

Aus der Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Direktor Prof. Dr. O.W. Witte

**Magnetografische Untersuchung kortikaler
Reorganisationen in SI infolge peripherer passiver
taktiler Koaktivierung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Britta Ziemus

aus Oberhausen

Hamburg, den 01.09.2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 9. April 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. med. C. Wagner

Referent: Prof. Dr. med. C. Weiller

Korreferent:

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert

(WE 1352/10-1)

Aus dieser Arbeit gingen folgende Publikation hervor:

1. Ziemus B, Huonker R, Haueisen J, Liepert J, Spengler F, Weiller C (2000) Effects of passive tactile co-activation on median ulnar nerve representation in human SI. Neuroreport 11(6): 1285 -1288

2. Ziemus B, Huonker R, Spengler F, Nowak H, Weiller C (1997) Examination of cortical plasticity induced by syndactyly - a MSI-study. Neuroimage 5 (2): 218

Abkürzungsverzeichnis

ALFMA	abnorme niederfrequente magnetische Aktivität
cdr	current density reconstruction; Stromdichtemessung
Cz	Elektrodenposition im 10 - 20-Elektrodensystem, die einer Position auf der Kreuzungsstelle der Mittellinien zwischen Nasion und Inion in Längsrichtung und der Präaurikulär-Region in Querrichtung entspricht. C = zentral; z = zero
ECD	Equivalent Current Dipole Model
EEG	Elektroenzephalografie
EOG	Elektrookulografie
FLOC	Datensatz, in dem die Spulenlokalisationen enthalten sind
ICMS	intrakortikale Mikrostimulation
IMAG	MRT-Datensatz
LTD	long-term depression exzitatorischer postsynaptischer Potentiale
LTP	long-term potentiation
MEAS	Messfile
MEG	Magnetoencephalografie
MGFP	mean global field power; bezeichnet die maximale Feldstärke
MLOC	ein File mit den morphologischen Daten, das erst im Rahmen der Koordinatentransformation entsteht
MRT	Magnetresonanztomografie
N. medianus	nervus medianus
N. ulnaris	nervus ulnaris

N20m	Magnetfeld das zum Zeitpunkt des kortikal negativen Potentials 18 - 20,5 ms nach sensibler N. medianus-Reizung entsteht
PPC	posteriorer parietaler Kortex
Qcdr	Bezeichnung für das Integral der Stromdichte über dem Kortex
qcdr	Bezeichnung für den maximalen Stromdichtewert
qdip	Bezeichnung für den Stromdipol
SEF	sensorisch evozierte Felder
SEP	sensorisch evozierte Potentiale
SI	primär somatosensibler Kortex
SII	sekundär somatosensibler Kortex
SQUIDs	superconducting quantum interference devices
SVD	singular value decomposition
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	8
2	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	12
2.1	Zielsetzung	12
2.2	Fragestellung	13
3	PHYSIOLOGISCHE UND THEORETISCHE GRUNDLAGEN	14
3.1	Kortikale Reorganisation	14
3.1.1	Formen kortikaler Plastizität	14
3.1.2	Mechanismen kortikaler Plastizität	16
3.1.3	Ort der somatosensiblen Plastizität	19
3.2	Somatosensorik und funktionelle Anatomie	21
3.2.1	Afferente Verbindungen	21
3.2.2	Der primär somatosensible Kortex	24
3.2.3	Der posteriore parietale Kortex (PPC)	26
3.2.4	Der sekundär somatosensible Kortex (SII)	27
3.2.5	Hierarchische Organisation im somatosensiblen Kortex	28
3.3	Sensorisch evozierte Potentiale (SEP) und sensorisch evozierte Felder (SEF)	29
4	MATERIAL UND METHODEN	32
4.1	Magnetoenzephalografie (MEG)	32
4.1.1	Physikalische Grundlagen und Messtechnik	32
4.1.2	Neurophysiologische Grundlagen der MEG	33
4.1.3	Messung	36
4.1.4	MRT	38
4.1.5	Signalanalyse	38
4.2	Studienbeschreibungen	43
4.2.1	Studie 1: Kortikale Repräsentationen nach mittelfristiger Plastizitätsinduktion	43
4.2.2	Studie 2: Kortikale Reorganisationen nach kurzfristiger Plastizitätsinduktion	49
5	ERGEBNISSE	54
5.1	Ergebnisse Studie 1: Kortikale Repräsentationen nach mittelfristiger Plastizitätsinduktion	54
5.1.1	Somatotopie	54
5.1.2	Ergebnisse der psychophysischen Testung	56
5.1.3	Fingerabstände	57
5.1.4	Betrachtung der Dipolstärke	65
5.1.5	Betrachtung der maximalen Stromdichte	68
5.1.6	Integral über Stromdichte Q_{cdr}	70
5.2	Ergebnisse Studie 2: Kortikale Reorganisationen nach kurzfristiger Plastizitätsinduktion	73
5.2.1	Somatotopie	73
5.2.2	Distanz zwischen N. medianus- und ulnaris-Repräsentation	73
5.2.3	Dipolstärke	74

