

Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsf. Direktor: Professor Dr. med. Krieg
Abteilung für Neuroradiologie,
Direktor: Professor Dr. med. Siegfried Bien

Volumetrische Analyse corticaler Areale **bei Blinden und Sehenden im MRT**

Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt

von

Lars Ingo Fleischer
aus Essen,

Marburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität

Marburg am 19.02.2004

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. S. Bien

Correferent: Prof. Dr. med. D. Hellwig

Inhaltsverzeichnis

I Zusammenfassung	1
II Einleitung	3
2.1 Gehirnentwicklung bei Primaten	4
2.1.1 Synaptogenese	4
2.2 Gehirnentwicklung bei Menschen	6
2.2.1 Synaptogenese	6
2.2.2 Myelinisierung	9
2.2.3 Reifung postnatal	11
2.3 Funktionelle Untersuchungen	15
2.4 Gehirnentwicklung abnormal bei Primaten	18
2.4.1 Synaptogenese	18
2.4.2 Myelinisierung & Reifung postnatal	20
2.5 Gehirnentwicklung abnormal bei Menschen	21
2.5.1 Synaptogenese & Myelinisierung & Reifung postnatal	21
2.6 Retinopathia of prematurity	29
2.6.1 Geschichte	29
2.6.2 Normale Vaskularisation	30
2.6.3 Pathogenese	30
2.6.4 Klassifikation	32
III Methodik	33
3.1 Versuchspersonen	33
3.2 MRT-Sequenzen	35
3.3 Auswertemethode	35
3.4 Brainvoyager 4.x	36
3.4.1 Rekonstruktion und Erstellen eines 3D.vmr Datensatzes	36
3.4.2 Segmentierung	39
3.4.3 Oberflächenrekonstruktion (Mesh-Surface)	42

3.4.4 Inflating & Unfolding	44
3.4.5 Distorsion correction	46
3.4.6 SULCUS Identification	47
3.4.7 Volume Measurement	49
3.5 Datenauswertung	51
3.5.1 MR-FFM Gruppe	51
3.5.2 MR Gruppe	51
IV Ergebnisse	52
4.1 MR-FFM Gruppe	52
4.2 MR Gruppe	55
V Diskussion	62
5.1 Allgemeindiskussion	62
5.2 Fehlerquellen	62
5.3 Diskussion	63
VI Literaturverzeichnis	72

I Zusammenfassung

Angesichts der hohen Evidenz für die Plastizität des Gehirns stellt sich die Frage, ob das Gehirn bei sensorischer Deprivation, die mit dem deafferentierten Sinnessystem assoziierten Gehirnareale, nutzt und welche Auswirkungen die Deprivation auf die Morphologie des Kortex hat. Einerseits konnte in zahlreichen tierexperimentellen Studien gezeigt werden, daß die Makrostruktur des Kortex normal erscheint. Aber die Schichtdicke der grauen Substanz und die Arealgröße, der primär mit der deprivierten Modalität verbundenen Hirnstruktur, vermindert sind. Andererseits fanden sich Hinweise, daß deprivierte Areale durch Reize in den intakten Sinnesmodalitäten aktiviert werden, was als neuronales Korrelat kompensatorischer Leistung diskutiert wird.

In der vorliegenden Studie wurden bei zehn geburtsblinden und bei zehn sehenden erwachsenen Menschen hochauflösende MRTs des Gehirns angefertigt und das Volumen der grauen Substanz in den einzelnen anatomischen kortikalen Lappen sowie das Volumen der Seitenventrikel bestimmt. Die Gruppen waren nach Alter, Geschlecht, Gewicht und Händigkeit parallelisiert.

Für die Volumenmessung wurde mit dem Programm BRAINVOYAGER eine 3D Rekonstruktion des Gehirns erstellt und das Volumen der grauen Substanz errechnet. Um eine Reliabilitätsschätzung des Meßverfahrens zu erhalten, wurde zusätzlich ein Teil der Probanden in einem zweiten MRT Scanner untersucht. Darüber hinaus wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Gehirnvolumen und Geschlecht, Alter, Körpergröße und Body mass index (BMI) und Geburtsalter besteht.

Es zeigte sich, daß die graue Substanz bei den Geburtsblinden im gesamten Kortex signifikant reduziert war. Die Volumina der Seitenventrikel waren bei der geburtsblinden Gruppe tendenziell größer. Es fanden sich keine Korrelationen zwischen Alter, Körpergröße, Geschlecht, BMI mit dem Volumen der kortikalen grauen Substanz. Für den Geburtszeitpunkt / Geburtsalter zeigten sich in der Analyse signifikante Volumenreduktionen in corticalen

Arealen bei den frühgeborenen Geburtsblinden im Vergleich mit den termingeborenen Geburtsblinden und der Gruppe der Sehenden.

Insofern scheint das Geburtsalter eine wichtige Rolle in der Gehirnreifung zu spielen.

Aufgrund von tierexperimentellen Studien hätte man erwarten können, daß der occipitale Kortex, als primärer Sitz des visuellen Systems, bei Geburtsblinden im Vergleich zu Sehenden dünner ist. Interessanterweise fand sich eine generelle pankortikale Volumenreduktion. Es werden verschiedene Faktoren, wie das Geburtsalter und die sensorische Deprivation, als Ursache diskutiert und abschließend wird die Bedeutung der Befunde für die Plastizitätsforschung erörtert.

II Einleitung

Das Gehirn ist ein hoch komplexes Organ, daß eingebettet in Liquor, durch einen knöchernen Schädel gut geschützt wird. Aber gerade dieser Schädel hat bisher einen genaueren Einblick in die Funktionsweise dieses Organs erschwert. Seit der Verfügbarkeit sogenannter bildgebender Verfahren wie Computertomographie (CT), funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ergeben sich immer genauere Erkenntnisse über seinen Aufbau und Funktionsweise. Trotzdem steht die Wissenschaft noch vor ungelösten Fragen, die die strukturellen und funktionellen Modalitäten des Gehirns betreffen. In den letzten Jahren ist die Veränderlichkeit des strukturellen und funktionellen Aufbaus des zentralen Nervensystems (ZNS) in den Mittelpunkt neurowissenschaftlicher Forschung gerückt. Dabei wurde ein Hauptaugenmerk auf den Sehsinn gerichtet. Der Sehsinn ist beim Menschen einer der Hauptsinne für Orientierung und Informationsgewinnung aus unserer Umwelt. Wir werden tagtäglich von Unmengen visueller Reize überflutet, die unser visuelles System aufnehmen und filtern muß. Aus diesem Grunde sind Fragen nach den Folgen des Ausfalls des Sehsinnes von Geburt an Gegenstand intensiver Forschung. Ursprünglich visuelle Areale könnten möglicherweise neue Aufgaben übernehmen oder von anderen Sinnesmodalitäten kompensatorisch genutzt werden. Ein Muskel, der nicht benutzt wird, atrophiert. Dieses Prinzip könnte auch für das Gehirn gelten. Um auf solche Fragen Antworten zu finden, ist es von grundlegender Bedeutung den strukturellen und funktionellen Aufbau des Gehirns und seine Entwicklung zu verstehen. In den folgenden Abschnitten wird ein Überblick über bisherige Erkenntnisse zur Gehirnentwicklung beim Tier und Menschen gegeben.

2.1 Gehirnentwicklung bei Primaten

2.1.1 Synaptogenese

Das Gehirn besteht aus Millionen von Nervenzellen, die durch gezielte Vernetzung untereinander und mit der Peripherie u. a. die Körperfunktionen steuern. Die Kommunikation erfolgt dabei über Synapsen, Schnittstellen zwischen Nervenzellen. Die Bildung dieser Schnittstellen, die Synaptogenese, ist ein dynamischer Prozeß der sich veränderten Bedingungen anpassen kann.

Bourgeois und Rakic haben verschiedene Untersuchungen zur Synaptogenese an Rhesusaffen vorgenommen. Rhesusaffen werden nach rund 165 Tagen Embryonalentwicklung geboren und befinden sich zwischen dem dritten und fünften Lebensjahr in der Pubertät. In einer Studie von 1993 haben die beiden Autoren die Entwicklung der Synapsendichte zu unterschiedlichen Alterszeitpunkten untersucht. Das Alter der untersuchten Affen reichte vom 50. Tag der Embryonalentwicklung (E50) bis zum 20 Jahre alten Affen. In dem untersuchten Kollektiv waren 24 von 33 Affen unter vier Jahre alt.

Es wurden histologische Schnitte aus dem Sulcus calcarinus, dem primären visuellen Kortex, der rechten Hemisphäre erstellt und die Synapsendichte pro Volumen Neuropil und deren Dichte pro Fläche in den einzelnen Schichten des Kortex bestimmt. Dabei zeigte sich, daß alle Neurone des primären visuellen Kortex schon um den 100. Tag der Embryonalentwicklung (E100) angelegt waren.

Bei der Betrachtung der Schichtdicke über die Zeit konnte eine Zunahme bis zum zweiten Lebensmonat festgestellt werden. Danach kommt es bis zum Beginn der Pubertät zu einer Dickenabnahme. Während dieser Periode und beim erwachsenen Affen kann man einen leichten Dickenzuwachs nachweisen. Die Autoren konnten für die Synaptogenese definierte Zeitfenster für spezifische Entwicklungsstufen aufstellen. Die sehr frühe Phase mit ersten synaptischen Kontakten kann in Schicht (Layer) I des primären visuellen Kortex in der E50 Probe nachgewiesen werden, corticale Synapsen treten um E65 bis

E89 erstmals in Schicht VI auf. In der späten Embryonalentwicklung ab E144 setzt dann eine schnelle exponentiell verlaufende Synaptogenese ein, die bis zum fünften Lebensmonat dauert. Dabei kommt es zu einer gleichförmigen Vermehrung der Kontakte in allen Schichten. Daran schließt sich eine Plateauphase auf hohem Niveau an, welche zwischen dem fünften Lebensmonat und dem Beginn der Pubertät - um das dritte Lebensjahr herum - liegt. In der Pubertät dagegen nimmt die Synapsendichte deutlich ab. Im Erwachsenenalter stellt sich ein relativ stabiles Gleichgewicht ein. Diese Ergebnisse zeigen, daß die pränatale Phase der schnellen Synaptogenese unabhängig von äußeren Einflüssen einsetzt, damit eher intrinsisch gesteuert wird. Dagegen steht die postnatale Phase schon unter äußeren Einflüssen, sie wird somit auch extrinsisch beeinflusst. Diese postnatale Zeitspanne der ersten Lebensmonate wird auch als sensitive Periode bezeichnet, da in Tierexperimenten eine anatomische und funktionelle Erholung bei monocularer Deprivation gezeigt werden konnte (Lund, Holbach 1991). Daran schließt sich eine stabile Phase mit einer relativen hohen Synapsendichte an. Diese sogenannte Plateauphase ist laut Autoren am ehesten als Phase der Reorganisation der intrakorticalen Vernetzung zu sehen, da sie zeitlich mit der Ausreifung der wichtigen visuellen Funktionen – zum Beispiel räumliches Sehen - zusammenfällt. In der Pubertät kommt es zu einem deutlichen Verlust von Synapsen. In welchem Rahmen die Geschlechtsentwicklung und damit die veränderten Sexualhormonspiegel mitverantwortlich sind, ist Gegenstand intensiver Forschung. Trotz des Verlustes an Synapsen in dieser Zeit bleibt das corticale Volumen unverändert, da der Prozentsatz der Synapsen am corticalen Volumen sehr klein ist. Weiterhin haben sich Bourgeois und Rakic auch noch die Art der Synapsenkontakte angeschaut und festgestellt, daß es postnatal zu einer Veränderung der Zusammensetzung kommt. Intrauterin finden sich mehr synaptische Kontakte auf „dendritic shafts“ als auf „dendritic spines“. Dieses Verhältnis kehrt sich drei Wochen vor der Geburt um, wenn die Produktion der dendritic spines ansteigt. Postnatal dauert dieser Wachstumsschub bis zum Ende des zweiten Monats (Bourgeois, Rakic 1993). Wozu diese Umkehr dient, ist noch unklar.

2.2 Gehirnentwicklung beim Menschen

2.2.1 Synaptogenese

Huttenlocher und Mitarbeiter haben zahlreiche Studien zur Synaptogenese des menschlichen Kortex durchgeführt. In einer Studie zusammen mit de Courten (1987) untersuchten sie die Synapsendichte des visuellen Kortex zu unterschiedlichen Zeitpunkten, die zwischen 28. Gestationswoche und 71 Jahren lagen. Sie entnahmen Proben aus dem oberen Rand des striatalen Kortex - primärer visueller Kortex - und zählten die Synapsen pro $100 \mu\text{m}^2$, die zwischen Pia mater und weißer Substanz lagen. Des weiteren unterschieden sie, sofern dies möglich war, die Synapsendichte in den einzelnen Schichten I-VI. Beginnend mit Neugeborenen bis zu einem Alter von zweieinhalb Monaten findet sich ein geringer Anstieg der Synapsen. Erst in den darauf folgenden Monaten kommt es zu einem sprunghaften Anstieg der Synapsen, der sein Maximum im visuellen Kortex im Alter von acht Monaten erreicht. In der Zeit zwischen dem ersten und elften Lebensjahr geht die Synapsendichte auf ca. 60 Prozent des Maximalwertes, bezogen auf den achten Lebensmonat, zurück. Dies bezeichneten Huttenlocher und de Courten als Erwachseneniveau, weil sich in einer Probe eines 26jährigen identische Werte im Vergleich zu der eines Elfjährigen fanden. Der Verlust an Synapsen beim Erwachsenen zwischen dem 26. und dem 71. Lebensjahr beträgt rund 22 Prozent im Vergleich vom jungen zum alten Erwachsenen (Huttenlocher & de Courten 1987). In den einzelnen Schichten ergeben sich ebenfalls Unterschiede, zu welchem Zeitpunkt das Maximum erreicht wird. In den oberen Schichten I - IVb wird es um den vierten Lebensmonat erreicht, Schicht IVc folgt um den achten Monat, Schicht V um den elften und letztlich Schicht VI um den 19. Lebensmonat. Das Erreichen des Erwachsenenlevels geschieht um das elfte Lebensjahr, wobei Schicht I, IVc und VI dies erst etwas später erreichen. Bei der Volumenbestimmung des primären visuellen Kortex (Area17) wurde das Volumen in Relation zum Gewicht des Gehirns gesetzt. Dabei findet sich ein Volumenmaximum um den vierten Lebensmonat, zu einem Zeitpunkt, zu dem das Gesamtvolumen des Gehirns in

Relation zum Erwachsenen immer noch deutlich kleiner ist. Huttenlocher und Mitarbeiter zeigten, daß die Synaptogenese in Area 17 zwischen dem dritten Trimenon der Schwangerschaft und dem ersten Lebensjahr stattfindet, mit dem Höhepunkt um den achten Lebensmonat. Allerdings kommt es erst postnatal ab dem zweiten Lebensmonat zu einem dramatischen Anstieg der Synapsendichte. Im Laufe der Kindheit bis zum Beginn der Pubertät findet ein Abbau der Synapsen statt, der im Alter von ungefähr 11 Jahren das Niveau eines jungen Erwachsenen erreicht (Huttenlocher, de Courten, Garey, van der Loos 1982; Huttenlocher, de Courten 1987).

In einer Studie von Huttenlocher und Dabholkar (1997) über den zeitlichen Ablauf der Synaptogenese in verschiedenen Kortexarealen untersuchten sie Proben aus dem primären auditorischen Kortex (Heschl Gyrus) und dem Gyrus frontalis medialis aus dem präfrontalen Kortex des Menschen im Alter zwischen 27. Gestationswoche und 59. Lebensjahr. Die Synapsendichte im auditorischen Kortex ist schon drei Monate postnatal maximal, während im präfrontalen Kortex diese erst im Alter von dreieinhalb Jahren das Maximum erreicht. Um den dritten Lebensmonat ist dort die Dichte gerade mal bei 50 Prozent des Maximums. Die schnelle Synapseneliminierung ist im auditorischen Kortex bis zum zwölften Lebensjahr abgeschlossen, wohingegen sich für den präfrontalen Kortex diese noch bis zur Mitte der Pubertät hinzieht. Die Werte der Synapsendichte für das Maximum sind für auditorischen, visuellen und präfrontalen Kortex ähnlich. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, daß die Synaptogenese für primäre corticale Areale früher stattfindet als für corticale Assoziationsareale, zu denen u. a. der präfrontale Kortex zählt. Die Synaptogenese läuft somit beim Menschen nicht synchron sondern heterochron ab.

Im Vergleich Mensch mit Rhesusaffen zeigt sich ein ähnliches Profil mit einem perinatalen Schub, kurzer Ruhephase, gefolgt von einem schnellen Abbau und Stabilisierung auf Erwachsenenenniveau. Allerdings ergaben Untersuchungen von Lidow, Goldman-Rakic und Rakic (1991) an Rhesusaffen einen synchronen Ablauf der Synaptogenese corticaler Areale. Ein weiterer Unterschied ist die Dauer der Synaptogenese. Beim Rhesusaffen beginnt sie in den letzten beiden

Schwangerschaftsmonaten und endet in den ersten zwei postnatalen Monaten, zusammen rund vier Monate. Wohingegen es für den humanen präfrontalen Kortex vom sechsten Schwangerschaftsmonat bis zum 15. Lebensmonat dauert, rund 20 Monate, für den primären visuellen und auditorischen Kortex gelten kürzere Zeitspannen, da diese schon um den achten respektive dritten Monat endet, was immerhin noch ungefähr doppelt so lange wie beim Affen ist (Huttenlocher 1997).

Die heterochrone Entwicklung corticaler Areale beim Menschen wird auch durch eine funktionelle Untersuchung von Chugani und Phelps mittels Positronenemissionstomographie (PET) gestützt (1986). In deren Studie wurde der Glukosemetabolismus in Ruhe von Gehirnarealen zu verschiedenen Zeitpunkten der menschlichen Entwicklung aufgezeichnet. Dabei zeigte sich, daß einzelne Entwicklungsstufen mit definierten Aktivierungen corticaler Areale einhergehen. Das Neugeborenengehirn zeigt eine generelle niedrige Aktivierung. Ab dem dritten Lebensmonat zeigen sich erhöhte Aktivierungsmuster occipital und parietal. Dort liegen der visuelle und auditorische Kortex. Vergleichbare Aktivierungsmuster zeigen sich im präfrontalen Kortex erst ab dem achten Lebensmonat. Der Frontalkortex ist die Region, die am spätesten Glukosemetabolisierungsraten zeigt wie die restlichen Areale. Der cerebrale Glukosemetabolismus ist nach allgemeiner Auffassung eng mit der Synapsenaktivität verbunden. Insofern ergänzen sich die Studien von Huttenlocher und Chugani in bezug auf die zeitlichen Abläufe der Synaptogenese im menschlichen Kortex, nachgewiesen mit unterschiedlichen Meßmethoden.

Diese Ergebnisse passen zu dem allgemeinen Modell der Synaptogenese, das besagt, daß die Synapsenbildung durch den Kontakt zweier Neuriten oder durch die Ausschüttung von Neurotransmittern getriggert wird. Es besteht somit eine Abhängigkeit vom Wachstum der Axone und Neuriten, deren Kontakt auch wieder die Synapsenbildung anregt. Die Dauer dieser Verbindung ist allerdings von verschiedenen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel der Aktivität. Synapsen, welche nicht in ein neuronales Netzwerk integriert sind, werden in der Regel abgebaut.

Nach diesem Modell würde eine Region, wie der präfrontale Kortex, die Synaptogenese später durchlaufen als der primäre visuelle Kortex, weil das Wachstum der Nervenzellen in den höheren corticalen Arealen später einsetzt als in den primären Arealen (Huttenlocher, Dabholkar 1997).

2.2.2 Myelinisierung

Unter Myelinisierung des ZNS versteht man die Entwicklung einer dünnen Umhüllung der Axone, welche von den Oligodendrocyten im ZNS gebildet wird. Man kann es sich in etwa so vorstellen wie die Isolierung von einem Elektrokabel. Myelin bildet eine Doppelmembran mit sehr wenig bis gar keinem Zytoplasma aus. Die Außenmembran besteht zum Großteil aus Cholesterin und Glykolipiden, in der Innenmembran dominieren die Phospholipide.

Die Myelinisierung des ZNS ist ein komplexer Prozeß der chronologisch und topographisch geordnet verläuft. Man unterscheidet zwei sich überlappende Prozesse. Erstens teilen und wachsen die Oligodendrocyten entlang der Axone, zweitens beginnt die eigentliche Ausbildung der Myelinscheide. Mittels Histochemie und moderner Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie (MRT) hat man die Myelinisierung genauer untersuchen können (Kinney, Karthigasan, Borenshteyn, Flax, Kirschner 1994; Nakagawa, Iwasaki, Kichkawa et al 1998; Poduslo, Jang 1984; Staudt, Schropp, Staudt, Obletter, Bise, Breit 1993; Tareda, Nomura, Sakuma, Tagami, Okuda, Nakagawa 1997; van der Knaap, Valk 1990).

Histochemisch beginnt die Myelinisierung ab der 12. bis 14. Schwangerschaftswoche im Rückenmark und zieht sich bis in die dritte und vierte Lebensdekade in den intrakorticalen Fasern des ZNS. Die größten und wichtigsten Veränderungen finden aber in der Zeit zwischen der 20. Schwangerschaftswoche und dem zweiten Lebensjahr statt. Dies kann man auch daran bemessen, daß sich in dieser Zeit das Gehirngewicht nahezu verdreifacht. Nach dem zweiten Lebensjahr kommt es zu einer merklichen

Verlangsamung der Myelinisierung (Yakovlev P, Lecours A 1967).

Kinney stellte für die Myelinisierung fünf Regeln auf:

1. proximale Nervenbündel myelinisieren früher und schneller als distale
2. sensorische Nervenstränge sind früher dran als motorische
3. Projektionsfasern myelinisieren früher als Assoziationsfasern
4. zentrale telencephalische Areale sind früher dran als die Pole
5. der Occipitalpol myelinisiert vor den frontotemporalen Polen

Die proximalen Komponenten von Faserbündeln myelinisieren nicht nur früher, sondern auch schneller als deren distale Anteile wie das Beispiel des visuellen Systems verdeutlicht. Dort myelinisiert der Tractus opticus schneller als die Sehstrahlung, die ist wiederum schneller als die subkorticalen Assoziationsfasern des visuellen Kortex und so weiter. Außerdem verläuft die Myelinisierung der Axone in Richtung der Signalübertragung. In einem System von Faserbündeln bedeutet dies, daß die Myelinisierung von proximal nach distal verläuft. Dies gilt auch für die übergeordneten Strukturen. Hier schreitet die Myelinisierung auch von zentralen Regionen hin zu den Polen und dort gilt wiederum Occipitalpol vor Frontalpol vor Temporalpol. Faserbündel, die sensorische Informationen zum Thalamus und Neokortex führen, beginnen früher mit der Myelinisierung als Faserbündel die efferent Informationen weitergeben, die letztgenannten sind wiederum früher myelinisiert als Assoziationsfasern. Die afferenten Faserbündel für vestibuläre und akustische Informationen myelinisieren noch vor der Geburt, die Sehstrahlung und die prä- und postthalamischen Projektionsfasern während des ersten Lebensjahres. Diese sensorischen Bündel gehen zeitlich der Myelinisierung des pyramidalen Systems (Kontrolle von Bewegungsabläufen) voraus und haben im allgemeinen auch eine schnellere Myelinisierung (Kinney et al 1994). Im MRT läßt sich die Myelinisierung anhand von Intensitätsunterschieden im zeitlichen Verlauf studieren. Dabei nutzt man aus, daß unmyelinisierte Fasern von freier Flüssigkeit (Wasser) umgeben sind und im Rahmen der Myelinisierung dieses verdrängt wird und sich somit der Signalcharakter ändert. Bei T1 gewichteten

Aufnahmen ist Flüssigkeit im Vergleich zu grauer Substanz hypointens (schwarz). Durch Myelinisierung der Faserbündel findet eine Veränderung statt, die Bündel werden hyperintens im Vergleich zur grauen Substanz. Die Signalintensität nimmt zu. Bei T2 gewichteten Aufnahmen ist Flüssigkeit hyperintens (sehr hell). Dort findet ein Umschlag der Signalintensität nach hypointens statt. Bei Neugeborenen unter einem Monat findet man hohe T1 Signalintensitäten im Sehnerven, Tractus opticus und in der Sehstrahlung. Ab dem dritten Lebensmonat findet man ähnliche Signalintensitäten in der weißen Substanz, die den Sulcus calcarinus, den Ort der primären Sehrinde, umgibt. In T2 gewichteten Aufnahmen zeigen sich die gleichen Areale mit einer verminderten Signalintensität. Dies ist ein Beispiel dafür, wie man den Verlauf der Myelinisierung anhand von nicht invasiven Methoden beobachten und dokumentieren kann. Allerdings stimmen nicht immer T1 und T2 gewichtete Aufnahmen zeitlich überein, dies liegt an der Meßmethode. T1 Aufnahmen sind dafür geeignet den Beginn der Myelinisierung zu bestimmen, wohingegen T2 gewichtete Aufnahmen besser geeignet sind, um die Veränderung im Laufe der Myelinisierung selbst zu beobachten (Barkovich 2000, van der Knaap, Valk 1990). Das T1 gewichtete MRI des Gehirns eines Menschen im Alter von ungefähr acht Monaten ist in den wesentlichen Strukturen nicht mehr von dem eines Erwachsenen zu unterscheiden.

