methoden

2.1 Zytoarchitektonik des ventralen, extrastriären Kortex

2.1.1 Histologische Verarbeitung der Gehirne

Für die zytoarchitektonische Untersuchung wurden zehn Gehirne aus dem Körperspenderprogramm des Zentrums für Anatomie und Hirnforschung der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf untersucht (Tab. 1)

Liste der verwendeten Gehirne			
Fall	Alter (Jahre)	Geschlecht	Todesursache
1	79	F	Harnblasen-Karzinom
2	55	M	Rektalkarzinom
3	68	M	Gefäßerkrankung
4	75	M	Glomerulonephritis
5	59	F	Herz-Lungen-Versagen
6	54	M	Herzinfarkt
7	37	M	Herzstillstand
8	72	F	Nierenversagen
9	79	F	Herz-Lungen-Versagen
10	85	F	Mesenterialarterieninfarkt

Tabelle 1: Übersicht über die zytoarchitektonisch untersuchten Gehirne.

Nur ein untersuchtes Gehirn stammte von einem Spender mit transitorischen motorischen Beschwerden, alle anderen Spender zeigten keine psychiatrischen oder neurologischen Auffälligkeiten in ihren klinischen Unterlagen. Die Händigkeit der Körperspender war nicht bekannt, da aber im Durchschnitt nur etwa 10% der Bevölkerung Linkshänder sind (Annett, 1973), kann angenommen werden, dass der überwiegende Anteil rechtshändig war.

Nach der Autopsie wurden die Gehirne für wenigstens 6 Monate in 4 % Formaldehyd oder Bodian's Lösung (100 ml Lösung bestehen aus 90 ml 80%-Äthanol, 5 ml Glutaraldehyd und 5 ml Eisessig) fixiert (Abb. 2A). Um Artefakte durch Kompression oder Distorsion zu verhindern, wurden die Gehirne an der Arteria basilaris frei schwebend in der Fixierlösung aufgehängt. Nach der Fixierung wurde ein T1 gewichteter MRT - Volumendatensatz [TE = 5 ms; TR = 40 ms; Flip Winkel = 40°; Schichtdicke = 1,17 mm; Auflösung in Schicht = 1,0 x 1,0 mm] als Referenz zur späteren Korrektur von Artefakten durch die histologische

Material und Methoden

Verarbeitung angefertigt. Die Gehirne wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und danach in Paraffin eingebettet. Die eingebetteten Schnitte wurden dann mit einem Großschnitt-Mikrotom in koronarer Ausrichtung in Serie geschnitten (Schnittdicke: 20 µm). Durch eine Kamera (XC - 75, Sony/Japan, 256 x 256 Pixel, 256 Graustufen), die über dem Mikrotom angebracht war, wurde nach jedem 60. Schnitt ein Bild des Parafinblockes aufgenommen. Diese Bilder dienten neben den MRT-Datensätzen als Referenz für die spätere digitale Rekonstruktion des histologischen Volumens. Die Schnitte wurden auf Objektträger aufgezogen und mit einer modifizierten Nisslfärbung (Merker, 1983), welche einen guten Kontrast zwischen Zellkörper (schwarz) und Neuropil (hell) liefert, gefärbt.

2.1.2 Untersucher - unabhängige Identifizierung kortikaler Areale

In den histologischen Schnitten wurden rechteckige Analysefelder (sogenannte „regions of interest“, ROIs, siehe Abb. 2B) definiert, die den zu untersuchenden ventralen extrastriären Kortex und die umgebenden Strukturen beinhalteten. Diese Regionen wurden durch ein computer-gesteuertes Mikroskop (Universal Microscope, Fa. Zeiss/Oberkochen), an das eine digitale Kamera mit Autofokus-Einrichtung (XC - 75, Sony/Japan) angeschlossen war, meanderförmig photographiert und somit für die weitere Auswertung digitalisiert. Die Bilder wurden mit einem Vergrößerungsfaktor von 6.3×10 eingelesen, wobei die Einzelbilder eine Abmessung von 540×540 µm aufwiesen. Zur weiteren Bildverarbeitung wurde das Programm „KS 400“, Version 3.0 (Zeiss) verwendet.

Als erster Schritt der Weiterverarbeitung erfolgte die Erstellung eines sogenannten GLI Bildes (GLI = grey level index) (Wree et al., 1982). Dazu wurde jedes Einzelbild in 32×32 µm große Unterfelder unterteilt. In diesen Unterfeldern wurde der Anteil der schwarz gefärbten Zellkörper am Gesamtvolumen mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung berechnet und in einem Grauwert kodiert. Dabei erhielt ein Feld, das nur auf Neuropil lag den Wert 0 (= schwarz) und ein Feld, das ausschließlich auf Zellkörpern lag den Wert 255 (= weiß). Aus den für jedes Einzelfeld errechneten GLI konnte dann die gesamte ROI in Form einer GLI-Matrix rekonstruiert werden (Abb. 2C). Mit dieser Methode lassen sich Färbeinhomogenitäten innerhalb und zwischen verschiedenen Schnitten weitgehend ausgleichen, (Wree et al., 1982; Schleicher et al., 2000).

Aus der erstellten Matrix wurden äquidistante Dichteprofile senkrecht zur kortikalen Schichtung extrahiert (Abb. 2D). Dies wurde durch die Definierung von zwei Konturlinien möglich, die die innere und äußere Begrenzung des Kortex darstellten. Hierbei verlief die äußere Konturlinie entlang der Grenze zwischen den kortikalen Laminae I und II, die innere entlang der Rinden-Mark Grenze. Mit Hilfe eines automatisierten Verfahrens (Jones

Material und Methoden

et al., 2000; Schleicher et al., 2005; Schmitt and Bohme, 2002; Annese et al., 2004), basierend auf der Laplace-Diffusions-Gleichung, wurden Dichteprofile entlang gekrümmter Traversen, die senkrecht zu den kortikalen Schichten lagen zwischen den beiden Konturlinien extrahiert. Ein Dichteprofil umfasst somit die GLI-Verteilung senkrecht zu den kortikalen Schichten II bis VI. Aufgrund der variablen Kortexdicke waren die Profile unterschiedlich lang und wurden deshalb durch lineare Interpolation auf eine einheitliche Länge von 100 Punkten standardisiert. Die numerische Beschreibung der Profilkurven erfolgte dann anhand von 10 Parametern (Mittelwert in x- und y- Richtung, Standardabweichung, Schiefe und Verteilungsbreite der Profilkurve und ihrer ersten Ableitung), die in einem Vektor ausgedrückt wurden (Zilles et al., 2002a; Amunts et al., 2000; Dixon et al., 1988; Schleicher et al., 2005). Um eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses zu erzielen wurden, anstatt einzelner Profile, Blöcke von b ($18 \leq b \leq 32$) benachbarten Profilen analysiert (Schleicher et al., 2005; Zilles et al., 2002b). So wurden z.B. bei der Blockweite von $b = 29$ die Profile 1-29 zum Mittelwert X_1 und die Profile 30-58 zum Mittelwert X_2 zusammen gefasst. Zwischen den benachbarten Mittelwertsvektoren X_j und X_{j+1} wurde die Mahalanobis Distanz D^2 bestimmt ($D_j^2 = (X_j - X_{j+1})^T \times C_{j,j+1}^{-1} \times (X_j - X_{j+1})$) (Mahalanobis et al., 1949), gespeichert und die Grenze zwischen den Blöcken um eine Profilposition verschoben („sliding window“) (Abb. 2E). Die soeben erwähnte Mahalanobis-Distanz beschreibt die Unähnlichkeit zweier Gruppen. Sollte also von zwei benachbarten Blöcken einer gänzlich im Areal X und der andere gänzlich im Areal Y liegen, so erreicht D^2 ein lokales Maximum an dieser Stelle welches somit die Arealgrenze anzeigt (Abb. 2F). Zur Berechnung der statistischen Signifikanz dieser Maxima wurde der Hotelling T^2 – Test verwendet.

$$T_j^2 = \frac{D_j^2}{1/n_1 + 1/n_2}$$

Die resultierenden p-Werte wurden nach der Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche korrigiert. Zur Überprüfung der Reliabilität der gefundenen Maxima berechnete der Algorithmus die Mahalanobis – Distanzen für eine Reihe an Blockweiten, von $b = 18$ bis $b = 32$. Die Positionen signifikanter Maxima ($P < 0,05$) wurden dann als Funktion von b in Form eines zweidimensionalen Diagramms grafisch dargestellt (Abb. 2F). Abschließend wurden die konsistent vorhandenen, signifikanten Grenzen (= Positionen der identifizierten Maxima) mit dem zytoarchitektonischen Muster der auf Zellkörper gefärbten Schnitte verglichen um eine endgültige Abgrenzung und eine anatomische Zuordnung vorzunehmen.

Material und Methoden

2.1.3.3 Volumenanalyse

Die Volumina der definierten Areale, wurden nach Übertragen ihrer Grenzen von den histologischen Schnitten auf hoch aufgelöste Digitalisierungen mittels folgender Formel berechnet: $V = s \times T \times x \times y \times \Sigma A_i \times F$

Hierbei steht V für das Volumen der kortikalen Areale in mm³, s für die Anzahl der Schnitte, die zwischen zwei gemessenen liegen (60), T für die Dicke eines Schnittes (20µm), x und y für die Ausdehnung eines Pixels in µm (je 2,116 µm), ΣA_i steht für die Summe aller untersuchten Schnitte (in Pixeln). F beschreibt den Schrumpfungsfaktor eines individuellen Gehirns welcher zur Berechnung der ursprünglichen Volumina unabdingbar ist, da die Verarbeitung des Gewebes, wie Dehydratation in aufsteigenden Alkoholreihen oder das Einbetten in Paraffin, eine Reduktion des histologischen Volumens nach sich zieht. Der notwendige Korrekturfaktor wurde daher für jedes Gehirn aus dem Verhältnis zwischen dem geschätzten frischen Volumen (Gewicht direkt nach Präparation und einer mittleren spezifischen Dichte von 1,033 (Kretschmann and Wingert, 1970) und dem Volumen, welches nach der histologischen Verarbeitung vorlag errechnet. Die korrigierten Volumina (je Areal, Seite und Gehirn) wurden dann statistisch auf interhemisphärische und geschlechts-spezifische Unterschiede sowie Differenzen zwischen Arealen mittels einer ANOVA mit Messwiederholungen analysiert. Das Design dieser Analyse beinhaltete drei Faktoren, i) Seite (links / rechts), ii) Geschlecht (männlich / weiblich) und iii) Areal (hOC3v und hOC4v). Der Gruppierungsfaktor war „Gehirn“ das Signifikanzlevel lag bei $p < 0,05$. Wenn der Effekt des Faktors signifikant war, wurde nachfolgend ein post-hoc Test (Greenhouse-Geisser Test) für paarweise Vergleiche gerechnet, um die Bedingungen zu isolieren, in welchen die Ebenen dieses Faktors sich signifikant voneinander unterschieden ($p < 0,05$, für multiple Vergleiche korrigiert).

Material und Methoden

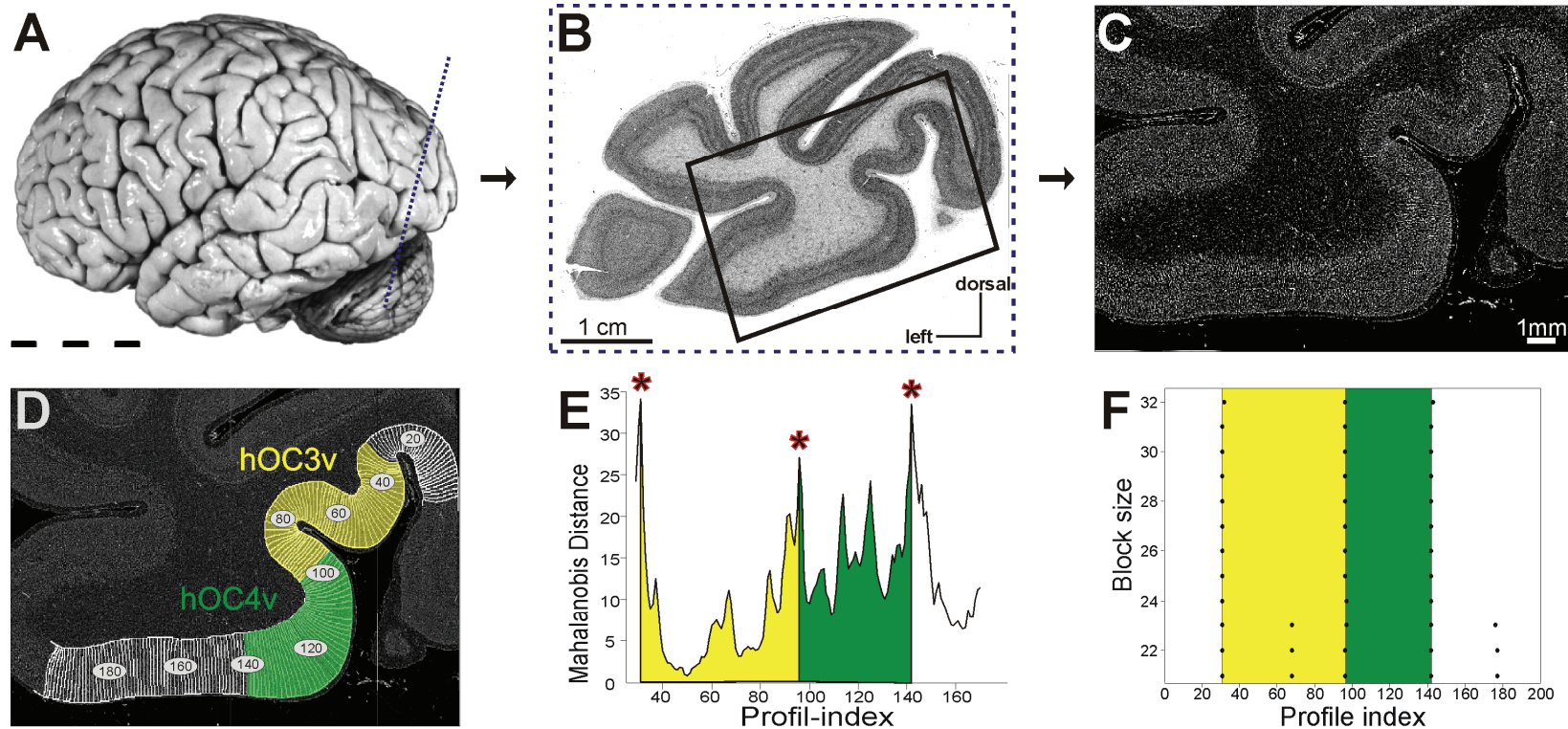


Abbildung 2: Histologische Verarbeitung der Gehirne und die Definition von kortikalen Grenzen:

2A) Lateralansicht des post-mortem Gehirns Nummer 6 (siehe Tabelle 1). Die Schnittebene ist durch die gepunktete Linie dargestellt.

2B) Zellkörpergefärbter Schnitt der linken Hemisphäre durch den occipitalen Kortex des Gehirn, welches in A gezeigt wird. Der Kasten markiert die ROI (Region of interest) für die quantitative, zytarchitektonische Analyse, die detailliert in C-F dargestellt ist.

2C) GLI – Matrix der in B dargestellten ROI. Jeder Pixel entspricht einem Volumenanteil von Zellkörpern in einem $20 \times 20 \mu\text{m}$ Messfeld.

2D) Die Position der GLI Profile ist hier auf dem GLI Bild markiert. Die Ausdehnung der Areale hOC3v (gelb) und hOC4v (grün) ist dargestellt.

2E) Mahalanobis Distanz Funktion bei der Blockweite 29. Signifikante Maxima beschreiben kortikale Areale und sind durch Sterne markiert.

2F) Zusammenfassung der Lokalisationen der signifikanten Maxima über alle Blockweiten, welche die konstante Lokalisation der Grenzen zeigt.

Material und Methoden

2.1.4 3D Rekonstruktion und räumliche Normalisierung

Zur Rekonstruktion der untersuchten Gehirne, wurde jeder 60. histologische Schnitt (Schnittebene entsprechend der Blockface Bilder) auf einem Leuchtpult mit einer CCD-Kamera (256 x 256 Pixel, 256 Graustufen) digitalisiert. Anhand dieser Schnitte, den vor dem Schneiden aufgenommenen „block-face“ Bildern und den anatomischen MR-Datensätzen konnten die post-mortem Gehirne dann mittels linearer und nichtlinearer Verfahren im 3D Raum rekonstruiert werden (Amunts et al., 2004). Der vor der histologischen Verarbeitung aufgenommene MR-Datensatz jedes Gehirnes diente als anatomische Referenz, um für mögliche Artefakte (Kompression durch Schneiden, Schrumpfung durch Artefakte) zu korrigieren. Die identifizierten Grenzen wurden dann auf die korrespondierenden Schnitte der 3D Rekonstruktionen übertragen.

Um der Variabilität bezüglich Größe, Form und Konfiguration der Gyri und Sulci Rechnung zu tragen, wurde eine räumliche Normalisierung der rekonstruierten Gehirne in den durch das Montreal Neurological Institute (MNI) definierten Referenzraum (Holmes et al., 1998; Collins et al., 1994; Evans et al., 1992) durchgeführt. Hierzu wurden die korrigierten 3D-Volumina zuerst mittels einer affinen Transformation an das Referenzgehirn angeglichen, wobei Unterschiede in der Skalierung, sowie Translation, Rotation und Scherung berücksichtigt wurden. Auf diesen Schritt folgte die nichtlineare Feinanpassung, für die ein „fluid elastic warping“ verwendet wurde. Bei diesem Verfahren werden die 3D-Rekonstruktionen der Gehirne als elastisch verformbare Körper betrachtet. Um auch große Deformationen berücksichtigen zu können, wurde das Verfahren zu einem Bewegungsmodell erweitert, das durch hochdimensionale Transformation (bis zu 24 Millionen Freiheitsgrade) eine genaue Anpassung der Gehirne auf das Referenzgehirn ermöglicht (Amunts et al., 2004; Henn et al., 1997).

2.1.5 Wahrscheinlichkeitskarten

Die zehn nach diesem Verfahren normalisierten individuellen Karten des ventralen extrastriären Kortex wurden dann im MNI Referenzraum überlagert und eine zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte für jedes der beiden definierten Areale errechnet. Diese Karte gibt für jeden Voxel des Referenzgehirns an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein bestimmtes Areal an dieser Stelle zu finden ist (Abb. 10). Der Grad der Überlappung innerhalb dieser Wahrscheinlichkeitskarte wurde dann durch eine Farbkodierung ausgedrückt. Hierbei entsprach dunkelrot dem Vorkommen eines Areals in einem Gehirn, während weiß für das Vorkommen eines Areals in 10 Gehirnen stand. Aufgrund der topographischen Variabilität der individuellen Mikroanatomie überlappen sich

Material und Methoden

vor allem die Randbereiche der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten für die einzelnen Areale deutlich (Eickhoff et al., 2005b). Aus diesem Grund wurde eine Maximalwahrscheinlichkeitskarte („Maximum probability map“) des visuellen Kortex berechnet, in welcher die Wahrscheinlichkeitskarten der hier definierten Areale mit denen der Areale BA 17 / V1 und BA 18 / V2 zu einer Summenkarte kombiniert wurden. Hierzu wurde jede Lokalisation dem dort wahrscheinlichsten Areal zugeordnet. Sollte ein Voxel für zwei Areale die gleiche Wahrscheinlichkeit aufweisen, so wird er demjenigen Areal zugeordnet, welches in den angrenzenden Voxeln die höchste Wahrscheinlichkeit aufweist (Eickhoff et al., 2006b; Eickhoff et al., 2005b). Die resultierende Übersichtskarte des menschlichen visuellen Kortex (Abb. 11) ähnelt den klassischen Hirnkarten, basiert allerdings im Gegensatz zu diesen auf der statistischen Untersuchung von zehn Einzelgehirnen. Da der MNI-Referenzraum auch als Standardraum für funktionelle Studien dient, können die erstellten Karten nun auch direkt mit den Ergebnissen bildgebender Verfahren verglichen werden.

Um eine bessere Darstellung der anatomischen Lage der untersuchten ventralen extrastriären Areale zu erlangen, wurde die Oberfläche des Referenzgehirns rekonstruiert und anschließend entfaltet. Auf diese Oberfläche wurden dann alle bisher identifizierten visuellen Areale (V1, V2, hOC3v, hOC4v) projiziert (Abb. 12).

2.2 Rezeptorarchitektonik des menschlichen visuellen Kortex

2.2.1 Histologische und autoradiographische Verarbeitung

Vier Hemisphären von Spendern ohne neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen (Körperspenderprogramm der Universität Düsseldorf), wurden für die quantitative in-vitro Rezeptorautoradiographie genutzt. Die Obduktion fand 8 bis 13 Stunden nach dem Todeseintritt statt, um die Stabilität der Rezeptoren zu gewährleisten (Kontur et al., 1994; Burke and Greenbaum, 1987). Jede Hemisphäre wurde in 6 Scheiben von etwa 25 mm Dicke geschnitten und zunächst bei – 40°C in Isopentan eingefroren. Danach wurden die Schnitte bei – 70°C gelagert, da eine Formalin-Fixierung und Paraffin-Einbettung der Scheiben die Struktur der Rezeptorproteine geschädigt und damit ihre normalen Bindungseigenschaften verändert hätte. Mit Hilfe eines Großschnitt-Kryotoms wurden die Scheiben bei – 20°C in koronare Serien geschnitten (Dicke 20 µm). Diese Schnitte wurden dann entweder mit einem tritiummarkierten Rezeptorliganden inkubiert oder auf Zellkörper (Merker, 1983) bzw. Myelin angefärbt. Insgesamt wurden 16 verschiedenen Rezeptoren aus allen klassischen Rezeptorsystemen analysiert (Tab. 2). Da Vorexperimente gezeigt haben, dass die nicht-spezifische Bindung in allen Fällen weit weniger als 10% der Gesamtbindungskapazität ausmachte (Zilles et al., 2002b; Zilles et al., 2004), wurde die Gesamtbindungskapazität als reliable Schätzung der spezifischen Bindung angesehen. Nach der Inkubation wurden β -sensitive Filme gleichzeitig mit den Schnitten und Standards definierter Radioaktivität belichtet. Die resultierenden Autoradiogramme, welche mit einer räumlichen Auflösung von 20 x 20 µm digitalisiert wurden, spiegeln die lokalen Konzentrationen der untersuchten Rezeptoren wieder (Abb 3A). Mittels der verwendeten Standards und Voruntersuchungen an Gehirnhomogenaten konnten die autoradiographischen Grauwerte dann in Bindungskapazitäten und letztendlich in absolute Rezeptorkonzentrationen (fmol/mg Protein) überführt werden (Zilles et al., 2002b; Zilles and Schleicher, 1995; Zilles et al., 2004).

In den digitalisierten Schnitten wurden -analog zum Verfahren in der zytoarchitektonischen Analyse- Konturlinien definiert (von der pialen Oberfläche bis zur Rinden-Mark Grenze) zwischen denen wiederum Traversen (mittlerer Abstand: 40 µm) senkrecht zur kortikalen Schichtung extrahiert wurden (Schleicher et al., 2000; Schleicher et al., 2005; Zilles et al., 2002b; Jones et al., 2000; Schmitt and Bohme, 2002). Entlang dieser Traversen (Abb 3B) wurden dann Rezeptordichteprofile extrahiert welche die Verteilung der lokalen Rezeptorkonzentrationen von der pialen Oberfläche bis zur Grenze der weißen Substanz widerspiegeln.

Material und Methoden

2.2.2 Visualisierung der rezeptorautoradiographischen Daten

Zur Visualisierung des regionalen und laminären Rezeptordichteverteilungsmusters wurden die Autoradiogramme geglättet, kontrastverstärkt und farbkodiert. Da ein konventionelles Glätten mit einem isotropen Filter aber mehrere Nachteile mit sich bringt (der Filter ist nicht nur auf den Kortex beschränkt; es wird sowohl tangential als auch orthogonal gleich geglättet, obwohl eine kortikale Lamina weitaus kleiner als ein kortikales Areal ist), wurde ein anisotropes, ortsveränderliches Glätten der Autoradiogramme ähnlich den anatomisch informierten Basisfunktionen (Kiebel and Friston, 2002; Kiebel et al., 2000) durchgeführt. Dabei wurde der Kortex zuerst in dem zu untersuchenden Gebiet entfaltet um die kortikalen Laminae parallel zueinander anzuordnen. Da eine komplette Entfaltung allerdings eine ausgedehnte Korrektur nicht-linearer Verzerrungen verlangen würde, verwendet der hier angewandte Algorithmus einen robusteren Ansatz bei dem nicht Laminae, sondern kortikale Tiefen nebeneinander bzw. unterschiedliche Tiefen parallel angeordnet werden (Abb. 3C1). Es wurde dann ein anisotroper Filter verwendet welcher deutlich stärker entlang der horizontalen Achse des Kortex glättet, als dies entlang der vertikalen Achse (über die Laminae) der Fall ist (Abb. 3C2). Die gefilterten Konzentrationen kortikaler Bindungsstellen wurden dann in einer Spektralsequenz farbkodiert, um regionale und laminäre Unterschiede zu visualisieren (Abb. 3C3). Durch die Rückprojektion der Daten auf die entsprechenden Traversen resultierte ein anisotropes und ortsveränderliches Glätten, das eine stark verbesserte Darstellung der Rezeptorarchitektur erlaubt (Abb. 3D).

Material und Methoden

System	Rezeptor	Ligand (k in nM)	K _D	Pharmakologie	Verdrängungs- substanz (k in nM)	Inkubationspuffer	Pre- inkub.	Haupt- inkub.	Exposition (Wochen)
Serotoninerg	5-HT _{1A}	[³ H]-8-OH-DPAT (1.0)	2.0	Agonist	5-Hydroxy- tryptamin (10 ⁴) Mianserin (10 ⁵)	170 mM Tris-HCl (pH 7.6) + 4 mM CaCl ₂ + 0.01% ascorbate 170 mM Tris-HCl (pH 7.7)	30 min, 22°C	60 min, 22°C	15
	5-HT ₂	[³ H]-Ketanserin (0.5)	0.5	Antag.			30 min, 22°C	120 min, 22°C	12
Adrenerg	α ₁	[³ H]-Prazosin (0.2)	0.2	Antag.	Phentolamine (10 ⁴)	50 mM Tris-HCl (pH 7.4)	30 min, 30°C	45 min, 30°C	12
	α ₂	[³ H]-RX-821002 (6.0)	2.8	Antag.	Epinephrine- bitartrate (10 ⁴)	50 mM Tris-HCl (pH 7.4) + 1 mM MgCl ₂ + 0.1% ascorbate	30 min, 22°C	30 min, 22°C	18
Glutamaterg	AMPA	[³ H]-AMPA (10)	10.0	Agonist	Quisqualate (10 ⁴)	50 mM Tris-acetate (pH 7.2) [+100 mM KSCN] ^a	tionspuffer	45 min, 4°C	10
	Kainat	[³ H]-kainate (8.0)	12.0	Agonist	Sym 2081 (10 ⁵)	50 mM Tris-citrate (pH 7.1) [+10 mM Ca-acetate] ^a	30 min, 4°C	45 min, 4°C	10
	NMDA	[³ H]-MK-801 (5.0)	5.0	Antag.	(+)-MK-801 (10 ⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7.2) [+ 30 AM glycine + 50 AM spermidine] ^a	15 min, 22°C	60 min, 22°C	10
GABAerg	GABA _A	[³ H]-Muscimol (6.0)	6.0	Agonist	GABA (10 ⁴)	50 mM Tris-citrate (pH 7.0)	15 min, 4°C	40 min, 4°C	10
	GABA _B	[³ H]-CGP 54626 (1.5)	1.48	Antag.	CGP 55845 (10 ⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7.2)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	8
	BZ	[³ H]-Flumazenil	2.0	Antag.	Clonazepam (2x10 ³)	170 mM Tris-HCl (pH: 7.4)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	10
Cholinerg	M ₁	[³ H]-Pirenzepine (1.0)	3.0	Antag.	Pirenzepine (2x10 ³)	Mod. Krebs-buffer (pH: 7,4)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	12
	M ₂	[³ H]-Oxotremorine-M (0.8)	0.8	Agonist	Carbachol (10 ³)	20 mM HEPES-Tris (pH 7.5) + 10 mM MgCl ₂	20 min, 22°C	60 min, 22°C	12
	M ₃	[³ H]- 4 DAMP (1.0)	1.0	Antag.	Atropin-sulfate (10 ⁴)	50 mM Tris-HCl (pH: 7.4) + 0.1 mM PSMF + 1 mM EDTA	15 min, 22°C	45 min, 22°C	15
	Nicotin (α4β2)	[³ H]-Epibatidine (0.5)	0.02	Agonist	(-)-Nicotine- hydrogen-tartrate (10 ⁵)	15 mM HEPES-Tris (pH 7.5) + 120 mM NaCl + 5.4 mM KCl + 0.8 mM MgCl ₂ + 1.8 mM CaCl ₂	20 min, 22°C	90 min, 22°C	15
Dopaminerg	D ₁	[³ H]-SCH-23390 (0.5)	0.14	Antag.	SKF 83560 (10 ³)	50 mM Tris-HCl (pH 7.4) + 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl ₂ + 1 mM MgCl ₂	20 min, 22°C	90 min, 22°C	12
Adenosin (Neuromodulator)	A ₁	[³ H]- Cyclopentyl-1,3- dipropylxanthine (4.4)	0.5	Antag.	R-PIA (10 ⁵)	170 mM Tris-HCl (pH: 7.4) + 2 U/l Adenosinedeaminase	15 min, 4°C	120 min, 22°C	15

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Neurotransmittersysteme sowie der Liganden, welche zur Markierung der jeweiligen Rezeptoren verwendet wurden. K (Konzentration), K_D (Dissoziationskonstante)

Material und Methoden

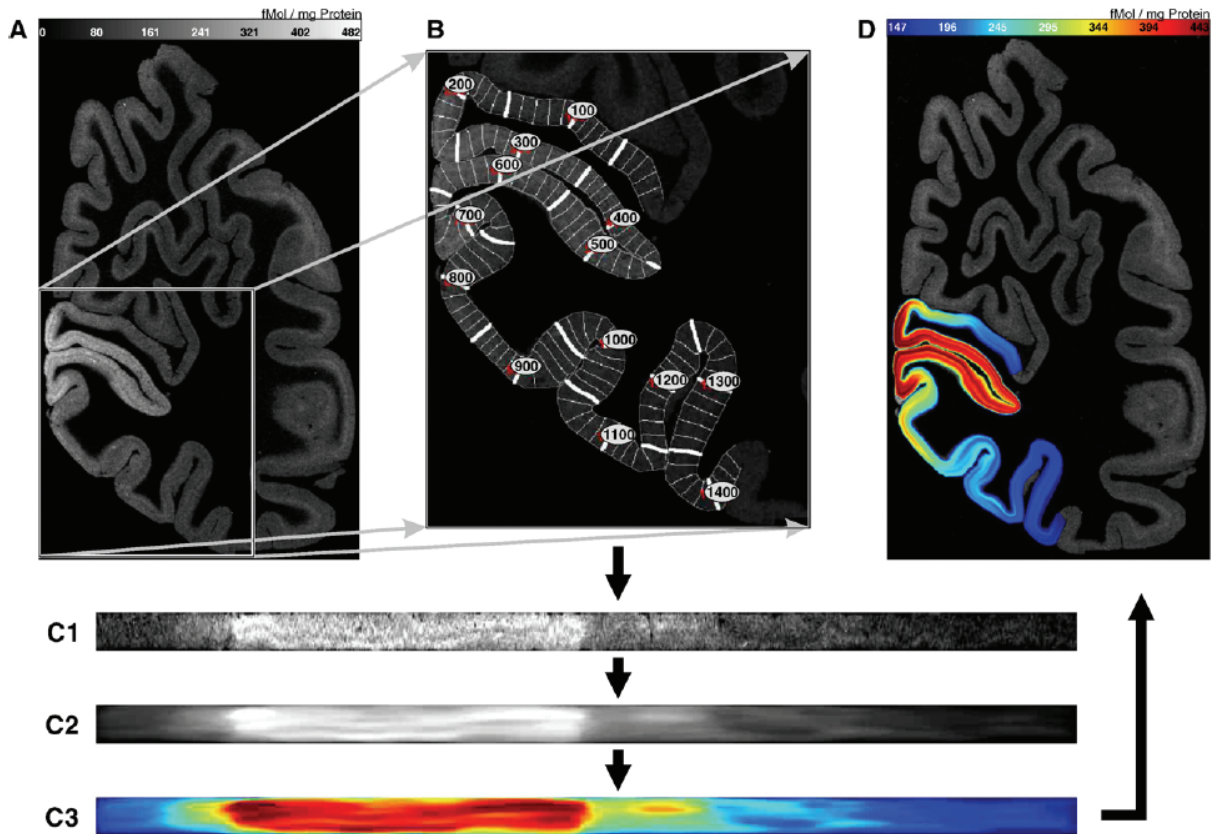


Abbildung 3: Überblick über die Visualisierung von Rezeptorarchitektonischen Daten:

A) Digitalisiertes Autoradiogramm (M2 Rezeptorkonzentrationen eines Beispielschnittes)

B) Senkrecht zu den kortikalen Schichten werden Traversen definiert, entlang denen Dichteprofile bestimmt werden. Jedes 10. Profil ist durch eine dünne und jedes 50. Profil durch eine dicke weiße Linie markiert. Die Nummer des Profils ist in rot angegeben.

C1) Durch die lineare Interpolation entsprechen die 100 Datenpunkte der kortikalen Tiefe von 1% bis 100%. Die extrahierten Profile sind so angeordnet, dass die unterschiedlichen kortikalen Tiefen parallel zueinander verlaufen, um das kortikale Band zu entfalten.

