

Veränderungen im Sehsystem der Katze nach Netzhautläsionen

Ein Beispiel funktioneller Reorganisation im reifen Zentralnervensystem

U. Eysel, F. Gonzalez-Aguilar und U. Mayer

Institut für Physiologie, Universitätsklinikum Essen, D-4300 Essen 1,
Bundesrepublik Deutschland

Changes in the Cat's Visual System Following Retinal Lesions

A Functional Reorganization in the Mature Central Nervous System

Summary. Layers of the lateral geniculate nucleus (LGN) of mature cats were completely or partially deafferented by precisely defined photocoagulation of the retina. Single neuron recordings were performed with microelectrodes from an experimentally modified layer and compared with neurons from a normally innervated layer in the same animal.

The spontaneous activity of cells after monocular deafferentation was severely reduced in the beginning and increased subsequently without reaching normal values within ten weeks. At this time the pattern of excitation and inhibition after light stimulation of the nondominant unsevered eye had completely changed.

Twenty-seven days and later after coagulation of a part of the nasal retina light-excitable cells with displaced receptive fields were found in the LGN in the border region of the partial visual deafferentation. This indicated a lesion-induced lateral expansion of excitation by up to 200 μm within the LGN.

Small, round retinal lesions initially caused a complete visual deafferentation of a certain region in the LGN. After 30 days and later visual excitation from the normally innervated surrounding was observed in cells which were not light-excitable during the first days after coagulation. Thus, while the retinal lesion itself did not substantially change, its representation within the LGN was distinctly reduced.

The results indicate lesion-induced reorganization in the subcortical visual system of the adult cat. This might enable the system to a certain degree of compensation after loss of visual inputs. The transferability of these results to human pathophysiology has to be critically considered.

Key words: Afferent visual system – Retinal lesions – Functional neuroplasticity – Cat.

Zusammenfassung. Bei erwachsenen Katzen wurden Schichten des Corpus geniculatum laterale (CGL) vollständig oder teilweise durch monokuläre, genau definierte Photokoagulatorläsionen der Netzhaut deafferentiert. Mit Mikroelektroden wurden Einzelneurone aus einer experimentell veränderten Schicht mit Kontrollneuronen aus einer normalinnervierten Schicht des CGL eines Versuchstieres verglichen.

Nach Unterbrechung aller Afferenzen eines Auges durch Photokoagulation stieg die anfangs stark verringerte Spontanaktivität in der deafferentierten Schicht an, ohne normale Entladungsraten innerhalb von 10 Wochen wieder zu erreichen. Das Muster von Erregung und Hemmung nach Lichtreizung des nicht-dominanten, gesunden Auges hatte sich zu dieser Zeit völlig verändert.

Bei begrenzten, nasalen Netzhautläsionen fanden sich beginnend etwa 27 Tage nach der Koagulation in den Randbezirken der partiellen, visuellen Deafferentierung lichterregbare Zellen mit verschobenen rezeptiven Feldern, denen eine läsionsinduzierte Erregungsausbreitung um maximal 200 µm im CGL zugrunde lag.

Kleine, runde Netzhautläsionen bedingten anfänglich eine vollständige, visuelle Deafferentierung eines bestimmten CGL-Bezirks. Nach 30 und mehr Tagen wurde visuelle Erregung aus der normal innervierten Umgebung an Zellen gefunden, die in den ersten Tagen nach der Koagulation unerregbar waren. So wurde bei unveränderter Größe der retinalen Läsion ihre Repräsentation im CGL deutlich verkleinert.

Die Befunde weisen im subcorticalen visuellen System der erwachsenen Katze auf läsionsinduzierte *Reorganisation* hin, die das System zu einer gewissen Kompensation nach Verlust visueller Eingänge befähigen könnte. Eine Übertragbarkeit der Befunde auf die Humanpathophysiologie wird kritisch diskutiert.

Schlüsselwörter: Afferentes Sehsystem – Netzhautläsionen – Funktionelle Neuroplastizität – Katze.

Einleitung

Klinisch wird eine erhebliche Wiederherstellung von Funktionen, die durch Hirnläsionen verloren gegangen waren, beobachtet (Luria, 1963). Demgegenüber ist bekannt, daß Nervenzellen im Zentralnervensystem von Säugetieren keine Fähigkeit zur Regeneration besitzen (Cajal, 1928; Clemente, 1964) und nach Verletzungen durch anterograde oder retrograde Degeneration zugrunde gehen (Gray und Guillery, 1966; Grant, 1975). Daraus läßt sich ableiten, daß die Strukturen des Zentralnervensystems andere Mechanismen nutzen können, durch die eine Reorganisation mit funktioneller Kompensation möglich ist („neuronale Plastizität“). Untersuchungen zum Nachweis neuronaler Plastizität im *reifen Zentral-*

nervensystem wurden mit morphologischen und neurophysiologischen Methoden in verschiedenen Hirnstrukturen erst in den letzten Jahren begonnen.

Zeichen von Reorganisation wurden in motorischen und sensorischen Systemen gefunden (Cotman, 1978). Im Sehsystem wurde jedoch bei Katzen und höheren Säugetieren bisher kein Hinweis auf läsionsinduzierte Reorganisation des visuellen Einganges gefunden (Guillery, 1972; Hickey, 1975; Stelzner und Keating, 1977). Aus Beobachtungen am Menschen kann man jedoch auf das Vorkommen von Reorganisationsphänomenen in diesem Sinnessystem schließen: nach partiellen, corticalen Läsionen nimmt die Größe von Gesichtsfeldausfällen ab (Zihl et al., 1978), und bei Rindenblindheit wird die Fähigkeit eines subcorticalen, residualen Sehens (Pöppel et al., 1973) unter forciertem Training zunehmend besser (Zihl, 1979). Nach chronischen Netzhautläsionen zeigten Patienten im psychophysischen Experiment eine besondere Art von sofortiger Auffüllung der Scotome aus der Läsionsumgebung (Gerrits und Timmerman, 1969).

Das Corpus geniculatum laterale (CGL) der Katze ist in Schichten gegliedert, in die das kontra- und ipsilaterale Auge im Wechsel und jeweils getrennt für sich projizieren (Guillery, 1970; Hayhow, 1958; Hickey und Guillery, 1974; Minkovsky, 1920; Übersicht bei Rodieck, 1979). Die Hauptprojektion des kontralateralen Auges verläuft in die am weitesten dorsal gelegene Schicht A, während das ipsilaterale Auge in die darunter gelegene Schicht A₁ projiziert. Das kontralaterale Auge innerviert außerdem die tiefer gelegenen Schichten C und C₂, das ipsilaterale noch die dazwischen liegende Schicht C₁ (Hickey und Guillery, 1974). Die Innervation der Schichten folgt genauen topographischen Gesetzmäßigkeiten: ein bestimmtes Areal im binocularen Gesichtsfeld wird von korrespondierenden Netzhautstellen der beiden Augen in einer durch die Schichten ziehenden Projektionssäule im CGL abgebildet (Kaas et al., 1972; Sanderson, 1971b). Aufgrund dieser Eigenschaften ist das CGL der Katze besonders gut zur Untersuchung möglicher Reorganisationsphänomene nach Netzhautläsionen geeignet. Einer Läsion in einer Netzhauthälfte, die zu einer entsprechenden Deafferentierung in einer Schicht des CGL führt, steht jeweils die intakte Netzhaut des anderen Auges mit einer topographisch korrespondierenden Projektion in die Nachbarschicht zur Kontrolle gegenüber. So kann man neurophysiologisch eine Veränderung eines retinalen Scotoms im Gesichtsfeld eines Auges mit dem unveränderten, homonymen Gesichtsfeld des anderen Auges vergleichen.

