Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung III
Schwerpunkte: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie
Ärztliche Direktorin: Frau Professor Dr. I. Krägeloh – Mann

Etablierung und Anwendung funktioneller Magnetresonanztomographie des visuellen Kortex bei Kindern

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard – Karls – Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Annette Dorothee Pflugfelder

aus Stuttgart

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krägeloh – Mann
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-P. Thier

Für Jannis und Lia

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **4**

1. Einleitung **6**

1.1. Magnetresonanztomographie 6

1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) 8

1.2.1. FMRT – physiologische Grundlagen 8

1.2.2. Anwendung der fMRT in Forschung und Klinik 10

1.2.3. Vorteile fMRT 11

1.3. Funktionelle Anatomie des visuellen Kortex 11

1.3.1. Die Sehbahn 11

1.3.2. Die primäre Sehrinde (V1) 15

1.3.2.1. Lokalisation von V1 15

1.3.2.2. Schichtenaufbau von V1 15

1.3.2.3. Retinotopie und Vergrösserung in V1 15

1.3.2.4. Organisation V1 16

1.3.3. Die übergeordneten visuellen Areale – alte und neue Nomenklatur 17

1.3.3.1. Funktionelle Spezialisierung im extrastriären Kortex 17

1.4. Kindliche Epilepsien 20

1.4.1. Okzipitale Epilepsien 21

1.4.2. Therapie 21

1.4.3. Präoperative Planung 22

1.4.3.1. Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokortikogramm (EcoG) 22

1.4.3.2. Magnetenzephalogramm (MEG) 23

1.4.3.3. WADA Test (Intracarotidale Amobarbital Test) 23

1.4.3.4. Positronenemissionstomographie (PET) 24

1.4.3.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) 24

1.5. Zielsetzung 26

2. Material und Methoden 27

2.1. Untersuchungsaufbau 27

2.2. Untersuchungsprotokoll 28

2.3. Stimulationsprogramm 28

2.4. Einstellbild 28

2.5. Starten des Stimulationsprogrammes 29

2.6. Dartboard 30

2.7. Zeichentrickfilm 30

2.7.1. Inhalt des Zeichentrickfilms 31

2. 8. funktionelle Magnetresonanztomographie 32

3. Ergebnisse 34

3.1. Gesunde Erwachsene 34

3.2. Patienten 38

3.2.1. Patient 1 39

3.2.2. Patient 2 43

3.2.3. Patient 3 48

3.2.4. Patient 4 51

3.2.5. Patient 5 53

3.2.6. Patient 6 57

4. Diskussion 58

4.1. Aktivierung 59

4.2. Ausfälle 60

4.3. Reorganisation 61

4.4. fMRT 63

4.5. Verwendung 64

5. Zusammenfassung 66

6. Literatur 67

Danksagung 73

Lebenslauf 74

1. Einleitung

Fehlbildungen oder Läsionen des Gehirns sind häufige Ursachen für Epilepsien im Kindesalter. Läßt sich durch eine Pharmakotherapie keine befriedigende Anfallsreduktion erreichen, kann unter bestimmten Voraussetzungen ein chirurgisches Vorgehen gewählt werden. Hierfür ist eine gründliche präoperative Planung notwendig. Bei einem Anfallsherd innerhalb des Okzipitallappens haben Untersuchungen vor einer Operation besondere Bedeutung, da eine Verletzung des visuellen Kortex schwerwiegende Folgen, wie die Einschränkung der Sehfähigkeit oder Erblindung zur Folge haben kann. Die funktionelle Magnetresonanztherapie bietet sich als nichtinvasive Untersuchungsmethode an, ist jedoch aufgrund der besonderen Anfordernissen bei Kindern nur unter Einschränkungen anwendbar. Ziel der vorliegenden Arbeit war, eine Methode zu entwickeln, die Untersuchungen durch funktionelle Magnetresonanztherapie des visuellen Kortex bei Kindern ermöglicht.

Im Folgenden wird zunächst auf die Magnetresonanztomographie, sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie eingegangen. Danach werden die Grundzüge der funktionellen Anatomie der Sehbahn und des visuellen Kortex erläutert. Im Anschluß daran werden dann die Grundlagen der Epilepsie bei Kindern sowie verschiedene präoperative Untersuchungsmethoden dargestellt.

1.1. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie wurde Anfang der siebziger Jahre entwickelt. Maßgeblich dazu beigetragen haben P.C. Lauterbur, der die Gradienten – Technik einführte, und Sir P. Mansfield, der mit der Erstbeschreibung des „Echo – planar – imaging“ dessen Entwicklung und damit eine schnellere Bildanalyse sowie die klinische Anwendbarkeit ermöglichte. Beide wurden für ihre Leistungen 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. F. Bloch und M. Purcell erhielten bereits 1952 für die Entdeckung der physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie

den Nobelpreis für Physik. Die Magnetresonanztomographie wurde zunächst zur Aufklärung von Molekülstrukturen angewandt. Anfang der Achtziger hielt sie dann als bildgebendes Verfahren Einzug in die medizinische Praxis (Behrens 2004).

Im Gegensatz zur Computertomographie sind bei der Magnetresonanztomographie keine ionisierenden Strahlen notwendig. Zur Bildentstehung wird der magnetische Dipolcharakter von Protonen in Wasser ausgenutzt. Durch den unterschiedlichen Wassergehalt und die unterschiedliche physikalisch-chemische Einbindung von H_2O der Organe und Gewebe im Körper können diese voneinander abgegrenzt werden.

Der Patient liegt bei der Untersuchung in einem starken Magnetfeld. Dadurch kommt es zu einer gleichsinnigen Ausrichtung der Protonen. Durch kurzfristige hochfrequente Wechselfelder werden nun die Protonen gezielt angeregt. Bei der Wiederausrichtung im Magnetfeld wird die zugeführte Energie in Form von Radiowellen wieder abgegeben. Diese Signale werden für jedes untersuchte Volumenelement gemessen. Die gewonnene Information wird dann verrechnet und zu Schnittbildern zusammengesetzt. Ein Vorteil ist dabei, dass beliebige Schnittebenen gewählt werden können.

Die Magnetresonanztomographie ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Bei vielen Fragestellungen hat sie sich im Vergleich zur Computertomographie als überlegen herausgestellt, wie zum Beispiel bei der Darstellung der Wirbelsäule und des zentralen Nervensystems. Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Magnetresonanztomographie ist die Krebsdiagnostik und Therapie. Die exakte Ermittlung räumlicher Daten erleichtert die Planung der Operation und der Strahlentherapie (Stippich 2002).

Die fehlende Strahlenbelastung ermöglicht auch die Untersuchung von Schwangeren und Kindern. Eine Einschränkung der Anwendbarkeit besteht bei Trägern magnetisierbarer Teile im Körper, wie zum Beispiel Gefässclips, Splitter nach Kriegsverletzungen oder Herzschrittmachern. Andere schädlichen Nebenwirkungen sind zur heutigen Zeit jedoch nicht bekannt. Im Jahr 2002 waren weltweit bereits 22 000 Magnetresonanztomographie–Geräte im Einsatz. Durch neue Anwendungsgebiete wie die interventionelle Radiologie aber

insbesondere auch die Erweiterung von rein morphologischen zu funktionellen Messungen, wird die Magnetresonanztomographie in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen.

1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie handelt es sich um eine Methode, die es ermöglicht, Hirnaktivität indirekt zu messen und zu lokalisieren. J. W. Belliveau hat 1991 als erster beschrieben, wie durch die Magnetresonanztomographie funktionelle Hirnareale sichtbar gemacht werden können. Er konnte durch Photo – Stimulation über eine Brille und den Einsatz eines paramagnetischen Kontrastmittels ein erhöhtes Blutvolumen im Gebiet der primären Sehrinde nachweisen (Belliveau 1991).
Einen Grundstein für weitere fMRT Experimente legte Ogawa 1990 mit der Beschreibung des sogenannten blood oxygenation-level-dependent (BOLD) -Signals (Ogawa 1990). Die zunehmende Leistungsfähigkeit und Geschwindigkeit der Magnetresonanz–Geräte spielten zusätzlich für die Entwicklung der fMRT in Forschung und Klinik eine wichtige Rolle.

1.2.1. FMRT – physiologische Grundlagen

Im Gegensatz zu elektrophysiologischen Verfahren, wie der Elektroenzephalographie oder der Magnetoenzephalographie ist die funktionelle Kernspintomographie ein indirektes Verfahren. Nicht die Aktivität der Neurone wird gemessen, sondern die Veränderung der Oxygenierung in den aktivierten Gehirnarealen. Dabei kommt es zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses (rCBF) und des zerebralen Blutvolumens (rCBV). Es wird vermutet, daß ein erhöhter Energieverbrauch der aktivierten Neurone für diese sogenannte neurovaskuläre Kopplung verantwortlich ist. Die genauen Zusammenhänge dieser Reaktion sind jedoch nach wie vor unklar (Logothetis 2001, Raichle 2001).
Die Durchblutungssteigerung kann im MRT durch ein intravenöses paramagnetisches Kontrastmittel, wie Gadolinium sichtbar gemacht werden

(Belliveau 1991). Die heute jedoch bevorzugte nichtinvasive Methode ist es, Deoxyhämoglobin als ein im Körper vorhandenes „Kontrastmittel“ zu nutzen (Ogawa 1990). Diese Methode basiert auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Blut als diamagnetischem Stoff, sowie von deoxygeniertem Blut als paramagnetischem Stoff.

Diamagnetische Stoffe besitzen kein permanentes magnetisches Dipolmoment, während paramagnetische Stoffe ein permanentes magnetisches Dipolmoment besitzen (Staudt G 1993), und damit ein äußeres Magnetfeld verändern. Somit bewirkt der Anstieg von Deoxyhämobglobin während der MRT-Messung eine zunehmende Verzerrung des magnetischen Feldes und damit eine Abnahme des sogenannten BOLD-Signals. Dabei müssen T_2^* gewichtete Sequenzen eingesetzt werden. Kwong und Mitarbeiter (Kwong 1992) haben 1991 den BOLD-Effekt erstmals zum Nachweis funktionell aktivierter Gehirnareale beim Menschen verwendet.

Der zeitlichen Verlauf der Deoxyhämoglobinkonzentration in den aktivierten Hirnregionen als Grundlage des BOLD–Signals lässt sich in vier Phasen gliedern (Wüstenberg 2003) (vgl. Abb.1):

1. **Initial dip**

Zu Beginn der Aktivierung kommt es durch den Verbrauch von Sauerstoff zunächst zu einem Anstieg von Deoxyhämoglobin und damit einem Abfall des BOLD – Signals. Diese erste Phase ist nur kurz und für die Messung unwesentlich.

2. **Progression**

Sehr rasch kommt es durch die neurovaskuläre Kopplung zu einer Erhöhung des Blutflusses (rCBF) im aktivierten Gebiet. Dadurch wird deoxygeniertes Hämoglobin ausgewaschen. Oxyhämoglobin liegt jetzt im Verhältnis zu Deoxyhämoglobin in einem höheren Anteil vor. Es kommt dadurch zu einem Signalanstieg mit einem Maximum 4-6s nach Beginn der neuronalen Aktivität.

3. Plateau

Nach Erreichen des Signalmaximums kann während der Stimulation ein gleichbleibendes Signal gemessen werden.

4. Relaxation

Nach Stimulationsende kommt es innerhalb von ungefähr 5s zu einer Rückkehr des Signals auf das Ausgangsniveau

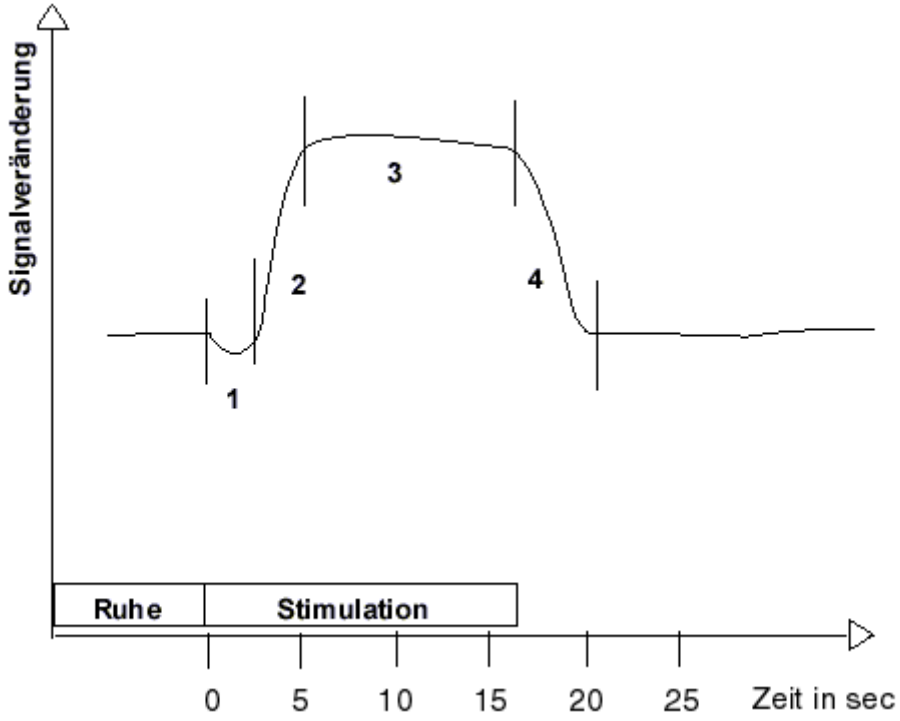


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Antwortkurve

1: initial dip, Abfall des BOLD Signals; **2:** Progression, Signalanstieg durch den relativen Anstieg von Oxyhämoglobin; **3:** Plateau, gleichbleibende Signalstärke während der Simulation; **4:** Relaxation, Signalrückkehr nach Stimulationsende. (modifiziert aus Wüstenberg 2003)

1.2.2. Anwendung der fMRT in Forschung und Klinik

Im Bereich der Hirnforschung ist die fMRT zu einem wichtigen Instrument zur Lokalisierung und Visualisierung von Hirnfunktionen bei definierten Aufgaben geworden. Es wurden Untersuchungen während motorischer, visueller oder akustischer Stimulation bis hin zu Messungen während komplexen kognitiven Aufgaben durchgeführt. (Binder 1994, Rao 1993, Gaillard 2000, Grodd 2001)

Die Anwendung in der Klinik hat bisher experimentellen Charakter. Die Aussichten sind jedoch vielversprechend. Bedeutung gewinnen könnte die strahlentherapeutische Planung, die therapiebegleitende Beschreibung von Reorganisation bei Schlaganfällen, sowie insbesondere die präoperative Planung bei neurochirurgischen Operationen.
Voraussetzung dafür sind neben der Verfügbarkeit von leistungsstarken Magnetresonanzgeräten, geschultem Personal und einem für die medizinische Applikation zugelassenen Auswertungsprogramm, das Vorhandensein von standardisierten Stimulationsschemata und Untersuchungsprotokollen. (Stippich 2002)

1.2.3. Vorteile fMRT

Vorteile der fMRT sind die Nichtinvasivität, die fehlende Strahlenexposition, die beliebig häufige Wiederholbarkeit und die breite Verfügbarkeit von leistungsfähigen Magnetresonanztomographen. Der durch die indirekte Messmethode begrenzten zeitlichen Auflösung steht die sehr gute räumliche Auflösung gegenüber. (Stippich 2002)

1.3. Funktionelle Anatomie des visuellen Kortex

1.3.1. Die Sehbahn

Beim Betrachten eines Gegenstandes werden die von ihm ausgehenden Lichtstrahlen durch den optischen Apparat des Auges gebrochen. Der Gegenstand wird dadurch auf der Retina verkleinert, seitenverkehrt und auf den Kopf gestellt abgebildet. Die Sinneszellen der Retina wandeln die Energie der Lichtstrahlen in Aktionspotentiale um. Sie bilden das erste Neuron der Sehbahn. Die Weiterleitung erfolgt über die bipolaren Zellen in der inneren Körnerschicht, die das zweite Neuron darstellen. Die langen Axone der multipolaren Nervenzellen in der Ganglienzellschicht bilden die Fasern des Nervus opticus und sind das dritte Neuron der Sehbahn.

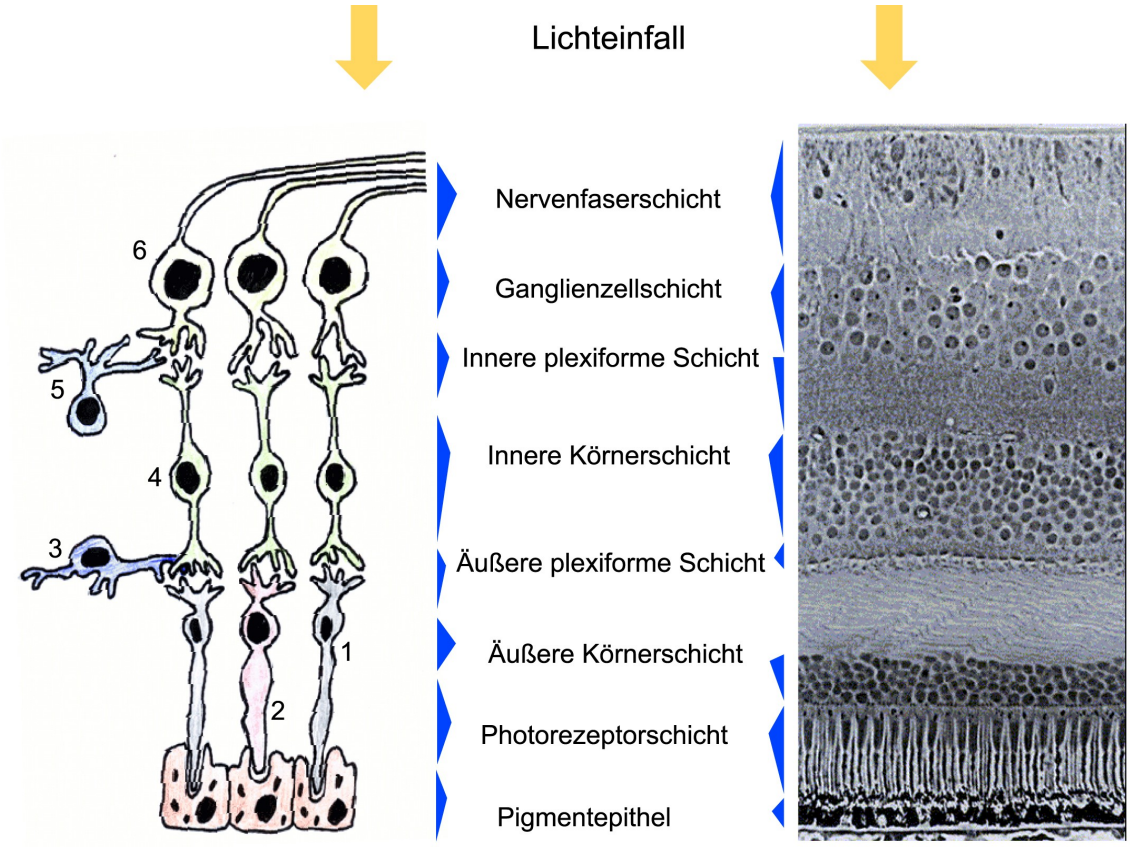


Abbildung 2: Die Retina

Schematische Darstellung der wichtigsten Zellen und ihrer Verbindungen in Gegenüberstellung eines histologischen Schnittes durch die Retina.
1 Stäbchenzelle, 2 Zapfenzelle, 3 Horizontalzelle, 4 bipolare Zelle, 5 amakrine Zelle, 6 multipolare Ganglienzelle.
(modifiziert aus Silbernagl 1996 und Trepel 1999)

Die Fasern im Nervus opticus sind topologisch geordnet. Dadurch kommen die Efferenzen aus den jeweils oberen Retinahälften im ipsilateralen Nerv oben zu liegen, die Efferenzen aus den unteren unten, aus den temporalen lateral, sowie aus den nasalen Retinahälften medial.

Im Chiasma opticum kreuzen dann die medialen Fasern der beiden Nervi optici auf die jeweils gegenüberliegende Seite.

Somit enthält der nun sich anschließende Tractus opticus die Information jeweils einer Seite des binocularen Sehfeldes: Der rechte Tractus opticus mit den Fasern aus der nasalen Retinahälfte des linken Auges, sowie den Fasern aus der temporalen Retinahälfte des rechten Auges, enthält damit die

Information des linken Sehfeldes, der linke Tractus opticus entsprechend die Information des rechten Sehfeldes.

