

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



Fakultät für Informatik

Bachelorarbeit

Noninvasive Lokalisation von magno- und parvozellulären Anteilen des humanen CGL mittels Hochfeld-MRT

Alexander Tschukalin

24. Oktober 2010

Betreuer:

Prof. Dr.-Ing. Bernhard Preim
Institut für Simulation und Graphik
Fakultät für Informatik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Universitätsplatz 2
D-39106 Magdeburg

Dr. Marcus Grüschow
Klinik für Neurologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Strasse 44
D-39120 Magdeburg

Tschukalin, Alexander:

*Noninvasive Lokalisation von magno- und parvozellulären
Anteilen des humanen CGL mittels Hochfeld-MRT*

Bachelorarbeit,

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

2010

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Magdeburg, 24. Oktober 2010

Alexander Tschukalin

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Bachelorarbeit unterstützt haben. Ich danke meiner Freundin Jennifer, die mich während der Bearbeitungszeit so selten gesehen hat. Ich danke für ihr vielmaliges Korrekturlesen sowie die notwendige Ablenkung nach langen Arbeitstagen. Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Marcus Grüschow, der bei mir für ein solch faszinierendes Forschungsgebiet Interesse wecken konnte. Ich danke für alle Tipps und die großartige Betreuung während des Praktikums. Ich danke Kristian für die Hilfe bei der Datenanalyse, Implementierung und Brainstorming. Herrn Prof. Preim danke ich für seine professionelle und entspannte Betreuung. Weiterhin danke ich meinen Eltern, die den Grundstein für mein Studium gelegt haben.

Zusammenfassung

Der menschliche seitliche Kniehöcker (*Corpus Geniculatum Laterale, CGL*), ist die wichtigste visuelle subkortikale thalamische Struktur. Sie operiert als Hauptumschaltstelle für die visuelle Information auf dem Weg von der Retina zum primären visuellen Kortex. Schon in den 1980er Jahren zeigten invasive Tieruntersuchungen im CGL das Vorhandensein zweier unterschiedlicher Zellklassen - den sogenannten *Magno-* und *Parvo-*Zellen. Diese zwei Zelltypen verarbeiten verschiedene funktionelle Gegebenheiten visueller Information und sind in Schichten organisiert (*magno-* bzw. *parvozelluläre* Schichten). Trotz der enormen Bedeutung dieses Areals für die menschliche Wahrnehmung ist seine Funktion nicht hinreichend erforscht, da eine noninvasive Untersuchung der einzelnen Schichten mit herkömmlichen Mitteln schwierig bis unmöglich ist. Diese Bachelorarbeit widmet sich dieser Problematik und beschreibt eine Vorgehensweise bei der Gestaltung eines Hochfeld-Kernspintomographie - Experiments sowie die Analyse daraus entstandener Daten. Durch das hier beschriebene Experiment-Design und die Analysemethode, ist es möglich die magno- bzw. parvozellulären Anteile im menschlichen CGL zu trennen und weiterführend zu erforschen. Begleitend wird die Ähnlichkeit in Bezug auf funktionelle Organisation der magno- bzw. parvozellulären Schichten des Affen beschrieben. Die Ergebnisse zeigen, dass die notwendige Auflösung gekoppelt mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis durch die Hochfeld-Kernspintomographie erreicht werden kann, um sehr feine subkortikale Strukturen zu untersuchen. Die hier beschriebenen Ergebnisse und Erkenntnisse legen möglicherweise eine Basis für zukünftige Untersuchungen der visuellen bzw. subkortikalen Strukturen einerseits aber auch für Diagnostik jener Krankheiten, die mit visueller Wahrnehmungsstörung in Verbindung gebracht werden, wie Dyslexie, Schizophrenie, Autismus, Albinismus oder Morbus Parkinson.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Motivation	1
1.2	Ziele	3
2	Grundlagen	5
2.1	Anatomische Grundlagen	5
2.1.1	Gehirn	5
2.1.2	Das visuelle System	6
2.1.3	Corpus Geniculatum Laterale	8
2.2	Physiologische Grundlagen	10
2.3	Magnetresonanztomographie	12
2.3.1	MRT-Funktionsweise	13
2.3.2	Ortskodierung	15
2.4	fMRT	16
3	Methoden	19
3.1	Das Experiment	19
3.2	Datenvorverarbeitung	23
3.3	Datenanalyse	25
4	Ergebnisse	31
5	Diskussion und Ausblick	41
	Literaturverzeichnis	47

1 Einleitung

Das erste Kapitel dieser Bachelorarbeit dient der Motivation und Erläuterung für die Notwendigkeit der Trennung des Corpus Geniculatum Laterale in magno- und parvozelluläre Schichten. Weiterhin werden hier die Fragestellungen bezüglich der subkortikalen visuellen Thalamuskern in den bildgebenden Neurowissenschaften präsentiert sowie die zu erreichenden Ziele definiert.

1.1 Motivation

Die visuellen Thalamuskern sind Häufungen neuronaler Zellen im Thalamus der Wirbeltiere und somit auch des Menschen. Sie beteiligen sich an der Verarbeitung der, durch das Auge, wahrgenommenen Information die von der Retina, über den Thalamus zum Kortex und höheren visuellen Arealen transmittiert wird. Der für die visuelle Wahrnehmung bedeutendste Thalamuskern ist der *Corpus Geniculatum Laterale (CGL)* bzw. *der seitliche Kniehöcker*. Im CGL enden nahezu 90% aller Nervenbahnen die der Retina entstammen.

Invasive neurophysiologische Tierforschung, größtenteils an Primaten und Katzen, ermöglichte einen tiefen Einblick in den anatomischen Aufbau und die Funktionalität des CGL. Solche Tierstudien sind zum einem aufwendig, zum anderem lassen sich die gewonnenen Kenntnisse nur bedingt auf den Menschen übertragen. Postmortem-Untersuchungen am humanen Gehirn ergaben eine Ähnlichkeit des menschlichen CGL zum Primaten-CGL bezüglich des Aufbaus und der Schichtlage. Der CGL ist in sechs Schichten organisiert, vier davon sind sogenannte parvozelluläre Schichten und zwei magnozellanuläre

Schichten. Einige noninvasive Studien konnten die Beteiligung des CGL an verschiedenen visuellen Aufgaben, wie z.B. gewollte Unterdrückung jeglicher Augenbewegungen nachweisen oder enthüllten die retinotop Organisation des CGL - was bedeutet, dass nebeneinanderliegende CGL-Zellen Informationen von nebeneinanderliegenden retinalen Zellen verarbeiten, d.h. dass die räumliche visuelle Information der Welt, ursprungsgetreu in den CGL abgebildet wird.

Oben genannte Beispielstudien wurden mit herkömmlicher Feldstärke durchgeführt. Zwar kann man damit den gesamten CGL auf verschiedene Gegebenheiten untersuchen, es ist aber durch solche Experimente nicht ableitbar, wie die einzelnen Schichten auf das getestete Paradigma reagieren, da die nötige kleine Auflösung bei hinreichendem Signal-Rausch-Verhältnis nicht erreicht werden kann. Die Reaktionen der magno- und parvozellulären Schichten auf einen visuellen Reiz, können auch nicht im Menschen invasiv untersucht werden, wie das bis heute bei Tierstudien der Fall ist. Durch die Beschränkung der Untersuchungsmöglichkeiten sind die Bedeutung und die Wichtigkeit, der funktionell verschiedenen Zellklassen, bis heute im Detail nicht eindeutig geklärt. Eine Übertragung der Erkenntnisse von Affenstudien auf den Menschen muss, trotz anatomischer Ähnlichkeit, mit größter Sorgfalt erfolgen. Die Zellklassen bzw. Areale sollten in beiden Spezies bestmöglich getestet und verglichen werden, bevor die gleiche Funktionalität angenommen wird.

Eine noninvasive Untersuchung der magno- oder parvozellulären Schichten mit fMRT, bei herkömmlicher Feldstärke, ist wegen mangelnder räumlicher Auflösung und schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis schwierig bis unmöglich. Die feine Struktur oder die Schichtorganisation subkortikaler Areale können damit nicht zuverlässig dargestellt werden. Diese Arbeit widmet sich der Problematik, die bei noninvasiver Untersuchung thalamischer Strukturen auftritt. Im Speziellen wird hier ein Kernspintomographie-Experiment mit Hochfeldstärke sowie die Vorgehensweise bei der Datenanalyse vorgestellt, mit denen es möglich ist, noninvasiv die unterschiedlichen Anteile des humanen CGL, basierend auf ihren unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften, reproduzierbar zu lokalisieren.

Die vorgestellte Methodologie schafft somit eine Basis zur Untersuchung von Strukturen, die bei der visuellen Informationsverarbeitung beteiligt sind und geht auf die oben erwähnten Probleme bildgebender Neurowissenschaften ein. Neben zukünftigen Untersuchungen des visuellen Systems kann möglicherweise auch die klinische Forschung von der vorgestellten Methodologie profitieren. Damit können Hypothesen über die Dysfunktion der retino-thalamischen und thalamo-kortikalen Informationspfade bei Erkrankungen mit visuellen Wahrnehmungsstörungen getestet werden, wie z.B. Dyslexie, Schizophrenie, Autismus, Albinismus oder Parkinson-Krankheit.

1.2 Ziele

Die Ziele dieser Arbeit können in zwei Hauptbereiche gegliedert werden;

1. Beschreibung eines fMRT-Experimentmodells, welches bilateral (beidseitig) den humanen LGN lokalisiert.
2. Präsentation einer Analysemethode, die aus den fMRT-Daten die einzelnen magno- und parvozellulären Anteile trennt und somit für weitere Analysen zur Verfügung stellt.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden Aufbau des Gehirns, seine Arbeitsweise bei der Informationsverarbeitung optischer Signale sowie bildgebende Verfahren zur Datengewinnung vorgestellt. Das Kapitel lässt sich in zwei große Themenabschnitte unterteilen. Im ersten Abschnitt werden anatomische und physiologische Grundlagen zur visuellen Wahrnehmung vermittelt. Der zweite Teilabschnitt beschäftigt sich mit der Funktionsweise der Magnetresonanztomographie (MRT) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Das Experiment und die Auswertung der Daten, welche in Kapitel 3 ausführlich beschrieben werden, basieren auf diesen Grundlagen.

2.1 Anatomische Grundlagen

Anatomie ist die Lehre vom Aufbau der Lebewesen, dabei werden Lage, Form und Struktur von Körperteilen, Organen, Gewebe oder einzelnen Zellen betrachtet.

2.1.1 Gehirn

Das Gehirn, (lat. Cerebrum, auch Zerebrum), ist ein Hauptbestandteil des zentralen Nervensystems der Wirbeltiere. Es befindet sich im Schädelknochen und besteht aus Nervenzellen (Neuronen), Gliazellen und Nervenfasern. In einem Gehirn durchschnittlicher Größe existieren ungefähr 21 Mrd. Neurone, welche aus Zellkernen (Somata), Zellfortsätzen (Dendriten) und Axonen bestehen. Nervenzellen sind von Gliazellen umhüllt, sie kommen 10-

bis 50-mal häufiger vor als Neurone. Ihre Funktion ist neben der Stützung von Neuronen auch Stoff- und Flüssigkeitstransport sowie die Aufrechterhaltung der Selbstregulation des Gehirns. Weiterhin sind sie am Prozess der Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung beteiligt. Die Zellkörper der Nervenzellen und Gliazellen bilden die graue Substanz. Die weiße Substanz besteht dagegen aus Nervenfasern, die als Leitungsbahnen bei der Informationsübertragung dienen [Bösel, 2006; Pritzel et al., 2009].

Das Zerebrum des Menschen besteht aus vier Hauptbereichen, dem Groß-, Klein-, Stamm- und Zwischenhirn. Die Hirnrinde des Großhirns wird in Lappen unterteilt, die durch tiefe Fissuren voneinander getrennt sind. Hier lassen sich verschiedene funktionale Areale lokalisieren. Das Großhirn ist der größte Teil des menschlichen Gehirns. Es besteht selbst aus zwei Hemisphären, die durch den Balken (lat. Corpus callosum) verbunden sind.

Das Zwischenhirn (Diencephalon) enthält neben Epithalamus, Subthalamus, Hypothalamus den, für diese Arbeit wichtigen, Thalamus. Der Thalamus füllt das Zwischenhirn zum größten Teil aus und enthält Nuclei, die Information aus verschiedenen Sinnesorganen erhalten, hier erfolgt die erste Verarbeitung dieser Information. Von dort wird die Information an kortikale Areale geleitet [Sherman et al., 2001]. Wie das Großhirn, lässt sich der Thalamus medial in zwei Hälften unterteilen. Die noninvasive Untersuchung der einzelnen thalamischen Nuclei ist, im Vergleich zu großen funktionellen Regionen der Hirnrinde, schwierig. Da Areale der Großhirnrinde bedeutend mehr Neuronen enthalten, ist ihre Aktivität bei einer Stimulation entsprechend höher als die der funktionellen subkortikalen Kerngebiete. Abbildung 2.1 illustriert den groben Aufbau des menschlichen Gehirns.