Methodik

67 Katzen (1,9–3,5 kg) wurden für drei verschiedene Teilstudien verwendet. 5 Tiere blieben unkoagulierte und wurden in Kontrollexperimenten untersucht. Bei 62 Tieren wurden verschiedene Photokoagulationen der Netzhaut unter Nembutalnarkose (32 mg/kg i.p.) mit einem Log-2 Xenon-Lichtkoagulator durchgeführt. Das Ausmaß der Läsionen und ihre Veränderung im Zeitverlauf wurden durch Fundusphotos kontrolliert.

Zur Untersuchung totaler, monocularer Deafferentierung wurde bei 13 Versuchstieren die Papille eines Auges mit sämtlichen Axonen und Gefäßen photokoagulierte. Diese Tiere wurden direkt nach der Photokoagulation, nach 10 Tagen oder nach 10–12 Wochen in den Versuch genommen.

Zur Untersuchung der partiellen Deafferentierung einzelner Schichten des CGL wurde bei 33 Versuchstieren die Netzhaut nasal der Papille so lichtkoagulierte, daß zwischen Area centralis und Läsionsgrenze keine Schädigung der Netzhaut auftrat. Neurophysiologische Experimente wurden zwischen 6 h und 373 Tagen nach der Koagulation durchgeführt.

Zur Untersuchung der Reorganisation im CGL nach kleinen Netzhautläsionen wurde an 16 Katzen mit runden Läsionsherden in der nasalen Netzhaut zwischen wenigen Stunden und 140 Tagen nach der Koagulation experimentiert.

Die neurophysiologischen Experimente wurden nach Injektion von Nembutal (32 mg/kg i.p.) vorbereitet. Der Schädel des Versuchstieres wurde entsprechend der Horsley-Clarke-Koordinaten positioniert und mit Hilfe eines atraumatischen Kopfhalters fixiert. Über Ableitungs- und Reizstellen wurde der freipräparierte Schädelknochen mit einem Zahnarztbohrer trepaniert. In einer Dauerinfusion wurden Curare (0,3 mg/kg/h) und Flaxedil (4,0 mg/kg/h) mit Glucose und Ringerlösung zur Relaxierung und Vermeidung von Dehydrierung während des Experimentes gegeben. Um eine schwache Narkose aufrechtzuerhalten, wurde Nembutal (2 mg/kg/h) hinzugefügt. Zur Retraction der Nickhäute und Pupillenerweiterung wurden Atropinsulfat- und Phenylephrinhydrochlorid-Augentropfen angewendet. Die Hornhäute waren mit klaren Kontaktlinsen bedeckt, und Refraktionsfehler wurden mit zusätzlichen Linsen korrigiert. Die Tiere wurden künstlich mit Luft beatmet. Der endexpiratorische $p\text{CO}_2$ wurde konstant zwischen 3,6 und 3,8% gehalten. Der arterielle Blutdruck wurde über einen Femoralis-Katheter gemessen; der Mitteldruck betrug in allen Experimenten über 90 mm Hg. Ein geregeltes Heizkissen hielt die Körpertemperatur konstant bei 38,5°C. Das epidurale EEG wurde mit einer Silberdrahtelektrode unipolar über Area 17 abgeleitet.

Mikroelektrodenableitung. Mit lackisolierten Wolframelektroden oder elektrolytgefüllten Glas-mikropipetten (3 M KCl) wurde Einzelaktivität aus den Schichten A und A₁ des CGL extrazellulär abgeleitet.

Elektrische Reizung. In einem Teil der Experimente wurde über stereotaktisch positionierte Elektroden der Tractus opticus, der visuelle Cortex oder die mesenzephalische Formatio reticularis elektrisch gereizt (Reizimpulse von 0,2 ms Dauer und Amplituden zwischen 2 und 40 V (0,1–0,2 mA)).

Lichtreizung. Diffuse Ganzfeldreizung erfolgte mit kurzen, hellen Lichtblitzen (50 µs, 20000 cd · m⁻²). Die rezeptiven Felder wurden mit kleinen Lichtpunkten (0,3–1° Sehwinkel im Durchmesser) bestimmt, die auf den mit weißem Papier bespannten Reizschirm 50 cm vor dem Auge des Versuchstieres projiziert und mit der Hand bewegt wurden. Zur genaueren Bestimmung der rezeptiven Feldeigenschaften wurden ein vertikaler bzw. horizontaler Lichtstreifen auf einem Großoszillographenschirm (Distanz Auge–Schirm ebenfalls 50 cm) horizontal bzw. vertikal bewegt und „post-stimulus-time“ Histogramme der Reizantworten erstellt.

Gesichtsfeldkarten. Die rezeptiven Feldzentren wurden auf dem mit weißem Papier bespannten Schirm markiert. Zusätzlich wurden die beiden Augenhintergründe mit Hilfe eines Ophthalmoskops auf den Schirm projiziert und Papillen, große Gefäße und Läsionsrand eingezeichnet. Durch wiederholte Projektionen des Augenhintergrundes auf diese Karte konnte die Stellung der Augen während der Experimente kontrolliert werden. Die Übertragung in Azimut- und Höhenwerte für die in dieser Arbeit abgebildeten Gesichtsfeldkarten erfolgte nach den Verfahren von Bishop et al. (1962b) und Sanderson und Sherman (1971).

Histologie. Zur histologischen Kontrolle wurden die Tiere mit einer Mischung aus Glutaraldehyd und Formaldehyd (Karnovsky, 1965) perfusionsfixiert (Gonzalez-Aguilar und de Robertis, 1963). Die Augen wurden entnommen und der im Experiment untersuchte Bereich der Netzhaut herausgeschnitten, in Osmiumtetroxyd (1%) nachfixiert, konventionell dehydriert und in Kunstharz eingebettet. Für die lichtmikroskopische Kontrolle wurden Semidünnschnitte verwendet. Genauere Beschreibungen der methodischen Einzelheiten können an anderer Stelle nachgelesen werden (Eysel, 1979; Eysel et al., 1980).

Ergebnisse

In den verschiedenen Versuchsreihen, die in dieser Arbeit zusammengefaßt sind, wurden durch Koagulation jeweils bestimmter Netzhautbezirke unterschiedliche Bereiche des CGL deafferentiert. Die Deafferentierung war verläßlich, da durch

Photokoagulation mit Xenon-Licht hoher Intensität sämtliche Netzhautschichten einschließlich der Axonschicht zerstört werden können (Kissen, 1961; Lavyel, 1963; Nover und Schmidt, 1964). Lichtkoagulation der Papille eines Auges führte zur Zerstörung aller Axone und damit zur totalen visuellen Deafferentierung der entsprechenden Schichten im CGL (Abb. 1B). Durch eine begrenzte, großflächige Läsion nasal der Papille wurde nur ein lateraler Anteil der im kontralateralen CGL innervierten Schichten deafferentiert (Abb. 1C), und durch eine kleine, runde Läsion der Netzhaut entstand infolge der etwa senkrecht zur Oberfläche des CGL orientierten Projektionssäulen eine etwa streifenförmige Deafferentierung der innervierten Schichten (Abb. 1D). Die Histologie der Netzhäute zeigte im Läsionsbereich eine vollständige Zerstörung aller erregbaren Strukturen. Durch eine Koagulation der Papille waren alle retino-geniculären Axone abgeschnitten (Abb. 1B). Außerdem ergab sich durch die Unterbrechung der Blutversorgung der inneren Netzhautschichten auch außerhalb des Koagulationsbereiches eine Netzhaut frei von Ganglienzellen und Axonelementen. Bei den auf Teile einer Netzhaut begrenzten Läsionen zeigten sich relativ scharfe Randbereiche, in denen über eine Entfernung von etwa 150–200 µm (entsprechend 0,75–1° Sehwinkel) die Netzhaut von einer intakten Struktur zu reinem Narbengewebe übergang (Abb. 1C, D).