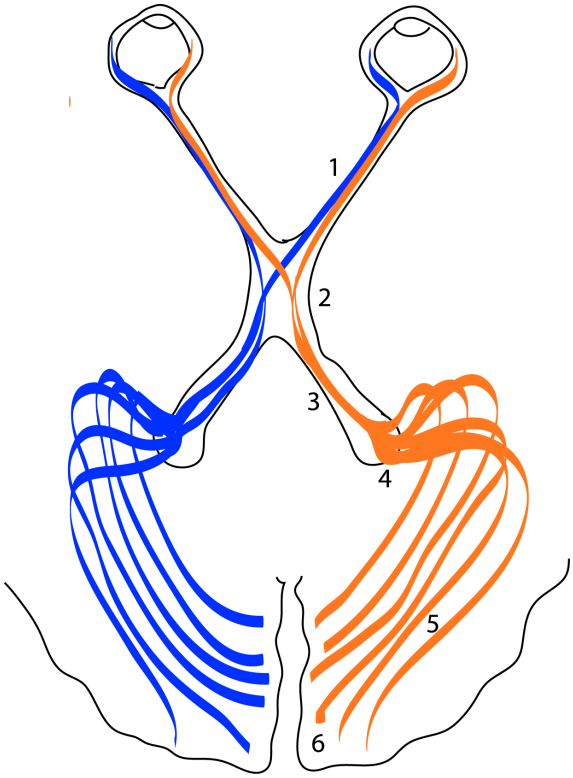


Abbildung 3: Die Sehbahn

1 Nervus opticus, 2 Chiasma opticum, 3 Tractus opticus, 4 Corpus geniculatum laterale, 5 Radiatio optica, 6 Primäre Sehrinde

In der nächsten Station der Sehbahn, dem Corpus geniculatum laterale erfolgt die Umschaltung auf das dritte Neuron, dessen Axone dann in die primäre Sehrinde einstrahlen. Das Corpus geniculatum ist die thalamische Schaltstation zwischen Retina und Sehrinde. Sie ist streng retinotop gegliedert und aus sechs Schichten aufgebaut, die jeweils im Wechsel von Fasern aus beiden Augen innerviert werden. Die Projektionen aus den korrespondierenden Retinaabschnitten beider Augen liegen dabei jeweils übereinander, so daß eine parallele Übertragung der Signale in den Kortex gewährleistet ist. Die magnozellulären Schichten 1 und 2 sind für die Bewegungsanalyse zuständig. Die parvozellulären Schichten 3 bis 6 dagegen sind für das Farb- und Mustersehen zuständig.

Eine Modulation der Signalübermittlung im Corpus geniculatum laterale erfolgt durch Fasern aus der Formatio reticularis des Mesencephalons, sowie durch kortikofugalen Fasern aus der primären Sehrinde.

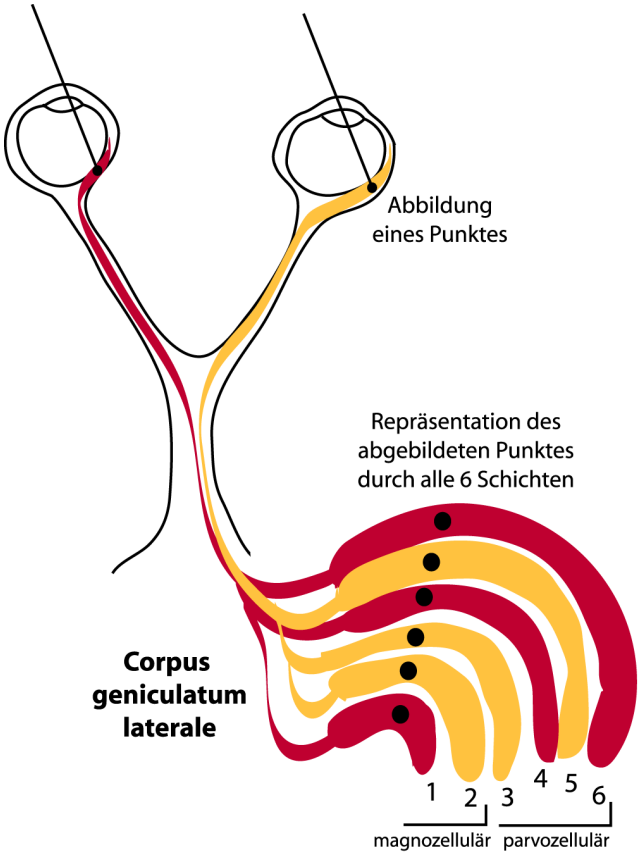


Abbildung 4: Corpus geniculatum laterale

Verschaltung der Eingänge aus dem ipsi- und kontralateralem Auge
(modifiziert aus Silbernagl 1996)

Noch vor dem Erreichen des Corpus geniculatum laterale zweigt ein Teil der Ganglienzellaxone zu den Colliculi superiores ab. Die Nervenzellen dort reagieren stark auf neu in der Peripherie auftretende Reize. Mit zusätzlichen somatosensorischen und auditorischen Eingängen bilden die Colliculi superiores eine Art Reflexzentrum für den „visuellen Greifreflex“.

Die aus dem Corpus geniculatum laterale zur primären Sehrinde ziehenden Fasern fächern sich auf und ziehen als Gratiolet-Sehstrahlung (Radiatio optica) in das Gebiet um den Sulcus calcarinus, der primären Sehrinde (Area 17 nach Brodmann) ein. (Schiebler 1997, Silbernagl 1996, Trepel 1999)

1.3.2. Die primäre Sehrinde (V1)

1.3.2.1. Lokalisation von V1

Die primäre Sehrinde gehört zum Neokortex, dem phylogenetisch jüngsten und damit am höchsten organisierten Anteil der Großhirnrinde. Sie kleidet die Wand des Sulcus calcarinus aus und greift auf die mediale Fläche des Okzipitallappens sowie den Okzipitalpol über. Sie ist etwa 2 mm dick, enthält rund 200 Millionen Zellen und ist histologisch aus sechs Schichten aufgebaut. Aufgrund des bereits makroskopisch sichtbaren weißen Streifens (Gennari- oder Vicq-d´Azry-Streifen) in ihrer grauen Substanz wird sie auch Area striata genannt. (Trepel 1999)

1.3.2.2. Schichtenaufbau von V1

Die Haupteingangsschicht aus dem Corpus geniculatum laterale ist die Schicht IV. Axone aus den magnozellulären Schichten des Corpus geniculatum laterale enden in der Schicht IVb, diese Schicht entspricht dem Gennari – Streifen. Die Schichten IVa und IVc dorsal und ventral des Gennari – Streifens enthalten die Eingänge aus den parvozellulären Schichten. Beide Subsysteme geben Axonkollaterale zu Pyramidenneuronen in der Schicht VI ab, welche für die direkte Rückkopplung ins Corpus geniculatum laterale zuständig sind. Die Zellen in Schicht V sind für die Rückkopplung in die Colliculi superiores zuständig. In den Schichten II und III findet eine Weiterverarbeitung der visuellen Information und die Weiterleitung in die übergeordneten visuellen Areale statt. Die Schicht I schließlich enthält kortikokortikale Axone.
(Schiebler 1997)

1.3.2.3. Retinotopie und Vergrösserung in V1

Die vom Corpus geniculatum laterale in den visuellen Kortex einziehenden Nervenfasern behalten ihre retinotope Ordnung bei. Auf der primären Sehrinde der jeweiligen Hemisphärenhälfte wird dadurch die visuelle Welt wie bereits in der Retina auf dem Kopf stehend und seitenverkehrt abgebildet. Im Gegensatz

zur Retina findet hier jedoch eine räumliche Verzerrung statt. So entspricht in der gesamten Retina ein Abschnitt von 1mm gleichbleibend einem Gesichtsfeldwinkel von 3,5°. In der Sehrinde dagegen nimmt die Kortexfläche, die sich mit einem Gesichtsfeldwinkel beschäftigt, zur Peripherie hin stetig ab. Am Okzipitalpol ist die Fovea centralis repräsentiert, der Ort des schärfsten Sehens. Hier besteht eine 36fache Vergrößerung gegenüber der Peripherie. Sie nimmt vier Fünftel der gesamten primären Sehrinde ein. Die Gestalt der entfalteten primären Sehrinde entspricht durch die räumliche Verzerrung in etwa einer Birne. (Hubel 2000)

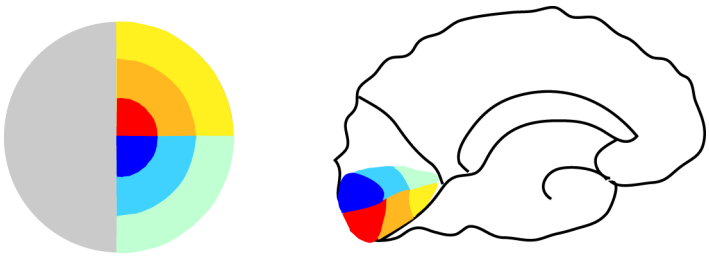


Abbildung 5: Retinotopie und Vergrößerung in der primären Sehrinde

Darstellung der Projektion des rechten Gesichtsfeldes in der linken Sehrinde. Die Projektion des zentralen Gesichtsfeldes nimmt gegenüber den peripheren Anteilen einen weitaus größeren Raum ein. Die Retinotopie bleibt bestehen.

1.3.2.4. Organisation V1

In der primären Sehrinde liegen die Zellen in einer strengen Organisation vor. Ein wichtiges Ordnungsprinzip sind die etwa 0,5 mm breiten okulären Dominanzsäulen. Eine Dominanzsäule durchzieht alle sechs Schichten und enthält die Information aus jeweils einem Auge. Zusammen mit der benachbarten Dominanzsäule, die Informationen aus dem anderen Auge enthält, bildet sie eine Hyperkolumne. Eine Hyperkolumne repräsentiert damit genau einen Bildpunkt aus dem Gesichtsfeld, die benachbarte Hyperkolumne den benachbarten Bildpunkt (Silbernagl 1996). Zusätzlich sind die visuellen kortikalen Nervenzellen nach ihren Eigenschaften geordnet. Zellen, die vor allem auf Reize bestimmter Orientierung im Raum reagieren, sind in

sogenannten Orientierungsäulen organisiert. Zellen, die vornehmlich auf Farbreize reagieren, liegen in den von D.H.Hubel benannten Blobs in den oberen Kortexschichten vor. Orientierungssäulen und Blobs befinden sich innerhalb der Hyperkolumnen.
Die Hyperkolumnen sind somit kortikale Analysemodule. Sie tragen die gesamte verfügbare Information ihres jeweiligen Bildpunktes zerlegt in die verschiedenen Teilaspekte, die damit bereit zur weiteren Bearbeitung und Interpretation sind.
(Silbernagl 1996, Hubel 2000)

1.3.3. Die übergeordneten visuellen Areale – alte und neue Nomenklatur

Nach den zytoarchitektonischen Untersuchungen von Brodmann wird der visuelle Kortex in Area 17 – 19 unterteilt (Brodmann 1909). Area 18 und 19 werden gemeinsam als sekundäre Sehrinde bezeichnet. Sie umgeben Area 17 hufeisenförmig.
Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß diese Areale funktionell weiter untergliedert werden können. Auch wurden zusätzliche visuelle Areale entdeckt, die sich bis in den Parietallappen und in den ventralen Teil des Temporallappens ausdehnen. Heutzutage wird der striäre Kortex (V1) vom extrastriären Kortex unterschieden. Der extrastriäre Kortex stellt einen Sammelbegriff für die mittlerweile über 20 verschiedenen entdeckten übergeordneten visuellen Areale dar. Die Tatsache, daß diese Areale im Gegensatz zu V1 keinen Gennaristreifen aufweisen, gab ihnen den Namen extrastriärer Kortex (Zilles 1998). Innerhalb des extrastriären Kortex werden nach hierarchisch - funktionellen Gesichtspunkten die Areale V2 – V5 und weitere Areale beschrieben. V2 entspricht dabei in etwa Area 18.
(Silbernagl 1996)

1.3.3.1. Funktionelle Spezialisierung im extrastriären Kortex

Durch enzymhistochemischen Nachweis können in V2 Bereiche hoher und niedriger Cytochromoxidaseaktivität unterschieden werden (Zilles 1998).

Cytochromoxidase gibt als Enzym der Atmungskette (Löffler 1997) einen Hinweis auf Neurone mit besonders starker Soffwechselaktivität. In Bereichen hoher Enzymaktivität können zusätzlich breite als auch schmale Streifen sichtbar gemacht werden. Die Bereiche niedriger Enzymaktivität werden als blasse Streifen bezeichnet. Diese Streifen enthalten Neurone, die Informationen aus jeweils unterschiedlichen Regionen von V1 erhalten und auch ihre Efferenzen in unterschiedliche Areale versenden.
Die Neurone in den breiten Streifen erhalten ihre Afferenzen aus den magnozellulären System, das orientierungsselektiv und für die Erkennung von Bewegung zuständig ist. Weitergeleitet werden die Informationen in das Areal V5 und von dort in parietale Bereiche von V5 (mediotemporaler Kortex, MT) und nach mediosuperiortemporal (MST). Eine Weiterverschaltung findet bis in das frontale Augenfeld statt. Dieser Weg wird als „dorsaler Strom“ bezeichnet.

Die Neurone in den schmalen Streifen erhalten ihre Information aus den farbselektiven Blobs in V1 und senden ihre Efferenzen nach ventral in das Gebiet von V4. Die Blobs gehören zum parvozellulären System. V4 ist für die Farb- und Formwahrnehmung von Bedeutung.
Die Neurone in den blassen Streifen schließlich erhalten ihre Afferenzen aus den Interblobs, die orientierungs- und formselektiv sein. Diese gehören ebenfalls dem parvozellulären System an. Die Efferenzen ziehen bis zum inferotemporalen Kortex. Dort findet die Gesichtserkennung statt. Der Weg des parvozellulären Systems wird als „ventraler Strom“ bezeichnet.
(Zilles 1998, Zeki 1993)

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht der Aufgaben verschiedener Areale des visuellen Kortex (modifiziert aus Zilles 1998)

Areal	**Funktion**
V1	Aufnahme der visuellen Information Weiterleitung in extrastriäre Areale
V2	Weiterverarbeitung der Information Weiterleitung in folgende extrastriäre Areale
V3	Wahrnehmung von Form
V4	Wahrnehmung von Farbe
V5	Wahrnehmung von Bewegung
Area 8	Wahrnehmung von Bewegung Steuerung der visuellen Aufmerksamkeit
Inferotemporal	Gesichtererkennung, Objektidentifizierung

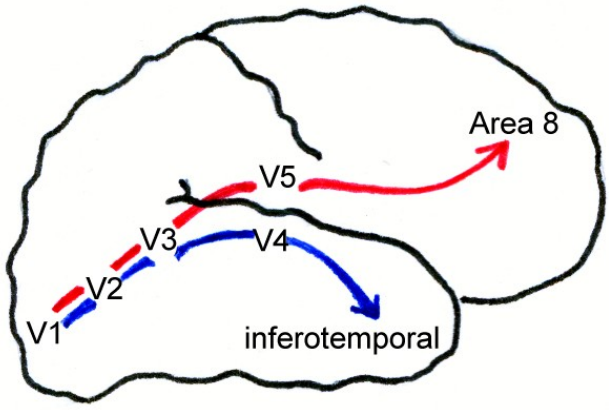


Abbildung 6: Parallelverarbeitung von magnozellulären „Wo – Signalen“ und parvozellulären „Was – Signalen“

In V1 - V3 findet eine parallele Verarbeitung der Signale statt, die dann in einem dorsalen Strom und einem ventralen Strom weitergeleitet werden.
Der dorsale Strom ist rot dargestellt. Er findet im magnozellulären System der Retina und des Corpus geniculatum laterale seinen Ursprung und ist für die Bewegungsanalyse (Wo?) zuständig.
Der ventrale Strom ist blau dargestellt. Er findet im parvozellulären System der Retina und des Corpus geniculatum laterale seinen Ursprung und ist für die Farb- und Musteranalyse (Was?) zuständig.
(modifiziert aus Silbernagl 1996)

Läsionen in diesen verschiedenen Arealen haben aufgrund der spezialisierten Funktionen sehr unterschiedliche Wahrnehmungsstörungen (Agnosien) zur Folge:
Bei Läsionen in V5 nehmen die Patienten keine Bewegungen mehr wahr, das Gesehene wirkt eingefroren (Bewegungsagnosie). Patienten mit Läsionen in V4 können keine Farben unterscheiden (Farbagnosie). Läsionen im inferotemporalen Kortex führen zur Unfähigkeit Gesichter wiederzuerkennen (Prosopagnosie).
(Zilles 1998)

1.4. Kindliche Epilepsien

Unter einem epileptischen Anfall versteht man eine vorübergehende Störung der Hirnfunktion infolge einer plötzlichen überschießenden Entladung von Nervenzellen im Gehirn. Treten diese Anfälle zweimal oder häufiger pro Tag auf, spricht man von einer Epilepsie (Berlit 1999). Ungefähr 1 % der Bevölkerung ist von Epilepsie betroffen, meist treten die ersten Anfälle bereits während der Kindheit auf. Für das Auftreten von Anfällen spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Zum einen ist die konstitutionelle Veranlagung des einzelnen von Bedeutung. Diese ist genetisch bedingt und tritt in den betroffenen Familien gehäuft auf. Wichtige Ursache von Anfällen sind intrakranielle Veränderungen. Solche Veränderungen können angeboren oder erworben sein. Zu den angeboren Veränderungen zählen Gefäßfehlbildungen sowie kortikale Fehlbildungen, wie die erstmals 1971 von Taylor et al (Taylor 1971) beschriebenen fokalen kortikalen Dysplasien, die periventrikulären Heterotopien und die Polymicrogyrie (Taylor 2003). Intrakranielle erworbene Ursachen für Anfälle können Tumore sowie Hirnläsionen nach Trauma oder Infektion sein. Als extrakranielle Ursachen schließlich spielen Stoffwechselstörungen, Elektrolytstörungen, Hypoxien oder toxische Prozesse eine Rolle. Das Auftreten mehrerer Faktoren erhöht die Anfallswahrscheinlichkeit.

1.4.1. Okzipitale Epilepsien

Epilepsien, die ihren Ursprung im Okziptiallappen haben, sind relativ selten. Oft werden sie jedoch verkannt, da sie andere Epilepsiesymptome imitieren (Taylor 2003) und der typische Anfallsbeginn mit einer visuellen Aura fehlen kann (Kruse 1993). In der Literatur werden sie mit 1,2 – 2,6 % der Fälle angegeben (Manford 1992, Jallon 2001).

1.4.2. Therapie

Für die psychosoziale Entwicklung der von Epilepsie betroffenen Kindern, die Vermeidung einer kognitiven Verschlechterung, sowie der allgemeinen Verbesserung der Lebensqualität, ist eine frühzeitige Therapie unabdingbar (Francione 2003). Ein Persistieren der Anfälle kann bis hin zu sekundären Hirnschäden führen (Villemure 2003). Oft kann durch Medikamente eine ausreichende Anfallskontrolle erreicht werden. In 20 – 25% der Fälle (Villemure 2003, Seeck 2002, Fogarasi 2003, Elger 1993) wird trotz Einsatz moderner Antiepileptika keine befriedigende Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht. Man spricht dann von einer pharmakoresistenten Epilepsie. Bei fokalen pharmakoresistenten Epilepsien steht mit der chirurgischen Therapie eine weitere Behandlungsoption zur Verfügung. Der erste epilepsiechirurgische Eingriff wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts von Sir Victor Horsley in England durchgeführt (Taylor 1987). Erst in den letzten Jahrzehnten werden zunehmend auch Kinder mit guten Ergebnissen operiert. In der Studie von Francione und Mitarbeitern (Francione 2003) wurde bei 70% der Kinder durch den Eingriff eine Anfallsfreiheit erreicht. Diese Studie enthielt 10 Kinder mit Fokaler Kortikaler Dysplasie, welche besonders oft unter pharmakoresistenter Epilepsie leiden. Zusätzlich konnten bei allen Kindern eine Verbesserung der kognitiven Entwicklung beobachtet werden, auch dann, wenn die Anfälle bestehen blieben. In der Studie von Wyllie und Mitarbeitern (Wyllie 1998) wurden bei 68% der Kinder, in der Studie von Villemure (Villemure 2003) bei 75% der Kinder eine Anfallsfreiheit erzielt.

Eine chirurgische Intervention im Bereich des Gehirns stellt jedoch auch stets eine große Gefahr dar, wichtige Strukturen zu verletzen. Insbesondere die Zerstörung funktioneller Areale kann zu schwerwiegenden postoperativen Ausfällen führen. Werden zum Beispiel Teile der Sehbahn oder der primären Sehrinde verletzt, können Skotome, Hemianopsie oder völlige Erblindung die Folge sein. Bei Verletzung übergeordneter visueller Areale können einzelne Sehleistungen, wie die Gesichtererkennung, oder das erkennende Zuordnen gestört sein. Man bezeichnet dies als visuelle Agnosie oder Seelenblindheit.

1.4.3. Präoperative Planung

Jede neurochirurgische Operation bedarf daher einer sorgfältigen präoperativen Planung, um diese Gefahren so gering wie möglich zu halten. Dafür stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Zunächst wird ein hochauflösendes MRI angefertigt, um Fehlbildungen oder Tumore darzustellen, die als epileptogene Zone in Frage kommen. Als nichtinvasive Methoden werden das Elektroenzephalogramm (EEG), das Magnetenzephalogramm (MEG) und die funktionelle Magnetresonanztomographie **(**fMRT) eingesetzt. An invasiven Methoden kommen der WADA – Test, Elektrokortikogramm (EcoG) Aufzeichnungen durch implantierte Elektroden sowie nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) hinzu.