2.1.2 Das visuelle System

Betrachtet man die Hirnareale, die für die visuelle Informationsanalyse zuständig sind, so wird deutlich, welche besondere Bedeutung die visuelle Wahrnehmung für den Menschen hat. Etwa 60% der Großhirnrinde beteiligen sich an der Wahrnehmung, Interpretation und Reaktion auf die visuellen Reize. Bis heute wurden über 30 unterschiedliche Areale des visuellen Sys-

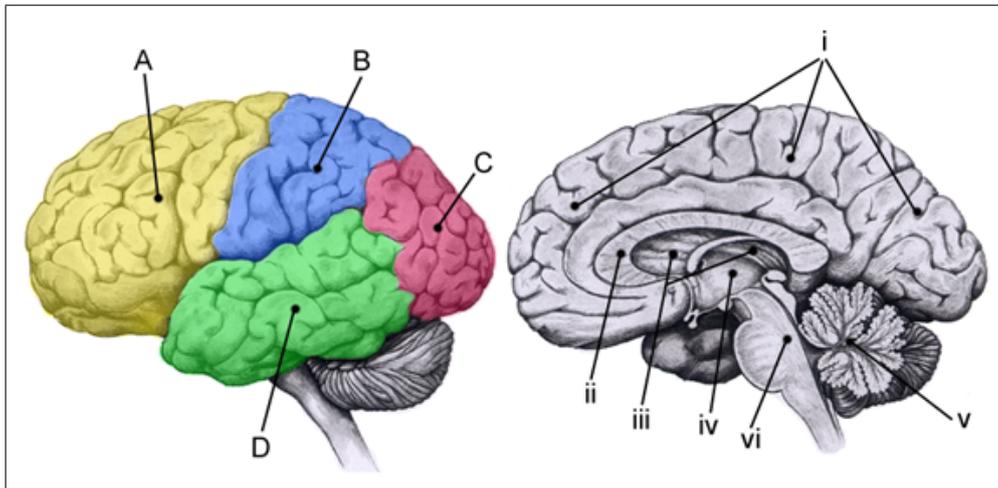


Abbildung 2.1: AUFBAU DES MENSCHLICHEN GEHIRNS, UNTERTEILUNG NACH HIRNLAPPEN UND BESTANDTEILEN.

(A) Frontallappen, (B) Parietallappen, (C) Okzipitallappen, (D) Temporallappen. Das Großhirn (i) nimmt den größten Raum des Gehirns ein und wird durch den Balken (ii) vom Zwischenhirn (iii) getrennt. Das Zwischenhirn beinhaltet neben weiteren Strukturen den Thalamus (iv). Weitere wichtige zerebrale Bestandteile sind das Kleinhirn (v) und das Stammhirn (vi). (Abbildung nach <http://www.gehirn-atlas.de>)

tems beschrieben [Felleman and Van Essen, 1991].

Die visuelle Informationsverarbeitung beginnt mit dem einfallenden Licht auf die Retina. Hier nehmen lichtempfindliche Zellen - Stäbchen und Zapfen - das Lichtsignal auf und leiten dieses über die Fortsätze der Ganglienzellen, die in ihrer Gesamtheit den Sehnerv bilden (lat. Nervus Opticus), zum CGL im Thalamus. Etwa 90% der retinalen Ganglienzellen projizieren zum CGL, dieser dient als Hauptumschaltstelle auf dem Weg zum visuellen Kortex. Über die Radiatio Optica, wird die visuelle Information vom CGL zum primären visuellen Kortex (V1) im Okzipitallappen weitergeleitet. Von hier setzt sich die Informationsverarbeitung durch sekundäre und höhere visuelle Areale fort [Pritzel et al., 2009].

Jede thalamische Hemisphäre besitzt einen CGL der Informationen von beiden Augen erhält. Die retinalen Fasern der nasalen Gesichtshälfte kreuzen sich im Chiasma opticum und leiten somit visuelle Reize auf die contralaterale (gegenüberliegende Seite) Gehirnhemisphäre, wobei die Sehnervstränge der temporalen Gesichtshälfte, die Informationsströme auf die ipsilaterale

(gleichliegende Seite) Gehirnhemisphäre lenken. Der Weg optischer Reize von der Retina, über den CGL bis zum primären visuellen Kortex wird als der *frühe visuelle Pfad* bezeichnet. Abbildung 2.2 verdeutlicht die Organisation des frühen visuellen Pfades und den anatomischen Aufbau des CGL.

2.1.3 Corpus Geniculatum Laterale

Die Größe des CGL und der Verlauf der magno- und parvozellulären Schichten ist in jedem Menschen individuell. Abhängig von der Kopfgröße und somit auch des Gehirns, umfasst der menschliche CGL in etwa zwischen 90 und 160 mm³ [Andrews et al., 1997; Putnam, 1926; Zvorykin, 1980]. Sowohl der linke als auch der rechte CGL bestehen aus sechs Zellschichten. Die zwei magnozellulären Schichten verlaufen ventromedial (ventral = unten, medial = mittig) (Schicht 1 und 2), sie sind genau wie die parvozellulären Schichten zusammenhängend. Über den Magno-Neuronen liegen vier parvozelluläre Schichten (Schichten 3 bis 6), sie verlaufen dorsolateral (dorsal = oben, lateral = seitlich). Die Lage magno- und parvozellulärer Schichten ist hierbei individuell [Andrews et al., 1997; Hickey and Guillery, 1979].

Da sich die Sehnerven im Chiasma kreuzen, erhält jeder CGL Reize von beiden Augen. Die Schichten 1, 4 und 6 beider CGL erhalten die Information aus der contralateralen Retina, während Nervenfasern der ipsilateralen Retina in die Schichten 2, 3 und 5 projizieren. So verarbeiten, die 1. magnozelluläre als auch die 4. und 6. parvozellulären Schichten des linken CGL, die Information vom rechten Auge. Die 2. magnozelluläre sowie 3. und 5. parvozellulären Schichten, die Information vom linken Auge. Desweiteren ist der CGL retinotop organisiert, das bedeutet, dass die benachbarten Zellen im CGL, Information von benachbarten Zellen der Retina erhalten [Schneider and Kastner, 2009; Schneider et al., 2004]. Abbildung 2.3 zeigt eine Mikraufnahme sowie die schematische Darstellung der Schichten des linken menschlichen CGL.

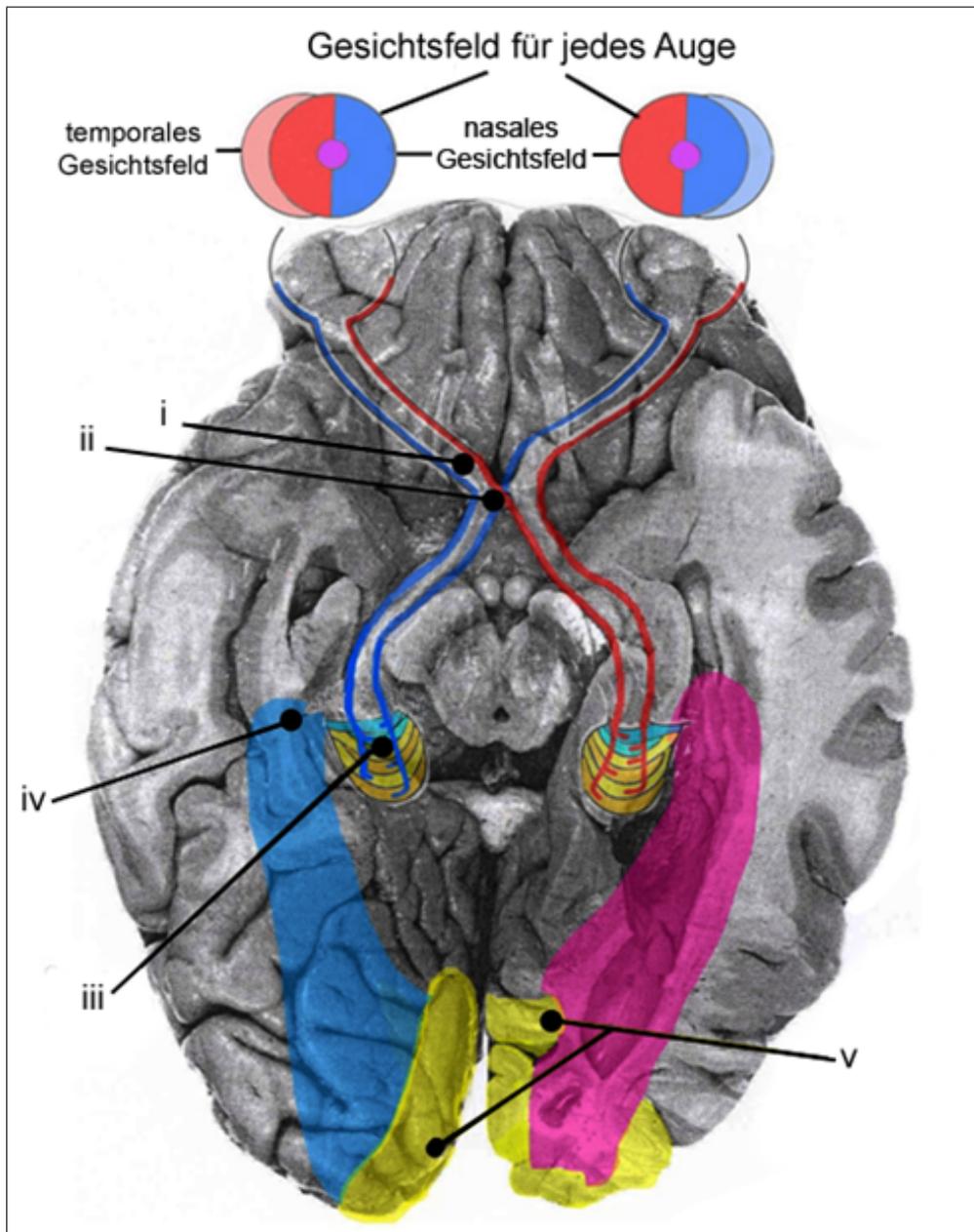


Abbildung 2.2: VENTRALE SCHEMATISCHE UND ANATOMISCHE ANSICHT DES MENSCHLICHEN VISUELLEN SYSTEMS.

Die Farben der Retinahälften und der Gesichtsfeldhälften repräsentieren die Projektion. Licht aus dem Zentrum des Gesichtsfeldes (lila) fällt auf die Fovea. Der dunkelrot und dunkelblau eingezeichnete Bereich des Gesichtsfeldes wird binokular abgebildet. Die Axone der Ganglienzellen jedes Auges bilden den Sehnerv (i). Die Nervenfasern der nasalen Retinahälfte beider Augen ziehen zur gegenüberliegenden Hirnhälfte und kreuzen sich im Chiasma Opticum (ii), während die Fasern der temporalen Retinahälften ungekreuzt bleiben und auf die ipsilaterale Hirnhälfte projizieren. Mehr als 90% der Sehnervenfaser ziehen zu den sechs verschiedenen Schichten des Corpus Geniculatum Laterale (iii) und von dort als Sehstrahlung (Radiatio Optica) (iv) in den primären visuellen Kortex (V1). Durch das Chiasma, gelangen die Signale des linken (in rot) bzw. des rechten (in blau) Gesichtsfeldes in die rechte (rot) bzw. linke (blau) Hirnhälfte. (Abbildung nach <http://www.allpsych.uni-giessen.de/>)

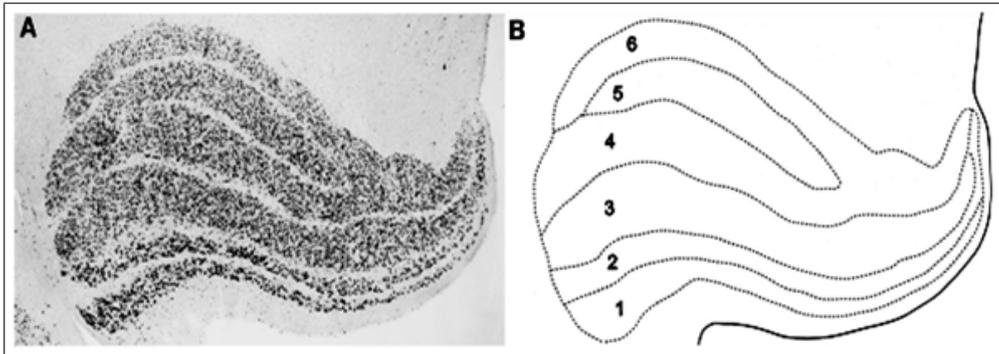


Abbildung 2.3: ANATOMISCHE, GEFÄRBTE (A) UND SCHEMATISCHE (B) DARSTELLUNG DES MENSCHLICHEN CGL.

(A) Anatomische Mikroaufnahme eines menschlichen CGL im Längsschnitt nach Nissl-Färbung. (B) Der genaue Verlauf und Nummerierung der Zellschichten aus (A) (Abbildung nach [Andrews et al., 1997])

2.2 Physiologische Grundlagen

Kürzlich veröffentlichte Studien bewiesen die Beteiligung des CGL an Aufmerksamkeit [O'Connor et al., 2002], erzwungener Unterdrückung von Augenbewegung [Sylvester et al., 2005] und auch binokularer Rivalität [Haynes et al., 2005; Wunderlich et al., 2005]. Bei binokularer Rivalität werden dem linken und rechten Auge jeweils verschiedene Bilder präsentiert und dabei beobachtet welches von den beiden, bzw. wann welches Bild wahrgenommen wird. Die genaue Rolle und Funktion bei der Verarbeitung retinaler Signale ist bis heute nicht genügend erforscht und stellt eine Wissenslücke dar. Dennoch ist die Wichtigkeit des CGL für die visuelle Wahrnehmung unverkennbar, da er als Hauptumschaltstelle für fast alle optischen Nervenfasern dient. Läsionen innerhalb des CGL schränken die visuelle Wahrnehmung fast vollständig ein [Luco et al., 1992; Merigan et al., 1991; Page et al., 1994]. Nicht nur, dass die Rolle des kompletten CGL noch nicht erforscht ist, lässt sich noch weniger über das Zusammenspiel einzelner magno- und parvozellulären Schichten sagen.