Totale, monoculäre Deafferentierung

Die Zellen in Schicht A des CGL werden von einer oder mehreren afferenten Fasern aus dem kontralateralen (für diese Schicht „dominanten“) Auge erregt (Cleland et al., 1971; Hubel und Wiesel, 1961). Ihre Hemmung erfolgt entweder aus der Peripherie ihres rezeptiven Feldes (Hubel und Wiesel, 1961; Levick et al., 1972) oder von korrespondierenden Netzhautstellen des ipsilateralen (für Zellen dieser Schicht „nicht-dominanten“) Auges (Sanderson et al., 1971; Singer, 1970).

Nach Lichtkoagulation der Papille des kontralateralen Auges verbleiben also der Schicht A nur noch diese nicht-dominanten, visuellen Eingänge. Bei Kontrollversuchen antworteten die CGL-Zellen auf Lichtreizung des gesunden, nicht-dominanten Auges nach 15–40 ms mit einer Hemmung der Spontanaktivität von 60–150 ms Dauer. Akut nach der Deafferentierung durch Photokoagulation des dominanten Auges konnte diese Hemmung bei Reizung des nicht-dominanten Auges wegen der geringen Spontanaktivität der deafferentierten Zellen kaum wahrgenommen werden. Nach 10 Tagen fiel unter der gleichen Reizsituation eine deutliche Erregung nach einer verlängerten Inhibition auf. Dieses Bild akzentuierte sich nach 10 Wochen: ein steiler Erregungsgipfel folgte einer im Mittel auf 350 ms verlängerten Hemmung (Abb. 2). Typische Antworten nach antidromer Reizung der geniculocorticalen Axone mit kurzer Latenz zeigten, daß es sich bei den untersuchten Neuronen immer um Relais-Zellen des CGL handelte. In ausgedehnten Untersuchungen dieser Zellen mit elektrischer Reizung des Tractus opticus, des visuellen Cortex und der mesenzephalen *Formatio reticularis* konnte eine Veränderung inhibitorischer und exzitatorischer Eingänge an den deafferentierten Zellen gezeigt werden (Eysel, 1979).

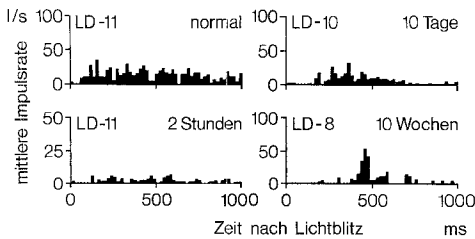


Abb. 2. Mittlere Impulsraten von Neuronen aus Schicht A des CGL nach Lichtreizung des *nicht-dominanten, ipsilateralen* Auges. Die Wiederholungsrate der Reize betrug 1/s. Klassenbreite der Histogramme 20 ms. Antwort eines Neurons in einem Kontrollversuch (normal) und Antworten von Neuronen zu verschiedenen Zeiten nach Zerstörung ihrer *dominanten* Afferenzen (2 h, 10 Tage, 10 Wochen)

Partielle Deafferentierung von CGL-Schichten

Genaue Untersuchungen der retino-geniculären Topographie haben die Anordnung der in der Einleitung beschriebenen Projektionssäulen ergeben: Der Bereich der Area centralis ist in den medialen Anteilen des CGL, weiter periphere Bereiche des Gesichtsfeldes sind in den lateralen Teilen des CGL repräsentiert. Das untere Gesichtsfeld findet sich rostral, das obere kaudal (Bishop et al., 1962a; Kaas et al., 1972; Sanderson, 1971 a). Dabei bestehen unterschiedliche Vergrößerungsfaktoren für die Projektion zentraler und peripherer Teile der Netzhaut (Bishop et al., 1962a; Sanderson, 1971 b).

Bei Serien von vertikalen Penetrationen durch die Schichten A und A₁ des CGL beginnend im Projektionsbereich der Area centralis findet man mit zunehmend lateraler Elektrodenposition die rezeptiven Felder immer weiter in der Peripherie des Gesichtsfeldes. Im Verlauf einer vertikalen Penetration stimmten die rezeptiven Feldzentren der letzten Zellen aus Schicht A (vom kontralateralen Auge) in ihrer horizontalen Exzentrizität (Azimut) mit den rezeptiven Feldern der ersten Zellen aus der Schicht A₁ (vom ipsilateralen Auge) überein (Abb. 3 A).

Im akuten Experiment direkt nach Photokoagulation eines Teiles der Netzhaut nasal der Papille war zwischen Area centralis und Läsionsgrenze die topogra-

Abb. 1 A–D. Fundusphotos, schematische Darstellung der beiden dorsalen Schichten A und A₁ des CGL und Netzhauthistologie (der Maßstab links am unteren Rand der Netzhautschnitte entspricht jeweils 200 µm). **A:** Normales, linkes Auge. Der schwarze Pfeil symbolisiert die Projektion des dargestellten, nasalen Anteils der Netzhaut nach Schicht A des kontralateralen CGL. **B:** Das Fundusphoto zeigt die koagulierte Papille mit der schwarz pigmentierten Koagulationsnarbe in ihrer Umgebung (linkes Auge, 20 Tage nach Lichtkoagulation). Im histologischen Schnitt (nach 12 Wochen) sieht man im Bereich der Photokoagulatorläsion nur Narbengewebe. Im Bereich der Papille (mit Stern markiert) findet man keine Axone. Die Schraffierung in Schicht A des kontralateralen CGL deutet die vollständige visuelle Deafferentierung dieser Schicht an. **C:** Koagulation eines Teiles der linken Netzhaut nasal der Papille. Histologischer Schnitt mit Übergang von normaler zu lichtkoagulierter Netzhaut. In Schicht A des kontralateralen CGL ist der laterale Teil deafferentiert. **D:** Kleine, runde Läsion nasal der Papille auf der linken Netzhaut. Die Histologie zeigt den Querschnitt durch eine solche Läsion mit der angrenzenden, normalen Retina. In Schicht A des kontralateralen CGL ist ein streifenförmiges Gebiet deafferentiert