C2) Anisotrop geglätteter Streifen aus C1

C3) Farbkodierte Darstellung der Rezeptorkonzentrationen mittels einer Spektralsequenz.

D) Die gefilterten und farbkodierten Dichteprofile werden auf die zugehörigen Traversen zurück projiziert. So ist es möglich, die Konzentrationen von kortikalen Bindungsstellen in ihrer nativen Lokalisation zu visualisieren (Eickhoff et al., 2007c).

Material und Methoden

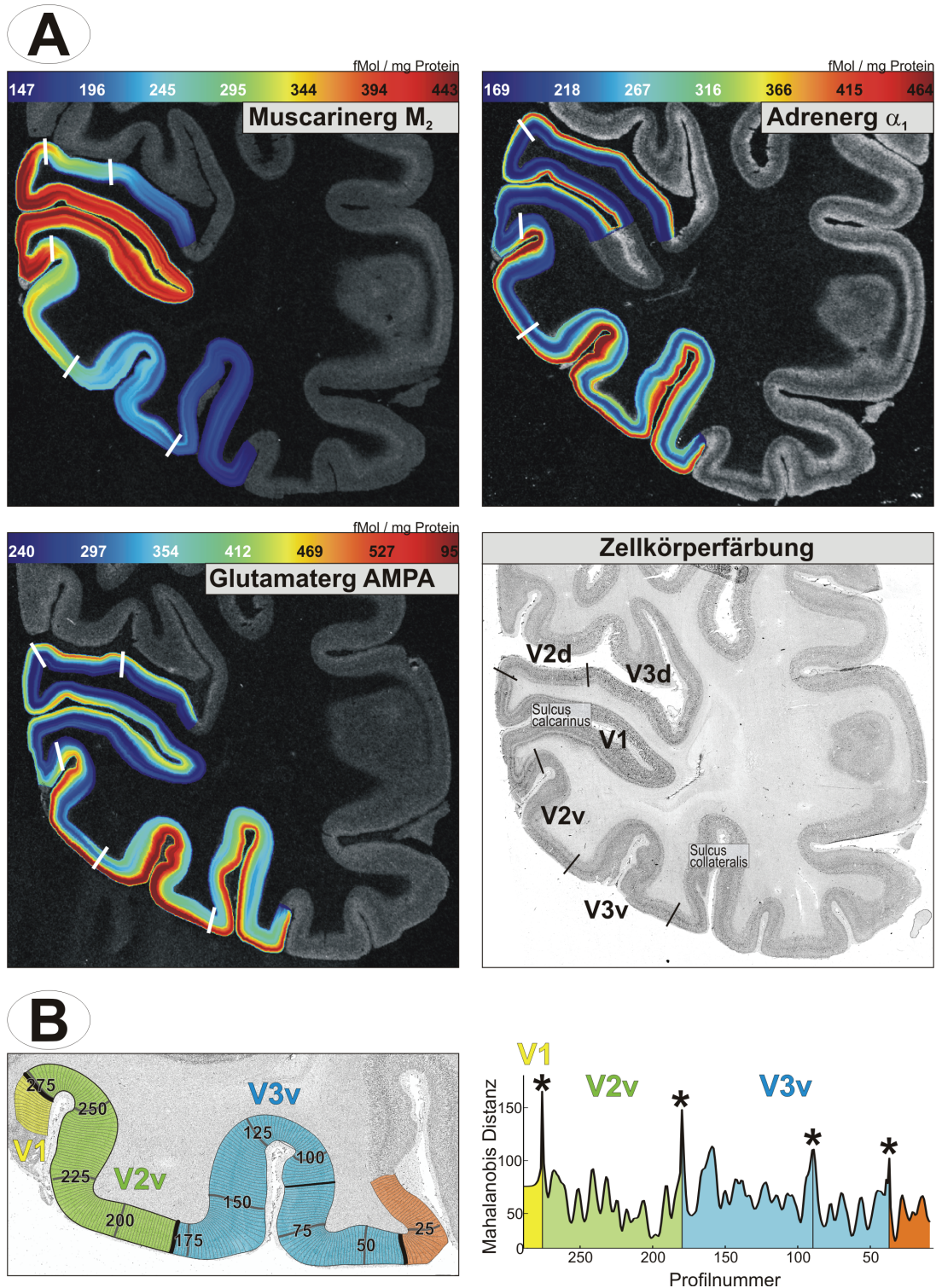


Abbildung 4: Zyto- und Rezeptorarchitektonische Identifikation kortikaler Areale
A) Rezeptorarchitektonisch lokalisierte Arealgrenzen (weiße Linien) im Vergleich zur Lage zytoarchitektonischer Grenzen (schwarze Linien). Der Sulcus calcarinus wurde für den α_1 Rezeptor auf Grund starker Verformungen durch tangentielle Anschnitte nicht farbkodiert.
B) Quantitative zytoarchitektonische Analyse (vgl. Abb. 2). Das linke Bild zeigt die Lage der extrahierten GLI Profile, das rechte die Mahalanobis Distanzfunktion (schwarze Linien). Es wurden vier signifikante Maxima identifiziert (Sterne), von denen drei mit den Grenzen zwischen V1/V2v (Profil 276), V2v/V3v (Profil 180) and V3v/V4 (Profil 37) übereinstimmen. Die vierte (Profil 90) wird am wahrscheinlichsten aufgrund eines Artefakts (tangentialer Schnitt) entstanden sein, da sie nicht konsistent zu verfolgen war.

Material und Methoden

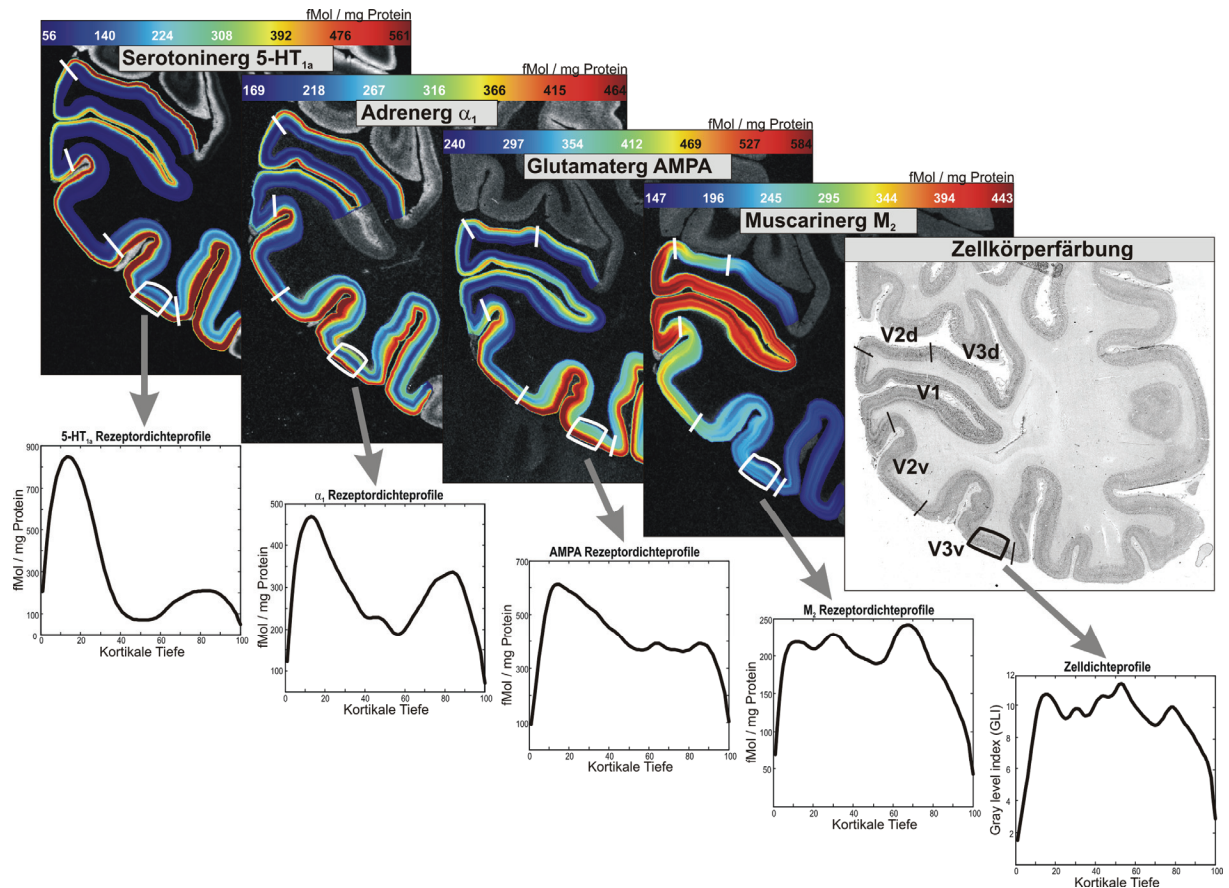


Abbildung 5: Quantifikation lokaler Architektonik

Für jede der ~10 „Region of interest“ pro Areal und Hemisphäre (hier für V3v (Rottschy et al., 2007) gezeigt), wurden Rezeptor- (für 16 Rezeptoren) und Zelldichteprofile an korrespondierenden Lokalisationen extrahiert.

2.2.3 Quantifizierung von Rezeptorkonzentrationen

Mit Hilfe der kontrastverstärkten Bilder (Abb. 4A) sowie einer zyto- und myeloarchitektonischen Analyse (Schleicher et al., 2000; Schleicher et al., 2005; Zilles et al., 2002a; Eickhoff et al., 2007b) der angrenzenden Schnitte, war es nun möglich, Grenzen zwischen den einzelnen visuellen Arealen zu bestimmen. Es wurde dann für jedes Areal auf jeder untersuchten Schnittebene eine Messstelle (ROI) definiert, deren Lage so gewählt wurde, dass sie frei von Artefakten und senkrecht zur kortikalen Oberfläche geschnitten waren. Da aus jeweils direkt benachbarten Schnitten (Schnittdicke 20µm) die Autoradiogramme (an 16 Rezeptoren) und die Myelin- bzw. Zellkörpergefärbten Schnitte hergestellt wurden, war es möglich, definierte ROIs an gleiche Position in benachbarten Schnitte zu übertragen (Abb. 5). Aus jeder ROI wurden (für jeden Rezeptor) 11 benachbarte Dichteprofile extrahiert, welche anschließend gemittelt wurden um ein repräsentatives Rezeptordichteprofil für die jeweilige Messstelle zu erhalten. Parallel wurden aus den entsprechenden digitalisierten und in eine GLI-Matrix

Material und Methoden

konvertierten zytoarchitektonischen Schnitten Zelldichteprofile extrahiert (Abb. 5). Insgesamt wurden zwischen 8 und 14 ROIs pro Hemisphäre und Areal definiert für welche jeweils ein Satz von bis zu 16 (je nach Vorhandensein von Artefakten und Beschädigung der einzelnen Schnitte) mittleren Rezeptordichteprofilen und einem entsprechenden mittleren Zelldichteprofil vorlagen.

2.2.4 Schichtdickenkorrektur

Durch die kortikale Faltung entstehen Deformationen des Kortex, die wie folgt zusammengefasst werden können: Während am Fundus eines Sulcus die infragranulären Schichten dicker und die supragranulären Schichten dünner werden, beobachtet man an der Kuppe eines Gyrus genau umgekehrte Veränderungen. Folglich mussten die extrahierten mittleren Profile für die durch kortikale Faltung entstandenen Unterschiede in der relativen Dicke der kortikalen Schichten korrigiert werden, um einen Einfluss ihrer Lage auf die nachfolgende Analyse zu verhindern. Dies ist insbesondere wichtig, da die ROIs zwar an Stellen definiert wurden, an denen der Kortex weder tangential getroffen noch gekrümmt war, dies jedoch an 2-D Bildern geschah, wodurch die Faltung entlang der dritten Raumachse nicht berücksichtigt werden konnte.

Als Korrektur wurde daher die kortikale Dicke abschnittsweise (für jede einzelne Schicht) normalisiert, indem die Dicken der einzelnen Laminae in jeder ROI linear auf die mittlere Dicke dieser Schicht über alle ROIs angepasst worden sind („piecewise linear width normalisation“, PLWN). Dazu wurden zunächst für jede ROI die Grenzen zwischen den einzelnen Laminae an den zugehörigen zytoarchitektonischen Schnitten bestimmt und anschließend die kortikale Tiefe dieser Laminae (in Prozent kortikaler Tiefe) festgehalten. Im Folgenden wurde für jedes Areal die mittlere Lage jeder Schichtgrenze errechnet. Für jede ROI konnten nun eine Transformation errechnet werden, welche die einzelnen Laminae dieser ROI auf ihre mittlere (über ROIs) Dicke dehnt oder staucht. Die gefundene Transformationsvorschrift wurde dann auf alle 16 mittleren Rezeptordichteprofile (ein Profil pro Rezeptor) der jeweiligen ROI angewandt.

2.2.5 Quantifizierung chemoarchitektonischer Unterschiede

Rezeptorarchitektonische Profile können sich in der mittleren Konzentration (über alle kortikalen Schichten) oder im laminären Verteilungsmuster der Rezeptorkonzentrationen unterscheiden. In dieser Arbeit wurden Unterschiede in der mittleren Rezeptorkonzentration (\bar{y}_1 and \bar{y}_2) durch den Asymmetriekoeffizienten zwischen den über

Material und Methoden

alle Schichten gemittelten Konzentrationswerten (Abb. 6) quantifiziert. Dieser ist definiert als die Differenz zwischen den mittleren Rezeptorkonzentrationen geteilt durch ihre Summe:

$$(1) \quad D_{mean} = \frac{\bar{y}_1 - \bar{y}_2}{\bar{y}_1 + \bar{y}_2}$$

Um Unterschiede in der Rezeptorverteilung zwischen den mittleren Dichteprofilen zweier Areale bestimmen zu können, müssen zunächst Unterschiede in den relativen Dicken ihrer Laminae ausgeglichen werden. Dazu wurde, analog zum oben beschriebenen Verfahren zur Normalisierung der Schichtdicken für die Messstellen *eines* Areals, die Dicke der jeweiligen Schicht über beide Areale hinweg gemittelt und ausgeglichen. Das heißt, dass die Schichtdicke der endgültig verglichenen Profile nicht der „realen“ Schichtdicke eines Areals entspricht. Die Normalisierung auf die jeweils mittlere Schichtdicke über beide Areale machte es aber nun möglich, die laminäre Verteilung der Rezeptoren in diesen Arealen an homologen Stellen (in denselben Laminae) zu vergleichen. Weiterhin wurden für diesen Vergleich die Effekte der absoluten Rezeptorkonzentrationen herausgerechnet, indem jedes Profil durch seinen Mittelwert geteilt wurde. Hierdurch wurde der Vergleich des laminären Musters auch statistisch unabhängig von dem soeben beschriebenen Vergleich der mittleren Konzentrationen. Durch die Verwendung der Euklidischen Distanz zwischen den mittleren, korrigierten Profilen \tilde{y}_1 und \tilde{y}_2 (Abb. 6), konnten Unterschiede in der laminären Rezeptorverteilung ermittelt werden.

$$D_{lam} = (\tilde{y}_1 - \tilde{y}_2) * (\tilde{y}_1 - \tilde{y}_2)^T \quad \text{wobei} \quad \tilde{y}_i = \frac{y_i}{\bar{y}_i}$$

Material und Methoden

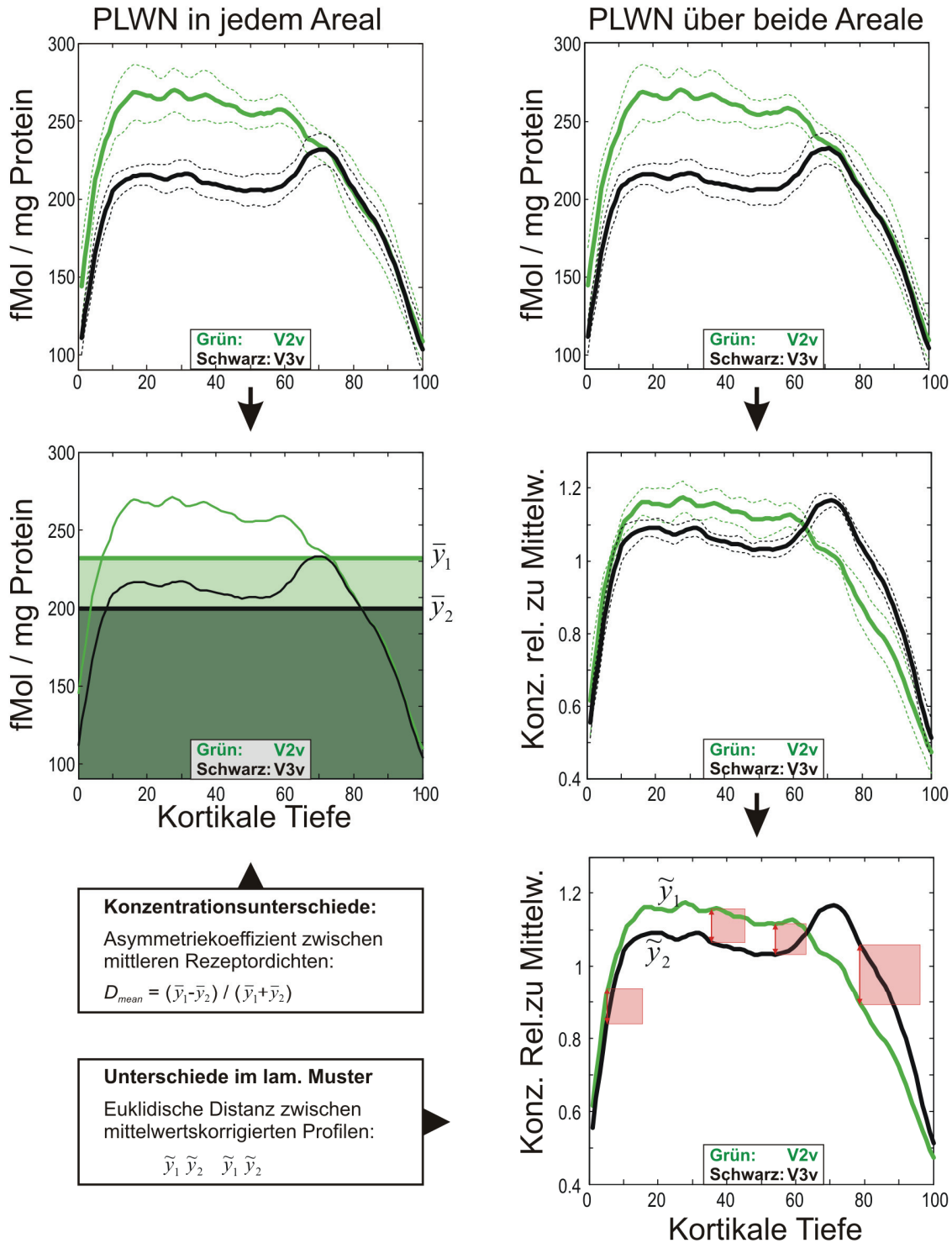


Abbildung 6: Quantifizierung rezeptorarchitektonischer Unterschiede

Obere Reihe: Profile der M_2 -Rezeptordichte in V2v und V3v vor (links) und nach (rechts) PLWN-Normalisierung der relativen Schichtdicken (Mittelwerte und Standardfehler).

Mitte links: Unterschiede der mittleren Rezeptorkonzentrationen \bar{y}_1 und \bar{y}_2 wurden über ihren Asymmetriekoeffizienten quantifiziert.

Mitte / Unten Rechts: Nach Entfernung von Effekten der absoluten Konzentrationen wurden Unterschiede im laminären Muster durch die Euklidische Distanz zwischen den oben beschriebenen mittleren korrigierten Profilen (\tilde{y}_1 und \tilde{y}_2) quantifiziert.

Material und Methoden

2.2.6 Einzelfall-Statistik

Um zwei kortikale Areale zu vergleichen wurde zuerst für jeden Rezeptor, jeden untersuchten Parameter (mittlere Konzentration und laminäres Verteilungsmuster) und jede Hemisphäre eine separate Einzelanalyse mittels eines Permutationstests (Nichols and Holmes, 2002) durchgeführt. Hierzu wurden die Profile aller ROIs der zwei zu vergleichenden Areale zunächst zu ihren wahren Gruppen (z.B. alle Profile aus Areal V3v zu der Gruppe „V3v“ und alle Profile aus V3d zu der Gruppe „V3d“) zugeordnet. Die Profile einer Gruppe wurden anschließend jeweils gemittelt, um ein mittleres Profil für jedes Areal in diesem Gehirn zu erhalten. Die Unterschiede in der absoluten Konzentration und der laminären Verteilung zwischen diesen beiden (mittleren) Profilen werden dann, wie oben beschrieben und in Abbildung 6 dargestellt, quantifiziert. Die Profile, die zunächst zu ihren wahren Gruppen zugeteilt worden waren, wurden anschließend zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt, welche nun also Profile enthalten konnten welche aus dem einen oder anderen Areal extrahiert wurden. Die in jeder der beiden Gruppen enthaltenen Profile wurden gemittelt und die Distanzberechnung, analog zu der für die „echten“ Gruppen durchgeführten, wiederholt. Das heißt, dass die Unterschiede in der mittleren Konzentration und dem laminären Verteilungsmuster zwischen den mittleren Profilen zweier Gruppen berechnet werden, die in einer zufälligen Zuteilung sowohl Profile des einen als auch des anderen Areals enthalten (z.B. V3v und V3d). Die Unterschiede, die sich aus 100000 Wiederholungen dieser zufälligen Zuordnungen ergaben, bildeten die zugrunde liegende empirische Nullverteilung für die statistische Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden „echten“ Gruppen. Diese ermöglicht es also nun den „wirklichen“ Unterschieden zwischen den zwei zu vergleichenden Arealen, p-Werte zuzuweisen, basierend auf der Wahrscheinlichkeit desselben oder eines extremeren Unterschiedes welcher unter der Nullverteilung zu beobachten wäre.

2.2.7 Gruppenstatistik und Korrektur für multiple Vergleiche

Aufgrund der durch die aufwendige Prozedur der Rezeptorautoradiographie geringen Stichprobengröße wurde für die Gruppenstatistik eine Konjunktionsanalyse über Hemisphären, welche als individuelle Probanden interpretiert wurden, durchgeführt („multi subject conjunction analysis“ (Friston et al., 1999a; Friston et al., 1999b). Wie gezeigt wurde (Nichols et al., 2005) kann eine solche Konjunktionsanalyse am validesten mittels einer Minimumstatistik ($M_{(v)}$) durchgeführt werden. Diese Minimumstatistik ergibt sich (für einen bestimmten Vergleich v aus einem Satz von V parallelen Vergleichen) aus der niedrigsten Test-Statistik einer parametrischen Analyse oder, äquivalent dazu bei der hier

Material und Methoden

verwendeten nicht-parametrischen Statistik, dem höchsten p-Wert, d.h. dem schlechtesten „statistischen Abschneiden“ der Einzelprobanden (k).

$$M_{\{v\}} = \max(p_{(v,k)})$$

Diese Minimumstatistik entspricht nun der zu verwendenden Teststatistik für die Konjunktionsanalyse. Dabei wurde ein Vergleich als signifikant angesehen, wenn $M_{\{v\}}$ unter einem vorher festgelegten Schwellenwert α_0 lag. Dieser Schwellenwert wurde so angepasst, dass er die sogenannte „family wise error rate“ (FWE) der Analyse kontrollieren konnte. Die FWE beschreibt die Wahrscheinlichkeit für ein oder mehrere zufällige, also falsch positive Ergebnisse in den 32 unabhängigen Vergleichen (16 Rezeptoren und zwei Bedingungen) und wurde mit 0,05 festgelegt (Nichols and Hayasaka, 2003). Die Ableitung des Schwellenwertes α_0 für den Einzelvergleich (mit dem die Minimumstatistik verglichen werden muss), der zur Kontrolle einer gewünschten FWE benötigt wird, lässt sich wie folgt berechnen (Nichols et al., 2005):

Die erwartete FWE aus einem Satz von V simultanen, unabhängigen Vergleichen, die alle durch eine Konjunktion über K Probanden berechnet wurden und einen Schwellenwert von α_0 aufweisen ergibt sich aus:

$$FWE = 1 - (1 - \alpha_0^K)^V$$

Um den korrekten Schwellenwert, der für eine FWE von z.B. 0,05 korrigiert, berechnen zu können, muss diese Gleichung nun nur nach α_0 aufgelöst. Diese Umstellung liefert dann den korrigierten Schwellenwert als Funktion von K (Anzahl der Probanden) und V (Anzahl der Vergleiche).

$$\alpha_0 = (1 - (1 - FWE)^{1/V})^{1/K}$$

In dieser Arbeit mit vier Hemisphären und 16 Vergleichen, entsprach eine Korrektur für die Konjunktion-Nullhypothese auf einem Signifikanzlevel von $FWE < 0.05$ einem Schwellenwert von $(1 - (1 - 0.05)^{1/32})^{1/4} = 0.2001$, welcher von der Minimumstatistik „überboten“ werden muss, damit dieser Einzelvergleich als signifikant angesehen werden kann. Das heißt, wenn jeder einzelne der individuellen p-Werte (und damit deren Maximum) kleiner war als 0.2001, lag ein signifikantes Ergebnis vor.

3 Ergebnisse

3.1 Zytoarchitektur des ventralen, extrastriären Kortex

3.1.1 Nomenklatur der definierten Areale

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei kortikale Areale im ventralen, extrastriären, visuellen System identifiziert und nachfolgend in zehn menschlichen post-mortem Gehirnen kartiert. Beide Areale befanden sich in dem unmittelbar lateral auf BA 18 / V2 (Amunts et al., 2000) folgenden Bereich der Großhirnrinde.

Um vorerst eine Assoziation mit beim Affen definierten Arealen und damit eine zum jetzigen Zeitpunkt verfrühte Implikation von funktioneller oder anatomischer Homologie zu vermeiden, wurde, wie bereits im Methodenteil erwähnt, eine neutrale Nomenklatur für die hier definierten Regionen gewählt. In dieser soll ein Buchstabencode die Identifizierung der Lokalisation der jeweiligen Areale erleichtern, während die Zahlen sich auf das Erscheinen der Areale in ihrer Reihenfolge, vom Occipitalpol ausgehend, beziehen. So steht hOC für „human Occipital Cortex“, die Ziffern 3 und 4 benennen die Reihenfolge hinter V1 und V2. Dementsprechend ist hOC3v das Areal, welches unmittelbar auf V2 folgt und damit dem Occipitalpol näher liegt, während hOC4v das mehr frontal und lateral gelegene Areal darstellt. Der Nachsatz „v“ letztendlich bezieht sich auf die Lage der zwei Areale im ventralen Anteil des visuellen Kortex.

Das Areal hOC3v schließt sich lateral an den ventralen Teil von BA 18/V2 (bzw. nach unserer Nomenklatur eigentlich hOC2) an und ist in allen zwanzig untersuchten Hemisphären vor allem im Sulcus collateralis zu finden. Lateral von hOC3v liegt dann hOC4v, welches über seine komplette Länge medial von hOC3v begrenzt wird. Dieses zweite Areal (hOC4v) fand sich in den frontaleren Schnitten ebenfalls im Sulcus collateralis. In den weiter occipital gelegenen Schnitten bedeckte es jedoch auch große Teile der freien Oberfläche des Gyrus fusiformis.

Beide Areale, hOC3v und hOC4v fanden sich vor allem auf dem ventralen, d.h., basal gelegenen, Aspekt des Gehirns und erreichten nur in den occipitalsten Schnitten auch die laterale Oberfläche.

3.1.2 Zytoarchitektonische Beschreibungen

Die Zytoarchitektur des Areals hOC3v (Abb. 7, 8) unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht von der des Areals BA 18/V2 (Amunts et al., 2000): hOC3v ist durch das Vorkommen von deutlichen, vertikalen Zellsäulen gekennzeichnet, welche in V2 weitaus geringer ausgeprägt sind. Während Lamina II in hOC3v sehr zellarm ist und keine klare Grenze zur folgenden Lamina III aufweist, sind diese in BA 18 deutlich voneinander abgrenzbar. Lamina III ist in

Ergebnisse

hOC3v eher zellarm und weist nur eine geringe Größenzunahme der Pyramidenzellen von Sublamina IIIa bis IIIc auf. In BA 18 ist Lamina III deutlich zellreicher und beinhaltet auch größere Pyramidenzellen in Sublamina IIIc. Während Lamina IV in hOC3v nur eine sehr geringe Zelldichte und eine undeutliche Grenze zur folgenden Lamina V zeigt, ist diese Lamina in BA 18 sowohl zellreicher, als auch mit einer klaren Grenze zu einer eher zellarmen Lamina V versehen. Wie Lamina V ist auch Lamina VI in BA 18 zellarm, was in deutlichem Gegensatz zu höheren Zelldichte dieser Schichten in hOC3v steht.

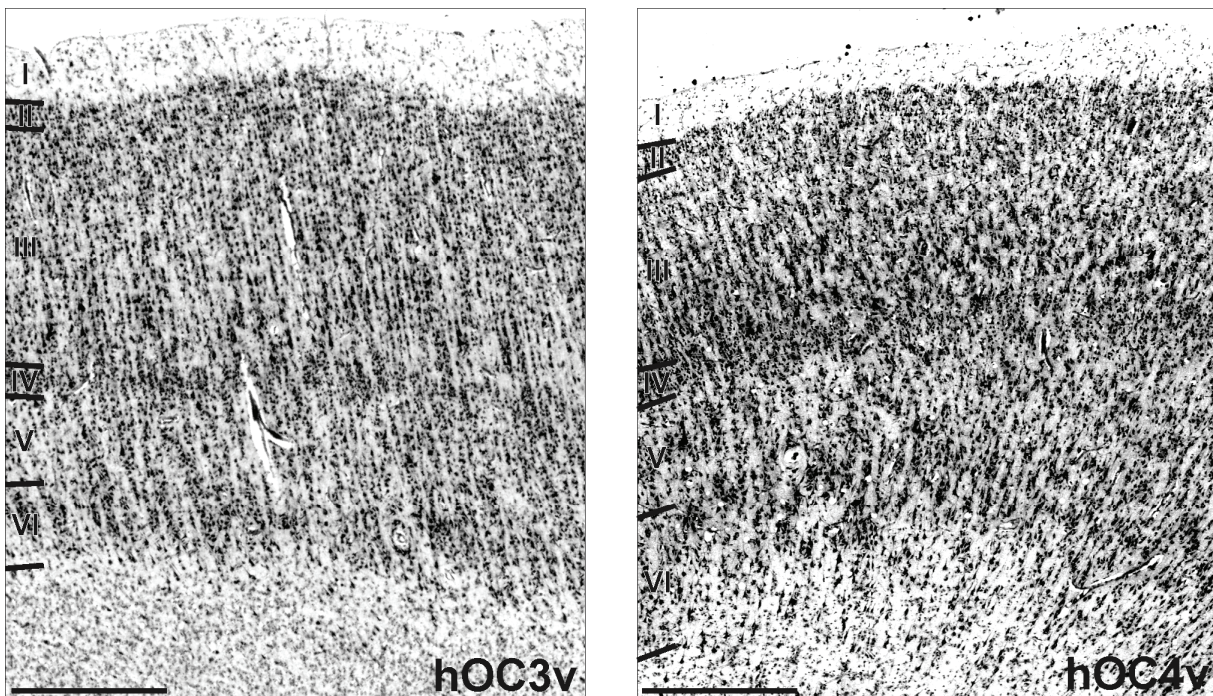


Abbildung 7 Übersicht über die Zytoarchitektur der Areale hOC3v und hOC4v.

hOC3v ist durch das Vorkommen von deutlichen Zellsäulen, eine dünne unauffällige Lamina IV und die wenig prominenten Pyramidenzellen in Lamina III gekennzeichnet. hOC4v dagegen zeichnet sich durch eine große Anzahl von größeren Pyramidenzellen in der tiefen Lamina III, zellreichere Laminae IV und VI und weniger deutliche Zellsäulen aus.

Römische Ziffern stehen für kortikale Schichten (Strich = 1mm).

In occipital gelegenen Schnitten grenzt Areal hOC3v nach lateral an das Areal, das auf den dorsalen Anteil von BA 18 folgt. Unserer neutralen Nomenklatur folgend, wurde dieses Areal, welches wahrscheinlich das strukturelle Analog des funktionell definierten dorsalen Anteils von V3 (Zeki, 1969a) darstellt, als hOC3d bezeichnet. In hOC3d ist die äußere Körnerzellschicht (Lamina II) deutlich zellärmer als in hOC3v. Während man eine leichte Größenzunahme der Pyramidenzellen in Lamina III in beiden Arealen sehen kann, ist die Anzahl dieser größeren Pyramidenzellen in hOC3d über die gesamte Lamina III viel

Ergebnisse

geringer (Abb. 8). Außerdem ist Lamina IV in hOC3d sehr zellarm und weist eine viel besser definierte Grenze zu Lamina V auf. Die Tatsache, dass Lamina V und VI in hOC3d ungefähr gleich zell dicht sind, schlägt sich in einer unscharfen Grenze zwischen ihnen nieder. Im Gegensatz dazu beinhaltet Lamina V in hOC3v viel weniger und kleinere Zellen, als Lamina VI, wodurch die Grenze zwischen beiden in hOC3v deutlicher ausfällt als in hOC3d.

