

Funktionelle Kernspintomographie des Affengehirns

Logothetis, Nikos

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

Abteilung - Neurophysiologie kognitiver Prozesse

Forschungsgebiet: Kognitionsforschung

Korrespondierender Autor: Logothetis, Nikos

E-Mail: nikos.logothetis@tuebingen.mpg.de

Zusammenfassung

Unsere Forschung konzentriert sich auf die Physiologie der Wahrnehmungsprozesse bei Affen. Dabei gehen wir folgenden drei Fragen nach. Wie nehmen die verschiedenen Gehirnbereiche, die für die Objekterkennung zuständig sind, Informationen auf und wie beeinflussen Sie sich dabei im Hinblick auf eine bevorstehende Aufgabe? Welche Art der neuralen Tätigkeit im visuellen Erkennungssystem von Affen und Menschen verleiht die Fähigkeit, Ähnlichkeiten von Gegenständen festzustellen, sie einzuordnen und wiederzuerkennen und wie organisieren Gehirne die Seh wahrnehmung? Wir untersuchen zudem die Reorganisationsfähigkeit von Neuronennetzwerken, in Erwiderung auf sehr vertraute Eindrücke oder auf Entzug von sensorischen Reizen. Die Forschungsergebnisse aus dem letzten Jahrzehnt auf diesem Gebiet legen den Schluss nahe, dass die neuralen Tätigkeiten über große Teile des Gehirns verteilt sind und sowohl unterschiedliche kortikale als auch subkortikale Bereiche umfassen. Unserem Labor ist es zum ersten Mal gelungen zwei wichtige, sich ergänzende Untersuchungsmethoden zu kombinieren. Zum einen die Elektrophysiologie mit Mikroelektroden, welche eine hervorragende räumlich-zeitliche Auflösung für die Untersuchung der detaillierten Raum-Zeit-Merkmale der Gehirnaktivitäten besitzt, zum anderen die funktionelle Kernspintomographie, die über eine große Breite in der räumlich-zeitliche Ebene verfügt und somit die Lokalisierung der Aktivitäten im Gehirn ermöglicht. Diese Methodik wird z.Zt. verwendet, um die grundlegenden Fragen der Seh wahrnehmung und Objekterkennung zu beantworten.

Abstract

Our research concentrates on the neural mechanisms of cognitive functions in the primate. Specific projects include investigations aiming to elucidate (a) how brain areas involved in object recognition interact and integrate information that is critical for the task at hand, (b) what kind of neural activity in the association visual cortices, e.g. the inferior temporal cortex, underlies the ability of subjects (be they humans or monkeys) to assess object similarity and perform categorization and recognition, and (c) how brains accomplish the perceptual organization involved in visual cognition. We also study the ability of networks of neurons to reorganize in response to extensive familiarity or deafferentiation, that is, deprivation of their sensory input. Results from such investigations over the last decade strongly suggest that stimulus or task-related neural activity is distributed over large parts of the brain, covering different cortical and subcortical areas whose synergistic co-activation probably determines the neural states underlying various conscious behaviours. Attempts to understand the organization of such global networks are hampered by the large gaps that exist between the different kinds of investigations of the nervous system. Neuroimaging studies in humans are highly inclusive, in that one can record activity from all brain areas at the same time, but they lack the ability to tell us anything about the local processes underlying the observed stimulus-induced activation patterns. Physiological studies, on the other hand,

can record the activity patterns of single neurons or of small neural assemblies with outstanding spatial and temporal resolution, but are unable to capture the concurrent activation of other brain parts, and thus are often ambiguous as to the exact role of single units in various behaviours. An ideal strategy would be to find a way to combine spatiotemporally resolved functional magnetic resonance imaging (fMRI) with intracortical electrophysiology conducted with single or multiple microelectrodes. Convinced of the benefits of such an integrated approach, we recently developed an fMRI system for the nonhuman primate and used it to show that this neuroimaging technique can be used in monkeys to obtain (a) high resolution activity maps of their brain with excellent spatial localization, (b) a view of the organization of networks involved in scene, motion, and visual form analysis, (c) ultra-high resolution fMRI with intraosteally implanted radio frequency coils, (d) detailed connectivity patterns and tracings of pathways crossing several synapses in the living animal with injections of paramagnetic agents, and (e) excellent retinotopic mapping of extrastriate cortex. This methodology is currently used to answer fundamental question regarding visual perception and object recognition.