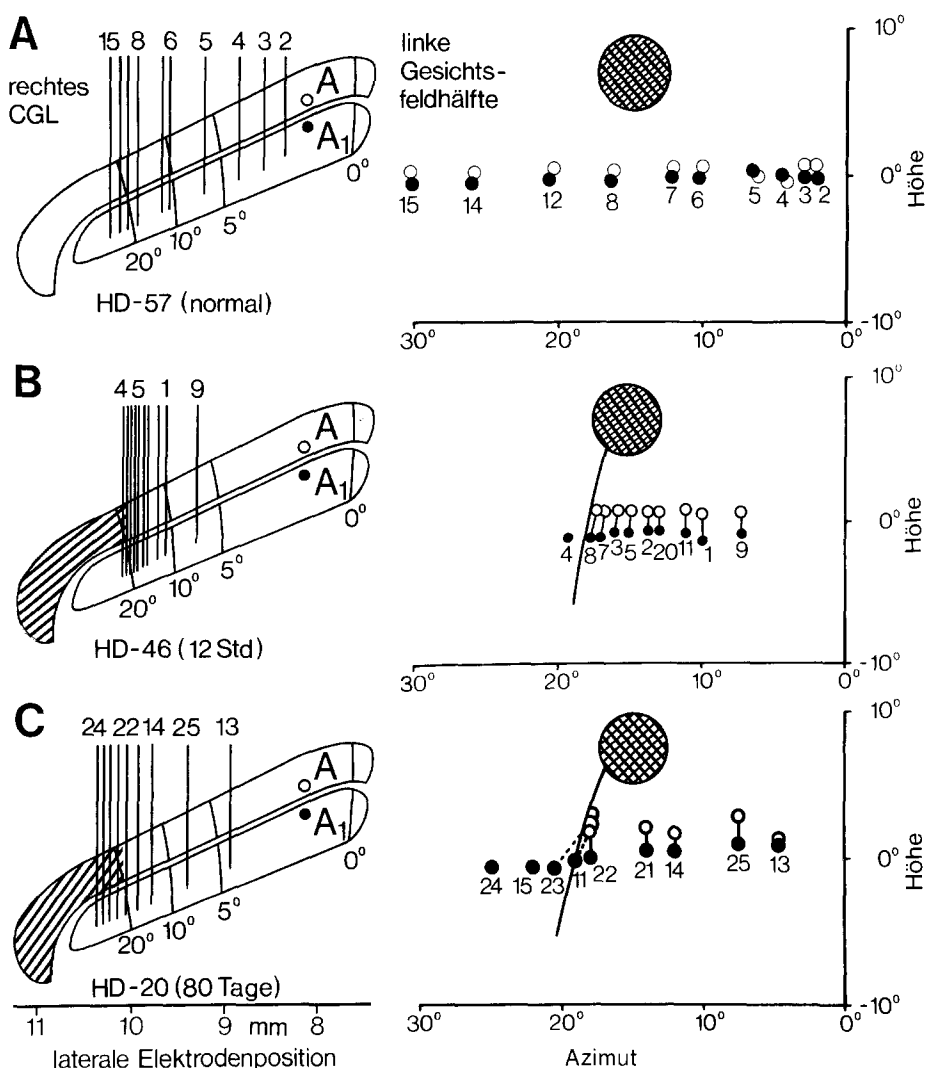


Abb. 3A–C. Schematische Darstellung von Penetrationen im rechten CGL und zugehörige Karten rezeptiver Feldzentren aus der linken Gesichtsfeldhälfte. **A:** Kontrollversuch mit normaler Topographie. Die offenen und ausgefüllten Kreise im CGL symbolisieren Zellen in Schicht A und A₁. Verwendung derselben Symbole in der Karte der rezeptiven Feldzentren. Die laufende Nummer der Penetration im Versuch ist jeweils angegeben. Der schraffierte Kreis stellt die linke Papille dar. **B:** 12 h nach Lichtkoagulation eines nasalen Teiles der linken Netzhauthälfte. Symbole wie unter A. Der schraffierte Bereich in Schicht A des CGL deutet den deafferentierten Bereich an. **C:** 80 Tage nach Lichtkoagulation. Man beachte die lichterregbaren Zellen im Projektionsbereich der Läsion in Schicht A des CGL (schraffierter Bereich)

phische Korrespondenz der Neurone der Schichten A und A₁ nicht verändert. Sobald die Grenze der Deafferentierung um 0,5–1° Schwinkel überschritten wurde (abzuleiten aus der Position der rezeptiven Feldzentren von Neuronen der Schicht A₁), konnten in der partiell deafferentierten Schicht A keine lichterregbaren Zellen mehr gefunden werden (Abb. 3B). Dieses Bild änderte sich bei Untersuchungen innerhalb der ersten 20 Tage nach Lichtkoagulation nicht wesentlich. Nach 27 und 30 Tagen konnten jedoch deutliche Veränderungen beobachtet werden. Die topo-

graphische Korrespondenz der beiden Netzhäute war von der Area centralis bis zum Läsionsrand normal. Bei Ableitungen weiter lateral im CGL fanden sich die rezeptiven Felder von Zellen in Schicht A weiterhin vor dem Läsionsrand, während bei der gleichen Penetration die rezeptiven Felder der Neurone in der Schicht A₁ erwartungsgemäß weiter peripher lagen. Diese Abweichungen von der normalen Topographie nahmen bei zunehmend lateralen Penetrationen zu, bis schließlich keine Lichterregbarkeit mehr in Schicht A gefunden werden konnte (Abb. 3C). Die Neurone, die sich an Stellen befanden, die bei akuter Deafferentierung nicht lichterregbar waren, wurden wegen der Verschiebung ihrer rezeptiven Felder relativ zur normalen, topographischen Korrespondenz „DF-Neurone“ genannt („displaced field neurons“, Eysel et al., 1980). Sie waren nur in einem schmalen Streifen des deafferentierten Bereiches im CGL zu finden.

DF-Neurone zeigten ein neuronales Antwortverhalten, das den neuronalen Antworten total visuell deafferentierter Neurone ähnlich war (Eysel, 1979; Eysel et al., 1980). Ihre Spontanaktivität war erniedrigt und bestand aus salvenartigen Erregungen mit intermittierenden Pausen. Die Lichtaktivierbarkeit der DF-Neurone war im Vergleich zu normalen Neuronen verringert, und ihre rezeptiven Feldzentren waren in manchen Fällen vergrößert. Die für Relais-Zellen des CGL typischen Reizantwortlatenzen (Stone und Hoffmann, 1971) wurden bei elektrischer Reizung des Tractus opticus und des visuellen Cortex auch bei DF-Neuronen gemessen. Die maximalen Verschiebungen, die bei Azimutwerten von 20° Winkel gefunden wurden, betrugen 5°. Die erste Beobachtung von Verschiebungen über 1,5° gelang nach 27 Tagen. Zwischen 30 und 373 Tagen blieb dieser Befund bestehen: die jeweils maximalen, in den Einzelversuchen gefundenen Verschiebungen der Feldzentren von DF-Neuronen betrugen in 13 Experimenten im Mittel $3,15^\circ \pm 0,94^\circ$. Demgegenüber stand in 10 Experimenten während der ersten 20 Tage nach Photokoagulation der nasalen Netzhaut eine mittlere Verschiebung von $0,7^\circ \pm 0,35^\circ$. (Der Unterschied der beiden Mittelwerte im *t*-Test ergibt sich als signifikant mit $P < 0,001$).

Reorganisation im CGL nach kleinen Netzhautläsionen

Die in der Augenklinik in der Regel angewendeten Lichtkoagulatorläsionen haben Durchmesser von 3°–6°. Aus früheren, akuten Experimenten war uns bekannt, daß eine intensive Photokoagulation dieser Größe imstande ist, CGL-Zellen sofort und vollständig visuell zu deafferentieren (Eysel und Grüsser, 1978). Unsere chronischen Läsionen wurden so plziert, daß die Blutversorgung und Innervation der Netzhautgebiete nasal, temporal und papillenwärts intakt blieben (Abb. 4B). Bei akut auf diese Weise deafferentierten Zellen konnte weder mit sehr intensiven Lichtreizen noch durch Summierung vieler Reizperioden ein Rest von Lichterregbarkeit gefunden werden.