2.2.3 Reifung postnatal

Die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren in der Medizin ermöglicht es heute die Gehirnentwicklung am Lebenden zu studieren. Einerseits kann man mit hochauflösenden Magnetresonanztomographien (MRT) morphologische Untersuchungen vornehmen (Caviness, Makris, Lange, Herbert, Kennedy 2000), andererseits wird es mittlerweile auch für funktionelle Untersuchungen angewendet, die sogenannte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Andere funktionelle Untersuchungsmethoden sind das Elektroencephalogram (EEG), die Positronenemissionstomographie (PET) und die transkraniale

Magnetstimulation (TMS).

Morphologische Untersuchungen mit dem MRT wurden zu unterschiedlichen Entwicklungszeitpunkten des Gehirns unter anderem durch Matsuzawa und Mitarbeitern (2001) vorgenommen. Sie untersuchten gesunde Kleinkinder im Alter von einem Monat bis zu zwei Jahren und Kinder zwischen zwei und zehn Jahren. 54 Prozent der untersuchten Kinder waren unter zwei Jahre alt (Matsuzawa, Matsui, Konishi, Noguchi, Gur, Bilker, Miyawaki 2001). Die hochauflösenden 3D MRTs wurden halbautomatisch in graue, weiße Substanz und Liquor segmentiert, wobei nur die supratentoriell gelegenen Areale berücksichtigt wurden. Des Weiteren wurde der Temporallappen ausgemessen, dabei wurden die Mittelhirnstrukturen weggelassen und nur Amygdala und Hippocampus mit einbezogen. Die hintere Grenze des Frontallappens wurde oberhalb der Schichten, in denen nicht mehr die lateralen Ventrikel sichtbar waren, bis zu einer virtuellen Linie, die den medialsten und lateralsten Punkt des Sulcus centralis verband, gezogen. Einerseits wurde das gesamte Volumen des Gehirns, des Frontal- und Temporallappens bestimmt, andererseits nach grauer und weißer Substanz (GM, WM) getrennt. In den ersten beiden Lebensjahren kommt es in allen untersuchten Regionen zu einer rasanten Volumenzunahme, gefolgt von einem allmählichen Zuwachs, der vor allem die weiße Substanz betrifft. Das Volumen der GM in den drei untersuchten Areale entspricht in einem Alter von zwei Jahren in etwa dem eines Erwachsenen. Im gesamten Gehirn und im Frontallappen liegen die Werte höher, was für die Hypothese des „adolescence pruning“ (Giedd 1996/1999) sprechen würde. Diese Hypothese besagt, daß es im Laufe der Pubertät zu einem vermehrten Verlust von Synapsen kommt (pruning), was als wichtig für die Entwicklung des heranreifenden Gehirns angesehen wird. Die Werte für die weiße Substanz liegen unter denen eines Erwachsenen. Nur im Temporallappen finden sich im Laufe der Kindheit gleiche Volumina wie beim Erwachsenen (Matsuzawa et al 2001).

Das Gehirnwachstum ist eine nicht lineare Funktion. Die Volumenzuwächse sind intrauterin am größten. Um die 20. Schwangerschaftswoche wiegt das Gehirn ca. 200g, zum Zeitpunkt der Geburt sind es schon 400g. Mit 18 Monaten

hat es sich noch mal verdoppelt, mit 3 Jahren liegt es dann bei rund 1100g oder ca. 80 Prozent des endgültigen Gewichts, welches zu Beginn der Pubertät erreicht wird (Caviness, Kennedy, Bates, Makris 1997). Die Ausbildung der Sulci und Gyri beginnt in der ersten Schwangerschaftshälfte. Die Sylvische Fissur ist am Ende des zweiten Trimenons sichtbar. Die sekundären Fissuren sind zum Zeitpunkt der Geburt schon sichtbar. Die endgültige Oberflächenstruktur des Gehirns ist nach dem zweiten Lebensjahr ausgebildet. Caviness und Mitarbeiter untersuchten 30 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen sieben und elf Jahren (Caviness, Kennedy, Richelme, Rademacher, Filipek 1996). In diesem Alter befindet sich der Volumenzuwachs im Endstadium. Die Zuwachsraten sind nicht mehr so groß dafür finden aber entscheidende Veränderungen in bezug auf Verhaltensanpassungen statt. Das Wachstum des menschlichen Gehirns ist in der Mitte der zweiten Lebensdekade abgeschlossen und hat volumetrisch seinen Höhepunkt erreicht (Caviness et al 1997).

In der Studie von Caviness (1996) an Schulkindern im Alter von 7-11 Jahren wurden 3D MRTs ausgewertet, die entweder mit einem Siemens 1,5 T Magnetom oder einem 1,5 T GE Signa Scanner aufgenommen worden waren. Die Daten wurden standardisiert, indem man die AC-PC Linie bestimmte, eine virtuelle Linie die median zwischen beiden Hemisphären durch die vordere (AC) und hintere (PC) Kommissur verläuft. Dadurch werden alle Gehirne gleich ausgerichtet, um unterschiedliche Lagepositionen des Kopfes im Scanner auszugleichen. Die so standardisierten Datensätze durchliefen einen Segmentierungsalgorithmus, der einen kontinuierlichen Umriß um die anatomischen Strukturen zog. Die Grenzziehung zwischen grauer und weißer Substanz wurde mittels Interpolation der Voxelintensitäten durchgeführt. Das Gehirn wurde in Hirnstamm, Kleinhirn und Großhirn unterteilt. Letzteres wurde nochmals in Neokortex, Hippocampus, zentrale graue Kerne, Caudatum, Putamen, Pallidum, Amygdala und zentrale weiße Substanz aufgeteilt. Bei den Schulkindern betrug das Durchschnittsvolumen des Gesamtgehirns rund 1312 cm³. Davon waren 700 cm³ oder 62 Prozent Neokortex. Der Anteil der grauen Substanz am Neokortex betrug rund 92

Prozent des Großhirns. Die Verteilung grauer zu weißer Substanz lag im Großhirn bei ungefähr 67:33. Die weiblichen Volumina lagen um 7 Prozent niedriger als die der männlichen Probanden, wobei dies signifikant für das Gesamtgehirn und das Großhirn war. Einen Volumenzuwachs in der Stichprobe konnte nicht nachgewiesen werden. Der Entwicklungszyklus des Gehirns hat zu diesem Zeitpunkt schon 95 Prozent des Volumenzuwachses geschafft. Für die restlichen fünf Prozent wird noch mal die gleiche Zeit wie für die ersten 95 gebraucht.

Das Volumen der grauen Substanz war in der Stichprobe vergleichbar mit dem eines Erwachsenen. Einige subkortikale Areale wie das Putamen und Caudatum lagen bei den männlichen Probanden sogar höher als beim Erwachsenen. Die weiße Substanz hatte dagegen zu diesem Zeitpunkt gerade mal 83 Prozent des Erwachsenenvolumens erreicht (Caviness, Kennedy, Richelme, Rademacher, Filipek 1996). Sie nimmt noch bis in die Mitte der zweiten Lebensdekade zu. Anhand dieser Untersuchung konnten unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten von grauer zu weißer Substanz nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Thompson und Mitarbeitern (2000). Nach dem elften Lebensjahr kommt es zu einer Abnahme des Volumens der grauen Substanz im Vorderhirn (forebrain) um bis zu 20 Prozent bis auf Erwachsenenniveau, wohingegen die weiße Substanz weiter zunimmt. Diese Vermehrung der weißen Substanz führen Caviness und Mitarbeiter vorwiegend auf Vergrößerung und Proliferation der Gliazellen und zunehmender Myelinisierung zurück.

Die beobachteten Geschlechtsunterschiede sind bisher erst unzureichend erklärbar. In diesem Zusammenhang weist Caviness auf die noch ungeklärten Einflüsse der Sexualhormone hin. Das komplexe Zusammenspiel von Geschlecht, Rezeptoren, Hormonen und deren Zirkadianik auf die Gehirnreifung konnte bisher noch nicht entschlüsselt werden (Caviness et al. 1996).

Filipek (1994) hat mit der gleichen Methode junge Erwachsene untersucht. Zu einem Zeitpunkt, indem das Gehirnvolumen auf seinem Höhepunkt ist und der Wachstumszyklus so gut wie abgeschlossen ist. Das Großhirn macht ungefähr

90 Prozent des Volumens des Gesamtgehirns aus. Die Relation von grauer zu weißer Substanz im Großhirn liegt bei ungefähr 60 zu 40. Von der grauen Substanz sind mehr als 90 Prozent im Neokortex, die übrigen Strukturen, die im Großhirn aus grauer Substanz bestehen, machen nur 1 Prozent aus. Das Gesamtvolumen des Gehirns beträgt bei erwachsenen Frauen ungefähr 93 Prozent der Männer, wobei dieser Unterschied durch den verhältnismäßig größeren Anteil von weißer Substanz im Großhirn und das voluminösere Kleinhirn bei Männern zustande kommt. Die Relation von 93 Prozent fand sich auch bei wichtigen Regionen und Strukturen im Großhirn. Ausgenommen davon sind Caudatum, welches bei Frauen im absoluten Volumen größer ist und des Hippocampus, welcher relativ zum Großhirn größer ist (Caviness et al. 1997). Neben den Volumina der weißen und grauen Substanz in verschiedenen Hirnregionen wurde auch das Volumen der Seitenventrikel gemessen. Dies war recht variabel und reichte von 7cm^3 bis 34cm^3 . Das entsprach einem Variabilitätskoeffizienten von 40 Prozent. Das war deutlich mehr als für die übrigen Strukturen, wo er zwischen 8 -14 Prozent lag. Der linke Seitenventrikel war signifikant größer als der rechte. Asymmetrien für Strukturen, die in beiden Hemisphären vorliegen, fanden sich nur noch für das rechte Großhirn und die rechte Amygdala. Regionale Unterschiede vor allem in bezug auf die Ausprägung von Gyri und Sulcus wurden in der Studie nicht berücksichtigt (Filipek, Richelme, Kennedy, Caviness 1994).

2.3 Funktionelle Untersuchungen

Funktionelle Vorgänge werden mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sichtbar gemacht, indem man zum Beispiel radioaktiv markierte Glukosemoleküle in den Glukosestoffwechsel des Gehirns einschleust. Die physiologische Grundlage dieser Methode ist die, daß das Gehirn fast ausschließlich Glukose verstoffwechselt. Aktivierte Neurone verbrauchen mehr Glukose als ihre ruhende Umgebung, so daß es zu einer Anreicherung von Glukose im aktivierten Areal kommt. Weiterhin geht man davon aus, daß der

Glukosemetabolismus mit der Synapsendichte korreliert.

Mit dieser Technik haben Chugani und Phelps (1986) bei Neugeborenen und Kleinkindern nachweisen können, daß man anhand des Glukosemetabolismus die Gehirnentwicklung nachvollziehen und beobachten kann (Chugani, Phelps 1986). Sie untersuchten den Ruhemetabolismus an neun wachen Kleinkindern, die zum Zeitpunkt der Untersuchung als neurologisch unauffällig eingestuft waren. Das Alter reichte von fünf Tagen bis eineinhalb Jahren. Bei vier Kleinkindern unter fünf Wochen fanden sich erhöhte Ruhemetabolismusraten im sensorimotorischen Kortex, Thalamus, Mittelhirn-Hirnstammbereich und im Kleinhirnwurm (Vermis) im Vergleich zum restlichen Gehirn. In den Basalganglien und restlichen Kortex ist der Glukoseumsatz sehr gering. Um den dritten Monat (zwei Probanden) findet sich ein Anstieg in weiteren Arealen des Kortex. Das Striatum zieht mit dem Thalamus gleich. Das Kleinhirn ist großflächiger aktiv. Im frontalen Kortex und in korticalen Assoziationskortexen finden sich dagegen weiterhin geringere Umsatzraten im Vergleich zum restlichen Kortex. Erst im Alter von siebeneinhalb Monaten bis eineinhalb Jahren fanden sich im frontalen Kortex und in korticalen Assoziationsarealen ein ähnlicher Glukosemetabolismus wie bei einem Erwachsenen. Um eine Aussage zur Gehirnreifung treffen zu können, setzten die Autoren den Glukosemetabolismus verschiedener Gehirnregionen in Relation zu dem des Thalamus. Dabei stellte sich heraus, daß der sensorimotorische Kortex, bestehend aus prä- und postzentralen Gyrus, und der transversale temporale Gyrus schon zum Zeitpunkt der Geburt recht aktiv sind, und diese Aktivität innerhalb der ersten drei bis vier Monaten stark zunimmt. Der primäre und der assoziative visuelle Kortex sind bei Geburt schwach aktiv, zeigen aber einen starken Aktivitätsanstieg im ersten Lebensjahr. Als Vergleich dazu untersuchten sie Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren, die perinatal eine starke Anoxie erlitten hatten und deshalb eine deutliche psychomotorische Retardierung aufwiesen. Zusätzlich zeigte das CT eine diffuse Gehirnatrophie. Für den Thalamus, sensorimotorischen Kortex, Mittelhirn-Hirnstammbereich und Kleinhirn zeigte sich ein ähnliches Metabolismmuster wie bei den gesunden Neugeborenen. Bei drei von diesen Kindern fand sich eine

verminderte Aktivierung in visuellen Arealen. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis fand sich klinisch eine kortikale Blindheit.

Die Aktivierungsmuster in den Neugeborenen stimmen mit dem zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden subkorticalen Funktionsniveau überein. Weiterhin beschrieben die Autoren, daß die Aktivierungsmuster mit den Entwicklungsschritten des Neugeborenengehirns mitgehen. Ein Beispiel dafür sind die unkoordinierten Extremitätenbewegungen, die im Alter von drei bis vier Monaten durch gezielte Bewegungsmuster abgelöst werden. Im gleichen Zeitraum ist auch eine Zunahme des Glukosemetabolismus in den Kleinhirnhemisphären und im Parietalkortex, ein wichtiges Zentrum für die visuo-sensorimotorische Integration, zu beobachten. Dies stützt die Hypothese von C. Kennedy, die besagt, daß zu jedem Entwicklungsstadium, die Strukturen eine ihrem Reifegrad entsprechende Metabolismusrate haben und mit dem - zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden - altersentsprechenden Verhalten übereinstimmt. „ *at any given developmental age, structures having metabolic rates equal to or exceeding their mature levels are those that dominate the behaviour at that age* „ (C. Kennedy in Chugani, Phelps 1986, p. 841).

Alle diese Daten beziehen sich auf die physiologisch normale Gehirnentwicklung des Menschen. Am Beispiel des visuellen Kortex zeigte sich, daß dieser postnatal in den ersten Lebensmonaten ausreift und seine physiologische Spezialisierung durchläuft. Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich verschiedene Fragestellungen. Einerseits stellt sich die Frage, welche Auswirkungen pränatale Störungen auf die Struktur und nachfolgend auf die Funktion derselben haben. Zweitens gilt es zu untersuchen, welche Folgen Störungen in der kritischen postnatalen Reifungsperiode haben.

Im folgenden Abschnitt werden Erkenntnisse aus Studien zur Gehirnentwicklung bei blinden Tieren und Menschen, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, vorgestellt.

2.4 Gehirnentwicklung abnormal bei Primaten

2.4.1 Synaptogenese

Berman und Mitarbeiter untersuchten die Auswirkungen einer postnatalen Enukleation bei Katzen auf die Verbindung zwischen visuellen Kortex und den wichtigsten afferenten Verbindungen vom Thalamus. Der Zeitpunkt der Enukleation lag am Tag 0 (B-Null), 15 (B15), 30 (B30) und 60 (B60) postnatal. Bei den Katzen von Tag 0 und 15 fand sich ein geschrumpfter Gyrus occipitalis lateralis sowie eine verminderte kortikale Schichtdicke mit kleineren Neuronen, ausgenommen Schicht I, welche um bis zu 75 Prozent dicker war. Eine Volumenminderung um die Hälfte im Nucleus geniculatus lateralis (LGN) fand sich in allen enukleierten Tieren. Bei B-Null Katzen war die Zellzahl in der supragranulären Schicht auf ein Drittel vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Infragranulär fand sich dagegen eine Verdopplung der Zellzahlen. B15 Katzen ähnelten den B-Null Katzen wohingegen B30 und B60 im Bereich der unteren Normgrenzen von den Kontrolltieren lagen. Es fand sich eine Zunahme der thalamokortikalen Bahnen aus den thalami-intralaminären Kernen. Diese Bahnen übermitteln unspezifische Reize im Gegensatz zu den Bahnen des LGN. Eine Folgerung dieser Ergebnisse ist, daß es aufgrund einer reduzierten geniculo-kortikalen Aktivität zu einem Ausbau des unspezifischen Systems kommt. Postnatal herrscht scheinbar ein Konkurrenzkampf zwischen spezifischen visuellen und unspezifischen Reizen. Damit könnte man auch erklären, warum bei Enukleation Neurone im visuellen Kortex auf auditive oder somatosensorische Reize reagieren. Das Zeitfenster hierfür liegt zwischen der Geburt und dem 15. bis 30. postnatalen Tag, da zum letzteren Zeitpunkt die Veränderungen nur noch minimal waren (Berman 1991).

Bourgeois und Rakic untersuchten die Auswirkung einer binocularen Enukleation an Rhesusaffenembryos, durchgeführt am 59. Embryonaltag (E59) und E67. Zu diesem Zeitpunkt bestehen noch keine Kontakte zwischen den Photorezeptoren und Ganglienzellen. Es existieren aber schon Neurone im

Nucleus geniculatus lateralis (LGN), die in Verbindung mit der sich entwickelnden korticalen Platte stehen. Die Neurone für die Schichten I-IV sind zu diesem Zeitpunkt in der korticalen Platte noch nicht gebildet. Die Tiere wurden nach 3 Monaten bzw. nach 3 Jahren getötet und mit einem altersentsprechenden Kontrolltier verglichen. Makroskopisch zeigte sich in den operierten Tieren eine grob veränderte Faltung des Occipitallappens. Ansonsten konnte der visuelle Kortex deutlich von der Umgebung abgegrenzt werden. Der visuelle Kortex der operierten Tiere hatte zwar eine kleinere Oberfläche und kleineres Volumen, aber die Schichtdicke und deren Aufbau waren normal. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Dehay und Mitarbeitern (Dehay, Horsburgh, Berland, Killackey, Kennedy 1989). Das Verhältnis der Synapsen zur Anzahl der Neurone zeigte ebenfalls keine große Abweichung zur Kontrolle. Allerdings fanden sie einen Unterschied in der Organisation der Synapsen bei dem älteren Tier, der bei dem jüngeren nicht zu finden war. Dabei handelt es sich um eine Umkehr der Verhältnisse von synaptischen Kontakten auf „dendritic spines and shafts“ Diese Umkehr tritt nur in Layer IV des primären visuellen Kortex (Area 17) auf (Zecevic, Rakic 1991). Das perinatale Verhältnis von 75 Prozent zu 25 Prozent von spines zu shafts kehrt sich im Laufe des ersten Lebensjahres um. Beim operierten Dreijährigen blieb diese zweite Umkehr aus. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, ist noch unklar.

Generell vermuten die Autoren, daß die grundlegenden zytologischen und biochemischen Entwicklungen des primären visuellen Kortex in einer wichtigen Entwicklungsphase unabhängig vom fehlendem Lichteinfluß der Retina ablaufen.

Welche Art von Aktivität im visuellen Kortex von den operierten Tieren möglich ist, ist unbekannt. Allerdings weiß man, daß dort sogenannte asymmetrische oder exzitatorische Synapsen existieren (Bourgeois JP, Rakic P 1996). Dies würde möglicherweise die erhöhte Restaktivität des visuellen Kortex bei Früherblindeten erklären, die Veraart und Mitarbeiter nachweisen konnten (Veraart, de Volder, Wanet-Defalque, Bol, Michel, Goffinet 1990).

2.4.2 Myelinisierung & Reifung postnatal

Rakic und Mitarbeiter haben 1991 Ergebnisse einer Untersuchung an Rhesusaffen veröffentlicht, denen sie intrauterin die Reti na entnommen hatten. Der Zeitpunkt lag bei dem einen Tier am 81. Embryonaltag (E81), beim zweiten am 90. Tag der Embryonalentwicklung (E90). Histologische Untersuchungen des Occipitalpoles und des Thalamus erfolgten einmal nach drei Monaten und drei Jahren und wurden mit einem entsprechend gleichaltrigen Kontrolltier verglichen. Das Ziel der Untersuchung bestand darin, den Einfluß von intrinsischen und extrinsischen Faktoren auf die Reifung des primären visuellen Kortex (Area17) zu bestimmen. Diese Region bot sich an, weil äußere Reize nur über Verbindungen vom Nucleus geniculatus lateralis (LGN) des Thalamus die Area 17 erreichen. Frühere Untersuchungen mit postnataler Deprivation zeigten, daßerstens der LGN weniger Neurone enthält und somit weniger Reize den Kortex erreichen. Zweitens fand sich eine verkleinerte Oberfläche der Area 17 in den Rhesusaffen, wobei der histologische Aufbau unverändert blieb (Rakic 1988). In der Studie von 1991 zeigte sich, daß die Neuronenanzahl im LGN im Tier, welches am 81. Tag operiert worden war, geringer war. Die makroskopische Oberflächenstruktur des Occipitallappens zeigte eine abnorme Gyrifikation in beiden Tieren. Der cytoarchitektonische Aufbau der Area 17 war im Normbereich bezogen auf die Schichtdicke und die Zellzahl. Das Gesamtvolumen und die Oberflächenausdehnung waren dagegen im E81 Tier um zehn Prozent geringer als beim Altersgenossen. Die Grenzen von Area 17 und Area 18 waren scharf und deutlich voneinander abgrenzbar. Allerdings fanden Rakic und seine Mitarbeiter zwischen diesen beiden Arealen ein neues Areal, welches sie Areal X nannten. Im E81 Tier fanden sich mehrere Areale X, die von normaler Area 17 umgeben war. Bei E90 Tier fand sich ein im Vergleich kleineres Areal X, welches am lateralen Operculum lag und ebenfalls von Area 17 umgeben war. Cytoarchitektonisch fanden sich eindeutige Unterschiede zu den beiden benachbarten Arealen. Zwischen Area 17 und 18 bestehen Unterschiede darin, daß erstere eine ausgeprägte Schicht IV hat, die

eine Einteilung in die Unterschichten A, B, C α und C β ermöglicht. Dagegen ist Schicht IV in Area 18 dünn und nicht mehrschichtig. Area X hat sowohl Elemente, die typisch sind für Area 17 als auch für Area 18. Insofern konnte keine Aussage getroffen werden, zu welchem Areal dieses Gebiet gezählt werden sollte. Zum Zeitpunkt der Operation waren die Neurone für Schicht IV, V und VI schon gebildet. Aber die Neurone für Schicht II/III waren noch nicht an ihrem Bestimmungsort angekommen und die Verbindung zwischen Thalamus und korticalen Arealen hatte noch nicht stattgefunden. In den Kontrolltieren konnte man erst nach E100 die Areale 17 und 18 voneinander unterscheiden.