Invasive Studien an Primaten ergaben, dass die Magno- und Parvozellen

unterschiedlich auf Kontraste reagieren. Kaplan et. al. wiesen in ihrer Studie an Makaken nach, dass Magno-Neurone sehr kontrastsensitiv sind und schon bei 8% bis 10% präsentierten Kontrast ihre maximale Reaktionsstärke (Saturierung) erreichen können, während die Parvoneurone nahezu linear zum Kontrast ihre Reaktion steigern und selbst bei 62% nicht saturieren (siehe Abbildung 2.4). Dieses Verhalten der CGL-Zellen kommt durch die retinalen Zellen zustande, die kontrastsensitive und nicht-kontrastsensitive Neurone enthalten und ihre Sensitivität auf die Schichten des CGL projizieren [Kaplan and Shapley, 1986]. Solche Reaktion, der unterschiedlichen Neuronenklassen, kann mit der Naka-Rushton-Funktion (NKF) beschrieben werden (Gleichung 2.1).

$$NKF(C) = \frac{R_{max} \cdot C^e}{C^e + C_{50}^e} + M \quad (2.1)$$

Die Kurve der NKF beschreibt die Reaktion der Zellen als Funktion des Kontrasts. R_{max} ist der maximale Wert den die Kurve erreicht. C_{50} gibt an, bei welchem Kontrast die Kurve die Hälfte ihres Maximums ($\frac{R_{max}}{2}$) erreicht. Der Exponent e beeinflusst die Steigung der Kurve und M versetzt die Kurve entlang der y -Achse. Die Auswirkungen der Parameter sind in Abbildung 2.5 beispielhaft dargestellt. Der einflussreichste Faktor dieser Funktion, ist der C_{50} -Parameter. Dieser wird auch bei Kaplan et. al. [Kaplan and Shapley, 1986] oder Sclar et. al. [Sclar et al., 1990] als der Trennungsfaktor für Magno- und Parvozellen herangezogen.

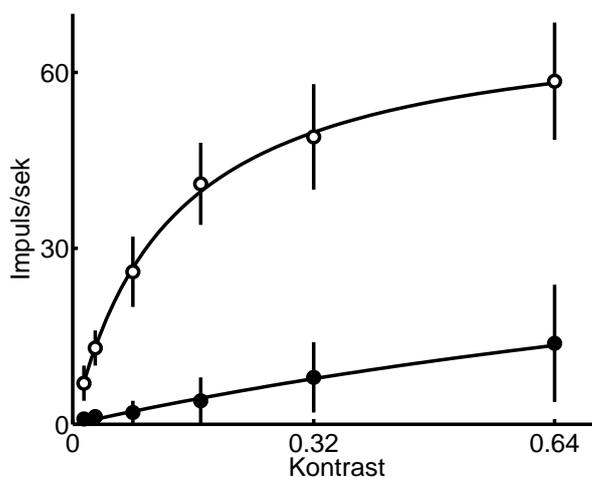


Abbildung 2.4: REAKTION DER MAGNO- UND PARVOZELLEN BEI STEIGENDEM VISUELLEN KONTRAST. (Magnoneurone (○) sind deutlich kontrastsensitiver als Parvozellen (●) und saturieren bei niedrigen Kontrasten, während Parvoneurone keine Saturierung aufweisen (Abbildung nach [Kaplan and Shapley, 1986]).

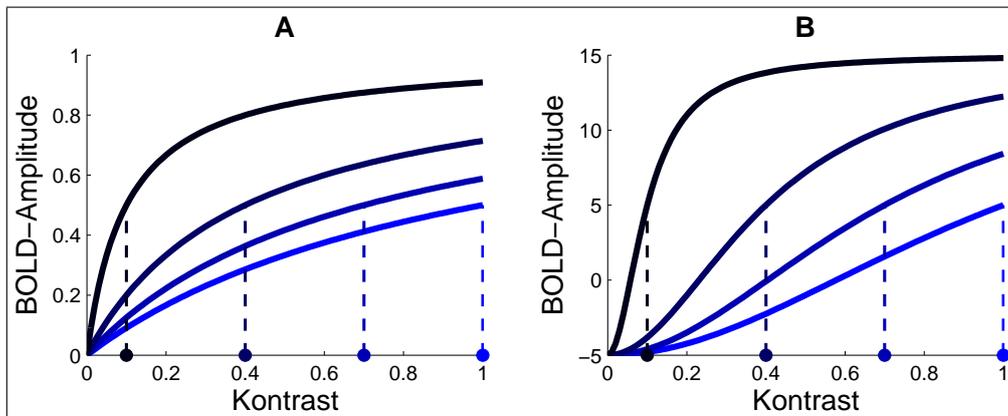


Abbildung 2.5: BEISPIELVERLÄUFE DER NAKA-RUSHTON FUNKTION.

Verschiedene C_{50} -Werte (Punkte auf der x -Achse) sowohl in (A) als auch in (B) sind durch gestrichelte Linien verdeutlicht. (A) Kurven bei verschiedenen C_{50} -Werten mit $e = 1$, $R_{max} = 1$ und $M = 0$. (B) Kurven bei verschiedenen C_{50} -Werten mit $e = 2$, $R_{max} = 15$ und $M = -5$.)

Kaplan et. al. ermittelten einen durchschnittlichen C_{50} -Wert von 0.13 für Magnozellen und 1.74 für Parvoneuronen. Sclar et al. beschreiben einen C_{50} -Wert von 0.11 Magnozellen und 0.5 für Parvozellen. Diese erwähnten Studien sind die Grundlage für das Experiment-Design und die Datenanalyse (siehe Kapitel 3). Zwar wurden die Daten invasiv am Affen erhoben, die Hypothese ist jedoch, dass es im menschlichen CGL einen ähnlichen Verlauf der Kurven gibt und diese auf dieser Basis erfolgreich getrennt werden können.

2.3 Magnetresonanztomographie

Die *Magnetresonanztomographie (MRT)*, auch bekannt als *Kernspintomographie*, ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren in der Medizin. Mit diesem Verfahren erzeugt man zweidimensionale Schnittbilder des Körpers, die im Nachverarbeitungsschritt zu einem Volumen zusammengefasst werden können. Seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wird die MRT zur Diagnostik eingesetzt, da sich damit insbesondere Weichgewebeteile, wie innere Organe und Gehirn sehr gut darstellen lassen. Eine Weiterentwicklung der Kernspintomographie, die heutzutage zu einem der wichtigsten Werkzeuge in der menschlichen Gehirnforschung geworden ist, stellt die *funktionelle*

Magnetresonanztomographie (fMRT) dar. Die fMRT ermöglicht, trotz des geringen Signal-Rausch-Verhältnisses, die neuronale Aktivität, hervorgerufen durch eine spezifische Stimulation der Sinnesorgane, indirekt zu messen. Somit kann die fMRT eingesetzt werden, um Gehirnareale zu lokalisieren, die im Zusammenhang mit bestimmten Wahrnehmungs-, Erkennungs-, Gefühls-, Aufmerksamkeits- und Verhaltensfunktionen stehen. Der große Erfolg der MRT in Medizin und Forschung ist, neben der vielseitigen Anwendung, durch die Tatsache geprägt, dass MRT mit keinen Nebenwirkungen oder nachgewiesenen Spätfolgen für den Untersuchten verbunden ist. In diesem Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen der MRT und der fMRT erläutert.

2.3.1 MRT-Funktionsweise

Der MRT liegt das physikalische Phänomen der Kernspinresonanz zugrunde. Alle Atomkerne mit ungerader Protonenanzahl besitzen einen Netto-Drehimpuls, den sogenannten Kernspin. Dieser Kernspin bewirkt, dass diese Atome einen magnetischen Moment besitzen und somit einen magnetischen Dipol bilden. Diese Tatsache dient als Grundlage für die MR-Bildgebung. Das einfachste und gleichzeitig am häufigsten im menschlichen Körper vorkommende Atom mit ungerader Protonenzahl, ist der Wasserstoffatomkern H^+ mit nur einem Proton. In dieser Auseinandersetzung mit der MRT-Funktionsweise, wird nur das Wasserstoffatom als Bildgebungsfaktor betrachtet.

Ohne äußere Einwirkung sind die Achsen der Atome im menschlichen Körpergewebe zufällig ausgerichtet, so dass die Magnetisierung aller H^+ -Atome sich gegenseitig ausgleicht, d.h. der Gesamtmagnetisierungsvektor M_0 ist Null. Durch das Anbringen eines starken, äußeren Magnetfeldes B_0 (üblich von 0,5 bis 9,4 Tesla), richten sich die Atome entlang B_0 aus. Die Ausrichtung kann dabei entweder parallel oder antiparallel zu B_0 erfolgen, wobei die parallele Ausrichtung häufiger besetzt ist und den energieärmeren Zustand darstellt. Die ungleiche Besetzung bewirkt, dass der Gesamtmagnetisierungsvektor M_0 sich in Richtung B_0 ausrichtet, man spricht von einer

Längs- oder Longitudinalmagnetisierung. Im ausgerichteten Zustand ruhen die Wasserstoffatome nicht, sondern präzessieren mit der Resonanz- oder Larmorfrequenz ω_0 (siehe Gleichung 2.2) um eine zu B_0 parallele Achse (Präzessionsachse).

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.2)$$

γ stellt dabei das gyromagnetische Verhältnis dar. Es ist für jedes Element individuell konstant.

Der Gleichgewichtszustand der M_0 -Magnetisierung kann durch das Einstrahlen eines, zu B_0 senkrechten, hochfrequenten, elektromagnetischen Wechselfeldes B_{HF} gestört werden. Dabei werden Atomkerne aus dem energieärmeren Niveau um 90° in die Transversalebene (senkrecht zu B_0) oder um 180° (entgegengesetzt zu B_0) in das energiereichere Niveau gekippt, womit M_0 ebenfalls um 90° (Transversalmagnetisierung) bzw. 180° (umgekehrte Längsmagnetisierung) zu B_0 umschlägt. Die eingestrahelte Energie des B_{HF} muss für diesen Vorgang exakt der magnetischen Energie entsprechen, d.h. die Resonanzbedingung muss erfüllt sein. Solange das B_{HF} auf die Atomkerne einwirkt, bleibt die Transversalmagnetisierung oder die umgekehrte Längsmagnetisierung bestehen. Erst nach Abschalten von B_{HF} stellt sich der ursprüngliche Zustand wieder ein. Das bedeutet, dass M_0 langsam den Zustand der Longitudinalmagnetisierung einnimmt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Relaxation.

Bei dem Vorgang der Relaxation geben die Atome genau dieselbe Menge an Energie, in Form von hochfrequenten Radiowellen ab, mit der sie ausgelenkt wurden. Die Zeit, die Protonen benötigen, um in ihren Gleichgewichtszustand zurück zu fallen, wird als Spin-Gitter- oder longitudinale Relaxationszeit (T_1) bezeichnet. Sie ist für jede Gewebeart unterschiedlich. Protonen in flüssiger molekularer Umgebung können ihre Rotationsachse leichter und schneller ändern, d.h. mit geringerer T_1 Zeit, als Protonen in fester molekularer Umgebung. Nach der Zeit $t = T_1$ sind 63% der Longitudinalmagnetisierung wieder hergestellt. Nach der Auslenkung der Atome in die Transversalebene, schwingen diese bei eingeschaltetem B_{HF} in Phase und erzeugen somit die Transversalmagnetisierung. Nach Abschalten von

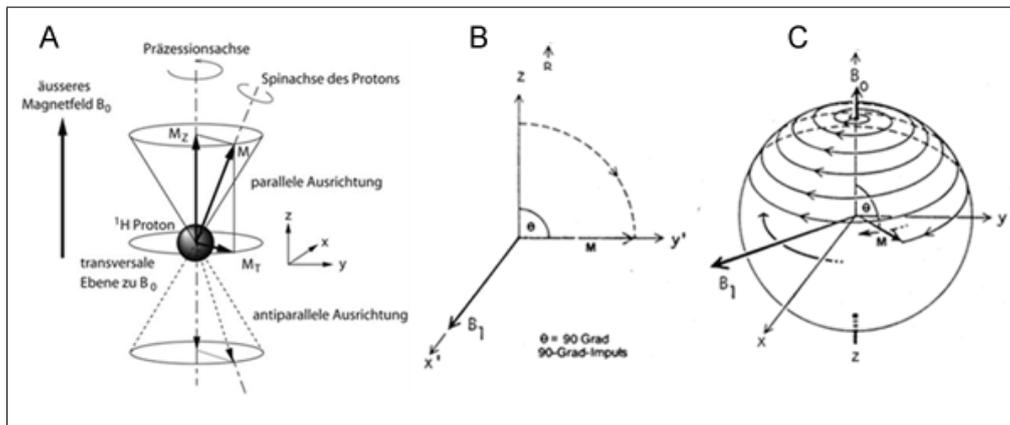


Abbildung 2.6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER H⁺-ATOM-ZUSTÄNDE BEI DER MAGNETRESONANZ-BILDGEBUNG.

(A) Nach Anbringen eines starken äußeren Magnetfeldes B_0 , richtet sich das H⁺-Atom parallel zu B_0 aus. Das Atom bekommt eine Magnetisierung M . Im ausgerichteten Zustand führt es eine Art Kreiselbewegung (Präzession) um die Präzessionsachse. (B) Nach Einstrahlen von B_{HF} (hier ein 90°-Impuls) kippt die Magnetisierung in die Transversalebene zu B_0 . Nach dem Umschlagen der Wasserstoffatome in die Transversalebene, präzessieren diese synchron um die z -Achse (Präzessionsachse). (C) Nach Abschalten von B_{HF} richten sich die Wasserstoffatome in ihre ursprüngliche Lage (siehe A). Die Zeit, die das Atom braucht um den Magnetisierungsvektor M wiederherzustellen, wird als T_1 -Zeit bezeichnet. Die Zeit, die alle Atome brauchen um die Synchronität ihrer Schwingung zu verlieren, ist die T_2 -Zeit (Abbildung nach [Goehde et al., 2009]).

B_{HF} geht diese Schwingungssynchronität verloren. Die Zeit, die den Verlust der Phasenkohärenz beschreibt, nennt man transversale Relaxation (T_2). Nach der Zeit $t = T_2$, ist die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres ursprünglichen Wertes zurückgegangen. Abbildung 2.6 stellt die verschiedenen Zustände eines Wasserstoffatoms, während der Aufnahme, grafisch dar.