Bei der Untersuchung von chronischen Läsionen entsprechender Größe 30 Tage und später nach der Photokoagulation wurden lichterregbare Zellen im deafferentierten Bereich gefunden. Die im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Verschiebungen rezeptiver Felder am Läsionsrand traten hier nicht nur in einer, sondern in mehreren Richtungen auf. Dies führte z. B. während einer Pene-

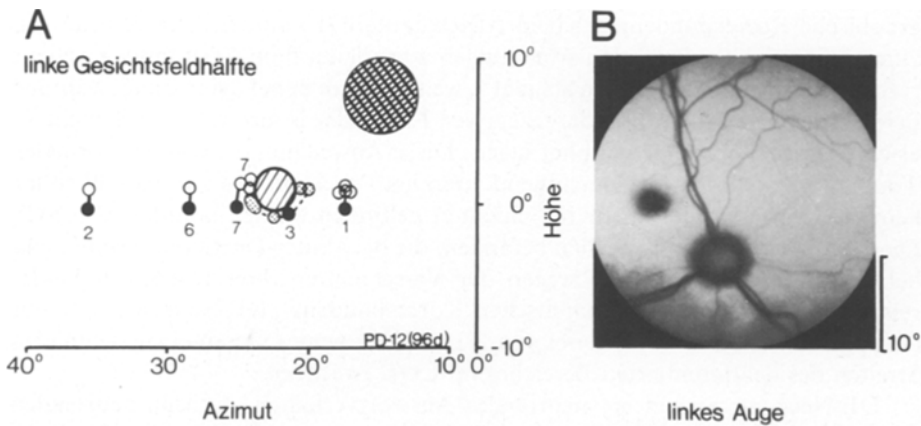


Abb. 4 A und B. Karte der rezeptiven Feldzentren (A) und Fundusphotographie (B) 96 Tage nach Lichtkoagulation einer kleinen, runden Läsion. A: Normale Korrespondenz der rezeptiven Feldzentren von Zellen aus Schicht A und A₁ bei den Penetrationen 1, 7, 6 und 2. Symbole wie in Abb. 3. In Penetration 3 wurden lichterregbare Zellen im Projektionsbereich der Läsion in Schicht A gefunden (gepunktete rezeptive Feldzentren, nähere Erklärung im Text). B: Fundus mit Papille und Läsion

tration durch den Deafferentierungsbereich in Schicht A zu einem „Springen“ der rezeptiven Felder von einer Seite der Läsion zur anderen oder zu einem Ausweichen der rezeptiven Felder nach oberhalb oder unterhalb der Läsion (Abb. 4 A). Außerhalb des Läsionsbereiches zeigten die rezeptiven Feldzentren von Neuronen der Schicht A demgegenüber nur eine geringe Streuung ihrer Lage und eine präzise Korrespondenz zu den rezeptiven Feldern von Neuronen der Schicht A₁.

Diese Effekte konnten bei Läsionen mit einer horizontalen Exzentrizität von 20° und Durchmessern bis zu 5° im gesamten Projektionsbereich der Läsion beobachtet werden. (Eine ausführlichere Darstellung der Verhältnisse nach kleinen, runden Netzhautläsionen ist in Vorbereitung.)

Diskussion

Durch Mikroelektrodenableitungen im Corpus geniculatum laterale konnten läsionsinduzierte Veränderungen im Sehsystem erwachsener Katzen mit verschiedenen Versuchsansätzen gezeigt werden.

1. Nach monokulärer Lichtkoagulation zeigten die total visuell deafferentierten Zellen im CGL mit fortschreitender Zeit Veränderungen der Spontanaktivität und nach Reizung in Stärke und zeitlicher Anordnung veränderte Muster von Erregung und Hemmung. Eine Reinnervation durch visuelle Eingänge aus den angrenzenden, normal innervierten Schichten wurde nicht beobachtet (Eysel, 1979).

2. Großflächige Läsionen in den Netzhautbereichen nasal der Papille deafferentierten zuerst vollständig einen lateralen Anteil der Schicht A des kontralateralen CGL. Nach etwa 30 Tagen wurden in dieser Schicht im ursprünglich deaffe-

rentierten Bereich nahe den angrenzenden, normal innervierten Zellen lichterregbare Neurone gefunden. Die rezeptiven Felder dieser Neurone grenzten an den Rand der Läsion und waren im Vergleich zur topographisch normalen Lage der rezeptiven Felder von Zellen in der Schicht A₁ um verschiedene Beträge bis maximal 5° Sehwinkel verschoben.

3. An kleinen, runden Läsionen in der nasalen Netzhaut ergaben sich 30 Tage und später nach der Koagulation Hinweise auf eine Auffüllung des deafferentierten Bereiches durch Erregung aus der normalinnervierten Umgebung im CGL.

Den beschriebenen Befunden ist gemeinsam, daß Eingänge, die in Kontrollexperimenten keinen oder nur einen sehr schwachen Einfluß an CGL-Zellen hatten, längere Zeit nach der Koagulation der Netzhaut an den deafferentierten Zellen wirksam wurden. Diese funktionelle Reorganisation trat nicht direkt nach der Deafferentierung, sondern mit einer zeitlichen Verzögerung auf. Eine einfache Enthemmung von Synapsen scheidet deshalb als Erklärung für die Veränderungen in unseren Versuchen aus.

Die Befunde nach totaler, visueller Deafferentierung sind am ehesten mit dem Verhalten von Neuronen des Vestibulariskerns nach Hemilabyrinthektomie (Precht et al., 1966) zu vergleichen. Inhibitorische Mechanismen überwogen nach chronischer Deafferentierung im CGL und im Vestibulariskern. Dagegen fanden sich im somato-sensorischen System nach Deafferentierung vorwiegend erhöhte Erregbarkeit und „Burst-Aktivität“: im Rückenmark (Basbaum und Wall, 1976; Loeser und Ward, 1967) und im Nucleus cuneatus (Kjerulf und Loeser, 1973).

Topographische Veränderungen, wie sie im CGL nach großflächigen, nasalen Netzhautläsionen gefunden wurden, wurden auch in anderen subcorticalen Systemen bei partieller, chronischer Deafferentierung beschrieben: im Rückenmark (Basbaum und Wall, 1976; Wall, 1975), in den Hinterstrangkernen (Millar et al., 1976) und im somato-sensorischen Thalamus (Wall und Egger, 1971).