In unserer Forschung konzentrieren wir uns auf die Physiologie kognitiver Prozesse bei Affen. Dazu gehören die Untersuchung neuraler Mechanismen der Wahrnehmung und Erkennung sowie die Entwicklung und Optimierung neuer Verfahren, die es ermöglichen, zwei Methoden miteinander zu kombinieren: die *Lokalisierung von Aktivität* im lebenden Gehirn mithilfe der funktionellen Kernspintomographie (functional magnetic resonance imaging, fMRI) mit *der Untersuchung der detaillierten Raum-Zeit-Merkmale* solcher Aktivität, die typischerweise mit Mikroelektroden in narkotisierten oder dressierten, wachen Affen erfolgt. Die Kombination der fMRI mit Aufzeichnungen anhand einer oder mehrerer Elektroden beim trainierten Affen scheint ein idealer Ansatz für die Neurowissenschaft der Systeme zu sein, da sich diese beiden Techniken ergänzen und sie uns Informationen auf zwei verschiedenen räumlich-zeitlichen Ebenen liefern. Die Elektroden verfügen über eine hervorragende räumlich-zeitliche Auflösung, doch ist ihr Bildwinkel sehr beschränkt, während die fMRI wichtige Informationen auf einer breiteren räumlich-zeitlichen Ebene ermöglicht, jedoch mit geringerer Auflösung (**Abb. 1**).

Die Repräsentation von 3D-Formen im Affencortex

Mittels fMRI an narkotisierten Affen haben wir vor kurzem untersucht, wie das visuelle System von Primaten Repräsentationen von 3D-Formen aus einer ganzen Reihe verschiedener Anhaltspunkte konstruiert [3]. Im Computer generierte 3D-Objekte, definiert durch Schattierung, Zufallspunkte, Strukturelemente oder Silhouetten, werden entweder statisch oder aber dynamisch (rotierend) präsentiert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Repräsentationen von 3D-Formen örtlich stark festgelegt, wenn auch im okzipitalen, temporalen, parietalen und frontalen Cortex weit verteilt sind, und dass daran, ganz unabhängig vom jeweiligen Anhaltspunkt, für die Erfassung der Form gemeinsame Gehirnregionen beteiligt sein können. Interessant ist folgendes Ergebnis: Das visuelle System ist als eine hierarchische Reihe von Verarbeitungsstadien konzipiert, von denen jedes aus verschiedenen Arealen besteht, die parallel zueinander an der Analyse unterschiedlicher visueller Attribute arbeiten. Diese Areale sind in zwei anatomisch getrennten und funktionell spezialisierten kortikalen Strömen visueller Verarbeitung organisiert, die vom primären visuellen Cortex ausgehen: ein dorsaler okzipito-parietaler Strom, der durch die visuellen Assoziationsareale des Parietallappens verläuft, und ein ventraler okzipito-temporaler Strom durch die visuellen Areale des Schläfenlappens.

Verhaltensstudien zur Untersuchung der Korrelation zwischen visueller Diskriminierungsfähigkeit bei Affen und Läsionen in Arealen des Schläfen- oder des Scheitellappens legten den Schluss nahe, dass der

dorsale Strom die Verarbeitung von räumlichen Informationen durchführt (Wo?), während der ventrale Strom an der Repräsentation visueller Objekte beteiligt ist (Wie?). Das verteilte Netzwerk an Arealen, das wir bei dieser Untersuchung gefunden haben, geht quer durch den „Was“- und den „Wo“-Verarbeitungsstrom, was mehrere Verwendungen für die Repräsentation von 3D-Formen in Wahrnehmung, Erkennung und Handeln reflektiert. In unserer laufenden Arbeit geht es um die Spezifität dieses Netzwerks bei verschiedenen Versuchstieren.