Durch die Manipulation wurde nur die Größe nicht aber der Aufbau der Area 17 beeinflusst. Daraus folgern die Autoren, daß durch Veränderung der Relation von Zielneuronen und Afferenzen Platz im visuellen Kortex geschaffen wurde für ein neues Areal mit möglicherweise einzigartigen funktionellen Merkmalen. Die Entstehung dieses sogenannten Hybridkortex führen die Autoren auf ein verändertes Mengenverhältnis von Thalamusafferenzen und korticalen Neuronenpopulationen zurück. Die Schlussfolgerung lautet, daß eine zahlenmäßige Übereinstimmung zwischen Neuronenpopulationen eine Schlüsselrolle für die Gehirnreifung spielt.

Über die Funktion der Area X liegen keine Erkenntnisse vor. Allerdings unterstützen die Autoren die Hypothese, daß bei Menschen, die sehr früh ihre Retina verlieren, der Occipitalkortex nichtvisuelle Funktionen übernehmen könnte (Rakic, Suner, Williams 1991).

2.5 Gehirnentwicklung abnormal bei Menschen

2.5.1 Synaptogenese & Myelinisierung & Reifung postnatal

Erkenntnisse zur Synaptogenese und Myelinisierung beim Menschen werden aus Tiermodellen abgeleitet, da diese Vorgänge bisher am lebenden Organismus nur invasiv nachzuvollziehen waren. Dank der technischen

Weiterentwicklung bildgebender Verfahren (Caviness, Makris, Lange, Herbert, Kennedy 2000) werden aber immer mehr Informationen über die Morphologie und Funktion des Gehirns von sensorisch deprivierten Menschen erhoben. Rein morphologische Untersuchungen mit dem MRT bei Geburtsblinden sind allerdings rar.

Breitenseher hat die MRTs von zwölf Geburtsblinden im Alter zwischen 19 und 47 Jahren, mit einer Schichtdicke von drei Millimetern, auf Veränderungen des visuellen Systems untersucht. Dabei richtete er sein Hauptaugenmerk auf morphologische Veränderungen des Nervus opticus, Chiasma opticus, Tractus opticus, der Nuclei lateralis genicularis, der Sehstrahlung und des visuellen Kortex. Bei acht Geburtsblinden fanden sich Atrophien des Nervus opticus, Chiasma opticus, Tractus opticus, der Nuclei lateralis genicularis und der Sehstrahlung. In keinem MRT konnte eine morphologische Veränderung des visuellen Kortex festgestellt werden. Breitenseher unterstützt die These, daß es sich um funktionstüchtigen visuellen Kortex bei Geburtsblinden handelt, wie auch funktionelle Ergebnisse von Wanet-Defalque (1988) vermuten lassen (Breitenseher, Uhl, Prayer Wimberger, Deecke, Trattinig, Kramer 1998).

In verschiedenen Verhaltensstudien konnte mittels EEG eine erhöhte Aktivität über dem occipitalen Kortex von Geburts- und Späterblindeten nachgewiesen werden.

Alho und Mitarbeiter (1993) zeigten im EEG, daß der visuelle Kortex von Blinden bei auditiven Reizen eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu Sehenden hat. Die Probanden mussten einen seltenen Ton entdecken und diesen zählen, dazu wurden noch andere Töne präsentiert, die nicht beachtet werden sollten. Mit ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) konnten Potentialverschiebungen über dem Occipitalkortex nachgewiesen werden, die in der Kontrollgruppe über diesen posterioren Ableitungen nicht zu finden waren. Ebenfalls eine signifikant erhöhte occipitale Aktivierung bei den Blinden konnte bei den nicht-beachteten abweichenden Tönen nachgewiesen werden. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, daß bei Blinden der visuelle Kortex bei der Verarbeitung auditiver Reize eine Rolle spielt (Alho, Kujala, Paavilainen, Summala, Näätänen 1993).

In einer Studie von Kujala und Mitarbeitern (1995) zur Tondiskriminierung bei Blinden zeigten sich ebenfalls occipitale Aktivierungsmuster. Sie untersuchten zwei Früherblindete mit einem Magnetenzephalogramm (MEG), während ihnen randomisiert zwei Töne dargeboten wurden. Der abweichende Ton wurde in einem Verhältnis von 1 zu 9 dargeboten. Einmal sollten die Probanden die abweichenden Töne zählen, im anderen Paradigma lasen sie ein Braillebuch und sollten die Töne nicht beachten. In beiden Bedingungen zeigten sich Aktivierungen über dem auditorischen Kortex. In der Zählbedingung fanden sich ebenfalls Aktivierungsmuster über dem visuellen Kortex. In den hochauflösenden 3D MRT Aufnahmen der blinden Teilnehmer fanden Neuroradiologen (unter Einfach-Blindbedingung) keine morphologischen Unterschiede im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe. Kujala und Mitarbeiter vermuten, daß aufgrund der normalen makroskopischen Morphologie und den funktionellen Ergebnissen eine regelrechte Funktion des Occipitalkortex bei Früherblindeten gegeben ist. Daraus leiten sie ab, daß das menschliche Gehirn in der Lage ist, seine Funktionen zwischen sensorischen Modalitäten neu zu ordnen (Kujala, Huutilainen, Sinkkonen, Ahonen, Alho, Hämäläinen, Ilmoniemi, Kajola, Knuutila, Lavikainen, Salonen, Simola, Standertskjöld-Nordenstam, Tiitinen, Tissari, Näätänen 1995).

Mittels PET wurden Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts Untersuchungen über die Aktivität des Occipitalkortex, speziell des visuellen Kortex, bei Blinden vorgenommen.

Veraart und Mitarbeiter (1990) untersuchten, inwieweit der visuelle Kortex bei Früh- und Späterblindeten auf sensorische Reize reagiert. Die Früh- und Späterblindeten sollten unter anderem Objekte und dreidimensionale Buchstaben benennen. Im PET zeigte sich, daß der visuelle Kortex eine höhere Glukoseaktivität bei den Früherblindeten aufwies als der der Späterblindeten. Die Werte entsprachen ungefähr dem Aktivitätsniveau, welches bei der Kontrollgruppe bei geöffneten Augen gemessen wurde. Die erhöhte Aktivität führen die Autoren auf eine erhöhte Synapsendichte zurück, wie sie im Tiermodell beobachtet wurde. Wie schon in Tierexperimenten gezeigt wurde, ist der corticale Aufbau bei Geburtsblinden normal. Allerdings fehlt die

Regulierung der Synapsendichte im Laufe der postnatalen Reifung. Die Zahl der exzitatorischen Neurone (asymmetrischen) versus inhibitorischer (symmetrischer) ist zugunsten ersterer verändert (Bourgeois, Rakic 1996). Veraart schließt daraus auf einen funktionierenden visuellen Kortex bei Geburtsblinden (Veraart, DeVolder, Wanet-Defalque, Bol, Michel, Goffinet, 1990). Dies wiederum würde eine crossmodale Reorganisation dieser Region durch andere sensorische Modalitäten ermöglichen.

De Volder und Mitarbeiter untersuchten dieselben früherblindeten Probanden und eine altersentsprechende Kontrollgruppe wie Veraart. Sie ermittelten den cerebralen Blutfluß und die cerebrale Stoffwechselrate für Sauerstoff und Glukose im Gehirn im Ruhezustand. Für die anatomische Koregistrierung wurde eine 3D MRT Aufnahme erstellt. Diese zeigte bei der neuroradiologischen Begutachtung bei allen Probanden normale korticale Strukturen. Im Vergleich des Glukosemetabolismus zwischen den Gruppen zeigten sich erhöhte Werte bei den Früherblindeten im parieto -occipitalen und im visuellen Kortex. Es fanden sich signifikant erhöhte Werte für relativen Blutfluß und Glukosemetabolismus im visuellen Kortex bei den Blinden gegenüber den Sehenden. Beim Vergleich aller gemessenen Parameter zeigte sich, daß sowohl bei den Blinden als auch bei den Sehenden ein aerober Metabolismus vorherrscht. Dieser ist charakteristisch für neuronalen (synaptischen) Metabolismus im Gegensatz zum anaeroben der Gliazellen. Nach Meinung der Autoren deutet dies zusammen mit den MRT Aufnahmen auf ein funktionell einwandfreies neuronales Gewebe bei Früherblindeten hin (DeVolder, Bol, Blin, Robert, Arno, Grandin, Michel, Veraart, 1997). Allerdings haben Untersuchungen zur Gehirnentwicklung Hinweise dafür gefunden, daß bei Früherblindeten keine „synaptic revision“ (Synapsenreduktion) stattfindet, wie sie im Laufe der postnatalen Entwicklung und Reifung aufgrund von visuellen Reizen ausgelöst wird. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß die erhöhten Metabolismusraten im Ruhezustand auf die erhöhte Anzahl von exzitatorischen Synapsen zurückzuführen sind, wie man sie bei enukleierten Affen fand (Bourgeois, Rakic 1996).

Diese Studien zeigen, daß der visuelle Kortex bei Blinden eine gewisse Aktivität

aufweist. Welche Aufgabe solch ein Areal übernehmen könnte, wurde u. a. von Röder und Mitarbeitern untersucht. Sie beschäftigen sich mit der crossmodalen Plastizität des Gehirns. Unter Plastizität versteht man die Anpassungsfähigkeit des Gehirns an neue Situationen (Rauschecker 1997).

In einer Studie fanden Röder und Mitarbeiter (1999), daß Geburtsblinde ein wesentlich besseres räumliches Auflösungsvermögen für Schallquellen in der Peripherie haben als Sehende. In einem Verhaltensexperiment mit EEG-Ableitung wurden den Probanden Töne aus verschiedenen Lautsprechern dargeboten, wobei die Probanden angehalten waren nur auf bestimmte Töne zu achten und diese zu orten. Die Geburtsblinden waren dabei den Sehenden in der Peripherie (72° bis 90°) deutlich überlegen. Als Korrelat dazu zeigte sich im EEG beim Vergleich zwischen den Gruppen für Blinde eine präzisere räumliche Auflösung - frühe Filtermechanismen um 100 ms nach Reizdarbietung. In der Aktivierungsverteilung über den gesamten Kortex zeigte sich ein Aktivitätsshift nach posterioroccipital bei den Geburtsblinden. Röder et al schlussfolgern daraus, daß es beim Ausfall eines der beiden Hauptfern Sinne zu einer kompensatorischen Anpassung des verbleibenden Sinnes kommt, eine sogenannte crossmodale Kompensation (Röder, Teder-Sälejärvi, Sterr, Rösler, Hillyard, Neville 1999).

Weeks und Mitarbeiter konnten ähnliche Ergebnisse, wie sie Röder und Mitarbeiter fanden, mit der PET nachweisen. Sie untersuchten ebenfalls die Tonlokalisation bei Geburtsblinden und Sehenden. Einerseits mussten die Probanden passiv zuhören, dann Vergleiche mit dem vorhergehenden Ton anstellen und letztlich mit einer Joystickbewegung die Richtung angeben, aus der der Ton stammt. Dabei konnte Weeks zeigen, daß bei den Geburtsblinden vor allem bei den beiden letzten Aufgaben eine deutliche Aktivierung des inferioren parietalen und dorsalen occipitalen Kortex erfolgte, die bei den Sehenden nicht nachzuweisen war. Dieselben Areale werden von Sehenden beim räumlichen Sehen aktiviert, wie eine andere Untersuchung von Haxby und Mitarbeitern (1994) zeigte. Dies ist für Weeks und Mitarbeiter ein Beleg dafür, daß bei Geburtsblinden eine gewisse crossmodale Plastizität des visuellen Kortex stattfindet. Areale, die beim Sehenden für räumliches Sehen

genutzt werden, sind bei Blinden beim räumlichen Hören involviert. Außerdem wurden in dieser Studie hochauflösende MRTs der Probanden für die Koregistrierung aufgezeichnet, die allesamt neuroradiologisch eine normale makroskopische Anatomie zeigten (Weeks, Horwitz, Aziz-Sultan, Tian, Wessinger, Cohen, Hallett, Rauschecker 2000).

Eine detaillierte Untersuchung zur Aktivierung des visuellen Kortex im PET führten Büchel und Mitarbeiter durch. Er untersuchte sechs Früherblindete mit einem Durchschnittsalter von 49,2 Jahren und drei Späterblindete mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren, sowie eine Kontrollgruppe. Die Späterblindeten lernten schon mit einem Durchschnittsalter von 7 Jahren Brailleschrift. Die Späterblindeten hatten ihr Augenlicht erst nach Abschluß der Reifung des visuellen Kortex im Alter von 18,3 Jahren (+/- 3,8 a) verloren. Die beiden Blindengruppen sollten einerseits Braille lesen oder zuhören, wobei ihnen Wörter und Nichtwörter dargeboten wurden. Dabei sollten bestimmte Targets (erhobener Pin bzw. hoher Ton) erkannt werden. Die Kontrollgruppe mußte ebenfalls zuhören und Wörter auf einem Bildschirm lesen. Im PET zeigten die Späterblindeten beim Lesen eine signifikante Aktivierung im visuellen Kortex, die bei den Geburtsblinden und der Kontrollgruppe nicht zu finden war. In der auditorischen Aufgabe fand sich dagegen keine Aktivierung in diesem Areal in einer der Gruppen, insofern scheint dies ein aufgabenspezifischer Effekt gewesen zu sein, der nur beim Braillelesen auftritt. In der Höraufgabe ergab sich bei beiden Blindengruppen eine größere Aktivierung in bitemporalen Regionen, mit einem posterioren Shift im Vergleich zu den Sehenden, eine Beobachtung, die auch Röder et al 1996 beschrieben hat. Die hochauflösenden 3D MRT Aufnahmen der Probandengehirne wurden mit SPM einer statistisch morphometrischen Analyse auf Unterschiede in der grauen Substanz zwischen occipitalen Kortex und anderen Hirnregionen unterzogen. Diese ergab keine Unterschiede zwischen den drei Kollektiven. Büchel und Mitarbeiter haben damit Evidenz für eine crossmodale Reorganisation des extrastriatalen Kortex bei Blinden. Sie weisen ausdrücklich darauf hin, daß der primäre visuelle Kortex bei den Früherblindeten nicht aktiviert wurde. Die Aktivierung desselben bei den

Späterblindeten deuten sie als Folge einer reziproken Aktivierung beim Braillelesen. Sie vermuten, daß die Späterblindeten, da sie erst normal lesen gelernt haben, auch später beim Lesen ein visuelles Bild des gelesenen Textes erstellen. Einige Probanden gaben auf Nachfrage an, daß sie zum Beispiel beim Lösen von Kreuzworträtseln sich immer noch die Worte bildlich vorstellen (Büchel, Price, Frackowiak, Friston 1998).

In einer weiteren Untersuchung der Arbeitsgruppe um de Volder mit Früherblindeten zeigte sie, daß der Metabolismus in visuellen Arealen bei räumlichen Orientierungsaufgaben leicht erhöht war, wenn die Blinden eine Ultraschallbrille im Vergleich zur Kontrollaufgabe benutzten. Da der visuelle Kortex bei Früherblindeten nicht speziell auf Entfernungsschätzungen trainiert ist, scheint hier eine crossmodale Verbindung zu existieren, die zu einer Aktivierung im deprivierten Areal führte, schlussfolgern die Autoren (De Volder, Catalanen-Ahumada, Robert, Bol, Labar, Coppens, Michel, Veraart 1999).

In verschiedenen Tiermodellen konnten Afferenzen von anderen sensorischen Modalitäten im visuellen Kortex nachgewiesen werden (Rauschecker JP, Harris LR 1983). Diese bilden sich während der physiologischen Reifung aber wieder zurück (Rauschecker 1995).

Cohen und Mitarbeiter setzten Blinden einer transkraniellen Magnetstimulation (TMS) des Occipitalkortex aus, um zu testen, ob es dadurch zu einer Störung beim Braillelesen kommt. Bei Sehenden kann man mittels TMS das Sehvermögen für die Dauer der Stimulation über dem visuellen Kortex stören.

Die Früherblindeten, bis zum vierten Lebensjahr erblindet, sollten Braille und hervorstehende lateinische Buchstaben schnell entziffern und diese dann laut sagen. Dabei wurden an verschiedenen Lokalisationen des Schädels Stimulationen durchgeführt. In der midoccipitalen Position kam es bei den Blinden im Gegensatz zur Kontrollgruppe zu einer erhöhten Fehlerrate, die Sprache war dabei aber nicht beeinträchtigt. Einige Blinde gaben an, daß sie zusätzliche Punkte in der Brailleaufgabe während der Stimulation fühlten. In der Kontrollgruppe führte dagegen eine Stimulation über denselben Arealen zu keiner Einschränkung, wohl aber über den sensorimotorischen Arealen, worauf

es zu einer deutlich erhöhten Fehlerrate kam. Daraus schlussfolgern die Autoren, daß der visuelle Kortex bei der Verarbeitung taktiler Reize während des Braillelesens beteiligt ist (Cohen, Celnik, Pascual-Leone, Corwell, Faiz, Dambrosia, Honda, Sadato, Gerloff, Dolores, Catalá, Hallett 1997).

Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse (gerade von den Arbeitsgruppen um Veraart und De Volder gegen Büchel) und daraus gezogenen Rückschlüsse machen deutlich, daß das Wissen über die genauen morphologischen Verhältnisse nach sensorischer Deprivation im menschlichen Gehirn und seine crossmodale Reorganisation noch gering ist. Einerseits deuten einige Studien daraufhin, daß im gesamten visuellen Kortex (striatal und extrastriatal) eine Reorganisation stattfindet (Veraart et al, De Volder et al). In diesem Zusammenhang ist interessant, daß die Aktivitätsmuster, die De Volder und Veraart gemessen haben, offensichtlich keine Unterschiede zwischen Ruhe und Aktivierung zeigen. Aus dem Tiermodell weiß man, daß eine erhöhte Synapsendichte im deprivierten Areal bei Geburtsblinden existiert und diese Synapsen zum überwiegenden Teil zu den exzitatorischen zählen (Bourgeois, Rakic 1996).

Büchel trennt in seiner Studie den visuellen Kortex in primäre und sekundäre Areale (Area 17 versus 18 und 19) und sagt, daß die extrastriatalen Gebiete eine gewisse Plastizität zeigen, während das primäre visuelle Areal unbeteiligt bleibt.

In den EEG Experimenten konnten deutliche Aktivierungsmuster occipital festgestellt werden, die ebenfalls Hinweise für eine crossmodale Reorganisation geben. Mit EKPs läßt sich zwar bei einer hohen zeitlichen Auflösung die Verarbeitung von spezifischen Reizen verfolgen. Allerdings sind die anatomischen Auflösungsmöglichkeiten limitiert, da das EEG nur eine geringe Eindringtiefe in den Kortex hat. Insofern lassen sich damit keine hochauflösenden anatomischen Lokalisationen durchführen.

Mit hochauflösenden 3D MRTs soll nun der Frage nachgegangen werden, ob sich eine morphologische Veränderung der grauen Substanz in korticalen Arealen bei Geburtsblinden nachweisen läßt, da widersprüchliche Meinungen dazu existieren. Im Tierexperiment fand sich eine Verminderung des Volumens

und der Oberfläche (Rakic, Bourgeois 1996). In MRT Daten von Geburtsblinden fanden sowohl Breitseher (1998), Kujala (1995) als auch Büchel (1998) keine Hinweise auf eine Veränderung. Breitseher und Kujala inspizierten die MRTs auf augenfällige Unterschiede und fanden keine. Büchel wendete dafür ein statistisches Auswerteprogramm (SPM) an.

Aber spezifische Volumenmessungen wurden bisher an Geburtsblinden nicht durchgeführt. Dies soll nun in dieser Studie mittels Brainvoyager (www.brainvoyager.com) durchgeführt werden.

Damit soll ein weiterer Baustein zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen intakter Morphologie und spezifischer Funktionsweise beantwortet werden.

2.6 Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia of prematurity/RoP)

2.6.1 Geschichte

Bei der Frühgeborenenretinopathie (RoP) handelt es sich um eine Erkrankung der Netzhaut. Dabei kommt es zu einer fehlgesteuerten Gefäßproliferation, welche im schwerwiegendsten Fall zur vollständigen Erblindung führt. Sie wurde erstmals im Jahr 1942 von Terry beschrieben. Bis in die 50er Jahre war die RoP die Hauptursache für Erblindung im Säuglingsalter. Als erste Noxe wurde die zusätzliche Gabe von Sauerstoff in der Neonatologie ausfindig gemacht und daraufhin nur noch restriktiv eingesetzt. Mit dem Fortschreiten der Neonatologie in den 70er Jahren wurden aber immer kleinere Babys überlebensfähig. Der noch unreife Organismus dieser jungen untergewichtigen Frühgeborenen reagierte auch auf andere bis dato unberücksichtigte Faktoren mit einer RoP. Der aktuelle Stand der Forschung geht von einer multifaktoriellen Genese aus.

2.6.2 Normale Vaskularisation

Die physiologische Entwicklung der Retina beginnt in der 16. Schwangerschaftswoche mit dem Einsprossen von Spindelzellen, welche sich differenzieren und ein Kapillarnetz bilden. Zu diesem Zeitpunkt besitzt die Retina noch keine GefäÙe. Die Angiogenese erreicht um die 36. Schwangerschaftswoche die nasale Ora serrata und um die 40. Schwangerschaftswoche die temporale. Daraus wird ersichtlich, daß das Frühgeborene in Abhängigkeit vom Alter eine noch abschnittsweise gefäÙlose Retina besitzt, die sehr empfindlich und vulnerabel ist. Der normale Zeitpunkt für die Geburt eines Menschen liegt zwischen der 37 und 43 Schwangerschaftswoche bei einem Gewicht zwischen 2500 und 4000g.

2.6.3 Pathogenese

Die Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie ist noch nicht vollständig aufgeklärt und verstanden. Für die Schädigung werden freie Radikale verantwortlich gemacht, die zu einer Vasokonstriktion, Ischämie und möglicherweise zu einer direkten GefäÙschädigung führen. Die geschädigten randständigen GefäÙe bilden daraufhin mesenchymale arteriovenöse Shunts aus. Diese sind als sogenannte Demarkationslinie zwischen avaskulärer und vaskularisierter Retina zu sehen. Die weitere Vaskularisierung der noch gefäÙlosen Retinaabschnitte ist somit gestört.

Die Prognose der Erkrankung ist abhängig davon, ob sich die „Shuntzellen“ teilen und in normale Endothelzellen differenzieren, was zu einem primitiven Kapillarnetz führt, oder ob sie weiter wachsen und die Retina durchbrechen. Dann kommt es zu einem Einwachsen in benachbarte Strukturen, z.B.: Glaskörper, wodurch es zu einer Retinaablösung kommen kann. Diese Prozesse passieren in einem Zeitraum von Wochen bis Monaten.

Der Entstehungsmechanismus wird, wie oben schon erwähnt, unter anderem

der Hypoxie und Hyperoxie zugeschrieben.

Licht ist ebenfalls ein Faktor, der die unreife Retina unmittelbar schädigt. Es produziert zusammen mit Sauerstoff in einem komplexen Prozeß ebenfalls freie Radikale in der Retina.

Eine weitere Rolle spielen Bluttransfusionen, bei denen Erwachsenen-hämoglobin (HbA) übertragen wird, welches eine andere Sauerstoffaffinität besitzt als fetales Hämoglobin (HbF). HbA besitzt eine niedrigere Sauerstoffaffinität als HbF, d. h. es nimmt Sauerstoff bei niedrigen Partialdrücken wesentlich schlechter auf. Weiterhin gelangen mit Bluttransfusionen größere Mengen an Eisen in den Neugeborenenkörper. Der neonatale Transferrinspeicher (Eisenspeicher) hat aber nur eine begrenzte Kapazität. Überschüssiges Eisen liegt somit zum Teil in freier Form vor, welches mit Sauerstoff Radikale bildet.

Auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen des Neugeborenenalters z.B. der periventrikulären Leukomalazie kommt es vermehrt zum Auftreten der RoP. Dabei kommt es aufgrund einer Ischämie zu einer Induktion und Sekretion von Endothelial growth factor (EGF), welcher die Angiogenese und Vasoproliferation fördert.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die wichtigsten prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung der RoP geringes Geburtsalter und Gewicht darstellen und im Zusammenspiel mit den oben genannten Faktoren zu einem erhöhten Risiko führen.