Areal hOC4v wird über seine komplette Länge medial von hOC3v begrenzt und findet sich auf der lateralen Bank des Sulcus collateralis sowie (weiter occipital) auf dem Gyrus fusiformis. Im Vergleich zu hOC3v hat Areal hOC4v eine deutlich zell dichtere Lamina II (Abb. 9), welche eine undeutliche Grenze zur nachfolgenden Lamina III aufweist. Weiterhin lässt sich in Lamina III eine viel deutlichere Größen- und Dichtezunahme der Pyramidenzellen beobachten, als dies in hOC3v der Fall ist. Im Gegensatz zu hOC3v hat hOC4v eine prominentere Lamina IV. Diese dicht gepackten Zellen in Lamina IV machen eines der wesentlichen Unterscheidungsmerkmale zwischen hOC3v und hOC4v aus, da diese Schicht in hOC3v nur als schmales, unscheinbares Band erscheint. Lamina V und VI sind zell dichter als in hOC3v. Da in Lamina V des Areals hOC4v nur wenige große Pyramidenzellen zu finden sind, stellt sich die Grenze zur folgenden Lamina VI sehr undeutlich dar.

Der Kortex lateral von hOC4v (das wahrscheinliche anatomische Korrelat des funktionell definierten Areal V4d (Tootell and Hadjikhani, 2001), des „lateral occipital cortex“ LOC (Malach et al., 1995), und der „fusiform face area“ FFA (Kanwisher and Yovel, 2006) zeigt ausgeprägtere Zellsäulen als hOC4v. Lamina II und III des lateral gelegenen Kortex sind insgesamt zellärmer als in hOC4v. Auch die Größenzunahme der Pyramidenzellen innerhalb der Lamina III ist in hOC4v weitaus stärker ausgeprägt (Abb. 9). Dieses Charakteristikum grenzt hOC4v sowohl nach dorsal als auch nach frontal deutlich von den benachbarten Arealen ab. Die deutlichsten Unterschiede zeigt jedoch Lamina IV, die in hOC4v wesentlich dicker und zell dichter ist, als im lateral folgenden Anteil des visuellen Kortex. Lamina V dieses lateralen Areals ist eher zellarm und hat eine klare Grenze zu Lamina VI, deren Zellen größer sind, als die in Lamina V. Im Gegensatz dazu weisen diese beiden Laminae in hOC4v eine ähnliche Zelldichte auf, woraus sich eine undeutlichere Grenze zwischen diesen beiden Laminae in hOC4v ergibt. Schließlich ist die Grenze zwischen dem Kortex und der weißen Substanz im Kortex lateral von hOC4v weniger klar abgrenzbar als in hOC4v, da in diesem lateralen Areal deutlich mehr Zellsäulen in die weiße Substanz reichen.

Ergebnisse

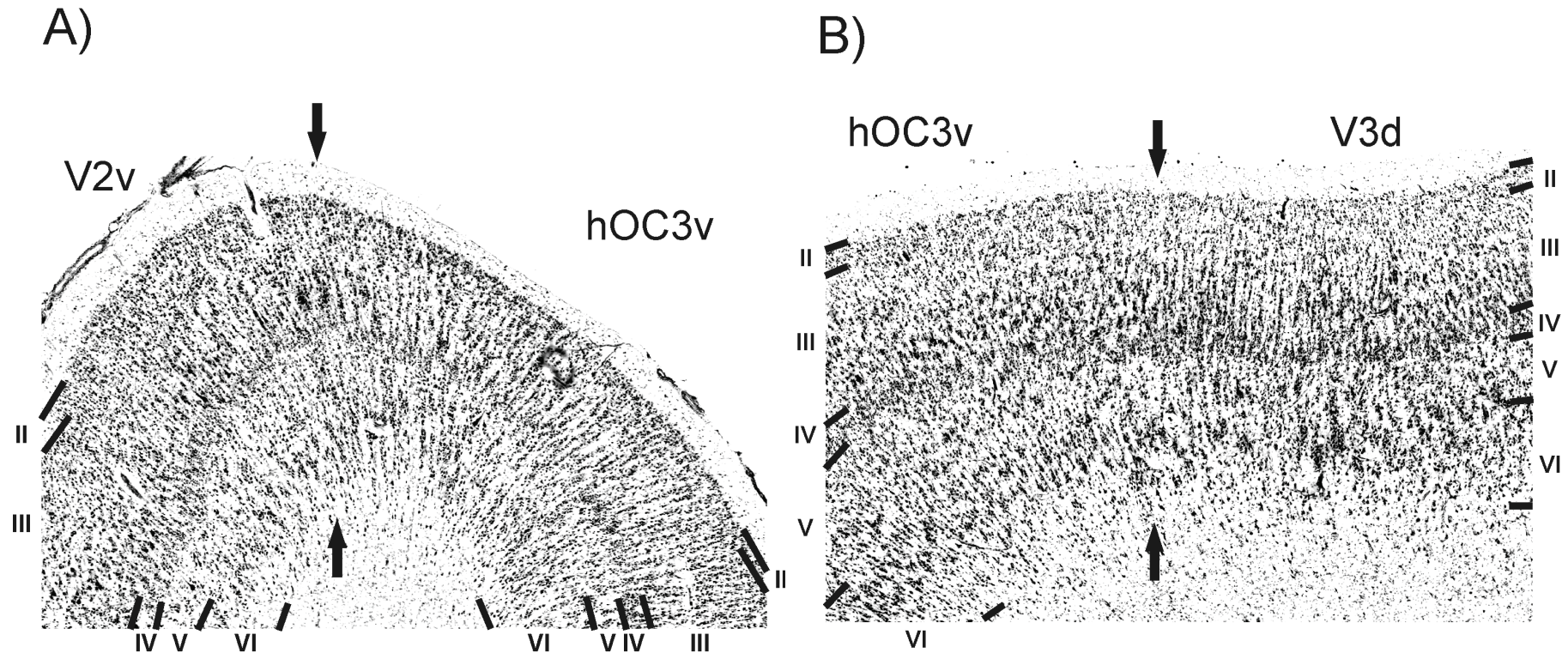


Abbildung 8 Grenzen des Areals hOC3v (Römische Ziffern: Kortikale Laminae, Balken: 1 mm)

A) Die Grenze zwischen BA 18 / V2 und hOC3v ist durch eine merkliche Abnahme der Größe der Pyramidenzellen in Lamina III in hOC3v gekennzeichnet. Außerdem besitzt hOC3v eine weniger zellichte Lamina IV und zeigt deutlichere Zellsäulen als BA 18 / V2.

B) Verglichen mit hOC3v zeichnet sich hOC3d vor allem durch eine deutliche Abnahme der Größe der Pyramidenzellen in Lamina III und deutlichere Zellsäulen aus.

Ergebnisse

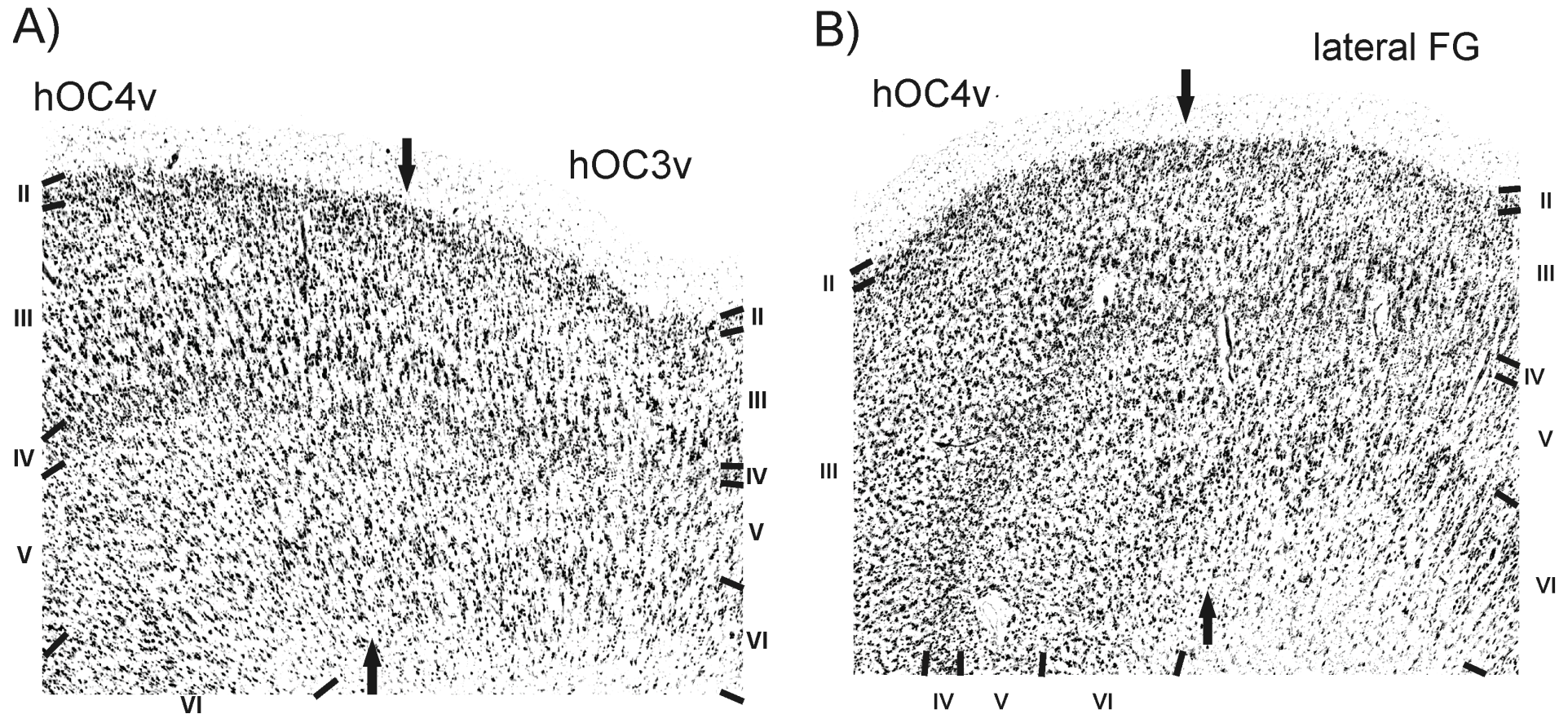


Abbildung 9 Grenzen des Areals hOC4v (Römische Ziffern: Kortikale Laminae, Balken: 1 mm)

A) Grenze zwischen hOC3v und hOC4v. Verglichen mit hOC3v zeigt hOC4v eine sehr deutliche Zunahme der Größe und Anzahl der Pyramidenzellen in Lamina III und weist außerdem eine breitere und zell dichtere Lamina IV auf.

B) Zytoarchitektonische Grenze zwischen hOC4v und dem lateral auf dem Gyrus fusiformis (FG) folgenden Areal. Im weiter lateral gelegenen Anteil des visuellen Kortex ist die innere Körnerzellschicht (IV) weniger dick und von geringerer Zelldichte. Lamina III ist in diesem lateralen Areal ebenfalls weniger zell dicht und enthält außerdem nur wenige Pyramidenzellen.

Ergebnisse

3.1.3 Volumina und Lage der Areale hOC3v und hOC4v

Größe und Lage beider Areale zeigten eine hohe interindividuelle Variabilität (Tab. 3). So reichen zum Beispiel die Volumina des Areals hOC3v von 4447 mm³ bis zu 13707 mm³. In der statistischen Analyse waren in keinem der beiden Areale signifikante Volumenunterschiede zwischen den beiden Hemisphären, im Sinne einer interhemisphärischen Asymmetrie, ersichtlich (keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Areal und Seite: $F = 0,34$, $p > 0,05$). Gleichmaßen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den mittleren Volumen zwischen hOC3v und hOC4v, nachdem die interindividuelle Streuung berücksichtigt worden war (Effekt des Faktors Areal: $F = 2.12$, $p > 0,05$). Interessanterweise hat eine Studie, die die interhemisphärischen Unterschiede in den Arealen V1, V2 und hOC5 untersuchte (Amunts et al., 2007a) klare Unterschiede im Sinne einer Asymmetrie zugunsten der rechten Hemisphäre erbracht.

	hOC3v	hOC4v
Rohvolumen		
Rechte Hemisphäre	8640 ± 2180	6361 ± 1521
Linke Hemisphäre	8475 ± 2014	7407 ± 2494
Gesamtvolumen	17115 ± 3492	13768 ± 3206
Normalisierte Volumen		
Rechte Hemisphäre	7897 ± 1333	5566 ± 1025
Linke Hemisphäre	7839 ± 1310	6905 ± 1973
Gesamtvolumen	15736 ± 2483	12472 ± 2618

Tabelle 3: Volumenmessung des ventralen, extrastriären Kortex. Das mittlere Volumen (\pm SD) auf der rechten und linken Hemisphäre und das mittlere Gesamtvolumen (\pm SD) ist für jedes Areal in mm³ angegeben. Die Rohdaten wurden durch volumetrische Messungen von den rekonstruierten, histologischen Volumen erhalten, vor linearer oder nichtlinearer Anpassung. Normalisierte Volumendaten beziehen sich auf das Volumen der Areale nach der Anpassung auf das Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI).

Die Koordinaten der Massenschwerpunkte der Areale hOC3v und hOC4v im anatomischen MNI Raum sind in Tabelle 4 angegeben und bestätigen die bereits beschriebene weiter laterale Lage des Areals hOC4v. Weitere Lageunterschiede wurden hingegen nicht signifikant ($p > 0,05$). In der Lage entlang der medial – lateralen oder anterior - posterioren Achse ergaben sich bei hOC3v und hOC4v signifikante interhemisphärische Unterschiede. Im Detail zeigte sich, dass beide Areale auf der rechten Hemisphäre weiter lateral und anterior lokalisiert waren ($F_{ML} = 11,75$, $F_{AP} = 7,45$, $p < 0,05$). Dies lässt sich wahrscheinlich durch die auffällige Asymmetrie des Occipitalpols des

Ergebnisse

Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) erklären (siehe Abbildung 12). Allerdings gab es keine Unterschiede zwischen den Lokalisationen der beiden Areale entlang der ventral – dorsalen Achse, was gut mit der Beobachtung übereinstimmt, dass beide Areale auf der in beiden Hemisphären symmetrisch gelegenen Basalseite des Gehirns lokalisiert sind ($p > 0,05$).

	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
	X	Y	Z	X	Y	Z
hOC3v	-19.8 ± 5.0	-87.9 ± 3.9	-1.12 ± 2.4	24.4 ± 2.7	-83.7 ± 3.7	-2.3 ± 1.6
MPM	-20.1	-88.2	-3.1	25.6	-84.3	-3.7
hOC4v	-26.2 ± 4.6	-82.7 ± 5.2	-4.9 ± 1.9	31.0 ± 4.7	-79.3 ± 4.8	-5.2 ± 0.9
MPM	-29.0	-84.4	-7.4	33.9	-79.6	-7.6

Tabelle 4: Schwerpunkt-Koordinaten von hOC3v und hOC4v (Mittelwert ± SD über alle 10 Gehirne nach nichtlinearer Normalisierung) und die Schwerpunktkoordinaten für die entsprechenden MPM Darstellungen. Alle Angaben sind im anatomischen MNI Referenzraum gemacht (Eickhoff et al., 2005b).

3.1.4 Wahrscheinlichkeitskarten des ventralen extrastriären Kortex

Nach Anpassung der rekonstruierten Gehirne und der hierauf eingetragenen Areale an das Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) (Evans et al., 1992; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998), wurden die zehn normalisierten Einzelgehirne in diesem Referenzraum überlagert. Auf diese Weise konnte für jedes Areal eine Wahrscheinlichkeitskarte (probability map) errechnet werden. Diese Karten geben für jeden Voxel des Referenzraums an, wie häufig ein Areal an dieser Stelle in der von uns untersuchten Stichprobe (zehn post-mortem Gehirne) zu finden war (Abb. 10). In dieser Wahrscheinlichkeitskarte zeigte sich, dass nur wenige Voxel existieren, die hohe Wahrscheinlichkeiten für ein bestimmtes Areal aufweisen (zum Beispiel Stellen, an denen ein Areal in acht oder mehr der zehn Gehirne zu finden war). Im Gegensatz dazu waren die Bereiche, in denen ein Areal in nur wenigen Gehirnen zu finden war, deutlich größer. Diese Beobachtung lassen sich sehr gut aus der oben beschriebenen inter-individuellen Variabilität in Bezug auf die Größe und Lage beider Areale erklären und sind vergleichbar mit den Ergebnissen welche für andere kortikale Areale im menschlichen Gehirn gefunden wurden (Eickhoff et al., 2006). Allerdings ergibt sich aus dieser Verteilung der Wahrscheinlichkeitswerte, im Endeffekt also aus der inter-individuellen Variabilität kortikaler Areale, dass insbesondere in den Bereichen geringerer Wahrscheinlichkeiten, eine deutliche Überlappung der Wahrscheinlichkeitskarten von hOC3v und hOC4v vorliegt. Viele Voxel können als nicht mit absoluter Wahrscheinlichkeit einem oder dem anderen Areal zugeordnet werden.

Ergebnisse

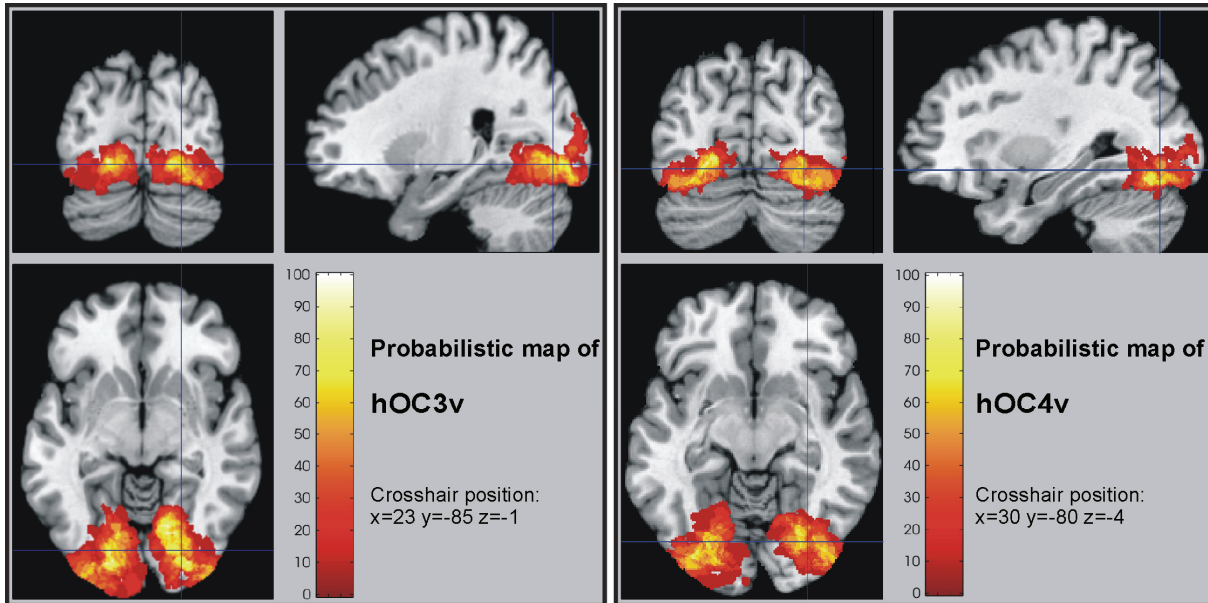


Abbildung 10: Orthogonale Schnitte durch die Wahrscheinlichkeitskarten von hOC3v und hOC4v im anatomischen MNI Raum. Die relativen Wahrscheinlichkeiten das betreffende Areal für jeden Voxel des Referenzraums zuzuordnen sind farbkodiert. Diese Skala reicht von dunkelrot (geringe Wahrscheinlichkeit) bis weiß (hohe Wahrscheinlichkeit).

Um dennoch eine eindeutige, nicht überlappende Einteilung des bisher untersuchten visuellen Kortex vornehmen zu können, wurde eine so genannte Maximalwahrscheinlichkeitskarte (maximum probability map, MPM) berechnet (Eickhoff et al., 2005b) die jeden Voxel dem an dieser Stelle am wahrscheinlichsten zu beobachtenden Areal zuordnet. Hierbei ist es wichtig zu erwähnen, dass die MPM, trotz ihrer augenscheinlichen Ähnlichkeit mit den in der Einleitung (Abb. 1) erwähnten klassischen Hirnkarten, nicht die Einteilung einer exemplarischen oder „typischen“ Hemisphäre zeigt, wie es bei diesen früheren Arbeiten der Fall war (Brodmann, 1909), sondern an jeder Stelle das wahrscheinlichste Areal in unserer Stichprobe von 10 Gehirnen wiedergibt.

Insgesamt wurden der errechneten MPM des frühen visuellen Kortex 23622 Voxel (1 mm^3) den hier beschriebenen Arealen hOC3v und hOC4v zugeteilt. Dies bedeutet, dass ungefähr 85% des mittleren individuellen Volumens dieser Areale in dieser Summenkarte repräsentiert sind. Insgesamt sind die Repräsentation dieser Areale in der Summenkarte also ca. 15% kleiner, als diese durchschnittlich nach der Normalisierung der individuellen Gehirne waren. Diese Abweichung vom mittleren Volumen bewegt sich im selben Rahmen, wie MPM Repräsentationen anderer kortikaler Areale (Eickhoff et al., 2006a; Scheperjans et al., 2008) Weiterhin zeigte sich eine gute Übereinstimmung der mittleren stereotaktischen Lokalisation der Areale hOC3v und hOC4v und ihrer Darstellung in der MPM (Tabelle 3). Alle außer zwei (z-Achsen Lokalisation des Areals hOC4v) der Schwerpunkt-Koordinaten der MPM Repräsentationen befinden sich innerhalb einer Standardabweichung der mittleren Koordinaten der entsprechenden Areale.

Ergebnisse

Zur besseren Darstellung der kortikalen Lokalisation der Areale V1, V2, hOC3v und hOC4v und ihrer Nachbarschaftsbeziehungen, wurde die Oberfläche des Referenzgehirns rekonstruiert und anschließend entfaltet. Auf diese entfaltete Oberfläche wurden dann Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3v und hOC4v sowie die oben gezeigte MPM des frühen visuellen Kortex projiziert (Abb. 12). Die Lage der jeweiligen Areale in dieser Darstellung spiegelt dabei sehr plastisch ihre bereits anhand der histologisch untersuchten Schnitten und den 3D Wahrscheinlichkeitskarten beschriebene Lokalisation wieder. V1 (gelb) liegt am Occipitalpol (Abb. 11) und wird dorsal wie auch ventral von V2 / BA 18 (orange) begrenzt. Ventral folgen dann hOC3v (blau), welches wie bereits beschrieben im Sulcus collateralis liegt und hOC4v (grün) in ebendiesem Sulcus und auf dem Gyrus fusiformis

Ergebnisse

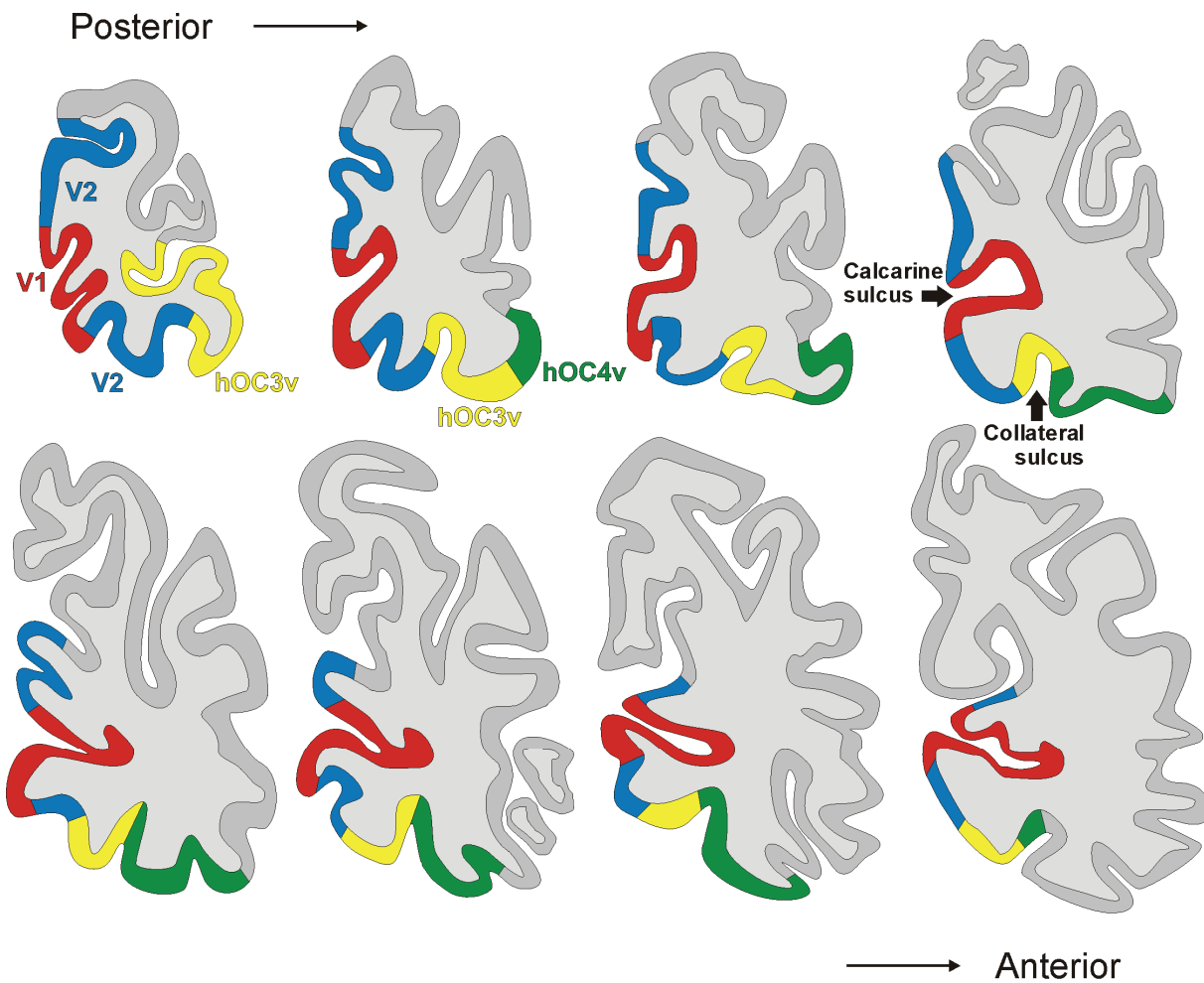


Abbildung 11: Die abgebildete Maximalwahrscheinlichkeitskarte (MPM) des visuellen Systems beinhaltet sowohl die beiden hier beschriebenen Areale hOC3v und hOC4v als auch die Areale BA 17 / V1 und BA 18 / V2 (Amunts et al., 2000). Alle Areale sind hier auf der rechten Hemisphäre des MNI Referenzgehirns dargestellt. In der gezeigten koronaren Serie entspricht das obere linke Bild, dem am weitesten posterior gelegenen Schnitt, während das untere rechte Bild den frontalsten Schnitt darstellt. hOC3v und hOC4v sind beide im Sulcus collateralis lokalisiert, hOC4v auf weiter caudal gelegenen Schnitten auch auf dem Gyrus fusiformis. (Rot: BA 17 / V1, blau: ventraler und dorsaler Anteil von BA 18 / V2, gelb: hOC3v, grün: hOC4v)

Ergebnisse

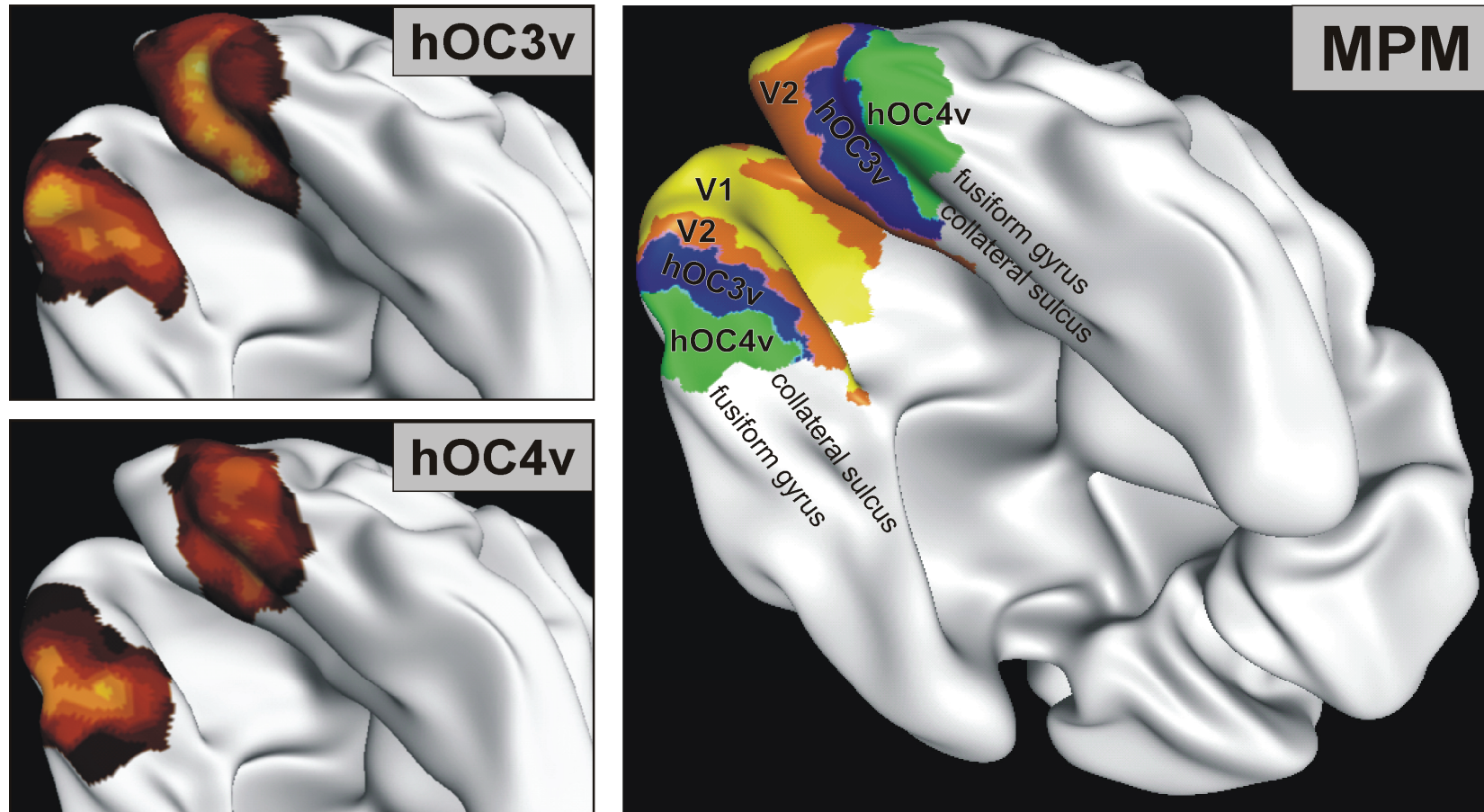


Abbildung 12: 3D Ansicht der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten für hOC3v (links oben) und entsprechend für hOC4v (links unten). Auf der rechten Seite findet sich die Maximalwahrscheinlichkeitskarte (MPM) des visuellen Kortex, die V1, V2, hOC3v und hOC4v zeigt welche wie die Wahrscheinlichkeitskarten auf der rekonstruierten und entfalteten Oberfläche des MNI Referenzgehirns dargestellt wurde.

Ergebnisse

3.2 Rezeptorarchitektur des menschlichen visuellen Kortex

3.2.1 Beschreibung der Rezeptorarchitektur

Dorsale und ventrale Anteile der Areale V1, V2, V3 (hOC3v und hOC3d), V4 (hOC4v) und V3A wurden anhand der zellkörpergefärbten Schnitte (Amunts et al., 2003; Rottschy et al., 2007) und der kontrastverstärkten, farbkodierten Autoradiographiebilder identifiziert. Auf Letzteren zeigten sie die Grenzen kortikaler Areale als Änderungen der absoluten Rezeptorkonzentration oder als Verschiebungen des laminären Verteilungsmusters. Es wurden dann Rezeptordichteprofile in 8-14 ROIs pro Hemisphäre aus den genannten Arealen extrahiert, um die mittleren Rezeptorkonzentrationen und die laminäre Rezeptorverteilung ermitteln und vergleichen zu können (Abb. 13-15).