2.3.2 Ortskodierung

Aus der oben beschriebenen Vorgehensweise - zur Ermittlung des Signals aus dem Körperinneren - lässt sich noch nicht feststellen, aus welchem Bereich des Körpers genau, das Signal stammt. Unterteilt man das zu untersuchende Objekt in kleine Volumenquader (*Volume Element, Voxel*), muss für eine Bildgebung noch festgelegt werden, aus welchem Voxel das Signal empfangen wurde. Durch die Dichteunterschiede der Wasserstoffatome und unterschiedlichen T_1 - bzw. T_2 -Zeiten im Gewebe, ist das Signal jedes Vox-

els in verschiedenen Gewebearten anders. Die Signalunterschiede können auf Grauwerte abgebildet werden. Die Größe der Voxel definiert die Auflösung einer MRT/fMRT-Aufnahme.

Die Lokalisation des abgegebenen Atomsignals wird mit Hilfe von drei weiteren hochfrequenten Gradientenfeldern erreicht. Diese sind im Vergleich zum statischen Magnetfeld B_0 klein. Das erste Gradientenfeld G_S dient der Schichtselektion (Schichtselektionsgradient) und wird, vor der Atomauslenkung durch B_{HF} , parallel zu B_0 eingeschaltet. G_S bewirkt dass nur die Atome ausgelenkt werden, die die entsprechende Larmorfrequenz haben. Das zweite Gradientenfeld G_P (Phasenkodierungsgradient), wird während der Auslenkung der Atome angeschaltet. G_P bewirkt, dass Atome in jeder Zeile jeweils eine andere Phasenlage haben. Das dritte Gradientenfeld G_F (Frequenzgradient), wird während der Messung des Signals rechtwinklig zu den G_S und G_P eingeschaltet und bewirkt, dass die Spins jeder Bildspalte jeweils eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben (Präzessionsfrequenz). Somit hat jeder Voxel der angeregten Schicht, jeweils eine andere Präzessionsfrequenz und jeweils eine andere Phase. Die Signale dieser Voxel können mit einer Fourier-Transformation in ein zweidimensionales Grauwertbild umgerechnet werden. Aus einzelnen Schichten kann dann eine Volumenaufnahme konstruiert werden.

2.4 fMRT

Lokale neuronale Aktivität geht mit erhöhtem Verbrauch von Glukose und Sauerstoff in dieser Region einher. Demzufolge steigt der regionale zerebrale Blutfluss und gleichzeitig die Zunahme von sauerstoffreichem (oxygeniertem) Blut in den Kapillaren. Aufgrund der Tatsache, dass die Sauerstoffzufuhr stärker ansteigt als der Sauerstoffverbrauch der aktiven Gehirnregion, kommt es zu einer Anhäufung von oxygeniertem Blut. Die magnetischen Eigenschaften des oxygeniertem und deoxygeniertem Blutes unterscheiden sich. Während das oxygenierte Hämoglobin diamagnetisch ist, ist deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch. Bei einem hohen Anteil des deoxygeniertem Blutes in einer Gehirnregion, wird ein lokaler Magnetfeldgradient M_{FG} in-

duziert. Bei geeigneter Messsequenz, wie z.B. Echo-Planar-Imaging-Sequenz (EPI), führt M_{FG} zu einer Signalminderung, was sich wiederum im Kontrast des MR-Bildes widerspiegelt. Dieser Zusammenhang wird als BOLD-Kontrast (**B**lood-**O**xygen-**L**evel-**D**ependent) bezeichnet und wurde 1991 zum ersten Mal als Nachweis aktivierter Gehirnregionen des Menschen, bei visueller Stimulation, verwendet [Ogawa et al., 1992; Turner et al., 1991].

3 Methoden

Das in diesem Kapitel erläuterte Experiment wurde auf den physiologischen Grundlagen des CGL von Primaten (siehe Abschnitt 2.2) entworfen und durchgeführt. Das Ziel des Versuchs war, die zwei Zellklassen im menschlichen CGL durch Präsentation verschiedener visueller Kontraste zu aktivieren und in anschließendem Analyseschritt voneinander zu trennen. Der erste Teilabschnitt dieses Kapitels, beschreibt das Experimentmodell und die Durchführung sowie eingesetzte Technik. Der zweite Teilabschnitt beinhaltet die notwendige Vorverarbeitung der Experimentdaten. Das letzte Unterkapitel beinhaltet die Vorgehensweise zur Trennung von Magno- und Parvoanteilen.

3.1 Das Experiment

Probanden

Fünf erwachsene Probanden nahmen, nach vorheriger schriftlicher Einwilligung, am Versuch teil. Alle Versuchspersonen wurden vor dem Experiment neurologisch untersucht, keiner verfügte über eine neurologische oder psychische Erkrankung. Alle Probanden hatten normale oder korrigierte Sehstärke. Die Teilnehmer wurden für ihren Zeitaufwand bezahlt. Die Kommunikation mit Probanden, während der gesamten Messung, erfolgte über ein MR-sicheres Headset.

Experimentdesign

Die Messung bestand aus 6 Sessions, mit einer jeweiligen Dauer von 12 Minuten. Während jeder Session wurden den Probanden visuelle Stimuli präsentiert. Jeder Stimulus enthielt in der Mitte ein Fixationskreuz, welches die Teilnehmer während der ganzen Messung fixieren mussten. Üblich wird die Fixation der Probanden mit einem Eyetracker validiert. Da aber kein für Hochfeld-Magnetresonanztomographen zugelassener Eyetracker zur Verfügung stand, konnte die Fixationsqualität der Testpersonen nur visuell über eine MR-taugliche Kamera überwacht werden. Aus diesen Gründen nahmen nur erfahrene Probanden am Experiment teil, die in früheren fMRT-Messungen im 3-Tesla Kernspintomographen, sehr gute Fixationsleistungen erbrachten.

Visueller Stimulus

Der visuelle Stimulus wurde mit Hilfe eines C++-Programms generiert und mittels eines LCD-Projektors und eines Spiegelsystems den Probanden präsentiert. Da LCD-Projektoren einen nichtlinearen Helligkeitsverlauf aufweisen, wurde der benutzte LCD-Projektor in einer Vormessung mit einem Spektroradiometer¹ kalibriert und sein Helligkeitsverlauf durch ein Polynom fünften Grades gefittet. Die daraus entstandene Funktion kann dann in eine linearisierte Tabelle überführt werden, aus denen die gewünschten Kontrastwerte abzulesen sind. Die benutzten Stimuli sind in Tabelle 1 aufgelistet, nachfolgend werden die dort dargestellten Muster als S_1 bis S_{18} bezeichnet.

Der Kontrast der Stimuli ist definiert durch

$$Kontrast = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \quad (3.1)$$

Wobei L_{max} bzw. L_{min} die maximale bzw. minimale Luminanz des Stimulus darstellen.

Das Muster der Stimuli S_1 bis S_8 und S_{10} bis S_{17} enthält 14 radiale

¹pr650, spectraScan

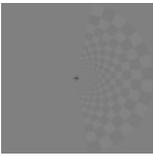
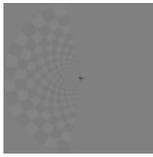
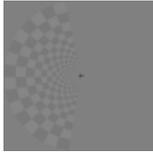
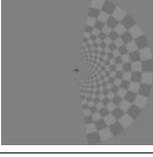
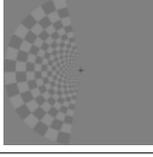
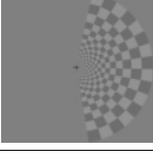
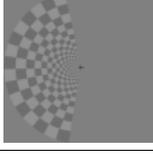
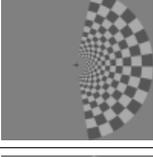
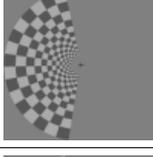
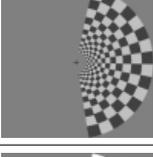
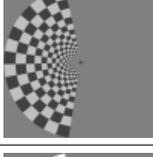
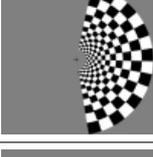
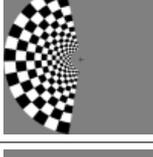
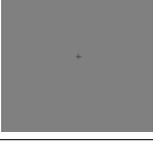
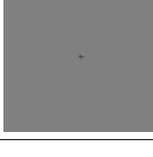
S	K	F_{vis}	<i>Bild</i>	S	K	F_{vis}	<i>Bild</i>
S_1	3%	rechts		S_{10}	3%	links	
S_2	5%	rechts		S_{11}	5%	links	
S_3	7%	rechts		S_{12}	7%	links	
S_4	10%	rechts		S_{13}	10%	links	
S_5	14%	rechts		S_{14}	14%	links	
S_6	33%	rechts		S_{15}	33%	links	
S_7	50%	rechts		S_{16}	50%	links	
S_8	100%	rechts		S_{17}	100%	links	
S_9	0%	rechts		S_{18}	0%	links	

Tabelle 3.1: Unterschiedliche Stimulusbedingungen während des Experiments. S =Stimulus, K =visueller Kontrast, F_{vis} =visuelles Feld des Probanden.

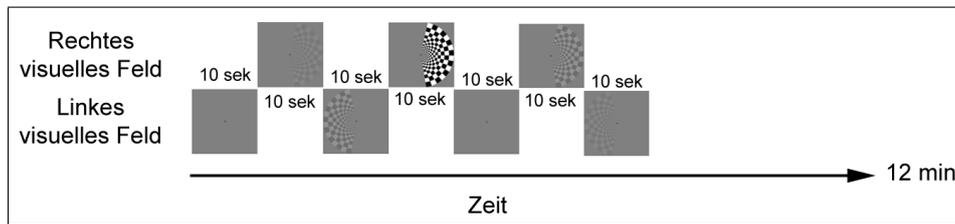


Abbildung 3.1: EXPERIMENTMODELL.

Die Stimulierung erfolgte abwechselnd auf linker und rechter Gesichtsfeldhälfte, mit einer Dauer von 10 Sekunden. Alle Stimuli, S_1 bis S_{18} , wurden innerhalb einer Session genau vier Mal präsentiert. Eine Session dauerte insgesamt 12 Minuten.

und 14 Unterkreis-Sektoren. Jedes Feld der Stimuli wurde abwechselnd mit L_{min} bzw. L_{max} eingefärbt, sodass ein Schachbrettmuster entstand. Bei den beiden Stimuli S_9 und S_{18} handelt es sich um die Kontrollbedingung, L_{min} und L_{max} sind in diesem Fall gleich dem Hintergrund. Zwar sehen S_9 und S_{18} identisch aus, es bleiben jedoch verschiedene Stimuli, nämlich die Kontrollbedingung für das linke visuelle Feld und die Kontrollbedingung für das rechte visuelle Feld. Diese Trennung der Kontrollbedingung dient der einfacheren Auswertung der Daten.

Experimentmodell

Jede der 6 Sessions begann und endete mit der Kontrollbedingung S_9 bzw. S_{18} . Danach startete eine Abfolge der Stimuli-Präsentationen, abwechselnd für die linke und rechte Gesichtshälfte (visual field). Die Stimulierungsdauer auf jeder Seite betrug 10 Sekunden. Nach Ablauf dieser Zeit wurde sofort die gegenüberliegende Seite stimuliert. Die Abfolge der Stimuli pro Session war pseudorandomisiert, mit der Bedingung, dass jedes der 18 Stimuli vier Mal präsentiert wurde und keine zwei gleichen Kontraste aufeinander folgten. Die Präsentationsreihenfolge der Stimuli in jeder Session, war für alle Probanden gleich. In Abbildung 3.1 ist das Experimentmodell grafisch verdeutlicht.

Datenakquisition

Alle Messungen wurden mit einem 7-Tesla Ganzkörper-MR-System²

²Siemens, Erlangen, Deutschland

durchgeführt. Funktionelle Aufnahmen entstanden durch das Vermessen von 27 axialen Schichten, die kortikale, tegmentale und thalamische Areale abdeckten (siehe Abbildung 3.2). Die Aufnahmezeit für die 27 Schichten betrug 2 Sekunden. Bei einer Stimulierungsdauer von 10 Sekunden ergeben sich somit fünf Volumenbilder mit Aktivierungswerten für eine Stimulipräsentation.

Zur Synchronisation der Ereignisse, Stimulusstart und Beginn der Bildaufnahme, wurde ein Triggerimpuls vom Scanner eingesetzt, der die Stimuluspräsentation auslöste. Die Auflösung der funktionalen Aufnahmen betrug isotrop 1.1 mm und die Datensatzgröße eines aufgenommenen funktionellen Volumens $192 \times 192 \times 27$ Voxel. Weiterhin wurde von jedem Probanden eine T_1 -gewichtete, hochauflösende ($0.83 \times 0.83 \times 1.1$ mm, mit $256 \times 256 \times 120$ Voxel), anatomische Aufnahme in derselben Schichtlage, wie die funktionellen Aufnahmen erstellt. Auf dieser hochauflösenden Aufnahme können die funktionellen Aktivierungen überlagert werden, wodurch anatomische Landmarken besser sichtbar sind.

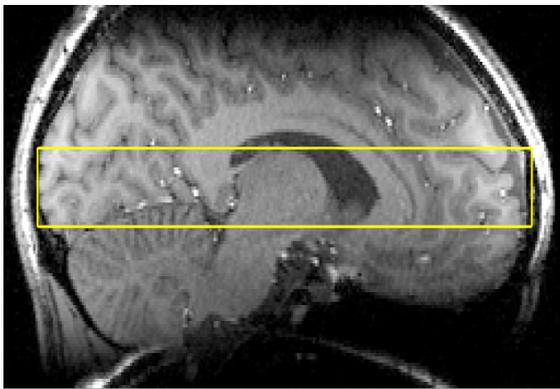


Abbildung 3.2: SELEKTION VON 27 SCHICHTEN FÜR FUNKTIONELLE AUFNAHMEN.

Durch die Eingrenzung auf 27 axiale Schichten (gelbe Markierung), kann die Aufnahme bei gewählter Auflösung schneller durchgeführt werden. Durch diese Zeitersparung, können mehr Aufnahmen mit hoher Auflösung über das ganze Experiment stattfinden.