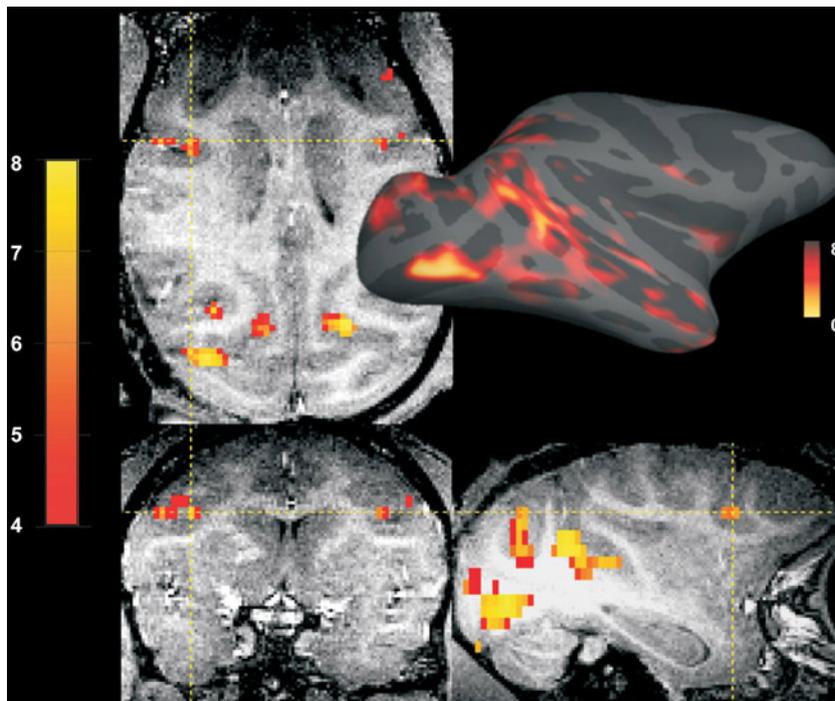


Abb. 1: Extrahierte Schnitte der Repräsentation von 3D-Formen in verschiedenen Bereichen des Kortex.

Die neuronale Verarbeitung visueller Bewegung

Das Aufspüren und die Interpretation von Bewegung in der Umgebung kann für das Überleben des Individuums von entscheidender Bedeutung sein. Daher überrascht es nicht, dass eine große Zahl von Neuronen in verschiedenen Arealen des visuellen Systems an der Analyse von Bewegung beteiligt ist. Die meisten bisherigen Untersuchungen haben sich elektrophysiologischer Techniken bedient, um die Reaktionseigenschaften einzelner Neuronen zu charakterisieren. Fast nichts weiß man jedoch bislang über das Verhalten großer Gruppen oder ganzer Netzwerke von Neuronen, die an der Wahrnehmung von Bewegung beteiligt sind. Vor kurzem haben wir mittels funktioneller Bilder des Gehirns die cortikale Aktivität studiert und mit einem visuellen Adaptationsparadigma, das speziell dafür entworfen wurde, die Beteiligung neuronaler Populationen aufgedeckt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Netzwerk an Arealen im visuellen System, von dem man weiß, dass es zur Verarbeitung von visuellen Bewegungsinformationen beiträgt, über andere Eigenschaften verfügt als die, die sich in Aufzeichnungen einzelner Einheiten beobachten lassen. Der Unterschied lässt sich erklären, wenn neuronale Selektivität für Bewegung - oder aber neuronale Selektivität ganz allgemein - eine Adaptationsfunktion darstellt. Wenn dem so ist, dann spiegelt sich im Wechsel der neuronalen Spezifität in den frühen visuellen Arealen vielleicht die Adaptation visueller Areale höherer Ebene, die über Feedback-Verbindungen auf die früheren Areale projizieren. Die aktuelle Arbeit untersucht diese Organisation, indem sie Physiologie und bildgebendes Verfahren miteinander kombiniert (**Abb. 2**).