Die Schädigungslokalisation ist abhängig vom Kindesalter. Kinder jünger als 27. Schwangerschaftswoche entwickeln eine primär nasal lokalisierte Retinopathie. Kinder ab der 29. Schwangerschaftswoche entwickeln nur noch eine temporal lokalisierte RoP. Bei Kindern im Alter dazwischen herrscht eine Gleichverteilung.

2.6.4 Klassifikation

In den 80er Jahren wurde eine international anerkannte Klassifikation eingeführt. Diese besteht aus drei Bestandteilen und hat deskriptiven Charakter: Lokalisation, Ausdehnung, Staging (Schweregrad)

1) Lokalisation

Die Retina wird in drei Zonen eingeteilt. Die erste Zone umfaßt ein kreisförmiges Areal, das von der Makula ausgeht. Die zweite Zone reicht bis an die nasale Ora heran und die dritte Zone deckt noch die temporalen Anteile ab.

2) Ausdehnung

Die Retina wird entsprechend einem Ziffernuhrblatt eingeteilt. Dabei präsentiert jede Uhrstunde (clock hour) einen 30° Sektor.

3) Staging

Der Schweregrad der Erkrankung wird in fünf Grade eingeteilt.

Grad 1: Demarkationslinie

Grad 2: „Ridge“

Grad 3: extraretinale fibrovaskuläre Proliferation

Grad 4: subtotale extraretinale Ausdehnung

4A extrafoveal

4B mit Fovea

Grad 5: totale Retinaablösung

Zusätzlich definiert man noch sogenannte Plus Symptome. Diese geben einen Anhalt für das Fortschreiten/Verschlechterung der Erkrankung.

Die Grade eins und zwei haben eine relativ gute Prognose, da es meist zu einer Restitutio ad integrum kommt. Bei Grad drei besteht meist chirurgischer Handlungsbedarf. Bei Grad 4 und 5 sind zwar umfangreiche chirurgische Maßnahmen möglich, trotzdem bleibt eine deutliche visuelle Einschränkung bestehen.

III Methodik

3.1 Versuchspersonen

In die Studie wurden 10 geburtsblinde Personen im Alter von 21- 30 Jahren (Durchschnittsalter: 24 Jahre, SD 3,36), von denen 50 % weiblichen Geschlechts waren, aufgenommen. Es handelte sich um 7 Studenten, einen Schüler, einen Auszubildenden und einen Lehrer. Der Grund für die Erblindung war in Zweidrittel der Fälle eine Frühgeborenenretinopathie. In einem Fall ist der Grund der Erblindung unbekannt. Die Geburtsblinden verneinten die Wahrnehmung von Hell-Dunkel-Unterschieden. Neun von zehn Probanden waren Rechtshänder, eine Probandin war ambidextran (Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield, 1971)). Die Kontrollgruppe bestand aus 10 normal Sehenden im Alter von 21- 30 Jahren (Durchschnittsalter 24,7 Jahre, SD 3,4). Bei den Probanden handelte es sich um Studenten und eine Diplom-Psychologin der Philipps-Universität Marburg. Die Teilnehmer waren alle Rechtshänder.

Kein Teilnehmer der Studie hatte erkennbare neurologische oder psychiatrischen Auffälligkeiten/Störungen.

Die hochauflösenden strukturellen 3D -MRTs wurden im Rahmen von fMRT - Studien erhoben.

Alle Probanden unterzeichneten eine Einverständniserklärung über die freiwillige Teilnahme. Des weiteren wurde von jedem Probanden ein Metellanamnesebogen ausgefüllt.

Die Hälfte der beiden Probandenkollektive wurde auch mit zwei unterschiedlichen Kernspintomographen untersucht. Dabei bestand die Geburtsblindengruppe aus drei Frauen und zwei Männern im Alter von 21 – 30 Jahren (26 Jahre, SD 3,52), die Kontrollgruppe aus zwei Frauen und drei Männern im Alter von 23 – 30 Jahren (25,2 Jahre, SD 2,48).

Tabelle 1: alle Daten zu den Versuchspersonen (n=20)

Gruppe	VP	Alter	Geschlecht	Gewicht [kg]	Körpergröße [m]	BMI [kg/m ²]	Grund der Erblindung/ Sehstatus	Frühgeburtlichkeit
BL 1	1	25	♀	65	1,72	21,97	RoP	7. SSM
	2	30	♀	75	1,68	26,57	Retinadegeneration	7.SSM
	3	30	♂	100	1,78	31,56	Opticusdegeneration	Termin
	4	24	♂	72	1,78	22,72	Ursache unbekannt	Termin
	5	21	♀	58	1,68	20,54	RoP	7. SSM
BL2	6	23	♀	62	1,67	22,23	RoP	7. SMM
	7	21	♂	58	1,73	19,37	Lebersche kongenitale tapetoretinale Degeneration	Termin
	8	21	♂	70	1,75	22,85	Genetisch bedingt	unbekannt
	9	24	♀	50	1,54	21,08	RoP	7. SSM
	10	21	♂	80	1,80	24,69	RoP	7. SSM
SE 1	11	23	♀	75	1,72	25,35	korrigiert	Termin
	12	24	♀	72	1,72	24,33	korrigiert	Termin
	13	25	♂	78	1,80	24,07	Normal	Termin
	14	24	♂	72	1,84	21,26	Normal	37. SSW
	15	30	♂	100	1,83	29,86	Korrigiert	Termin
SE 2	16	32	♀	50	1,68	17,71	Korrigiert	Termin
	17	25	♀	61	1,78	19,25	Korrigiert	37. SSW
	18	21	♀	63	1,76	20,33	Normal	Termin
	19	21	♂	62	1,77	19,78	Normal	Termin
	20	23	♂	63	1,72	21,29	normal	Termin

Legende: **BL**= Geburtsblinde, **SE**= Sehende, SSM = Schwangerschaftsmonat, **1**= Kollektiv, das in Frankfurt/Main (FFM) und Marburg (MR) gescannt wurden, **2**= Kollektiv, das **nur** in MR gescannt wurde.

3.2 MRT-Sequenzen

Alle Probanden wurden im 1,5 Tesla (T) GE-Signa Scanner der Abteilung für Neuroradiologie am Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps -Universität Marburg untersucht. Die Sequenzparameter lauteten:

3D FastSPinGRadiant echo (FSPGR) T1 MRI: FOV 240 x 180mm, Matrix 256 x 192, Schichtdicke 1,4 mm, Voxelgröße (0,9375 x 0.9375 x 1,4mm), axiale Schnittführung,

Die beiden Untergruppen nahmen auch noch an einer Studie teil, die auf einem Siemens 1,5 T Scanner in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main durchgeführt wurden. Die Sequenzparameter lauteten: 3D T1 MP RANGE FOV 256 x 256mm, Matrix 256 x 256, Schichtdicke 1 mm, (Voxelgröße (1 x 1 x 1mm), sagittale Schnittführung.

3.3 Auswertemethode (Datenanalyse)

Für die Bearbeitung der strukturellen MRI wurde ein IBM-kompatibler PC mit einem Dual Pentium III 800 MHz Prozessor, 192 MB RAM, G-Force I Grafikkarte mit 32 MB verwendet.

Die Daten wurden mit Brainvoyager (BV) 2000 Version 4.x (Brain Innovation, Maastricht, the Netherlands, www.BrainVoyager.com) bearbeitet.

3.4 Brainvoyager 4.x

3.4.1 Rekonstruktion und Erstellen eines 3D.vmr Datensatzes

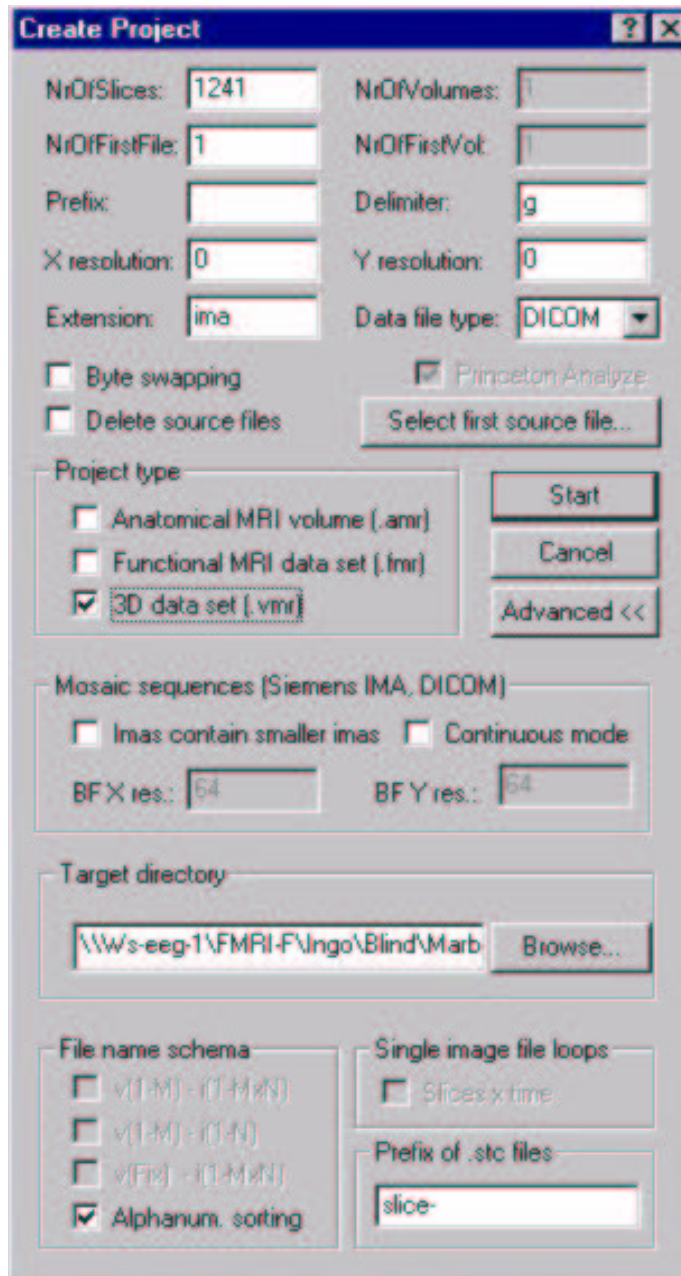


Abbildung 1: Rekonstruktion von Rohdaten

Die Rohdaten werden eingelesen und 3D rekonstruiert (Abb. 1). Nach der 3D-Rekonstruktion der Rohdaten beginnt die Bearbeitung über das 3D Tools Menü in BV. Daran schließt sich die „inhomogeneity correction“ an, die die Intensitätsverschiebung der Grauwerte innerhalb des Datensatzes minimiert, die aufgrund von Unregelmäßigkeiten des Magnetfeldes des Scanners entstehen. Der Datensatz wird dann von 16 bit auf 8 bit konvertiert, die Grundlage auf der Brainvoyager (BV) arbeitet. Danach richtet man den Datensatz über die „reslicing and spatial transformation“-Funktion in

den richtigen Ebenen (sagital, axial, coronar) aus siehe Abbildung 2.



Abbildung 2: Standardisierung in x, y und z-Achse

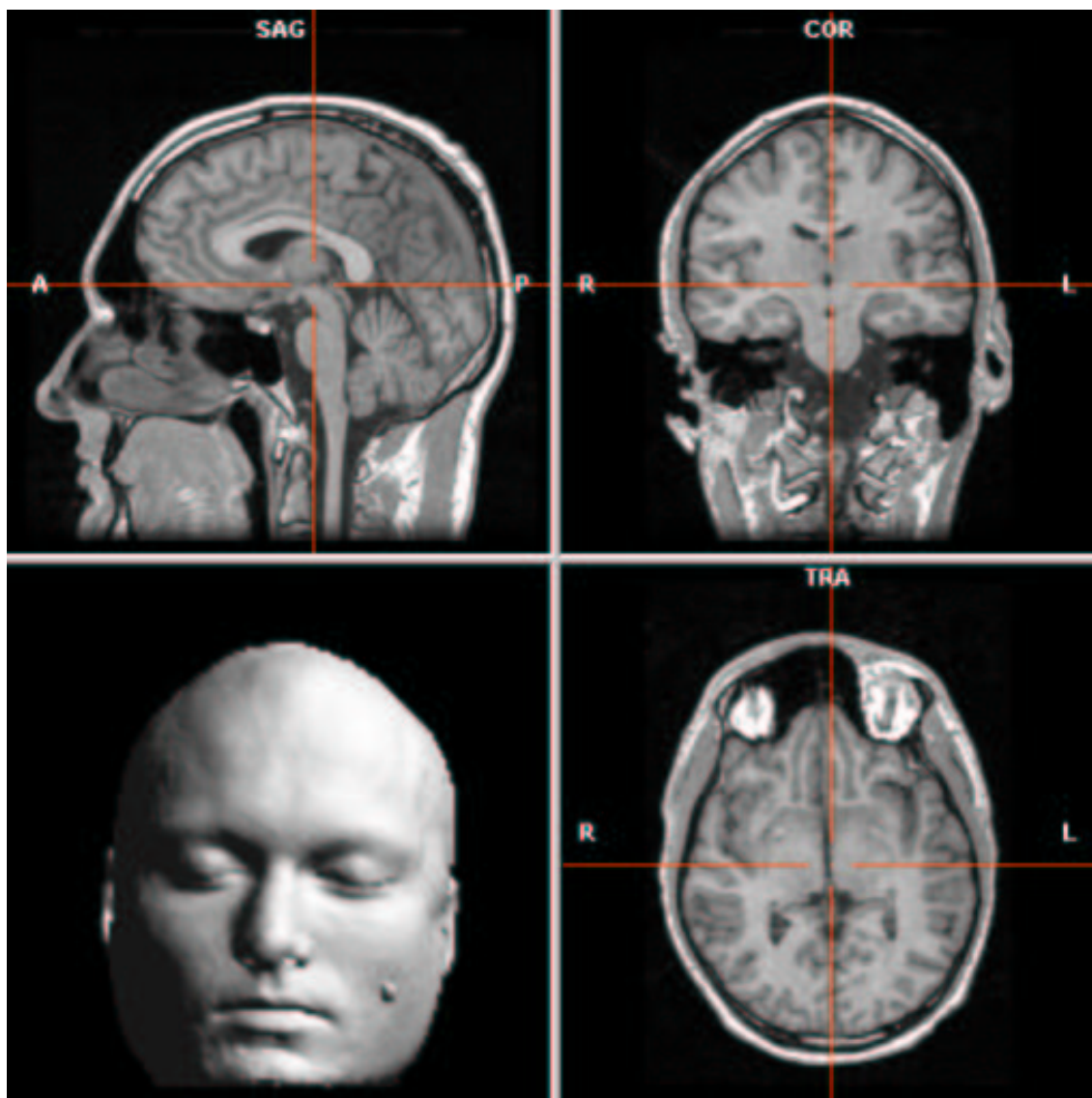


Abbildung 3: rekonstruierter 3D.vmr – Datensatz und „Rendering“ und „cleaning“

Da der Datensatz aus Schichten von 1,4 mm Dicke erstellt wurde, wird nun noch die Umrechnung in Isovoxel (Voxel = Volume element) durchgeführt. Damit entspricht ein Voxel: 1mm x 1mm x 1mm. Die Rekonstruktion des

Datensatzes wird durch ein abschließendes „cleaning“ komplettiert. Dabei werden Störungen, die außerhalb des Schädels mit aufgezeichnet werden, entfernt (Abb. 3).

Um eine einheitliche Analyse für alle Probanden durchführen zu können, muß eine gemeinsame Ausgangsbasis geschaffen werden. Außerdem ist die dreidimensionale Ausrichtung des Kopfes trotz Fixierung mit einem Vakuumkissen im Scanner sehr variabel. Diese Standardisierung geschieht, indem die sogenannte AC-PC Linie bestimmt wird. Dadurch werden alle Datensätze nach denselben Kriterien im Raum ausgerichtet. Nach Identifizierung der Mitte der anterioren (AC) und posterioren (PC) Kommissur, die orthogonal zur Fissura longitudinalis cerebri verlaufen, wird eine Gerade durch diese Punkte gelegt, die in rostro-caudaler (y-) Richtung verläuft (Kennedy, Makris, Bates, Caviness, 1997).

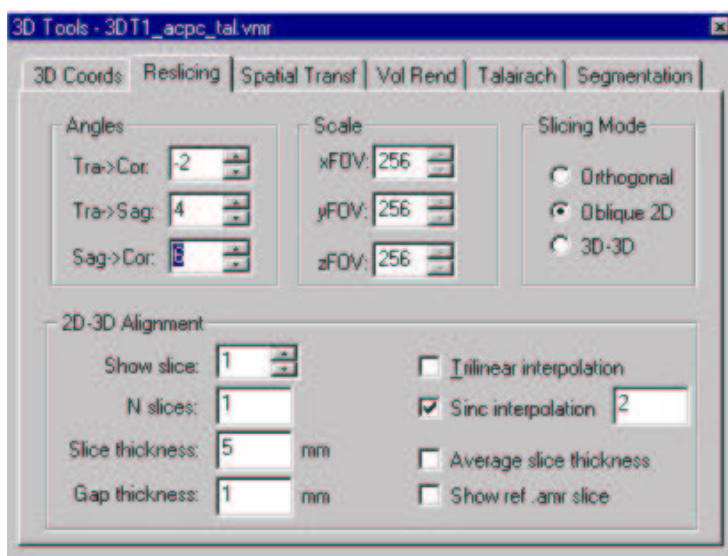
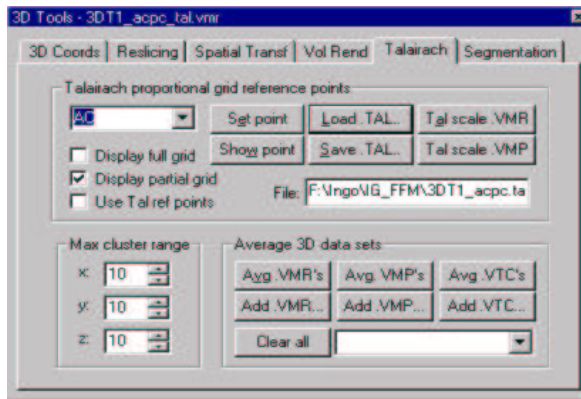


Abbildung 4: "Reslicing" in x, y und z - Achse

Mit der „Reslicing“-Funktion wird nun der Datensatz median in der AC-PC Linie ausgerichtet (Abb. 4).

Um die sogenannte Talairachisierung durchführen zu können, werden mit der Talairach Funktion die äußeren Eckpunkte des Kortex bestimmt.

Zusammen mit der AC - PC Ausrichtung ist so eine Überführung in den Talairachraum möglich (s. Abb. 6) (Linden, Kallenbach, Heinecke, Singer, Goebel, 1999; Talairach, Tournoux, 1988).



Mit der „Tal.scale“- Funktion wird die Talairachisierung abgeschlossen siehe Abbildung 5 (Linden, Kallenbach, Heinecke, Singer, Goebel 1999).

Abbildung 5: "Tal scale.VMR" Funktion

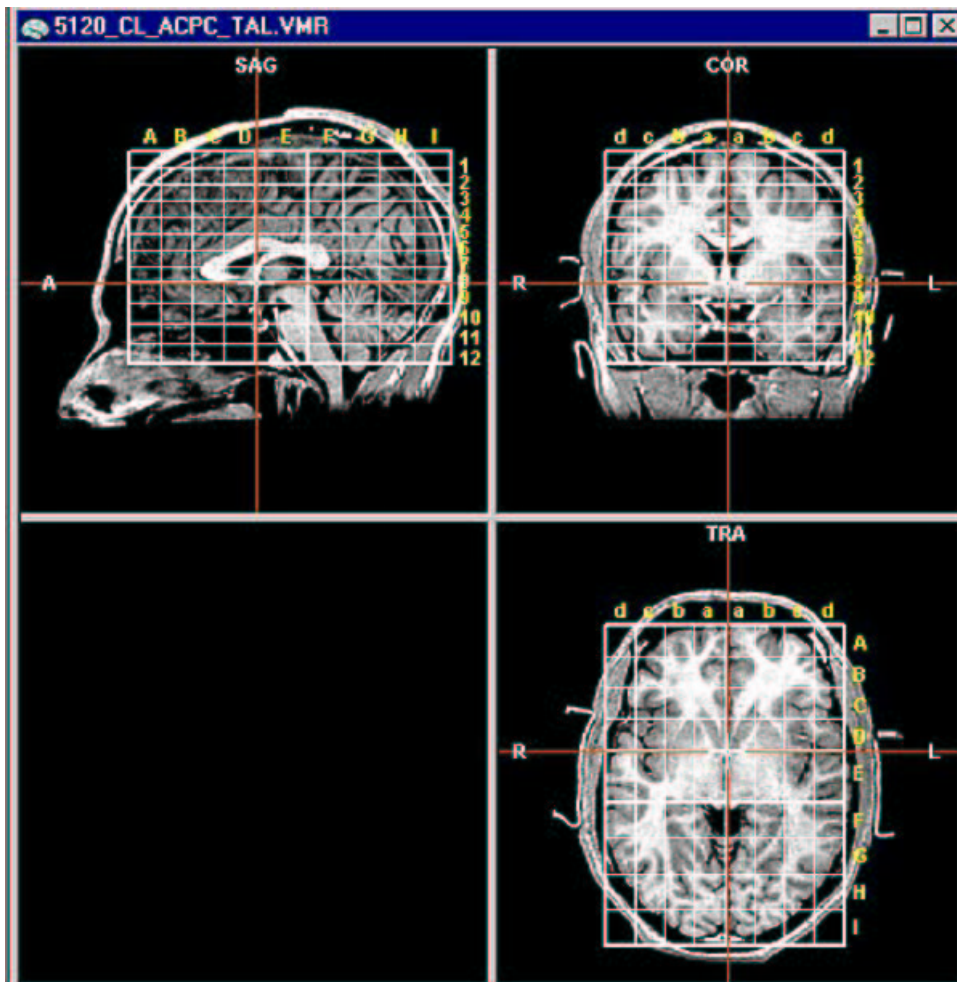


Abbildung 6: Talairachisierter Datensatz

3.4.2 Segmentierung

Segmentierung bedeutet in diesem Falle die Einteilung des Datensatzes in seine strukturellen Komponenten. Die Gewebekomponenten des Gehirns bestehen

hauptsächlich aus grauer, weißer Substanz und Liquor. Zuerst wird der Gewebetyp festgelegt, um dann eine morphologische Analyse - hier Volumenanalyse - durchzuführen. Dabei wird jeder Voxel einer der drei Gewebetypen zugeordnet. Die automatische Segmentierung führt zuerst eine Entfernung des Schädels und des Kleinhirns über Standardmasken im Talairachraum durch. Des Weiteren werden die Ventrikel ausgefüllt um später zur weißen Substanz (WM) gerechnet zu werden. Die sich daran anschließende Segmentierung der weißen Substanz entlang der Grenze zu grauer Substanz (GM) basiert auf einem Intensitätshistogramm, welches sowohl für die weiße als auch die graue Substanz erstellt wird und als Kontrolle für den Sigmafilter dient, der für eine nichtlineare, eckenerhaltende Glättung sorgt, die die Störsignale (noise) an der WM-GM-Grenze, ohne diese zu verletzen, reduziert. Aufgrund des „intensity histograms“ werden die Intensitätsbereiche für die Segmentierung festgelegt. Die Segmentierung findet als sogenannter „region growing process“ statt. Von einem Punkt, der von der Oberfläche am weitesten entfernt ist, beginnt die Segmentierung hin zur Oberfläche. Die dadurch entstandene Oberflächenstruktur wird automatisch in die beiden Hemisphären getrennt und fortan getrennt bearbeitet. Um eine exakte anatomische Segmentierung mit einem akkuraten Mesh zu erhalten wurde in BV ein sogenannter „topology correction algorithm“ installiert. Dieser verhindert, daß bei der Segmentierung Fehler entstehen, wie zum Beispiel eine Brückenbildung zwischen zwei Gyri. Der „topology correction algorithm“ verhindert dies, indem während des Wachstumsprozesses die Grenzlinie sich nie selbst berühren darf und so zum Beispiel Lücken entstehen könnten. Der Algorithmus läßt nur die Bildung einfacher Polyeder zu. Bildlich gesprochen geschieht dies, indem in einer Ebene mit vielen Pools immer erst einer gefüllt wird, bevor das Wasser überläuft und den nächsten füllt, anstatt sofort verschiedene Pools unvollständig zu füllen (Kriegeskorte, Goebel, 2001). Die Oberflächenstruktur, die so entstanden ist, wird mittels einer einfachen Mosaikmethode (tessellation method) räumlich zu einem polygonalen Gitternetz (Mesh) rekonstruiert

In den 3D Tools gibt es unter der Option "Segmentation" die Funktion der „Auto Segmentation“, siehe Abbildung 7.