3.2 Datenvorverarbeitung

Während der Aufnahme wurden Scannerbilder vom DICOM-Format in das, bei der Datenauswertung häufig benutzte, Analyse-Format umgewandelt und abgespeichert. Die Datenvorverarbeitung und -auswertung wurde mit

MATLAB³ und SPM2⁴ realisiert.

Bewegungskorrektur (Realignment)

Der erste Schritt in der Vorverarbeitung gemessener fMRT-Daten, ist das Realignment der Volumenbilder. Dabei wird das erste Bild einer Bildmenge als Referenzbild definiert, alle anderen Bilder werden durch Transformationsoperationen darauf angepasst. Die Bildmenge in diesem Experiment setzte sich aus allen Volumenbildern aller 6 Sessions zusammen. SPM2 verwendet hierzu die Rigid Body Registration-Methode. Dieser Schritt der Vorverarbeitung ist essentiell, da dadurch Fehler, die durch Kopfbewegungen entstanden sind, teilweise behoben werden. Dass sich ein Proband während der Messung bewegt, lässt sich nicht verhindern. Allein durch die Nachgabe des Kopfkissens, können über den Zeitraum einer Messung, einige Millimeter Verschiebung entstehen. Wird dieser Schritt ausgelassen, kann es dazu kommen, dass Aktivierungen im Gehirn nicht mehr ihrem anatomischen Ursprung zugeordnet werden können.

Glättung (Smoothing)

Der zweite Schritt der Vorverarbeitung, ist die Glättung mit einem dreidimensionalen Gaußfilter. Beim Smoothing setzt sich ein neuer Signal- bzw. Grauwert für jeden Voxel aus dem Mittelwert seiner Nachbarn zusammen. Wie viele Nachbarn zur Mittelwertbestimmung herangezogen werden, wird durch den *FWHM*-Kernel (full width half maximum) in Millimeter angegeben. So werden bei einem *FWHM*-Kernel von $2 \times 2 \times 2$ mm und einer Auflösung von $1 \times 1 \times 1$ mm, zwei Nachbarvoxel in jede Richtung zur Mittelwertbildung herangezogen. Ist die Auflösung des zu glättenden Volumenbildes allerdings nur $2 \times 2 \times 2$ mm, so wird nur ein Nachbar in jede Richtung betrachtet. Bei einer Volumenbildauflösung von $3 \times 3 \times 3$ mm und *FWHM*-Kernel von $2 \times 2 \times 2$ mm erfolgt keine Glättung, da der Glättungskernel zu klein ist.

Durch das Glätten, wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert. Je

³The Mathworks, Natick, USA - <http://www.mathworks.com/>

⁴Statistical Parametric Mapping - <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

größer der *FWHM*-Kernel ist, desto höher wird das Signal-Rausch-Verhältnis. Der Nachteil der Glättung ist allerdings der Detailverlust. Je mehr Nachbarn betrachtet werden, desto mehr wird die exakte räumliche Aktivierung verfälscht. Bei zu großem Filterkernel kommt es vor, dass zwei nebeneinanderliegende Aktivierungen zu einem breiten Aktivierungsfeld verschmelzen. Hierdurch sind die einzelnen Aktivierungen nicht mehr unterscheidbar, d.h. die funktionelle Auflösung wird verschlechtert.

Diesen Nebeneffekt gilt es in der Analyse zu vermeiden. Es darf nicht dazu kommen, dass Aktivierungen der magno- und parvozellulären Schichten miteinander verschmelzen, denn dann wäre eine sinnvolle Trennung nie erreichbar. Aus diesem Grund wurden Volumenbilder mit *FWHM* isotrop von 2 mm nur zur ROI-Erstellung (siehe nächster Abschnitt) herangezogen, die Analyse wurde an ungeglätteten Daten durchgeführt.

3.3 Datenanalyse

GLM und Tmaps

Bevor die einzelnen magno- bzw. parvozellulären Anteile des CGL getrennt werden können, muss zunächst eine sogenannte region of interest (ROI) für beide CGL erstellt werden. Eine ROI indiziert Voxel, die den CGL beinhalten. Üblicherweise werden ROIs auf statistischen Karten (T_{maps}) erstellt, die wiederum mithilfe eines General Linear Models (GLM) erzeugt werden können[Friston et al., 1994].

Das GLM beschreibt den BOLD-Signalverlauf eines jeden Voxels mithilfe einer linearen Kombination von gewichteten Referenzfunktionen. Die Referenzfunktionen präsentieren hierbei einen angenommenen idealen Antwortzeitverlauf des Voxels, abhängig von den präsentierten Stimuli. Eine Designmatrix, die die Reihenfolge und Präsentationszeit der einzelnen Stimuli beschreibt, bildet somit eine spezifische Menge der Referenzfunktionen. Der zeitliche Verlauf jeder Referenzfunktion wird mit einer standardisierten hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet und mit einem Beta-

Faktor gewichtet. Der Beta-Faktor beschreibt, wie gut die Funktion die Voxel-Zeitreihe annähert. Der Signalverlauf jedes Voxels, ergibt sich aus der Linearkombination (gewichtete Summe) aller Referenzfunktionen. Da, die standardisierte hämodynamische Antwortfunktion den Signalverlauf des Voxels nicht 100%-ig erklären kann, wird dem Gleichungssystem eine Fehlervariable (Residual) hinzuaddiert.

Mit Hilfe des, an das Experiment angepassten GLMs, kann man durch statistische Tests, die Signifikanz eines Voxels zu einem bestimmten Kontrast, ermitteln. Ein Kontrast ist hierbei eine Gewichtung der Stimuli, welche angibt, wie stark die Aktivierung eines Voxels bei dem jeweiligen Kontrast ins Gewicht fallen soll. Beispielsweise enthält das oben beschriebene Experiment 18 Stimuli S_1 bis S_{18} . Als Vektor betrachtet ergibt sich der Stimulivektor $S = (S_1, S_2, \dots, S_{18})^T$. Eine statistische Analyse mit der Gewichtung $G = (1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)^T$, ergibt die Signifikanz aller Voxel (statistische Karte, T_{map}) bei der Präsentation der Stimuli S_1 bis S_8 .

Mittels solcher T_{maps} ist es dann möglich ROIs einzugrenzen, denn es interessieren ja Voxel die signifikant auf die Stimuli reagieren. So können Voxel zu einer ROI gesetzt werden, die in einer bestimmten anatomischen Lokalisation eine hohe Signifikanz aufweisen.

ROI-Definition

Für jeden Probanden wurden zwei T_{maps} ($spmT001$ und $spmT002$) auf geglätteten Daten (FWHM=2 mm) berechnet. $spmT001$ beinhaltet die Signifikanz bei einer Gewichtung von $G = (1,1,1,1,1,1,1,1,0,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,0)$ und $spmT002$ eine Gewichtung von $G = (-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,-1,0,1,1,1,1,1,1,1,1,0)$. Folglich haben Voxel in $spmT001$ eine starke Aktivierungssignifikanz bei den Stimuli S_1 bis S_8 , wenn also immer wenn das rechte visuelle Feld stimuliert wurde. Voxel in $spmT002$ dagegen, besitzen hohe Aktivierungssignifikanz bei den Stimuli S_{10} bis S_{17} , also immer wenn das linke visuelle Feld stimuliert wurde.

Die ROI-Bestimmung erfolgte mit Hilfe von MRIcron⁵. Der CGL wurde beidseitig als Region mit aktivsten Voxel, in seiner anatomischen Lage

⁵<http://www.cabiatl.com/mricro/index.html>

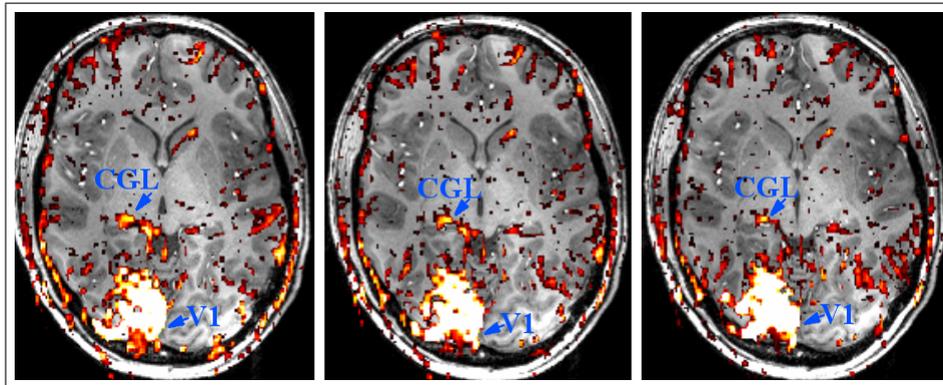


Abbildung 3.3: ÜBERLAGERUNG EINER T_{map} ÜBER EINE ANATOMISCHE AUFNAHME.

Durch die Überlagerung einer T_{map} (hier *spmT001*) über eine anatomische Aufnahme sind die Aktivierungscluster sehr gut erkennbar.

mithilfe der T_1 gewichteten MRT-Aufnahme definiert. Der CGL befindet sich bei koronarer Ansicht etwa auf der Höhe der superior colliculi, welche in der anatomischen Aufnahme sehr gut erkennbar sind. Die Größe der ROIs für den CGL beträgt, für die hier gemessenen Probanden, 60 bis 234 Voxel (im Durchschnitt 122 Voxel). Bei der genutzten Auflösung von $1.1 \times 1.1 \times 1.1$ mm entsprechen die verwendeten ROI-Größen in etwa der durchschnittlichen Größe eines humanen CGL von 107 mm^3 [Andrews et al., 1997; Putnam, 1926; Zvorykin, 1980]. Abbildung 3.3 zeigt 3 Schichten mit aktivem CGL. Diese Aktivierungscluster werden als ROI definiert.

BOLD-Antwort

Für jeden Voxel der erstellten ROI wurde die BOLD-Antwort (BOLD-Response) pro Bedingung separat extrahiert. Während der Stimulus-Präsentation (10 Sekunden) wurden fünf Volumenbilder aufgenommen, da die Dauer der Aufnahme pro Volumenbild 2 Sekunden betrug. Die BOLD-Antworten jedes Voxels wurden auf ihren Mittelwert angepasst, d.h. der Durchschnitt der BOLD-Antworten aller 370 Volumenbilder der Session wurde 0 gesetzt. Da in jeder Session jede Stimulusbedingung vier mal präsentiert wurde, ergeben sich pro Voxel, 4 BOLD-Kurven für jede Stimulusbedingung. Die Mittelung aus diesen 4 BOLD-Kurven ergibt die

BOLD-Antwort des Voxels für eine Session.

Als Einheit der BOLD-Response kann entweder die Fläche (Area under the Curve, AuC), die von der BOLD-Response gebildet wird oder die maximale BOLD-Antwort (PEAK) genommen werden. Je größer die Fläche bzw. je höher der Peak, desto aktiver reagiert das Voxel auf den jeweiligen Stimulus. Abbildung 3.4 verdeutlicht diesen Zusammenhang.

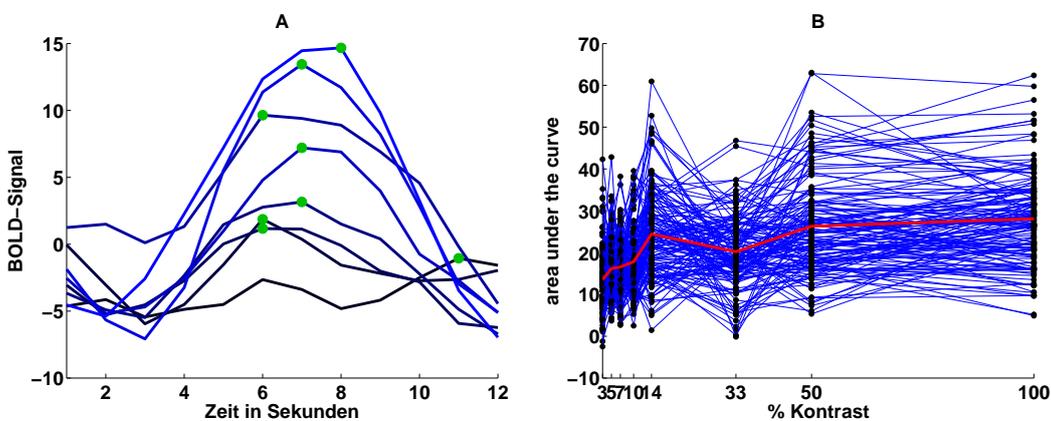


Abbildung 3.4: GEMITTELTE BOLD-KURVEN ÜBER ALLE VOXEL (A) UND EINZELNE CRFs (AUC) EINER ROI BEI STIMULI AUF DER LINKEN GESICHTSFELDHÄLFTE (PROBAND JU07).

(A) Je heller die Kurve desto höher ist der präsentierte Kontrast, desto stärker ist das BOLD-Signal. Aus diesen Kurven kann entweder der höchste Punkt der Kurve (PEAK, angedeutet durch grüne Punkte) oder die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AuC) als Aktivierungswert extrahiert werden. (B) Area under the Curve-Werte (schwarze Punkte) jedes Voxels der ROI bei den jeweiligen präsentierten visuellen Kontrasten, ergeben die Kontrast-Antwort Funktion (Contrast-Response Funktion, CRF) des Voxels (blaue Kurve). Rote Kurve ist Kontrast-Antwort Funktion, gemittelt über alle dargestellten Voxel.

Trennungskriterium für magno- und parvozelluläre Schichten

Neben den unterschiedlichen ermittelten C_{50} -Werten, die im Abschnitt 2.2 beschrieben wurden, ist die Stärkedifferenz der maximalen Aktivität (R_{max}) beider Klassen bei hohen Kontrasten auffallend. Die Überlegung, dass sich diese Differenz beim menschlichen CGL in den BOLD-Responses wieder spiegelt, führte dazu, dass dieser Differenzunterschied als Trennungskriterium betrachtet wird.