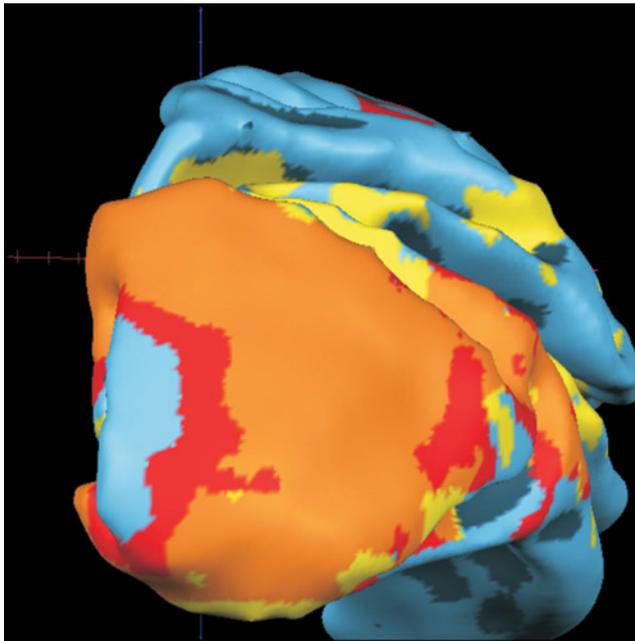


Abb. 2: Überlagerung von VI-Aktivitäten von Tag 12 (gelb) und Tag 60 (rot).

Plastizität im visuellen System, kartiert mittels fMRI

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) kann auch zur Erforschung der neuronalen Plastizität eingesetzt werden. Es gehört zu den großen Herausforderungen der modernen Neurowissenschaft, Verletzungen des Nervensystems reparieren zu können. Die Fähigkeit von Neuronennetzwerken zur Reorganisation nach Deafferenzierung ist ein allgemeines Organisationsprinzip des Nervensystems, das durch elektrophysiologische Aufzeichnungen von einzelnen Zellen in zahlreichen Arealen nachgewiesen werden konnte, unter anderem im visuellen, motorischen und somatosensorischen Cortex.

In diesem Projekt arbeiten wir mit fMRI, um den Prozess der Reorganisation zu untersuchen, der durch ein akutes Netzhautskotom im visuellen Cortex des Affen ausgelöst wird. Unser spezifisches Interesse gilt (a) dem Studium der kortikalen Plastizität nach Induktion eines homonymen Netzhautskotoms, (b) dem Ausmaß, der Quote und der zeitlichen Ordnung der Reorganisation in der Hierarchie der visuellen Areale, ausgehend von der homonymen Retinaläsion, und (c) der Überprüfung der Frage, ob der so genannte „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) die Reorganisation fördern kann. Parallel dazu wird - in Zusammenarbeit mit der Harvard Universität - die Reorganisation im visuellen Cortex erwachsener Menschen mit ischämischer optischer Neuropathie oder einem Verschluss eines Netzhautarterienasts kartiert. Ein Vergleich des Reorganisierungsmusters, wie es sich bei Affen und beim Menschen zeigt, hat zum Ziel, die Gültigkeit des fMRI-Affenmodells für die neurale Plastizität beim Menschen herauszuarbeiten. Die Untersuchung der Reorganisation steht in engem Zusammenhang mit einer präzisen Beschreibung der interarealen Konnektivität.

MRI neuronaler Verbindungen mit paramagnetischen Tracern.