1.4.3.1. Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokortikogramm (EcoG)

Für das Elektroenzephalogramm werden Elektroden auf der Kopfhaut plaziert. Diese messen die Änderungen des elektrischen Feldes, die durch die Aktivität der unter ihnen liegenden Hirnareale entstehen. Das EEG ist aufgrund des geringen technischen Aufwandes weit verbreitet und für die Basisdiagnostik von Epilepsien von entscheidender Bedeutung. Es verfügt über eine hohe zeitliche, jedoch über eine schlechte räumliche Auflösung. Beim sogenannten Elektrokortikogramm (ECoG) erfolgt die Registrierung der elektrischen Potentiale während neurochirurgischer Operationen direkt von der Kortexoberfläche. Da hierbei nicht wie beim EEG Schädelknochen und

Kopfhaut die Signale abschwächen, sind wesentlich größere Potentiale mit höheren Frequenzanteilen messbar.
Auch durch die Implantation von Elektroden kann eine direkte kortikale Ableitung erreicht werden. Dies wird bei der Epilepsiechirurgie dann durchgeführt, wenn EEG und andere nichtinvasive Verfahren im Vorfeld nicht zu einer klaren Eingrenzung der epileptogenen Zone geführt haben (Tassi 2002, Palmini 1993). Dabei werden nach einer Stereoarteriographie zur Darstellung der individuellen Gefäßversorgung und zur Bestimmung des Zugangweges die Elektroden unter Vollnarkose plaziert und nach einer Ablesezeit von 5 – 20 Tagen vor der endgültigen Operation wieder entfernt. Diese Methode wurde erstmals von Talairach beschrieben. (Talairach 1966)

1.4.4.2. Magnetenzephalogramm (MEG)

Das Magnetenzephalogramm misst die von der Änderung des elektrischen Feldes begleiteten Magnetfeldveränderungen außerhalb des Kopfes. Da das Magnetfeld anders als das elektrische Feld nicht durch dazwischenliegende Strukturen verzerrt wird, ist eine bessere räumliche Auflösung als beim EEG möglich. Anders als beim EEG, das radiale Signale messen kann, werden im MEG Feldveränderungen die parallel zur Kopfoberfläche entstehen aufgezeichnet. Diese resultieren aus den senkrecht zum elektrischen Feld stehenden Magnetfeldveränderungen. Da es sich beim MEG nicht um ein bildgebendes Verfahren handelt, werden die Quellenlokalisationen üblicherweise mit einem MRT Datensatz fusioniert. Diese Methode wird auch Magnetic Source Imaging (MSI) genannt. Das MEG wird zur Epilepsiediagnostik wie auch zur Lokalisation funktioneller Hirnareale im Vorfeld einer Operation eingesetzt (Ganslandt 2002). Der Einsatz der MEG ist allerdings durch den hohen apparativen Aufwand und die geringe Verfügbarkeit eingeschränkt.

1.4.4.3. WADA Test (Intracarotidaler Amobarbital Test)

Der Wada Test wurde 1949 von Juhn Wada entwickelt (Wada 1960). Dabei

wird durch die Injektion eines Barbiturats (Amobarbital) in die Arteria carotis interna ein zeitlich begrenzter Funktionsausfall der versorgten Gehirnabschnitte erzeugt. Während des Funktionsausfalls können die Leistungsfähigkeit der nichtnarkotisierten bzw. die Ausfälle der narkotisierten Hirnhälfte getrennt untersucht werden. Üblicherweise wird mit dieser Technik die Lokalisation der sprachdominanten Hemisphäre durchgeführt, daneben können auch Funktionen wie Gedächtnis oder Motorik überprüft werden.

1.4.4.4. Positronenemissionstomographie (PET)

Bei der Positronenemissionstomotgraphie handelt sich um ein relativ neues Untersuchungsverfahren bei dem radiaoaktiv markierte Substanzen wie zum Beispiel Fluoro-Desoxy-Glucose intravenös injiziert werden. An Stellen erhöhter neuronaler Aktivität mit entsprechend erhöhtem Energiebedarf kommt es zur Anreicherung der Positronen emittierenden Testsubstanz. Die Emission von Positronen wird gemessen und aus den Daten werden dann Schichtbilder errechnet. Hierbei kann bei schlechter zeitlicher Auflösung eine gute räumliche Auflösung erzielt werden.

1.4.4.5. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Wie bereits unter 1.2. näher erläutert, ist die fMRT ein indirektes, nichtinvasives Verfahren. Die Messungen beruhen auf Durchblutungsänderungen in aktivierten Hirnarealen. Dabei werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin genutzt. Die fMRT bietet außerhalb der Forschung zunehmend Möglichkeiten zum Einsatz in der klinischen Routine. In der Arbeit von Hirsch und Mitarbeitern konnte durch intraoperative Messungen eine gute Übereinstimmung mit präoperativ durch die fMRT gewonnenen Lokalisationsangaben von funktionellen Kortexarealen gezeigt werden. Dabei wurde eine integrierte Messung von sensorischen, motorischen, visuellen und Sprachfunktionen durchgeführt. Für die visuelle Testung wurde ein Vollfeldstimulus ohne Fixation gewählt (Hirsch 2000). In den Arbeiten von Dougherty und Moradi wurden die

Gesichtsfeldquadranten getrennt stimuliert, indem die Probanden während der fMRT Messung einen Punkt fixieren mussten. Dadurch konnten präzise Gesichtsfeldrepräsentation im Kortex bestimmt werden (Dougherty 2003, Moradi 2003).

Durch die Bewegungsunruhe von Kindern ist die Untersuchung im MRT insgesamt nur erschwert möglich und muss daher meist unter Sedierung vorgenommen werden. Eine Messung des visuellen Systems kann dann mit Hilfe von Stroboskoplicht oder Leuchtdioden erfolgen, die auch durch das geschlossene Auge hindurch die Rezeptoren reizen (Liu 2000, Nolan 2001, Born 1998).

Ein großer Nachteil ist dabei zum einen, dass die Repräsentation im Kortex nur für das ganze Gesichtsfeld bestimmt werden kann. Zum anderen erfolgt durch die Reizabschwächung bei Reizpräsentation durch die geschlossenen Augenlider hindurch eine schwächere Aktivierung.

1.5. Zielsetzung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Methode zu etablieren, die es ermöglicht, die visuellen Areale bei wachen Kindern durch funktionelle Magnetresonanztomographie darzustellen und zu lokalisieren. Durch Einsetzen eines Zeichentrickfilmes in das Zentrum des Stimulationsprogrammes als Aufmerksamkeit – und damit „Fixationsfänger“, sollte eine Untersuchung an wachen Kindern ermöglicht werden. Dadurch kann eine getrennte Beurteilung der Gesichtfeldrepräsentation im Kortex nach Gesichtsfeldquadranten erfolgen. Die Verwendung der fMRT als nichtinvasives, breit verfügbares Verfahren, sollte den Einsatz in der klinischen Routine ermöglichen. Hier soll die Untersuchungsmethode im Vorfeld einer Operation Neuropädiatern und Neurochirurgen die Operationsplanung erleichtern. Insbesondere sollen die durch die fMRT erzielten Untersuchungsergebnisse helfen, eine sorgfältige Indikationsstellung im Hinblick auf vorhandenes funktionelles Hirngewebe im Operationsgebiet zu stellen. Bei der Entscheidung für eine Operation soll zudem mit Hilfe der Ergebnisse ein optimaler Zugangsweg gewählt werden können. Zusätzlich sollte die Methode die Möglichkeit bieten, eine durch frühe Schädigungen eventuell mögliche Reorganisation und Lokalisationsverschiebung von am Sehvorgang beteiligten Hirnarealen zu erkennen und zu lokalisieren.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungsaufbau

Die Probanden wurden im Untersuchungsraum auf einer Liege gelagert, die dann in das MRT – Gerät gefahren wurde, so daß sich der Kopf im Zentrum der Magnetspule befindet. Die Probanden erhielten einen Gummiball, über den sie sich bei Problemen bemerkbar machen konnten. Über einen Kopfhörer konnte der Versuchsleiter den Probanden Anweisungen geben. Aufgrund des starken Magnetfeldes im Untersuchungsraum befanden sich alle elektrischen Geräte im Steuerraum, der durch eine Glasscheibe vom Untersuchungsraum getrennt war. Das Stimulationsprogramm wurde über einen Videobeamer durch die Glasscheibe auf eine Leinwand im Untersuchungsraum projiziert. Diese befand sich am Fußende der Liege. Durch eine Spiegelkonstruktion in der Magnetspule oberhalb des Kopfes konnte das Bild den Probanden sichtbar gemacht werden. Die Datenauswertung erfolgte durch einen PC im Steuerraum.

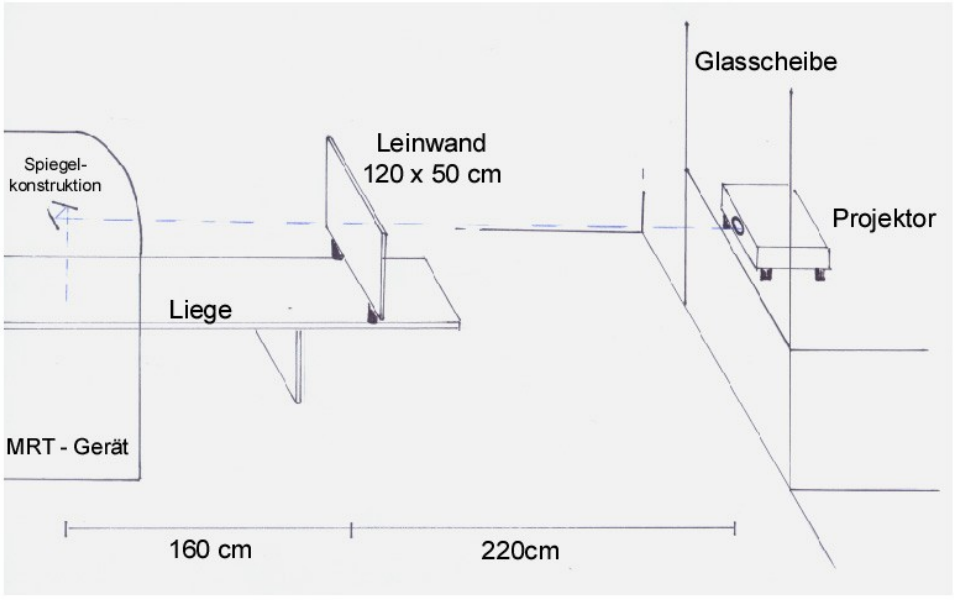


Abbildung 7: Untersuchungsaufbau

Das gesamte Stimulationsprogramm nahm in der Horizontalen etwa 30°, in der Vertikalen etwa 10° des Gesichtsfeldes ein. Der Zeichentrickfilm im Zentrum entsprach in etwa 5° des Gesichtsfeldes.

2.2. Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchung erfolgte im Blockdesign (siehe Abb.6). Für jeden Quadranten waren 5 Blöcke von 30 sec Dauer vorgesehen. Während der 30 sec wurden 10 Scans durchgeführt. Insgesamt wurden 202 Scans durchgeführt, von denen die ersten beiden verworfen wurden. Dies geschah, um eine Stabilisierung der longitudinalen Magnetisierung abzuwarten. Aus den insgesamt 20 Blöcken von jeweils 30 sec Dauer ergab sich die Gesamtuntersuchungszeit von 10 min.

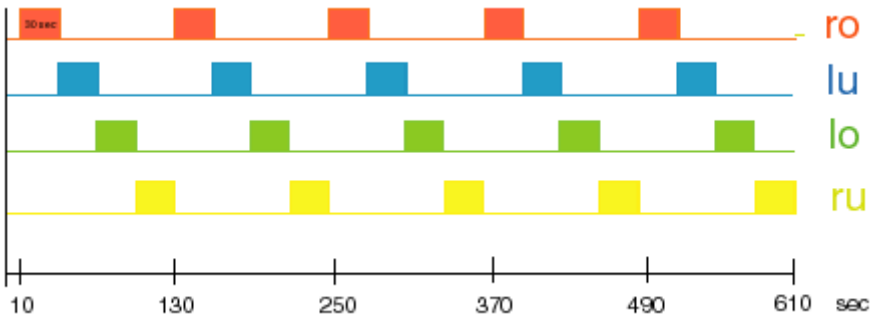


Abbildung 8: Stimulationsabfolge der vier Gesichtfeldquadranten

rot = Stimulation rechts oben, lu = links unten, lo = links oben, ru = rechts unten. Jeder Quadrant wurde 5 x 30 sec stimuliert

2.3. Stimulationsprogramm

Zur Stimulierung des visuellen Kortex verwendeten wir ein flackerndes Dartboard in dessen Zentrum ein kleiner Zeichentrickfilm ablief (siehe Abb.11). Der Zeichentrickfilm diente dabei als Aufmerksamkeitsfänger und half den Kindern bei der Aufgabe das Zentrum zu fixieren und Augenbewegungen soweit wie möglich zu vermeiden.

2.4. Einstellbild

Zur korrekten Plazierung des Stimulationsfilmes wurde zu Beginn der Untersuchung ein Einstellbild (siehe Abb.9) projiziert. Durch verschiedenfarbige Ringe in Form des Gesichtsfeldes, das durch die Spiegelkonstruktion im Magnetresonanztomographen vorgegeben war, konnte durch Rückfragen,

welche Farben zu sehen waren, eine individuelle korrekte Plazierung vorgenommen werden.

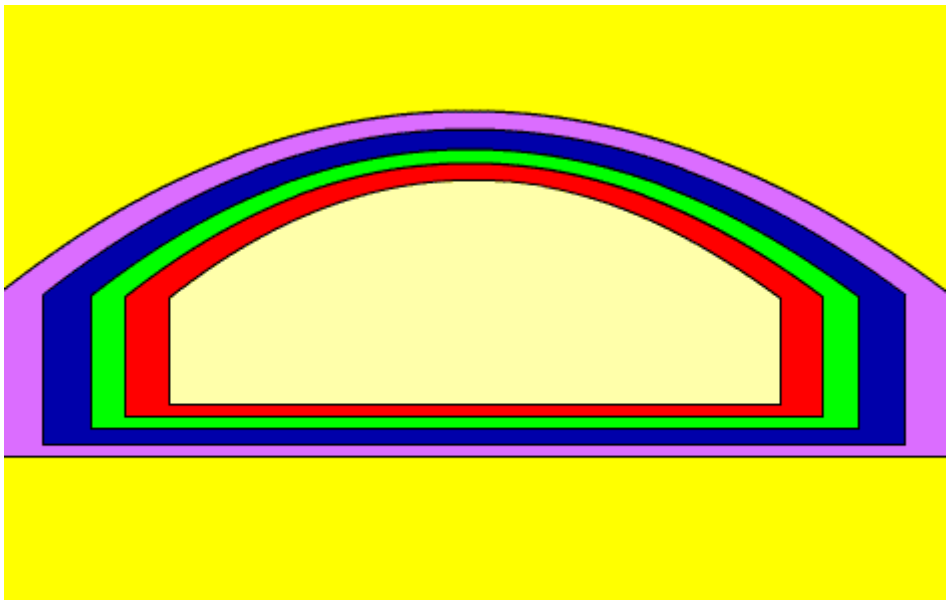


Abbildung 9: Einstellbild

Die halbrunde Form entspricht dem Gesichtsfeldausschnitt, der durch die Projektion auf den Spiegel innerhalb des MRT - Gerätes für den Probanden sichtbar ist. Durch die Angabe welche Farben der Proband gerade noch sehen konnte, erfolgte die korrekte Plazierung des Stimulationsfilmes.

2.5. Starten des Stimulationsprogrammes

Nach der korrekten Plazierung des Filmes wurde der Film über den Videobeamer gestartet. Der Start des Scanners erfolgte manuell durch den Hinweis "Start" im Film, nachdem ein Einzählen von 4 bis 1 stattgefunden hatte.

Abbildung 10: Einzählen

Das Einzählen im Film erfolgte im Sekundentakt. Bei Auftauchen des Signals "start" wurde der Scanner manuell gestartet.

2.6. Dartboard

Das Dartboard war in vier Quadranten unterteilt. Jeder Quadrant bestand aus 10 Segmenten zu jeweils 8°. Für die „Segmentquadrate“ wurden als besonders stark kontrastierende Farben blau (RGB 0/0/160) und gelb (RGB 250/210/60) gewählt. Die Meridiangrenzen zwischen den Quadranten betrugen 10°, in denen keine Stimulation stattfand. Während der Messung flackerten die Quadranten jeweils für 30 sec mit einer Frequenz von 4 Hz. Die Gesamtgröße des Dartboards betrug 950 x 600 Pixel. Das Dartboard wurde mit den Programmen Adobe Illustrator und Flash 5 erstellt.

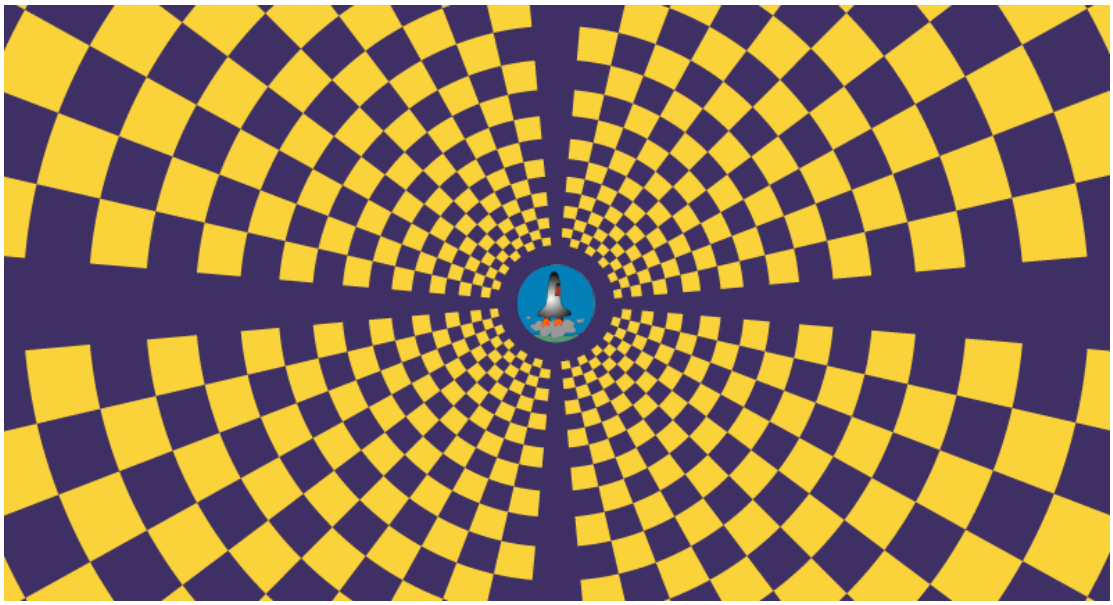


Abbildung 11: Dartboard

Das Dartboard besteht aus 4 Quadranten, getrennt durch 10° breite Segmente an den Meridiangrenzen. Im Zentrum läuft der Zeichentrickfilm ab.

2.7. Zeichentrickfilm

Bei der Erstellung des Zeichentrickfilms ging es darum, auf kleinstmöglichem Raum eine trotzdem interessante Handlung zu erschaffen. Diese sollte den zu untersuchenden Kindern zum einen dabei helfen, Kopf und Augen ruhig zu halten, zum anderen ihnen auch die Anspannung und Angst während der Untersuchung im Magnetresonanztomographiegerät nehmen.

Der Film lief im Zentrum des Dartboards in einem runden Fenster ab. Der Durchmesser des Films betrug 51 Pixel. Bei unserem Versuchsaufbau entsprachen dies in etwa den 5° des zentralen Sehfeldes. Das gesamte Stimulationsprogramm nahm in der Horizontalen etwa 30°, in der Vertikalen etwa 10° des Gesichtsfeldes ein. Zur besseren Abgrenzung zum Dartboard hin wurde um den Film ein blauer Randsaum eingefügt.
Die Zeichnungen für den Film, wie auch die Animation selbst, wurden mit dem Programm Flash 5 erstellt.

2.7.1. Inhalt des Zeichentrickfilms

Die im MRT – Gerät aufgrund der Enge, der Gerätschaften und der Geräusche aufkommende Assoziation zu Raumfahrt und Weltall führten zu der Geschichte des kleinen Raumfahrers Jonathan. Dieser entdeckt durch sein Teleskop einen dunklen schwarzen Planeten, auf dem ein trauriges kleines Mädchen wohnt. Er macht sich mit seinem Raumschiff auf den Weg, erkundet fremde Planeten, um schließlich eine leuchtende Kugel zu finden. Mit dieser Kugel bringt er Licht und damit Leben auf den schwarzen Planeten und findet am Schluß auch das Mädchen, für das er sich auf den Weg gemacht hat.

Abbildung 12: Zeichentrickfilm

Einzelne Bilder aus der Geschichte des Zeichentrickfilmes, der im Zentrum des Stimulationsprogrammes ablief.

2. 8. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT-Messungen wurden an einem 1.5 Tesla Siemens SONATA Scanner durchgeführt. Dabei wurden mittels Echo Planar Imaging (EPI) während der laufenden visuellen Stimulation 202 dreidimensionale Datensätze des gesamten Gehirns angefertigt, mit einer Repetitionszeit (TR) von 3 s, einer Echozeit (TE) von 37 ms, einer Matrix von 64 x 64 und einer Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm^3. Von jeder derartigen Messung wurden die ersten beiden Aufnahmen verworfen; erst nach Ablauf dieser sechs Sekunden startete die Gesichtsfeldstimulation.