Trägt man die Peaks oder die AuC-Werte einzelner Voxel in

einem Koordinatensystem ab, wobei die x -Achse die präsentierten Kontraste darstellt, ergibt die Punktemenge eine Kontrast-Antwort-Funktion (Contrast-Response-Function, CRF) des Voxels. Die Beschreibung (Fitting) der einzelnen CRFs durch die Naka-Rushton-Funktion und anschließende Trennung der Voxel anhand des C_{50} -Parameters, wie das in Affenstudien beschrieben wurde, ergab keine zufriedenstellenden Resultate. Es konnte kein C_{50} -Parameter gefunden werden, der magno- und parvozelluläre Schichten voneinander trennt. Die Anwendung der C_{50} -Parameter, die von Kaplan et al. genannt wurden, führte dazu, dass die magno- und parvogewichtete Voxel nicht zusammenhängend im CGL verteilt waren. Eine stabile und reproduzierbare Trennung war unter Nutzung des C_{50} -Kriteriums nicht möglich.

Durch die Tatsache, dass die Magno-Zellen des Affen schon bei niedrigem Kontrast saturieren, während die Parvo-Zellen ihre Aktivität zu den Kontrasten schwächer steigern (siehe Abschnitt 2.2), ergibt sich ein anderes zu testendes Kriterium. Unter der Annahme, dass die BOLD-Response mit den physiologischen Daten vergleichbar ist, sollten Peaks bzw. AuC's der Magno-Voxel insgesamt höher sein, als die der Parvo-Voxel. Andrews et al. beschrieben, dass etwa 19% bis 29% des humanen CGL durch Magno-Neurone besetzt werden [Andrews et al., 1997]. Diese Ergebnisse korrelieren auch mit den Ergebnissen von Hickey et al., die eine ähnliche Verhältnismäßigkeit der magno- und parvozellulären Schichten feststellten [Hickey and Guillery, 1979]. Aufgrund der festgestellten Verteilung sowie der unterschiedlichen Kontrastsensitivität zwischen Magno- und Parvozellen, entstand die Hypothese, dass die Voxel der magnozellulären Schichten etwa 20% der gesamten ROI einnehmen und darüber hinaus ein deutlich höheres BOLD-Signal aufweisen müssten. Um nun die magno- und parvozellulären Anteile des CGL zu bestimmen, wurden die Voxel die 20% der maximalsten BOLD-Signale aufweisen, als Magno-Voxel gewichtet, die restlichen 80% als Parvo-Voxel. Dieses Trennungsvorgehen wird im folgendem als 20/80-Methode bezeichnet.

Die Reproduzierbarkeit der 20/80-Methode während einer Messung, konnte erfolgreich mit dem räumlichen Korrelationskoeffizienten (Spatial Correlation Coefficient, SCC) nachgewiesen werden. Vergleicht man zwei Vol-

umenbilder miteinander, so muss ein Voxel einer der folgenden Kategorien angehören $[1, 1]$, $[1, 0]$, $[0, 1]$ oder $[0, 0]$, wobei der Wert in den eckigen Klammern die Zugehörigkeit zu einer Klasse angibt. 1 bedeutet, dass der Voxel einer Klasse zugeordnet ist und 0 wenn er das nicht ist. So bedeutet z.B. $[1, 1]$ dass ein Voxel in Bild A und Bild B zu ein und derselben Klasse gehört (in diesem Fall der Klasse der Magno-Voxel), aber $[0, 1]$ dass dieser Voxel in Bild A zu einer Klasse zugeordnet ist, in Bild B einer anderen. $N_{[i,j]}$ ist die Anzahl der Voxel in der Klasse $[i, j]$, $i, j \in \{0, 1\}$.

$$SCC = \begin{cases} \frac{N_{[1,1]}N_{[0,0]} - N_{[1,0]}N_{[0,1]}}{(N_{[1,0]} + N_{[1,1]})(N_{[1,0]} + N_{[0,0]})} & \text{für } N_{[1,1]}N_{[0,0]} > N_{[1,0]}N_{[0,1]} \\ \frac{N_{[1,1]}N_{[0,0]} - N_{[1,0]}N_{[0,1]}}{(N_{[1,0]} + N_{[1,1]})(N_{[0,1]} + N_{[1,1]})} & \text{für } N_{[1,1]}N_{[0,0]} < N_{[1,0]}N_{[0,1]} \text{ und } N_{[1,1]} < N_{[0,0]} \\ \text{nicht definiert} & \text{sonst} \end{cases} \quad (3.2)$$

Für $0.2 < SCC < 1.0$; Signifikanz-Level $p < 0.01$. Somit ist ein $SCC > 0.2$ Indiz dafür, dass zwei räumliche Karten sich signifikant ähneln [Xu et al., 2003].

4 Ergebnisse

Dieser Abschnitt widmet sich den Ergebnissen, die aus der 20/80-Methode resultieren. Alle Trennungsergebnisse entstammen aus den bewegungskorrigierten, ungeglätteten Daten.

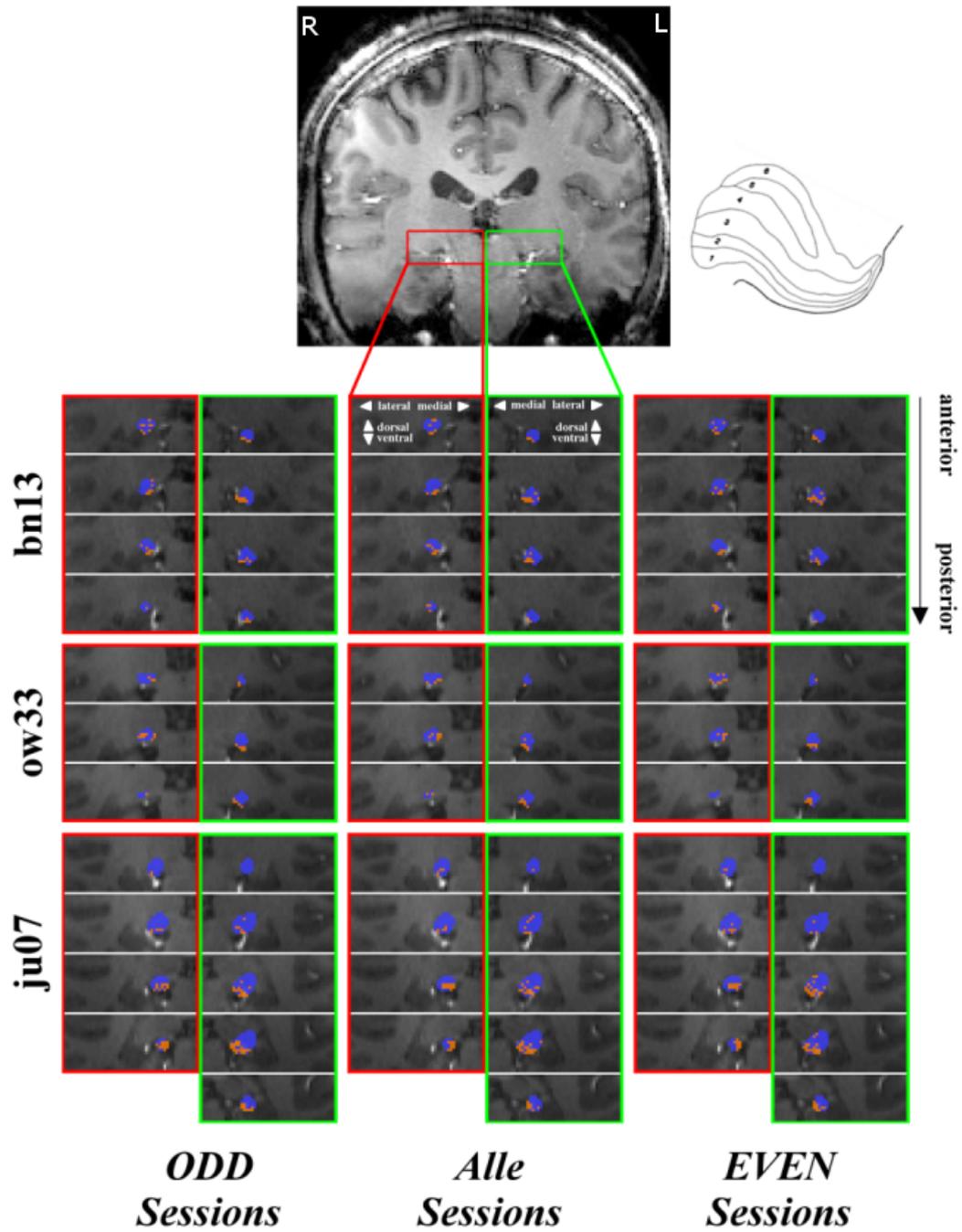
Für den Vergleich der Reproduzierbarkeit wurden die 6 durchgeführten Sessions in 2 Gruppen (ODD und EVEN) unterteilt. Der Gruppe ODD gehören Daten aus den Sessions 1, 3 und 5, der Gruppe EVEN Daten aus den Sessions 2, 4 und 6 an. CRFs jeder Gruppe wurden separat nach der 20/80-Methode in Magno- bzw. Parvo-Voxel klassifiziert und anhand des SCC miteinander und zwischen allen Sessions (1 bis 6) verglichen. Nachfolgend werden die Ergebnisse vorgestellt. Koronale Schichten der ROI sind untereinander platziert. Die Schichtreihenfolge ist dabei von anterior nach posterior. Die Orientierung der Bilder ist in radiologischer Konvention, das bedeutet, dass die linke Hirnhemisphäre auf dem Bild, die rechte Hirnhemisphäre der Probanden darstellt.

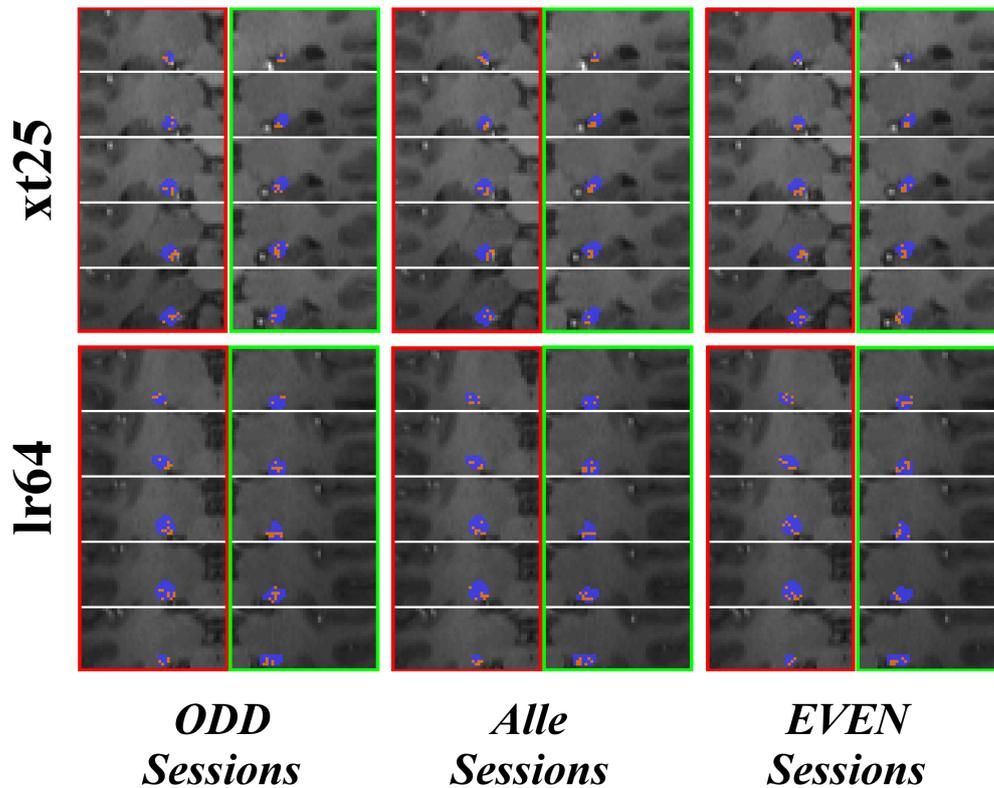
Sowohl Untersuchungen an bestimmten Primatenarten als auch direkt am humanen Hirn ergaben, dass der Verlauf magnozeller Schichten ventromedial ist, d.h. die Schichten verlaufen ventral und können sich medial nach oben (bei koronaler Ansichtweise) ausdehnen. Parvozelluläre Schichten befinden sich dagegen dorso-lateral. Sie verlaufen über den magnozeller Schichten und können sich auch seitlich nach außen ausbreiten. Eine explizite Beschreibung des Verlaufs einzelner Schichten, genau wie die Größe des CGL, lässt sich hierbei nicht angeben. Beide Merkmale sind von Mensch zu Mensch, von der Hirngröße und Wachstumsentwicklung des CGL, unterschiedlich.

Zum Vergleich der Trennungsergebnisse ist neben der anatomischen

Aufnahme (siehe nächste Seite) eine schematische Abbildung des CGL dargestellt. Diese Abbildung dient nur der groben Orientierung, da wie schon erwähnt, die Lage und Verlauf magno- und parvozellulärer Schichten individuell sind.