Bis heute werden neuroanatomische cortico-corticale und cortico-subcorticale Verbindungen hauptsächlich mithilfe von Degenerationsmethoden und den anterograden und retrograden histologischen Tracertechniken untersucht. Zwar liefern solche Methoden wertvolle Informationen zu den topographischen Verbindungen zwischen verschiedenen Gehirnarealen, doch ist für die Datenanalyse fixiertes, gefärbtes Gewebe nötig, sodass sich diese Methoden am lebenden Tier nicht

anwenden lassen. Daher haben wir kürzlich eine Methode entwickelt, die unter Einsatz eines im MRI sichtbaren Kontrastmittels, das anterograd durch das Axon und anschließend transsynaptisch transportiert wird, die Untersuchung neuronaler Verbindungen *in vivo* ermöglicht [2]. Bei derartigen Studien werden die Affen nicht verletzt. Das heißt, die Untersuchungen können ohne Folgen für die Tiere mehrmals im Rahmen von kombinierten physiologischen und anatomischen Studien durchgeführt werden. Der anterograde Transport des im MRI sichtbaren T1-Kontrastmittels Mn^{2+} ist an Ratten und Mäusen schon *in vivo* untersucht worden. T1-belastete MRI zeigte eine klare Signalverstärkung in den olfaktorischen und visuellen Nervenbahnen von Mäusen, nachdem eine konzentrierte $MnCl_2$ -Lösung verabreicht oder injiziert worden war. Wir verwendeten Mangan ($MnCl_2$), um bei Affen neuronale Verbindungen *in vivo* studieren zu können. Unsere erste Studie richtete sich besonders auf die Output-Verbindungen des Striatums (striatopallidale und striatonigrale Projektionen *in vivo*), da diese Verbindungen, einschließlich der Input- und Output-Verbindungen des Striatums, mit den üblichen anatomischen Tracingmethoden gut bestimmt sind. Wir fanden heraus, dass mithilfe von Mangan ein wiederholter transneuronaler Transfer beobachtet werden kann, wobei sich kleine anatomische Netzwerke (von bis zu vier Synapsen) im lebenden Tier aufdecken lassen. Vorangegangene zytologische Untersuchungen zeigen keinen toxischen Effekt von Mangan in den Konzentrationen, wie sie für diese Studie benötigt werden. In unseren Untersuchungen verursachte die Tracer-Injektion selbst keine toxische Wirkung, die im Verhalten eines der Affen zu beobachten gewesen wäre (**Abb. 3**).

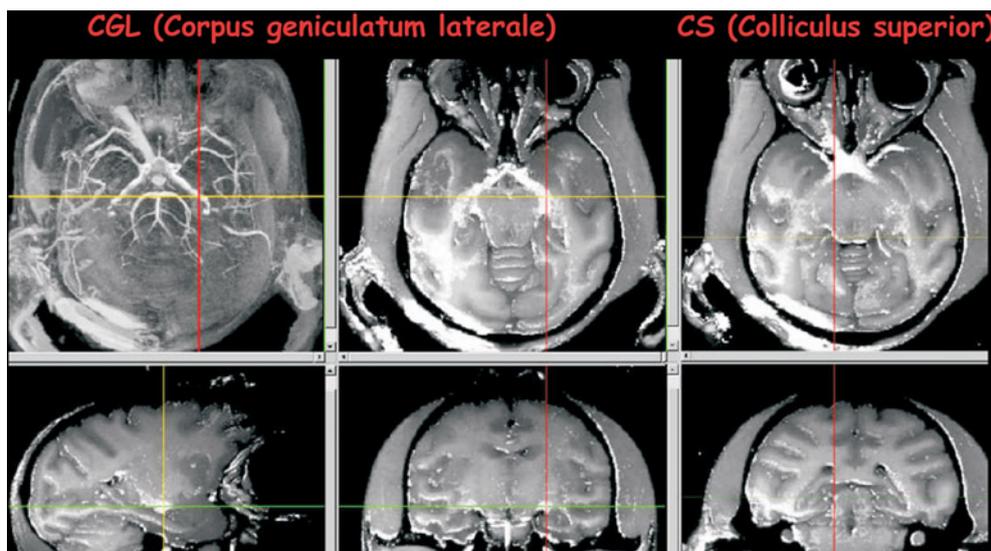


Abb. 3: Tracerexperiment im corpus geniculatum laterale (CGL) und colliculus superior (CS).