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der SPM99 Software (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London), und umfasste die Schritte Bewegungskorrektur (Realignment), Glättung (Smoothing) mit einem isotropen Gauss'schen Filter (9 mm FWHM) und statistische Auswertung. Dabei wurden kortikale Aktivierungen während Beflickerung jeweils eines Quadranten kontrastiert mit der Aktivierung während Beflickerung der drei anderen. Aktivierte Areale wurden unmittelbar auf die funktionellen EPI-Aufnahmen überlagert, um so mögliche Fehler bei der Koregistrierung von Gehirnen mit ausgedehnten Pathologien zu vermeiden.

3. Ergebnisse

Das Stimulationsprogramm wurde am gesunden Erwachsenen getestet, nach den Anforderungen modifiziert und schließlich etabliert. Ein Untersuchungsprotokoll wurde festgelegt. Insgesamt wurden 6 Patienten mit Epilepsien im Alter von 11 bis 22 Jahren untersucht. Die Überweisung dieser Patienten erfolgte durch die Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche in Vogtareuth.

Im Folgenden werden exemplarisch die Untersuchungsergebnisse einer gesunden Erwachsenen sowie im Anschluß die Krankengeschichten und Untersuchungsergebnisse der Patienten dargestellt.

3.1. Gesunde Erwachsene

Für die Stimulation aller vier peripheren Gesichtsfeldquadranten konnte Aktivität nachgewiesen werden. Bei Stimulation des rechten oberen peripheren Gesichtsfeldes konnte Aktivität im linken unteren Okzipitallappen gesehen werden. Entsprechend wurde für das linke obere Gesichtsfeld, rechts unten, für das linke untere Gesichtsfeld rechts oben und für das rechte untere Gesichtsfeld links oben im Okzipitallappen Aktivität nachgewiesen. Daraus ergab sich die regelrechte retinotope Aktivierbarkeit der Sehrinde. Der Sulcus calcarinus als Projektionsort für das zentrale Gesichtsfeld blieb frei. Da das zentrale Gesichtsfeld durch den Zeichentrickfilm fortlaufend stimuliert wurde, und dadurch beim Wechsel im Stimulationsprogramm auf den nächsten peripheren Gesichtsfeldquadranten hier keine Veränderung der Aktivität auftrat, wurde diese wie andere gleichbleibenden Gehirnaktivitäten nicht angezeigt. Die in den MIP-Aufnahmen (maximale Intensitätsprojektion) zu sehenden grün markierten frontalen Voxel, stellten vermutlich eine artifizielle Aktivierung der Augen dar. Zu beachten war weiterhin, daß die aktivierten Voxel um den Sulcus calcarinus nicht nur die primäre Sehrinde darstellten, sondern auch weitere

übergeordnete visuelle Areale mit zur Darstellung kamen (siehe Abb.14 und Abb.15).

Die Analyse der Kopfbewegungen ergab minimale Kopfbewegungen. Aufgeschlüsselt wurden diese in Translationsbewegungen entlang der drei Raumrichtungen, sowie in Rotationsbewegungen um die drei Raumachsen. Gekennzeichnet waren die Rotationsbewegungen durch die englischen Begriffe pitch, roll und yaw. Dabei entsprach pitch als Rotation um die x-Achse in etwa einer nickenden Kopfbewegung, roll um die y-Achse einer wiegenden, und yaw um die z-Achse einer verneinenden Kopfbewegung.

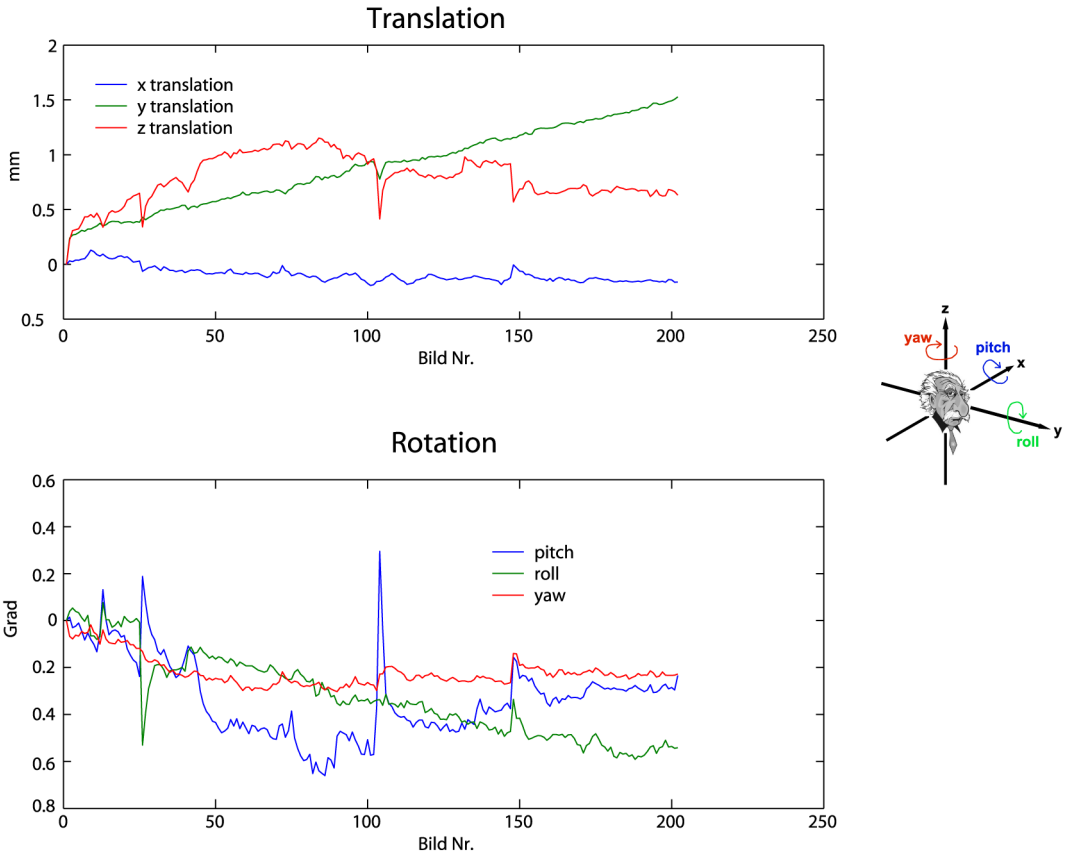


Abbildung 13: Bewegungsanalyse gesunde Erwachsene

Die Kopfbewegungen während der Aufnahme wurden als Translation in den drei Raumrichtungen sowie als Rotation um die drei Raumachsen aufgeschlüsselt. Die blauen Kurven zeigen die Translationsbewegungen in Richtung x–Achse und die Rotation um die x-Achse, die grünen Linien die Translationsbewegungen und Rotation in Richtung und um die y-Achse, die roten Linien zeigen die Translationsbewegung und Rotation in Richtung und um die z-Achse. Die zwei größeren Ausschläge wurden vermutlich durch Schluckbewegungen verursacht.

Um die Bewegungsanalysen der verschiedenen Patienten besser vergleichen zu können, wurden im Folgenden die Einheiten angepasst

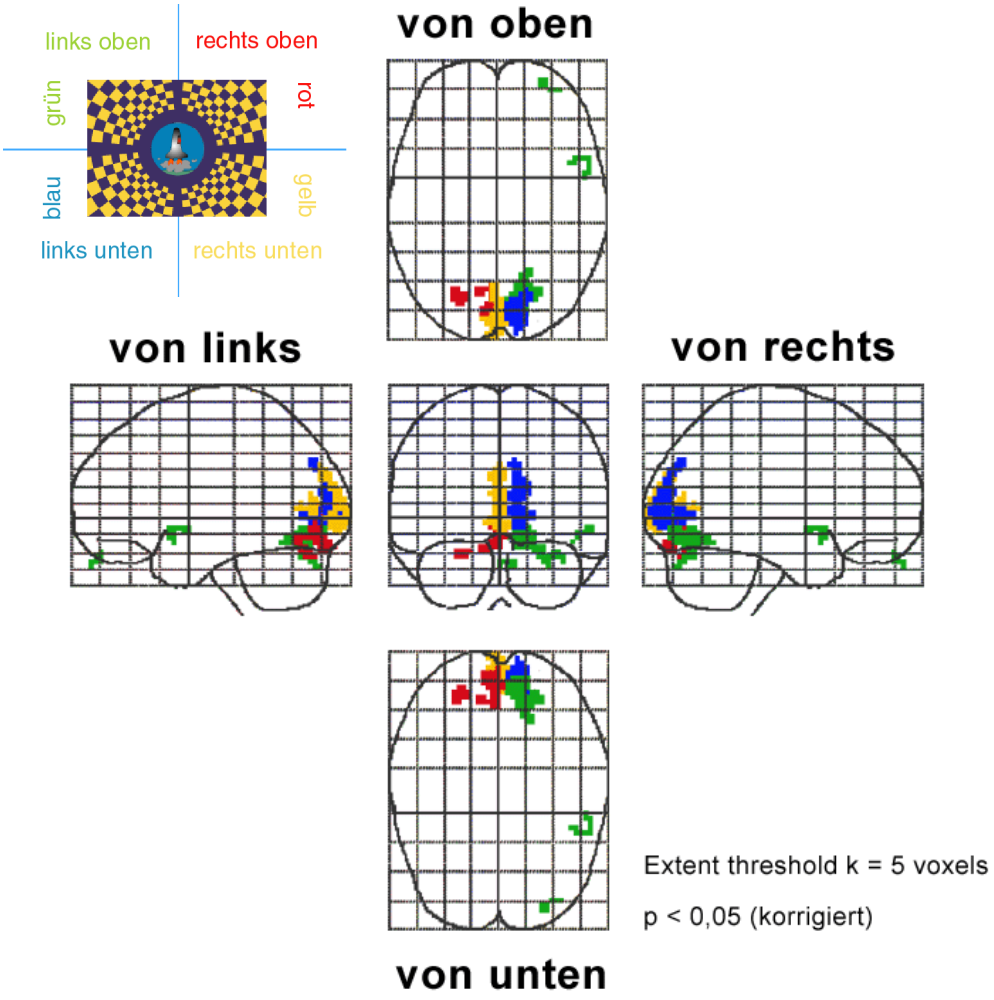


Abbildung 14: MIP gesunde Erwachsene

Aufnahmen des Gehirns in maximaler Intensitätsprojektion (MIP).
Die Gesamtheit aller aktivierten Voxel ist übereinandergelagert dargestellt.
Die Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes aktivierte die rot eingefärbten Voxel, des rechten unteren die gelben Voxel, des linken oberen die grünen Voxel und des linken unteren die blauen Voxel.
Im oberen Bild werden dabei beim Blick von oben die roten und grünen Voxel von den gelben und blauen überlagert, im unteren Bild erfolgt die umgekehrte Darstellung. Beim rechten und linken Bild wurde entsprechend verfahren.

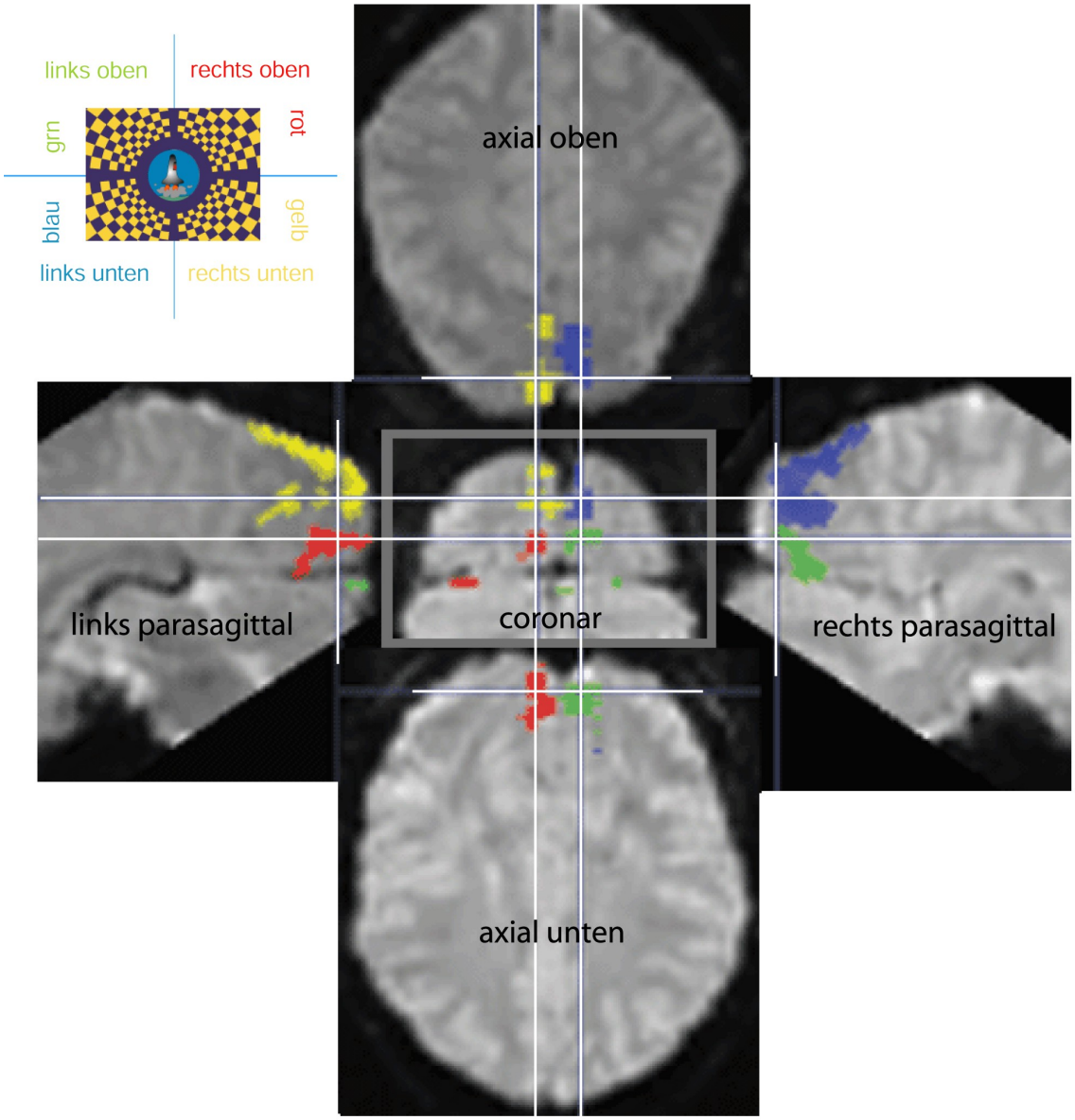


Abbildung 15: fMRT Schnittbilder gesunde Erwachsene

In ausgewählten MRT - Schnittbildern der drei Raumrichtungen (funktionelle EPI - Aufnahmen) sind die aktivierten Voxel dargestellt.
Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes = rot, rechts unten = gelb, links oben = grün, links unten = blau.
Alle vier peripheren Gesichtsfeldquadranten sind bei Stimulation durch kräftige Aktivierungen an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus repräsentiert. Im Coronarschnitt links kommt als roter Fleck der drainierende Sinus transversus mit zur Darstellung.

3.2. Patienten

Eine Übersicht über die untersuchten Patienten gibt die folgende Tabelle. Im Anschluß werden die einzelnen Fälle dargestellt.

Tabelle 2: Klinische Daten und FMRT - Ergebnisse der 6 Patienten

Patient	Geschlecht	Alter	Neurologischer Untersuchungsbefund	Medikamente	Epilepsie	Art der Läsion	Perimetriebefund	fMRT Ergebnis
1	m	11	Spastische Hemiparese rechts	Lamotrigin	Fokale Epilepsie	Infarkt A.cerebri media links	Einzelne Defekte im rechten Gesichtsfeld	Stimulation linkes Gesichtsfeld: Unten regelrecht aktivierbar, oben schwach aktivierbar. Stimulation rechtes Gesichtsfeld: Unten regelrecht, oben keine Aktivierbarkeit. Kein Hinweis auf Reorganisation.
2	m	22	Koordina-torische Defizite Gesteigerte Reflexe rechts	Valproin-säure Lamotrigin Topiramat	Fokale Epilepsie links	Kortiko - subkortikale Hirnläsion beidseits okzipital, links > rechts	Zahlreiche Defekte rechts, unten > oben	Stimulation linkes Gesichtsfeld: oben und unten regelrecht aktivierbar. Stimulation rechtes Gesichtsfeld: Oben schwach akivierbar, unten keine Aktivierbarkeit. Kein Hinweis auf Reorganisation.
3	w	13	unauffällig	Carba-mazepin	Fokale Epilepsie links parieto - okzipital	kortikale Dysplasie links insulär	nicht vorhanden	Regelrechte retinotope Aktivierbarkeit der primären Sehrinde. Kein Hinweis auf Reorganisation.
4	m	15	unauffällig	Valproin-säure	Fokale Epilepsie links okzipital	V.a. Dysplasie links okzipital und links temporal basal	Einzelne Defekte in der Peripherie	Regelrechte retinotope Aktivierbarkeit der primären Sehrinde. Kein Hinweis auf Reorganisation.
5	w	12	unauffällig	Oxcarba-zepin	Fokale Epilepsie rechts parieto - okzipital	Dysplasie rechts parieto - okzipital	unauffällig	Regelrechte retinotope Aktivierbarkeit der primären Sehrinde. Kein Hinweis auf Reorganisation.
6	w	12	Spastische Hemiparese rechts	-	Fokale Epilepsie	Infarkt A.cerebri media links	nicht verfügbar	Nicht verwertbar

3.2.1. Patient 1

Der zum Zeitpunkt der Untersuchung 11 jährige Junge wurde als zweites Kind gesunder Eltern am Termin geboren. Während der letzten vier Wochen der Schwangerschaft wurde die Mutter aufgrund einer drohenden Plazentainsuffizienz stationär behandelt. Am ersten Lebenstag entwickelte der Junge eine respiratorische Adaptationsstörung und wurde 10 Tage wegen eines Amnioninfektionssyndroms beatmet. Im Alter von 4 Monaten wurde eine spastische Hemiparese rechts diagnostiziert.

Ein CT im Alter von 2 Jahren zeigte als erste Bildgebung die Erweiterung des rechten Seitenventrikels. Ein MRT im Alter von 9 Jahren zeigte Veränderungen, die mit einem Zustand nach Mediateilastinfarkt links vereinbar waren.

Anfälle traten erstmals im Alter von 8 Jahren auf. Diese bestanden zunächst in ½ - 1 Minuten dauernden klonischen Zuckungen des rechten Armes. Später weiteten sich die Anfälle auf die rechte Gesichtshälfte aus. Im Alter von 11 Jahren traten erstmals generalisierte tonisch – klonische Anfälle auf, die beide Körperhälften miteinbezogen.

Medikationen mit Sultiam, Oxcarbazepin und Topiramat führten nicht zur Anfallsfreiheit. Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt der Patient Lamotrigin.

Die neurologische Untersuchung zeigte eine deutlich ausgeprägte spastische Hemiparese rechts. Die rechte Hand besaß keine aktive Greifffunktion. Die Muskeleigenreflexe waren rechts gesteigert.

In der Perimetrie zeigten sich diffus verstreute, zahlreiche Relativdefekte. Im rechten Gesichtsfeld fanden sich einzelne Absolutdefekte.

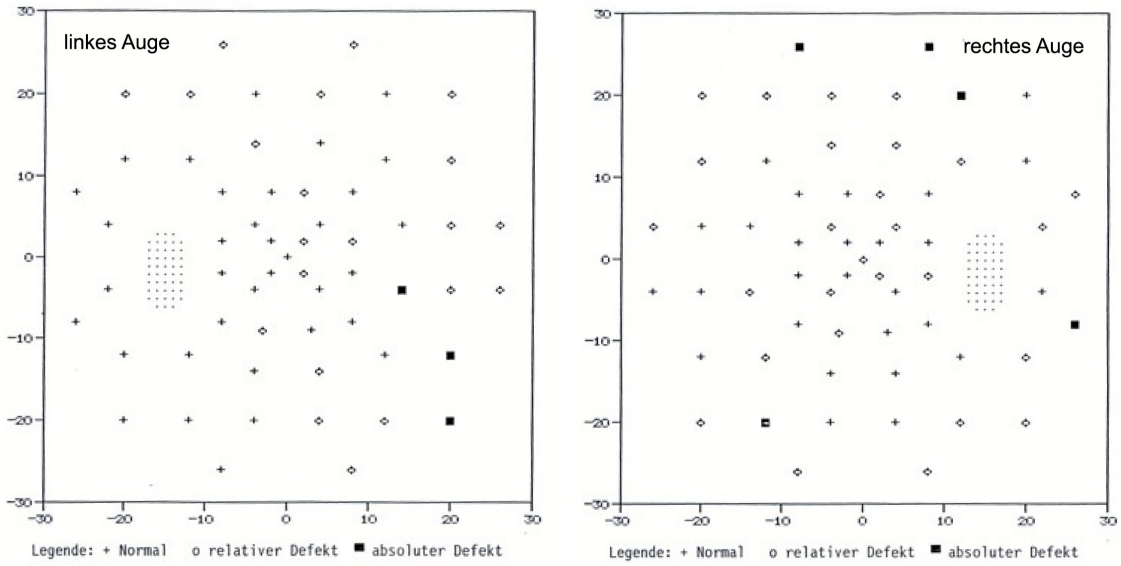


Abbildung 16: Perimetrie Patient 1

Zahlreiche diffus verstreute Relativdefekte. Im rechten Gesichtsfeld einzelne Absolutdefekte.