Trennung des CGL in magno- und parvozelluläre Anteile - Ergebnisse





Reproduzierbarkeit innerhalb einer Messung

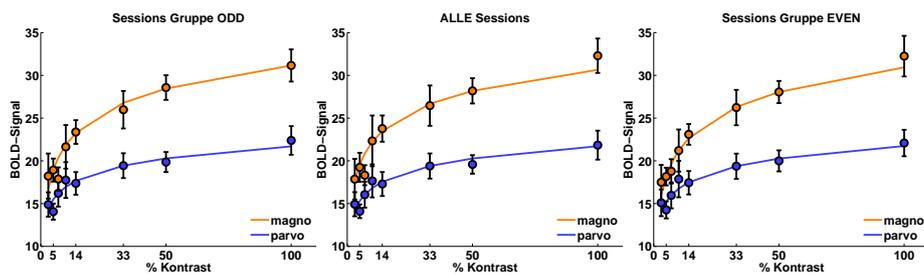
<i>Proband</i>	<i>CGL</i>	<i>ALLE vs. ODD</i>	<i>ALLE vs. EVEN</i>	<i>ODD vs. EVEN</i>
bn13	links	0.6708	0.5611	0.4513
	rechts	0.4848	0.5421	0.3131
ju07	links	0.5897	0.6666	0.5384
	rechts	0.6649	0.7487	0.6230
ow33	links	0.5461	0.4554	0.2738
	rechts	0.4554	0.5461	0.1830
xt25	links	0.5947	0.6453	0.3920
	rechts	0.6138	0.3242	0.3724
lr64	links	0.5027	0.5027	0.1585
	rechts	0.4964	0.4125	0.3

Tabelle 4.1: Räumlicher Korrelationskoeffizient: Paarweise Vergleich von ODD-, EVEN-, und ALLE-Sessions

Validierung der magno- und parvozellulären Anteile

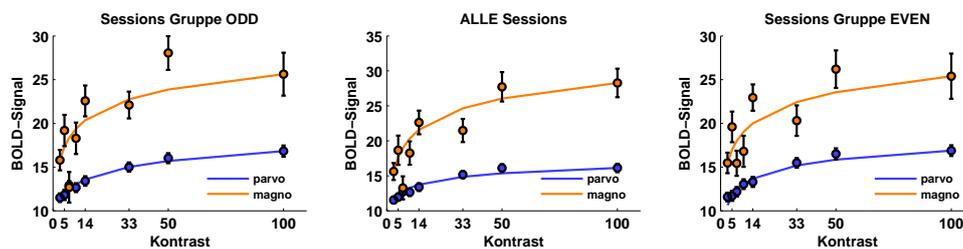
Zur Validierung der Trennungsqualität aller CGL in magno- und parvozellulären Anteilen, wurden die CRFs klassenintern gemittelt und die resultierenden Kurven separat mit der Naka-Rushton-Funktion angefitet. Hierbei wurden die Mittelungen der CRFs jeder Klasse, sowohl für alle Probanden, als auch ROI-spezifisch berechnet. Nachfolgend werden diese gemittelten und angefiteten CRFs der magno- und parvogewichteten Voxel vorgestellt. Die Farbkonvention der Magno- und Parvoanteile gilt entsprechend obiger Verwendung, d.h. blau steht für parvozelluläre Klassifikation, orange für magnozelluläre Klassifikation.

CRFs der magno- und parvogewichteten Voxel (Mittelung über alle 5 Probanden)

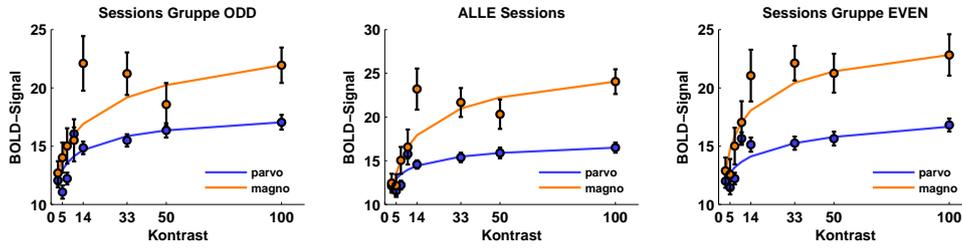


CRFs der Magno- und Parvo-gewichteten Voxel (Probandenweise)

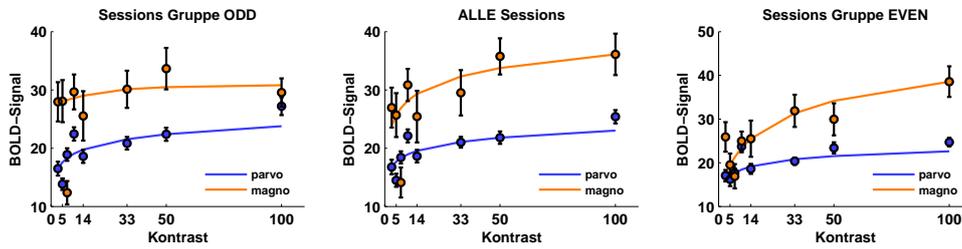
bn13 - linker CGL



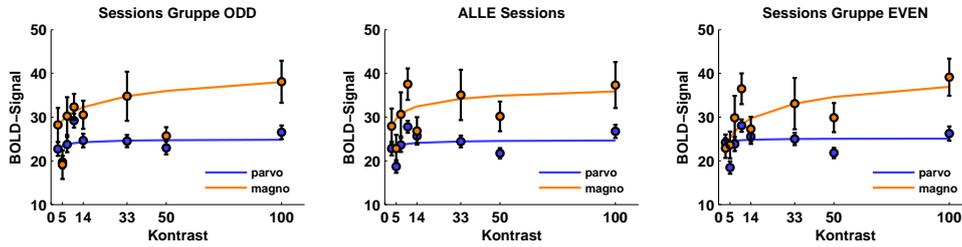
bn13 - rechter CGL



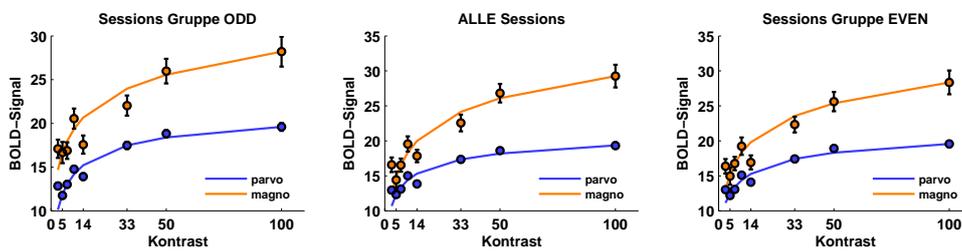
ow33 - linker CGL



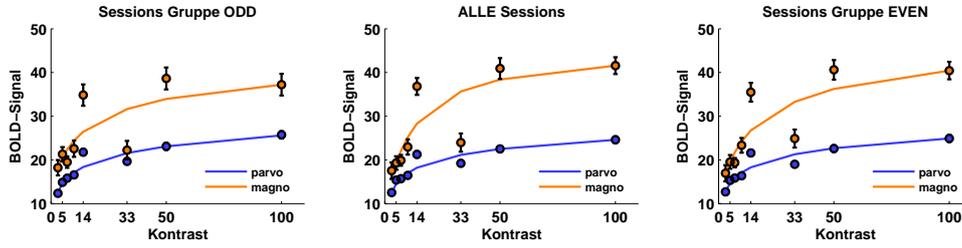
ow33 - rechter CGL



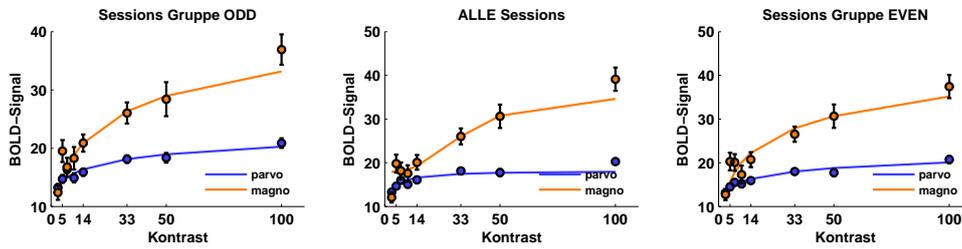
ju07 - linker CGL



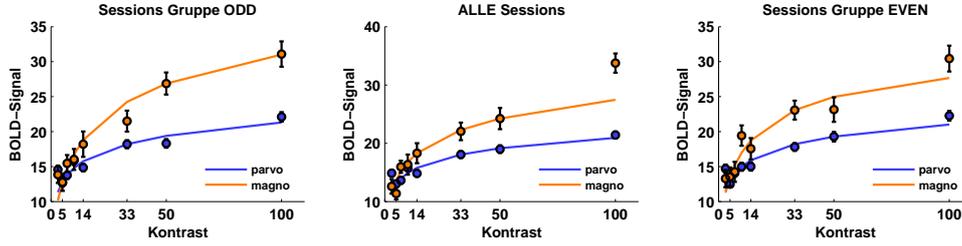
ju07 - rechter CGL



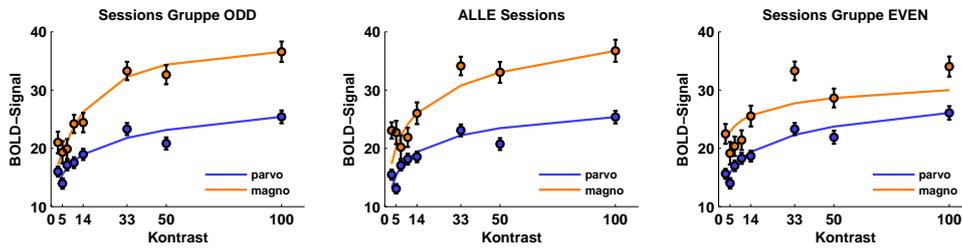
xt25 - linker CGL



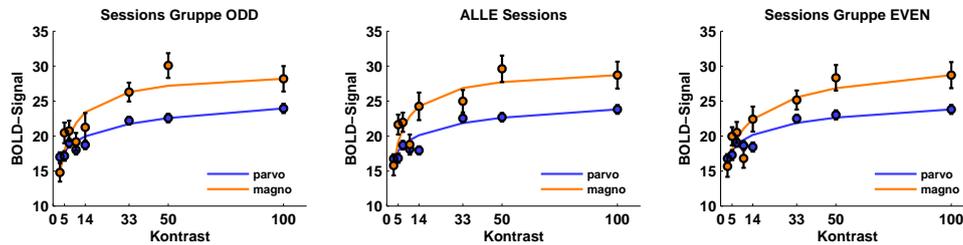
xt25 - rechter CGL



lr64 - linker CGL



lr64 - rechter CGL

*Weitere Schlussfolgerungen*

Die weitgehende Auseinandersetzung mit den maximalen BOLD-Werten jedes Voxels, die die Grundlage für die Trennung der magno- und parvozellulären Anteile des CGL darstellen, hat ergeben, dass diese am häufigsten bei dem höchsten präsentierten Kontrast vorkommen. Betrachtet man die Kontrast-Antwort-Funktionen aus invasiven Studien (siehe Kapitel 2), so ist diese Feststellung zu erwarten gewesen. Abbildung 4.1 illustriert die Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte. Theoretisch müsste nur der höchste präsentierte Kontrast die Maxima der CRF eines jeden Voxels enthalten. Jedoch treten die Maxima relativ häufig auch in den mittleren präsentierten Kontrasten auf. Die Tatsache, dass es Kontraste gibt die einen höheren BOLD-Wert produzieren als der 100% Kontrast, kann durch die Supersaturierung der Magno-Neurone erklärt werden [Klistorner et al., 1997; Peirce, 2007].

Dadurch, dass die meisten Maximalwerte beim höchsten Kontrast

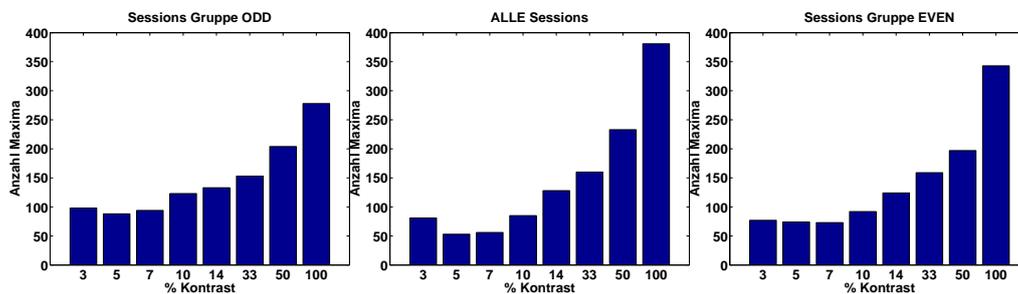


Abbildung 4.1: MAXIMALWERTHISTOGRAMME.

Die Abbildung illustriert die Häufigkeitsverteilung der Maximalwerte auf Kontraste. Am Häufigsten sind die Maximalwerte einer Kontrast-Antwort Funktion bei 100% visuellem Kontrast

auftreten, ist es für die 20/80-Methode nicht notwendig alle Kontraste bei einem Experiment zu präsentieren. Man kann sich nur auf den 100% Kontrast beschränken, hierdurch wird Experimentzeit eingespart.

5 Diskussion und Ausblick

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Methode, welche die Trennung von magno- und parvozellulären Anteilen im menschlichen Corpus Geniculatum Laterale mit noninvasiver Hochfeld-Kernspintomographie ermöglicht. Die in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnisse auf Basis der entwickelten 20/80-Methode (siehe Kapitel 3) zeigen, dass die Hochfeld-Kernspintomographie die benötigte Auflösung und das erforderliche Signal-Rausch-Verhältnis besitzt, um die Schichten aufgrund unterschiedlicher Kontrastsensitivität zu differenzieren. Die erfolgreiche Trennung des CGL in Magno- bzw. Parvovoxel ist ein Indiz dafür, dass die BOLD-Signale mit physiologischen Ergebnissen von Primatenstudien vergleichbar sind. Dies ist eine bedeutende Feststellung, da somit weitere Hypothesen noninvasiv am Menschen getestet werden können.

BOLD-Antwort versus Spikes per Second

Die deutlichen Kontrastsensitivitätsunterschiede der Magno- und Parvozellen im CGL des Primaten, konnten wiederholt in Tierstudien nachgewiesen werden [Kaplan and Shapley, 1986; Sclar et al., 1990]. In diesen Studien wurde die Feuerrate der Neurone invasiv gemessen, mit der Naka-Rushton-Funktion gefittet und ein unterschiedlicher C50-Wert für Parvo- und Magno-Neurone abgeleitet, der das Trennungskriterium darstellt. Invasive Hirnuntersuchungen solcher Art sind im Menschen nicht denkbar. Ein noninvasives Verfahren, welches die magno- und parvozellulären Anteile des humanen CGL differenziert, würde somit für die Untersuchung des frühen visuellen Pfades sowie der subkortikalen Areale von enormer Bedeutung

sein.