Zur neuronalen Basis des BOLD fMRI-Signals

Funktionelle MRI arbeitet mit Messungen der Größe der Sauerstoffaufnahme von Blut und Gehirn. Eine höhere Aktivität des Gehirns führt zu einem höheren Blutfluss und zu einer höheren Sauerstoffkonzentration, wodurch es den Forschern möglich wird, die aktiven Areale des Gehirns sehr genau zu bestimmen. Ein fundamentales Problem dieser Technik lag jedoch darin, dass über die neuronalen Veränderungen, die tatsächlich hinter diesen Veränderungen im Blutfluss stehen, nur sehr wenig bekannt war. Durch die Kombination von fMRI-Bildern mit simultan gemachten Aufzeichnungen verschiedener Elektroaktivitätsmaße in den Neuronen von Affen konnten wir vor kurzem die Beziehung zwischen neuronaler Aktivität und dem BOLD-Signal bestimmen [1]. Die elektrischen Messungen, die mit dieser Technik erfolgten, ließen eine Unterscheidung zwischen zwei Typen von neuronalen Signalen zu

- von „Aktionspotenzialen“ und „lokalen Feldpotenzialen“. Aktionspotenziale werden durch rasche Entladungen von Neuronen als Antwort auf einen Stimulus verursacht; lokale Feldpotenziale auf der anderen Seite verändern sich nur langsam und haben ihre Ursache in Neuronen, die ein Signal verarbeiten. Wir konnten zeigen, dass die Aktivität des Gehirns, die sich mittels fMRI bildlich darstellen lässt, auf lokale Feldpotenziale zurückgeht. Mit anderen Worten: fMRI spürt Gehirnareale auf, die Informationen verarbeiten, die von einem Stimulus herrühren, und nicht Neuronen, die sich als direkte Antwort auf diesen Stimulus entladen (Abb. 4).

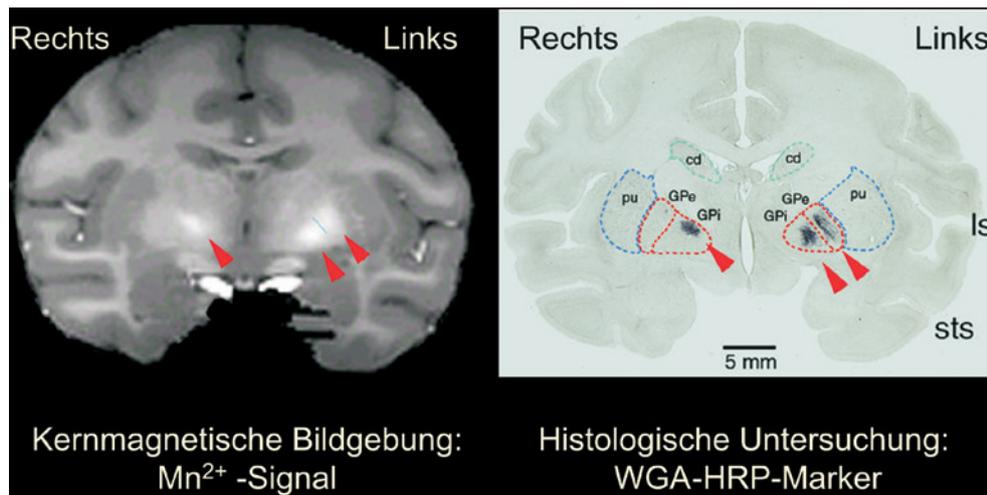


Abb. 4: Vergleich der Tracer-Spezifitäten von Mangan & WGA-HRP mittels kernmagnetischer Bildgebung bzw. histologischer Untersuchung.

Literatur

- [1] Logothetis, N.L., Pauls, J.M., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. (2001), Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150-157.
- [2] Saleem, K.S., Pauls, J.M., Augath, M., Trinath, T., Prause, B.A., Hashikawa, T., Logothetis, N.L. (2002), Magnetic Resonance Imaging of neuronal connections in the macaque monkey. *Neuron* 34, 685-700.
- [3] Sereno, M.E., Trinath, T., Augath, M., Logothetis, N.L. (2002), Three-dimensional shape representation in the monkey cortex. *Neuron* 33, 635-652.