Mit dieser wird der talairachisierte Datensatz in graue und weiße Substanz getrennt, so daß am Ende eine Segmentierung an der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz und Trennung der beiden Hemisphären durchgeführt wird, siehe Abbildung 8. Gelegentlich kommt es dabei zu Fehlern, die durch manuelle Kontrolle korrigiert werden müssen. Dafür vergleicht man den nicht segmentierten talairachisierten Datensatz mit dem segmentierten, indem man beide übereinander projiziert, wofür man in der „spatial transformations“ - Funktion mittels „load“ den ersteren aufruft.

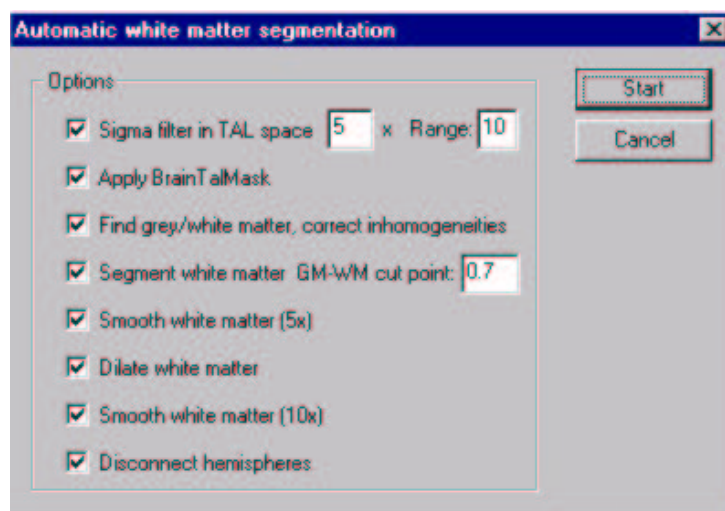


Abbildung 7: Segmentierungsparameter

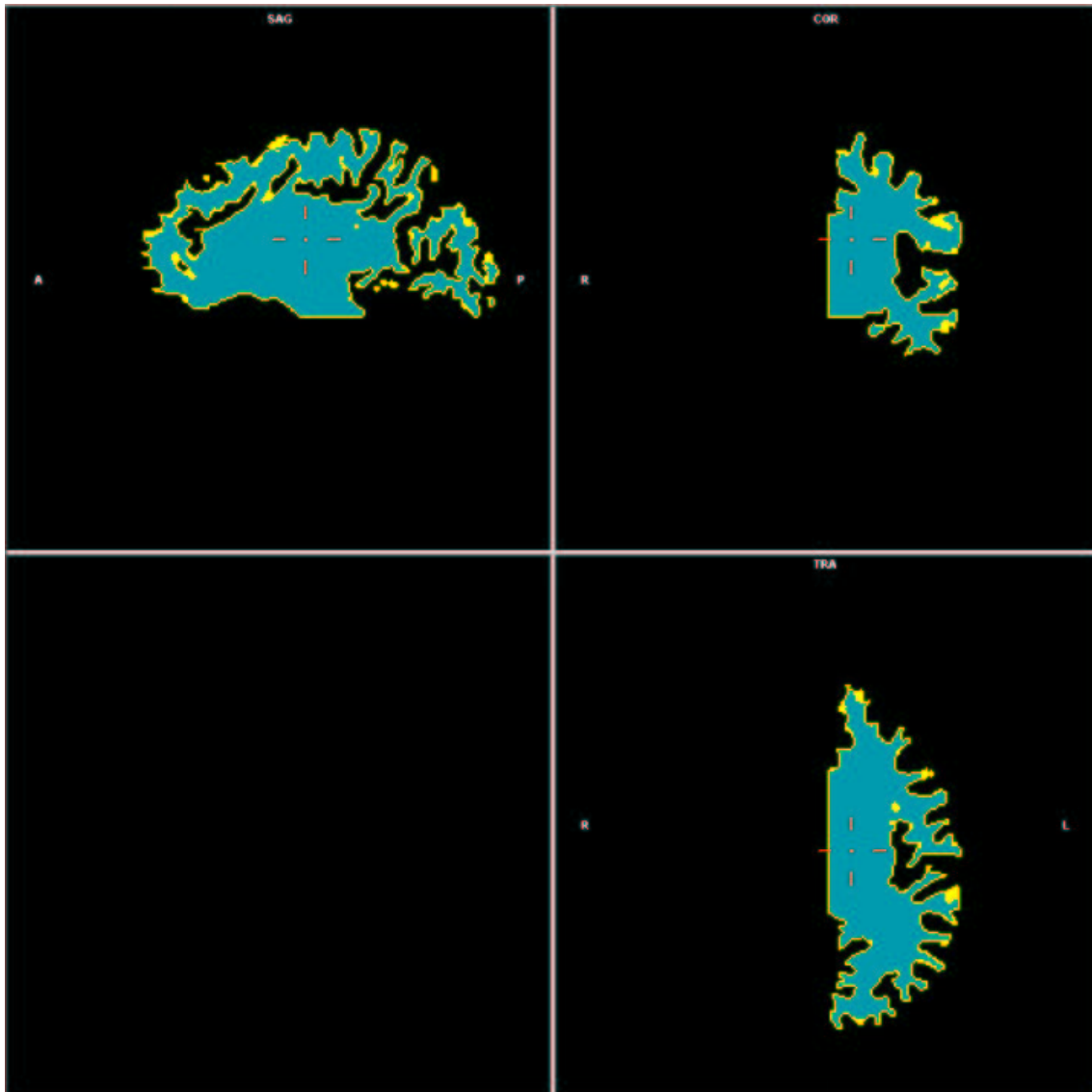


Abbildung 8: Segmentierte linke Hemisphäre

3.4.3 Oberflächenrekonstruktion (Mesh-Surface)

Mit Hilfe dieses Schrittes wird eine Oberflächenrekonstruktion (Mesh) des Neokortex erstellt. Der segmentierte Datensatz einer Hemisphäre wird nun über die „3D coordinates > surface module > create surface > nr of triangles 800000> reconstruct as MeSH surface“ rekonstruiert.

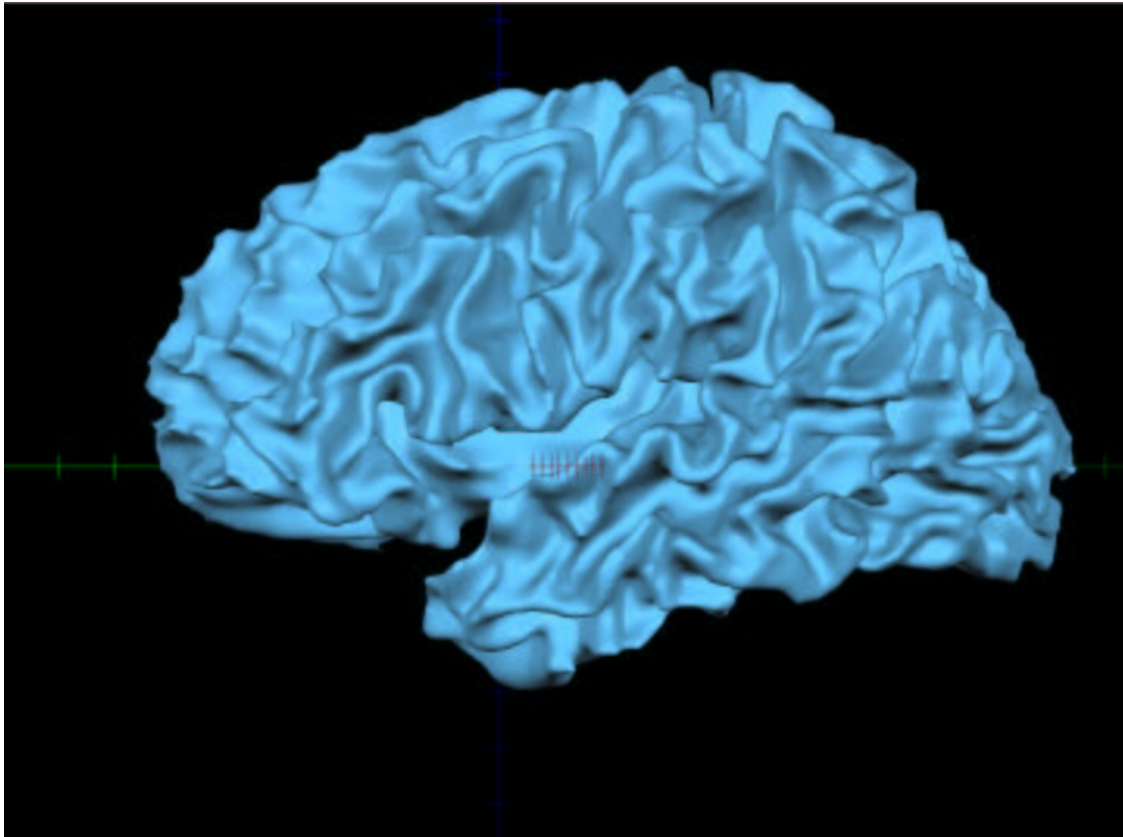


Abbildung 9: Rekonstruierte linke Hemisphäre

Ein zweifaches „Smoothing“ desselben wird mit 150/ 100 Wiederholungen und einem „smoothing force value“ von 0.07/ 0.08 durchgeführt, wie in Abbildung 11 zu sehen.

Wieder muß der rekonstruierte Datensatz auf Fehler überprüft werden, da es schon mal zu einer „Brückenbildung“ zwischen Gyri kommen kann, die im Ausgangsdatsatz gar keine Verbindung haben. Dafür besitzt BV die Möglichkeit, daß man das Mesh mit dem talaira chisierten Datensatz koppelt und dann mit dem Cursor Punkte im Mesh markiert und diese dann im gekoppelten talairachisierten Datensatz angezeigt werden.

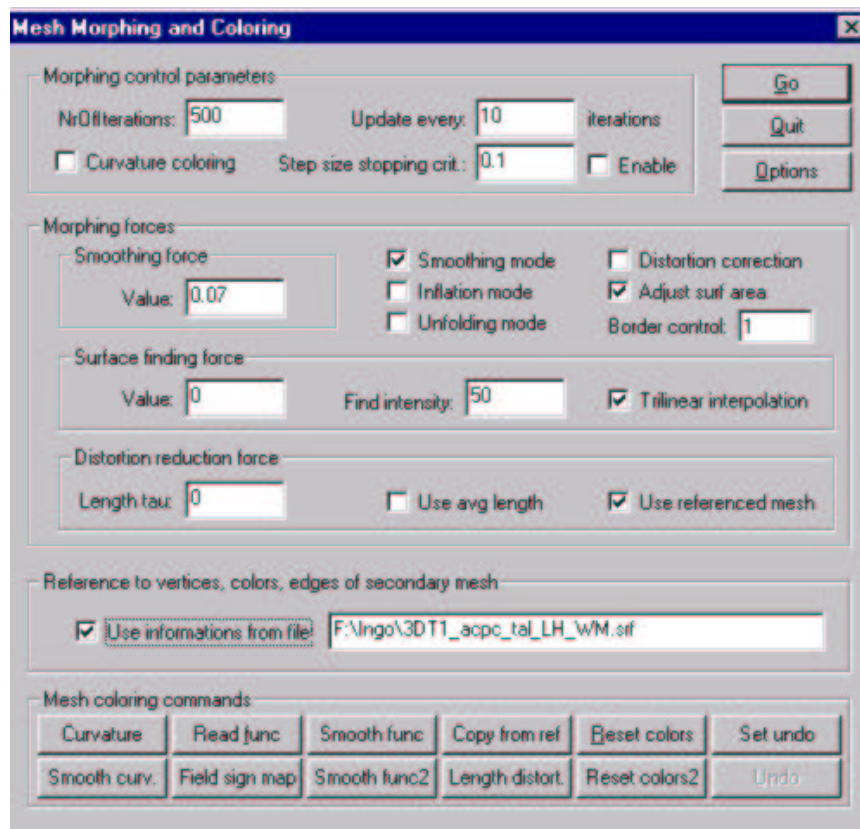


Abbildung 10: Aufblasen (Smoothing) des Mesh

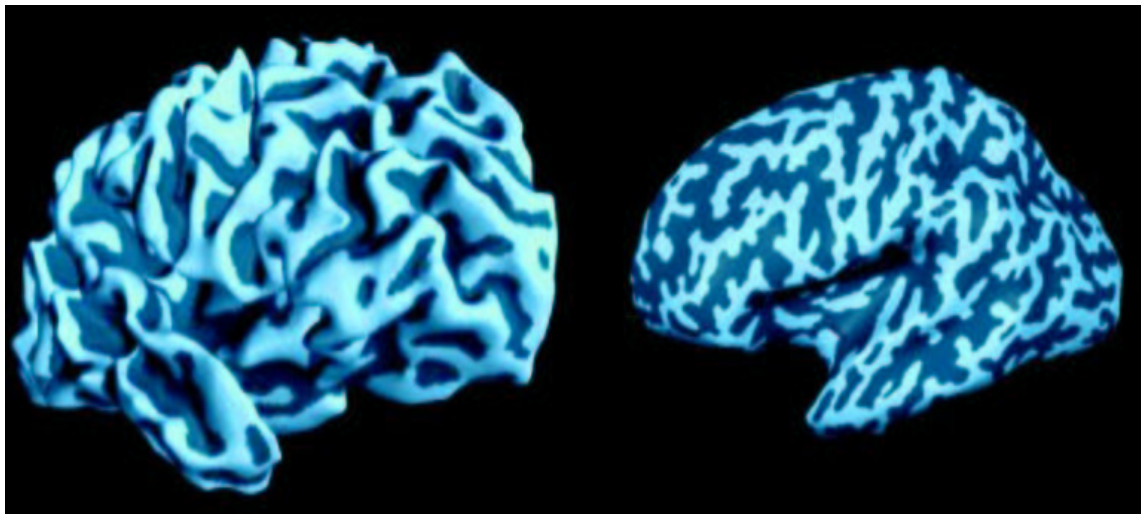


Abbildung 11: Referenz - Mesh und nach Smoothing und Inflation

3.4.4 INFLATING & UNFOLDING

Um die anatomische Abgrenzung der Hirnlappen durchzuführen, wird das Mesh noch geglättet (inflated) (Abb. 11) und auseinandergefaltet (unfolded), da

dies die normal gefaltete Struktur des Gehirns im Originalzustand nicht hinreichend genau erlaubt. Nach der Glättung (Inflation) der gefurchten Kortexoberfläche werden auf der medialen Seite automatisch Schnittlinien gesetzt (Abb. 12), entlang derer die Hemisphäre auseinandergefaltet wird.

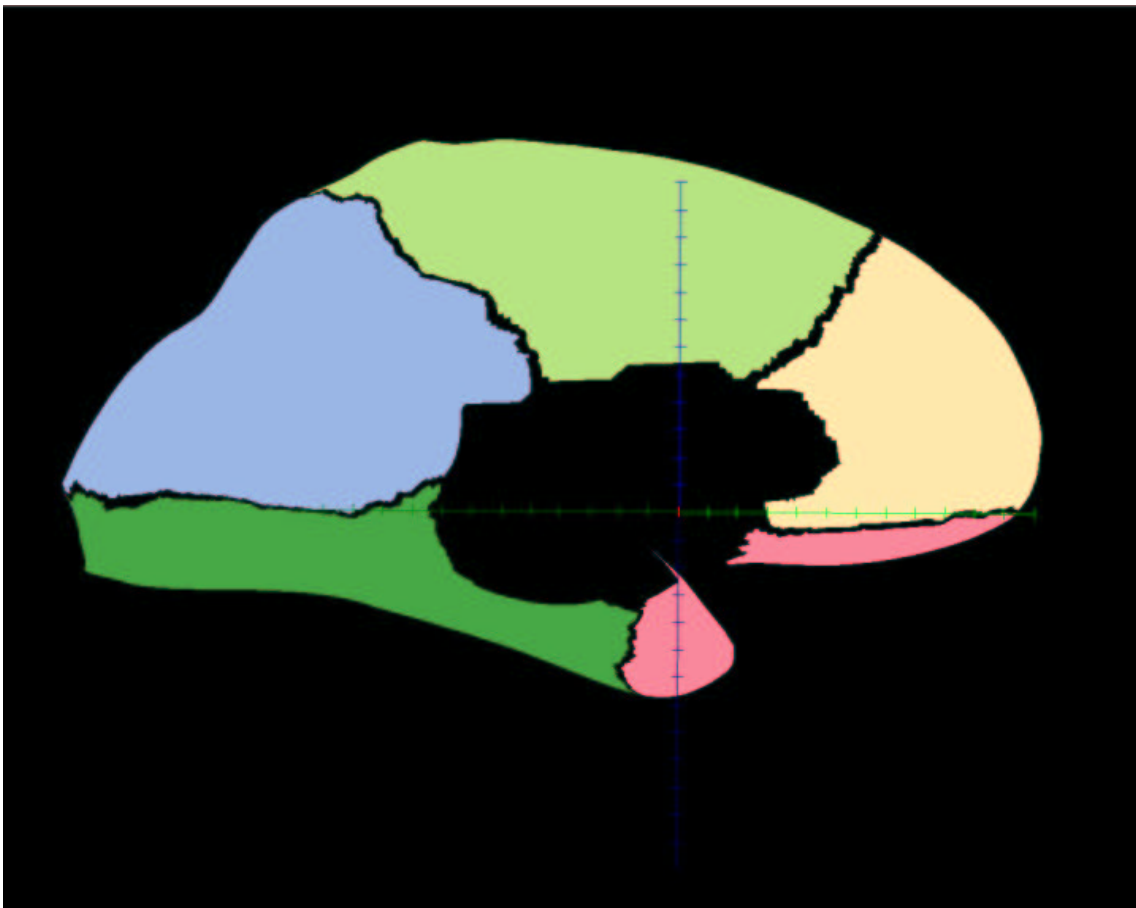


Abbildung 12: Zustand nach „automatic cutting“

Dabei wird durch die „Autocut - Funktion“ das Mesh von medial nach lateral geklappt.

Damit bei dieser Prozedur nur geringe Verzerrungen entstehen, werden alle Schritte mit dem zugrunde liegenden talairachisierten Datensatz gekoppelt, auf den das Programm zurückgreift. Das Aufblasen wird wiederum automatisch von BV im Menüpunkt „Mesh Morphing and Coloring“ aufgerufen. Im Anschluß daran wird im gleichen Menü unter „Options“ die „Unfolding“ - Prozedur gestartet. Das Resultat ist in Abbildung 15 zu sehen.

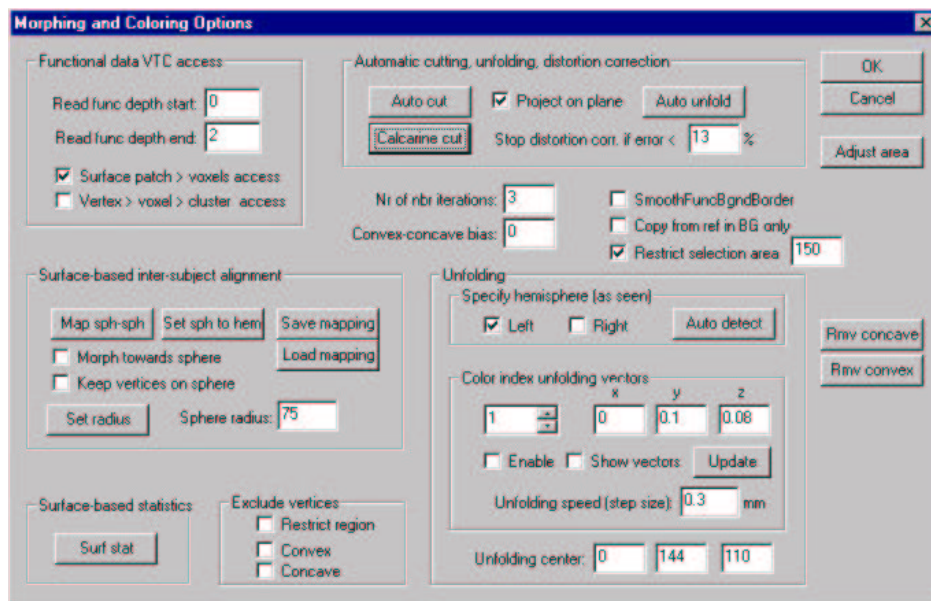


Abbildung 13: "Auto cut" Funktion

3.4.5 DISTORSION CORRECTION

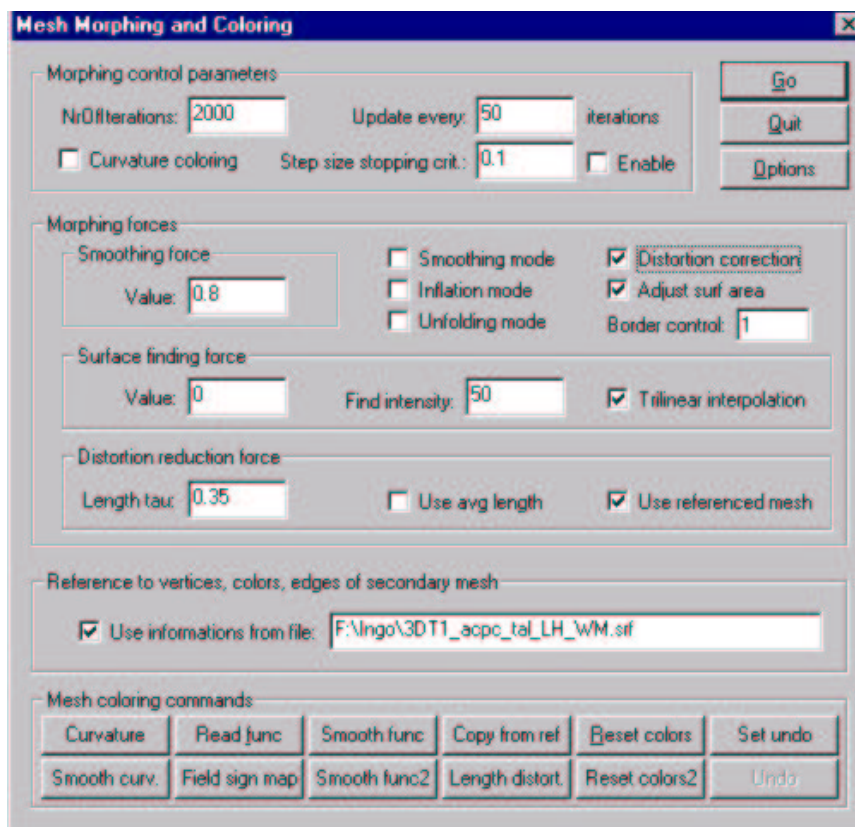


Abbildung 14: Verzerrungskorrektur

Die auseinander gefaltete Oberfläche der Hemisphäre muß an den Rändern noch geglättet werden. Dies geschieht wiederum automatisch über den „Mesh Morphing and Coloring“ Dialog.