Eine analoge Vorgehensweise bei der Analyse, wie sie in den oben genannten wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben wird, konnte nicht an fMRT-Daten angewandt werden. Durch das hohe Rauschen in den Bilddaten, konnte kein hinreichend guter Fit der CRFs erreicht werden und dementsprechend kein C_{50} -Wert als Trennungskriterium gefunden werden. Auch die von Schneider et al. vorgeschlagene Trennung durch den Contrast Modulation Index [Schneider et al., 2004] führte zu keinem Erfolg. Der CMI wird wie folgt definiert; $CMI = (A_{100} - A_{10}) / (A_{100} + A_{10})$, wobei A_{100} bzw. A_{10} den BOLD-Wert bei 100% bzw. 10% Kontrast darstellen. Ein kleiner CMI bedeutet, dass die BOLD-Werte bei 10% und 100% präsentiertem Kontrast annähernd gleich sind. Wogegen ein großer CMI-Wert auf eine starke Differenz der BOLD-Werte hindeutet. Entsprechend den physiologischen Daten, müssten die Voxel der magnozellulären Anteile durch die frühe Saturierung einen kleineren CMI besitzen, als Voxel parvozellulärer Anteile. Betrachtet man die über alle Probanden gemittelten CRFs für magno- und parvogewichtete Voxel (siehe Kapitel 4), so verlaufen diese nahezu parallel. Entsprechend sind die CMI-Werte für magno- und parvozellulären Anteile annähernd gleich.

Die Klassifizierung der Schichten des humanen CGL anhand des maximalsten BOLD-Signals (siehe Kapitel 3, 20/80-Methode), konnte jedoch erfolgreich angewendet werden. Der Kurvenverlauf der magno- und parvogewichteten Voxel im Mittel über alle Probanden, spiegelt die CRFs der neurophysiologischen Daten von Kaplan et al. wieder. Die Lage der klassifizierten Anteile, zusammen mit dem unterschiedlichen Verlauf der Kontrast-Antwort-Funktionen, deuten auf die gemeinsame Funktion und Vergleichbarkeit der Magno- und Parvo-Neurone zwischen Primaten und Menschen hin.

Einige Studien, wie Heeger et al. [2000] oder Rees et al. [2000] haben eine Parallelität zwischen BOLD-Signalen und extrazellulären Messungen festgestellt und auf Äquivalenz beider, komplett anders basierender, Signalarten hingedeutet. Diese Feststellungen werden mit den erreichten Ergebnissen untermauert. Ein ähnlicher gradueller Anstieg des BOLD-Signals der CGL-Voxel mit steigenden Kontrasten, wie

bei invasiven Messungen von Kaplan et al. wurde in Kapitel 4 gezeigt. Diese Feststellung ermöglicht nun weitere Hypothesen, die im Tierreich hinreichend gut untersucht sind, nun noninvasiv im Menschen zu erforschen. Jedoch ein Test, mit invasiver und noninvasiver Herangehensweise innerhalb eines Experiments, würde die Vergleichbarkeit innerhalb des Corpus Geniculatum Laterale endgültig beweisen.

Funktionelle Hochfeld-Kernspintomographie

Bildgebende visuelle Neurowissenschaft ist primär auf visuellen kortikalen Arealen fokussiert. Nur wenige Studien erforschten subkortikale Kerngebiete, die an der visuellen Informationsverarbeitung beteiligt sind. Dieser Mangel an Untersuchungen ist hauptsächlich auf die kleine Größe der subkortikalen Strukturen, sowie unzureichender räumlicher Auflösung und schwachem Signal-Rausch-Verhältnis der MRT-Geräte mit herkömmlicher Feldstärke zurück zu führen. Forschungsprojekte, welche die übliche Feldstärke (bis zu 4 Tesla) zur Verfügung haben, sind an diverse Einschränkungen gebunden, die eine sichere Lokalisation der vermuteten neuronalen Aktivität subkortikaler Areale verhindern. Zur Rauschminderung ist meistens eine Glättung der Daten mit einem Glättungskernel von 5 bis 10 mm erforderlich. Diese Notwendigkeit führt dazu, dass nicht nur konkrete Regionen, sondern auch Umgebungsstrukturen in aktive Regionen eingehen, was wiederum die Lokalisation einzelner aktiver Nuclei erschwert oder komplett verhindert. Das beste Beispiel, liefert der in dieser Arbeit betrachtete, menschliche CGL. Dieser enthält Zellschichten, die nur wenige Millimeter breit sind. Deren Aktivitätsbestimmung erfordert eine sehr hohe Auflösung bei gleichzeitig hohem Signal-Rausch-Verhältnis. Eine Glättung würde die Schichtlage verfälschen und die sichere Trennung nicht ermöglichen.

Ein anderes methodisches Problem bei der Untersuchung subkortikaler Regionen mit herkömmlichen Feldstärken, ist die Notwendigkeit mehrerer Aufnahmen um ein sicheres und reproduzierbares Signal zu erfassen. Dieser Bedarf an Aufnahmen ist mit langer Versuchszeit und zusätzlicher Belastung für den Versuchsteilnehmer verbunden. Die hier vorgestellte 20/80-Methode nutzt das höchste maximale BOLD-Signal für die Klassifikation der un-

terschiedlichen Anteile des CGL. Die meisten Maximalwerte kommen, wie erwartet, beim höchsten präsentierten Kontrast. Um die Methode anzuwenden, würde es reichen nur den 100% Kontrast sowie die Kontrollbedingung für jede Seite des visuellen Feldes zu präsentieren und auf aufgenommenen funktionellen Daten die 20/80-Methode anzuwenden. Durch die gezeigte Reproduzierbarkeit ist es auch ausreichend drei Sessions durchzuführen um ein sicheres Signal zu erfassen. Durch die Ersparnis von sechs Kontraststufen und drei Sessions, könnte ein äquivalentes Experiment in nur 8 Minuten erfolgen (zum Vergleich: sechs Sessions, des in dieser Arbeit beschriebenen Experiments, dauerten 72 Minuten).

Potentielle Anwendung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode zur Trennung der magno- und parvozellulären Anteilen, könnte in weiteren Studien eingesetzt werden. Als ein großes Anwendungsgebiet lässt sich die generelle Untersuchung, der zwei funktionell unterschiedlichen visuellen Systeme nennen. Dieses Gebiet ist aufgrund oben genannter Probleme noch nicht hinreichend gut erforscht. Weiterhin können Menschen in verschiedenen klinischen Zuständen auf Abnormalitäten des frühen visuellen Pfades untersucht werden. Jüngste Studien belegen die Entwicklungsstörungen oder sogar eine Zurückentwicklung der Magno- und/oder Parvozellen im Menschen in Abhängigkeit einer Erkrankung wie Schizophrenie [Butler et al., 2007; 2001], Dyslexie [Galaburda and Livingstone, 1993; Livingstone et al., 1991], Albinismus [Guillery et al., 1975], Autismus [McCleery et al., 2007], Parkinson-Krankheit [Silva et al., 2005]. In Zukunft können Untersuchungen dieser Krankheiten von der Trennungsmethode profitieren.

Die visuelle Stimulation des Probanden bei der Untersuchung des frühen visuellen Pfades oder ggf. seiner Abnormalitäten, ist dabei dem Forscher überlassen. Nach Durchführung des jeweiligen Experiments, erfolgt die Stimulation nach der im Kapitel 3 beschriebenen Art und Weise. Somit sammelt ein Forscher Daten aus seinem Experiment und zugleich auch Daten für eine erfolgreiche Trennung in magno- und parvozelluläre Anteile des CGL. Nach einer Trennung in Magno- bzw. Parvovoxel, können diese auf

verschiedene Hypothesen aus dem ersten Teil des Experiments untersucht werden.

Zusammenfassend wurde in dieser Bachelorarbeit eine Methode vorgestellt, welche die Lokalisation sowie eine Trennung der magno- und parvozellulären Anteile im humanen Corpus Geniculatum Laterale noninvasiv ermöglicht. Mithilfe der Hochfeld-Kernspintomographie und einer BOLD-basierten Analyse, können sowohl menschliche frühe visuelle Pfade, als auch weitere klinisch relevante Hypothesen erfolgreich untersucht werden.

Literaturverzeichnis

- Andrews, T., Halpern, S. and Purves, D. (1997). Correlated size variations in human visual cortex, lateral geniculate nucleus, and optic tract. *Journal of Neuroscience* 17, 2859.
- Butler, P., Martinez, A., Foxe, J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G., Mahoney, J., Shpaner, M., Jalbrzikowski, M. and Javitt, D. (2007). Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 130, 417.
- Butler, P., Schechter, I., Zemon, V., Schwartz, S., Greenstein, V., Gordon, J., Schroeder, C. and Javitt, D. (2001). Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158, 1126.
- Bösel, R. (2006). *Das Gehirn: ein Lehrbuch der funktionellen Anatomie für die Psychologie*. W. Kohlhammer Verlag.
- Felleman, D. and Van Essen, D. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex* 1, 1.
- Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C. and Frackowiak, R. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping* 2, 189–210.
- Galaburda, A. and Livingstone, M. (1993). Evidence for a Magnocellular Defect in Developmental Dyslexia a. *Annals of the New York Academy of Sciences* 682, 70–82.
- Goehde, S., Ladd, M., Papavero, L. and Koeber, P. (2009). Magnetresonanztomographie. *Medizintechnik* 7, 1029–1070.

- Guillery, R., Okoro, A. and Witkop Jr, C. (1975). Abnormal visual pathways in the brain of a human albino. *Brain research* 96, 373.
- Haynes, J., Deichmann, R. and Rees, G. (2005). Eye-specific effects of binocular rivalry in the human lateral geniculate nucleus. *Nature* 438, 496–499.
- Heeger, D., Huk, A., Geisler, W. and Albrecht, D. (2000). Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity? *nature neuroscience* 3, 631–632.
- Hickey, T. and Guillery, R. (1979). Variability of laminar patterns in the human lateral geniculate nucleus. *The Journal of Comparative Neurology* 183, 221–246.
- Kaplan, E. and Shapley, R. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83, 2755.
- Klistorner, A., Crewther, D. and Crewther, S. (1997). Separate magnocellular and parvocellular contributions from temporal analysis of the multifocal VEP. *Vision research* 37, 2161–2169.
- Livingstone, M., Rosen, G., Drislane, F. and Galaburda, A. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* 88, 7943.
- Luco, C., Hoppe, A., Schweitzer, M., Vicuna, X. and Fantin, A. (1992). Visual field defects in vascular lesions of the lateral geniculate body. *British Medical Journal* 55, 12.
- McCleery, J., Allman, E., Carver, L. and Dobkins, K. (2007). Abnormal magnocellular pathway visual processing in infants at risk for autism. *Biological Psychiatry* 62, 1007–1014.
- Merigan, W., Katz, L. and Maunsell, J. (1991). The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys. *Journal of Neuroscience* 11, 994.

- O'Connor, D., Fukui, M., Pinsk, M. and Kastner, S. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nature Neuroscience* 5, 1203–1209.
- Ogawa, S., Tank, D., Menon, R., Ellermann, J., Kim, S., Merkle, H. and Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, 5951.
- Page, W., King, W., Merigan, W. and Maunsell, J. (1994). Magnocellular or parvocellular lesions in the lateral geniculate nucleus of monkeys cause minor deficits of smooth pursuit eye movements. *Vision research* 34, 223–239.
- Peirce, J. (2007). The potential importance of saturating and supersaturating contrast response functions in visual cortex. *Journal of vision* 7, 1–10.
- Pritzel, M., Brand, M. and Markowitsch, H. (2009). *Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Springer.
- Putnam, T. (1926). STUDIES ON THE CENTRAL VISUAL SYSTEM: IV. THE DETAILS OF THE ORGANIZATION OF THE GENICULOSTRIATE SYSTEM IN MAN. *Archives of Neurology & Psychiatry* 16, 683.
- Rees, G., Friston, K. and Koch, C. (2000). A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *nature neuroscience* 3, 716–723.
- Schneider, K. and Kastner, S. (2009). Effects of sustained spatial attention in the human lateral geniculate nucleus and superior colliculus. *Journal of Neuroscience* 29, 1784.
- Schneider, K., Richter, M. and Kastner, S. (2004). Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus:

- a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 24, 8975.
- Sciar, G., Maunsell, J. and Lennie, P. (1990). Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. *Vision Research* 30, 1–10.
- Sherman et al., S.M. und Guillery, R. (2001). *Exploring the thalamus*. Academic Pr.
- Silva, M., Faria, P., Regateiro, F., Forjaz, V., Januario, C., Freire, A. and Castelo-Branco, M. (2005). Independent patterns of damage within magnocellular, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain* 128, 2260.
- Sylvester, R., Haynes, J. and Rees, G. (2005). Saccades differentially modulate human LGN and V1 responses in the presence and absence of visual stimulation. *Current Biology* 15, 37–41.
- Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C., Despres, D. and Frank, J. (1991). Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magnetic Resonance in Medicine* 22, 159–166.
- Wunderlich, K., Schneider, K. and Kastner, S. (2005). Neural correlates of binocular rivalry in the human lateral geniculate nucleus. *Nature Neuroscience* 8, 1595–1602.
- Xu, F., Liu, N., Kida, I., Rothman, D., Hyder, F. and Shepherd, G. (2003). Odor maps of aldehydes and esters revealed by functional MRI in the glomerular layer of the mouse olfactory bulb. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 11029.
- Zvorykin, V. (1980). New data on individual quantitative features of the human lateral geniculate body. *Arkhiv anatomii, gistologii i émbriologii* 78, 24.