Im EEG zeigten sich epilepsietypische Potentiale in statusartiger Häufung regional über links zentro – parietal mit Maximum über links parietal auf dem Boden einer kontinuierlichen Verlangsamung der linken Hemisphäre mit Maximum zentro – parietal.

Im MRT (Abb. 17) zeigte sich ein deutlich vergrößerter linker Seitenventrikel, sowie eine Volumenreduktion der linken Hemisphäre mit einem zystisch sklerotischen Defekt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media sinistra. Die Basalganglien links, sowie die Capsula interna links waren volumenreduziert vorhanden. Eine Hippocampussklerose links lag nicht vor. Die Bildgebung legte eine zumindest partielle Schädigung der Sehbahn nahe.

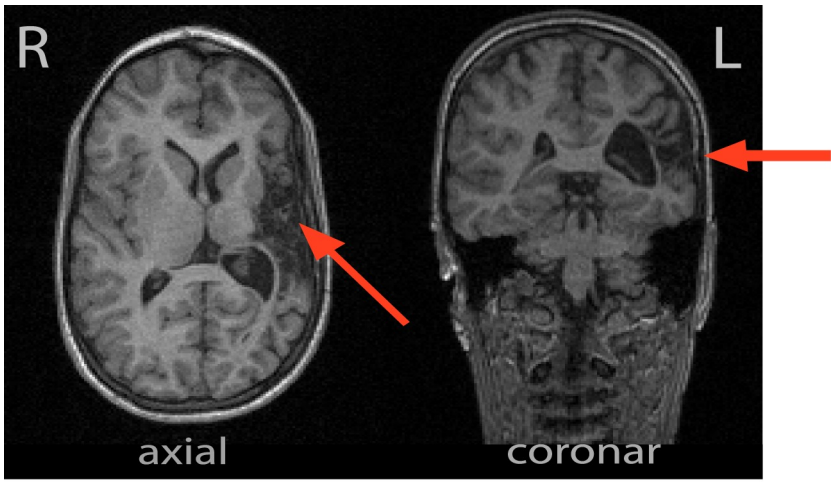


Abbildung 17: MRT - Bilder Patient 1
(axiale und coronare Rekonstruktion aus T1-gewichtetem 3D-Datensatz)

Die Pfeile zeigen auf den zystisch sklerotischen Defekt im Bereich der A. cerebri media links. Weiter zu sehen sind ein vergrößerter linker Seitenventrikel, sowie eine Volumenreduktion der linken Hemisphäre.

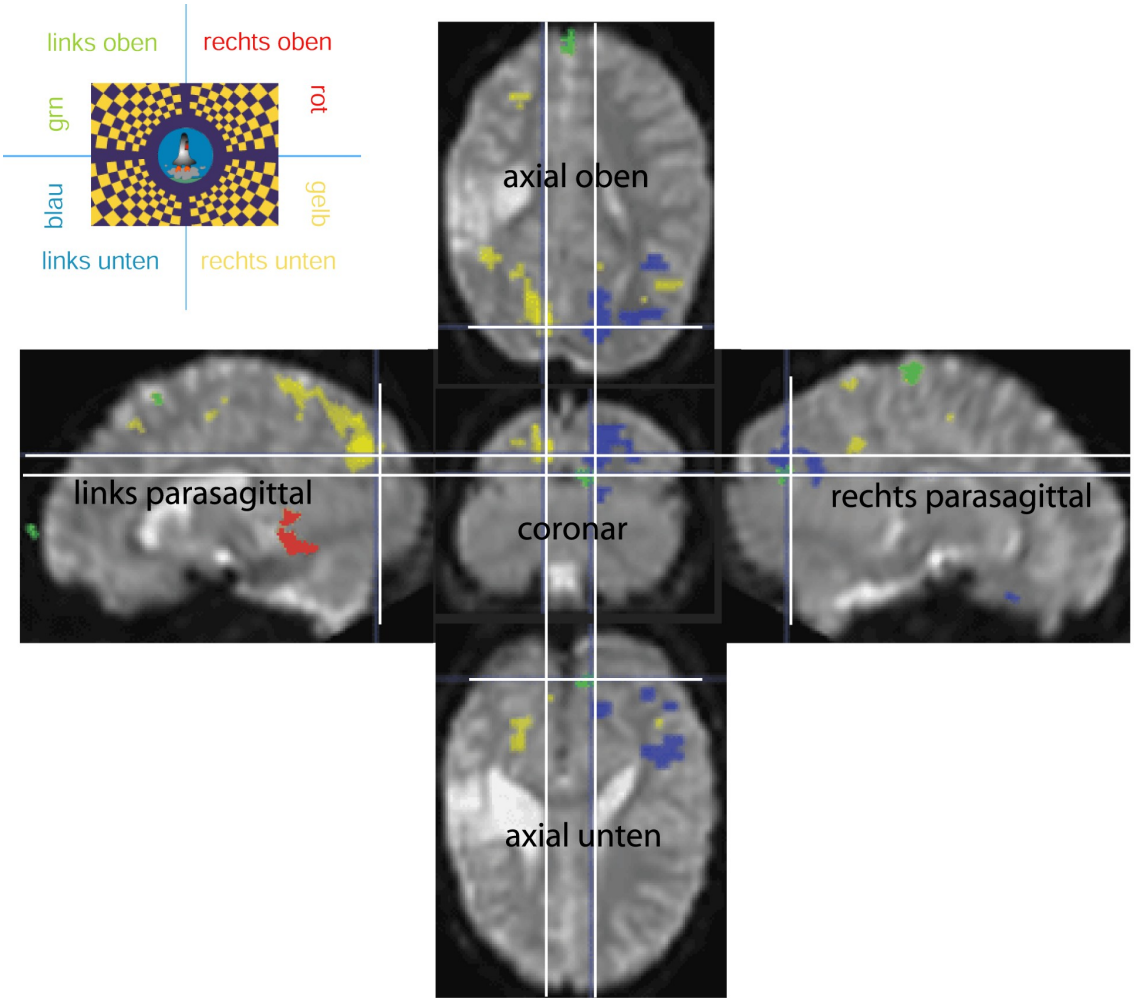
Aufgrund der Verschlechterung der Anfallssituation wurde ein chirurgisches Vorgehen diskutiert. Dazu wurden Motorik, Sprachfunktionen und das visuelle System durch funktionelle Magnetresonanztomographie untersucht.

Funktionelle Magnetresonanztomographie des visuellen Systems

Bei Stimulation des rechten und linken unteren Quadranten des Gesichtsfeldes zeigte sich eine kräftige Aktivierung des visuellen Kortex an typischer Stelle. Bei der Stimulation des linken oberen Gesichtsfeldquadranten zeigte sich eine deutlich schwächere Aktivierung an ebenfalls regelrechter Lokalisation. Bei der Stimulation des rechten oberen Quadranten zeigte sich jedoch keine signifikante Aktivierung.

Die schwächere Aktivierung bei der Stimulation des oberen Gesichtsfeldes könnte Folge der bei diesem Untersuchungsdurchgang noch asymmetrischen Projektion des Stimulationfilmes sein. Da bei der Stimulation des rechten oberen Quadranten keine Aktivität nachzuweisen war, konnte jedoch auch eine Schädigung der Sehbahn nicht ausgeschlossen werden. Bei eindeutigem Nachweis von Aktivität bei der Stimulation des rechten unteren Gesichtsfeldquadranten musste allerdings von einer zumindest partiellen

Integrität der linken Sehbahn ausgegangen werden. Hinweise auf eine Reorganisation ergaben sich keine.



Extent threshold k = 10 voxels
p < 0,001 (unkorrigiert)

Abbildung 18: fMRT Schnittbilder Patient 1

In ausgewählten MRT - Schnittbildern der drei Raumrichtungen sind die aktivierten Voxel dargestellt. Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes = rot, rechts unten = gelb, links oben = grün, links unten = blau.Die zwei unteren peripheren Gesichtsfeldquadranten sind bei Stimulation durch kräftig aktivierte Voxel an regelrechter Lokalisation oberhalb des Sulcus calcarinus repräsentiert (gelb und blau). Für das linke obere Gesichtsfeld (grün) zeigt sich eine schwache Aktivierung. Für das rechte obere Gesichtsfeld (rot) zeigt sich keine Aktivität im Bereich der primären Sehrinde, lediglich eine wohl artifizielle Aktivierung im Bereich des Sinus rectus ist sichtbar.

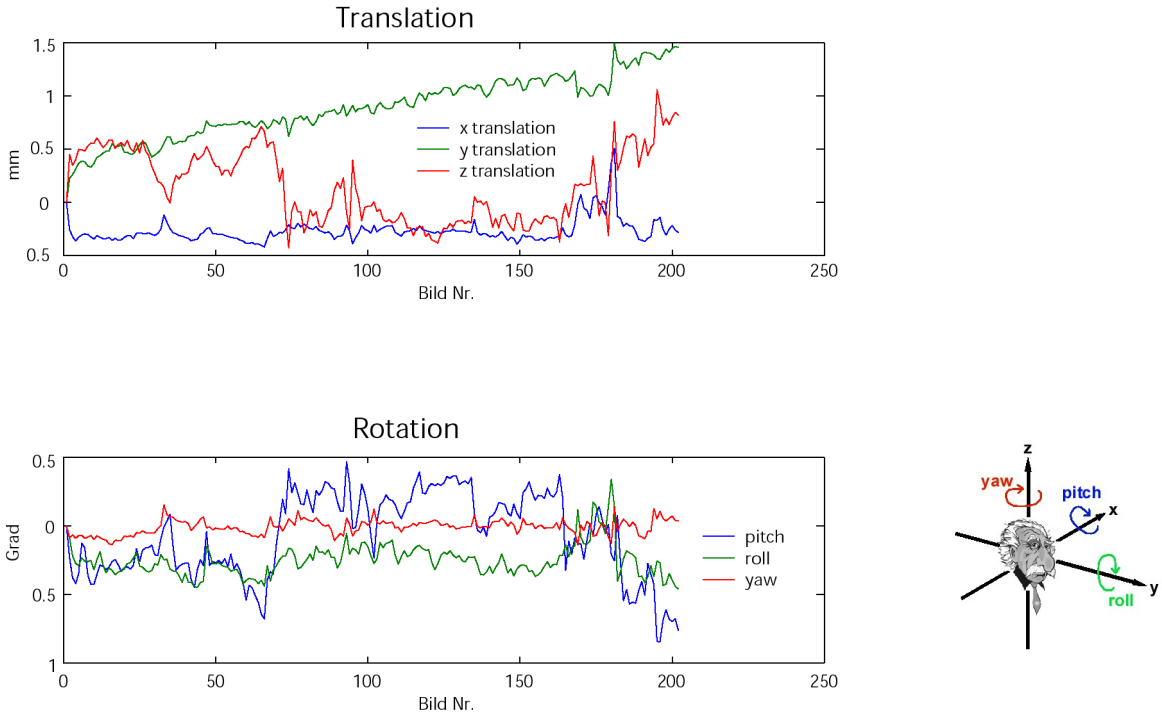


Abbildung 19: Bewegungsanalyse Patient 1

Legende siehe Abb.13

3.2.2. Patient 2

Bei dem zum Zeitpunkt der Untersuchung 22-jährigen Patienten wird nach einer unauffälligen Schwangerschaft und termingerechter Spontangeburt eine peripartale Asphyxie berichtet. Hierzu waren weitere klinische Angaben leider nicht verfügbar. Am dritten Lebenstag trat ein epileptischer Anfall auf. Weitere Anfälle erfolgten ab dem siebten Lebensjahr. Sie zeigten Kloni der rechten Körperseite unter Betonung des rechten Schulterbereiches und teilweiser Ausbreitung auf die gesamte rechte Seite. Auch die darauf folgenden tonischen Anfälle zeigten meistens eine Betonung der rechten Körperseite. Während den Anfällen war der Patient häufig bei Bewußtsein und sprach auch während dem Anfall. Teilweise zeigten sich Auren mit visuellen Phänomenen, wie dem Gefühl der Gesichtsfeldverengung und sensiblen Phänomenen in der rechten Hand. Postikal konnte sich der Patient nicht an die Anfälle erinnern. Die

Anfallsfrequenz betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung ungefähr einen Anfall pro Woche.
Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielt der Patient Valproinsäure, Lamotrigin und Topiramat.
Die neurologische Untersuchung ergab Defizite im koordinatorischen Bereich mit Betonung der rechten Seite. Zudem lag eine Reflexasymmetrie mit gesteigerten Reflexen im Bereich der rechten Extremitäten vor.
In der Perimetrie zeigten sich im rechten Gesichtsfeld zahlreiche Defekte, und damit eine inkomplette Hemianopsie rechts mit Betonung der unteren Hälfte.

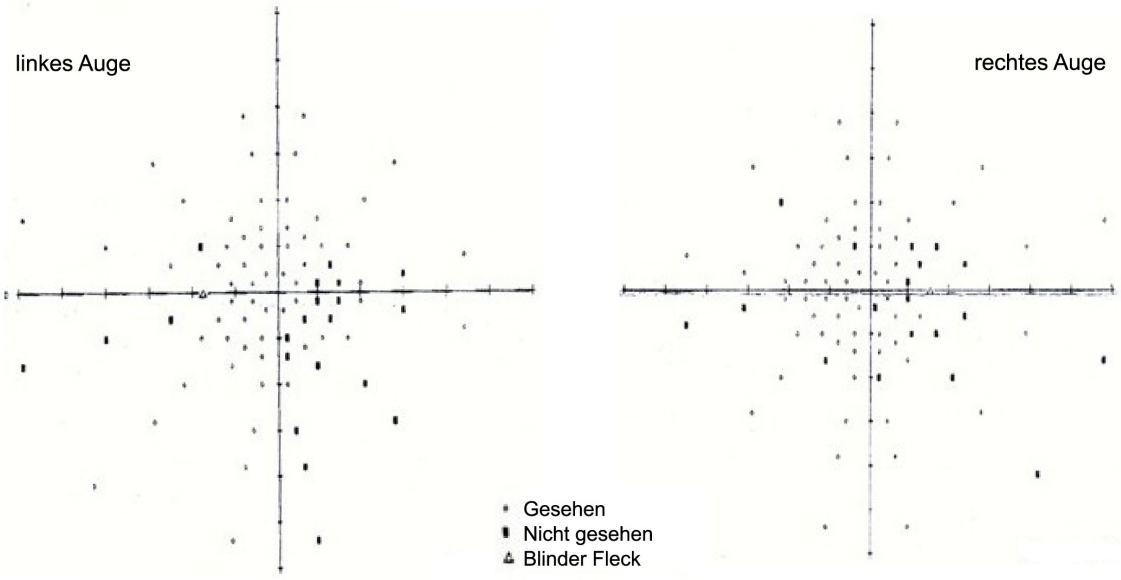


Abbildung 20: Perimetrie Patient 2
Zahlreiche Defekte im rechten Gesichtsfeld, unten stärker ausgeprägt als oben.

Das EEG zeigte Poly–Spikes und Sharp–Waves links parieto – okzipital. Zusätzliche zeigten sich Anfallsmuster über beiden posterioren Regionen.
Im MRT zeigte sich in den Okzipitallappen medial und basal beidseits ein veränderter Bezirk. Dieser könnte durch eine perinatale Schädigung verursacht worden sein. Der Schädigungsbezirk war links deutlich ausgeprägter und bezog auch den Kortex und die Oberfläche einzelner Gyri mit ein. Rechts war die Gliose auf die zentrale weiße Substanz beschränkt.

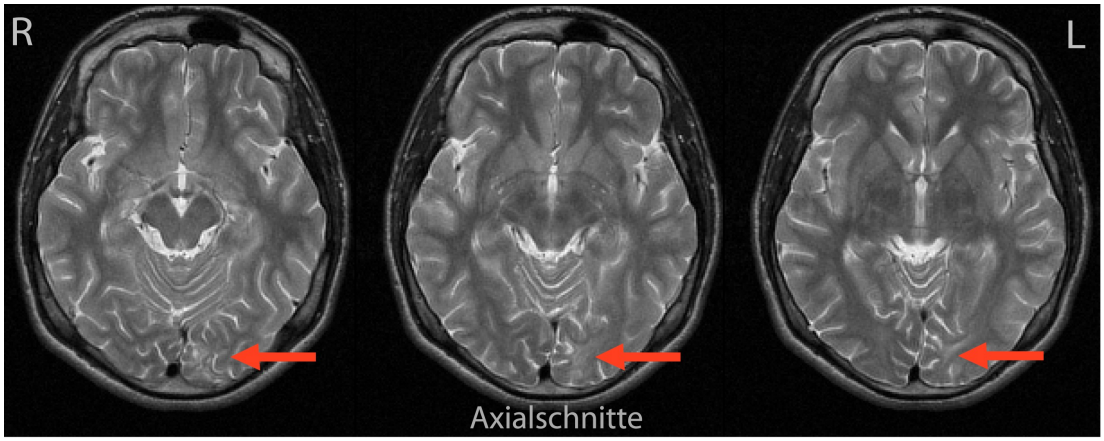
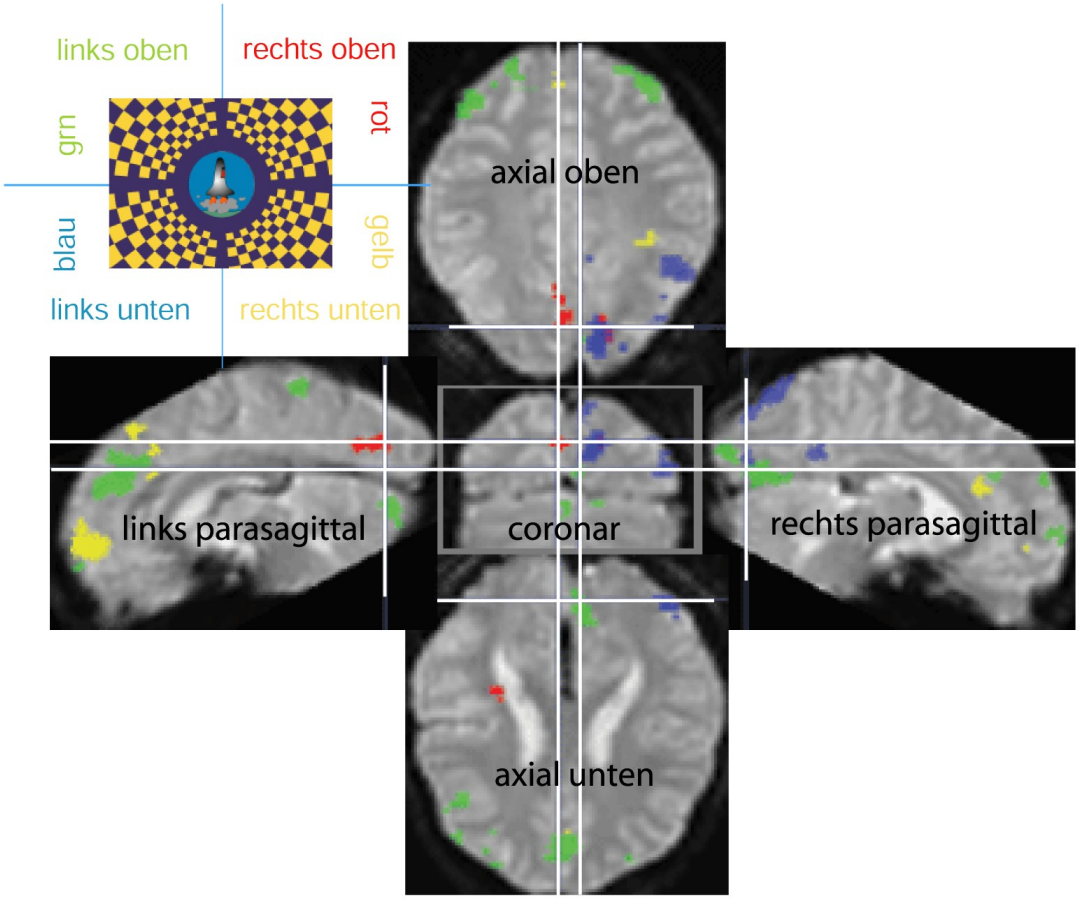


Abbildung 21: MRT - Bilder Patient 2

Die Pfeile zeigen die Gliose im Bereich des linken Okzipitallappens

Funktionelle Magnetresonanztomographie des visuellen Systems

Bei Stimulation der beiden Quadranten des linken Gesichtsfeldes fand sich im Bereich der rechten Hemisphäre eine reproduzierbare kräftige Aktivierung der Kortexabschnitte um den Sulcus calcarinus. Die Retinotopie war regelrecht. Bei der Stimulation des rechten oberen Quadranten zeigte sich eine vergleichsweise schwächere Aktivierung der linken Hemisphäre, die überwiegend im Bereich des Sulcus calcarinus lokalisiert war. Bei Stimulation des rechten unteren Quadranten war keine Aktivierung erkennbar. Dieses Ergebnis passte sehr gut zum perimetrischen Befund einer inkompletten Hemianopsie rechts, unten ausgeprägter als oben. Die nachweisbaren Aktivierungen saßen an typischer Stelle, es ergab sich damit kein Hinweis auf eine Reorganisation.