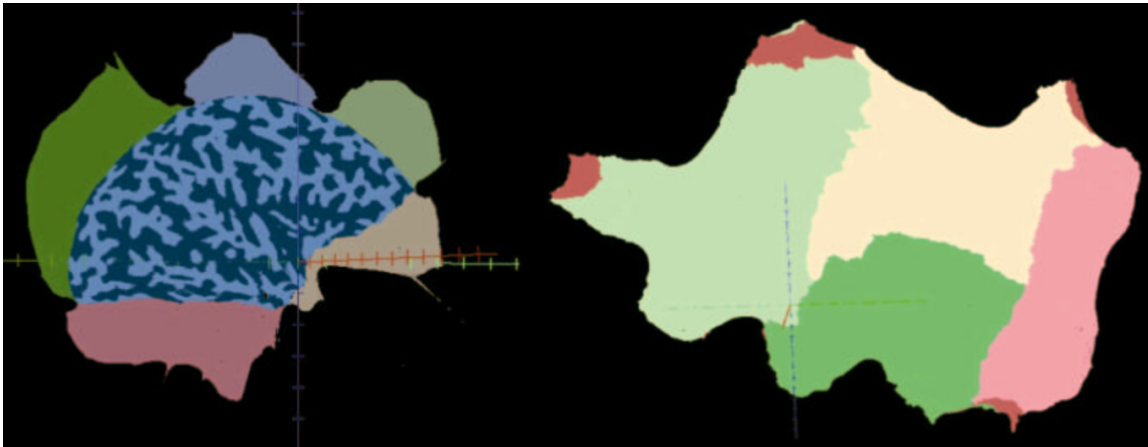
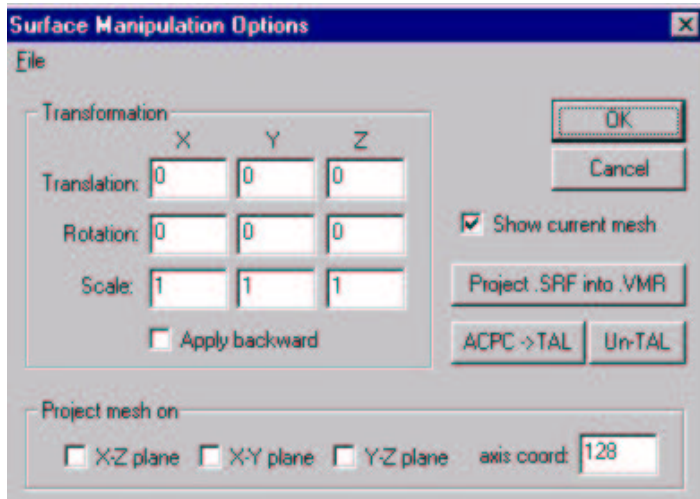


Abbildung 15: Zustand nach „Unfolding“ und nach „Distorsion correction“ mit markierten ROIs (rechts)

3.4.6 SULCUS Identification

Um nun die anatomischen Landmarken im auseinandergefalteten Mesh zu bestimmen, öffnet man wiederum den talairachisierten 3D Datensatz und verbindet diesen im „Surfacemodul“ mit dem gerade erstellten geglätteten Mesh. Mittels der „CUT Funktion“ im „Surfacemodul“ kann nun wieder jeder beliebige Punkt im Mesh markiert werden und mit dem 3D Datensatz abgeglichen werden, um so eine präzise Grenzziehung der ROIs zu gewährleisten. Anschließend werden die ROIs mittels der „CUT“ - Funktion noch farbig über die „FLOODFILL OPTIONS“ markiert (Def nach Ono et al 1990).

Für die Volumenmessung braucht man nun nur noch die ROIs einerseits aus dem Talairachraum heraus zu konvertieren und in den Isovoxel 3D Datensatz zu projizieren. Da man beim Talairachisieren die Grenzpunkte des Kortex abspeichert, greift man nun auf diese zurück. Man lädt den Isovoxel 3D Datensatz und die Talairachgrenzpunkte, dann öffnet man das „Surfacemodul“ mit dem ROI Datensatz und dem Referenz Mesh.



Im „Surface manipulation options“ Menü führt man die automatische „Un-TAL“-Funktion aus. Nun hat man einen enttalairachisierten ROI Mesh Datensatz. Um diesen in den 3D Datensatz zu projizieren, öffnet man wiederum zuerst den 3D

Abbildung 16: Un-TAL Funktion

Mesh Datensatz. Im „Surfacemodul“ aktiviert man dann unter „SURFACE MANIPULATION OPTIONS“ die „Project .srf into .vmr“-Funktion. Dadurch erhält man die Grenzlinie der ROI im ursprünglichen 3D vmr Datensatz (siehe Abb. 17).

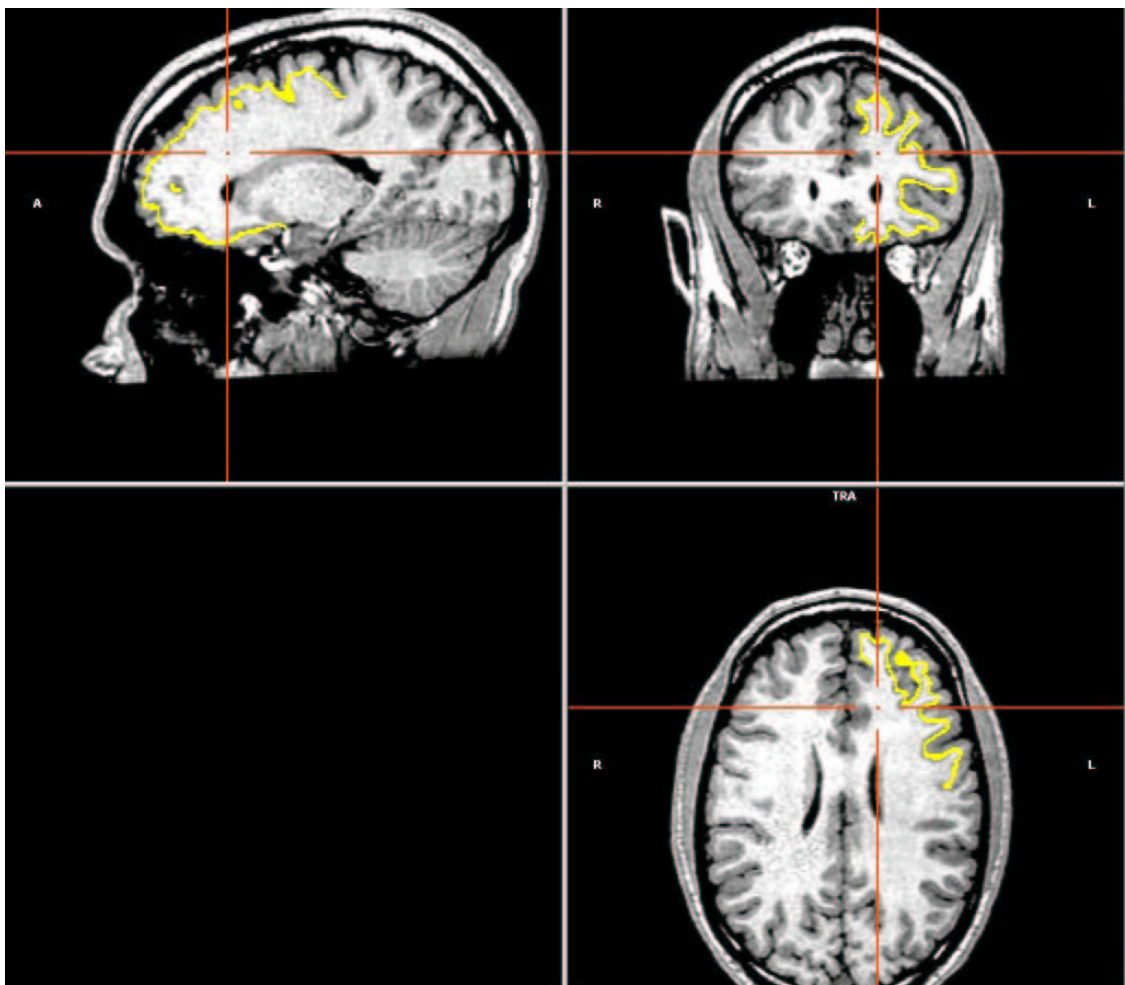


Abbildung 17: Frontallappen in 3D.vmr Datensatz projiziert

3.4.7 VOLUME MEASUREMENT

Für die Volumenmessung muß nun noch die graue Substanz der ROI segmentiert werden. Dies geschieht, indem man in den 3D Tools den „Segmentation dialog“ öffnet. Nun definiert man die Wertigkeit der grauen Substanz mit einem Maximum und einem Minimum. Man vollführt die gleiche Prozedur, wie BV bei der automatischen Segmentierung der weißen Substanz, nur halbautomatisch. Der Cursor von BV gibt automatisch die Wertigkeit des gerade markierten Voxels in der Grauwertskala an, so daß man sehr schnell einen Überblick über die Spannbreite der zu definierenden Grauwerte bekommt. Aktiviert man nun den „EXPAND“-Button, wird ausgehend von der Grenzlinie die graue Substanz der ROI markiert. Abbildung 19 zeigt die ROI in gelb. Dann folgt eine manuelle Segmentierung der grauen Substanz nach einem festgelegten Schema mit festen Grauwertstufen, um eine möglichst genaue Segmentierung der grauen Substanz zu erzielen. Das Expandieren wird mehrmals durchgeführt, so daß die gesamte graue Substanz der ROI markiert ist, in unserem Fall dreimal.

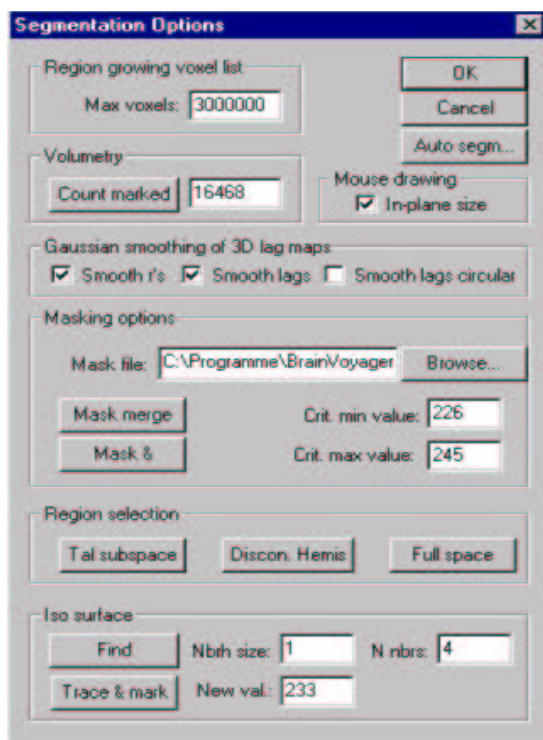


Abbildung 18: "Voxel Count" Funktion

Abschließend öffnet man im 3D Tools Menü die Optionsleiste und führt eine automatische Zählung der markierten Voxel durch. Da es sich um Isovoxel handelt, entspricht das ausgezählte Ergebnis direkt dem Volumen in Kubikmillimeter [mm³].

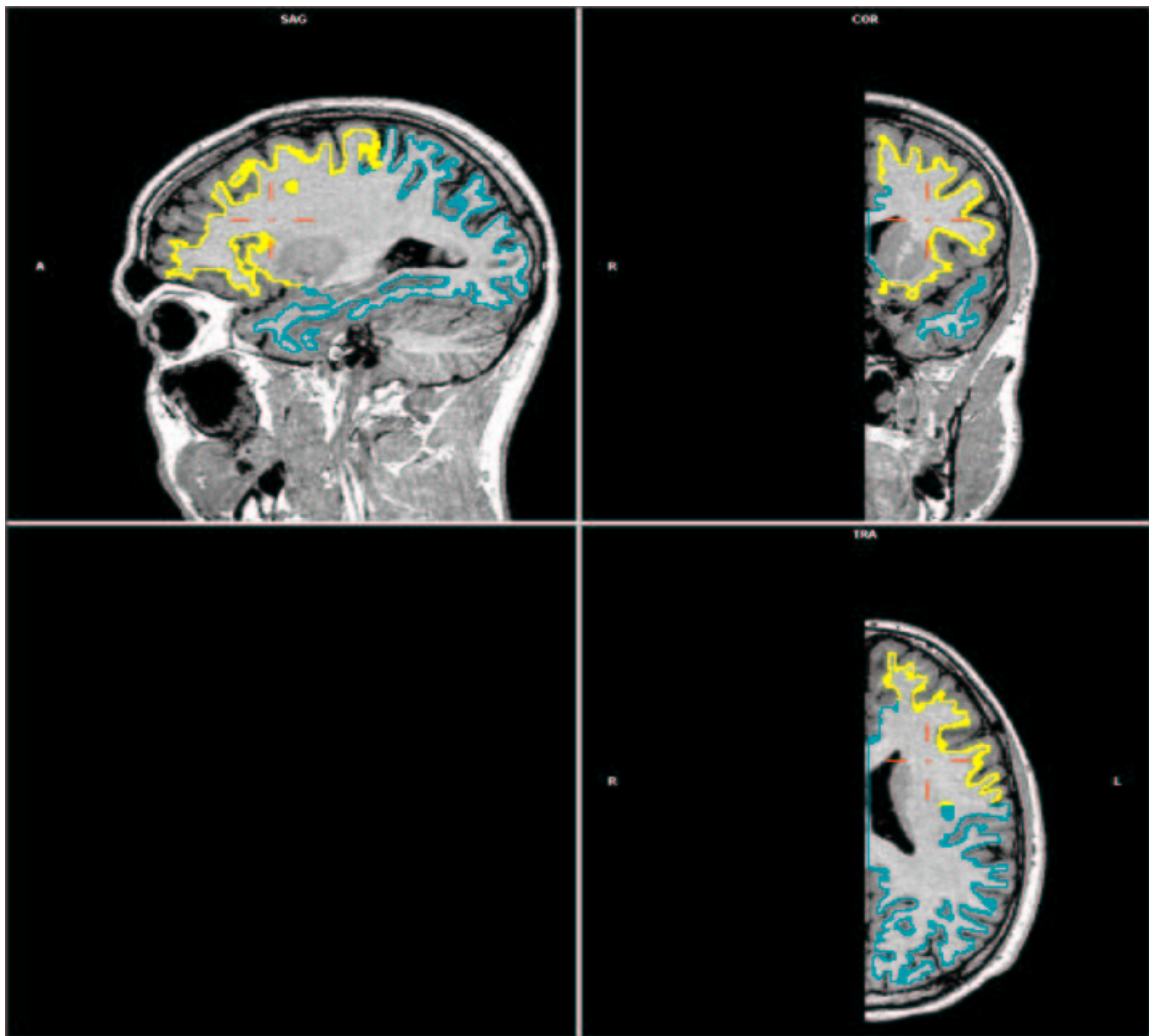


Abbildung 19: 3D vmr Datensatz mit enttalarachisierter linker Hemisphäre und markiertem Parietallappen (gelb)

Nach dem gleichen Prinzip wurde auch eine Volumenanalyse der Seitenventrikel vollzogen (für Details: Linden, et al., 1999; Goebel, Muckli, Zanella, Singer, Stoerig, 2001; Kriegeskorte, Goebel, 2001).

Es wurde eine Volumenanalyse der GM für den Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen, Occipitallappen, Lobus Cingulus, Seitenventrikel und die gesamte Hemisphäre vorgenommen. Die anatomischen Grenzen für die einzelnen Lappen entsprechen den Definitionen von Ono et al. (Ono, Kubick, Abernathy, 1990).

3.5 Datenauswertung

Es wurde eine Varianzanalyse mit dem Softwarepaket SAS durchgeführt. Die Varianzanalyse wurde einerseits für die Frankfurt -Marburg Gruppe (MR-FFM) von 10 Probanden als auch die Marburg Gruppe (MR) von 20 Personen gerechnet.

3.5.1 MR-FFM Gruppe

Eine ANOVA wurde mit den Variablen Ort (MR/FFM), Region (lobus frontalis LF, lobus occipitalis LO, lobus parietalis LP, lobus temporalis LT, lobus cinguli LCIN), Hemisphäre (li/re) und Gruppe (Blinde/ Sehende) für den Volumenwert berechnet.

Um die Reliabilität der Meßmethode zu verifizieren, wurde eine Korrelation der Frankfurt-Marburg Gruppe zwischen den Städten gerechnet. Dazu wurden für die fünf Blinden und fünf Sehenden eine Korrelation der gemessenen Voxelzahlen über die zehn Regionen (fünf korticale Regionen x zwei Hemisphären) der jeweiligen Datensätze berechnet. Zusätzlich wurde noch ein T-Test über Alter, Gewicht, BMI und Körpergröße gerechnet, um Gruppenunterschiede dieser Faktoren abzuschätzen.

3.5.2 MR Gruppe

Für die MR -Gruppe wurde ebenfalls eine ANOVA mit den Variablen Gruppe, Region, Hemisphäre gerechnet und nach dem Geburtsalter gematcht. Dann wurde noch ein T-Test über die Körpergröße, Gewicht, Alter, BMI und Geburtsalter gerechnet. Außerdem wurden für die gemessenen Volumina der verschiedenen Regionen miteinander, sowie mit Alter, Körpergröße und Body Mass Index (BMI) eine Korrelation gerechnet, um einen möglichen Einfluß dieser Variablen abzuschätzen.

IV Ergebnisse

4.1 MR-FFM Gruppe

Die Reliabilitätsabschätzung zur Messmethode zeigt eine hohe positive Korrelation in der Frankfurt-Marburg Gruppe. Die Korrelation zwischen den beiden Städten für Sehende und Blinde ergab einen Pearsonkoeffizienten von 0,974 ($n=10$; $p < 0.0001$).

Die Varianzanalyse für dieses Kollektiv ergab einen signifikanten Gruppeneffekt für das Volumen der grauen Substanz [$F(1,8) = 9,44$; $p = 0,0153$]. Die Sehenden haben ein größeres Volumen an grauer Substanz im Kortex als die Blinden. Eine getrennte Analyse für die fünf Regionen ergab signifikante Gruppenfaktoren für den Lobus cingulus [$F(1,8) = 18,17$; $p = 0,0028$], den Occipitallappen [$F(1,8) = 5,58$; $p = 0,0458$] und den Temporallappen [$F(1,8) = 10,67$; $p = 0,0114$].

Abbildung 20 zeigt die Volumen korticaler Areale bei Sehenden und Blinden der Frankfurt-Marburg Gruppe ($n=10$) getrennt nach der Stadt. Im T-Test ergaben sich für die beiden Gruppen keine Unterschiede in Größe, Alter, Gewicht und BMI.

Tabelle 2: Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler für beide Probandengruppen für Alter, Körpergewicht, Größe und Body Mass Index (BMI)

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
Alter (Jahre)	Sehende	24,8	3,58	1,13
	Blinde	24,0	3,49	1,10
Körpergewicht (kg)	Sehende	69,6	13,49	4,26
	Blinde	69,0	14,12	4,46
Größe (m)	Sehende	1,76	0,052	0,016
	Blinde	1,71	0,761	0,024
BMI (kg/m²)	Sehende	22,32	3,59	1,13
	Blinde	23,3	3,53	1,11

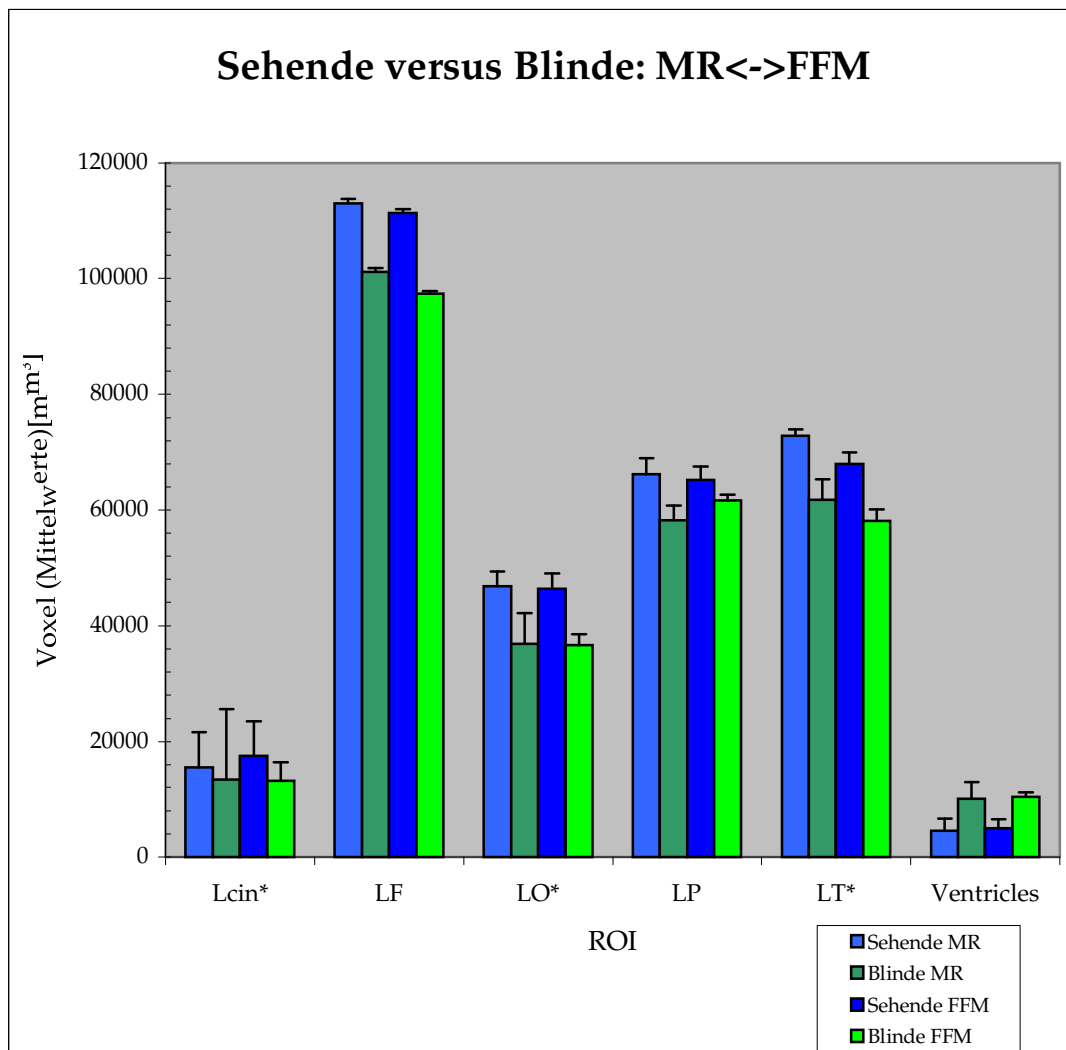


Abbildung 20: Volumen corticaler Areale nach Gruppe und Stadt dargestellt für die Frankfurt - Marburg Gruppe (n=10), Lcin= Lobus Cingulus, LF= Lobus frontalis, LO= Lobus occipitalis, LP= Lobus parietalis, LT= Lobus temporalis, Ventricles= Ventriculus lateralis; mit Angabe des Standardfehlers, * signifikante Ergebnisse

Tabelle 3: Mittelwerte (MVOX), Standardfehler (SEVOX), Standardabweichung (SDVOX) der Voxel in [mm³] für die Marburg -Frankfurt Gruppe

Ort	Gruppe	ROI	MVOX	SEVOX	SDVOX	
MR	Sehende	Hemisphäre	301532,1	6029,29	19066,28	
		Lcin	15511,9	798,94	2526,47	
		LF	113013,9	2434,89	7699,8	
		LO	46903,9	2767,88	8752,82	
		LP	66249	1131,13	3576,95	
			LT	72794,7	2039,62	6449,85
			Ventrikel	4587,9	656,56	2076,21
		Blinde	Hemisphäre	262534,3	12192,2	38555,13
			LCin	13401,9	643,73	2035,67
			LF	101201,2	5313,8	16803,71
LO			36906,1	2477,57	7834,75	
LP			58281,2	3419,17	10812,36	
	LT	61820,9	2909,27	9199,91		
	Ventrikel	10119,1	2134,54	6750		
FFM	Sehende	Hemisphäre	295772,9	6070,01	19195,06	
		Lcin	17478,2	751,53	2376,54	
		LF	111316,9	2574,24	8140,48	
		LO	46451,5	2376,34	7514,65	
		LP	65152,1	2022,68	6396,29	
		LT	67951,2	1479,45	4678,44	
		Ventrikel	5030,4	842,83	2665,25	
	Blinde	Hemisphäre	256195,5	3182,69	10064,55	
		LCin	13146,6	501,68	1586,44	
		LF	97412,3	1802,46	5966,89	
		LO	36742,7	1070,49	3385,18	
		LP	61662,2	2010,41	6357,48	
		LT	58085,4	790,45	2499,62	
		Ventrikel	10397,6	2349,53	7429,86	

4.2. MR-Gruppe

In der Marburg Gruppe mit 20 Probanden ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Volumenunterschied zwischen der Gruppe der Sehenden und Blinden [$F(1,18)= 11,66$; $p= 0,0031$], wie er auch schon in der Frankfurt-Marburg Gruppe zu sehen war. Eine getrennte Analyse für die verschiedenen Regionen ergab signifikante Ergebnisse für den Frontallappen [$F(1,18)= 8,32$; $p= 0,0099$], den Occipitallappen [$F(1,18)= 5,05$; $p= 0,0374$], den Parietallappen [$F(1,18)= 7,43$; $p= 0,0139$], und den Temporallappen [$F(1,18)= 10,85$; $p= 0,0040$].