Bei unseren Befunden kamen als Entstehungsort der beobachteten Veränderungen die Netzhaut, das CGL und der visuelle Cortex in Frage. Artefakte durch Läsionsnarbenbildung in der Retina scheiden zur Erklärung unserer Befunde aus, da entsprechende Verzerrungen der Netzhautgeometrie durch die Läsionen bei fundusphotographischen Verlaufskontrollen nicht festgestellt wurden (Eysel et al., 1980). 1° Sehwinkel entspricht auf der Netzhaut 200 µm (Hughes, 1976). Eine Verschiebung rezeptiver Felder um 5° müßte in der Retina also einer Ausbreitung von Erregung von 1 mm entsprechen. Fundusphotographische und histologische Kontrollen haben auch diese Möglichkeit vollständig ausgeschlossen (Eysel et al., 1980). Gegen einen transcorticalen Weg der Erregung der hier beschriebenen DF-Neurone sprachen typische Latenzen von 1,3–2,2 ms nach Reizung am Chiasma opticum, die den Umweg über den visuellen Cortex nicht erlaubten. Im Corpus geniculatum selbst entspricht 1° Sehwinkel bei 20° horizontaler Exzentrizität einer Strecke von 50 µm (Sanderson, 1971 b). Rechnet man mit Hilfe des retinogeniculären Vergrößerungsfaktors bei 20° Azimut die Verschiebungen von 5° Sehwinkel auf die Distanz der Erregungsausbreitung im CGL um, so erhält man Werte zwischen 200 und 250 µm. Entsprechende Werte (200–400 µm) wurden im somato-sensorischen Thalamus der Ratte von Wall und Egger (1971) gefunden.

Zur Erklärung der beschriebenen Reorganisationsphänomene bieten sich folgende Mechanismen an: (a) kollaterales Aussprossen von Axonterminalen (Liu

und Chambers, 1958; McCouch et al., 1958), Erhöhung der Effektivität bereits vorhandener, aber nicht hinreichend effektiver Synapsen durch (b) Verlagerung von Synapsen näher zu den Zellsomata und den Impulsauslösestellen (Lynch et al., 1973) oder (c) durch postsynaptische Denervierungshypersensitivität (Cannon und Haimovici, 1939; zur Übersicht: Sharpless, 1975), (d) Dendritenausbreitung.

Die letzte Möglichkeit (d) ist unwahrscheinlich, da im CGL der Katze eine transneurone Degeneration mit Schrumpfung der Zellen beobachtet wurde (Cook et al., 1951).

Damit bleiben als wahrscheinlichste Faktoren (a) die Aussprossung von Axonkollateralen, verbunden mit einer Neubildung von Synapsen und (b, c) die Verstärkung der Effektivität bereits vorhandener Synapsen.

Nach *totaler visueller Deafferentierung* von einzelnen Schichten des CGL waren hemmende wie erregende Eingänge von den Änderungen betroffen. Eine allgemeine Denervierungshypersensitivität der deafferentierten und danach in ihrer Oberfläche schrumpfenden Zellen (Cook et al., 1951) wäre hier denkbar. Ähnliche funktionelle Konsequenzen hätte auch die Übernahme der freigewordenen, synaptischen Kontaktflächen durch neugebildete Synapsen der verbliebenen Eingänge (intragenule und cortico-geniculae Verbindungen). Hátori (1968) hat morphologische Veränderungen im CGL nach Enucleation eines Auges bei der erwachsenen Katze als Hinweise auf kollaterale Aussprossung von corticofugalen Axonen gedeutet.

Zum Verständnis der DF-Neurone *nach partieller, visueller Deafferentierung* muß zuerst auf die strukturellen Gegebenheiten im CGL der Katze eingegangen werden. Zwischen einer afferenten Faser und einer CGL-Relais-Zelle wird im Extremfall eine Distanz von 200 µm durch die terminalen Aufzweigungen der Faser und den Dendritenbaum der Zelle überbrückt (Abb. 5). Trotz dieser morphologisch nachgewiesenen Ausdehnung der beteiligten Strukturelemente (Madarász et al., 1978; Sanderson, 1971b; Stone und Hansen, 1966; Tömböl et al., 1978a, b) ist die funktionelle, laterale Ausbreitung von Erregung unter Normalbedingungen gering (etwa 50 µm). Bei den DF-Neuronen trat laterale Erregung über maximal 200–250 µm auf. Dabei müßten strukturelle Veränderungen tatsächlich keine entsprechenden Entfernungen überwinden, da bereits eine Verlagerung von Synapsen um 50–100 µm auf das Zellsoma zu oder eine Neubildung von Synapsen an dieser Stelle unsere Befunde erklären könnten. Ebenso wäre eine Effektivitätszunahme von Synapsen unter Beibehaltung der Kontaktstelle am peripheren Dendriten denkbar (Abb. 5A, B, C). Derartige, über kleine Distanzen wirksame Reorganisationsphänomene wurden von Raisman (1969) für die Septumkerne der erwachsenen Ratte beschrieben. Andererseits haben Beech und Raisman (1980) in den Corpora mammillaria der Ratte auch Axonkollateralen nach Denervierung in der Größenordnung von 200 µm gesehen. Stelzner und Keating (1977) beobachteten in ihrer autoradiographischen Studie im CGL von Affen axonale Aussprossungen von 100–200 µm, deren Relevanz sie jedoch anzweifelten.

Die in unseren Experimenten beobachtete Latenz der funktionellen Veränderungen von etwa 30 Tagen stimmt in der Größenordnung gut mit anatomischen Beobachtungen von McCouch et al. (1958) im Rückenmark der Katze und Raisman und Field (1973) in den Septumkernen der Ratte überein. Biochemische

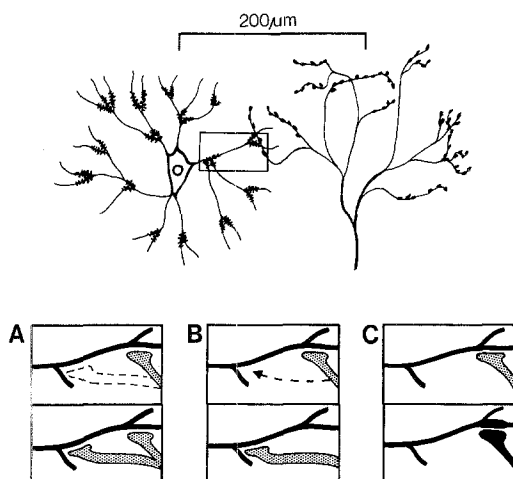


Abb. 5A—C. Schematische Darstellung einer Relais-Zelle im CGL (links) und der Axonverzweigung einer optischen Afferenz (rechts) maßstabgerecht umgezeichnet nach Tömböl et al. (1978a, b) und Madarász et al. (1978). Das Rechteck gibt den Bereich an, für den in A, B und C mögliche, chronische Veränderungen dargestellt wurden. A: Kollaterale Aussprossung der Afferenz und Neubildung einer zusätzlichen Synapse am Dendriten der CGL-Zelle. B: Verschiebung einer wenig effektiven Synapse von der somafernen Verzweigung zur effektiveren Position an der soma-näheren Verzweigung. C: Verstärkung eines synaptischen Kontaktes peripher am Dendriten

und immunocytochemische Untersuchungen in einem dopaminergen System der Ratte (Gilad und Reis, 1979) haben darüber hinaus gezeigt, daß Hinweise auf präsynaptische, morphologische Veränderungen schon nach 10–14 Tagen einsetzen und nach 20 Tagen ihren Höhepunkt erreichen konnten, während Hinweise auf eine mögliche Funktion der neuen Kontakte erst nach 30 Tagen deutlich wurden.

Eine mögliche, funktionelle Bedeutung unserer Befunde für das Sehsystem läßt sich in einigen Punkten diskutieren. Eine verstärkte Inhibition durch afferente Impulse vom gesunden Auge könnte bei der visuellen Informationsverarbeitung im Zentralnervensystem nach *monoculärer Enucleation* die nichtvisuelle Aktivität deafferentierter Zellen unterdrücken. So berichtete uns ein zur Selbstbeobachtung besonders geeigneter Patient, daß er zu keinem Zeitpunkt nach der Enucleation Phosphene gesehen hat.