Extent threshold k = 10 voxels

p < 0,001 (unkorrigiert)

Abbildung 22: fMRT Schnittbilder Patient 2

In ausgewählten MRT - Schnittbildern der drei Raumrichtungen sind die aktivierten Voxel dargestellt. Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes = rot, rechts unten = gelb, links oben = grün, links unten = blau.
Die zwei linken peripheren Gesichtsfeldquadranten (grün und blau) sind bei Stimulation durch kräftig aktivierte Voxel an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus repräsentiert. Für das rechte obere Gesichtsfeld (rot) zeigt sich schwache, für das rechte untere Gesichtsfeld (gelb) keine Aktivität im Bereich der primären Sehrinde. Dabei ist die Aktivierung für das rechte obere Gesichtsfeld (rot) überwiegend im Bereich des Sulcus calcarinus selbst lokalisiert und erscheint daher in der Abb. auf der oberen Schnittebene.

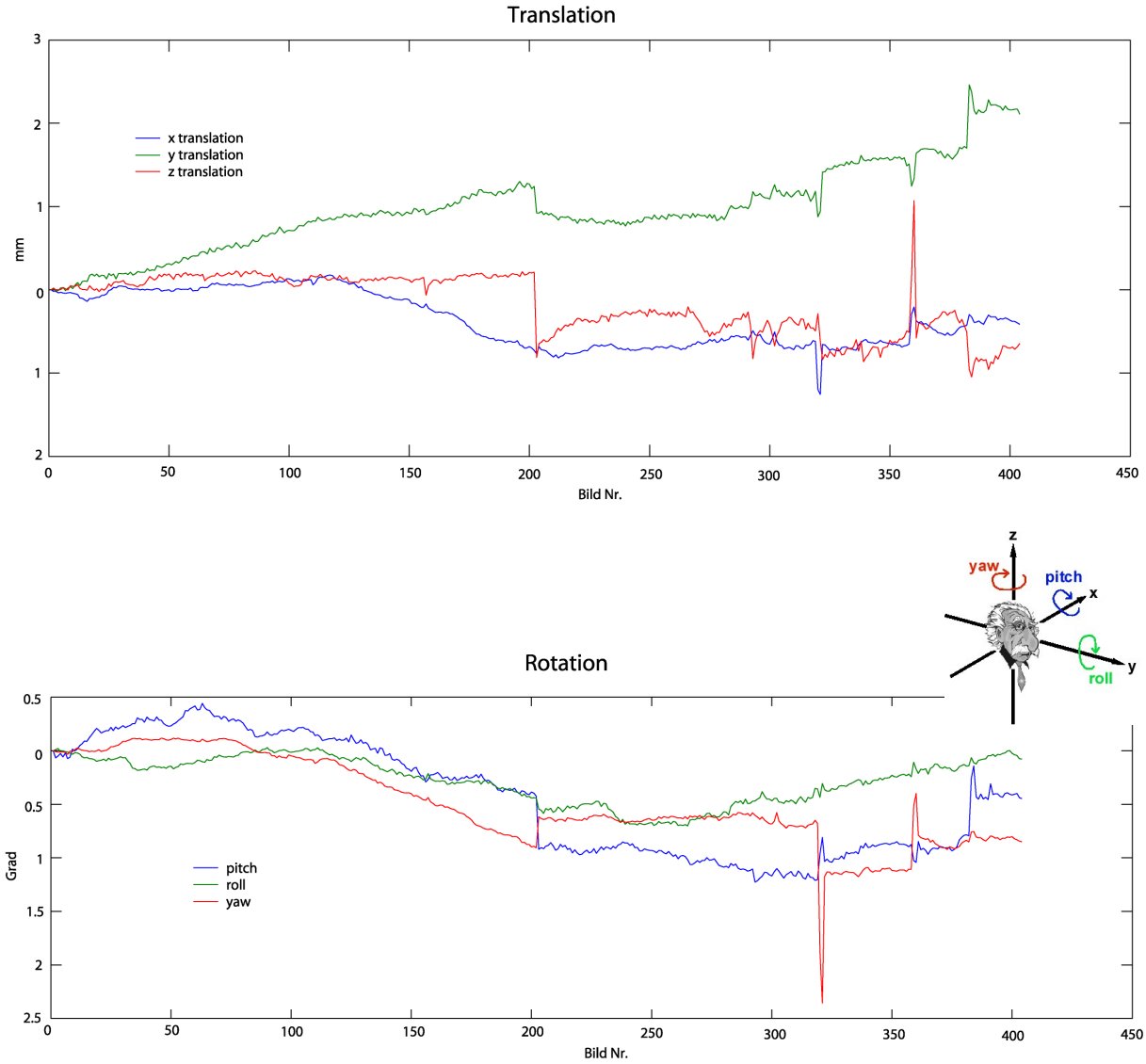


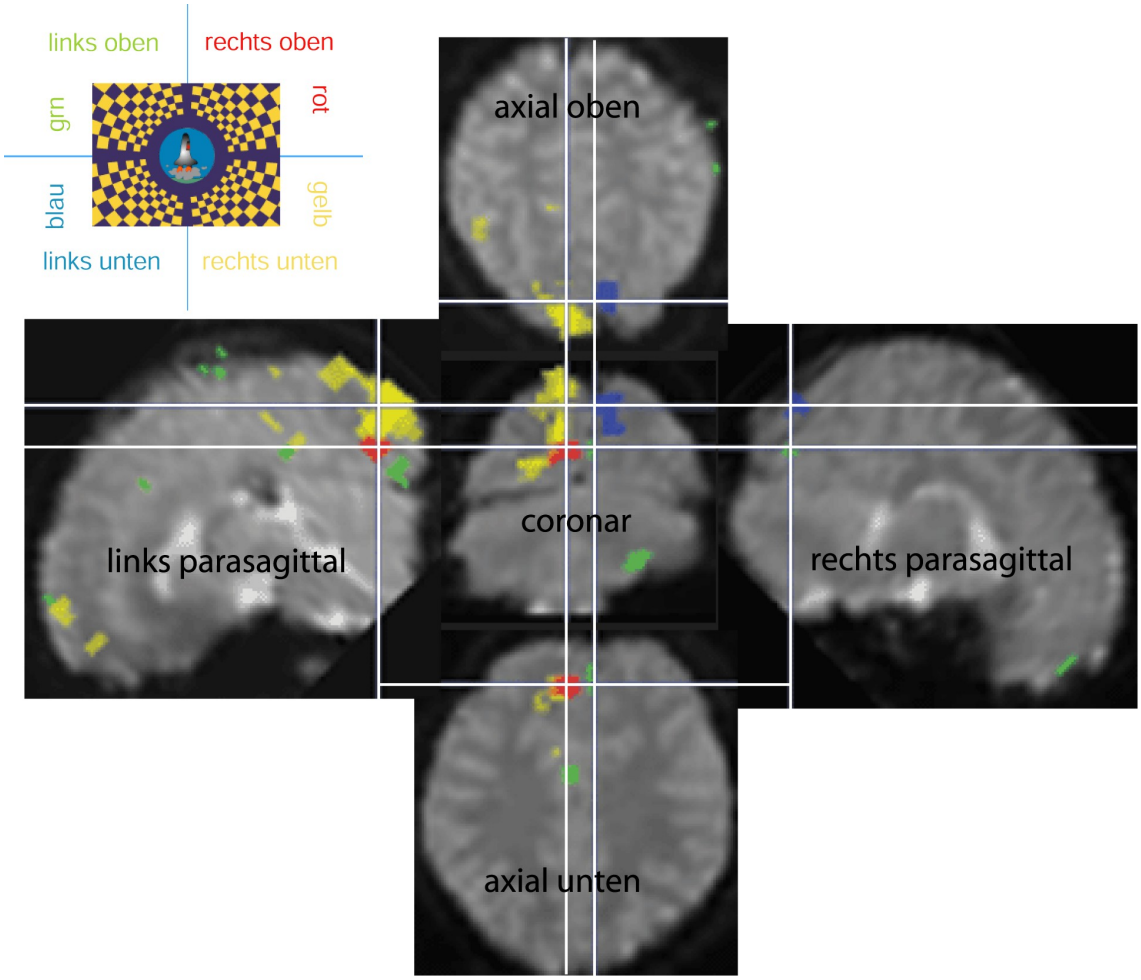
Abbildung 23: Bewegungsanalyse Patient 2

Legende siehe Abb.13

3.2.3. Patientin 3

Die 13 jährige Patientin ist das einzige Kind gesunder Eltern. Schwangerschaft und Geburt verliefen normal. Erste Anfälle traten mit 2 1/2 Jahren zunächst nachts, später auch tagsüber auf. Zum Zeitpunkt der Untersuchung litt die Patientin unter fast jede Nacht auftretenden Anfällen. Postikal kam es zu heftigsten Kopfschmerzen, zum Teil mit Erbrechen. Während der sich fast ausschließlich im Schlaf ereignenden Anfällen, setzte sich die Patientin auf, der Blick wurde starr, sie nestelte, führte ruckartige Kopfbewegungen aus oder schlug mit einem oder beiden Beinen. Diese Symptome traten auch gemeinsam auf. Die Anfallsdauer betrug zwischen 10 und 20 Sekunden. Bei einem im Wachzustand erlittenen Anfall hatte die Patientin eine Aura in Form einer Vorahnung „wie Angst – aber etwas anders“, sowie ein Schwindelgefühl. Visuellen Auren lagen nicht vor.
Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde die Patientin mit Carbamazepin behandelt.
Die neurologische Untersuchung war unauffällig.
Das EEG zeigte intermittierende generalisierte Verlangsamungen.
Im MRT zeigte sich eine fokale kortikale Dysplasie links insulär.

Funktionelle Magnetresonanztomographie des visuellen Systems:
Bei Stimulation aller vier Quadranten des Gesichtsfeldes fanden sich Aktivierungen an regelrechter Position im Bereich der primären Sehrinde. Es waren jedoch bei der Stärke der Aktivierung erhebliche Schwankungen feststellbar, daher wurden unterschiedliche Schwellen verwendet. Die schwächste Aktivierung der primären Sehrinde fand sich bei Stimulation des linken oberen Quadranten des Gesichtsfeldes. Bei der hier erforderlichen niedrigen Schwelle fand sich zu der Aktivierung in der Sehrinde rechts unten zusätzlich Aktivierung in der Mittellinie am Tentorium cerebelli sowie links lateral okzipital. Letzteres könnte der Aktivierung von V5 durch den scheinbar bewegten Stimulus entsprechen.



Extent threshold k = 10 voxels
p < 0,001 (unkorrigiert)

Abbildung 24: fMRT Schnittbilder Patientin 3

In ausgewählten MRT - Schnittbildern der drei Raumrichtungen sind die aktivierten Voxel dargestellt. Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes = rot, rechts unten = gelb, links oben = grün, links unten = blau.
Alle vier peripheren Gesichtsfeldquadranten sind bei Stimulation durch aktivierte Voxel an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus repräsentiert. Die Repräsentation des linken oberen Gesichtsfeldes (grün) stellt sich nur schwach dar. Zusätzliche Signalanhebungen zeigen sich am Tentorium cerebelli und links lateral okzipital.

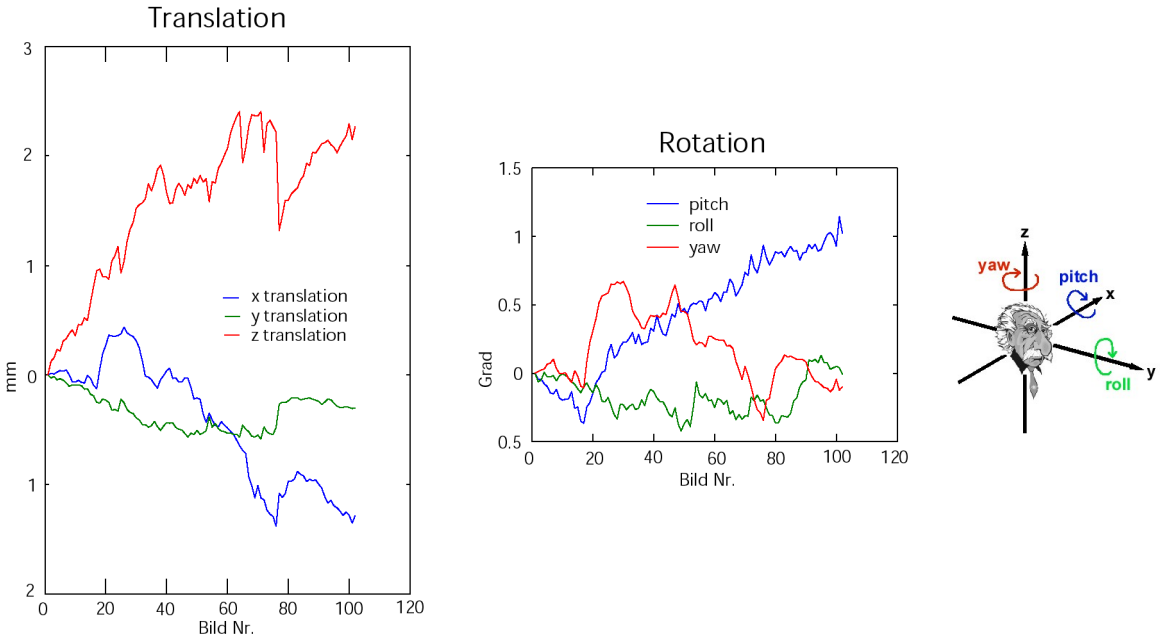


Abbildung 25 Bewegungsanalyse Patientin 3

Legende siehe Abb.13

3.2.4. Patient 4

Der zum Zeitpunkt der Untersuchung 15-jährige Patient wurde in der 36. Schwangerschaftswoche durch Kaiserschnitt geboren. Bei der Mutter kam es gegen Ende der Schwangerschaft zu einem Nierenversagen im Rahmen einer EPH – Gestose. Ein sicherer Asphyxie – Nachweis konnte nicht erbracht werden. Im vierten Lebensjahr trat im Rahmen eines grippalen Infektes eine Enzephalitis auf.

Anfälle bestanden seit dem vierten Lebensjahr. Es traten psychomotorische Anfälle, tonische Anfälle, generalisierte tonisch – klonische Anfälle sowie nicht klassifizierbare Anfälle auf, mit unspezifischen im Kopf lokalisierten Auren wie Schwindel, Geruchsempfindungen sowie das Sehen von Blitzen.

Medikamentös war der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Valproinsäure eingestellt.

Die neurologische Untersuchung war unauffällig.

In der Perimetrie zeigten sich einzelne Gesichtsfelddefekte in der Peripherie.

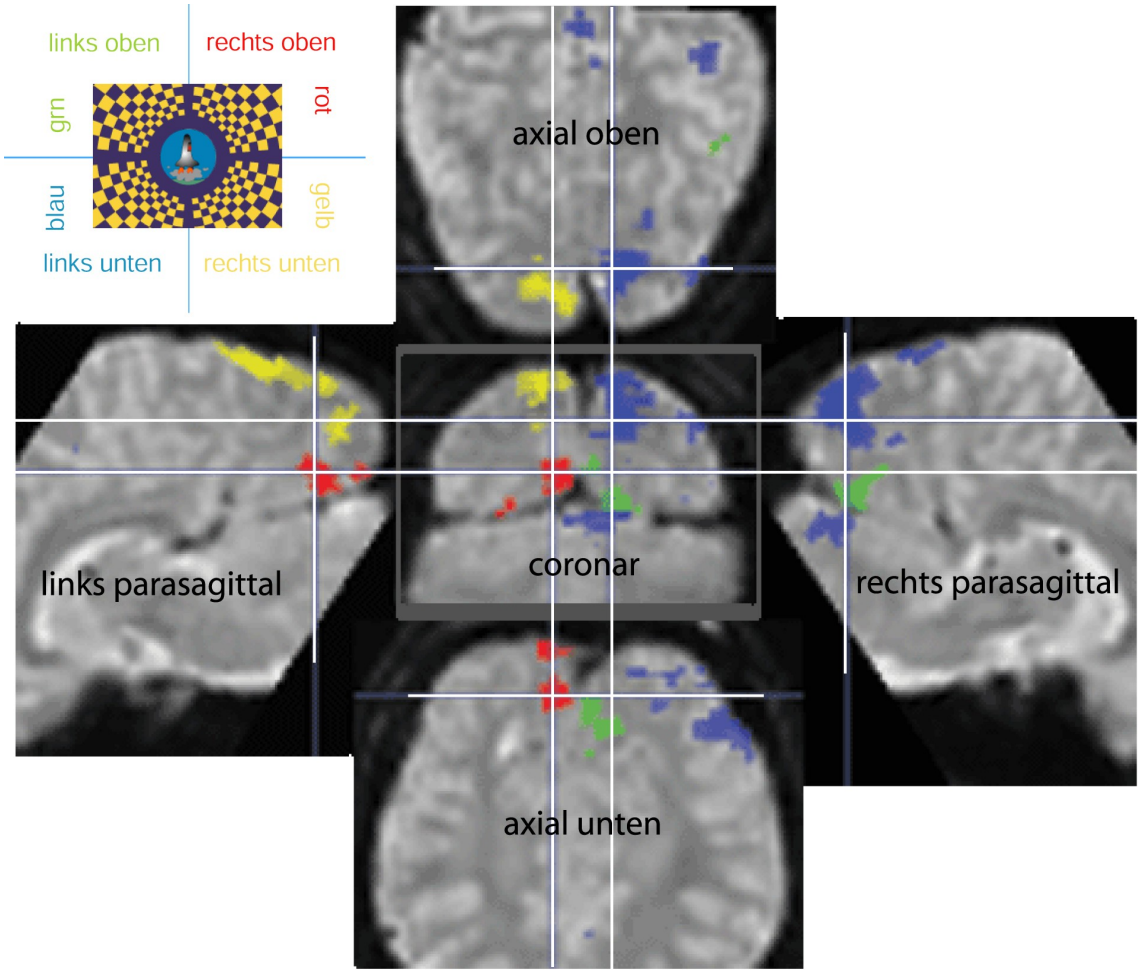
Im EEG zeigte sich interiktal eine intermittierende Verlangsamung links temporal.

Aufgrund des MRTs wurde der Verdacht auf eine fokale kortikale Dysplasie, die um den hinteren Teil des linken Sulcus calcarinus herum angeordnet ist, geäußert.

In der PET zeigte sich bei bilateral niedrigen Metabolismuswerten temporo - mesial ein ausgedehntes hypometaboles Areal, das vom linken Temporallappen über temporo – parieto – okzipital bis nach okzipital reichte und teilweise den primär visuellen Kortex miteinbezog.

Funktionelle Magnetresonanztomographie des visuellen Systems:

Bei Stimulation der vier peripheren Gesichtsfeldquadranten konnten für jeden Quadranten an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus kräftige Aktivität nachgewiesen werden.



Extent threshold k = 5 voxels
p < 0,05 (korrigiert)

Abbildung 26: fMRT Schnittbilder Patient 4

In ausgewählten MRT - Schnittbildern der drei Raumrichtungen sind die aktivierten Voxel dargestellt. Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes = rot, rechts unten = gelb, links oben = grün, links unten = blau.
Alle vier peripheren Gesichtsfeldquadranten sind bei Stimulation durch kräftig aktivierte Voxel an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus repräsentiert.