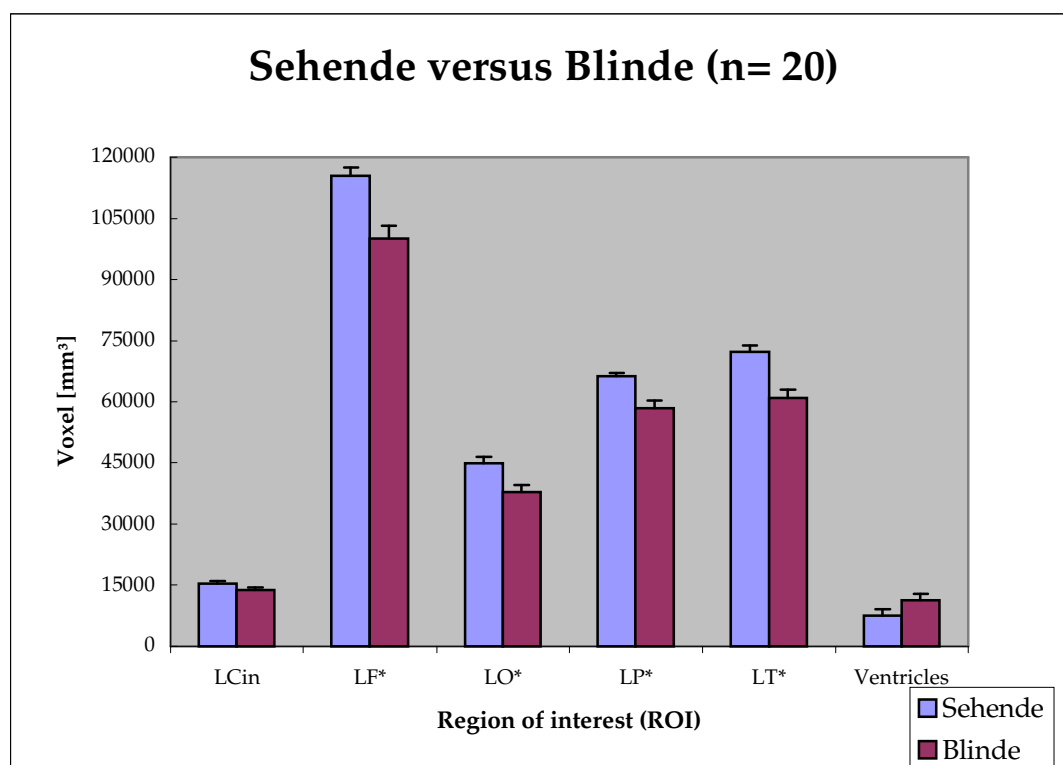


Abbildung 21: Volumen corticaler Areale der Marburg Gruppe nach Sehenden und Blinde getrennt, mit Angabe des Standardfehlers, * signifikante Ergebnisse

Die folgende Tabelle listet die Mittelwerte, den Standardfehler und die Standardabweichung der regionalen Volumina für die Blinden und Sehenden, die in Marburg untersucht wurden auf, wie es schon in Abb. 21 graphisch zu sehen ist.

Tabelle 5: Mittelwert (MVOX), Standardfehler (SEVOX), Standardabweichung (SDVOX) in Kubikmillimetern [mm³] für die Marburg -Gruppe

Gruppe	ROI	MVOX	SEVOX	SDVOX
Sehende	HEM	302526,45	3498,21	15644,49
	LCin	15485,85	464,44	2077,04
	LF	115483,8	2010,31	8990,38
	LO li	44885,65	1609,38	7197,38
	LP	66156,1	793,93	3550,58
	LT	72251,3	1590,03	7110,84
	Ventricles	7542,75	1581,11	7070,95
Blinde	HEM	261466,8	7800,24	34883,72
	LCin	13926,9	511,03	2285,38
	LF*	100002,4	3141,82	14050,65
	LO*	37780,15	1699,36	7599,75
	LP*	58329,9	1932,37	8641,83
	LT*	60989,55	1997,95	8935,1
	Ventricles	11221,85	1604,52	7175,62

Aufgrund der oben gefundenen Ergebnisse, wurde eine detaillierte Analyse mit Berücksichtigung des Geburtsalters durchgeführt. Dafür wurden Untergruppen nach Sehstatus und Geburtsalter eingeteilt. Es ergaben sich vier Gruppen. Gruppe 20 bestand aus den termingeborenen Geburtsblinden (n=4), Gruppe 10 war das altersgematchte Kollektiv (n=4), Gruppe 21 bestand aus den frühgeborenen Geburtsblinden (n=6) und der dazu gematchten Gruppe 11 (n=6) der Sehenden. In der Analyse der Untergruppen fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den frühgeborenen Geburtsblinden im Vergleich mit den anderen termingeborenen Gruppen. Das Volumen des Frontallappens links war bei den Gruppen 10, 20, und 11 signifikant größer als bei Gruppe 21 ($F(1/16)= 19,63$, $p= 0,0001$), dies galt auch für den Occipitallappen links ($F(1/16)= 6,72$, $p= 0,0038$), den Frontallappen rechts ($F(1/16)= 7,63$, $p= 0,0022$), den Parietallappen rechts ($F(1/16)= 6,75$, $p= 0,0037$) sowie den Temporallappen

rechts ($F(1/16) = 7,09$, $p = 0,0030$). Anschließend wurden noch der LSD und Scheffe's T-Test für die einzelnen corticalen Areale der vier Gruppen gerechnet. Das Signifikanzniveau für den LSD Test lag bei einem $\alpha = 0,05$ und einem kritischen Wert für $T = 2,12$. Für den Scheffe's Test galt $\alpha = 0,05$ und der kritische Wert für $F = 3,23887$. Dabei ergaben sich folgende Resultate: der rechte Frontallappen war signifikant größer bei Gruppe 20 im Vergleich zu den anderen Gruppen. Für die Areale Occipitallappen rechts und links, Parietallappen rechts und links, Temporallappen rechts, Frontallappen rechts ergaben sich signifikante Volumenreduktion für Gruppe 21 im Vergleich mit den restlichen drei Gruppen. Nur im LSD Test ergab sich noch eine signifikante Volumenreduktion des rechten Temporallappens für Gruppe 21 im Vergleich zu den anderen drei.

In Tabelle 6 werden für die einzelnen Gruppen die Mittelwerte und der Standardfehler der einzelnen Areale wiedergegeben.

Tabelle 6: Volumenmittelwerte und ~standardfehler der Areale für die Gruppen 10, 11, 20, 21 in [mm³]

	Gr. 10 Sehende Termingeborene (TB)		Gr. 20 Blinde TB		Gr. 11 Sehende Gematcht zu FB		Gr. 21 Blinde Frühgeborene (FB)	
Region links/ rechts	Mittel- werte	Standard- fehler	Mittel- werte	Standard- fehler	Mittel- werte	Standard- fehler	Mittel- werte	Standard- fehler
LCIN	15911	1976	15174	1147	15655	853	12809	933
LF	116935	2539	111234	2753	114689	4261	92616	5516
LO	47268	5693	41340	3068	42677	1774	34133	2622
LP	66181	2517	66312	2879	64558	1491	52928	2770
LT	69015	4531	68298	363	72639	2909	55578	2985
LCIN	14354	339	16454	559	15788	421	12529	296
LF	115362	2531	110913	4339	115392	5242	92628	5438
LO	43778	4448	45155	1945	46245	2553	34138	3190
LP	67042	1551	63693	5007	67148	1205	54835	2382
LT	72220	5027	69103	2300	74042	1782	56120	3604

Tabelle 7: Volumen der Seitenventrikel in der Marburg Gruppe

Gruppe (n=20)	Voxel [mm ³](Mittelwert)	Standardfehler	Standardab- weichung
Sehende	7542,75	1581,11	7070,95
Blinde	112221,85	1604,52	7175,62

Der Größenunterschied der Seitenventrikel wurde nicht signifikant [$F(1,18)=1,31$; $p=0,268$].

Im T-Test ergaben sich keine Gruppenunterschiede für Körpergewicht, Körpergröße, BMI und Alter.

Bei der Korrelation zwischen den korticalen Arealen mit Körpergewicht, Körpergröße, BMI und Alter in der Marburg Gruppe zeigte sich eine positive

Korrelation zwischen Körpergröße und Hemisphäre, und zwischen Körpergröße und Frontallappen und Occipitallappen.

Tabelle 8: Pearsonkorrelationskoeffizient ($p < 0,05$) für $n=20$

	Hemisphäre	Frontallappen	Occipitallappen
Körpergröße	0.40394 $p = 0,0773$	0.45542 $p = 0,0436$	0.40377 $p = 0,0775$

Tabelle 9: Volumen [mm³] der Gehirnregionen der VP aus MR (n=20), nach Alter und Geschlecht gematcht

Geburtsblinde VP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Stadt	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR
LH	257585	192446	290541	294352	256049	209307	274675	301084	270688	246377
LCin	12497	9752	13299	13169	14567	10904	16513	17713	13200	15936
LF	102519	71897	109244	118083	100855	80063	105045	112562	104951	95411
LO	31006	27433	37718	39786	43868	28793	37447	50408	39448	34252
LP	60208	42418	74114	63177	50763	49151	60988	66968	59203	55827
LT	60002	47433	69052	67384	59422	47891	68667	68090	65641	53078
li Ventrikel	23604	9651	10646	5736	4107	2821	15059	11384	10979	25541
RH	274090	200415	298245	299075	262545	215537	273603	308774	263771	240177
LCin	12741	12522	17169	15765	12538	12511	17616	15267	11297	13562
LF	105037	72356	106847	122413	102761	80081	102222	112168	99915	95618
LO	31775	24122	42199	44497	46657	30389	43108	50815	39259	32623
LP	63656	50255	75033	52660	50528	49025	58517	68560	58749	56798
LT	69970	46558	66948	73013	58427	52577	63643	72807	61067	48121
re Ventrikel	20619	7460	9192	6423	3753	3437	5848	12703	11063	24411
Sehende VP	18	16	15	14	17	11	19	20	12	13
Stadt	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR	MR
LH	304298	296121	280576	335656	292981	302036	309243	289428	286282	296766
LCin	19139	14614	12637	21520	15113	13751	13395	15735	14583	17085
LF	116565	108427	111769	123310	114491	118483	133893	114177	103754	111003
LO	38986	41005	38206	63087	39941	47999	43513	39780	41650	50968
LP	66460	66537	65398	59361	60925	70070	59188	69894	68534	65702
LT	80816	74651	64955	80437	79553	71348	63250	59320	71709	65852
li Ventrikel	5575	10420	3119	9060	2313	3173	7382	27487	3679	4744
RH	313528	300291	294592	329556	305503	295704	330693	293122	281180	312973
LCin	14961	15485	14589	15184	17232	13636	14917	14007	16948	15186
LF	118993	106091	111308	122192	114102	111745	136593	116205	98990	117585
LO	47362	45088	39622	56965	54014	37605	38067	40918	40744	52193
LP	69563	69527	67577	62752	63452	70169	67418	67668	63513	69414
LT	74420	74308	67883	84134	62926	75976	79947	60888	77312	68341
re Ventrikel	7872	10589	1905	7002	2649	3809	4586	26103	4438	4950

Tabelle 10: Volumen [mm³] der Gehirnregionen von den VP, die in FFM gescannt wurden

Geburtsblinde VP	1	2	3	4	5
Stadt	FFM	FFM	FFM	FFM	FFM
LH	261876	240654	261366	253262	255286
LCin	12006	13909	11987	11060	12774
LF	99618	86153	96362	100313	102121
LO	34920	35506	36658	35697	38846
LP	64023	56455	69280	58098	61205
LT	62452	59345	56886	59117	57454
li Ventrikel	25057	9853	11450	4905	5011
RH	272182	242575	264297	248406	262051
LCin	13237	11562	15017	13871	16043
LF	103678	89005	96608	98775	101490
LO	39327	30306	34957	38194	43016
LP	68012	62144	67855	48204	61346
LT	58143	55862	60025	58372	53198
re Ventrikel	21831	7371	10201	5436	2861
Sehende VP	11	12	13	14	15
Stadt	FFM	FFM	FFM	FFM	FFM
LH	312278	291192	298754	321912	267346
LCin	16115	15952	19146	20691	13321
LF	117560	113249	113452	118762	101430
LO	51788	37766	53066	55031	35089
LP	72989	65554	59936	62996	67223
LT	72232	68406	66393	75252	66772
li Ventrikel	3017	4001	5800	10824	3089
RH	310	286476	302460	296046	262642
LCin	18429	17466	19654	14749	19259
LF	115704	101872	117130	117410	96600
LO	47203	47363	45515	54646	37048
LP	74585	69481	61958	52860	63939
LT	70128	62017	68314	70648	59350
re Ventrikel	3717	4285	5756	7912	1903

V Allgemeindiskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Als wichtigste Ergebnisse der Studie können festgehalten werden:

es existiert ein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz des Neokortex zwischen Geburtsblinden und Sehenden

der Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitallappen bei Sehenden hat ein größeres Volumen an grauer Substanz als bei Geburtsblinden

der Frontallappen, der Occipitallappen links, der Parietal- und Temporallappen rechts haben bei frühgeborenen Blinden ein geringeres Volumen als bei den termingeborenen Blinden und Sehenden

mittels hochauflösender 3D MRTs und Brainvoyager lassen sich individuelle Volumenuntersuchungen des Gehirns in vivo durchführen

In der Studie konnte gezeigt werden, daß nicht nur ein globaler Volumenunterschied der GM zwischen Geburtsblinden und Sehenden besteht, sondern dies auch für anatomisch definierte Gehirnlappen nachweisbar ist. Dabei handelt es sich um eine Studie, die sich an rein anatomischen Strukturen orientiert hat und individuelle Aspekte des Neokortex berücksichtigt hat. Es wurden nicht nur die gesamte Hemisphäre, sondern auch die verschiedenen Gehirnlappen und die Seitenventrikel volumetrisch ausgemessen.

5.2 Fehlerquellen

Als mögliche Fehlerquellen kommen Alter, Geschlecht und Größe der Probanden in Betracht. Die Studie wurde an Probanden vorgenommen, die sich in einem Alter befanden, wo das Größenwachstum des Neokortex abgeschlossen ist (Caviness et al 1997,1996, Filipek et al 1994). Auch die Geschlechtsverteilung wurde zwischen den Geburtsblinden und Sehenden

berücksichtigt, da verschiedene Autoren auf die Volumenunterschiede zwischen Frau und Mann hingewiesen haben (Escalona, Mc Donald, Doraiswamy, Boyko, Husain, Figiel, Laskowitz, Ellinwood Jr, Krishan 1991, Reiss, Abrams, Singer, Ross, Denckla 1996, Blatter, Bigler, Gale, Johnson, Anderson, Burnett, Parker, Kurth, Horn 1995). Weitere Faktoren wie Körpergewicht und Größe wurden statistisch berücksichtigt. Es konnte kein Effekt auf die Volumenmessung nachgewiesen werden.

Der Segmentieralgorithmus in Brainvoyager wurde von Göbel und Mitarbeitern in verschiedenen Publikationen detailliert beschrieben und auf seine Reliabilität getestet (Goebel 2001 et al, Kriegeskorte et al 2001, Kiebel et al 2000, Linden et al 1999). Die Auswertung der MRT-Daten für die Studie wurde nur von einer Person vorgenommen, insofern kann man keine Aussage zur interindividuellen Streuung treffen.

5.3 Diskussion

In den oben genannten Tierexperimenten von Bourgeois und Rakic wurden jeweils funktionelle Areale bzw. Systeme untersucht. Bei Deprivation des visuellen Systems konnte ein geringeres Volumen des visuellen Kortex nachgewiesen werden mit teilweise veränderter Morphologie. Aufgrund der in der Einleitung dargelegten Studien wäre eine Volumenminderung in dem Lappen zu erwarten, indem das jeweilige deprivierte Sinnessystem liegt, sprich im Falle des visuellen Systems der Occipitallappen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen jedoch eine globale neokorticale Volumenminderung unabhängig von funktionellen Systemen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde noch eine detaillierte Analyse des untersuchten Kollektivs durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß frühgeborene Blinde im Vergleich zum restlichen untersuchten Kollektiv verminderte Volumina aufweisen. Es fand sich kein Unterschied zwischen termingeborenen Blinden und den termingeborenen Sehenden. Daraus ergibt sich die Frage, ob es sich um einen Effekt handelt, der bedingt ist durch die frühzeitige Erblindung und damit verbundene Deprivation oder ob

andere Faktoren wie zum Beispiel das Geburtsalter eine Rolle spielen.

Aus tierexperimentellen Daten ergeben sich keine Hinweise, daß eine Erblindung von Geburt an zu einer generellen Volumenminderung führt (Bourgeois et al 1993/1996, Rauschecker et al 1983, Rakic et al 1988).

Theoretisch könnte man bei einer Deprivation, mit einer möglichen kompensatorischen Volumenzunahme der anderen Sinnesmodalitäten rechnen, da die anderen Sinnesmodalitäten nun besonders gefordert sind, um einen Ausgleich zu erzielen. Dies ist aber bisher nicht in der Literatur beschrieben worden.

Ein wichtiger Faktor scheint das Geburtsalter zu sein. Während die Kontrollgruppe terminnah geboren wurde, sind rund 2/3 der Geburtsblinden um die 28. Schwangerschaftswoche respektive siebter Schwangerschaftsmonat (SSM) geboren worden. Die Erblindungsursache war in diesen Fällen die Frühgeborenenretinopathie (RoP). In dieser Untergruppe fanden sich die schon erwähnten Volumenreduktionen in korticalen Arealen.

Verschiedene Studien an Frühgeborenen haben eine veränderte Gehirnreifung und Morphologie beschrieben. Eine erste Beschreibung der Gehirnreifung mittels MRT bei Frühgeborenen um die 25. Schwangerschaftswoche haben Battin und Mitarbeiter 1997 im Lancet veröffentlicht. Damit war erstmals die Möglichkeit gegeben morphologische Veränderungen des Gehirns im Detail bei Frühgeborenen im MRT zu verifizieren und im Verlauf zu dokumentieren (Battin, Maalouf, Counsell, Herilhy, Edwards 1997).

Huppi et al zeigten 1998 mittels MRT, daß zwischen der 30. und 40. Gestationswoche eine Vervierfachung des Volumens der grauen Substanz stattfindet, verbunden mit der damit einhergehenden Ausbildung der Gyri und Sulci (Huppi, Warfied, Kikinis et al 1998).

Eine verzögerte Entwicklung verbunden mit verkleinerter korticaler Oberfläche konnten Ajayi-Obe und Mitarbeiter in Frühgeborenen MRT's nachweisen (Ajayi-Obe, Saeed, Cowan, Rutherford, Edwards 2000). Die Neugeborenen kamen vor der 30. Schwangerschaftswoche auf die Welt. In ihrer Studie beschrieben Ajayi et al einen exponentiellen Anstieg des Gehirnvolumens

zwischen der 25. und 42. Schwangerschaftswoche von acht Prozent pro Woche und der Oberfläche von 12 Prozent pro Woche.

Inder und Mitarbeiter untersuchten 1999 Frühgeborene auf Veränderungen der weißen und grauen Substanz. Frühgeborene haben aufgrund ihrer Unreife ein höheres Risiko eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL) als auch eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) zu erleiden. Inder verglich Frühgeborene mit PVL und ohne PVL mit Normalgeborenen zu einem Zeitpunkt, an dem die Frühgeborenen ihren berechneten Geburtstermin gehabt hätten. In den 3D MRTs konnte sie im Vergleich zu zeitgerecht geborenen eine deutliche Reduktion sowohl der grauen als auch weißen Substanz nachweisen (Inder, Huppi, Warfield, Kikinis, Zientara, Barnes, Jolesz, Volpe 1999).

In diesen Kontext paßt auch eine Studie von Nosarti et al von 2002. Sie untersuchten Frühgeborene, geboren vor der 33. Gestationswoche, im Alter von 14 Jahren und eine Kontrollgruppe, mit einem Gestationsalter von 38 - 42 Wochen, im MRT auf Volumenunterschiede der weißen und grauen Substanz sowie der Seitenventrikelgröße. Außerdem wurde die kognitive Entwicklung beurteilt. Die Auswertung ergab eine Volumenminderung der Frühgeborenen in bezug auf das Gesamtvolumen um 6%, der gesamten grauen Substanz um 11,8% und eine Ventrikelvergrößerung um 42% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nosarti und Mitarbeiter kamen zu dem Ergebnis, daß diese Volumenreduktion eine Folge der Frühgeburtlichkeit ist, weil im dritten Trimester der Schwangerschaft das Gehirnvolumen um das drei bis vierfache zunimmt (Nosarti, AL-Asady, Frangou, Stewart, Rifkin, Murray 2002). Diese Volumenzunahme zeigten bereits Studien von Huppi et al 1998 an Menschen und tierexperimentelle Daten von Rakic 1985.

Eine weitere Möglichkeit Veränderungen im Gehirn von Frühgeborenen nachzuweisen, ist die Diffusions-MRT. Huppi und Mitarbeiter konnten 2001 mit dieser Methode spezifische Veränderungen in den Leitungsbahnen der Frühgeborengehirne nachweisen (Huppi, Murphy, Maier, Zientara, Inder, Barnes, Kikinis, Jolesz, Volpe 2001). Die sogenannte relative Anisotropie (RA) dient dabei als ein Maß für die Entwicklung der Axonbündel. Diese war in den

geschädigten Gehirnen um ein $\frac{1}{4}$ geringer als in der Kontrollgruppe. Huppi et al konnten Veränderungen im Bereich der Kapsula interna und der zentralen weißen Substanz nachweisen. Ein Zusammenhang zwischen Schädigung der weißen Substanz und Auswirkungen auf die graue Substanz wurden in dem Artikel nicht diskutiert.

Zweidrittel der Geburtsblinden in der vorliegenden Studie kamen also zu einem Zeitpunkt auf die Welt, in der die Reifung des Gehirns speziell der grauen Substanz wichtige Schritte vollzieht.

Das Frühgeborengehirn wurde also in einer wichtigen Phase seiner Entwicklung aus dem physiologischen Milieu herausgenommen und mit verschiedenen komplexen physiologischen Anforderungen konfrontiert z. B.: Lungenatmung, Lichtexposition der unreifen Retina u. a., die eine gewisse Gehirnreifung voraussetzen. Das Gehirn ist aber zu diesem Zeitpunkt noch mit Wachstum und Differenzierung beschäftigt, wie in den obengenannten Studien beschrieben, und damit auch sehr vulnerabel. Die Pathophysiologie der Schädigungsprozesse ist noch nicht vollständig verstanden.

Einige Forschungsgruppen beschäftigten sich mit den Folgen der Frühgeburt und ihre Auswirkung auf die kindliche Entwicklung, speziell die neurokognitiven Fähigkeiten. Es besteht für Frühgeborene ein erhöhtes Risiko einer Gehirnschädigung, wie oben geschildert. Aber die Langzeitfolgen dieser Schädigungen, zum Beispiel der PVL, auf die kindliche Entwicklung sind bislang nur teilweise erforscht.