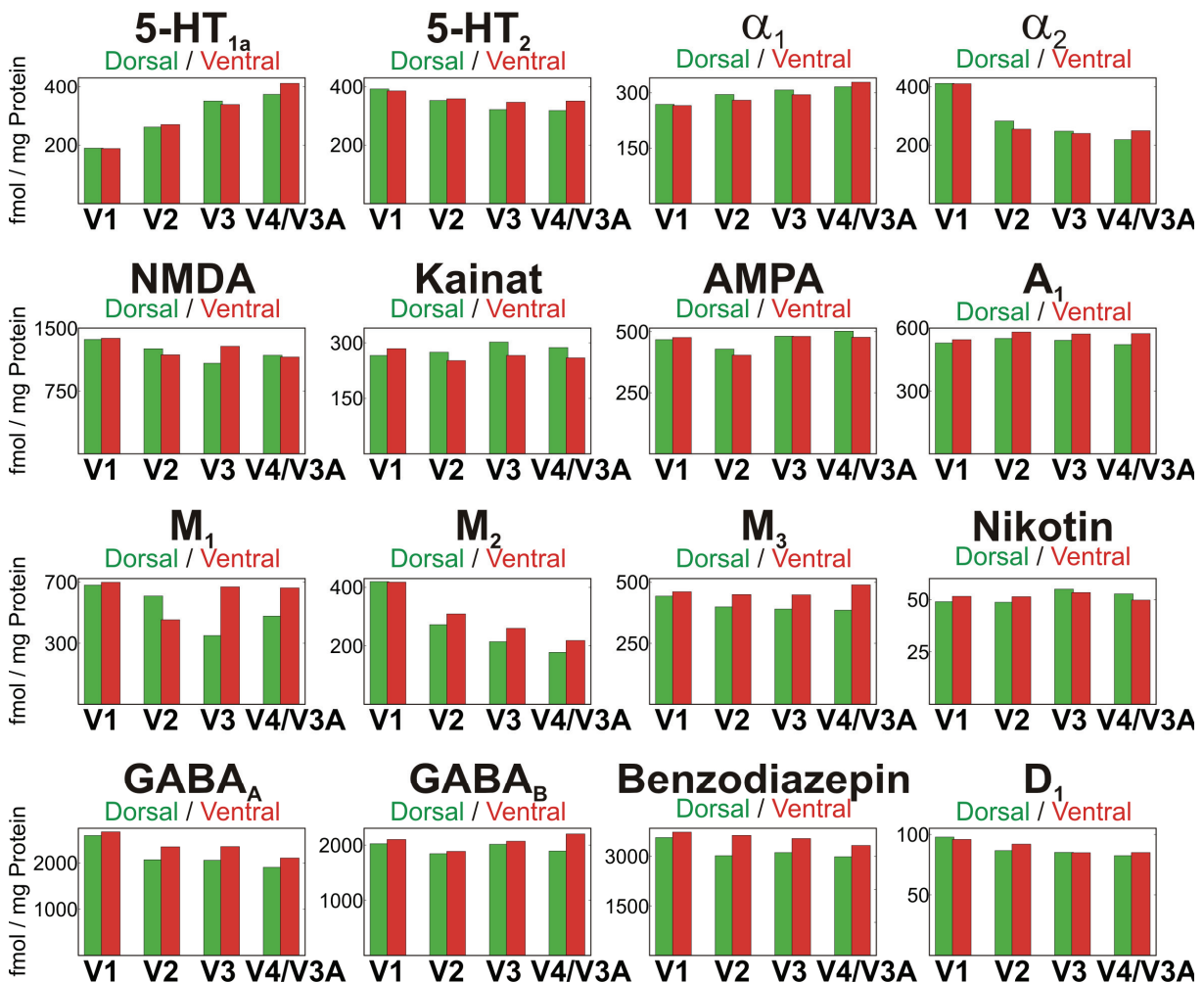


Abbildung 13: Mittlere Konzentrationen aller 16 untersuchten Neurotransmitter-Rezeptoren in den dorsalen und ventralen Anteilen der ersten vier visuellen Areale. Die Balkendiagramme stellen die Gesamtmittelwerte, d.h., den Durchschnitt der jeweils über die einzelnen ROIs gemittelten Konzentrationen der vier untersuchten Fälle dar.

Striärer Kortex

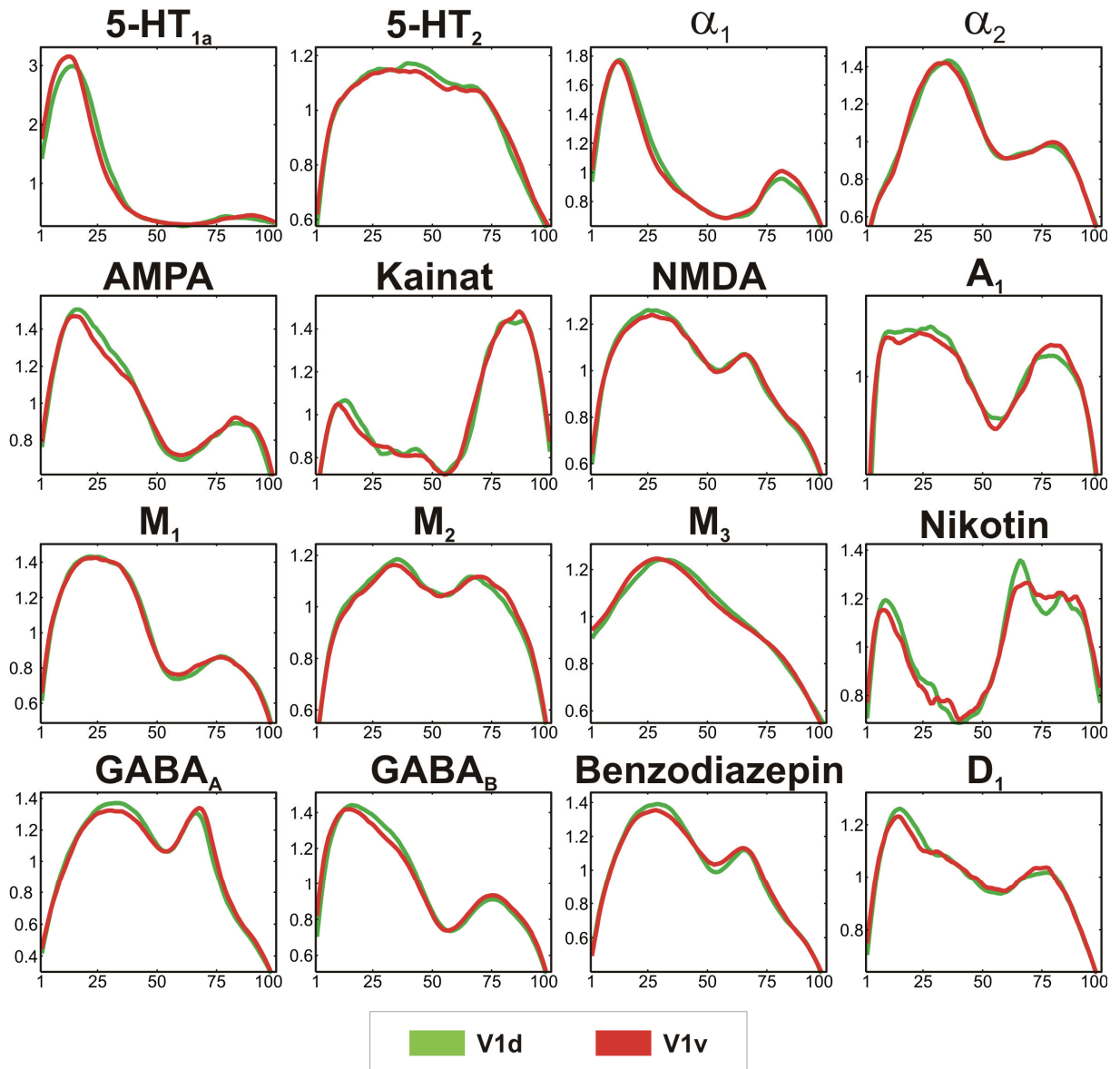


Abbildung 14: Mittlere laminäre Rezeptorverteilung im striären Kortex (Areale V1d und V1v) für alle 16 durch Autoradiographie analysierten Rezeptoren. Alle gezeigten Profile stellen Gesamtmittelwerte, d.h., den Durchschnitt der jeweils über die einzelnen ROIs gemittelten laminären Profile der vier untersuchten Fälle dar. Die Konzentrationen sind relativ zu den mittleren Konzentrationen angegeben, um nur das laminäre Muster der Verteilung der Rezeptorprofile zu visualisieren (Eickhoff 2007)

Vergleicht man die mittleren Rezeptorkonzentrationen (über alle kortikalen Schichten) der untersuchten frühen visuellen Areale, so werden verschiedene Muster deutlich. Die Konzentrationen mancher Rezeptoren scheinen die funktionelle Hierarchie des visuellen Kortex zu reflektieren, da sie konsistent von V1 via V2 und V3 bis hin zu V4/V3A anstiegen (5-HT_{1a}, α₁) oder abstiegen (M₂, α₂, GABA_A). Andere Bindungsstellen, wie jene für GABA_A, M₂, M₃ und Kainat Rezeptoren oder solche für Benzodiazepine zeigten

Ergebnisse

konsistente Unterschiede zwischen den dorsalen (V2d, V3d und V3A) und den ventralen (V2v, V3v, V4) Anteilen der extrastriären Areale. Es existierten allerdings auch Rezeptoren (A1, 5-HT₂), deren Konzentrationen im frühen visuellen Kortex sich als weitgehend homogen in der Autoradiographie darstellten. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass keiner der untersuchten Rezeptoren eine asymmetrische Verteilung seiner Konzentrationen im Areal V1 aufwies, dass heißt, dass keine Unterschiede zwischen dem dorsalen bzw. ventralen Anteil des primären visuellen Areals beobachtet wurden. Auch in der laminären Rezeptorverteilung fanden sich keine Unterschiede zwischen dem dorsalen und ventralen Anteil des striären Kortex (V1). Eine Unterscheidung zwischen der Repräsentation der unteren Hälfte des Gesichtsfeldes (im dorsalen Anteil des Areals V1, V1d) und derjenigen der oberen Hälfte (im ventralen Anteil des Areals V1, V1v) konnte in dieser Studie also weder in Bezug auf die mittleren Rezeptorkonzentrationen noch für deren laminäre Verteilung gefunden werden. Interessanterweise zeigen die vorliegenden Profile (Abb. 14), dass nahezu alle Rezeptoren (ausgenommen 5-HT₂ und M₃) in V1 ein lokales Minimum ihrer Konzentration bei etwa 50-60% kortikaler Tiefe aufweisen. Dies entspricht der Lamina IVb in zellkörpergefärbten Schnitten, bzw. dem Gennari Streifen in der Myeloarchitektur.

In allen untersuchten Hierarchiestufen des extrastriären Kortex zeigte sich ein weitgehend vergleichbares laminäres Rezeptorverteilungsmuster, welches sich allerdings deutlich von dem in Areal V1 unterschied. Vor allem im Vergleich zu dem differenzierten hierarchischen Muster, welches sich in den absoluten Rezeptorkonzentrationen zeigte, kann daher festgehalten werden, dass sich die hierarchische Organisation des frühen visuellen Kortex vor allem in der mittleren Konzentration verschiedener Rezeptoren, weniger aber in deren laminären Verteilungsmuster zu zeigen scheint. Die einzige Ausnahme hiervon war die laminäre Verteilung des muscarinischen cholinergen M₂ Rezeptors, für den in den höheren visuellen Arealen (V3v/V3d, V4/V3A) ein Konzentrationsgipfel in den tiefen kortikalen Schichten (V und VI) gemessen wurde. Dieser fehlte jedoch in V2v und V2d (Abb. 15).

Für drei der untersuchten Rezeptoren zeigte sich allerdings eine Differenzierung zwischen den laminären Mustern der ventralen (V2v, V3v, V4) und dorsalen (V2d, V3d, V3A) Messstellen im extrastriären Kortex: Sowohl der 5-HT_{1A} als auch der α_1 Rezeptor zeigten in den ventralen Anteilen dieser Areale höhere Dichten in den tiefen kortikalen Schichten (V-VI) als dies in den dorsalen Anteilen der Fall war. Der α_2 Rezeptor hingegen wies nur in den dorsalen Anteilen von V2 und V3 sowie in V3A ein Konzentrationsmaximum in Lamina I auf.

Extrastriärer Kortex

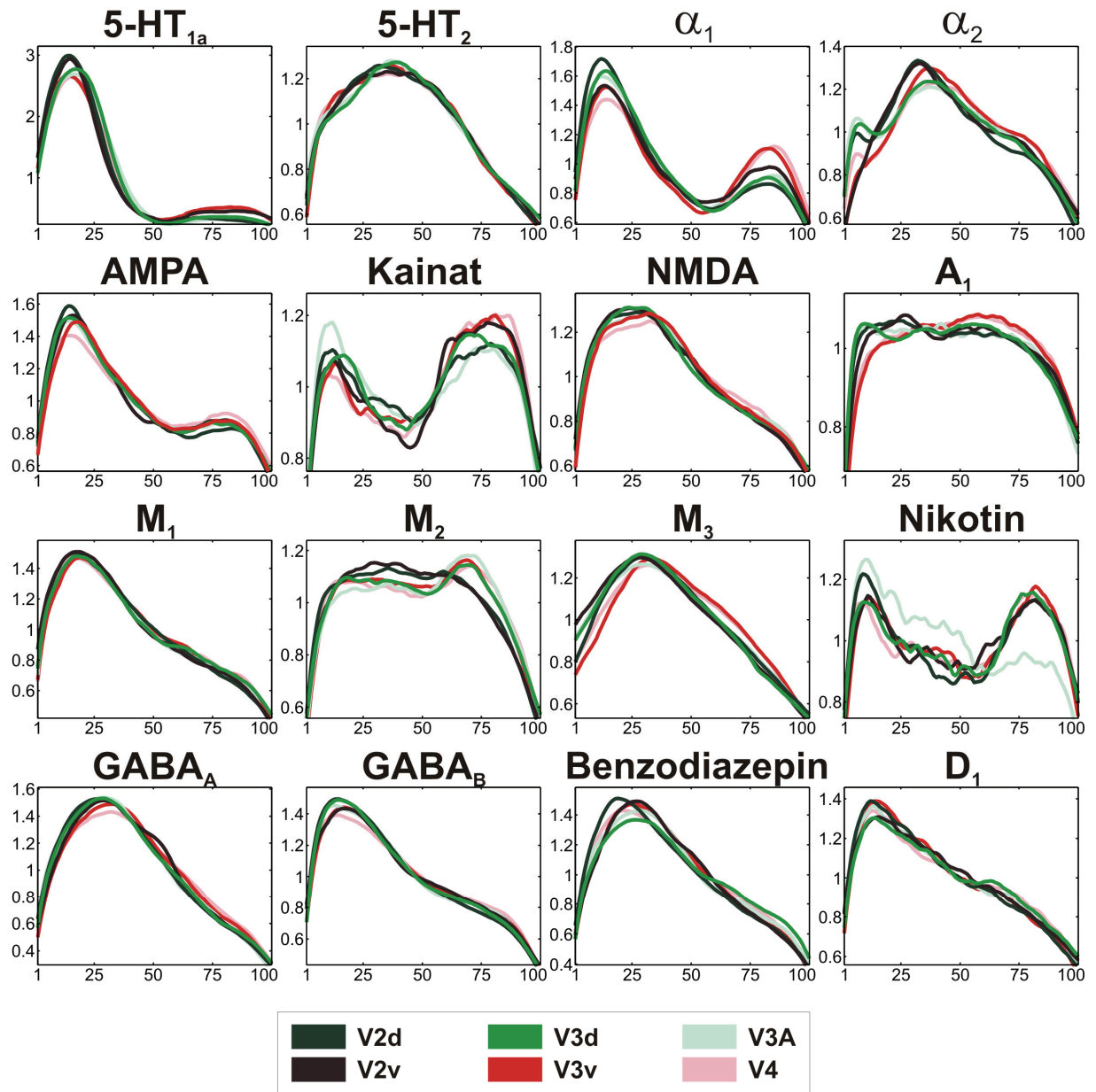


Abbildung 15: Mittlere laminäre Rezeptorverteilung im extrastriären Kortex (Areale V2d/V2v, V3d/V3v, V3A/V4) aller 16 Rezeptoren. Alle gezeigten Profile stellen Gesamtmittelwerte, d.h., den Durchschnitt der jeweils über die einzelnen ROIs gemittelten laminären Profile der vier untersuchten Fälle dar. Die Konzentrationen sind relativ zu den mittleren Konzentrationen angegeben, um nur das laminäre Muster der Verteilung der Rezeptorprofile zu visualisieren (Eickhoff 2007)

Ergebnisse

3.2.2 Statistische Analyse hierarchischer Unterschiede

Mehrere der in dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren zeigten sowohl in dorsalen als auch in ventralen visuellen Arealen jeweils gleichsinnige Zu- bzw. Abnahmen der mittleren Rezeptorkonzentrationen, und spiegelten somit die kortikale Hierarchie wider. Die Progression der funktionellen Neuroanatomie von V1 über V2 und V3 bis V4/V3A und die daraus folgende hierarchische Stellung dieser Areale wurde zum Beispiel durch jeweils aufeinander folgende signifikante Anstiege der Konzentration der serotoninergeren 5-HT_{1A} Rezeptoren charakterisiert. So lag in V1v und V1d noch eine Konzentration dieses Rezeptors von weniger als 200 fMol / mg Protein vor, während in V4 und V3A bis zu 400 fMol / mg Protein gemessen wurden (Abb. 17A). Im Gegensatz dazu fand sich für den muskarinischen cholinergen M₂ Rezeptor die höchsten Konzentrationen im striären visuellen Kortex (V1v / V1d) während sich eine fortlaufende Abnahme der Rezeptorkonzentration beim Fortschreiten zu hierarchisch höheren visuellen Arealen (Abb. 16A und 17A) zeigte. Die Dichte von noradrenergen α_2 Rezeptoren zeigte ebenfalls eine, dem M₂ Rezeptor ähnliche, Progression, mit hoher Konzentration in V1v und V1d und absteigender Konzentration in V2v und V2d. Anders als der M₂ Rezeptor zeigte der α_2 Rezeptor allerdings nur im dorsalen visuellen Pfad weitere signifikante Konzentrationsabfälle hinter dem Level des zweiten visuellen Areals (V2), das heißt von V2d nach V3d und von V3d nach V3A. Anders als beim M₂-Rezeptor war dies im ventralen Pfad allerdings nicht der Fall (Abb. 16A, 17A).

Andere Rezeptoren wiesen ebenfalls konsistente Unterschiede zwischen ventralem und dorsalem visuellen Kortex auf, welche im Gegensatz zu den vorgenannten allerdings nur einzelne hierarchischen Abstufungen reflektierten. So wiesen die Konzentrationen der glutamatergen AMPA Rezeptoren einen signifikanten Dichteanstieg von V2v/V2d zu V3v/V3d auf. Sie markierten den Übergang von den sekundären zu den tertiären visuellen Arealen im menschlichen Gehirn. Die GABA_A Rezeptorkonzentration hingegen zeigte in V4 und V3A einen signifikant niedrigeren Wert als dies in V3v und V3d (Abb. 16A, 17B) der Fall war. Schließlich zeigten die NMDA Rezeptoren in V3v signifikant höhere Konzentrationen, als in den Nachbararealen V2v und V4. In V3d hingegen zeigte sich eine niedrigere Konzentration, als in den Nachbararealen V2d und V3A.

Unterschiede in der laminären Rezeptorverteilung zwischen hierarchisch benachbarten Arealen fanden sich vor allem beim Vergleich zwischen V1v und V2v sowie zwischen V1d und V2d (Abb. 16B). In diesen Vergleichen zwischen dem primären, striären und den sekundären, extrastriären visuellen Arealen ergaben sich signifikante Unterschiede in allen analysierten Rezeptoren. Im nachfolgenden extrastriären Kortex zeigten sich hingegen

Ergebnisse

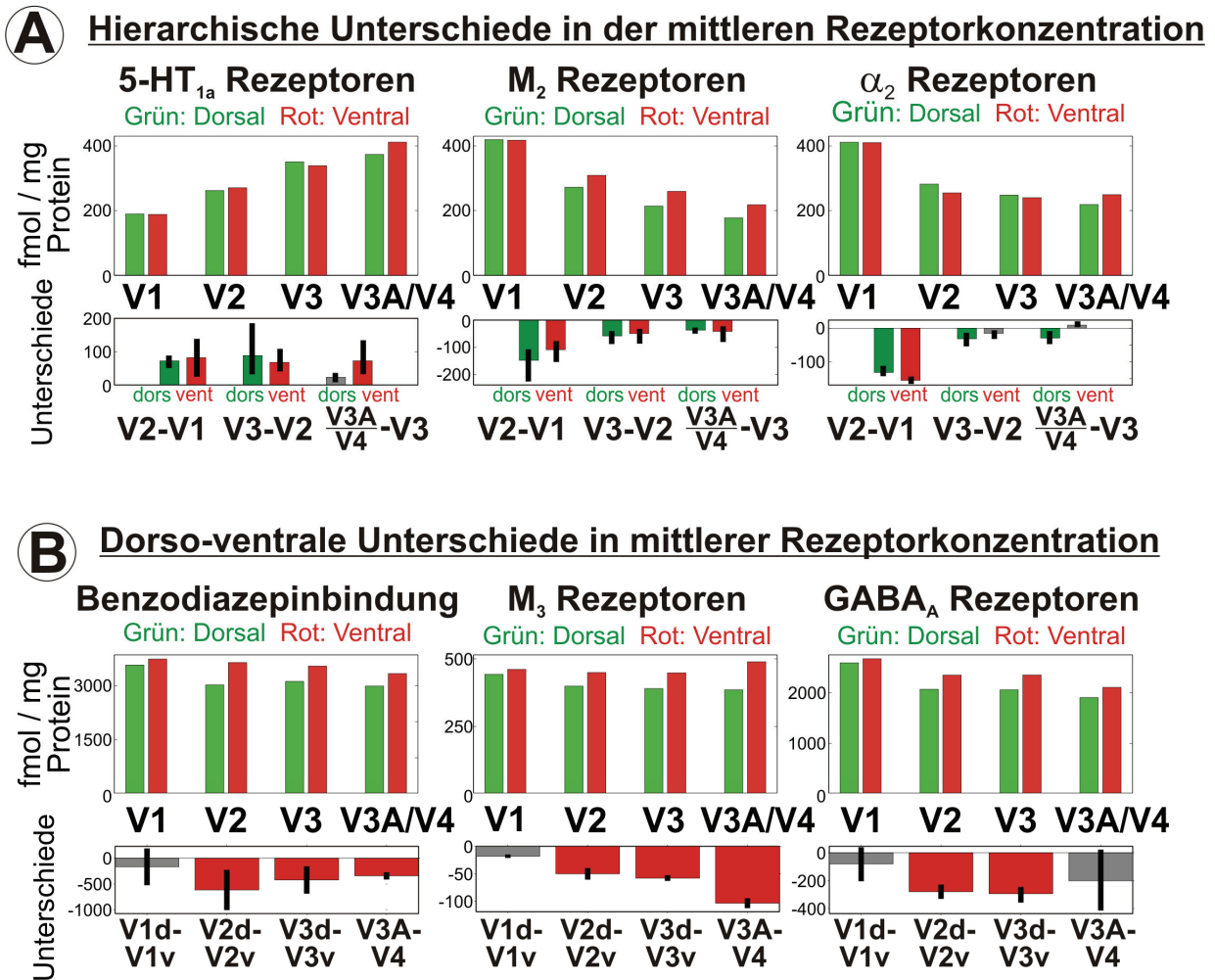


Abbildung 17: Zusammenfassung der mittleren Konzentrationen für jene Rezeptoren, welche konsistente Unterschiede entweder entlang der kortikale Hierarchie (A) oder zwischen dorsalen und ventralen Anteilen des visuellen Systems (B) aufwiesen. Alle Balken des Diagramms stellen Gesamtmittelwerte, d.h. den Durchschnitt der jeweils über die einzelnen ROIs gemittelten Konzentrationen der vier untersuchten Fälle dar.

Die jeweils unteren Balken zeigen die mittleren Unterschiede zwischen hierarchisch benachbarten (A, getrennt nach dorsalen bzw. ventralen Anteilen der Areale) bzw. zwischen den dorsalen und ventralen visuellen Arealen (B). Signifikante Unterschiede sind durch farbige Balken dargestellt, nicht signifikante in grau. Die Linien zeigen die minimalen und maximalen Unterschiede an, die in den individuellen Fällen gefunden wurden. Da die statistische Analyse als Konjunktion durchgeführt wurde, zeigen die Linien keine statistische Signifikanz an.

Ergebnisse

3.2.2 Statistischer Vergleich zwischen den dorsalen und ventralen Arealen

Die ventralen bzw. dorsalen Anteile des primären visuellen Kortex (V1v und V1d) unterschieden sich für keinen Rezeptor signifikant voneinander, weder in Bezug auf die mittlere Rezeptorkonzentration (gemittelt über alle kortikale Schichten) noch in Bezug auf Unterschiede im laminären Rezeptorverteilungsmuster (Abb. 16A). Im Gegensatz dazu fanden sich mehrere Rezeptoren für welche sich konsistente Unterschiede zwischen den dorsalen und ventralen Anteilen aller untersuchten extrastriären Areale nachweisen ließen. Unterschiede zwischen den dorsalen und ventralen Anteilen von V2 und V3, sowie zwischen V4 und V3A zeigten sich durch signifikant höhere Dichten der M_3 Rezeptoren und der Bindungsstellen für Benzodiazepin in den ventralen Anteilen der genannten Areale (Abb. 16A, 17B). Dasselbe Muster ließ sich auch für den M_2 Rezeptor (Abb. 17A) beobachten, wobei die dorso-ventralen Unterschiede in den Konzentrationen dieses Rezeptors auf korrigiertem Level nicht mehr signifikant wurden.

Zusätzlich zu den M_3 Rezeptoren und den Bindungsstellen für Benzodiazepin, welche beide eine dorso-ventrale Differenzierung im gesamten untersuchten extrastriären Kortex aufwiesen, zeigten sich ebenfalls signifikant höhere $GABA_A$ Konzentrationen in den ventralen Anteilen der Areale V2 und V3 (Abb. 16A, 17B). Die Konzentration der $GABA_A$ Rezeptoren zeigte darüber hinaus auch einen nicht-signifikanten Trend zu höheren Konzentrationen in V4 verglichen mit V3A. zwischen den beiden letztgenannten Arealen (V4 und V3A) zeigten sich weiterhin signifikante Unterschiede in der mittleren Konzentration der $GABA_B$ und $A1$ Rezeptoren, welche beide wiederum häufiger im ventralen visuellen Kortex (also in V4) gefunden wurden. Nur der M_1 Rezeptor zeigte im Vergleich zwischen ventralen und dorsalen Anteilen der Areale eine höhere Konzentration in einem der dorsalen Anteile der frühen visuellen Areale auf, und zwar in V2d. Derselbe Rezeptor (M_1) wies allerdings auch eine signifikant höhere Konzentration im ventralen Anteil von V3 auf.

Im Gegensatz zu der Beobachtung, dass die Unterschiede im laminären Verteilungsmuster zwischen hierarchisch benachbarten Arealen des extrastriären Kortex nur selten gefunden wurden (Abb. 16B), zeigte der Vergleich zwischen dorsalen und ventralen Anteilen von V2 und V3 sowie von V4 und V3A bei drei Rezeptoren konstante Unterschiede im laminären Verteilungsmuster (Abb. 18). So zeigte der $5-HT_{1A}$ Rezeptor sehr niedrige relative Konzentrationen in den tiefen kortikalen Laminae (V-VI) der dorsalen visuellen Areale (V2d, V3d, V3A), aber höhere in den jeweiligen ventralen Anteilen (V2v, V3v, V4). Weiterhin zeigte der α_1 Rezeptor höhere relative Konzentrationen in tiefen kortikalen Schichten im ventralen visuellen Kortex, sowie niedrigere relative Dichten an der

Ergebnisse

Grenze zwischen den Lamina I und II ebenfalls im ventralen Anteil. Der dritte Rezeptor, der konsistente Unterschiede zwischen den dorsalen und den ventralen Anteilen extrastriärer Areale aufwies war der α_2 Rezeptor, für welchen sich höhere relative Konzentrationen in Lamina I in den dorsalen Messstellen fanden. Schließlich wiesen auch alle drei untersuchten glutamatergen Rezeptoren signifikante, wenn auch nicht durch alle Areale verfolgbare, dorso-ventrale Unterschiede im laminären Verteilungsmuster auf (Abb. 15, 16). Bei den Kainat Rezeptoren fanden sich höhere relative Konzentrationen in den infragranulären Schichten des dorsalen Anteils von V2, während die AMPA Bindungsstellen ein deutlicheres Konzentrationsmaximum in den supragranulären Schichten des Areals V3d auswiesen als es im Areal V3v der Fall war. Bei den NMDA Rezeptoren war eine niedrigere Konzentration in den Laminae II und III des Areals V3v verglichen mit seinem dorsalen Anteil ersichtlich und statistisch bedeutsam.

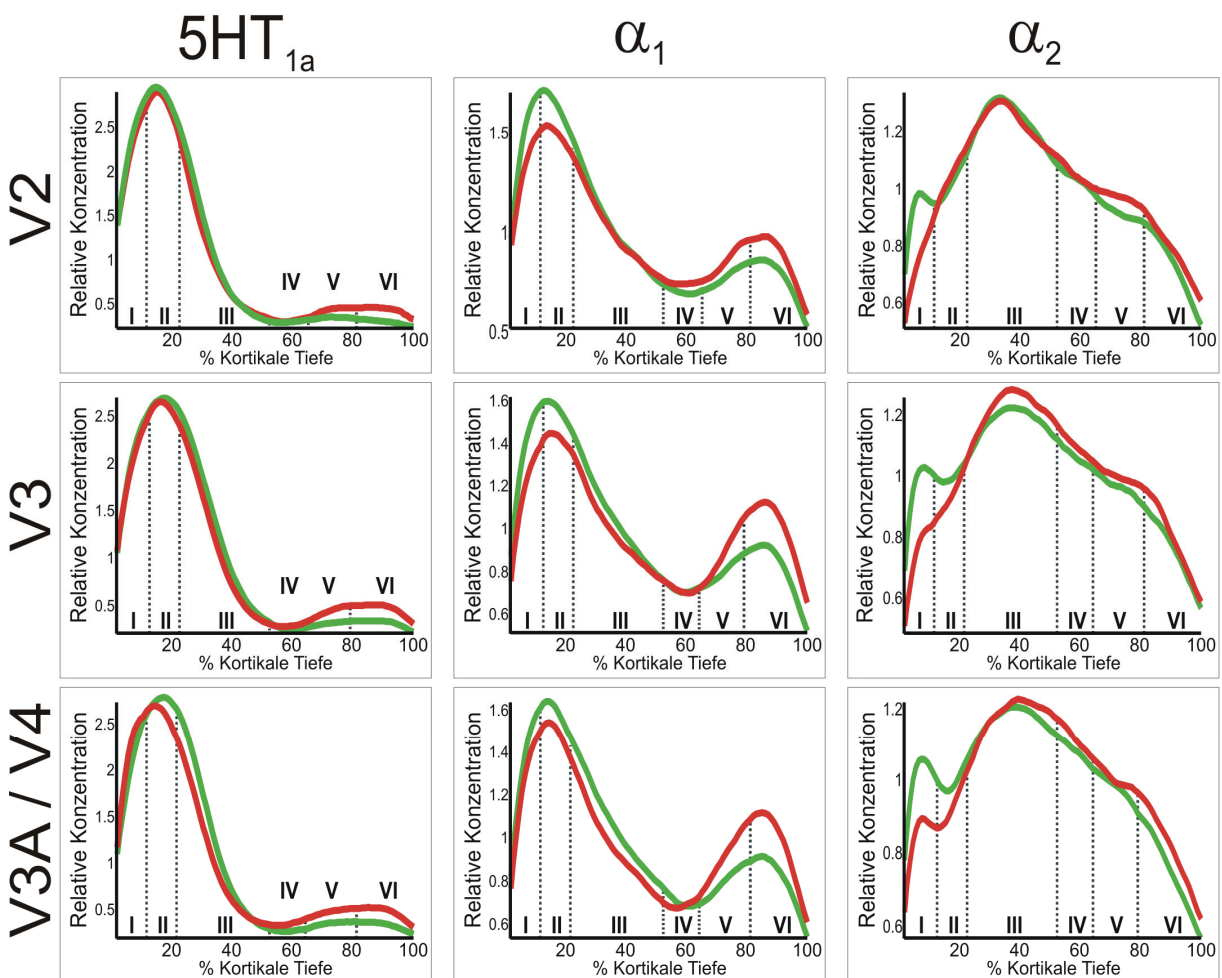


Abbildung 18: Laminäres Verteilungsmuster der dorsalen (grün) und ventralen (rot) Anteile von V2 und V3, sowie V4 und V3A für jene Rezeptoren, die konstante Unterschiede im laminären Aufbau zwischen ventralen und dorsalen Anteilen aufweisen. Alle gezeigten Profile sind Gesamtmittelwerte, d.h. sie stellen den Durchschnitt der jeweils über die einzelnen ROIs gemittelten Konzentrationen der vier untersuchten Fälle dar.