Die topographischen Verschiebungen im CGL nach *partieller visueller Deafferentierung* zeigten, daß auch im Sehsystem Nachbareingänge imstande sein können, deafferentierte Zellen zusätzlich zu erregen. Bei Verlust der visuellen Eingänge an einzelnen Zellen oder kleinen Zellgruppen im CGL könnte dadurch die spezifische Funktion der Zellen erhalten werden, und dies würde lediglich mit einer Verschlechterung der räumlichen Auflösung des Systems erkauft. Gerrits und Timmerman (1969) berichteten, daß künstlich durch stabilisierte Netzhautbilder erzeugte Scotome sich bei Darbietung eines homogenen Reizfeldes nur verzögert auffüllten, während Patienten mit chronischen Netzhautläsionen ihre Scotome unmittelbar nach Einschalten des Reizfeldes aufgefüllt wahrnahmen.

Derselbe Effekt wurde nicht mehr beobachtet, wenn statt einer homogenen Fläche strukturierte Reizmuster (z. B. Streifen) verwendet wurden. Neue, aber weniger leistungsfähige visuelle Eingänge, wie sie in unseren Untersuchungen im visuellen System der Katze bei chronischer Reorganisation gefunden wurden, könnten sich in ähnlicher Weise auswirken.

Zur genaueren Prüfung der Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf pathophysiologische Vorgänge werden psychophysische Untersuchungen an Patienten, morphologische und zusätzliche elektrophysiologische Arbeiten an Versuchstieren notwendig sein. Wir können aber bereits nach den vorliegenden Befunden sagen, daß im Sehsystem der erwachsenen Katze die Möglichkeit zur funktionellen Reorganisation nach Läsionen besteht. Solche Mechanismen könnten auch wirksam werden, wenn der Tod einzelner Zellen im Verlauf des Alterns Reorganisation und Kompensation über kurze Entfernungen erfordert (Eccles, 1976).

Für die transneuronale Degeneration ist neben anderen Faktoren die Zahl der verbliebenen Eingänge an einer deafferentierten Zelle mitbestimmend (Ghetti et al., 1972; Matthews et al., 1960; Pinching und Powell, 1971). So könnte durch die beschriebenen Reorganisationsvorgänge auch die Gefahr einer folgenden, transneuronalen Degeneration nachgeschalteter Teile des Zentralnervensystems verringert werden. Eine direkte Übertragbarkeit der Befunde mit gleichen Zeitfaktoren auf den Menschen ist jedoch fraglich, da bei der Katze die von uns beschriebenen Veränderungen der ersten Beobachtung von transneuroner Degeneration vorausgehen (Cook et al., 1951), während bei Primaten eine erheblich frühere und stärkere transneuronale Atrophie beobachtet wurde (Ghetti et al., 1972; Matthews et al., 1960).

Die Autoren danken Frl. G. Kirchner für die sorgfältige technische Assistenz und Frau I. Both und Frau B. Fieseler für das Schreiben des Manuskripts.

Die Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ey 8/7) unterstützt.

Literatur

- Basbaum, A. I., Wall, P. D.: Chronic changes in the response of cells in adult cat dorsal horn following partial deafferentation: the appearance of responding cells in a previously non-responsive region. *Brain Res.* **116**, 181—204 (1976)
- Beech, J. N., Raisman, G.: Extended projections induced by partial deafferentation of the medial mammillary nucleus. *Brain Res.* (In press, 1980)
- Bishop, P. O., Kozak, W., Levick, W. R., Vakkur, G. J.: The determination of the projection of the visual field on to the lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Physiol.* **163**, 503—539 (1962a)
- Bishop, P. O., Kozak, W., Vakkur, G. J.: Some quantitative aspects of the cat's eye: axis and plane of reference, visual field co-ordinates and optics. *J. Physiol.* **163**, 466—502 (1962b)
- Cajal, S. R.: *Degeneration and regeneration of the nervous system*. London: Oxford University Press 1928
- Cannon, W. B., Haimovici, H.: The sensitization of motoneurons by partial "denervation". *Am. J. Physiol.* **126**, 731—740 (1939)
- Cleland, B. G., Dubin, M. W., Levick, W. R.: Sustained and transient neurones in the cat's retina and lateral geniculate nucleus. *J. Physiol. (London)* **217**, 473—496 (1971)
- Clemente, C. D.: Regeneration in the vertebrate central nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.* **6**, 257—301 (1964)

- Cook, W. H., Walker, J. H., Barr, M. L.: A cytological study of transneuronal atrophy in the cat and rabbit. *J. Comp. Neurol.* **94**, 267—291 (1951)
- Cotman, C. W. (Hrsg.): Neuronal plasticity. New York: Raven Press 1978
- Eccles, J. C.: The plasticity of the mammalian central nervous system with special reference to new growths in response to lesions. *Naturwissenschaften* **63**, 8—15 (1976)
- Eysel, U. Th.: Maintained activity, excitation and inhibition of lateral geniculate neurons after monocular deafferentation in the adult cat. *Brain Res.* **166**, 259—271 (1979)
- Eysel, U. Th., Gonzalez-Aguilar, F., Mayer, U.: A functional sign of reorganization in the visual system of adult cats: Lateral geniculate neurons with displaced receptive fields after lesions of the nasal retina. *Brain Res.* **181**, 285—300 (1980)
- Eysel, U. Th., Grüsser, O.-J.: Increased transneuronal excitation of the cat lateral geniculate nucleus after acute deafferentation. *Brain Res.* **158**, 107—128 (1978)
- Gerrits, H. J. M., Timmerman, G. J. M. E. N.: The filling-in process in patients with retinal scotomata. *Vision Res.* **9**, 439—442 (1969)
- Ghetti, B., Horoupian, D. S., Wiśniewski, H. M.: Transsynaptic response of the lateral geniculate nucleus and the pattern of degeneration of the nerve terminals in the rhesus monkey after eye enucleation. *Brain Res.* **45**, 31—48 (1972)
- Gilad, G. M., Reis, D. J.: Collateral sprouting in central mesolimbic dopamine neurons: biochemical and immunocytochemical evidence of changes in the activity and distribution of tyrosine hydroxylase in terminal fields and in cell bodies of A10 neurons. *Brain Res.* **160**, 17—36 (1979)
- Gonzalez-Aguilar, F., De Robertis, E.: A formalin-perfusion fixation method for histophysiological study of the central nervous system with the electron microscope. *Neurology* **13**, 758—777 (1963)
- Guillery, R. W.: The laminar distribution of retinal fibers in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat: a new interpretation. *J. Comp. Neurol.* **138**, 339—368 (1970)
- Guillery, R. W.: Experiments to determine whether retino-geniculate axons can form trans-laminar collateral sprouts in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* **146**, 407—420 (1972)
- Grant, G.: Retrograde neuronal degeneration. In: Golgi centennial Symposium, Proceedings, M. Santini (ed.), pp. 195—201. New York: Raven Press 1975
- Gray, E. G., Guillery, R. W.: Synaptic morphology in the normal and degenerating nervous system. In: International Review of Cytology **19**, G. H. Bourne, I. F. Danielli (eds.), pp. 111—182. New York: Academic Press 1966
- Hámori, J.: Presynaptic-to-presynaptic axon contacts under experimental conditions giving rise to rearrangement of synaptic structures. In: Structure and function of inhibitory neuronal mechanisms, C. v. Euler, S. Skoglund, U. Soderberg (eds.), pp. 71—80. Oxford: Pergamon Press 1968
- Hayhow, W. R.: The cytoarchitecture of the lateral geniculate body in the cat in relation to the distribution of crossed and uncrossed optic fibers. *J. Comp. Neurol.* **110**, 1—63 (1958)
- Hickey, T. L.: Translaminar growth of axons in the kitten dorsal lateral geniculate nucleus following removal of one eye. *J. Comp. Neurol.* **161**, 359—382 (1975)
- Hickey, T. L., Guillery, R. W.: An autoradiographic study of retinogeniculate pathways in the cat and the fox. *J. Comp. Neurol.* **156**, 239—254 (1974)
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N.: Integrative action in the cat's lateral geniculate body. *J. Physiol. (London)* **155**, 385—398 (1961)
- Hughes, A.: A supplement to the cat schematic eye. *Vision Res.* **16**, 149—154 (1976)
- Kaas, J. H., Guillery, R. W., Allman, J. M.: Some principles of organization in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Behav. Evol.* **6**, 253—299 (1972)
- Karnovsky, M. J.: A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolality for use in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **27**, 137A (1965)
- Kissen, A. T.: The development of chorioretinal lesions produced by photocoagulation. *Am. J. Ophthalm.* **52**, 487—492 (1961)
- Kjerulf, T. D., Loeser, J. D.: Neuronal hyperactivity following deafferentation of the lateral cuneate nucleus. *Exp. Neurol.* **39**, 70—85 (1973)