Eine MRT- und Verhaltensstudie von Kraegelo-Mann und Mitarbeitern 1999 an Frühgeborenen im Alter von fünf bis sieben Jahren zeigte, daß größere morphologische Veränderungen auch deutliche neuropsychologische Defizite bedingen. Bei kleineren morphologischen Veränderungen konnten dagegen keine entsprechenden Defizite festgestellt werden. Kraegelo-Mann et al schlussfolgerten aus ihren Beobachtungen, daß bei kleineren Schäden das Gehirn diese kompensieren kann und damit ein gewisses Potential an kompensatorischer Plastizität besteht (Kraegelo-Mann, Toft, Lunding, Andresen, Pryds, Lou 1999).

Stewart et al untersuchten 1999 Frühgeborene im Alter von 14 Jahren mittels MRT und kognitiven Tests. Dabei beschrieben sie einen Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen und veränderten kognitiven Fähigkeiten. Stewart et al schlussfolgerten aus den Ergebnissen, daß die strukturellen Abweichungen sich in Verhaltensauffälligkeiten und neurologischen Defiziten manifestieren (Stewart, Rifkin, Ames, Kirkbride, Townsend, Miller, Lewis, Kingsley, Moseley, Foster, Murray 1999).

Rushe und Mitarbeiter 2001 haben ebenfalls Frühgeborene im selben Alter untersucht. Sie fanden ebenfalls strukturelle Auffälligkeiten ähnlich denen von Stewart. Allerdings kamen sie zu anderen Schlussfolgerungen. Da sie neurologische und neuropsychologische Defizite strenger eingrenzten, konnten sie keine direkte Korrelation zwischen Morphologie und neuropsychologischen Auffälligkeiten herstellen. Sie fanden nur einen Zusammenhang zwischen Morphologie und Verhaltensauffälligkeiten, wie es auch Kraegeloh-Mann und Mitarbeiter 1999 beschrieben haben (Rushe, Rifkin, Stewart, Townsend, Roth, Wyatt, Murray 2001). Beide Arbeitsgruppen führten allerdings keine Volumenanalysen der MRT Scans durch. Sie wurden lediglich von Neuroradiologen begutachtet.

Peterson und Mitarbeiter veröffentlichten 2000 eine Studie an Frühgeborenen mit volumetrischer MRT Analyse. Sie beschrieben einen Zusammenhang zwischen Morphologie und kognitiven Outcome (Peterson, Vohr, Staib, Cannistraci, Dolberg, Schneider, Katz, Westerveld, Sparrow, Anderson, Duncan, Makuch, Gore, Ment 2000). Sie führten eine Nachuntersuchung von Frühgeborenen im Alter von acht Jahren durch. Die Studie zeigte, daß die Frühgeborenen im Vergleich zu den Termingeborenen geringere cerebrale Volumina hatten. Des weiteren ergab sich eine positive Korrelation für die neuropsychologischen Tests und Volumina. Die Autoren schlussfolgerten, daß Frühgeburtlichkeit mit seinen Begleiterscheinungen wie PVL zu einer Langzeitschädigung der Gehirnentwicklung führt. Diese Entwicklungsstörung führt zu kognitiven Defiziten bei Frühgeborenen. Allerdings wurde in der Studie keine Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz gemacht.

Aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen zur Gehirnentwicklung hat Rakic 1988 die nicht ganz unumstrittene sogenannte „radial unit“ Hypothese veröffentlicht. Dabei beschäftigte er sich mit den Auswirkungen perinataler Entwicklungsstörungen auf die Kortextmorphologie. Die Hypothese besagt, daß die Oberflächenstruktur eines Kortextareals abhängig ist von der Anzahl der „proliferation units“ und der „ontogenetic columns“. Kurz zur Grundlage der Hypothese. Die „proliferation units“ befinden sich am Boden der Seitenventrikel des embryonalen Gehirns. Dort findet eine asymmetrische Zellteilung von Vorläuferzellen statt. Die postmitotischen Zellen, in „ontogenetic columns“ organisiert, begeben sich in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf Wanderschaft zur Kortexoberfläche. Auf der Basis dieser Theorie sind zwei Schädigungsorte denkbar und zeitlich eingrenzbar. Erstens ist eine Verminderung der Anzahl der „proliferation units“ möglich. Als Folge davon kommt es zu einer geringeren Ausgangszahl und konsekutiv zu einer Schrumpfung des betroffenen Kortextareals. Der Schädigungszeitpunkt liegt in den ersten sechs Wochen der Embryonalentwicklung. Die zweite Möglichkeit liegt in einer Schädigung der „ontogenetic columns“. Dies führt zu einer Schädigung der Zellproliferation und -migration. Entweder kommt es zu einer verminderten Zellteilungsrate in den „proliferation units“ oder die Neurone, die entlang den „radial glia cells“ wandern, kommen nicht bis ans Ziel der Kortexoberfläche. Faktoren, die zu der letzt genannten Möglichkeit führen, sind entweder genetisch oder extrinsisch (virale Infektion, Ischämie etc) bedingt. Die Folge davon ist eine verminderte Schichtdicke des Kortex (Rakic 1988).

Plastizität beim Menschen

In Kapitel I.3 werden detailliert verschiedene Studien beschrieben, die Evidenz für eine korticale Plastizität in deprivierten Gebieten des Kortex aufzeigen. Sowohl im EEG konnten Röder et al 1999 als auch mit PET DeVolder 1997 oder Weeks et al 2000 Aktivierungsmuster in deprivierten Arealen während der Verarbeitung sensorischer Reize nachweisen und damit zeigen, daß diese Gebiete durchaus mit in die Reizverarbeitung miteinbezogen werden.

Allerdings ist das genaue Ausmaß der Beteiligung noch umstritten. In der Studie von Büchel et al 1998, weist er ausdrücklich daraufhin, daß der primäre visuelle Kortex bei Geburtsblinden keine Aktivierung bei der sensorischen Reizverarbeitung zeigte. Dagegen hat Veraart et al 1991 eine erhöhte Ruheaktivität des visuellen Kortex bei Geburtsblinden gemessen und daraus die Schlussfolgerung gezogen, daß dies nur bei einem morphologisch intakten Aufbau möglich sein kann. Cohen et al zeigten 1997, daß beim Braillelesen eine Störung des visuellen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei Früherblindeten zu einer deutlichen Einschränkung des Lesens führte.

Die Evidenz für kortikale Plastizität ist mittlerweile allgemein anerkannt.

Für sensorische Gebiete gilt, daß in der Entwicklungsperiode des Gehirns eine Expansion der nichtdeprivierten korticalen Areale in deprivierte Regionen möglich ist (siehe Review von Rauschecker 1995/1999). In Bezug auf crossmodale Plastizität stellt sich die Frage, welche morphologischen Voraussetzungen für eine Funktionsübernahme notwendig sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die pankortikale Volumenreduktion bei dem untersuchten Kollektiv von Geburtsblinden zu einem nicht unerheblichen Teil durch Frühgeburtlichkeit bedingt ist, da rund Zweidrittel dieser Gruppe als Frühgeburten zu identifizieren waren. Nach Unterteilung in Untergruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen termingeborenen Geburtsblinden und Sehenden nachweisen. In Verbindung mit den Ergebnissen von Nosarti et al 2002, Huppi et al 1998 scheint dieser Effekt durch das Geburtsalter gut erklärbar zu sein. Der Geburtszeitpunkt scheint somit eine entscheidende Rolle für das kortikale Volumen des Gehirns zu spielen.

Es fand sich kein Hinweis auf eine abnorme Morphologie des deprivierten Areals bei Geburtsblinden. Die genaue Beurteilung einer uneingeschränkten Funktion des deprivierten Gebietes erfordert die Kombination aus histologischen und funktionellen Untersuchungen einer Spezies.

Nach Untersuchungen von Rakic 1988 an Tieren ist der strukturelle Aufbau des deprivierten korticalen Areals intakt und nur die Schichtdicke ist vermindert. Aufgrund dieser Daten ist davon auszugehen, daß die Geburtsblinden einen funktionell intakten deprivierten visuellen Kortex besitzen.

In diesem Zusammenhang stellt sich noch die philosophische Frage, welche Qualität der Sinnesreiz in den deprivierten Arealen besitzt und wie das Individuum diesen empfindet. Besitzt dieser nur die Qualität, wie er sie auch in seinem angestammten Areal hat, oder hat er eine noch weitere Komponente, die abhängig ist von der Ursprungsqualität des deprivierten Areals. Die perceptuelle Rolle des Sinnesreizes im deprivierten Areal ist unbekannt, wie Kujala et al 2000 in einem Review darlegen.

In Hinblick auf die Plastizitätsforschung gilt es nun herauszufinden, welche anatomischen, zeitlichen und funktionellen Grenzen es gibt? Eine erfolgreiche kompensatorische Plastizität setzt entsprechende neuronale Mechanismen und Bedingungen voraus. Welche Faktoren blockieren bzw. behindern diese? Welche Rolle spielt eine pankorticale Volumenreduktion in bezug auf kognitive Fähigkeiten?

Weiterhin spielt die Frage nach einer Altersplastizität eine wichtige Rolle. Inwieweit ist das menschliche Gehirn in der Lage sich auch im fortgeschrittenen Alter an neue Gegebenheiten anzupassen. Daraus ergeben sich wiederum Fragen nach dafür geeigneten Förder - bzw. Trainingsmöglichkeiten. Kann man gezielt korticale Areale trainieren, um perceptuelle Defizite auszugleichen bzw. zu kompensieren?

Mittels immer umfangreicher Bildgebung und Kombination verschiedenster Untersuchungstechniken wird es möglich sein Antworten auf diese Fragen zu finden und das Puzzle zu vervollständigen.

M. Rutherford 1999:

“the brain is not simply the sum of its
structures.

These are interconnected, and the quantity of
connections is difficult to measure
– the quality even so more”.

VI Literaturverzeichnis

- Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD (2000), Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants, *Lancet* Vol 356, Sept 30: 1162 – 1163
- Alho K, Kujala T, Paavilainen P, Summala H, Naatanen R (1993), Auditory processing in visual brain areas of the early blind: evidence from event-related potentials, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* June (86): 418-27
- Barkovich AJ (2000), Concepts of Myelin and Myelination in Neuroradiology, *AJNR* June/July (21):1099-1109
- Battin M, Maalouf EF, Counsell S, Herilhy AH, Edwards AD (1997), Magnetic resonance imaging of the brain of premature infants, *Lancet* Vol 349, June 4: 1741
- Bermann NEJ (1991), Alterations of visual cortical connections in cats following early removal of retinal input, *Dev Brain Res* 63; 163-180
- Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, Parker N, Kurth S, Horn SD (1995), Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life, *AJNR* Feb 16: 241 - 251
- Bourgeois JP, Rakic P (1993), Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage, *J Neurosci*, July, 13 (7): 2801-2820,
- Bourgeois JP, Rakic P (1996), Synaptogenesis in the occipital cortex of macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages, *Eur J Neurosci*, (8): 942-950
- Breitenseher M, Uhl F, Prayer Wimberger D, Deecke L, Trattnig S, Kramer J (1998), Morphological dissociation between visual pathways and cortex *Neuroradiology* Jul;40 (7): 424-7
- Büchel C, Price C, Frackowiak RSJ, Friston K (1998), Different activation patterns in the visual Kortex of late and congenitally blind subjects, *Brain*, 121, 409-19
- Caviness V, Kennedy D, Bates J, Makris N (1997), The developing human brain: a morphometric profile, *Developmental Neuroimaging* 1997, 3-14
- Caviness V, Kennedy D, Richelme C, Rademacher J, Filipek P (1996), The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images, *Cerebral Cortex* Sep/Oct; 6: 726-736
- Caviness VS, Makris N, Lange NT, Herbert M, Kennedy DN (2000), Advanced applications of MRI in human brain science, *Keio J Med* 49(2):66-73, June

- Chugani HT, Phelps ME (1986), Maturation changes in cerebral function in infants determined by ^{18}F FDG Positron Emission Tomography, *Science* Vol 231 Feb; 840-843
- Clark D, Willoughby C "Retinopathy of Prematurity" in *Oxford Textbook of Ophthalmology* Vol 2, Hrsg: Easty, Sparrow; Oxford University Press 1999, pp:1063-1070
- Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Faiz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Dolores Catalá M, Hallett M (1997), Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans, *Nature*, Vol 389, 11 Sept.: 180-3
- Dehay C, Horsburgh G, Berland M, Killackey H, Kennedy H (1989), Maturation and connectivity of the visual cortex in monkey is altered by prenatal removal of retinal input, *Nature* Vol 337, 19 Jan, 265-7
- DeVolder A, Bol A, Blin J, Robert A, Arno P, Grandin C, Michel C, Veraart C (1997), Brain energy metabolism in early blind subjects: neural activity in the visual cortex, *Brain Res* 750: 235-244
- DeVolder A, Catalan-Ahumada M, Robert A, Bol A, Labar D, Coppens A, Michel C, Veraart C (1999), Changes in occipital cortex activity in early blind humans using a sensory substitution device, *Brain Res* 826: 128-134
- Escalona PR, Mc Donald WM, Doraiswamy PM, Boyko OB, Husain MM, Figiel GS, Laskowitz , Ellinwood Jr EH, Krishan KR (1991), In vivo stereological assessment of human cerebellar volume: effects of gender and age, *AJNR* 12: 927 - 929
- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS (1994), The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis, *Cereb Cortex* July/Aug, 4: 344-360
- Flynn J (1991) "Retinopathy of Prematurity" in *Pediatric Ophthalmology* 3rd edition, Hrsg: Nelson, Calhoun, Harley; W.B. Saunders Comp, pp: 59-76
- Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL (1996), Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18, *Cereb Cortex* Jul-Aug;6(4):551-60
- Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Rapoport JL (1996), Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years, *J Comp Neurol*, Mar 4;366(2):223-30

- Giedd JN, Blumenthal J, Jelfries NO, Castellanos FX, Hong Liu, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL (1999), Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study, *Nat Neurosci* Vol 2 (10): 861 - 863
- Goebel R (2000), A fast automated method for flattening cortical surfaces, *Neuroimage* 11, S680 abstract
- Goebel R, Muckli L, Zanella FE, Singer W, Stoerig P (2001), Sustained extrastriate cortical activation without visual awareness revealed by fMRI studies of hemianopic patients, *Vision Research* 41: 1459 – 1474
- Goebel R, Singer W (1999), Cortical surface-based statistical analysis of functional magnetic resonance imaging data, *Neuroimage* 9, S64 abstract
- Hack M, Taylor (2000), Perinatal Brain Injury in Preterm Infants and Later Neurobehavioral Function, *JAMA*, Oct 18, Vol 284, No. 15:1973-1974
- Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL (1994), The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations, *J Neurosci* 14: 6336-6353
- Huppi PS, Murphy B, Maier SE, Zientara GP, Inder TE, Barnes PD, Kikinis R, Jolesz FA, Volpe JJ (2001), Microstructural Brain Development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging, *Pediatrics* Vol 107 No 3, March: 455 – 459
- Huppi PS, Warfield S, Kikinis R et al (1998), Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns, *Ann Neurol*; 43: 224-235
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997), Regional differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex, *J Comp Neurol*, 387:167-178
- Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, van der Loos H (1982), Synaptogenesis in human visual cortex: evidence for synapse elimination during normal development, *Neurosci Lett* 33: 247-252,
- Huttenlocher PR, De Courten CH (1987), The development of synapses in striate cortex of man, *Human Neurobiol*, 6: 1-9
- Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz F, Volpe JJ (1999), Periventricular White Matter Injury in the Premature Infant is followed by reduced Cerebral Cortical Gray Matter Volume at Term, *Ann Neurol* 46: 755-760
- Kennedy DN, Makris N, Bates JF, Caviness VS (1997), Structural morphometry in the developing brain, *Developmental Neuroimaging*, 29-41

- Kiebel SJ, Göbel R, Friston KJ (2000), Anatomically informed basis functions, *Neuroimage*, 11: 656-667
- Kinney H, Brody B, Kloman A, Gilles F (1988), Sequence of central nervous system myelination in human infancy: Patterns of myelination in autopsied infants, *J Neuropath Exp Neurol* 47:217-234
- Kinney H, Karthigasan J, Borkenshteyn N, Flax J, Kirschner D (1994), Myelination in the developing human brain: Biochemical correlates, *Neurochem Res* 19:983-996
- Kraegeloh-Mann I, Toft P, Lunding J, Anderson J, Pryds O, Lou HC (1999), Brain lesions in preterms: origin, consequences, and compensation, *Acta Paediatrica* 88: 897-908
- Kriegeskorte N, Goebel R (2001), An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical MR volumes, *NeuroImage* 14, 329-346
- Kujala T, Alho K, Näätänen R (2000), Cross-modal reorganization of human cortical functions, *Trends Neurosci.* 23, 115-120
- Kujala T., Huottilainen M, Sinkkonen J, Ahonen AI, Alho K, Hamalainen MS, Ilmoniemi RJ, Kajola M, Knuutila JE, Lavikainen J, et al (1995), Visual cortex activation in blind humans during sound discrimination, *Neurosci Lett* Jan 2; 183 (1-2): 143-6
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P (1991), Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol 88; 10218-10221
- Linden DE, Kallenbach U, Heinicke A, Singer W, Goebel R (1999), The myth of upright vision. A psychophysical and functional imaging study of adaptation to inverting spectacles, *Perception*; 28: 469-481
- Lund JS, Holbach SM (1991), Postnatal development of thalamic recipient neurons in the monkey striate cortex: I. Comparison of spine acquisition and dendritic growth of layer 4C alpha and beta spiny stellate neurons, *J Comp. Neurol*, 309: 115-128
- Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur R, Bilker W, Miyawaki T (2001), Age related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children, *Cerebral Cortex*, Apr. 11: 325-342
- Moore A „Retinopathy of Prematurity“ in *Pediatric Ophthalmology* Hrsg: Taylor et al; Blackwell Scientific Publications (1990), pp: 365-375
- Nakagawa H, Iwasaki S, Kichkawa K et al (1998), Normal myelination of anatomic nerve fiber bundles: MR analysis, *AJNR* 19:1129-1136

- Nosarti Ch, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM (2002), Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes, *Brain*, 125, 1616-1623
- Oldfield RC (1971), The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory, *Neuropsychologica* 9, 97-113
- Olsén P, Vainionpää L, Pääkkö E, Korkman M, Pyhtinen J, Järvelin MR (1998), Psychological findings in preterm children related to neurologic status and magnetic resonance imaging, *Pediatrics* 102: 329-336
- Ono M, Kubick S, Abernathy CD (1990), *Atlas of the cerebral sulci*, Thieme Medical, NY
- Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR (2000), Regional Brain Volume Abnormalities and Long-term Cognitive Outcome in Preterm Infants, *JAMA* Oct 18, Vol 284, No 5: 1939-1947
- Poduslo S, Jang Y (1984), Myelin development in infant brain, *Neurochem Res* 9:1615-1626
- Rakic P (1985), Limits of neurogenesis in primates, *Science* Mar 1; 227(4690): 1054-6
- Rakic P (1988), Specificity on cerebral cortical areas, *Science* 241: 170-176
- Rakic P, Suner I, Williams RW (1991), A novel cytoarchitectonic area induced experimentally within the primate visual cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol 88; 2083-2087, March
- Rauschecker JP (1995), Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex, *Trends Neurosci.* 18 (1), 36-43
- Rauschecker JP (1999), Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems, *Trends Neurosci.* 22, 74-80
- Rauschecker JP (1997), Mechanisms of compensatory plasticity in the cerebral cortex, *Brain Plasticity, Advances in Neurology*, Vol 73, Philadelphia
- Rauschecker JP, Harris LR (1983), Auditory compensation of the effects of visual deprivation in the cat's superior colliculus, *Exp Brain Res* 1983, 50, 69-83
- Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB (1996), Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study, *Brain* Vol 119 (5): 1763 - 1774
- Röder B, Röslér F, Hennighausen E (1996), Different cortical activation patterns in blind and sighted humans during encoding and transformation of haptic images, *Psychophysiology* 34, 292-307

- Röder B, Teder-Sälejärvi W, Sterr A, Röslér F, Hillyard SA, Neville HJ (1999), Improved auditory spatial tuning in blind humans, *Nature*, Vol 400, July: 162-166
- Rushe TM, Rifkin L, Stewart AL, Townsend JP, Roth SC, Wyatt JS, Murray RM (2001), Neuropsychological outcome at adolescence of very preterm birth and its relation to brain structure, *Dev Med Child Neurol* 43: 226-233
- Rutherford M (1999), Commentary on MRI and school performance in VLBW infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 81: F121
- Staudt M, Schropp C, Staudt F, Obletter N, Bise K, Breit A (1993), Myelination of the brain in MRI: A staging system, *Pediatr. Radiol*, 169-176
- Stewart AL, Rifkin L, Ames PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, Lewis SW, Kingsley DPE, Moseley IF, Foster O, Murray RM (1999), Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm, *Lancet* Vol 353, May 15: 1653-1657
- Takeda K, Nomura Y, Sakuma H, Tagami T, Okuda T, Nakagawa T (1997), MR assessment of normal brain development in neonates and infants: Comparative study of T1- and diffusion weighted images, *J. Comp Assist Tomogr* 21: 1-7
- Talairach J, Tournoux P (1988), *Coplanar stereotaxic atlas of the human brain*, Thieme Medical, NY
- Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, McDonald D, Evans AC, Toga AT (2000), Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps, *Nature*; Vol 404, Mar; 190-193
- Van der Knaap MS, Valk J (1990), MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life, *Neuroradiology* 31: 459-470
- Veraart C, de Volder A, Wanet-Defalque MC, Bol A, Michel Ch, Goffinet AM (1990), Glucose utilization in human visual cortex is abnormally elevated in blindness of early onset but decreased in blindness of late onset, *Brain Research* 510, 115-21
- Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Volder A, Metz, Michel C, Doooms G, Goffinet A (1988), High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects, *Brain Res*, Apr. 19; 446 (2): 369-73
- Weeks R, Horwitz B, Aziz-Sultan A, Tian B, Wessinger CM, Cohen LG, Hallett M, Rauschecker JP (2000), A Positron Emission Tomographic Study of Auditory Localization in the Congenitally Blind, *Journal of Neurosci*, April 1; 20(7): 2664-2672

Yakovlev PI, Lecours AR (1967), The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In *Regional Development of the Brain in Early Life*, A. Mankowski, ed Philadelphia: Davis, pp. 3-69

Zecevic N, Rakic P (1991), Synaptogenesis in the primary somatosensory cortex of the rhesus monkey during fetal and postnatal life, *Cereb Cortex*, 1: 510-523

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg

Arnold, Aumüller, Austermann, Barth, Basler, Baum, Bertalanffy, Bien,
Christiansen, Czubayko, Daut, Eckhorn, Engel, Engenhardt-Cabillic,
Feuser, Folz, Geus, Göbel, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Habermehl,
Happle, Hellwig, Hesse, Josef, Kälble, Kern, Klenk, Klose, Koolman,
Krieg, Kroll, Kuhn, Lang, Lennartz, Maisch, Mennel, Müller, Oertel,
Okuda, Pfab, Remschmidt, Röder, Röh, Rösler, Rothmund,
Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schulz, Schulze, Schwarz, Seifart,
Seyberth, Steiniger, Stinner, Thomas, Vogt, Vohland, von Wichert,
Weihe, Werner, Westermann

Danksagung

Ich danke allen, die mich bei meiner Promotion unterstützt und gefördert haben.

Besonders danke ich Frau PD Dr. Brigitte Röder, die diese Arbeit allzeit begleitet hat. Sie stand mir jederzeit mit ihrem großem fachlichen Wissen und Rat zur Seite. Auch in Zeiten des Zweifels an meiner Arbeit, brachte sie mir Verständnis entgegen und fand immer wieder Wege meine Motivation und meinen Ehrgeiz zu wecken.

Mein ausdrücklicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Siegfried Bien, der diese Arbeit ermöglicht und jederzeit unterstützt hat.

Für ihren fachlichen Rat und ihre tatkräftige Unterstützung danke ich Prof. Dr. Rainer Göbel, Prof. Dr. Frank Röler, Dipl.-Phys. Erwin Henninghausen, Dipl.-Psych. Kirsten Hätting, Dipl.-Psych. Oliver Stock.

Für ihre freundliche Aufnahme und Integration danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für kognitive Psychophysiologie am Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität.

Mein Dank gilt in besonderem Maße meinen Eltern und Geschwistern, die mir während meines Studiums und der Promotion den nötigen Rückhalt gegeben haben.