4. Diskussion

4.1 Was ist ein Areal?

Die Organisation des visuellen Kortex des Menschen und nicht-menschlicher Primaten ist seit vielen Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Auseinandersetzungen. Ein zentraler Begriff in diesem Disput ist dabei der des „Areal“, da sich oft verschiedene Konzepte und Modelle vor allem dahingehend unterscheiden, ob verschiedene Bereiche der Sehrinde als zum selben Areal gehörig bezeichnet werden oder nicht. Der Begriff des Areals ist von daher für die vergleichende Betrachtung verschiedener in der Literatur diskutierter Organisations-Konzepte oft von ausschlaggebender Bedeutung. Nichtsdestotrotz gibt es doch bis heute keine eindeutige und allgemein anerkannte Definition, anhand von welchen Kriterien ein (visuelles) Areal als eigenständig angesehen werden sollte. Bei den meisten Autoren findet sich aber ein Konsens, dass eine kortikale Region (mindestens) folgende Eigenschaften erfüllen muss um als separates Areal angesehen zu werden (Orban et al., 2004; Van Essen et al., 2001; Zeki, 2003; Amunts et al., 2007b):

1. *Eine von seinen Nachbarn distinkte anatomische Organisation der Großhirnrinde.* Dieses Kriterium bezieht sich also auf die regionalen Unterschiede im histologischen Aufbau des Kortex. Unterschiede zwischen benachbarten Regionen können sich dabei in einer Reihe von Modalitäten bzw. Färbetechniken zeigen (Zilles and Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002b; Zilles et al., 2003). So bezieht sich zum Beispiel die Zytoarchitektur auf regionale Unterschiede in der Dichte, Form und laminäre Verteilung von Zellkörpern (Schleicher et al., 2000; Schleicher et al., 2005; Zilles et al., 2002b), während die Myeloarchitektur lokale Variationen im Grad der Myelinisierung oder in der Orientierung, Lage und Dichte von intrakortikalen Faserbahnen beschreibt (Annese et al., 2004; Eickhoff et al., 2005a; Vogt, 1911). Neben diesen beiden oft als die „klassischen“ histologischen Modalitäten bezeichneten Ansätzen existieren aber noch vielfältige weitere Methoden, die architektonische Gliederung der Großhirnrinde zu untersuchen. Beispiele für solche Verfahren wären unter anderem die Immunhistochemie und, wie in der vorliegenden Arbeit verwendet, die Untersuchung der chemoarchitektonischen Organisation des Kortex mittels in-vitro Rezeptor-Autoradiographie, die so genannte Rezeptorarchitektur (Scheperjans et al., 2005a; Scheperjans et al., 2005b; Zilles et al., 2002a; Zilles et al., 2004). Neue und in Zukunft potentiell auch in-vivo, also am lebenden Menschen, einsetzbare Verfahren basieren auf der Sichtbarkeit kortikaler Schichtungen und deren regionaler Veränderung anhand von hoch aufgelösten Magnetresonanztomographie Aufnahmen (Eickhoff et al., 2005a; Walters et al., 2003; Walters et al., 2006). Vergleichende Studien basierend auf der Untersuchung mehrerer Modalitäten im selben

Diskussion

Präparat haben bereits gezeigt, dass die Lage der Grenzen kortikaler Areale (also jene Lokalisationen, an denen sich das histologische Muster erkennbar ändert) eine gute Konvergenz zwischen verschiedenen Kriterien (z.B., Zyto-, Myelo- und Rezeptorarchitektur) aufweist. Das heißt, es scheint so, als ob sich in der Regel mehrere, wenn nicht alle, architektonischen Eigenschaften gemeinsam ändern (Zilles and Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002b; Zilles et al., 2003; Schleicher et al., 2005). Da über diese Hypothese aber noch kein genereller Konsens besteht, bleibt die Frage, ob für die Unterscheidung kortikaler Areale Änderungen in mindestens einer untersuchten Modalität ausreichen, oder ob fehlende Änderungen in einer bestimmten Qualität als Gegenargument für die Existenz eines weiteren Areals angesehen werden müssen.

2. Eine spezifisches Muster der Konnektivität. Dieses Kriterium bezieht sich, im Gegensatz vom vorherigen, also nicht auf die intrinsischen Eigenschaften einer kortikalen Region, sondern auf das Muster seiner Verbindungen mit anderen Bereichen der Großhirnrinde (Zeki and Shipp, 1988; Cavada and Goldman-Rakic, 1989; Felleman et al., 1997). Solche Verbindungen sind von höchster Bedeutung für die funktionelle Einordnung einer bestimmten Region und damit seiner Abgrenzung gegenüber der Umgebung, da es die durch die weiße Substanz des Gehirns laufenden Verbindungen zwischen verschiedenen Regionen beschreibt, durch welche ein bestimmter Bereich seine Informationen erhält und weitergibt (Alonso, 2002; Callaway, 2004; Friston, 2002; Friston et al., 2003; Friston, 2005). Unterschiede im Verbindungsmuster zwischen zwei benachbarten Regionen der Großhirnrinde lassen somit darauf schließen, dass diese mit verschiedenen Partnern interagieren und daher als Teile divergenter Netzwerke aufzufassen sind. Hierbei kann je nach Betrachtungslevel sowohl die An- oder Abwesenheit einer spezifischen Verbindung von Interesse sein, wie auch ihre (oft schlecht zu quantifizierende) Stärke oder die laminäre Spezifität der Faserursprünge bzw. synaptischen Terminalen (Felleman and Van Essen, 1991; Felleman et al., 1997; Lewis and Van Essen, 2000; Zilles and Clarke, 1997).

3. Eine von anderen Arealen unterscheidbare Funktion. Wenn man die ersten beiden Punkte (unterschiedliche intrinsische Struktur und unterschiedliche extrinsische Konnektivität) zusammenfasst, so ergibt sich hieraus fast zwangsläufig, dass einzelne Areale der Großhirnrinde verschiedene Funktionen erfüllen sollten. Nichtsdestotrotz findet sich die Forderung nach einer regional spezialisierten Funktion in quasi allen Definitionen eines kortikalen Areals (Eickhoff et al., 2005b; Passingham et al., 2002; Zeki, 2003; Press et al., 2001; Amunts et al., 2003). Das heißt, eine Spezialisierung auf die Verarbeitung einzelner Stimulusattribute (Beispiele aus dem visuellen System wären unter anderem die Wahrnehmung von Farbe oder Bewegung) oder auf die Durchführung einer bestimmten Leistung (zum Beispiel das Erkennen von Gesichtern) stellt ein weiteres wichtiges

Diskussion

Unterscheidungs- und Alleinstellungsmerkmal eines kortikalen Areals dar. Da sich funktionelle Spezialisierungen im Gegensatz zu architektonischen Kriterien oder Faserverbindungen sowohl bei Menschen als auch bei nicht-menschlichen Primaten schon seit längerem in-vivo nachweisen lassen, hat gerade dieses Merkmal oft eine entscheidende Bedeutung für die Definition kortikaler Areale. Insbesondere ist anzumerken, dass sich in „höheren“ assoziativeren Regionen der Großhirnrinde eine weite Reihe von bisher nur funktionell definierten Arealen findet (Grill-Spector et al., 2004; Kanwisher and Yovel, 2006; Reddy and Kanwisher, 2006). In den letzten Jahren konnte aber auch hier gezeigt werden, dass allen bisher untersuchten funktionell definierten Arealen anatomische Korrelate nachzuweisen waren (Eickhoff et al., 2006c; Grefkes et al., 2002; Choi et al., 2006; Caspers et al., 2008).

4. Eine topologische Organisation mit vollständiger Repräsentation. Dieses Merkmal findet sich vor allem in der Diskussion sensorischer Bereiche der Großhirnrinde, da es sich auf die topologisch sortierte Anordnung rezeptiver Felder bezieht (Kaas and Collins, 2001; Kaas, 1997; Kaas, 2000; Kaas, 1996). Eine solche findet sich unter anderem auch im visuellen System, wo sie als Retinotopie eine wichtige Rolle bei der Einteilung kortikaler Areale spielt. Auf diese soll im weiteren Verlauf der Diskussion noch näher eingegangen werden, zusammenfassend kann aber gesagt werden, dass eine komplette retinotopie Karte einer vollständigen Repräsentation des gesamten Gesichtsfeldes entspricht, wenn beide Hemisphären zusammen betrachtet werden (Sereno et al., 1995; Tootell et al., 1997; Wade et al., 2002; Zeki, 2003). Berücksichtigt man die gekreuzte Lateralisierung des visuellen Kortex, so entspräche dies der vollständigen Repräsentation des kontralateralen Hemifeldes in jeder Gehirnhälfte. Ungeachtet der Bedeutung der Retinotopie für die visuellen Neurowissenschaften soll aber auch darauf verwiesen werden, dass äquivalente Prinzipien sich auch im Bereich des somatosensorischen Kortex (als somototope Repräsentation der verschiedenen Körperteile (Eickhoff et al., 2007a; Disbrow et al., 2000; Krubitzer et al., 1995) und des auditorischen Kortex (als tonototope Repräsentation verschiedenen Tonhöhen (Campi et al., 2007; Morosan et al., 2001) finden und dort ebenfalls zur Abgrenzung kortikaler Areale verwendet werden.

Wie aus den oben aufgeführten Kriterien deutlich wird, so gibt es eine Reihe von Merkmalen auf deren Basis ein kortikales Areal von den umliegenden Regionen der Großhirnrinde unterschieden werden kann. Wie zum Beispiel von Orban und Kollegen dargelegt wurde (Orban et al., 2004), so sollte die Abgrenzung eines Areals am besten auf Grund aller dieser Kriterien getroffen werden. Das heißt, ein Areal kann eindeutig als ein solches definiert werden, wenn es sich von seinen Nachbarn in seiner Architektur, seiner Konnektivität und seiner Funktion unterscheidet und eine vollständige Repräsentation des

Diskussion

jeweiligen Rezeptorraumes beinhaltet. Die Frage nach der Anzahl der distinkten Areale im visuellen System sollte daher leicht festzustellen sein. In der Regel können in wissenschaftlichen Studien aus praktischen Gründen aber nicht alle Kriterien untersucht werden und somit hat jede Kartierung des visuellen Systems einen mehr oder weniger deutlichen methodischen Schwerpunkt. Dies und die oft divergente Interpretation der Ergebnisse hat im Laufe der letzten Jahrzehnte eine Reihe von Kontroversen und voneinander unterschiedliche Konzepte zum visuellen Kortex des Menschen bzw. anderen Primaten zur Folge gehabt (Shipp et al., 1995; Zeki, 2003; Burkhalter and Van Essen, 1986; Felleman et al., 1997). Eine zentrale Divergenz zwischen jenen Karten gab es dabei vor allem in Bezug auf die auf V2 folgenden Areale, insbesondere im ventralen visuellen Pfad. Vor allem geht es dabei um die Frage, ob der ventrale Anteil der dritten visuellen Feldrepräsentation als separates Areal angesehen werden sollte oder nicht. Sowie die Frage, wie die Organisation des Kortex anterior zu jener Region aussieht. Die hier vorliegende Arbeit versucht über eine Untersuchung verschiedener architektonischer Aspekte, genauer der Zytoarchitektonik und der in-vitro Rezeptor-Autoradiographie einen Beitrag zu jenen Fragen zu liefern. Bevor aber die Kontroversen zur funktionellen und anatomischen Organisation des visuellen Kortex der Primaten einschließlich des Menschen mit den hier erhobenen Daten verglichen wird, sollen die aktuellen Befunde zunächst mit den klassischen architektonischen Karten des menschlichen Gehirns verglichen werden.

4.2 Vergleich mit klassischen Hirnkarten

Als „klassische Hirnkarten“ werden die im späten 19. und beginnenden 20. Jahrhundert angefertigten Kartierungen der menschlichen Großhirnrinde bezeichnet. Jene Karten zeichnen sich dadurch aus, dass sie nach der Entwicklung histologischer Färbetechniken für Zellkörper und myelinhaltige Markscheiden, aber noch lange vor der Entwicklung funktionell bildgebender Verfahren entstanden sind. Auch die elektrophysiologische Untersuchung funktioneller Eigenschaften der Großhirnrinde nicht-menschlicher Primaten spielte keine bedeutende Rolle in der Entstehung der jeweiligen Abgrenzungen. Vielmehr basierte in jenen Karten die Unterscheidung kortikaler Areale alleinig auf der mikroskopischen Untersuchung des Kortex anhand von auf Zellkörpern oder Markscheiden gefärbten histologischen Schnitten. Es kann zusammenfassend über jene „klassischen“ Hirnkarten gesagt werden, dass sie -im Gegensatz zu späteren Kartierungen des menschlichen und nicht-menschlichen visuellen Kortex- ausschließlich auf anatomisch-architektonischen Kriterien beruhen und nicht durch Informationen aus

Diskussion

anderen Quellen beeinflusst wurden. Ein Vergleich jener Karten mit den hier erhobenen anatomischen Befunden ist somit von besonderer Bedeutung: Zum einen handelt es sich um dieselbe Modalität der Kartierung (Untersuchung der Zytoarchitektur). Zum anderen unterscheidet sich das hier angewendete Vorgehen von dem klassischer Kartierungen aber durch die Einführung der quantitativen, beobachter-unabhängigen Untersuchung und das parallel vorhandene Wissen über, z.B., funktionelle Eigenschaften der jeweiligen Regionen.

Es muss aber auch angemerkt werden, dass zwischen den einzelnen Karten oft nur eine grobe Übereinstimmung in Bezug auf Anzahl und Lage der von den jeweiligen Autoren definierten Areale besteht. Diese Widersprüche verdeutlichen eine zentrale Problematik „klassischer“ Hirnkarten: Die unterschiedlichen Parzellierungen lassen sich zum einen auf die subjektiven Kriterien zurückführen, auf deren Basis die Grenzen zwischen den einzelnen Rindenfeldern definiert wurden. Zum anderen spiegeln die Abweichungen auch echte biologische Unterschiede im Aufbau der Gehirne verschiedener Individuen wieder. Keine der genannten klassischen Karten beruht jedoch auf einer statistischen Erfassung einer Stichprobe mehrerer individueller Gehirne, so dass quantitative Informationen über die interindividuelle Variabilität kortikaler Areale völlig fehlen. Die Einführung der probabilistischen zytoarchitektonischen Kartierung des menschlichen Gehirns (Zilles et al., 2002a) wie sie auch in der hier vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde, stellt somit eine wichtige Weiterentwicklung anatomischer Hirnkarten dar. Dieses Verfahren beruht wie im Abschnitt Material & Methoden verdeutlicht auf der mikrostrukturellen Identifizierung und Charakterisierung kortikaler Areale in einer Stichprobe von zehn Gehirnen. Hierbei werden an zellkörpergefärbten Paraffinserienschnitten die Grenzen kortikaler Areale durch einen automatisierten Grenzfindungsalgorithmus ermittelt und anschließend auf einen digital 3D-rekonstruierten Datensatz des zugehörigen Gehirns übertragen. Nach räumlicher Anpassung der individuellen post-mortem Gehirne an ein in-vivo Referenzgehirn können nun dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten kortikaler Areale berechnet werden. Diese Karten geben für jede Stelle des Referenzraums die Wahrscheinlichkeit an, hier das jeweils dargestellte Areal anzutreffen (Eickhoff et al., 2005b; Eickhoff et al., 2006b). Solche auf untersucherunabhängigen Kriterien beruhende digitale Karten enthalten also Informationen über Lokalisation und Variabilität kortikaler Areale und lassen sich dadurch zur Interpretation von Ergebnissen funktioneller Bildgebungsexperimente verwenden. Dies ist hingegen für die Ergebnisse klassischer Kartierungen nicht möglich. Da sämtliche im weiteren Verlauf besprochenen anatomischen Hirnkarten nur als schematische, zwei-dimensionale vorliegen, ist hier ein direkter Vergleich mit funktionellen Befunden nicht möglich. Es handelt sich somit wie eingangs bereits erwähnt um rein unimodale,

Diskussion

architektonische Beschreibungen der kortikalen Organisation. Diese soll im Folgenden nun mit den in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnissen verglichen werden. Die hier gefundenen Abgrenzungen sind ebenfalls anatomisch definierte, können aber im Gegensatz zu den früheren Befunden durch weitere Informationen (wie sie, z.B., aus der in-vitro Rezeptor-Autoradiographie oder funktionellen Studien stammen) ergänzt werden.

Wenn man die in den klassischen architektonischen Hirnkarten für den Occipitallappen vorgeschlagenen Einteilungen untereinander vergleicht, so stellt sich heraus, dass, bei allen Unterschieden in der Beschreibung von Lage und Ausdehnung einzelner Areale, alle Autoren eine Unterteilung des visuellen Kortex in drei anatomisch definierte Einheiten bzw. Areale befürworten. Die erste Region ist der striäre Kortex, welcher sich am Occipitalpol und im bzw. um den Sulcus calcarinus befindet und durch einen hypergranulären Rindenbau sowie eine Unterteilung der inneren Körnerzellschicht in zwei zellreiche (IVa, IVc) und einen zellarmen Streifen ausgezeichnet ist. Eine entsprechende anatomische Abgrenzung und Beschreibung findet sich unter anderem in der wohl bekanntesten und auch heutzutage (durch den Atlas von Talairach und Tournoux) noch am häufigsten benutzten Hirnkarte von Korbinian Brodmann (Brodmann, 1909). In dieser wird der striäre Kortex, welcher durch seine Lage und Architektur schon in der Zeit der Entstehung jener klassischen Karten als anatomisches Substrat des primären visuellen Kortex (bzw. zunächst noch allgemeiner, der Sehrinde) angesehen wurde, als BA (Brodmann Area) 17 bezeichnet. Eine Identifikation einer zytoarchitektonisch gleich charakterisierten Region an einer ebenfalls gut vergleichbaren Stelle findet sich aber auch bei späteren Autoren, wie zum Beispiel der russischen Schule um Sergej Sarkissov (Sarkissov et al., 1949), auch hier als Area 17 bezeichnet. Auch die Wiener Hirnforscher Constantin von Economo und Georg Koskinas folgten dieser Auffassung und definierten in ihrer 1925 erschienenen Karte der Großhirnrinde eine äquivalente, Area OC genannte, Region. Ebenso wie über die anatomischen Kriterien und die makroanatomische Lage jenes ersten occipitalen Areals, so herrschte bei allen oben aufgeführten Autoren auch Einigkeit über die zweite, an BA 17 / Area 17 / Area OC angrenzende Region. Das bei Brodmann auf BA 17 folgende Areal BA 18 umschließt jenes hufeisenförmig. Es lässt sich somit sowohl auf der dorsalen, als auch auf der ventralen Seite von BA 17 nachweisen, und zwar ohne, dass eine Differenzierung der oberen bzw. unteren Anteile in Bezug auf ihre Architektur berichtet wurde.

Auch hierin stimmen die auf Brodmann folgenden Forscher mit diesem überein, so dass sich eine gute Korrespondenz zwischen BA 18, Area 18 (Sarkissov et al., 1949) und Area OB (von Economo and Koskinas, 1925) ergibt. Eine in jüngerer Zeit erfolgte detaillierte

Diskussion

und durch neue, quantitative Methoden der histologischen Untersuchung unterstützte zytoarchitektonische Beschreibung des frühen visuellen Kortex bestätigte diese Ergebnisse (Amunts et al., 2000). Insbesondere zeigte auch jene mittels eines beobachter-unabhängiger Verfahrens zur Identifikation der Grenzen kortikaler Areale durchgeführte Untersuchung keine Differenzierung der Architektur innerhalb des zweiten visuellen Areals (d.h., dem in dieser Arbeit definierten Äquivalent von BA 18). Auch jene Arbeit stützt somit die auf Grund früherer zytoarchitektonischer Kartierungen etablierte These einer homogenen Struktur des auf den striären (primären) visuellen Kortex folgenden und funktionell der Region V2 entsprechenden Areals.

Im Vergleich der durch klassische und moderne zytoarchitektonische Methoden gewonnenen Ergebnisse mit den in der vorliegenden Arbeit auf Basis der in-vitro Rezeptor-Autoradiographie erarbeiteten Befunde, stößt man schnell auf eine wichtige Divergenz. Während sich der dorsale Anteil des zweiten visuellen Areals (BA 18 / V2) in der Zellkörperarchitektur anscheinend nicht von seinem entsprechenden, ventralen Gegenpart unterscheiden lässt, so wiesen eben jene zwei Regionen deutliche Unterschiede in der Konzentration und laminären Verteilung von Neurotransmitter-Rezeptoren auf. So fand sich im dorsalen Anteil jener zytoarchitektonisch bei allen Autoren als homogen beschriebenen Region eine höhere Dichte muskarinischer M_1 Rezeptoren, während der ventrale Anteil eine dichtere Besetzung mit muskarinischen M_3 Rezeptoren sowie GABA-erger GABAA Rezeptoren und Benzodiazepin - Bindungsstellen aufweist. Weiterhin finden sich Unterschiede in der laminären Verteilung der serotoninerger 5-HT_{1a} Rezeptoren, der adrenerger α_1 und α_2 Rezeptoren sowie der glutamatergen Kainat - Rezeptoren. Es zeigt sich also eine Situation, in der signifikante und bei einer Reihe von Neurotransmittersystemen gefundene Änderungen in der Chemoarchitektur einer anscheinend homogenen Zellkörperarchitektur gegenüberstehen. In Bezug auf die eingangs erwähnte Frage nach den nötigen Kriterien zur Definition eines kortikalen Areals, kommt es hier also zu einer widersprüchlichen Situation in der verschiedene anatomische Kriterien zu unterschiedlichen Schlüssen kommen lassen. Eine mögliche Lösung für jene Divergenz und eine sich daraus potentiell ergebende neue Sichtweise auf die Organisation des frühen visuellen Kortex soll im weiteren Verlauf dieser Diskussion dargelegt werden. Da hierfür aber zunächst eine Betrachtung der in den letzten Jahrzehnten gewonnenen Erkenntnisse zur Organisation des visuellen Systems bei nicht-menschlichen Primaten nötig ist, wie sie in den folgenden Abschnitten erfolgen wird, soll an dieser Stelle nur auf die Notwendigkeit der multi-modalen Betrachtung und der Zusammenschau verschiedener Informationsquellen verwiesen werden, wie am Beispiel der dorso - ventralen Unterschiede in BA 18 / V2 unterschiedliche Ansätze divergente Ergebnisse liefern können

Diskussion

und auch „sicher“ geglaubte Befunde (hier der Zytoarchitektonik) durch neue Methoden (z.B. der in-vitro Rezeptor-Autoradiographie) in Frage gestellt werden können.

Auf das soeben diskutierte Areal (BA) 18 / V2 folgt dann in den von Brodmann bzw. Sarkissov und Kollegen erstellten Karten der Großhirnrinde jeweils nur noch ein einzelnes (visuelles) Areal, welches den gesamten übrigen Occipitallappen einnimmt. Diese dritte occipitale Region wird in dem von K. Brodmann veröffentlichtem Schema als BA19 bezeichnet, bei Sarkissov entsprechend als Area 19. Das Auffallende an jenem Areal (Area 19) ist in den Karten beider Autoren vor allem die Tatsache, dass trotz seiner Größe keine weiteren Unterteilungen, d.h., anatomische Inhomogenitäten, beschrieben wurden. Das heißt, dass in zwei der wichtigsten klassischen Hirnkarten die Hypothese vertreten wird, dass sämtliche auf BA 18 / V2 folgende visuelle Regionen des Occipitallappens zu einer einzigen architektonischen Region zusammengefasst werden können.

Eine über diese grundlegende Dreiteilung des occipitalen Kortex (in BA 17, BA 18, BA 19) hinausgehende Parzellierung jener Gehirnregion und damit eine Differenzierung der in BA 19 zusammengefassten extrastriären visuellen Regionen fand sich als Erstes in der durch Konstantin von Economo und Georg Koskinas angefertigten anatomischen Karte der Großhirnrinde (von Economo and Koskinas, 1925). Zwar wurde auch in dieser Karte zunächst eine fundamentale Dreiteilung des visuellen Kortex beibehalten, wobei das von den Wiener Hirnforschern definierte Areal OA topographisch weitgehend dem von Brodmann beschriebenen Areal (BA) 19 entspricht. Bei von Economo und Koskinas wurden darüber hinaus aber zum ersten Mal sogenannte „Unterareale“ innerhalb der Region OA beschrieben. Diese wurden von den Autoren auf der Basis regionaler Variationen in der Zytoarchitektonik abgegrenzt, wobei die Unterschiede zu benachbarten Regionen aber anscheinend als nicht ausreichend zur Differenzierung in ein separates kortikales Areal angesehen wurden.

In dieser durch von Economo and Koskinas 1925 veröffentlichten Karte finden sich somit bereits erste deutliche Hinweise auf eine Differenzierung des höheren visuellen Kortex in mindestens drei verschiedene, grundsätzlich voneinander zu trennende Bereiche. Die ersten beiden entsprechen dem dorsal bzw. ventral auf Area OB (BA 18) folgenden Kortex, welche als voneinander unterschiedlich angesehen werden. Diese Abgrenzung, welche sich bei von Economo und Koskinas allerdings nur als Unterareal, also als regionale Variante findet, konnte in der hier vorliegenden Arbeit klar bestätigt werden. So wurde hier mit hOC3v durch beobachter-unabhängige zytoarchitektonische Untersuchung ein auf BA 18 / V2 folgendes Areal abgegrenzt, welches sich klar von seinem dorsalen Gegenpart hOC3d unterscheidet. Dieser der bei von Economo und Koskinas bereits zu

Diskussion

findenden Unterteilung entspricht auch die in dieser Arbeit untersuchte regionale Differenzierung der Chemoarchitektur, wie sie mittels Rezeptor-Autoradiographie untersucht wurde. So fanden sich sowohl für das dritte visuelle Areal (hOC3v / hOC3d, bzw. V3v / V3d) als auch in Bezug auf die anterior von hOC3v bzw. hOC3d gelegenen Regionen (hOC4v / hOC3A, bzw. V4 / V3A) über inter-individuelle Unterschiede klar signifikante und zwischen Arealen konsistente Unterschiede in der relativen Dichte und der laminären Verteilung von Neurotransmitterrezeptoren verschiedener Transmittersysteme. Mit anderen Worten, die von Economo und Koskinas vorgeschlagene Untergliederung des auf BA 18 / Area OB / V2 folgenden Kortex in einen ventralen und einen dorsalen Anteil wurde in der hier vorliegenden Arbeit sowohl auf Basis der Zellkörperarchitektur als auch auf Basis der regionalen Verteilung von Neurotransmitterrezeptoren bestätigt und weiter differenziert. Hierbei entsprechen hOC3v / hOC4v bzw. V3v / V4 dem (Unter-) Areal OAm in der durch von Economo und Koskinas erstellten Karte. Die Areale hOC3d / hOC3A bzw. V3d / V3A hingegen entsprechen der in jener klassischen Hirnkarte definierten Region OA2. In Bezug auf die topographische Übereinstimmung zwischen den hier gefundenen und den bei von Economo und Koskinas beschriebenen Regionen ist ein präziser Vergleich aber leider nicht möglich. Dies liegt daran, dass jene Autoren die Regionen OAm, OA2 und das am lateralen Occipitallappen gelegene OA nicht als eigenständige Areale betrachteten, sondern nur als regionale Variationen des einen Areals OA angesehen haben. Von daher wurden in ihrer Karte der Großhirnrinde keine Grenzen zwischen diesen Regionen vermerkt, so dass ein Vergleich der Länge und Ausdehnung einzelner Areale nur schwer möglich ist. Nichtsdestotrotz fällt aber auf, dass auch die bei von Economo und Koskinas gefundene Unterteilung (auch wenn sie über jene von Brodmann oder Sarkissov hinaus geht) noch deutlich gröber ist als das hier vorgeschlagene Schema. Insbesondere wurde in der hier vorliegenden Arbeit bereits gezeigt, dass das bei von Economo und Koskinas definierte, ventrale Areal OAm aus mindestens zwei distinkten kortikalen Arealen (hOC3v und hOC4v) besteht. Durch die im Vergleich zu OAm deutlich kleinere (gemeinsame) Ausdehnung beider Areale wird aber auch deutlich, dass noch weitere, im ventralen visuellen Kortex auf hOC4v folgende Areale in die Definition von OAm eingeschlossen sein müssen.

Neben den klassischen zytoarchitektonischen Karten des menschlichen Occipitallappens und dem beobachter-unabhängigen Ansatz zur Kartierung der Großhirnrinde, in dessen Rahmen auch die hiesige Arbeit stattfand, existieren aber auch noch weitere Studien zur architektonischen Differenzierung des menschlichen visuellen Kortex. So finden sich in den auf myelo- und zytoarchitektonischer Untersuchung basierenden und um Informationen zur kortiko-kortikalen Konnektivität ergänzten Arbeiten der Lausanner

Diskussion

Arbeitsgruppe um Stefanie Clarke (Clarke and Innocenti, 1990; Zilles and Clarke, 1997; Clarke et al., 2000) differenzierte und mit funktionellen Regionen in Bezug gesetzte Beschreibungen visueller Areale. Zunächst fällt hierbei auf, dass die Anzahl der hier definierten und diskutierten Regionen klar über die Zahl der in den klassischen Hirnkarten beschriebenen Areale hinausgeht. Unter anderem findet sich bei den hier vorgeschlagenen Schemata auch eine Differenzierung zwischen den dorsalen und den ventralen Anteilen der auf BA 18 / V2 folgenden Region und eine weitere Unterteilung des ventralen visuellen Kortex in mehrere individuelle Areale. Beides sind Eigenschaften, welche den hier beschriebenen Befunden entsprechen, da auch in der vorliegenden Arbeit der auf BA 18 / V2 folgende Kortex in ein dorsales (hOC3d) und ein ventrales (hOC3v) Areal unterteilt und anterior zu hOC3v im ventralen Occipitallappen ein weiteres Areal (hOC4v) definiert wurde. Clarke und Kollegen definierten dabei im ventralen occipitalen Kortex auf V2 (BA 18) folgend ein Areal, welches nur schwach myelinisiert ist und keine großen Pyramidenzellen in der dritten Schicht aufwies, welche im Areal BA 18 / V2 hingegen noch prominent vorhanden sind. Dieses Areal wurde, der bei nicht-menschlichen Primaten geläufigen Nomenklatur (welche im Folgenden noch ausführlich diskutiert wird) als VP (ventral posterior) bezeichnet. Area VP lag dabei vor allem im sulcus collateralis und in der Nähe des Occipitalpols auch auf der lateralen Oberfläche des Gehirns. Der Anteil des visuellen Kortex, welcher im ventralen Occipitallappen anterior-lateral auf VP folgt, wurde als stark myelinisiert und mit sehr großen Pyramidenzellen in der dritten und fünften Schicht beschrieben. Dieses als V4 bezeichnete Areal wurde als auf dem (medialen) Gyrus fusiformis und, insbesondere in mehr anterior gelegenen Schnitten, der lateralen Wand des sulcus collateralis liegend beschrieben. Es wird deutlich, dass die von Clarke und Kollegen beschriebenen Areale VP und V4 den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Arealen hOC3v und hOC4v sowohl in Bezug auf ihre anatomischen Kriterien als auch bezüglich ihrer Lage und Ausdehnung sehr ähnlich sind.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass in den frühen anatomischen Karten der menschlichen Großhirnrinde das Konzept einer Dreiteilung des visuellen Kortex in den striären Kortex und zwei diesen hufeisenförmig umgebende Areale dominiert. Alle Karten konzeptualisieren das zweite visuelle Areal (BA 18 / Area OB / V2) dabei als eine homogene Struktur ohne Unterschiede zwischen ihren dorsalen und ventralen Anteilen; eine Meinung, welche sich auch in moderneren Arbeiten (Amunts et al., 2000; Clarke et al. 2000) findet. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings gezeigt, dass dieses Konzept möglicherweise noch überarbeitet werden muss, da mittels der in-vitro Rezeptor-Autoradiographie klare chemoarchitektonische Unterschiede zwischen den ventralen und dorsalen Anteilen von BA 18 / V2 gefunden wurde. Bereits von Economo und Koskinas

Diskussion

schlugen eine weitere Unterteilung des auf BA 18 / Area OB / V2 folgenden visuellen Kortex vor, wenn auch noch nicht im Sinne einer Unterscheidung definitiver Areale. Diese wurde später von Clarke und Kollegen vorgenommen und in der hier vorliegenden Arbeit durch die statistische Definition kortikaler Grenzen durch beobachter-unabhängige Verfahren bestätigt. Hierdurch konnten für zwei im ventralen Anteil des Occipitallappens gelegene Areale (hOC3v und hOC4v) quantitative histologische Beschreibungen gewonnen werden. Für diese wurden dann auch Wahrscheinlichkeitskarten in einem in-vivo Referenzraum angefertigt, welche nun einen direkten Vergleich mit funktionellen Daten zulassen.

4.3 Organisation des visuellen Kortex bei Primaten

4.3.1 Untersuchungsmethoden und ihre Aussagen

Die Organisation des visuellen Systems bei nicht-menschlichen Primaten war bereits früh im Verlauf des letzten Jahrhunderts Inhalt zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Es soll herbei zunächst angemerkt werden, dass die Familie der nicht-menschlichen Primaten eine lange Reihe von unterschiedlichen Spezies enthält, welche sowohl in Bezug auf ihre evolutionäre Nähe zum Menschen als auch in ihrer Lebensweise sehr heterogen sind. Da sich die hier vorliegende Arbeit mit dem menschlichen visuellen Kortex beschäftigt und somit Ergebnisse von Untersuchungen nicht-menschlicher Primaten primär als Vergleichsmaterial herangezogen werden können, wird sich die folgende Diskussion in erster Linie auf die beiden am besten und häufigsten untersuchten Spezies beschränken. Dies sind vor allem die Makaken, eine tagaktive Art von Altweltaffen sowie die Büschelaffen, eine ebenfalls tagaktive Neuweltaffenart. Studien an solchen Tieren zeigten besonders die Größe des visuellen Systems bei diesen Spezies, welches vom Occipitallappen bis zum Gyrus temporalis inferior reicht. Ausgehend von der Beobachtung, dass die Sehrinde also anscheinend einen sehr großen Anteil des Kortex einnimmt, kam bei diesen nicht-menschlichen Primaten schon früh die Frage auf, wie sich das visuelle System in verschiedene Areale einteilen ließe und wodurch diese sich voneinander unterscheiden. Wie in dem einleitenden Abschnitt dieser Diskussion dargelegt, entwickelten sich aus dieser Forschung eine Reihe von allgemein anerkannten Kriterien, wobei über die relative Bedeutung und Gewichtung derselben allerdings auch über 40 Jahre nach den ersten Studien noch kein Konsens herrscht. Bei der Untersuchung des (visuellen) Kortex nicht-menschlicher Primaten kamen, meist in Kombination, drei in ihrer

Diskussion

Herangehensweise und Aussage grundlegend voneinander verschiedene sich aber gegenseitig ergänzende experimentelle Verfahren zum Einsatz.

Das erste ist die anatomische Kartierung des Kortex basierend auf histologisch-architektonischen Kriterien wie der Zyto- und Myeloarchitektur (Krubitzer and Kaas, 1993; Rosa et al., 2000). Diese Herangehensweise entspricht somit derjenigen, welche im letzten Absatz für die Erstellung klassischer und moderner Karten des menschlichen Occipitallappens beschrieben wurde (Brodmann, 1908; Sarkissov et al., 1949; von Economo and Koskinas, 1925)).