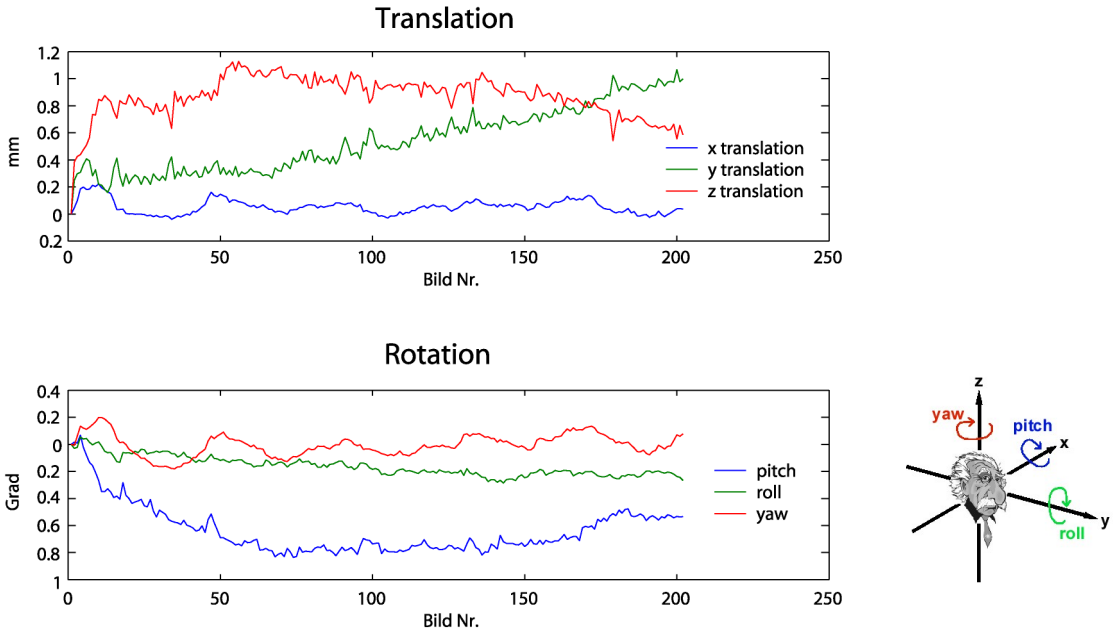


Abbildung 27: Bewegungsanalyse Patient 4

Legende siehe Abb.13

3.2.5. Patientin 5

Bei der zum Zeitpunkt der Untersuchung 12-jährigen Patientin kam es nach unauffälliger Schwangerschaft und termingerechter komplikationsloser Geburt im Alter von 3 ½ Jahren erstmals zu einem epileptischen Anfall. Dabei habe sie sich plötzlich an ihre Mutter geklammert und am ganzen Körper geschüttelt. Im weiteren Verlauf sei es zum Auftreten von visuellen und vertiginösen Auren gekommen, sowie dem Gefühl ein Wasserfall zu sein. Mit 10 Jahren kam es erstmals zu einem Anfall mit Nystagmus aus dem Schlaf heraus mit anschließend Zuckungen aller Extremitäten. Postikal war sie für 3 Stunden müde und verwirrt. Diese Anfallsform trat zum Zeitpunkt der Untersuchung zweimal im Monat mit einer vermutlich hohen nächtlichen Dunkelziffer auf.

Die Patientin erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Oxcarbazepin–Monotherapie.
Die neurologische Untersuchung und die Perimetrie waren unauffällig.
Das EEG zeigte Spikes rechts okkzipital in statusartiger Häufung, sowie eine kontinuierliche Verlangsamung rechts temporo-parieto-occipital.
Im MRT zeigte sich eine fokale kortikale Dysplasie rechts parieto–okzipital (siehe Abb. 28).

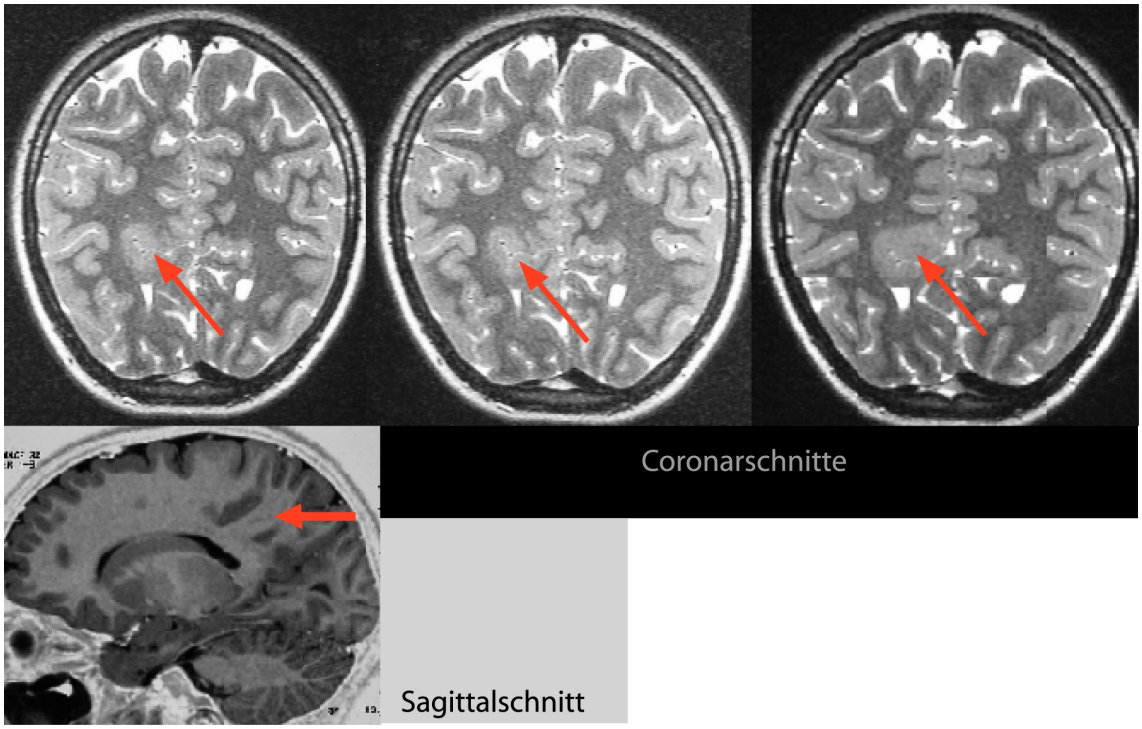
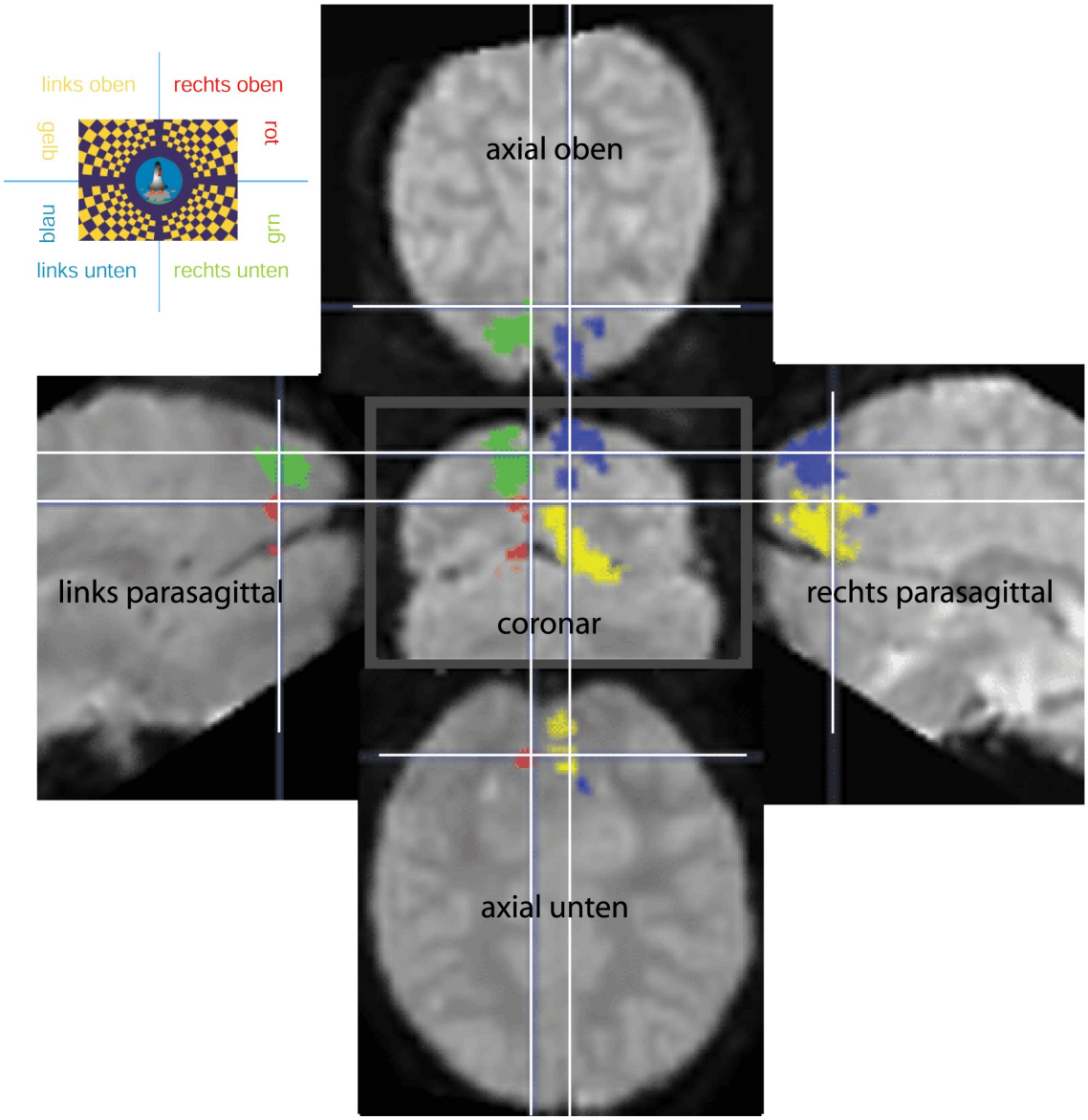


Abbildung 28: MRT - Bilder Patientin 5
Die Pfeile zeigen die kortikale Dysplasie rechts parieto-okzipital

Funktionelle Magnetresonanztomographie des visuellen Systems:
Bei Stimulation der vier peripheren Gesichtsfeldquadranten konnten für jeden Quadranten an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus kräftige Aktivität nachgewiesen werden.



Extent threshold k = 5 voxels
p < 0,001 (unkorrigiert)

Abbildung 29: fMRT Schnittbilder Patientin 5

In ausgewählten MRT - Schnittbildern der drei Raumrichtungen sind die aktivierten Voxel dargestellt. Stimulation des rechten oberen Gesichtsfeldes = rot, rechts unten = grün, links oben = gelb, links unten = blau.
Alle vier peripheren Gesichtsfeldquadranten sind bei Stimulation durch aktivierte Voxel an regelrechter Lokalisation um den Sulcus calcarinus repräsentiert.

Abbildung 30 : Bewegungsanalyse Patientin 5

Legende siehe Abb.13

3.2.6. Patientin 6

Bei der zum Zeitpunkt der Untersuchung 12-jährigen Patientin mit einem ausgedehnten kortiko–subkortikalen Substanzdefekt der linken Hemisphäre konnten aufgrund von zu starken Kopfbewegungen bei der funktionellen Magnetresonanztomographie keine verwertbaren Ergebnisse erzielt werden.

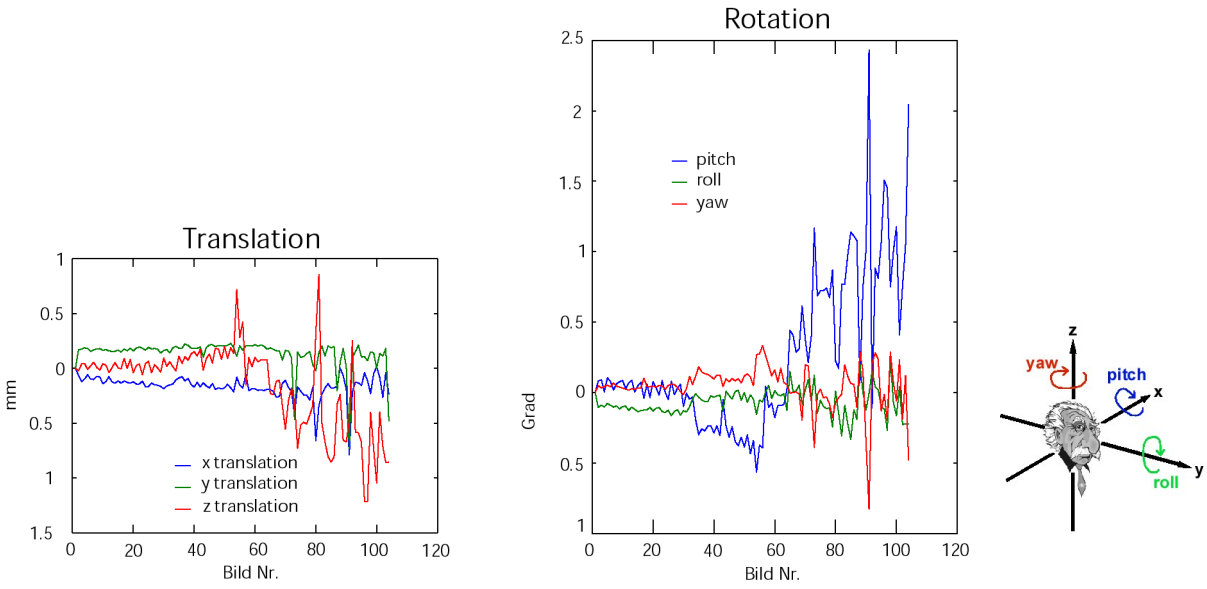


Abbildung 31: Bewegungsanalyse Patientin 6

Die Kopfbewegungen des Probanden während der Aufnahme der Volumenmessungen werden als Translation in den drei Raumrichtungen sowie als Rotation um die drei Raumachsen aufgeschlüsselt. Die blauen Kurven zeigen die Translationsbewegungen in Richtung x–Achse und die Rotation um die x-Achse, die grünen Linien die Translationsbewegungen und Rotation in Richtung und um die y-Achse, die roten Linien zeigen die Translationsbewegung und Rotation in Richtung und um die z-Achse. Über die Erfassung der Kopfbewegung kann innerhalb der Datenauswertung eine Bewegungskorrektur vorgenommen werden.
In diesem Fall war die Kopfbewegung für eine weitere Auswertung zu stark.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, Untersuchungen des visuellen Systems durch funktionelle Magnetresonanztomographie an wachen Kindern, sowie an behinderten Jugendlichen und Erwachsenen durchzuführen.

Die Untersuchung von Kindern durch die funktionelle Kernspintomographie ist aufgrund der Anforderungen an die kleinen Patienten eine Herausforderung, sowohl für die Kinder, als auch für die Untersuchenden. Von den Kindern wird erwartet, dass sie für die Zeitdauer der Untersuchung möglichst bewegungslos auf einer Liege verbleiben und gleichzeitig den Anweisungen folgen, sowie diese konzentriert ausführen. Die nicht unerhebliche Lärmbelastung im Magnetresonanztomographen erschwert diese Aufgabe und trägt wie auch die fremde technische Umgebung zur Angstentstehung bei.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurden funktionelle Kernspinuntersuchungen des visuellen Systems in bisherigen Arbeiten häufig an sedierten Kindern vorgenommen. Die visuellen Stimuli wurden dabei als Blitzlichtstimulation (Born 1998, 2000, Nolan 2001), sowie durch Rotlichtdioden (Liu 2000) durch die geschlossenen Augenlieder hindurch präsentiert. Nachteile bei diesen Untersuchungsmethoden ergeben sich zum einen durch die für die Sedierung erforderliche Medikamentenapplikation mit ihren möglichen Nebenwirkungen. Zudem wurde ein veränderter BOLD–Effekt während der Sedierung beschrieben (Joeri 1996, Born 2000, Liu 2000), der die Interpretation der Untersuchungsergebnisse erschwert. Zum anderen kann bei fehlender Fixation des Stimulationsprogrammes lediglich eine Stimulation des gesamten Gesichtsfeldes vorgenommen werden. Eine nach Gesichtsfeldhälften, bzw. Gesichtsfeldquadranten unterschiedene Beurteilung des visuellen Kortex ist dadurch nicht möglich. Die Stimulation durch die geschlossenen Augenlider hindurch ergibt zudem eine schwächere Aktivierung des Kortex als bei geöffneten Augen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode etabliert, die es erlaubt eine Untersuchung des visuellen Kortex durch funktionelle Kernspintomographie an

wachen Kindern vorzunehmen. Die Entwicklung des kindgerechten Stimulationsprogrammes erleichtert es, die Untersuchung für die Kinder angstfrei zu gestalten. Die Verwendung des Zeichentrickfilmes als Fixationshilfe hat jedoch auch als Nachteil zur Folge , daß die Repräsentation des zentralen Gesichtsfeldes nicht zur Darstellung kommt. Conner und Mitarbeiter, die in ihrer Arbeit den visuellen Kortex bei 15 Kindern durch fMRT untersucht haben, ließen die Kinder lediglich einen Punkt fixieren, der im Laufe der Untersuchung die Farbe änderte. Jedoch mussten von den 15 Kindern im Alter von 7 bis 12 Jahren 5 aufgrund zu starker Kopfbewegungen ausgeschlossen werden (Conner 2004). Bei unseren Untersuchungen waren nur bei einer Patientin die Ergebnisse nicht verwertbar. Der Zeichentrickfilm kann insbesondere unruhigen oder sehr ängstlichen Kindern helfen, Kopf- und Augenbewegungen zu reduzieren und damit die Untersuchung zu ermöglichen. Wenn auch nicht die zentralen Gesichtsfeldanteile untersucht werden konnten, so konnten dafür aber Informationen über periphere Anteile gewonnen werden. Zusätzlich ist der Sulcus calcarinus als Projektionsort der zentralen Gesichtsfeldanteile indirekt über die Aussparung lokalisierbar. Die Aussparung ergibt sich aufgrund der gleichmäßigen Stimulation durch den fortlaufenden Zeichentrickfilm.
Während die Kopfbewegungen im Verlauf der Untersuchung gemessen wurden, ist dies für die Augenbewegungen nicht erfolgt. Aufgrund des zu großen technischen Aufwandes und der damit verbundenen Verlängerung der Untersuchungszeit wurde darauf verzichtet. Bei klaren Ergebnissen kann von zu vernachlässigenden Augenbewegungen ausgegangen werden. Sind jedoch die Ergebnisse unklar, können Augenbewegungen als zugrundeliegende Ursache nicht ausgeschlossen werden. Rückfragen nach dem Inhalt des Zeichentrickfilmes können einen zusätzlichen Hinweis darauf geben, ob das Kind den Film konzentriert verfolgt hat.

4.1. Aktivierung

Bei allen untersuchten Probanden und Patienten konnten Aktivierungen im Bereich der primären Sehrinde nachgewiesen werden. Lediglich bei einer Patientin (Patientin 6) konnten die Ergebnisse aufgrund starker

Kopfbewegungen nicht verwertet werden. Bei Patientin 3 war aufgrund unterschiedlich starker Aktivität bei Stimulation der vier Gesichtfeldquadranten teilweise eine Schwellenanhebung notwendig. Dabei kam es zur Mitdarstellung von Artefakten. Eine Lokalisation der primären Sehrinde war jedoch dennoch möglich. Die bei Patientin 3 und bei Patient 1 noch unterschiedlich starken Aktivierung der vier Gesichtsfeldquadranten war vermutlich durch eine asymmetrische Plazíerung des Stimulationsprogrammes bedingt. Dies wurde bei den folgenden Untersuchungen der Patienten 2, 4 und 5 korrigiert. Bei den Patienten 4 und 5 wurde dementsprechend eine in etwa gleichmäßige Aktivierung der vier Gesichtsfeldquadranten erzielt.

4.2. Ausfälle

Bei den Patienten 3, 4 und 5 wurden für alle vier Gesichtsfeldquadranten Aktivität an regelrechter Lokalisation nachgewiesen.
Bei zwei der fünf erfolgreich untersuchten Patienten konnten Funktionsausfälle im Bereich der primären Sehrinde nachgewiesen werden.
Bei Patient 1 wurde bei Stimulation des rechten oberen Quadranten weder Aktivität im repräsentierenden Abschnitt der primären Sehrinde noch in einer anderen Region nachgewiesen. Da jedoch bei Stimulation des rechten unteren Gesichtsfeldquadranten Aktivität an regelrechter Lokalisation nachweisbar war, konnte eine zumindest teilweise erhaltene Funktion der linken Sehbahn gezeigt werden. Dieses Ergebnis entsprach den Vermutungen, die bereits anhand der Bildgebung gestellt wurden. Auch perimetrisch fanden sich im rechten Gesichtsfeld nur einzelne Defekte.
Patient 2 zeigte bei Stimulation des rechten unteren Gesichtsfeldquadranten weder im Bereich der primären Sehrinde noch in anderen Arealen Aktivität. Bei Stimulation des rechten oberen Quadranten zeigte sich nur wenig Aktivierung an regelrechter Lokalisation. Dieses Ergebnis stimmte mit dem perimetrischen Befund einer inkompletten Hemianospsie rechts mit nach oben schwächerer Ausprägung gut überein.

4.3. Reorganisation

Bei keinem der untersuchten Patienten konnte eine Verlagerung von funktionellen Arealen in andere Gehirnabschnitte gezeigt werden. Sofern Aktivierung darstellbar war, konnte diese stets an regelrechter Lokalisation innerhalb der primären Sehrinde am Okzipitalpol nachgewiesen werden.

In der Epilepsiechirurgie ist die Frage nach einer stattgehabten Reorganisation von funktionellem Hirngewebe von besonderer Bedeutung. Bei der Planung des Zugangweges sowie den Resektiongsgrenzen müssen im Falle einer Reorganisation diese Gebiete berücksichtigt und geschont werden. Während im Bereich des primären motorischen Kortex Reorganisation vielfach beschrieben worden ist. (Farmer 1991, Staudt 2002), ist diese im Bereich der primären Sehrinde umstritten. Kong und Mitarbeiter (Kong 2000) beschrieben einen Fall von Plastizität bei einer Patientin mit ausgedehnter kortikaler Dysplasie im Bereich des rechten Okzipitallappens. Bei perimetrisch nachgewiesenem normalem Gesichtsfeld konnten sie mit Hilfe von funktioneller Kernspintomographie und evozierten Potentialen bei fehlender Aktivierung im Okzipitallappen eine Aktivierung im rechten Temporal- und Parietallappen zeigen. Aufgrund dieser Ergebnisse gingen sie von einer Repräsentation des linken Gesichtsfeldes in diesem Bereich aus. In der Arbeit von Pöppel und Mitarbeitern (Pöppel 1987) betonten die Autoren dagegen die strenge Zuordnung der visuellen Repräsentation zum striären Kortex. Jedoch fanden sie die Möglichkeit von Plastizität im Bereich des okulomotorischen Systems.