- Lavyel, A.: Photocoagulation of the retina. Ophthalmoscopic and histological findings. *Br. J. Ophthalmol.* **47**, 577—587 (1963)
- Levick, W. R., Cleland, B. G., Dubin, M. W.: Lateral geniculate neurons of cat: retinal inputs and physiology. *Invest. Ophthalmol.* **11**, 302—311 (1972)
- Liu, C.-N., Chambers, W. W.: Intraspinal sprouting of dorsal root axons. *Arch. Neurol. Psychiatr.* **79**, 46—61 (1958)
- Loeser, J. D., Ward, A. A.: Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch. Neurol.* **17**, 629—636 (1967)
- Luria, A. R.: Restoration of function after brain injury. New York: The McMillan Co 1963
- Lynch, G., Stanfield, B., Cotman, C. W.: Developmental differences in post-lesion axonal growth in the hippocampus. *Brain Res.* **59**, 155—168 (1973)
- Madarász, M., Gerle, J., Hajdu, F., Somogyi, G., Tömböl, T.: Quantitative histological studies on the lateral geniculate nucleus in the cat II. Cell numbers and densities in the several layers. *J. Hirnforsch.* **19**, 159—164 (1978)
- Matthews, M. R., Cowan, W. M., Powell, R. P. S.: Transneuronal cell degeneration in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *J. Anat. (London)* **94**, 145—169 (1960)
- McCouch, G. P., Austin, G. M., Liu, C. N., Liu, C. Y.: Sprouting as a cause of spasticity. *J. Neurophysiol.* **21**, 205—216 (1958)
- Millar, J., Basbaum, A. I., Wall, P. D.: Restructuring of the somatotopic map and appearance of abnormal neuronal activity in the gracile nucleus after partial deafferentation. *Exp. Neurol.* **50**, 658—672 (1976)
- Minkowski, M.: Über den Verlauf, die Endigung und die zentrale Repräsentation von gekreuzten Sehnervenfaseren bei einigen Säugetieren und beim Menschen. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* **6**, 201—252 (1920)
- Nover, A., Schmidt, J. G. H.: Untersuchungen über die Wirkung der Lichtkoagulation bei unterschiedlichem Pigmentgehalt des Augenhintergrundes. *Ber. DOG* **66**, 342—346 (1964)
- Pinching, A. J., Powell, T. P. S.: Ultrastructural features of transneuronal cell degeneration in the olfactory system. *J. Cell Sci.* **8**, 253—287 (1971)
- Pöppel, E., Held, R., Frost, D.: Residual visual function after brain wounds involving the central visual pathways in man. *Nature (London)* **243**, 295—296 (1973)
- Precht, W., Shimazu, H., Markham, C. H.: A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J. Neurophysiol.* **29**, 996—1010 (1966)
- Raisman, G.: Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res.* **14**, 25—48 (1969)
- Raisman, G., Field, P.: A quantitative investigation of the development of collateral reinnervation after partial deafferentation of the septal nuclei. *Brain Res.* **50**, 241—264 (1973)
- Rodiek, R. W.: Visual pathways. *Ann. Rev. Neurosci.* **2**, 193—225 (1979)
- Sanderson, K. J.: The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat. *J. Comp. Neurol.* **143**, 101—118 (1971a)
- Sanderson, K. J.: Visual field projection columns and magnification factors in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Exp. Brain Res.* **13**, 159—177 (1971b)
- Sanderson, K. J., Bishop, P. O., Darian-Smith, I.: The properties of the binocular receptive fields of lateral geniculate neurons. *Exp. Brain Res.* **13**, 178—207 (1971)
- Sanderson, K. J., Sherman, S. M.: Nasotemporal overlap in visual field projected to lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Neurophysiol.* **34**, 453—466 (1971)
- Sharpless, S. K.: Disuse supersensitivity. In: The developmental neuropsychology of sensory deprivation, A. H. Riesen (ed.), pp. 125—152. New York: Academic Press Inc. 1975
- Singer, W.: Inhibitory binocular interaction in the lateral geniculate body of the cat. *Brain Res.* **18**, 165—170 (1970)
- Stelzner, D. J., Keating, E. G.: Lack of intralaminar sprouting of retinal axons in monkey LGN. *Brain Res.* **126**, 201—210 (1977)
- Stone, J., Hansen, S. M.: The projection of the cat's retina on the lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* **126**, 601—624 (1966)
- Stone, J., Hoffmann, K. P.: Conduction velocity as a parameter in the organization of the afferent relay in the cat's lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* **32**, 454—459 (1971)

- Tömböl, T., Madarász, M., Hajdu, F., Somogyi, G., Gerle, J.: Quantitative histological studies on the lateral geniculate nucleus in the cat. I. Measurements on golgi material. *J. Hirnforsch.* **19**, 145—158 (1978 a)
- Tömböl, T., Madarász, M., Somogyi, G., Hajdu, F., Gerle, J.: Quantitative histological studies on the lateral geniculate nucleus in the cat. IV. Numerical aspects of the transfer from retinal fibers to cortical relay. *J. Hirnforsch.* **19**, 203—212 (1978 b)
- Wall, P. D.: Signs of plasticity and reconnection in spinal cord damage. In: Outcome of severe damage to the central nervous system, Ciba Foundation Symposium 34, pp. 35—63. Amsterdam: Elsevier—Excerpta medica—North Holland 1975
- Wall, P. D., Egger, M. D.: Formation of new connections in adult rat brains after partial deafferentation. *Nature* **232**, 542—545 (1971)
- Zihl, J.: "Blind-sight": Improvement of visually guided eye-movements by systematic practice in patients with cerebral blindness. *Neuropsychologia* (im Druck, 1979)
- Zihl, J., Cramon, D. v., Pöppel, E.: Sensorische Rehabilitation bei Patienten mit postchiasmatischen Sehstörungen. *Nervenarzt* **49**, 101—111 (1978)

Eingegangen am 21. Dezember 1979