Die zweite Technik ist die Untersuchung funktioneller Eigenschaften mittels elektrophysiologischer Methoden (Zeki, 1969; Zeki and Sandeman, 1976). Dieser Ansatz der „funktionellen Bildgebung“ beim Affen beruht auf der invasiven Ableitung von Aktionspotentialen einzelner Nervenzellen, der Messung der Aktivität einer Gruppe von Neuronen oder so genannter lokaler Feldpotentiale. Allen Verfahren gemeinsam ist, dass zunächst eine oder mehrere Elektroden durch eine Öffnung im Schädel des Tieres in den Kortex vorgeschoben werden. Das Tier wird dann durch verschiedene Reize (wie zum Beispiel Lichtreize in einem bestimmten Anteil des Gesichtsfeldes oder farbige Stimuli) stimuliert. Hierbei wird die Aktivität der die Elektrode umgebenden Nervenzellen registriert. Die Lokalisation der Elektrode wird dann, zum Beispiel durch eine elektrolytische Läsion markiert. Nach Opferung des Tieres können diese Ableitungsorte dann identifiziert und, durch Färbung des Gewebes auf Zellkörper oder Myelin, histologisch definierten Arealen zugeordnet werden. Wenn eine ausreichende Anzahl von Stimuli dargeboten und von genügend unterschiedlichen Lokalisationen im Kortex abgeleitet wird kann durch dieses Verfahren somit eine funktionelle Karte der zu untersuchenden Gehirnregion erstellt werden (Essen and Zeki, 1978; Zeki and Sandeman, 1976; Desimone and Schein, 1987; Kaas and Lyon, 2001)

Weiterhin werden unterschiedliche kortikale Areale in der tierexperimentellen Forschung auch durch ihre Konnektivität mit anderen Arealen definiert. Diese werden durch Injektion von Tracerfarbstoffen in den Kortex des lebenden Tieres dargestellt, welche im Laufe der nächsten Tage durch axonalen Transport antero- oder retrograd in die Projektionsgebiete bzw. Ursprungsgebiete der Faserverbindungen gelangen (Felleman et al., 1997; Kaas and Morel, 1993; Krubitzer and Kaas, 1993; Lewis and Van Essen, 2000; Lund, 1988). Nach Opferung des Tieres können die Tracerfarbstoffe dann im Zielgebiet der Projektionen nachgewiesen werden. Dieses Vorgehen erlaubt somit präzise Aussagen nicht nur darüber, ob zwei Areale miteinander axonal verbunden sind, sondern liefert auch eine Reihe von wesentlichen Informationen zu einer solchen Verbindung. So lassen sich zum

Diskussion

Beispiel Aussagen über die Direktionalität einer Verbindung und somit die Richtung des möglichen Informationsflusses treffen (Zeki and Shipp, 1988; Felleman and Van Essen, 1991). Weiterhin lässt sich durch die histologische Auflösung jener Verfahren auch die laminäre Verteilung afferenter und efferenter Projektionen untersuchen. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da sich durch diese laminären Muster verschiedene Interaktionsprinzipien wie bottom-up und top-down Konnektivität unterscheiden lassen (Zeki and Shipp, 1988; Friston, 2002; Felleman and Van Essen, 1991; Friston et al., 2005).

4.3.2 Die klassische Definition von V1-V3

Es wird deutlich, dass zumindest die beiden letztgenannten Techniken nicht auf den Menschen übertragbar sind, da sie auf einer histologischen Aufarbeitung des Gewebes basieren, welche erst nach Opferung des Tieres möglich ist. Nichtsdestotrotz waren und sind die Ergebnisse aus Studien an nicht-menschlichen Primaten von entscheidender Bedeutung für unser gegenwärtiges Verständnis des visuellen Systems beim Menschen. Dies beruht zum einen darauf, dass Primatenstudien bis zur Einführung der funktionellen Bildgebung mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) und später der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) die einzige Möglichkeit boten, Einblicke in funktionelle Abläufe und Antwortigenschaften eines lebenden Gehirns zu bekommen. Zum anderen entstammen viele der auch heute noch die Forschung zum (menschlichen) visuellen System dominierenden Einteilungen, Konzepte und Nomenklaturen aus der invasiven Forschung an nicht-menschlichen Primaten, wie sie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ihren Höhepunkt erreichte.

So werden unter anderem auch die zunächst beim Affen eingeführten funktionellen Bezeichnungen für die einzelnen Areale zumindest des striären bzw. frühen extrastriären Kortex heute noch in der menschlichen Forschung unverändert weiter verwendet. Der striäre Kortex wurde seit den ersten funktionell-anatomischen Arbeiten von Semir Zeki (Zeki, 1969) als erstes visuelles Areal oder V1 bezeichnet. Definiert wurde V1 hierbei als die primäre Repräsentation visueller Reize in der Großhirnrinde, welche sich im hypergranulären Kortex der Area striata (BA 17) befindet und ein komplettes Gesichtsfeld abbildet. Dass dieses Areal in der Tat die primäre kortikale Ankunftsstelle thalamischer Informationen ist und diese dann (bereits gefiltert und verarbeitet) an nahezu alle nachfolgenden visuellen Areale weitersendet zeigen bereits die frühen Arbeiten zur Funktion (Zeki, 1969) und Konnektivität (Zeki, 1971) im visuellen System des Makaken. Zunächst auf der Basis ihrer topischen Organisation wurden im Folgenden zwei weitere komplette Repräsentationen des gesamten Gesichtsfeldes identifiziert, welche sich

Diskussion

schalen- oder hufeisenförmig um V1 legten. Diese wurde entsprechend als das zweite (V2) und dritte visuelle Areal (V3) bezeichnet (Zeki, 1978b; Essen and Zeki, 1978; Zeki, 1971). Innerhalb jener Regionen befindet sich also jeweils, wie auch in V1, auf jeder Hemisphäre eine Repräsentation des kontralateralen Gesichtsfeldes. Diese retinotopen Karten sind dabei so ausgerichtet, dass die untere Hälfte des visuellen Feldes oberhalb des Sulcus Calcarinus, also an die dorsalen Anteile von V1 angrenzend, abgebildet wird. Die obere Hälfte des visuellen Feldes wird hingegen unterhalb des Sulcus Calcarinus, also an die ventralen Anteile von V1 angrenzend, repräsentiert. Der dorsale visuelle Kortex entspricht somit dem ventralen Gesichtsfeld und umgekehrt.

Bei der Betrachtung jener klassischen Studien fällt schnell auf, dass in diesen ersten Arbeiten zum visuellen System des Makaken die Definition eines Areals zuvorderst auf der Existenz einer retinotopen Karte basierte, das heißt, auf seinen funktionellen Eigenschaften. Es wurde aber schnell deutlich, dass auch die beiden anderen oben erwähnten Charakteristika, Konnektivität und Histologie, diese Einteilung bestätigten. So fanden sich zwischen V1, V2 und V3 einer Hemisphäre ebenso topisch präzise definierte Verbindungen wie in den entsprechenden Arealen der anderen Gehirnhälfte. Des Weiteren wurde gezeigt, dass die funktionelle Grenze zwischen V1 und V2 in der histologischen Präparation genau der zyto- und myeloarchitektonischen Grenze zwischen dem striären Kortex (Area 17) und dem benachbarten extrastriären Kortex (Area 18) entsprach. Weiterhin wurden auch am Übergang zwischen V2 und V3 histologische Veränderungen des Kortex beobachtet, welche anzeigten, dass das Areal V3 nicht mehr in Area 18 sondern bereits in Area 19 lokalisiert ist (Zeki, 1978b; Essen and Zeki, 1978; Zeki, 1971; Zeki, 1971). Es zeigte sich also schon am Anfang der Beschreibung des visuellen Systems eine gute Konvergenz zwischen funktioneller Topographie, architektonischen Unterschieden und Konnektivität, welche dann auch maßgeblich zu der noch heute dominierenden Sichtweise beigetragen hat, dass sich ein Areal durch eben diese Charakteristika von seinen Nachbarn unterscheiden sollte um als eigenständige Region angesehen zu werden.

In Bezug auf die Relation der ersten drei visuellen Areale V1 – V3 untereinander ist anzumerken, dass das Verbindungsmuster zwischen diesen eine klare Hierarchie im Sinne eines bottom-up Transfers von Informationen (Projektionen vor allem aus supragranulären Schichten terminieren in Lamina IV und wirken dort vor allem an schnell agierenden Rezeptoren (Friston, 2002; Callaway, 2004; Callaway, 1998) von V1 nach V2 und von V2 nach V3 (Zeki and Shipp, 1988; Zeki, 1971; Zeki and Sandeman, 1976) darstellt. Es wurden aber auch schon früh Unterschiede in der Konnektivität und der in die

Diskussion

unterschiedlichen Areale übermittelbaren Informationen deutlich (Zeki, 1978a; Zeki, 1971). Es ergaben sich also in diesen Studien unter anderem bereits erste Hinweise dafür, dass die einzelnen extrastriären Areale unterschiedlichen Funktionen dienen könnten. Anhand von Einzelzellableitungen konnten diese dann auch funktionell direkt demonstriert werden. So zeigte sich zum Beispiel, dass Zellen, welche selektiv für die Wahrnehmung von Orientierungen oder für die Verarbeitung von Farbinformationen zuständig sind in unterschiedlichem Ausmaß in den einzelnen Arealen nachgewiesen werden können (Zeki, 1978a; Van Essen, 1979). Während die für Orientierung selektiven Zellen vor allem in V2 und, in etwas geringerem Maße, auch in V3 vorlagen, gab es kaum auf Farberkennung spezialisierte Zellen in V2, dafür aber in V3 und vor allem in dem auf dieses in der Hierarchie folgende Areal V4 (Zeki, 1978a; Burkhalter and Van Essen, 1986).

Diese frühen Studien zum visuellen System nicht-menschlicher Primaten zeigten also erstmalig einen viel komplexeren Aufbau des visuellen Systems, als er noch in den klassischen Hirnkarten angenommen wurde. Wie oben beschrieben zeigten sich in den auf histologischen Kriterien beruhenden Karten noch kaum Unterteilungen welche über eine Dreiteilung des visuellen Systems hinausgingen. Während die Untersuchung an nicht-menschlichen Primaten zwei dieser Unterteilungen mit weiteren Methoden bestätigte und ihre Kongruenz zu topischen Karten nachwies (Area 18 entspricht V1, Area 18 V2), zeigte sich jedoch ein weitaus differenziertes Bild des weiteren extrastriären Kortex. Insbesondere wurde schon sehr früh ein Areal nachgewiesen, welches sich bandförmig um V2 legt und als drittes visuelles Areal eine weitere Gesichtsfeldrepräsentation enthält. Es wird deutlich, dass das hier definierte Areal hOC3v dem anatomischen Korrelat des beim Affen (und später auch beim Menschen) funktionell definierten dritten visuellen Areals, V3 entspricht. Es zeigt sich hierbei aber direkt ein Widerspruch zu der oben erläuterten Konvergenz zwischen Funktion / Retinotopie, Konnektivität und Histologie. Ist es möglich, dass sich hOC3v architektonisch signifikant von seinem dorsalen Gegenstück hOC3d unterscheidet, obwohl die dritte Gesichtsfeldrepräsentation beide Anteile umfasst? Diese Frage ist allerdings in der Untersuchung des visuellen Kortex beileibe nicht zum ersten Mal gestellt worden und soll daher nun zunächst kurz historisch beleuchtet werden. Nach der Diskussion der sich hieraus ergebenden Kontroverse in der Primatenforschung und weiterer Betrachtungen aus der funktionellen Bildgebung beim Menschen soll dann gegen Ende der hier vorliegenden Arbeit ein neues Konzept erarbeitet werden, welches die scheinbare Diskrepanz möglicherweise auflösen könnte.

Diskussion

4.3.3 Kontroverse V3v/VP

Wie bereits oben erwähnt war es für fast zwanzig Jahre unumstritten, dass die retinotop organisierten Areale des frühen visuellen Kortex (also mindestens der primär visuelle Kortex V1 sowie die beiden nachfolgenden Areale V2 und V3) jeweils eine komplette Repräsentation des Gesichtsfeldes beinhalten (Essen and Zeki, 1978; Van Essen, 1979; Zeki and Sandeman, 1976; Zeki, 1978b). Dies bedeutet andersrum aber auch, dass eine kortikale Region in welcher sich die zusammen ein komplettes Abbild der Retina beinhaltenden dorsalen und ventralen Anteile einer einzelnen retinotopen Karte befinden als ein einziges Areal angesehen werden mussten. Dieses ist für die kontinuierlich zusammenhängenden Abbildungen des Gesichtsfeldes in V1 und V2 sehr leicht ersichtlich. Auch im Falle von V3, dessen dorsaler und ventraler Anteil sich noch berühren stellte sich lange Zeit die Frage, ob es sich hierbei um ein einzelnes Areal handeln sollte nicht. Schwieriger wurde die Situation aber nach der Entdeckung, dass sich auf jeder Hemisphäre anterior zum ventralen Anteil von V3 (V3v) noch eine weitere Repräsentation des kontralateralen oberen Quarterfeldes befand, während anterior zum dorsalen Anteil von V3 (V3d) eine erneute Repräsentation des entsprechenden unteren Quarterfeldes gefunden wurde (Zeki, 1969; Essen and Zeki, 1978). Da diese aber nicht mehr direkt aneinander angrenzten, stellte sich bereits hier die Frage, ob es sich hierbei um ein einziges, diskontinuierliches Areal handeln könnte.

Der wohl entscheidende Moment in der Debatte ob ein Bereich des visuellen Kortex nur dann als eigenständiges Areal angesehen werden kann, wenn es eine vollständige retinotop Karte beinhaltet, bzw. ob eine einzelne Gesichtsfeldrepräsentation auch auf mehrere Areale verteilt sein kann, kam 1986 in einer viel beachteten Veröffentlichung im Journal of Neuroscience (Burkhalter and Van Essen, 1986). In dieser Arbeit stellten Burkhalter und van Essen die Hypothese auf, dass der dem ventralen Anteil der dritten Gesichtsfeldrepräsentation entsprechende Kortex als ein von seinem dorsalen Gegenüber getrenntes Areal anzusehen ist. Diese allen bisherigen Konzepten widersprechende These basierte auf einer Reihe von Beobachtungen, welche bis heute zwar vielfach repliziert (Lewis and Van Essen, 2000; Felleman et al., 1997; Van Essen et al., 2001) aber auch oft widerlegt (Rosa et al., 2000; Lyon and Kaas, 2002; Kaas and Lyon, 2001) wurden. Eine umfassende Darstellung der einzelnen Befunde und ihrer jeweiligen Gegenargumente findet sich in der Übersichtsarbeit von S. Zeki aus dem Jahre 2003. Als wichtigste Unterscheidungsmerkmale seien hier zu nennen:

1. Im dorsalen visuellen Kortex existieren direkte Projektionen aus dem primären visuellen Areal V1 in die dritte Repräsentation des unteren Gesichtsfeldes, also die Region V3d. Diese direkten Verbindungen lassen sich hingegen für die Regionen des ventralen

Diskussion

visuellen Kortex, in denen das obere Gesichtsfeld abgebildet ist, nicht nachweisen. Zusammen mit späteren Befunden zur differenziellen Konnektivität beider Regionen (V3v / V3d) zu parietalen Arealen, würden diese Befunde somit auf eine distinkte Konnektivität zwischen den dorsalen und ventralen Anteilen der dritten Gesichtsfeldrepräsentation hinweisen.

2. Die kortikalen Bereiche in denen das untere bzw. obere Gesichtsfeld zum dritten Mal repräsentiert sind unterscheiden sich auch anatomisch voneinander und zwar vor allem in ihrer Myeloarchitektur. Während der dorsale Anteil eine sehr starke und im Vergleich zur umliegenden Regionen auffällig dichte Myelinisierung aufweist, ist diese im ventralen Teil deutlich schwächer ausgeprägt. Hierzu muss allerdings auch angemerkt werden, dass von verschiedenen Autoren sehr ähnliche Unterschiede auch zwischen den dorsalen und ventralen Anteilen von V2 beobachtet wurden, ohne dass die Identität eines V2 Areals in Frage gestellt wurde (Clarke and Miklossy, 1990; Lyon and Kaas, 2002)

3. Wie in Einzelzellableitungen festgestellt wurde unterscheiden sich Neurone im dorsalen bzw. ventralen Anteil von V3 funktionell nicht nur durch ihre retinotopie Präferenz, sondern auch in ihren Antworteigenschaften auf verschiedene Stimulusattribute. So wurde bereits in der Arbeit von Burkhalter und Kollegen (1986) diskutiert, dass sich im dorsalen Anteil von V3 eine deutlich höhere Anzahl von Zellen befindet, welche vor allem selektiv für die Richtungserkennung visueller Stimuli sind als im ventralen Anteil. Andersherum fand sich in der ventralen Hälfte der dritten Gesichtsfeldrepräsentation ein im Vergleich zur dorsalen Hälfte höherer Anteil von auf Farberkennung spezialisierten Zellen.

Wie bereits erwähnt, waren und sind diese Befunde lange nicht allgemein anerkannt, insbesondere da viele dieser zur Unterscheidung zwischen V3v und V3d beitragenden Merkmale von anderen Autoren nicht repliziert werden konnten. Von den Befürwortern einer Trennung der dritten Gesichtsfeldrepräsentation in zwei separate Areale, also jenen Gruppen, welche die oben genannten Unterschiede fanden oder akzeptierten, wurde nichtsdestotrotz vorgeschlagen, diese Unterscheidung durch eine neue Nomenklatur deutlich zu machen. Je nach Autor wurde dabei der dorsale Anteil der dritten Gesichtsfeldrepräsentation als V3 oder V3d bezeichnet, während der entsprechende ventrale Anteil einheitlich VP (ventral posterior) genannt wurde (Felleman et al., 1997; Burkhalter and Van Essen, 1986; Orban et al., 2004; Van Essen et al., 2001; Lewis and Van Essen, 2000). Im Gegensatz dazu führten insbesondere jene Autoren, welche die oben erläuterten Unterschiede nicht replizieren konnten, die gemeinsame, kontinuierliche Repräsentation eines einzelnen Gesichtsfeldes als Gegenargument einer Trennung an und bezeichneten die entsprechenden Region weiter als V3d und V3v (Lyon and Kaas, 2002; Kaas and Lyon, 2001; Rosa et al., 2000; Zeki and Shipp, 1988; Shipp et al., 1995;

Diskussion

Zeki, 2003). Der Unterschied zwischen der Benennung V3v und VP, welche sich beide auf eine identische Region des visuellen Kortex und dieselbe retinotop Repräsentation beziehen, besteht also darin, dass die eine Nomenklatur (V3v) die Gemeinsamkeit mit der entsprechenden Region im oberen visuellen Kortex hervorhebt, die andere (VP) deren Unterschiede.

Wie steht diese Kontroverse nun im Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit? Basierend auf den vorgestellten anatomischen Untersuchungen lassen sich interessante Parallelen zwischen der Zyto- und Rezeptorarchitektonik des menschlichen Gehirnes und den oben dargestellten Argumenten für eine Trennung von V3 und VP ziehen. Durch beobachter-unabhängige histologische Untersuchungen (Schleicher et al., 2005; Zilles et al., 2002b; Schleicher et al., 2000) wurde gezeigt, dass zytoarchitektonisch signifikante Unterschiede zwischen dem dorsalen und dem ventralen Anteil von hOC3 vorliegen (Rottschy et al., 2007). Diese oben beschriebenen Ergebnisse sprechen somit für das Vorliegen von zwei distinkten Arealen und sind im Einklang mit den bei nicht-menschlichen Primaten gefundenen myeloarchitektonischen Unterschieden (Felleman et al., 1997; Knierim and Van, 1992; Burkhalter and Van Essen, 1986). Auch die Ergebnisse der hier vorgestellten rezeptorautoradiographischen Studie zeigen, dass es eine Reihe von Rezeptoren für verschiedene klassische Neurotransmitter (wie beispielsweise den GABA_A Rezeptor) gibt, welche in der durchgeführten Gruppenanalyse signifikant höhere Konzentrationen im ventralen Anteil von V3 aufweisen (Eickhoff et al., 2008). Auch diese Befunde unterstützen von daher die Theorie, dass das obere bzw. untere Gesichtsfeld auf der Ebene von V3 in zwei verschiedenen Arealen repräsentiert wird. Bei der Interpretation der hier gefundenen rezeptorautoradiographischen Unterschiede zwischen V3v und V3d muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Unterschiede in der Konzentration oder dem laminären Verteilungsmuster klassischer Neurotransmitter nicht auf V3 beschränkt waren. Insbesondere fanden sich solche signifikanten Unterschiede auch in Areal V2, welches bis jetzt von allen Autoren einstimmig als ein einzelnes, homogenes und mit einer vollständigen retinotopen Karte besetztes Areal angesehen wird (Orban et al., 2004; Van Essen et al., 2001; Kaas and Collins, 2001; Kaas and Lyon, 2001; Zeki, 2003; Shipp et al., 1995). Wenn also ein signifikanter Unterschied in der kortikalen Dichte und laminären Verteilung mehrerer Neurotransmitter wie sie in V3 vorliegt, als Hinweis darauf gewertet wird, dass V3 aus zwei eigenständigen Arealen, nämlich V3d und VP besteht, dann müsste nach den jetzt vorliegenden Ergebnissen auch davon ausgegangen werden, dass V2 ebenso aus zwei distinkten Arealen besteht: Das heißt, wenn die hier vorgelegten Ergebnisse ein Beleg für die Existenz eines distinkten Areals VP sind, dann müssten sie auch als Beleg für die

Diskussion

Unterscheidung von V2v und V2d als eigenständige Areale gelten. Eine solche Beurteilung würde aber in deutlichem Gegensatz zur gegenwärtigen Erkenntnislage stehen, welche besagt, dass zwischen den dorsalen und ventralen Gesichtsfeldrepräsentationen innerhalb von V2 keine Unterschiede in weiteren Charakteristika wie Konnektivität oder Funktion gefunden wurden. Weiterhin konnten für dieses Areal auch keine zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen seinen dorsalen bzw. ventralen Anteilen gefunden werden (Amunts et al., 2000). Insofern werfen die hier gezeigten Ergebnisse wieder die schon zu Beginn dieser Diskussion erwähnte Frage auf, in wie vielen Merkmalen sich eine Region von einer anderen unterscheiden muss um als eigenständiges Areal aufgefasst zu werden.

In Bezug auf die Kontroverse der dritten visuellen Region lässt sich also festhalten, dass sich in der hier vorliegenden Arbeit durchaus sehr deutliche Unterschiede sowohl in der Zyto- als auch in der Rezeptorarchitektur zwischen dem ventralen und dorsalen Anteil von V3 finden. Insofern scheint sie sich in die Reihe jener Studien zu stellen, welche eine Unterscheidung dieser beiden Regionen in zwei getrennte Areale nämlich V3 und VP befürworten. Eine solche Folgerung muss aber mit großer Vorsicht betrachtet werden, da dieselben rezeptorarchitektonischen Unterschiede wie in V3 auch in V2 gefunden werden. Das heißt, dass sich zumindest auf Grund der hier gezeigten Daten keine Unterscheidung zwischen einem homogenen Areal V3 einerseits und zwei getrennten Arealen V3 und VP andererseits rechtfertigen lassen. Vielmehr scheint eine dorso-ventrale Differenzierung ein allgemeingültigeres Organisationsprinzip des visuellen Systems zu sein.

4.3.4 Areal V4 - Definition, Funktion und Diskussionen

Das Areal, welches anterior und lateral von Areal VP/V3v gelegen ist, wurde wie viele andere der frühen, retinotop organisierten Areale des visuellen Systems zum ersten Mal von S Zeki beschrieben (Zeki, 1969). Der damals üblichen Nomenklatur, nach der visuelle Areale mit einer von V1 aufsteigenden Nummer identifiziert wurden, folgend wurde diese Region als „V4“ bezeichnet. Ursprünglich wurde V4 als ein Areal beschrieben, welches im Gegensatz zu den bisher diskutierten Arealen V1 – V3 eine Repräsentation des kompletten kontralateralen Gesichtsfeldes enthält (Hemifeldrepräsentation), obwohl es nur auf der ventralen Seite des visuellen Kortex gelegen ist. Das heißt, im Gegensatz zum ventralen Anteil von V3, welcher (sollte er als ein Areal angesehen werden, was, wie eben dargelegt, von manchen Autoren vorgeschlagen wird) auf beiden Hemisphären zusammen nur das halbe (obere) Gesichtsfeld abdeckt, findet sich in V4 eine komplette retinotop Karte. Auch die Verbindungen zwischen V4 und anderen Arealen des visuellen Systems wurde invasiv untersucht. Hierbei zeigte sich, dass diese Region vor allem Projektionen

Diskussion

aus den vorgeschalteten Arealen, insbesondere V2 und V3 erhält, und zwar sowohl aus deren ventralen, wie auch deren dorsalen Anteilen (Zeki, 1978a; Zeki and Shipp, 1988). Elektrophysiologische Studien, welche mittels Einzelzelleitungen die Antworteigenschaften von individuellen in V4 gelegenen Neuronen und somit die Funktion dieser Region untersuchten zeigten eine besondere Selektivität dieser Region für die Verarbeitung von Farbinformationen. Dies führte dazu, dass V4 lange als das wichtigste Areal für die Farbwahrnehmung angesehen wurde (Heywood et al., 1992; Yoshioka et al., 1996; Zeki, 1978a). Während diese Spezialisierung noch der ersten Demonstration einer der Situation bei nicht-menschlichen Primaten vergleichbaren funktionellen Differenzierung im visuellen System des Menschen zu Grunde lag (Zeki et al., 1991) wurde dieses Konzept doch im Laufe der Jahre erweitert und modifiziert. So wurde unter anderem beschrieben, dass Zellen in V4 vor allem dann eine gesteigerte Selektivität und Antwortbereitschaft aufwiesen, wenn das Experiment eine komplizierte und Aufmerksamkeit erfordernde Farbdiskriminierung erforderte (Kusunoki et al., 2006; Spitzer et al., 1988; Wade et al., 2002). Ebenso wurden in V4 neben der Verarbeitung von Farbe auch weitere funktionelle Eigenschaften beschrieben, wie zum Beispiel die Wahrnehmung von visuellen Kontrasten (Schein and Desimone, 1990) oder auch Filtereigenschaften in Bezug auf Stimulusorientierung und –form (Desimone and Schein, 1987). Hierbei wurde unter anderem auch darauf hingewiesen, dass V4 seine Rolle in der Entdeckung und Verarbeitung von Formen insbesondere auch durch Modulationen anderer früher visueller Areale erfüllen könnte (Girard et al., 2002; Schein and Desimone, 1990; Desimone et al., 1985)

Es scheint also so, als ob die Verarbeitung von Farben durchaus eine wichtige Rolle in der Funktion des auf den ventralen Anteil von V3 folgenden Areals V4 darstellt, dass höchst wahrscheinlich aber nicht von einer vollständigen Spezialisierung dieser Region auf eine solche Leistung ausgegangen werden kann. Verkompliziert wurde die Untersuchung der funktionellen Eigenschaften von V4 aber auch dadurch, dass in späteren Studien immer häufiger auch von einem V4-Komplex die Rede ist (Fize et al., 2003a; Essen and Zeki, 1978; Hansen et al., 2007). Dieser wurde erstmalig 1978 in einer Arbeit von David van Essen und Semir Zeki erwähnt und stellte die Existenz einer kompletten Repräsentation eines kontralateralen Hemifeldes bzw. sogar auch die der vollständigen Repräsentation eines Quadranten in Frage (eine Ansicht die von Zeki 2003 vehement widerrufen wurde). Eine weitere Beschreibung der retinotopen Organisation wurde dann von Gattass et al. im Jahre 1988 berichtet. Wie die Autoren durch eine Kombination von architektonischen Untersuchungen und funktionellen Ableitungen zeigten, handelt es sich bei V4 um ein in Vergleich zu V2 oder V3 relativ großes Areal. Laut dieser Beschreibung repräsentiert V4

Diskussion

sowohl den oberen als auch den unteren Quadranten der visuellen Welt, das heißt, es findet sich eine Situation, welche der Originalbeschreibung dieser Region entspricht. Allerdings merken die Autoren auch an, dass diese retinotop Organisation im Gegensatz zu der in den früheren visuellen Arealen weniger scharf ist, was sich durch eine niedrigere Selektivität der abgeleiteten Zellen zeigen ließ. Als Konsens zwischen den verschiedenen Konzepten wurde daher schließlich vorgeschlagen, V4 als eine heterogene Region mit verschiedenen Selektivitäten anzusehen, welche in der Gesamtheit aber eine vollständige Repräsentation des kontralateralen Gesichtsfeldes beinhaltet (Gattass et al., 1988; Tootell and Hadjikhani, 2001; Dufort and Lumsden, 1991; Orban et al., 2004; Van Essen et al., 2001)

Auf die trotzdem immer noch andauernde Diskussion um die Ausdehnung, retinotop Organisation und Antworteigenschaften des Areals V4 und vor allem auf die Frage wie die hier vorgestellten probabilistischen Karten des Areals hOC4v helfen können diese zu beantworten, soll im nächsten Abschnitt unter Bezug auf die funktionelle Bildgebung beim Menschen näher eingegangen werden. Hier sei somit zunächst festgehalten, dass das Areal V4 beim Affen in einer ähnlichen Weise auf das Areal V3 folgt, wie es hOC4v im menschlichen Gehirn in Bezug auf hOC3v tut. Dies macht das hier kartierte Areal zum wahrscheinlichsten strukturellen Korrelat jener Region im menschlichen visuellen Kortex. Allerdings muss auch angemerkt werden, dass sich Area V4 beim Affen (zumindest bei manchen Autoren) über den ganzen Gyrus fusiformis und bis zum inferioren Temporallappen erstreckt. Das heißt, die Ausdehnung von V4 im Affengehirn scheint größer zu sein als die des hier zytoarchitektonisch definierten Areals hOC4v beim Menschen; ein Unterschied der aber auch mit der insgesamt geringeren Ausdehnung des visuellen Kortex bei Letzteren zusammenhängen könnte. Insofern muss wohl davon ausgegangen werden, dass hOC4v beim Menschen zumindest einem Teil des „V4 Komplexes“ bei nicht menschlichen Primaten entspricht.

4.4 Funktionelle Bildgebung beim Menschen

4.4.1 Prinzipien und Unterschiede zu früheren Methoden

Wie in Abschnitt 4.3.1 beschrieben, beruhen sämtliche Techniken, die zur Untersuchung des visuellen Systems bei nicht-menschlichen Primaten eingesetzt werden auf invasiven Verfahren und der anschließenden Opferung des Tieres (Essen and Zeki, 1978; Zeki and Sandeman, 1976; Desimone and Schein, 1987; Kaas and Lyon, 2001). Es wird schnell

Diskussion

ersichtlich, dass ein solches Vorgehen zur Untersuchung des visuellen Systems beim Menschen nicht einsetzbar ist. Demzufolge stellten anatomische Arbeiten an post-mortem Gewebe wie sie in Absatz 4.2 beschrieben sind viele Jahre die primäre Quelle dar, aus der Informationen zur Organisation der menschlichen Großhirnrinde gewonnen werden konnten. Im Gegensatz zu der Untersuchung nicht-menschlicher Primaten, welche von Beginn an einen multimodalen Ansatz verfolgte in welchem Daten zur Struktur, Funktion und Konnektivität miteinander in Bezug gebracht wurden, lag der Schwerpunkt der Untersuchung beim Menschen lange auf der Struktur des Kortex (Brodmann, 1909; von Economo and Koskinas, 1925; Sarkissov et al., 1949).

Die funktionelle Charakterisierung der menschlichen Großhirnrinde beruhte lange Zeit auf Beobachtung klinischer Ausfallssymptome nach lokalisierter Schädigung des Gehirns, welche zum Beispiel durch Schlaganfälle oder Verletzungen hervorgerufen wurde. So beruhten zum Beispiel frühere Erkenntnisse über die Topologie visueller Verarbeitung auf indirekten Daten, welche aus Läsionsstudien gewonnen wurden. Hierbei wird das Gesichtsfeld eines Patienten wiederholt mittels perimetrischer Messungen kartiert und die Lage des (stabilen) Gesichtsfeldausfalles dann mit Lokalisationen kortikaler Gewebszerstörungen (z.B. durch Ischämie oder Blutungen) verglichen (Portney, 1976; Heijl and Krakau, 1975; Lossner, 1975; Marx, 1920; Traquair, 1917). Basierten die ersten Studien jener Art noch auf post-mortem Untersuchungen der Patientengehirne, so brachte in den späten 70er Jahren des letzten Jahrhunderts die Möglichkeit der in-vivo Lokalisation von kortikalen Läsionen mittels der Computertomographie einen deutlichen Zuwachs an Läsionsstudien mit sich (Rorden and Karnath, 2004; Mattingley et al., 1998). Schon hierbei wurde eine gute Übereinstimmung mit den invasiv, an nicht-menschlichen Primaten gewonnenen Daten, ersichtlich (Portney, 1976; Heijl and Krakau, 1975). Während solche Arbeiten also entscheidend waren um ein erstes Verständnis der funktionellen Spezialisierung des menschlichen Gehirns zu erlangen, so bringt ein solcher Ansatz aber auch viele Limitierungen mit sich. Diese beinhalten unter anderem die ebenfalls häufig vorliegenden Schädigungen von Faserbahnen in der weißen Substanz, die oft fehlende Selektivität der Schädigung oder die plastische Reorganisation des Gehirns zwischen dem auslösenden Ereignis und der postmortal erfolgenden Untersuchung.