Ptito und seine Mitarbeiter (Ptito 1999) beschrieben den Fall einer 31-jährigen Frau mit einer perinatal erworbenen bilateralen Schädigung der primären Sehrinde. Innerhalb 7 Jahren konnten sie bei der erwachsenen Frau eine erhebliche Sehverbesserung mittels Perimetrie nachweisen. Gleichzeitig war jedoch das durch FDG–PET nachgewiesene hypometabole Areal im Okziptallappen gleichgeblieben. Die Autoren gingen hier von einer Plastizität aus, die im Bereich des Corpus geniculatum laterale und der Colliculi superiores stattgefunden hat. Ob diese Strukturen jedoch Aufgaben der primären Sehrinde übernehmen können, bleibt fragwürdig.

In der Arbeit von Balliet und Mitarbeitern (Balliet 1985) wurde ein Trainingsprogramm an 12 erwachsenen Patienten mit Gesichtsfeldausfällen durchgeführt. Die Autoren konnten jedoch trotz des Trainings keine Verbesserung der Sehfunktionen, wie in der Arbeit von Zihl und Mitarbeitern (Zihl 1981) oder in der Arbeit von Sabel und Mitarbeitern (Sabel 2000), nachweisen. Sabel und seine Mitarbeiter haben in ihrer Arbeit gezeigt, dass ein Training auch Jahre nach der Schädigung auch bei Erwachsenen noch Erfolg haben kann. Nachgewiesen wurde dies durch ein hoch auflösendes Perimetriegerät. Als strukturelle Basis der beobachteten Plastizität vermuteten die Autoren teilgeschädigte Neuronen. Ein Nachweis kortikaler Reorganisation erfolgte jedoch nicht.

Die Arbeiten von Kiper et al (Kiper 2002) sowie Lambert et al (Lambert 1987) bestätigen die Möglichkeit einer Besserung oder sogar Wiederherstellung der Sehfunktion. Jedoch hing dies vom Zeitpunkt der Schädigung ab. Je früher die Schädigung im Leben der betroffenen Person erfolgte, umso höher war die Chance einer Rehabilitation.

Bei unseren beiden Patienten 1 und 2 mit perimetrisch nachgewiesenen Gesichtsfeldausfällen konnte weder im Bereich von V1 noch in anderen Hirnarealen Aktivität bei Stimulation der betroffenen Gesichtsfeldabschnitte nachgewiesen werden. Obwohl es sich bei beiden Patienten um früh erworbene Läsionen handelt, kam es nicht zu Reorganisationsvorgängen. Ob und unter welchen Umständen eine Reorganisation im Bereich der primären Sehrinde stattfinden kann, bleibt unklar. Aufgrund wiederkehrender Berichte in der Literatur darf jedoch die Möglichkeit einer Reorganisation nicht ausgeschlossen werden. Die funktionelle Kernspintomographie kann bei dieser Fragestellung sinnvoll eingesetzt werden.

Unumstritten in der Literatur ist das Vorhandensein von sogenannten Blindsight Phänomenen bei Patienten mit Läsionen im Bereich der primären Sehrinde (Balliet 1985, Perenin 1975, Poppel 1973). Es handelt sich dabei um die Fähigkeit einen visuellen Stimulus zu lokalisieren, ohne ihn als Bild wahrzunehmen. Jedoch werden diese Phänomene nicht mit einer Wiederherstellung von Funktionen der primären Sehrinde erklärt, sondern durch

direkte Verknüpfungen an V1 vorbei in höhere visuelle Areale. Somit dürfen diese Phänomene nicht als eine Reorganisation in V1 fehlverstanden werden.
Bei Fehlbildungen des Kortex wurden in zahlreichen Arbeiten eine erhaltene Funktion der betroffenen Areale beschrieben. In Fallberichten wurden mehrfach erhaltene visuelle Funktionen bei durch Mikrogyrie des visuellen Kortex betroffenen Personen beschrieben (Zesiger 2002, Giorgio 2001). In der Arbeit von Janszky et al (Janszky 2003) wurden 28 Patienten mit kortikalen Fehlbildungen durch funktionelle Magnetresonanztomographie untersucht. In der Mehrzahl der Fälle konnte Aktivität im Bereich der Fehlbildungen nachgewiesen werden, so auch bei 4 von den 6 Patienten mit Fehlbildungen im Bereich des visuellen Kortex.
Von unseren Patienten waren drei (Patientin 3, Patient 4 und 5) von Dysplasien oder dem Verdacht auf eine Dysplasie betroffen, die jedoch in keinem Fall die primäre Sehrinde miteinbezogen. Bei allen drei Patienten konnte eine regelrechte Aktivierbarkeit nachgewiesen werden, trotz der Nähe der epileptogenen Foci.

4.4. fMRT

Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie wurde in der vorliegenden Arbeit eine relativ neue Methode zur Darstellung funktioneller Hirnareale gewählt. Der Hauptvorteil der Methode im Gegensatz zur Positronenemissionstomographie ist die fehlende Strahlenbelastung. Dadurch sind die Untersuchungen wiederholbar und insbesondere auch gut bei Kindern einsetzbar. Ein weiterer Vorteil ist die inzwischen breite Verfügbarkeit von leistungsstarken MRT–Geräten. Dies eröffnet die Möglichkeit zur Anwendung in der klinischen Routine und beschränkt die Untersuchungen nicht nur auf wenige Forschungsstandorte.
Nachteile der Technik ergeben sich durch den stochastischen Charakter des BOLD–Signals. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit von falsch negativen Befunden (Wüstenberg 03). Ein weiterer Nachteil ist die Mitdarstellung von drainierenden Venen. Hierauf muss bei der Interpretation der Ergebnisse geachtet werden. Zusätzlich ist die fMRT ein indirektes Verfahren, das dadurch

nur eine begrenzte zeitliche Auflösung erlaubt. Demgegenüber steht jedoch eine hohe örtliche Auflösung. Diese wird in den nächsten Jahren durch die Weiterentwicklung der MRT–Geräte zunehmen.

4.5. Verwendung

Die in der vorliegenden Arbeit etablierte Untersuchungsmethode kann wie bei unseren Patienten zur Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffes eingesetzt werden. Die Möglichkeit der Lokalisation von funktionellem Hirngewebe liefert einen wichtigen Beitrag zur Risiko – Nutzen – Abwägung eines chirurgischen Eingriffes im betreffenden Gebiet. Ist die Indikation für eine Operation gestellt, können die Ergebnisse der fMRT Untersuchungen darüber hinaus Hilfestellung bei der Operationsplanung geben. Durch die Kenntnis der Lokalisation von funktionellem Hirngewebe ist die Festlegung des optimalen Zugangsweges zum Operationsgebiet möglich.
Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet der Untersuchungsmethode ist die Tumorchirurgie. Durch einen Tumor kann es zur Verdrängung von funktionellem Hirngewebe an atypische Lokalisationen kommen. Die Kenntnis der Lokalisationen spielt auch hier eine wichtige Rolle bei der Planung der Operation.
Aufgrund der weitreichenden Auswirkungen, die eine eventuelle Verletzung von funktionellem Hirngewebe haben können, sind alle präoperativen Untersuchungen, die zur Entscheidungsfindung beitragen mit größter Sorgfalt durchzuführen. Ein großer Vorteil der fMRT ist dabei zum einen die Möglichkeit, bei Zweifeln die Untersuchung wiederholen zu können, zum anderen die Nichtinvasivität.
Um die Methode noch breiter und effektiver in der klinischen Routine einsetzen zu können, ist eine Integration der Methode in ein erweitertes fMRT Untersuchungsprotokoll anzustreben. Ähnlich wie die in der Arbeit von Hirsch und Mitarbeitern bereits an Erwachsenen etablierte Methode (Hirsch 2000), könnte ein dann speziell für Kinder entwickeltes Untersuchungsschema in einer MRT Sitzung visuelle, sensorische und motorische Funktionen überprüfen.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine Methode etabliert, die es erlaubt, das visuelle System bei Kindern und Jugendlichen mit Behinderungen durch funktionelle Magnetresonanztomographie zu untersuchen

Hierfür wurde ein kindgerechtes Stimulationsprogramm entwickelt. In das Zentrum eines in vier Quadranten aufgeteilten Dartboardes wurde ein kleiner Zeichentrickfilm eingefügt. Das Stimulationsprogramm wurde wiederholt an gesunden Erwachsenen getestet und modifiziert, anschließend wurden sechs epileptische Kinder und Jugendliche im Alter von 11 bis 22 Jahren mit okzipitalen Fehlbildungen oder Läsionen vor möglichen epilepsie–chirurgischen Eingriffen untersucht.

Bei fünf der untersuchten Patienten konnten verwertbare Ergebnisse erzielt werden. Aktivierungen konnten stets an regelrechter Lokalisation im Bereich der primären Sehrinde nachgewiesen werden, Hinweise auf Reorganisation ergaben sich keine. Bei zwei Patienten zeigten sich Funktionsausfälle im Bereich der Sehrinde, die dem Verdacht aus der Bildgebung, bzw. dem perimetrischen Befund entsprachen.

Die in der Literatur umstrittene Möglichkeit der Wiederherstellung, bzw. Reorganisation der Sehfunktion bei Schädigung der primären Sehrinde, konnte in keinem der hier untersuchten Fällen gezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde damit eine Methode etabliert, die sowohl zur Untersuchung von Reorganisationsvorgängen als auch bei der präoperativen Planung vor Epilepsie– und Tumorchirurgie eingesetzt werden kann.

6. Literatur

1. Altman NR, Bernal B. Brain activation in sedated children: auditory and visual functional MR imaging. Radiology. 2001 Oct;221(1):56-63.

2. Balliet R, Blood KM, Bach-y-Rita P. Visual field rehabilitation in the cortically blind? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985 Nov;48(11):1113-24.

3. Behrens R, Normann J. Nobelpreis Medizin / Physiologie 2003. Forschung mit Resonanz. Internist (Berl). 2004 Apr;45(4):494-5.

4. Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. Science. 1991 Nov 1;254(5032):716-9.

5. Berlit P, Klinische Neurologie, Springer Verlag, Berlin, 1999

6. Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Bandettini PA, Wong EC, Estkowski LD, Goldstein MD, Haughton VM. Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. Ann Neurol. 1994 Jun;35(6):662-72.

7. Born AP, Miranda MJ, Rostrup E, Toft PB, Peitersen B, Larsson HB, Lou HC. Functional magnetic resonance imaging of the normal and abnormal visual system in early life. Neuropediatrics. 2000 Feb;31(1):24-32.

8. Born P, Leth H, Miranda MJ, Rostrup E, Stensgaard A, Peitersen B, Larsson HB, Lou HC. Visual activation in infants and young children studied by functional magnetic resonance imaging. Pediatr Res. 1998 Oct;44(4):578-83.

9. Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues . Leipzig: Barth JA. 1909.

10. Conner IP, Sharma S, Lemieux SK, Mendola JD. Retinotopic organization in children measured with fMRI. J Vis. 2004 Jun 18;4(6):509-23.

11. Dougherty RF, Koch VM, Brewer AA, Fischer B, Modersitzki J, Wandell BA. Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. J Vis. 2003;3(10):586-98

12. Elger CE, Schramm J. Chirurgische Epilepsietherapie. Radiologe. 1993 Apr;33(4):165-71.

13. Farmer SF, Harrison LM, Ingram DA, Stephens JA. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. Neurology. 1991 Sep;41(9):1505-10.

14. Fogarasi A, Neuwirth M, Gyorsok Z, Czirjak S, Vajda J, Bognar L. Epilepsy surgery in childhood: theory and practice. Orv Hetil. 2003 Nov 30;144(48):2359-65.

15. Francione S, Vigliano P, Tassi L, Cardinale F, Mai R, Lo Russo G, Munari C. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Nov;74(11):1493-501.

16. Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH. Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. Neurology. 2000 Jan 11;54(1):180-5.

17. Ganslandt O, Fahlbusch R, Kober H, Gralla J, Nimsky C. Der Nutzen von Magnetoenzephalographie und funktioneller Neuronavigation bei der Planung und Operation von Hirntumoren. Nervenarzt. 2002 Feb;73(2):155-61

18. Grodd W, Hulsmann E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. Hum Brain Mapp. 2001 Jun;13(2):55-73.

19. Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, Labar DR, Krol G, Bilsky MH, Souweidane MM, DeAngelis LM, Gutin PH. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. Neurosurgery. 2000 Sep;47(3):711-21

20. Hubel D.H., Auge und Gehirn, Spektrum Bibliothek , Heidelberg 2000

21. Innocenti GM, Maeder P, Knyazeva MG, Fornari E, Deonna T. Functional activation of microgyric visual cortex in a human. Ann Neurol. 2001 Nov;50(5):672-6.

22. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Reseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. Epilepsia. 2001 Apr;42(4):464-75.

23. Janszky J, Ebner A, Kruse B, Mertens M, Jokeit H, Seitz RJ, Witte OW, Tuxhorn I, Woermann FG. Functional organization of the brain with

malformations of cortical development. Ann Neurol. 2003 Jun;53(6):759-67.

24. Kiper DC, Zesiger P, Maeder P, Deonna T, Innocenti GM. Vision after early-onset lesions of the occipital cortex: I. Neuropsychological and psychophysical studies. Neural Plast. 2002;9(1):1-25.

25. Kong CK, Wong LY, Yuen MK. Visual field plasticity in a female with right occipital cortical dysplasia. Pediatr Neurol. 2000 Sep;23(3):256-60.

26. Kruse R. Epilepsien mit komplex – fokalen Anfällen im Kindesalter. Anfallssemiologie und Routine – EEG, Lokalisation, Neuropathologie und Ätiologie, Verlaufsformen und Prognose unter antiepileptischer Therapie. Monatsschr Kinderheilkd. 1993 Feb;141(2):85-93.

27. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Jun 15;89(12):5675-9.

28. Lambert SR, Hoyt CS, Jan JE, Barkovich J, Flodmark O. Visual recovery from hypoxic cortical blindness during childhood. Computed tomographic and magnetic resonance imaging predictors. Arch Ophthalmol. 1987 Oct;105(10):1371-7.

29. Liu GT, Hunter J, Miki A, Fletcher DW, Brown L, Haselgrove JC. Functional MRI in children with congenital structural abnormalities of the occipital cortex. Neuropediatrics. 2000 Feb;31(1):13-5.

30. Löffler G, Petrides P, Biochemie und Pathobiochemie, Springer Verlag Berlin, 1997

31. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature. 2001 Jul 12;412(6843):150-7.

32. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. Neurology. 1992 Oct;42(10):1911-7.

33. Moradi F, Liu LC, Cheng K, Waggoner RA, Tanaka K, Ioannides AA. Consistent and precise localization of brain activity in human primary visual cortex by MEG and fMRI. Neuroimage. 2003 Mar;18(3):595-609.

34. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Dec;87(24):9868-72.

35. Palmini A, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Salanova V. Occipitotemporal epilepsies: evaluation of selected patients requiring depth electrodes studies and rationale for surgical approaches. Epilepsia. 1993 Jan-Feb;34(1):84-96.

36. Perenin MT, Jeannerod M. Residual vision in cortically blind hemiphields. Neuropsychologia. 1975 Jan;13(1):1-7.

37. Poppel E, Held R, Frost D. Leter: Residual visual function after brain wounds involving the central visual pathways in man. Nature. 1973 Jun 1;243(405):295-6.

38. Poppel E, Stoerig P, Logothetis N, Fries W, Boergen KP, Oertel W, Zihl J. Plasticity and rigidity in the representation of the human visual field. Exp Brain Res. 1987;68(2):445-8.

39. Ptito M, Dalby M, Gjedde A. Visual field recovery in a patient with bilateral occipital lobe damage. Acta Neurol Scand. 1999 Apr;99(4):252-4.

40. Raichle ME. Cognitive neuroscience. Bold insights. Nature. 2001 Jul 12;412(6843):128-30.

41. Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. Neurology. 1993 Nov;43(11):2311-8.

42. Sabel BA, Kasten E. Restoration of vision by training of residual functions. Curr Opin Ophthalmol. 2000 Dec;11(6):430-6.

43. Schiebler, Schmidt, Zilles, Anatomie, Springer Verlag 1997

44. Seeck M, Villemure JG. Geneva-Lausanne. Labor für prächirurgische Epilepsiediagnostik Genf – Lausanne: Erfahrungen mit den ersten 150 Patienten. Schweiz Rundsch Med Prax. 2002 Jul 17;91(29-30):1197-205.

45. Silbernagl S, Klinke R, Lehrbuch der Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996

46. Staudt G, Experimentalphysik, Attempto Verlag Tübingen, 1993

47. Staudt M, Grodd W, Gerloff C, Erb M, Stitz J, Krageloh-Mann I. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. Brain. 2002 Oct;125(Pt 10):2222-37.

48. Stippich C, Heiland S, Tronnier V, Mohr A, Sartor K. Klinische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): Physiologische Grundlagen, technische Aspekte und Anforderungen für die klinische Anwendung. Rofo. 2002 Jan;174(1):43-9.

49. Talairach J, Bancaud J. Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus. Confin Neurol. 1966;27(1):91-4.

50. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Bramerio M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. Brain. 2002 Aug;125(Pt 8):1719-32.

51. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1971 Aug;34(4):369-87.

52. Taylor DC. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986 May;49(5):485-8.

53. Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. Brain. 2003 Apr;126(Pt 4):753-69.

54. Trepel M, Neuroanatomie: Struktur und Funktion, Urban und Fischer Verlag, München 1999

55. Villemure JG. Surgery of epilepsy in children: who, when, how, and why. Rev Med Suisse Romande. 2003 Sep;123(9):577-81.

56. Wada, J. & Rasmussen, T. Intracarotid Injection of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. Experimental and Clinical Observations. J Neurosurgery (1960) 266-282.

57. Wüstenberg T, Jordan K, Giesel FL, Villringer A. Physiologische und technische Grenzen der funktionellen Magnetresonanztomographie und die damit verbundenen Konsequenzen für die klinische Anwendung. Radiologe. 2003 Jul;43(7):552-7

58. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. Ann Neurol. 1998 Nov;44(5):740-8.

59. Zeki,S., A Vision of the Brain, Blackwell Scientific, Oxford 1993

60. Zesiger P, Kiper D, Maeder P, Deonna T, Innocenti GM. Preserved visual function in a case of occipitoparietal microgyria. Ann Neurol. 2002 Oct;52(4):492-8.

61. Zihl J. Recovery of visual functions in patients with cerebral blindness. Effect of specific practice with saccadic localization. Exp Brain Res. 1981;44(2):159-69.

62. Zilles K., Rehkämper G., Funktionelle Neuroanatomie, Springer Verlag, Berlin 1998

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Promotion an der von ihr geleiteten Abteilung für Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Martin Staudt für die unermüdliche und hervorragende Betreuung dieser Arbeit, dafür dass er jederzeit zur Klärung von Fragen und Problemen erreichbar war und mich mit Geduld durch diese Arbeit begleitet hat.

Frau W. Voglsamer vom Epilepsiezentrum in Vogtareuth danke ich für die freundliche und prompte Zusendung von benötigten Unterlagen.

Bedanken möchte ich mich bei Niels Tiedt, der mir half, mich in das Programm Flash einzuarbeiten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Freundin Saskia Matias y Papenberg bedanken, die mit mir zusammen am Neckarufer ein Happy End für meinen Zeichentrickfilm erfand.

Christine Schwandt danke ich ganz herzlich für das professionelle Korrekturlesen.

Meiner Mutter Doris Riefler, meinem Vater Theo Pflugfelder und seiner Frau Evi Pflugfelder danke ich von Herzen für ihre Unterstützung.

Mein innigster Dank geht an meinen Mann Joss Herrmann für die vielen Diskussionen, sein kritisches Betrachten, seine Geduld und einfach und besonders für sein Dasein!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Annette Dorothee Pflugfelder
geboren am 17.10.1976 in Stuttgart
verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1983-1987	Grundschule in Schwieberdingen
1987-1996	Gymnasium Korntal-Münchingen
06/1996	Abitur

Studium

04/1997 – 05/2004	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
03/1999	Physikum
03/2000	1. Staatsexamen
03/2003	2. Staatsexamen
05.05.2004	3. Staatsexamen
20.02.2006	Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

04/2003	Dermatologie, Universitäts-Hautklinik Tübingen
08/2003	Kinderchirurgie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Tübingen
10/2003	Allgemeinchirurgie, Nepean Hospital, Australien
01/2004	Innere Medizin, Regionalspital Emmental, Schweiz

Beruflicher Werdegang

seit April 2006
Tätigkeit als Assistenzärztin an der Universitäts-Hautklinik Tübingen,
Sektion Dermatologische Onkologie