Eine weitere Informationsquelle stellten die seltenen Gelegenheiten zur direkten kortikalen Stimulation oder Ableitungen im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen dar, aus denen zum Beispiel die auch heute noch oft zitierten Arbeiten zur somatotopen Organisation des primären somatosensorischen und primär motorischen Kortex stammen (Penfield and Jasper, 1954). Leider war aber auch diese Vorgehensweise nur bedingt für eine funktionelle Kartierung der menschlichen Großhirnrinde geeignet. Neben dem verständlicherweise sehr limitierten Patientengut, welches für solche Kartierungen

Diskussion

herangezogen werden kann, muss hierzu aber auch bemerkt werden, dass solche Verfahren nur bedingt direkte Rückschlüsse auf die physiologische Situation im gesunden Gehirn erlauben, da es sich hierbei oft um chronisch erkrankte Patienten mit Epilepsie oder Gehirntumoren handelte.

Eine wahre Revolution der Darstellung von Hirnfunktionen gesunder Probanden war die Einführung der Positronenemissionstomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wie sie Mitte der 80er Jahre eingeführt wurden (Fox and Raichle, 1986). Diese Verfahren beruhen auf der Untersuchung von Veränderungen der regionalen Durchblutung oder des Glucose – Stoffwechsels (PET), bzw. des Verhältnisses zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (fMRT) zwischen einer Kontroll- und einer experimentellen Bedingung (z.B. einer sensorische Stimulation oder einer kognitiven Aufgabe). Hierdurch können Gehirnstrukturen, welche an der kortikalen Verarbeitung des jeweiligen Reizes beteiligt sind, mit einer Genauigkeit von wenigen Millimetern lokalisiert werden. Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte haben diese Techniken zu einer immensen Zunahme an Erkenntnissen über die Lokalisation verschiedener Hirnfunktionen geführt. Hierbei erlaubten diese Techniken es nicht nur funktionelle Antworteigenschaften von kortikalen Regionen am lebenden Gehirn zu kartieren, sondern es fand sich darüber hinaus mit der funktionellen Bildgebung auch ein Ansatz, der einen direkten Vergleich zwischen Menschen und Affen mit der selben Technik und den selben Stimuli zulässt (Orban et al., 2004; Fize et al., 2003a; Vanduffel et al., 2002c).

Vergleicht man die funktionelle Bildgebung allerdings mit den klassischen, elektrophysiologischen Methoden zur Untersuchung und Lokalisation kortikaler Funktionen so müssen einige Unterschiede festgehalten werden, welche die Ergebnisse beider Verfahren nur bedingt vergleichbar machen. Die wichtigste Divergenz beider Methoden zeigt sich dabei in der räumlichen Selektivität bzw. Abdeckung, welche durch Einzelzelleableitungen auf der einen und funktionelle Bildgebung mittels PET und fMRT auf der anderen Seite erreicht wird. So liefern die bei der Untersuchung nicht-menschlicher Primaten eingesetzten elektrophysiologischen Verfahren Informationen über das Antwortverhalten einzelner Zellen, wodurch zum Beispiel deren Spezifität auf bestimmte Stimulusattribute wie Farbe oder Form bestimmt werden kann (Desimone et al., 1985; Girard et al., 2002; Desimone et al., 1985; Spitzer et al., 1988). Dies ist bei der funktionellen Bildgebung auf Grund der Auflösung dieser Techniken, welche im Rahmen von wenigen Millimetern und somit in der Größenordnung kortikaler Module oder Areale liegt, aber auch auf Grund der indirekten Messung neuronaler Aktivität auf Basis der

Diskussion

hervorgerufenen Änderungen im Blutfluss nicht möglich. Mit anderen Worten, die Präzision in der Beschreibung funktioneller Eigenschaften einzelner Neurone oder lokaler kortikaler Verbände, wie sie durch elektrophysiologische Einzelzelleitungen möglich ist, kann durch die funktionelle Bildgebung aus technischen wie grundsätzlichen Gründen nicht erreicht werden. Auf der anderen Seite bieten Methoden wie fMRT und PET aber einen entscheidenden Vorteil gegenüber elektrophysiologischen Verfahren, und zwar ihre deutlich bessere Abdeckung des visuellen Kortex. Hierzu muss in Erinnerung gerufen werden, dass jede einzelne Messung, d.h., jedes Verschieben einer Elektrode mit nachfolgender Testung von verschiedenen visuellen Stimuli, nur Informationen über eine einzelne Zelle oder einen einzelnen Zellverband liefert. Um also den visuellen Kortex zu kartieren muss eine große Anzahl von Neuronen abgeleitet und bei allen das gesamte Stimulationsprotokoll durchgeführt werden. Es wird schnell ersichtlich, dass selbst bei der systematischen Untersuchung von hunderten oder gar tausenden von Zellen nur ein kleiner Teil des visuellen Kortex erfasst werden kann. Das heißt, dass elektrophysiologische Verfahren eine methodenimmanente schlechte Abdeckung der Großhirnrinde mit sich bringen. Dies ist in der funktionellen Bildgebung hingegen grundlegend anders, da hierbei bei jeder Studie immer das gesamte visuelle System, bzw. das gesamte Gehirn erfasst wird. Dies bedeutet, dass eine mittels fMRT oder PET, durch einen präsentierten Stimulus, hervorgerufene Antwort (oder Abwesenheit derselben) gleichzeitig in allen kortikalen Regionen erfasst werden kann. Dies hat eine Reihe von wichtigen Implikationen für die Untersuchung des visuellen Systems mit sich gebracht, wie die Entwicklung der letzten Jahre auch deutlich demonstriert hat (Orban et al., 2004; Van Essen et al., 1998; Wade et al., 2002; Press et al., 2001; Reddy and Kanwisher, 2006; Grill-Spector and Malach, 2004). Die gleichzeitige Messung der Antworteigenschaften aller Bereiche des Occipitallappens erlaubt eine deutlich umfassendere retinotopie Kartierung des visuellen Kortex. Dies führte unter anderem dazu, dass eine retinotopie Organisation auch in solchen Regionen erkannt werden konnte, in denen ihre Definition durch größere receptive Felder, geringere Selektivität oder eine Spezialisierung auf einzelne Stimuli erschwert ist (Larsson and Heeger, 2006; Fize et al., 2003a; Wade et al., 2002; Tootell and Hadjikhani, 2001; Grill-Spector et al., 1998). Zum anderen entfällt in der funktionellen Bildgebung auch die Entscheidung, welche Region untersucht werden soll. Dies ist bei elektrophysiologischen Studien nötig gewesen und hat somit zu einer möglichen Verzerrung im heutigen Wissen um die Organisation des visuellen Systems bei nicht-menschlichen Primaten geführt, da für die meisten Regionen nur Informationen zu den Antworteigenschaften auf solche Stimuli vorliegen, von denen man erwartet hat, dass sie hier eine Reaktion auslösen. Was nicht untersucht wurde ist hingegen nicht bekannt. Diese potentielle Verzerrung entfällt hingegen beim Einsatz funktionell bildgebender

Diskussion

Verfahren, da hier eine Auswahl der zu untersuchenden Region der Großhirnrinde entfällt und die Antwort (oder Abwesenheit einer solchen) an jeder Lokalisation des visuellen Systems erfasst wird.

4.4.2 Retinotope Kartierung des frühen visuellen Kortex

Wie bei der Untersuchung nicht-menschlicher Primaten, spielt die Definition retinotoper Karten, bzw. die Erforschung ob und wie eine bestimmte Region des visuellen Kortex retinotop gegliedert ist, eine wichtige Rolle in der funktionellen Bildgebung des visuellen Systems des Menschen. Die hierbei verwendete Methode wurde zum ersten mal Mitte der 90er Jahre beschrieben, und zwar mit ähnlichen Protokollen von mehreren Autoren fast zur selben Zeit (Serenio et al., 1995; DeYoe et al., 1996b). Nicht zufällig fiel dieser Zeitpunkt dabei zusammen mit der Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie, welche nicht nur zunehmend das vorher dominierende PET als Methode der Wahl zur funktionellen Bildgebung ersetzte, sondern auch eine deutlich höhere räumliche und vor allem zeitliche Auflösung zu leisten imstande war. Der Ablauf dieser Untersuchung ist dabei wie folgt: Der Proband oder Patient liegt, mit möglichst unbewegtem bzw. unbeweglichem Kopf, im Scanner und wird gebeten, den Blick auf die Mitte eines Bildschirms zu fixieren. Hierzu wird meistens ein Fixationspunkt angezeigt, welcher zum Teil, als Aufmerksamkeitskontrolle, unregelmäßige Farbwechsel durchmacht, welche von dem Probanden durch Tastendruck angezeigt werden sollen. Auf dem Bildschirm wird nun ein um diesen Fixationspunkt rotierender keilförmiger Stimulus gezeigt, welcher alle 30–60s eine volle Umdrehung durchführt. In der statistischen Auswertung der aufgenommenen funktionellen Daten wird dann für jeden Voxel, d.h., jeden Punkt des Gehirns, die Phasenverschiebung der gemessenen (periodischen) hämodynamischen Antwort im Vergleich zur Periodik des Nulldurchganges registriert. Hierdurch lässt sich für jeden Voxel feststellen, welcher Sektor des Gesichtsfeldes (in Winkelmaßen) stimuliert werden muss, damit dieser Bereich des Gehirns am stärksten aktiviert. Andersherum: auf Stimulation welches Bereichs des visuellen Feldes reagiert diese Stelle im Gehirn am deutlichsten. Wichtig für die Abgrenzung retinotoper Areale ist hierbei vor allem die Lokalisation des Verlaufs der horizontalen und vertikalen Meridiane, welche an den Arealgrenzen zu liegen kommen, da hier die Richtung der Feldrepräsentation „umkippt“. Das heißt, wenn in einem Areal die Sehwinkel von 0-90° repräsentiert werden, so verläuft diese Repräsentation im benachbarten Areal von 90-0° und der Meridian (90°) entspricht der Lage der Grenze zwischen diesen beiden Arealen.

Diskussion

Bereits frühe retinotopische Studien (Serenio et al., 1995; DeYoe et al., 1996b; Shipp et al., 1995) konnten durch dieses Verfahren eine retinotopische Organisation des menschlichen visuellen Systems zeigen, welche derjenigen entspricht, welche auch beim Affen gefunden wurde. So wird auf jeder Hemisphäre ein komplettes Halbfeld in V1 abgebildet. Dieses Hemifield wird allerdings durch eine Repräsentation des horizontalen Meridians in einen dorsalen Anteil, in dem das untere Gesichtsfeld repräsentiert wird, und einen ventralen Anteil, in dem das obere Gesichtsfeld repräsentiert wird, unterteilt (Van Essen et al., 2001; Zeki, 2003). Im angrenzenden Areal V2 findet sich ebenfalls eine komplette Hemifieldrepräsentation auf jeder Hemisphäre, und zwar in der Form, dass wiederum im dorsalen Anteil (also in den Bereichen des Areals, welche superior zu V1 liegen) das untere visuelle Feld abgebildet ist und umgekehrt (Van Essen et al., 2001; Zeki, 2003). Hierzu ist anzumerken, dass die durch fMRT mittels retinotoper Kartierung beim lebenden Menschen bestimmten Grenzen von V1 und V2 sehr gut mit denjenigen übereinstimmen, welche für hOC1 und hOC2 post-mortem anatomisch definiert wurden (Wohlschläger et al., 2005).

4.4.3 Befunde zu V3 und dorso-ventraler Differenzierung

Auf den dorsalen Anteil von V2 folgt bei der retinotopen Kartierung in jeder Gehirnhälfte eine Repräsentation des kontralateralen unteren Quadranten (Serenio et al., 1995; DeYoe et al., 1996b; Shipp et al., 1995). Ebenso folgt auf den ventralen Anteil von V2, also in der Region, welche von ihrer Lage und ihren Nachbarschaftsbeziehungen (vor allem zu V2) am ehesten der in dieser Arbeit kartierten Region hOC3v entspricht, eine weitere Abbildung des kontralateralen oberen Quadranten (Serenio et al., 1995; DeYoe et al., 1996b; Shipp et al., 1995; Van Essen et al., 2001; Zeki, 2003). Es wird schnell ersichtlich, dass sich jene beiden Quadrantenrepräsentationen zu der eines vollen (kontralateralen) Gesichtsfeldes ergänzen, womit in hOC3v und hOC3d eine komplette Repräsentation des gesamten visuellen Feldes vorliegen würde. Wie in Absatz 4.3.2 bereits für nicht-menschliche Primaten beschrieben, existieren aber zwei unterschiedliche Ansichten darüber, ob jene beiden Quadrantenrepräsentationen als zusammengehörig, also ein Areal bildend, angesehen werden können. Die eine Sichtweise stellt die Kontinuität und Vollständigkeit der retinotopen Repräsentation in den Vordergrund, welche nur dann gegeben ist, wenn V3v und V3d als zwei Anteile einer Region angesehen werden (Zeki, 2003; Shipp et al., 1995). Demgegenüber sehen andere Autoren die räumliche Trennung beider Regionen und teilweise gefundene Unterschiede in ihren Antwortigenschaften als bedeutsamer an (Van Essen et al., 2001; Van Essen et al., 1998). Wie bereits erwähnt sprechen die hier präsentierten Ergebnisse (insbesondere die histologischen Unterschiede

Diskussion

zwischen hOC3d und hOC3v) für das Vorliegen von zwei unterschiedlichen Arealen, in welchen jeweils das obere bzw. untere Gesichtsfeld repräsentiert ist. Während sich diese Trennung auch in den rezeptorautoradiographischen Daten zeigt, so deuten die weiteren, in jener Untersuchung gefundenen Ergebnisse auch in eine andere interessante Richtung. Insbesondere fällt hierbei auf, dass diese Unterschiede in der Konzentration oder dem laminären Verteilungsmuster klassischer Neurotransmitter nicht auf den Unterschied zwischen hOC3v und hOC3d beschränkt waren. Vielmehr fanden sich solche auch im bisher immer als homogen angesehenen Areal V2. Wenn die hier gezeigten Ergebnisse ein Beleg für die Existenz eines distinkten Areals für die untere bzw. obere Gesichtsfeldrepräsentation in V3 sind, dann müsste diese Argumentation auch für V2 gelten. Alternativ kann man die hier gefundenen Unterschiede auch so deuten, dass es sich sowohl bei V2 als auch bei V3 um je ein Areal handelt in welchem ein vollständiges Gesichtsfeld abgebildet ist. Die rezeptorautoradiographischen Unterschiede würden demnach einer Differenzierung zwischen jenen Regionen, welche die obere Hälfte des Gesichtsfeldes abbilden, und jenen, in welchen die untere Hälfte repräsentiert ist, entsprechen – und zwar sowohl in V2 als auch in V3. Das heißt, dass es im visuellen System des Menschen, möglicherweise aber auch in demjenigen anderer Spezies eine Differenzierung im frühen visuellen Kortex geben könnte, welche mit der Repräsentation des oberen bzw. unteren Gesichtsfeldes kongruiert. Stimuli, welche oberhalb des visuellen Meridians liegen, würden somit systematisch anders verarbeitet als solche, welche sich unterhalb dieser Linie befinden. Unterstützung für eine solche Sichtweise findet sich auch in einigen funktionellen Befunden. So zeigten in einer fMRT Studie die ventralen Anteile der frühen visuellen Areale V2 und V3 im Vergleich zu den entsprechenden dorsalen Regionen eine leichte Präferenz für die Verarbeitung von Farbstimuli. Allerdings war diese Selektivität nur partiell, da sich auch in V2d und V3d Antworten auf farbige Stimuli nachweisen ließen (Claeys et al., 2004).

Eine solche, bestenfalls partielle Selektivität ist in gutem Einklang mit der Beobachtung, dass jede Art von Stimuli in jedem der Quadranten des Gesichtsfeldes verarbeitet werden kann. Andersrum bedeutet dies auch, dass es keine absolute Selektivität auf ein bestimmtes Stimulusattribut im dorsalen oder ventralen visuellen Kortex geben kann (im Extremfall würde dies zum Beispiel bedeuten, dass Farbe nur im oberen Gesichtsfeld erkannt werden könnte, während die untere Hälfte der Welt schwarz-weiß wahrgenommen würde). Nichtsdestotrotz fanden bereits eine Reihe von neuropsychologischen Experimenten Hinweise auf einen Vorteil des oberen bzw. unteren Gesichtsfeldes in der Verarbeitung einzelner Stimuli. Das heißt, auch wenn jedes Stimulusattribut im gesamten Gesichtsfeld verarbeitet werden kann, so fällt diese Verarbeitung doch bei Präsentation

Diskussion

der Stimuli an manchen Stellen des Gesichtsfeldes leichter. Dieser Vorteil kann durch den Vergleich von Reaktionszeiten und Fehlerraten in Verhaltensexperimenten quantifiziert werden und deutet auf eine funktionelle Differenzierung in der Verarbeitung des oberen bzw. unteren Gesichtsfeldes hin. So zeigt sich zum Beispiel, dass viele Prozesse, die auf der Verarbeitung von visuellem Feedback bei manuellen Aufgaben beruhen, wie das Zeigen auf eine bestimmte Position, das Manipulieren von Objekten, oder bei denen räumliche Orientierung im Vordergrund steht (Erinnern und Vergleichen von Positionen) schneller und richtiger verarbeitet werden, wenn sich die Stimuli im unteren Gesichtsfeld befinden, und somit im dorsalen visuellen Kortex verarbeitet werden (Khan and Lawrence, 2005; Danckert and Goodale, 2001; Genzano et al., 2001). Im Gegensatz dazu zeigte das obere Gesichtsfeld in verschiedenen Experimenten einen relativen Vorteil bei der Verarbeitung von Aufgaben, welche vor allem die Diskrimination von verschiedenen, sich sehr ähnlichen Stimuli oder das Entdecken von kleineren Änderungen in Stimulusattributen beinhalten (Levine and McAnany, 2005; Rutkowski et al., 2002). Es scheint also so, als ob es auf Verhaltensebene zwischen dem oberen und unteren Gesichtsfeld Unterschiede in der Verarbeitungspräferenz gibt, welche grob der Unterscheidung zwischen dem objektbezogenen ventralen und dem räumlich-manuellen dorsalen visuellen Pfad entsprechen. Diese sind jedoch nur schwach bis mäßig ausgeprägt, so dass bestenfalls von differenziellen Vorteilen gesprochen werden kann.

Eine Differenzierung zwischen den ventralen und dorsalen Anteilen des visuellen Systems, bzw. in der Verarbeitung von Stimuli aus dem unteren und oberen Gesichtsfeld, wurde in anatomischen Arbeiten demonstriert. So wurde gezeigt (Curcio and Allen, 1990), dass die Ganglienzelldichte im oberen Teil der menschlichen Retina um bis zu 60% höher ist als an vergleichbaren Stellen im unteren Anteil. Auch der Befund, dass Stäbchen und Zapfendichten in der Retina des Menschen und anderer Primaten eine dorso-ventrale Differenzierung aufweisen ist bereits vielfach repliziert worden (Curcio et al., 1990; Packer et al., 1989; Andrade da Costa and Hokoc, 2000). Insbesondere wurde in diesen Studien konsistent nachgewiesen, dass bei gleichen Exzentrizitäten die für die Farbverarbeitung notwendigen Zäpfchen im oberen Teil der Retina (in welchem das untere Gesichtsfeld repräsentiert wird) mit einer höheren Konzentration gefunden werden. Diese Studien deuten also auf einen prinzipiellen Unterschied zwischen der Verarbeitung von Stimuli aus dem unteren bzw. oberen Gesichtsfeld hin. Doch lassen sich diese spezifisch auf einen Unterschied zwischen V3v und V3d lokalisieren? Hierzu muss angemerkt werden, dass bereits mehrere funktionelle Bildgebungsstudien existieren, welche die Antworteigenschaften verschiedener Areale im visuellen System des Menschen untersucht und keinen Anhalt auf eine funktionelle Differenzierung zwischen dem dorsalen und dem ventralen Abschnitt von V3 gefunden haben (Press et al., 2001; Wade et al., 2002). Zwar

Diskussion

stellt sich in diesem Zusammenhang immer die Frage nach der Vergleichbarkeit von funktionellen Messungen an verschiedenen Stellen des Gehirns, doch ist bei den beiden hier zitierten Studien dreierlei hervorzuheben. Zum einen fanden beide Gruppen vielfältige Unterschiede in den Antworteigenschaften visueller Areale, wie zum Beispiel die Tendenz zur verstärkten Integration und der Vergrößerung rezeptiver Felder in weiter anterior gelegenen Regionen oder die starke Erregbarkeit der vor V3v gelegenen Region (V4, siehe nächster Abschnitt) durch farbige Stimuli. Des Weiteren bezogen sich in diesen Studien die gemessenen funktionellen Eigenschaften explizit auf retinotop definierte Repräsentationen, und zwar insbesondere nur auf solche Regionen, in denen eine Zuordnung zu den einzelnen visuellen Arealen sicher möglich war. Letztendlich ist hervorzuheben, dass in beiden Studien, basierend auf der seit vielen Jahren schwelenden Diskussion um die Differenzierbarkeit von V3v/VP von V3d, explizit nach Unterschieden in verschiedenen Antworteigenschaften von V3v und V3d (wie die Verarbeitung von Farbe oder die räumliche Summation) gesucht wurde. Nichtsdestotrotz konnten diese aber nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann daher festgehalten werden, dass es eine Reihe von konvergenten Befunden aus den Bereichen (vergleichende) Anatomie, experimentelle Neuropsychologie und funktionelle Bildgebung gibt, welche eine Differenzierung der Informationsverarbeitung zwischen dem oberen bzw. unteren Gesichtsfeld nahe legen, wie sie im ventralen bzw. dorsalen visuellen Kortex verarbeitet werden. Befunde, welche das Konzept eines von V3d fundamental differenzierten Areals VP unterstützen sind dagegen selten und werden durch andere Studien, welche diese nicht replizieren konnten, kritisch hinterfragt. Die hier vorgestellte Arbeit zeigt nun klare architektonische Unterschiede zwischen V3v und V3d, welche sich aber in fast identischer Form ebenfalls im Vergleich ventraler mit dorsalen Arealen anderer Hierarchiestufen (insbesondere auch auf dem Level von V2) darstellten. In sofern lassen sich die hier beschriebenen Befunde am ehesten als weiterer Beleg für eine generelle Differenzierung zwischen dem dorsalen und ventralen Anteil des visuellen Systems und somit der Verarbeitung von Informationen aus dem unteren bzw. oberen Gesichtsfeld interpretieren. Einen Beleg dafür, dass das Areal V3 eine entscheidende anatomische Basis für diese Unterscheidung darstellt, fand sich jedoch nicht.

Diskussion

4.4.4 Das Farbareal V4

Trotz der oben angeführten Kontroverse um die Zuordnung der Quadrantenrepräsentationen in V3v und V3d zu einem gemeinsamen Areal, ist die Topographie der Retinotopie im dritten visuellen Areal aber nie in Frage gestellt worden. Anders sieht dies jedoch in Bezug auf die Organisation der retinotopen Repräsentationen hinter V3 aus, welche auch beim Menschen schon seit längerem Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen ist (vergl. Abschnitt 4.3.4). Hierbei sind die verschiedenen Auffassungen über die retinotopie Organisation dieser Region stets eng verknüpft mit der Frage nach der Lage (und Nomenklatur) des Farbareals im visuellen Kortex des Menschen, wobei die beiden konkurrierenden Konzepte wie folgt zusammengefasst werden können:

Auf der einen Seite steht die Meinung, dass auf den ventralen Anteil von V3, also dem wahrscheinlichen funktionellen Korrelat des Areals hOC3v, die Repräsentation eines vollen Halbfeldes folgt (Wade et al., 2002; Press et al., 2001; Zeki, 2003; Shipp et al., 1995). Es wird offensichtlich, dass hierdurch das auf V3v folgende Areal kein Gegenstück mehr im dorsalen visuellen Kortex besitzen müsste, da es (wenn beide Hemisphären zusammen betrachtet werden) bereits eine volle Repräsentation des Gesichtsfeldes beinhaltet. Dies würde aber auch bedeuten, dass in dem im Rahmen dieser Arbeit kartierten Areal hOC4v sowohl das obere als auch das untere kontralaterale Gesichtsfeld repräsentiert sein müsste. Eine solche Hypothese ist anhand der vorhandenen anatomischen Daten weder zu belegen noch zu falsifizieren da auch der Zusammenhang zwischen Arealvolumina und Repräsentationsfläche stark nichtlinear ist (Smith et al., 2001). Die hier vorgestellte Wahrscheinlichkeitskarte des Areals hOC4v bietet aber die Möglichkeit dieser Frage mittels einer Kombination von anatomischen und funktionellen Daten direkt nachzugehen, wie es bereits für andere Gehirnregionen demonstriert wurde (Amunts et al., 2004). Alle Autoren, welche in ihren Daten Hinweise darauf fanden, dass sich an V3v eine komplette Halbfeldrepräsentation in einem einzelnen, als V4 bezeichneten, Areal anschließt, vertreten darüber hinaus auch die Auffassung, dass dieses Areal mit der klassischerweise beim Affen (Zeki, 1978a) und Menschen (Zeki et al., 1991) als Farbareal charakterisierten Region V4 übereinstimmt. Anders herum ausgedrückt würde somit direkt auf den ventralen Anteil von V3 das Farbareal des visuellen Systems folgen (Wade et al., 2002; Press et al., 2001; Zeki, 2003; Shipp et al., 1995; Zeki, 2003). In unserer anatomischen Kartierung entspräche diesem Farbareal V4 also die zytoarchitektonische Region hOC4v.

Diskussion

Dem gegenüber findet sich aber die Auffassung, dass sich direkt vor und lateral der unteren Gesichtsfeldrepräsentation in V3, also mutmaßlich vor hOC3v und damit in der Region des histologisch definierten Areals hOC4v, zunächst nur die Repräsentation eines einzelnen Quadranten findet. Diese Quadrantenrepräsentation ist hierbei aber nicht mit der Lage des Farbareals identisch (Hadjikhani et al., 1998). Dieses liegt vielmehr rostral des Areals V4v, wird als V8 bezeichnet und beinhaltet eine komplette Hemifeldrepräsentation (Hadjikhani et al., 1998; Van Essen et al., 2001; Tootell et al., 2003; Orban et al., 2004). Mit anderen Worten, dieses Konzept unterscheidet sich von dem als erstes vorgestellten vor allem dadurch, dass zwischen der Quadrantenrepräsentation in V3v und der Halbfeldrepräsentation im (entweder V4 oder V8 genannten) Farbareal eine zusätzliche Repräsentation des oberen Quadranten gefunden wurde. Nach diesem Modell müsste das hier kartierte Areal hOC4v am ehesten der Region V4v entsprechen, demzufolge nur den oberen Quadranten abbilden und nicht mit dem Farbareal im menschlichen visuellen Kortex identisch sein.

Diese beiden hier kurz dargestellten miteinander konkurrierenden Hypothesen können nun mittels eines direkten Vergleiches mit histologischen Informationen zum menschlichen visuellen Kortex, wie sie in dieser Arbeit beschrieben wurden, experimentell untersucht werden. Insbesondere sollte es die Kombination von Ergebnissen aus der funktionellen Bildgebung, welche die Lage des Farbareals identifizieren oder retinotop Karten in einem standardisierten Referenzraum liefern, erlauben, eine Aussage darüber zu treffen, ob das auf V3v (hOC3v) folgende Areal (hOC4v) eine Quadranten- oder Halbfeldrepräsentation beinhaltet und ob es mit dem Farbzentrum im visuellen Kortex identisch ist. Daten zum strukturellen Aufbau des Gehirns könnten somit zur Aufklärung einer seit vielen Jahren im Bereich der funktionellen (visuellen) Neurowissenschaften umstrittenen Frage beitragen.

4.5 Schlussfolgerungen und Zukunftsperspektiven

Die vorliegende Arbeit untersuchte die anatomische Organisation des ventralen visuellen Kortex im menschlichen Gehirn mittels zyto- und rezeptorarchitektonischer Kartierung. Obwohl diese Region beim Menschen bereits seit vielen Jahren mittels funktioneller Verfahren untersucht wurde, so wird ihre Gliederung und insbesondere das Verhältnis zwischen den ventralen bzw. dorsalen Anteilen des frühen extrastriären Kortex immer noch sehr kontrovers diskutiert. Die hier berichtete histologische Studie zeigte dabei eindeutige zytoarchitektonische Unterschiede zwischen dem dorsalen und ventralen Anteil des auf V2 folgenden Areals, was zunächst die Theorie zweier distinkter Areale unterstützt. Auch rezeptorarchitektonisch konnten Unterschiede zwischen V3v und V3d nachgewiesen werden, doch wurde weiterhin beobachtet, dass identische Unterschiede auch zwischen dem ventralen und dorsalen Anteil von V2 vorlagen. Es lässt sich also schlussfolgern, dass, zumindest anatomisch, eine dorso-ventrale Differenzierung des menschlichen visuellen Kortex deutlich weiter verbreitet ist, als bisher angenommen. Das heißt, dass sowohl die These einer homogenen V3-Region, als auch diejenige einer auf der Ebene von V3 einsetzenden Trennung in dorsale und ventrale Areale zu hinterfragen ist. Vielmehr scheint es so, als ob die hierarchische Organisation des visuellen Systems und Unterschiede zwischen seinen ventralen bzw. dorsalen Anteilen zwei voneinander weitgehend unabhängige Gliederungsachsen darstellen. Auch wenn es bereits erste Hinweise darauf gibt, welche funktionellen Korrelate eine derart differenzierte Repräsentation des oberen bzw. unteren Gesichtsfeldes haben könnte, so sind noch viele Fragen in Bezug auf die Organisation der frühen Anteile des menschlichen visuellen Kortex offen: Beinhaltet hOC4v bereits eine komplette Halbfeldrepräsentation oder ist der fehlende Quadrant in einem anderen Areal repräsentiert? Stellen die beiden hier kartierten Areale bereits die strukturelle Basis für das Farbzentrum im menschlichen visuellen Kortex dar? Welche funktionellen Korrelate haben die hier gezeigten rezeptorarchitektonischen Unterschiede? Wie hängen retinotopie Lokalisation und regionale Spezialisierung auf einzelne Stimulusattribute zusammen? Welches sind die spezifischen Beiträge der hier charakterisierten Areale zur Verarbeitung visueller Stimuli? Wie interagieren die einzelnen histologisch und funktionell voneinander abzugrenzenden Regionen im visuellen System des Menschen?

Ein wichtiger Schritt zur Beantwortung dieser Fragen könnte dabei die Verknüpfung verschiedener methodischer Ansätze sein, da diese jeweils unterschiedliche Informationen über Aufbau oder Funktion des Gehirns liefern können. So erlaubt zum Beispiel das „Diffusion Tensor Imaging (DTI)“ eine nicht-invasive Darstellung zerebraler Faserbahnen

Diskussion

und damit die Darstellung struktureller Verbindungen zwischen kortikalen Regionen. In diesem Zusammenhang könnten die hier vorgestellten Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3v und hOC4v als Start- oder Zielregionen für die Faserkartierung dienen, was neue Erkenntnisse zur Konnektivität jener Areale ermöglichen würde. Ähnliches gilt für die in den letzten Jahren etablierten Verfahren zur Analyse effektiver Konnektivität wie z.B. dem Dynamic Causal Modelling (Friston et al., 2003). Diese erlauben es, die Interaktionen zwischen verschiedenen Arealen in einem kontextgebundenen Modell zu untersuchen, wodurch die funktionellen Korrelate der hier berichteten strukturellen Asymmetrie im visuellen System weiter differenziert werden könnten. Auch die Verbindung von Zytoarchitektonik, fMRT und zeitlich besser auflösenden Verfahren wie der Magnet- oder Elektroenzephalographie würde weitere wichtige Informationen liefern, da hierdurch die zeitliche und räumliche Dynamik verschiedener Aktivierungen im frühen visuellen Kortex erfasst und einzelnen Arealen zugeordnet werden könnte.

Ein integrativer Ansatz, welcher diese verschiedenen Aspekte in einem anatomisch definierten Referenzrahmen zusammenführt hätte dabei zu einem Vorteil, dass hierdurch die mittels einer bestimmten Methode gewonnenen Ergebnisse durch andere Verfahren validiert werden könnten. Zum anderen würde es diese Herangehensweise aber auch erlauben, kortikale Regionen durch eine Reihe von komplementären Informationen zu beschreiben und somit besser zu charakterisieren als es mit einer einzelnen Methode möglich ist. Im Rahmen eines solchen Vorgehens könnte vor allem anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten eine tragende Rolle zukommen, da sie als räumliche Referenz den gemeinsamen Bezugsrahmen für die Integration unterschiedlicher Befunde und Methoden darstellen können.

Literaturverzeichnis

Alonso JM (2002) Neural connections and receptive field properties in the primary visual cortex. *Neuroscientist* 8:443-456.

Amunts K, Eickhoff S, Zilles K (2003) Multimodal mapping of the human cerebral cortex - individual variability. In: *Psychiatric Neuroimaging* (Ng VW, ed), pp 16-20. IOS Press.

Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K (2000) Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space--where and how variable? *Neuroimage* 11:66-84.

Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM, Marshall JC, Shah NJ, Fink GR, Zilles K (2004) Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage* 22:42-56.

Amunts K, Zilles K (2001) Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging Clin N Am* 11:151-69, vii.

Amunts K, Armstrong E, Malikovic A, Hömke L, Mohlberg H, Schleicher A, Zilles K (2007a) Gender-specific left right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci.* 27(6):1356-64

Amunts K, Schleicher A, Zilles K (2007b) Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. *Neuroimage* 37(4):1061-5; discussion 1066-8. Epub 2007 Mar 3.

Andrade da Costa BL, Hokoc JN (2000) Photoreceptor topography of the retina in the New World monkey *Cebus apella*. *Vision Res* 40:2395-2409.

Angelucci A, Levitt JB, Lund JS (2002) Anatomical origins of the classical receptive field and modulatory surround field of single neurons in macaque visual cortical area V1. *Prog Brain Res* 136:373-388.

Annese J, Pitiot A, Dinov ID, Toga AW (2004) A myelo-architectonic method for the structural classification of cortical areas. *Neuroimage* 21:15-26.

Annett M (1973) Handedness in families. *Ann Hum Genet* 37:93-105.

Barnikol UB, Amunts K, Dammers J, Mohlberg H, Fieseler T, Malikovic A, Zilles K, Niedeggen M, Tass PA (2006) Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* 31:86-108.

Baseler HA, Morland AB, Wandell BA (1999) Topographic organization of human visual areas in the absence of input from primary cortex. *J Neurosci* 19:2619-2627.

Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR (2001) Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29:287-296.

Brodmann K (1908) Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. Sechste Mitteilung: Die Cortexgliederung des Menschen. pp 231-246.

Brodmann K (1909) Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipzig: Barth.

Literaturverzeichnis

- Burke RE, Greenbaum D (1987) Effect of postmortem factors on muscarinic receptor subtypes in rat brain. *J Neurochem* 49:592-596.
- Burkhalter A, Van Essen DC (1986) Processing of color, form and disparity information in visual areas VP and V2 of ventral extrastriate cortex in the macaque monkey. *J Neurosci* 6:2327-2351.
- Callaway EM (1998) Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annu Rev Neurosci* 21:47-74.
- Callaway EM (2004) Feedforward, feedback and inhibitory connections in primate visual cortex. *Neural Netw* 17:625-632.
- Campi KL, Karlen SJ, Bales KL, Krubitzer L (2007) Organization of sensory neocortex in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *J Comp Neurol* 502:414-426.
- Caspers S, Eickhoff SB, Geyer S, Scheperjans F, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K (2008) The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct* 212:481-495.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol* 287:393-421.
- Choi HJ, Zilles K, Mohlberg H, Schleicher A, Fink GR, Armstrong E, Amunts K (2006) Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *J Comp Neurol* in press.
- Claeys KG, Dupont P, Cornette L, Sunaert S, Van HP, De SE, Orban GA (2004) Color discrimination involves ventral and dorsal stream visual areas. *Cereb Cortex* 14:803-822.
- Clarke S, Innocenti GM (1990) Auditory Neurons with Transitory Axons to Visual Areas Form Short Permanent Projections. *Eur J Neurosci* 2:227-242.
- Clarke S, Maeder P, Meuli R, Staub F, Bellmann A, Regli L, de TN, Assal G (2000) Interhemispheric transfer of visual motion information after a posterior callosal lesion: a neuropsychological and fMRI study. *Exp Brain Res* 132:127-133.
- Clarke S, Miklossy J (1990) Occipital cortex in man: organization of callosal connections, related myelo- and cytoarchitecture, and putative boundaries of functional visual areas. *J Comp Neurol* 298:188-214.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18:192-205.
- Conway BR, Tsao DY (2006) Color architecture in alert macaque cortex revealed by FMRI. *Cereb Cortex* 16:1604-1613.
- Curcio CA, Allen KA (1990) Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 300:5-25.
- Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE (1990) Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292:497-523.
- Danckert J, Goodale MA (2001) Superior performance for visually guided pointing in the lower visual field. *Exp Brain Res* 137:303-308.

Literaturverzeichnis

- Desimone R, Schein SJ (1987) Visual properties of neurons in area V4 of the macaque: sensitivity to stimulus form. *J Neurophysiol* 57:835-868.
- Desimone R, Schein SJ, Moran J, Ungerleider LG (1985) Contour, color and shape analysis beyond the striate cortex. *Vision Res* 25:441-452.
- DeYoe EA, Carman GJ, Bandettini P, Glickman S, Wieser J, Cox R, Miller D, Neitz J (1996a) Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:2382-2386.
- DeYoe EA, Carman GJ, Bandettini P, Glickman S, Wieser J, Cox R, Miller D, Neitz J (1996b) Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:2382-2386.
- Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L (2000) Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *J Comp Neurol* 418:1-21.
- Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Hill MA, Jennrich RI (1988) *BMDP Statistical Software Manual*. Berkley: Univ. California Press.
- Dufort PA, Lumsden CJ (1991) Color categorization and color constancy in a neural network model of V4. *Biol Cybern* 65:293-303.
- Eickhoff S, Walters NB, Schleicher A, Kril J, Egan GF, Zilles K, Watson JD, Amunts K (2005a) High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp* 24:206-215.
- Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K (2006a) The Human Parietal Operculum. II. Stereotaxic Maps and Correlation with Functional Imaging Results. *Cereb Cortex* 16:268-279.
- Eickhoff SB, Grefkes C, Zilles K, Fink GR (2007a) The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb Cortex* 17:1800-1811.
- Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K (2006b) Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* 32:570-582.
- Eickhoff SB, Rottschy C, Kujovic M, Palomero-Gallagher N, Zilles B (2008) Organisational principles of human visual cortex revealed by receptor mapping. *Cereb Cortex* 18:2637-2645.
- Eickhoff SB, Rottschy C, Zilles K (2007b) Laminar distribution and co-distribution of neurotransmitter receptors in early human visual cortex. *Brain Struct Funct* 212:255-267.
- Eickhoff SB, Schleicher A, Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2007c) Analysis of neurotransmitter receptor distribution patterns in the cerebral cortex. *Neuroimage* 34:1317-1330.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K (2005b) A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25:1325-1335.
- Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, Fink GR, Zilles K (2006c) Identifying human parietal-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp* 27:611-621.

Literaturverzeichnis

Elliot Smith G (1907) A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. *J Anat* 41:237-254.

Essen DC, Zeki SM (1978) The topographic organization of rhesus monkey prestriate cortex. *J Physiol* 277:193-226.

Evans AC, Marrett S, Neelin P, Collins L, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E, Bub D (1992) Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1:43-53.

Felleman DJ, Burkhalter A, Van E (1997) Cortical connections of areas V3 and VP of macaque monkey extrastriate visual cortex. *J Comp Neurol* 379:21-47.

Felleman DJ, Van Essen DC (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1:1-47.

Fink GR, Marshall JC, Weiss PH, Stephan T, Grefkes C, Shah NJ, Zilles K, Dieterich M (2003) Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *Neuroimage* 20:1505-1517.

Fize D, Vanduffel W, Nelissen K, Denys K, Chef dC, Faugeras O, Orban GA (2003b) The retinotopic organization of primate dorsal V4 and surrounding areas: A functional magnetic resonance imaging study in awake monkeys. *J Neurosci* 23:7395-7406.

Fize D, Vanduffel W, Nelissen K, Denys K, Chef dC, Faugeras O, Orban GA (2003a) The retinotopic organization of primate dorsal V4 and surrounding areas: A functional magnetic resonance imaging study in awake monkeys. *J Neurosci* 23:7395-7406.

Fize D, Vanduffel W, Nelissen K, Denys K, Chef dC, Faugeras O, Orban GA (2003c) The retinotopic organization of primate dorsal V4 and surrounding areas: A functional magnetic resonance imaging study in awake monkeys. *J Neurosci* 23:7395-7406.

Foster KH, Gaska JP, Nagler M, Pollen DA (1985b) Spatial and temporal frequency selectivity of neurones in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Physiol* 365:331-363.

Foster KH, Gaska JP, Nagler M, Pollen DA (1985a) Spatial and temporal frequency selectivity of neurones in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Physiol* 365:331-363.

Fox PT, Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:1140-1144.

Friston K (2002) Functional integration and inference in the brain. *Prog Neurobiol* 68:113-143.

Friston KJ (2005) Models of brain function in neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 56:57-87.

Friston KJ, Harrison L, Penny W (2003) Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 19:1273-1302.

Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ (1999a) Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 10:385-396.

Literaturverzeichnis

Friston KJ, Penny W, David O (2005) Modeling brain responses. *Int Rev Neurobiol* 66:89-124.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM (1999b) Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage* 10:607-619.

Gallant JL, Connor CE, Van Essen DC (1998) Neural activity in areas V1, V2 and V4 during free viewing of natural scenes compared to controlled viewing. *Neuroreport* 9:2153-2158.

Gattass R, Sousa AP, Gross CG (1988) Visuotopic organization and extent of V3 and V4 of the macaque. *J Neurosci* 8:1831-1845.

Genzano VR, Di NF, Ferlazzo F (2001) Upper/lower visual field asymmetry on a spatial relocation memory task. *Neuroreport* 12:1227-1230.

Girard P, Lomber SG, Bullier J (2002) Shape discrimination deficits during reversible deactivation of area V4 in the macaque monkey. *Cereb Cortex* 12:1146-1156.

Grefkes C, Weiss PH, Zilles K, Fink GR (2002) Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 35:173-184.

Grill-Spector K, Knouf N, Kanwisher N (2004) The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nat Neurosci* 7:555-562.

Grill-Spector K, Kushnir T, Edelman S, Avidan G, Itzchak Y, Malach R (1999) Differential processing of objects under various viewing conditions in the human lateral occipital complex. *Neuron* 24:187-203.

Grill-Spector K, Kushnir T, Hendler T, Edelman S, Itzchak Y, Malach R (1998) A sequence of object-processing stages revealed by fMRI in the human occipital lobe. *Hum Brain Mapp* 6:316-328.

Grill-Spector K, Malach R (2004) The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 27:649-677.

Hadjikhani N, Liu AK, Dale AM, Cavanagh P, Tootell RB (1998) Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nat Neurosci* 1:235-241.

Hansen KA, Kay KN, Gallant JL (2007) Topographic organization in and near human visual area V4. *J Neurosci* 27:11896-11911.

Hasnain MK, Fox PT, Woldorff MG (1998) Intersubject variability of functional areas in the human visual cortex. *Hum Brain Mapp* 6:301-315.

Haynes JD, Tregellas J, Rees G (2005) Attentional integration between anatomically distinct stimulus representations in early visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:14925-14930.

Heijl A, Krakau CE (1975) An automatic static perimeter, design and pilot study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 53:293-310.

Heim S, Alter K, Ischebeck AK, Amunts K, Eickhoff SB, Mohlberg H, Zilles K, von Cramon DY, Friederici AD (2005) The role of the left Brodmann's areas 44 and 45 in reading words and pseudowords. *Cognitive Brain Research* 25:982-993.

Literaturverzeichnis

- Henn S, Schormann T, Engler K, Zilles K, Witsch K (1997) Elastische Anpassung in der digitalen Bildverarbeitung auf mehreren Auflösungsstufen mit Hilfe von Mehrgitterverfahren. In: Mustererkennung 1997 (Paulus E, Wahl FM, eds), pp 392-399. Wien: Springer.
- Heywood CA, Gadotti A, Cowey A (1992) Cortical area V4 and its role in the perception of color. *J Neurosci* 12:4056-4065.
- Holmes CJ, Hoge R, Collins L, Woods R, Toga AW, Evans AC (1998) Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J Comput Assist Tomogr* 22:324-333.
- Huk AC, Dougherty RF, Heeger DJ (2002) Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *J Neurosci* 22:7195-7205.
- Hurlemann R, Matusch A, Eickhoff SB, Palomero-Gallagher N, Meyer P, Boy C, Maier W, Zilles K, Amunts K, Bauer A (2005) Analysis of neuroreceptor PET data based on cytoarchitectonic maximum probability maps - a feasibility study. *Anat Embryol (Berl)* 5-6:453.
- Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I (2000) Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum Brain Mapp* 11:12-32.
- Kaas JH (1996) Theories of visual cortex organization in primates: areas of the third level. *Prog Brain Res* 112:213-221.
- Kaas JH (1997) Topographic maps are fundamental to sensory processing. *Brain Res Bull* 44:107-112.
- Kaas JH (2000) Organizing principles of sensory representations. *Novartis Found Symp* 228:188-198.
- Kaas JH, Collins CE (2001) The organization of sensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11:498-504.
- Kaas JH, Lyon DC (2001) Visual cortex organization in primates: theories of V3 and adjoining visual areas. *Prog Brain Res* 134:285-295.
- Kaas JH, Morel A (1993) Connections of visual areas of the upper temporal lobe of owl monkeys: the MT crescent and dorsal and ventral subdivisions of FST. *J Neurosci* 13:534-546.
- Kanwisher N (2000) Domain specificity in face perception. *Nat Neurosci* 3:759-763.
- Kanwisher N, Yovel G (2006) The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:2109-2128.
- Khan MA, Lawrence GP (2005) Differences in visuomotor control between the upper and lower visual fields. *Exp Brain Res* 164:395-398.
- Kiebel S, Friston KJ (2002) Anatomically informed basis functions in multisubject studies. *Hum Brain Mapp* 16:36-46.
- Kiebel SJ, Goebel R, Friston KJ (2000) Anatomically informed basis functions. *Neuroimage* 11:656-667.

Literaturverzeichnis

- Knierim JJ, Van E (1992) Visual cortex: cartography, connectivity, and concurrent processing. *Curr Opin Neurobiol* 2:150-155.
- Kontur PJ, al Tikriti M, Innis RB, Roth RH (1994) Postmortem stability of monoamines, their metabolites, and receptor binding in rat brain regions. *J Neurochem* 62:282-290.
- Kourtzi Z, Tolias AS, Altmann CF, Augath M, Logothetis NK (2003) Integration of local features into global shapes: monkey and human fMRI studies. *Neuron* 37:333-346.
- Kretschmann HJ, Wingert F (1970) [Size and increase in volume of brain centers]. *Verh Anat Ges* 64:181-190.
- Krubitzer L, Clarey J, Tweedale R, Elston G, Calford M (1995) A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 15:3821-3839.
- Krubitzer LA, Kaas JH (1993) The dorsomedial visual area of owl monkeys: connections, myeloarchitecture, and homologies in other primates. *J Comp Neurol* 334:497-528.
- Kusunoki M, Moutoussis K, Zeki S (2006) Effect of background colors on the tuning of color-selective cells in monkey area V4. *J Neurophysiol* 95:3047-3059.
- Larsson J, Amunts K, Gulyas B, Malikovic A, Zilles K, Roland PE (2002) Perceptual segregation of overlapping shapes activates posterior extrastriate visual cortex in man. *Exp Brain Res* 143:1-10.
- Larsson J, Heeger DJ (2006) Two retinotopic visual areas in human lateral occipital cortex. *J Neurosci* 26:13128-13142.
- Larsson J, Landy MS, Heeger DJ (2005) Orientation-selective adaptation to first- and second-order patterns in human visual cortex. *J Neurophysiol*.
- Levine MW, McAnany JJ (2005) The relative capabilities of the upper and lower visual hemifields. *Vision Res* 45:2820-2830.
- Lewis JW, Van Essen DC (2000) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428:112-137.
- Li W, Piech V, Gilbert CD (2004) Perceptual learning and top-down influences in primary visual cortex. *Nat Neurosci* 7:651-657.
- Lossner J (1975) [Changes of the visual field with cerebral tumors]. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 27:269-277.
- Lund JS (1988) Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 11:253-288.
- Lyon DC, Kaas JH (2002) Evidence for a modified V3 with dorsal and ventral halves in macaque monkeys. *Neuron* 33:453-461.
- Mahalanobis PC, Majumda DN, Rao DC (1949) Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya* 9:89-324.
- Malach R, Reppas JB, Benson RR, Kwong KK, Jiang H, Kennedy WA, Ledden PJ, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB (1995) Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:8135-8139.

Literaturverzeichnis

Malach R, Tootell RB, Malonek D (1994) Relationship between orientation domains, cytochrome oxidase stripes, and intrinsic horizontal connections in squirrel monkey area V2. *Cereb Cortex* 4:151-165.

Marx E (1920) A FEW NOTES REGARDING THE DETERMINATION OF THE LIMITS OF THE VISUAL FIELD. *Br J Ophthalmol* 4:459-464.

Mattingley JB, Husain M, Rorden C, Kennard C, Driver J (1998) Motor role of human inferior parietal lobe revealed in unilateral neglect patients. pp 179-182.

Merker B (1983) Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods* 9:235-241.

Merriam EP, Colby CL (2005) Active vision in parietal and extrastriate cortex. *Neuroscientist* 11:484-493.

Mishkin M, Ungerleider LG (1982) Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav Brain Res* 6:57-77.

Mohlberg H, Lerch J, Amunts K, Evans AC, Zilles K (2003) Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space.

Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K (2001) Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 13:684-701.

Naito E, Roland PE, Grefkes C, Choi HJ, Eickhoff S, Geyer S, Zilles K, Ehrsson HH (2005) Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia. *J Neurophysiol* 93:1020-1034.

Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB (2005) Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage* 25:653-660.

Nichols T, Hayasaka S (2003) Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res* 12:419-446.

Nichols TE, Holmes AP (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15:1-25.

Orban GA, Van ED, Vanduffel W (2004) Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends Cogn Sci* 8:315-324.

Packer O, Hendrickson AE, Curcio CA (1989) Photoreceptor topography of the retina in the adult pigtail macaque (*Macaca nemestrina*). *J Comp Neurol* 288:165-183.

Passingham RE, Stephan KE, Kotter R (2002) The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci* 3:606-616.

Penfield W, Jasper H (1954) *Epilepsy and functional anatomy of the human brain*. Boston, Ma: Little, Brown & Co.

Portney GL (1976) Visual Field Testing. *West J Med* 124:324.

Press WA, Brewer AA, Dougherty RF, Wade AR, Wandell BA (2001) Visual areas and spatial summation in human visual cortex. *Vision Res* 41:1321-1332.

Literaturverzeichnis

- Reddy L, Kanwisher N (2006) Coding of visual objects in the ventral stream. *Curr Opin Neurobiol* 16:408-414.
- Roland PE, O'Sullivan B, Kawashima R (1998) Shape and roughness activate different somatosensory areas in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:3295-3300.
- Rorden C, Karnath HO (2004) Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci* 5:813-819.
- Rosa MG, Manger PR (2005) Clarifying homologies in the mammalian cerebral cortex: the case of the third visual area (V3). *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32:327-339.
- Rosa MG, Pinon MC, Gattass R, Sousa AP (2000) "Third tier" ventral extrastriate cortex in the New World monkey, *Cebus apella*. *Exp Brain Res* 132:287-305.
- Rottschy C, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Kujovic M, Zilles K, Amunts K (2007) The ventral visual cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp* 28:274-290.
- Rutkowski JS, Crewther DP, Crewther SG (2002) Normal readers have an upper visual field advantage in change detection. *Clin Experiment Ophthalmol* 30:227-330.
- Sarkisov SA, Filimonoff IN, Preobrashenskaya NS (1949) Cytoarchitecture of the human cortex cerebri. Moscow. [in Russian]: Medgiz.
- Schein SJ, Desimone R (1990) Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *J Neurosci* 10:3369-3389.
- Scheperjans F, Eickhoff SB, Homke L, Mohlberg H, Hermann K, Amunts K, Zilles K (2008) Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex. *Cereb Cortex*.
- Scheperjans F, Grefkes C, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Zilles K (2005a) Subdivisions of human parietal area 5 revealed by quantitative receptor autoradiography: a parietal region between motor, somatosensory, and cingulate cortical areas. *Neuroimage* 25:975-992.
- Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Schleicher A, Zilles K (2005b) Transmitter receptors reveal segregation of cortical areas in the human superior parietal cortex: Relations to visual and somatosensory regions. *Neuroimage*.
- Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Kowalski T, Schormann T, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2000) A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J Chem Neuroanat* 20:31-47.
- Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff SB, Kowalski T, de Vos K, Amunts K, Zilles K (2005) Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol (Berl)* 210:373-386.
- Schmitt O, Bohme M (2002) A robust transcortical profile scanner for generating 2-d traverses in histological sections of richly curved cortical courses. *Neuroimage* 16:1103-1119.
- Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB (1995) Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268:889-893.

Literaturverzeichnis

- Sherman SM (2001) Thalamic relay functions. *Prog Brain Res* 134:51-69.
- Shipp S, Watson JD, Frackowiak RS, Zeki S (1995) Retinotopic maps in human prestriate visual cortex: the demarcation of areas V2 and V3. *Neuroimage* 2:125-132.
- Smith AT, Cotillon-Williams NM, Williams AL (2006) Attentional modulation in the human visual cortex: the time-course of the BOLD response and its implications. *Neuroimage* 29:328-334.
- Smith AT, Singh KD, Williams AL, Greenlee MW (2001) Estimating receptive field size from fMRI data in human striate and extrastriate visual cortex. *Cereb Cortex* 11:1182-1190.
- Spitzer H, Desimone R, Moran J (1988) Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. *Science* 240:338-340.
- Tootell RB, Hadjikhani N (2001) Where is 'dorsal V4' in human visual cortex? Retinotopic, topographic and functional evidence. *Cereb Cortex* 11:298-311.
- Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, Sereno MI, Dale AM (1997) Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci* 17:7060-7078.
- Tootell RB, Tsao D, Vanduffel W (2003) Neuroimaging weighs in: humans meet macaques in "primate" visual cortex. *J Neurosci* 23:3981-3989.
- Traquair HM (1917) BITEMPORAL HEMIOPIA: THE LATER STAGES AND THE SPECIAL FEATURES OF THE SCOTOMA: With an examination of current theories of the mechanism of production of the field defects. *Br J Ophthalmol* 1:337-352.
- Tsao DY, Vanduffel W, Sasaki Y, Fize D, Knutsen TA, Mandeville JB, Wald LL, Dale AM, Rosen BR, Van Essen DC, Livingstone MS, Orban GA, Tootell RB (2003) Stereopsis activates V3A and caudal intraparietal areas in macaques and humans. *Neuron* 39:555-568.
- Van Essen DC (1979) Visual areas of the mammalian cerebral cortex. *Annu Rev Neurosci* 2:227-263.
- Van Essen DC, Drury HA, Joshi S, Miller MI (1998) Functional and structural mapping of human cerebral cortex: Solutions are in the surfaces. pp 788-795.
- Van Essen DC, Lewis JW, Drury HA, Hadjikhani N, Tootell RB, Bakircioglu M, Miller MI (2001) Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res* 41:1359-1378.
- Van Essen DC, Newsome WT, Maunsell JH, Bixby JL (1986) The projections from striate cortex (V1) to areas V2 and V3 in the macaque monkey: asymmetries, areal boundaries, and patchy connections. *J Comp Neurol* 244:451-480.
- Vanduffel W, Fize D, Mandeville JB, Nelissen K, Van Hecke P, Rosen BR, Tootell RB, Orban GA (2001) Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron* 32:565-577.
- Vanduffel W, Fize D, Peuskens H, Denys K, Sunaert S, Todd JT, Orban GA (2002a) Extracting 3D from motion: differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 298:413-415.

Literaturverzeichnis

Vanduffel W, Fize D, Peuskens H, Denys K, Sunaert S, Todd JT, Orban GA (2002b) Extracting 3D from motion: differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 298:413-415.

Vanduffel W, Fize D, Peuskens H, Denys K, Sunaert S, Todd JT, Orban GA (2002c) Extracting 3D from motion: differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 298:413-415.

Victor JD, Purpura K, Katz E, Mao B (1994) Population encoding of spatial frequency, orientation, and color in macaque V1. *J Neurophysiol* 72:2151-2166.

Vogt C, Vogt O (1919) Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *Journal für Psychologie und Neurologie* 25:279-461.

Vogt O (1911) Die Myeloarchitektonik des Isocortex parietalis. pp 379-390.

von Economo K, Koskinas G (1925) Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien: Springer.

Wade AR, Brewer AA, Rieger JW, Wandell BA (2002) Functional measurements of human ventral occipital cortex: retinotopy and colour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357:963-973.

Walters NB, Egan GF, Kril JJ, Kean M, Waley P, Jenkinson M, Watson JD (2003) In vivo identification of human cortical areas using high-resolution MRI: an approach to cerebral structure-function correlation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2981-2986.

Walters NB, Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K, Egan GF, Watson JDG (2006) Observer independent analysis of high-resolution MR images of the human cerebral cortex: in vivo delineation of cortical areas. *Hum Brain Mapp* in press.

Weiss PH, Marshall JC, Wunderlich G, Tellmann L, Halligan PW, Freund HJ, Zilles K, Fink GR (2000) Neural consequences of acting in near versus far space: a physiological basis for clinical dissociations. *Brain* 123 Pt 12:2531-2541.

Wilms M, Eickhoff SB, Specht K, Amunts K, Shah NJ, Malikovic A, Fink GR (2005) Human V5/MT+: comparison of functional and cytoarchitectonic data. *Anat Embryol (Berl)* 210:485-495.

Wohlschläger AM, Specht K, Lie C, Mohlberg H, Wohlschläger A, Bente K, Pietrzyk U, Stocker T, Zilles K, Amunts K, Fink GR (2005) Linking retinotopic fMRI mapping and anatomical probability maps of human occipital areas V1 and V2. *Neuroimage* 26:73-82.

Worgotter F, Eysel UT (2000) Context, state and the receptive fields of striatal cortex cells. *Trends Neurosci* 23:497-503.

Wree A, Schleicher A, Zilles K (1982) Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. pp 29-43.

Yoshioka T, Dow BM, Vautin RG (1996) Neuronal mechanisms of color categorization in areas V1, V2 and V4 of macaque monkey visual cortex. *Behav Brain Res* 76:51-70.

Young JP, Herath P, Eickhoff S, Choi J, Grefkes C, Zilles K, Roland PE (2004) Somatotopy and attentional modulation of the human parietal and opercular regions. *J Neurosci* 24:5391-5399.

Literaturverzeichnis

- Zeki S (2003) Improbable areas in the visual brain. *Trends Neurosci* 26:23-26.
- Zeki S, Shipp S (1988) The functional logic of cortical connections. *Nature* 335:311-317.
- Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS (1991) A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci* 11:641-649.
- Zeki SM (1969) Representation of central visual fields in prestriate cortex of monkey. *Brain Res* 14:271-291.
- Zeki SM (1971) Cortical projections from two prestriate areas in the monkey. *Brain Res* 34:19-35.
- Zeki SM (1978a) Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature* 274:423-428.
- Zeki SM (1978b) The third visual complex of rhesus monkey prestriate cortex. *J Physiol* 277:245-272.
- Zeki SM, Sandeman DR (1976) Combined anatomical and electrophysiological studies on the boundary between the second and third visual areas of rhesus monkey cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 194:555-562.
- Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ (1988) The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)* 179:173-179.
- Zilles K, Clarke S (1997) Architecture, connectivity, and transmitter receptors of human extrastriate visual cortex. Comparison with nonhuman primates. In: *Cerebral Cortex*, Vol. 12 (Rockland KS, Kaas JH, Peters A, eds), pp 673-742. New York: Plenum Press.
- Zilles K, Eickhoff S, Palomero-Gallagher N (2003) The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv Neurol* 93:1-21.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N (2001) Cyto-, myelo-, and receptor architectonics of the human parietal cortex. *Neuroimage* 14:S8-20.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K, Schleicher A (2002a) Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:587-599.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Schleicher A (2004) Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex. *J Anat* 205:417-432.
- Zilles K, Schleicher A (1995) Correlative imaging of transmitter receptor distributions in human cortex. In: *Autoradiography and Correlative Imaging*. (Stumpf W, Solomon H, eds), pp 277-307. San Diego: Academic Press.
- Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2002b) Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: *Brain Mapping, the methods* (Mazziotta J, Toga A, eds), pp 573-602. Elsevier.

Lebenslauf

Name: Claudia Rottschy
Geburtsdatum/ - ort: 05.08.1979 in Wuppertal (Nationalität: deutsch)

Schulbildung

Evangelische Gemeinschaftsgrundschule Hasten, Remscheid 1986 - 1990
Gertrud-Bäumer-Gymnasium, Remscheid 1990 - 1999

Berufsausbildung

Biologisch technische Assistentin (Rheinische Akademie Köln) 1999 - 2001

Hochschulstudium

HHU Düsseldorf: Medizin, WS 2001 - SS 2007

Auslandsaufenthalte im Studium

University of Sheffield, England 2004 u. 2005
University College London, England 2007
Kantonsspital Luzern, Schweiz 2007

Berufstätigkeit

Assistenzärztin, neurologische Klinik des Uniklinikums Aachen seit 1.1.2008

Publikationen

Rottschy C., Eickhoff SB., Schleicher A., Mohlberg H., Kujovic M., Zilles K., Amunts K.
The ventral extrastriate cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas
Human Brain Mapping 28(10):1045-59 (2007)

Eickhoff SB., Rottschy C., Zilles K.
Laminar distribution and co-distribution of neurotransmitter receptors in early human visual cortex
Brain Structure & Function 212(3-4):255-67 (2007)

Eickhoff SB., Rottschy C., Kujovic M., Palomero-Gallagher N., Zilles K.
Organisational principles of human visual cortex revealed by in-vitro receptor autoradiography
Cerebral cortex 18(11):2637-45 (2008)

Konferenzbeiträge

Rottschy C., Eickhoff S., Schleicher A., Mohlberg H., Zilles K., Amunts K.
The cytoarchitecture of the human ventral extrastriate visual cortex
Human Brain Mapping 2005 (Toronto)

Rottschy C., Eickhoff SB., Schleicher A., Mohlberg H., Zilles K., Amunts K.
Probabilistic cytoarchitectonic mapping of the human ventral extrastriate visual cortex
Neurovisionen 2005 (Düsseldorf)

Rottschy C., Eickhoff SB., Kujovic M., Schleicher A., Palomero-Gallagher N.,
Amunts K., Zilles K.
Differences in the molecular architecture between dorsal and ventral visual areas
Human Brain Mapping 2006 (Florence)

Alonso-Prieto E.; Palomero-Soler E.; Majtanik M.; Dolan K.; Mohlberg H.; Amunts K.;
Rottschy C.; Aubert-Vazquez E.; Zilles K.; Niedeggen M.; Tass P.A.
Phase synchrony among ventral and dorsal visual streams during the integration of form
and motion information
Human Brain Mapping (2006 Florence)

Rottschy C., Eickhoff SB., Kujovic K., Schleicher A., Palomero-Gallagher N., Amunts K.,
Zilles K.
Dorso-ventral differences within the third visual area - a receptorarchitectonic study
Neurovisionen 2006 (Düsseldorf)

Rottschy C., Eickhoff SB., Kujovic M., Zilles K.
New insights in organisational principles of early visual cortex from in-vitro receptor
autoradiography
Human Brain Mapping 2007 (Chicago)

Kujovic K., Malikovic A., Schleicher A., Rottschy C., Eickhoff SB., Mohlberg H., Hömke L.,
Zilles K., Amunts K.
Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Dorsal Extrastriate Human Visual
Cortex
Human brain mapping 2007 (Chicago)

Eickhoff SB., Rottschy C., Kujovic M., Zilles K.
New insights in organisational principles of early visual cortex from in-vitro receptor
autoradiography
Society for Neuroscience 37th Annual Meeting 2007 (San Diego)

Rottschy C., Eickhoff SB., Zilles K.
Laminar distribution and co-distribution of neurotransmitter receptors in early human visual
cortex
Human brain mapping 2008 (Melbourne)

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der strukturelle Aufbau des visuellen Kortex im menschlichen Gehirn untersucht. Im Mittelpunkt stand dabei die Kartierung des auf das zweite visuelle Areal (V2) folgenden ventralen occipitalen Kortex sowie die Einordnung der dort liegenden Areale in die neurochemische Organisation des frühen visuellen Kortex.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Lage, Größe und histologische Eigenschaften von zwei hier zytoarchitektonisch definierten Arealen (hOC3v und hOC4v) des ventralen extrastriären Kortex beschrieben. Zu deren histologischen Kartierung wurden zehn menschliche post-mortem Gehirne mit einem beobachter-unabhängigen Verfahren untersucht. Die anhand dieser Stichprobe berechneten digitalen Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3v und hOC4v beinhalten Informationen über deren Topographie und biologische Variabilität. Da jene Karten darüber hinaus in einem standardisierten Referenzraum vorliegen, können sie nun zur anatomischen Zuordnung und somit Interpretation von Ergebnissen funktioneller Bildgebungsstudien herangezogen werden.

In einer zweiten Studie wurde dann die Verteilung von 16 Neurotransmitterrezeptoren aller klassischer Transmittersysteme in den beiden oben beschriebenen sowie insgesamt 6 weiteren Arealen des frühen visuellen Kortex mittels in-vitro Rezeptorautoradiographie gemessen und quantitativ untersucht. Hierbei wurde ein neues Verfahren eingesetzt, welches es erlaubte, sowohl die mittleren Rezeptorkonzentrationen als auch deren laminäre Verteilung zwischen verschiedenen Arealen zu vergleichen. Es zeigte sich, dass die mittleren Dichten mancher Rezeptoren präzise die Hierarchie des visuellen Kortex widerspiegeln, da ihre Konzentration mit jedem hierarchischen Schritt zu- oder abnimmt. Andere Rezeptoren hingegen zeigten konsistente Unterschiede in der mittleren Dichte oder dem laminären Muster zwischen dem dorsalen und ventralen extrastriären Kortex.

Die hier berichteten Studien zeigten demnach eindeutige zyto- und rezeptorarchitektonische Unterschiede zwischen dem dorsalen und ventralen Anteil des auf V2 folgenden Areals. Identische Unterschiede wurden darüber hinaus aber auch zwischen dem ventralen bzw. dorsalen Anteil von V2 und zwischen den weiter anterior gelegenen Arealen beobachtet. Es lässt sich also schlussfolgern, dass, zumindest anatomisch, eine dorso-ventrale Differenzierung des menschlichen visuellen Kortex deutlich weiter verbreitet ist, als bisher angenommen. Darüber hinaus scheint es so, als ob die hierarchische Organisation des visuellen Systems und Unterschiede zwischen seinen ventralen bzw. dorsalen Anteilen zwei weitgehend unabhängige Gliederungsachsen darstellen. Bei der künftigen Untersuchung der funktionellen Korrelate einer derart differenzierten Repräsentation des oberen bzw. unteren Gesichtsfeldes sollte den hier vorgestellten anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten eine tragende Rolle zukommen, da sie als räumliche Referenz den gemeinsamen Bezugsrahmen für die Integration unterschiedlicher Befunde und Methoden darstellen können.



Claudia Rottschy



Prof. Dr. med. Karl Zilles