5.2.4	Deklinationwinkel Theta.....	74
5.2.5	Psychophysische Tests	76
6	DISKUSSION	78
6.1	Studie 1: Kortikale Repräsentationen nach mittelfristiger Plastizitätsinduktion.....	78
6.2	Studie 2: Kortikale Reorganisationen nach kurzfristiger Plastizitätsinduktion	84
6.3	Gemeinsame Diskussion der Ergebnisse aus Studie 1 und 2	87
6.4	Schlussfolgerungen	89
7	ZUSAMMENFASSUNG	95
8	LITERATURVERZEICHNIS	98
9	DANKSAGUNG	112
10	LEBENS LAUF	113
11	ERKLÄRUNG	114
12	ANHANG.....	115

1 Einleitung

Der Begriff der kortikalen Plastizität ist auf dem Gebiet der Neurowissenschaften in den letzten zwanzig Jahren zu einem Schlagwort geworden. Er steht für die im adulten Säugetiergehirn ablaufenden eingangsabhängigen Reorganisationsprozesse, die zu funktionellen und strukturellen Anpassung des Nervensystems an Umweltveränderungen durch Lernen, Adaption und Reparation führen. Zudem werden kortikale Plastizitätsvorgänge heute immer häufiger ursächlich in Zusammenhang mit pathologischen Prozessen, wie Dystonien [30], chronischen Schmerzen, Amputationsschmerzen [36] und Tinnitus [85] gefunden. Die Forschung der letzten fünfzehn Jahre auf diesem Gebiet konnte zeigen, dass im adulten Kortex die Topografie im somatomotorischen Kortex nicht fixiert ist, sondern Dauer und Ausdehnung der neuronalen Aktivität dynamischen Prozessen unterliegt [31, 99]. Qualität und Quantität des sensorischen Eingangs und die daraus resultierenden internen kortikalen Aktivierungsmuster bestimmen Struktur und Funktion des sich entwickelnden und adulten Nervensystem [33]. Dabei kommt es in den Grenzen des anatomisch Möglichen zu Reorganisationen. Die räumlichen und zeitlichen kortikalen Erregungsmuster sind die beiden Faktoren, die die Topografie kortikaler Repräsentationen und die Funktion neuronaler Einheiten bestimmen [112, 122].

Viele Plastizitätseffekte werden mit dem Neurobiologischen Modell von D. O. Hebb (1949) erklärt. In seiner Cell-Assembly-Theorie geht Hebb von einem Neuronenverband mit starken wechselseitigen internen Verbindungen aus, die als funktionale Einheit betrachtet werden können. Er verstand darunter auch Neuronenverbände, die weit über große Kortexareale verstreut sein können [56]. Die Neurone in dieser Einheit sind durch erregende Synapsen miteinander verbunden, und ein aus den Sinnesorganen in das zentrale Nervensystem (ZNS) transportiertes Erregungsmuster kann dort einige Zeit zirkulieren [7]. Ein individuelles Neuron kann dabei an unterschiedlichen Cell-Assemblies

partizipieren [124]. Ein solcher Neuronenverband entsteht in einer sogenannten Konsolidierungsphase, in der die wiederholte, ungestörte Erregung der Synapsen mit dem gleichen Impulsmuster zur Verstärkung derselben führt, vor allem dann, wenn beide Neuronen gleichzeitig oder in enger zeitlicher Nachbarschaft „assoziativ“ erregt werden [12].

Kortikale Plastizitätsvorgänge im menschlichen adulten Gehirn sind das Resultat von Lern- und Übungsprozessen, oder von Anpassungsprozessen, die nach Läsionen entstehen [102, 113]. Musso et al. [86] untersuchten Schlaganfallpatienten mit einer Wernicke-Aphasie, hervorgerufen durch eine Infarzierung der linkshemisphärischen perisylvischen Region. Die Verbesserung des Sprachverständnisses durch intensives Training korrelierte mit den regionalen Veränderungen der Gehirndurchblutung während einer Übungsaufgabe zum Sprachverständnis. Infolge der Beübung fand man eine rechtshemisphärische Aktivierung des superioren Temporalgyrus, als Ausdruck der Aktivierung stellvertretender Kortexareale innerhalb eines bestehenden bilateralen linguistischen Netzwerkes, welches beim gesunden Rechtshänder eine eindeutige linkshemisphärische Dominanz zeigt. Andere Studien konnten zeigen, dass der gezielte Gebrauch einer Hand in einem verhaltensrelevanten Kontext, zum Beispiel bei Geigenspielern [29] oder Braillelesern [93], zur Vergrößerung der entsprechenden kortikalen Repräsentationen führt [124]. Die Immobilisation einer Extremität hingegen lässt die kortikalen Projektionsareale schrumpfen [69].

Es konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die Synchronizität der sensiblen Eingangsaktivität die Ausbildung fusionierter kortikaler Repräsentationen induziert [2, 21, 50, 122]. Umgekehrt führt die Trennung verwachsener Finger (angeborene Syndaktylie) zur Ausbildung einer „normalen“ Somatotopie mit Einzelfingerrepräsentationen in den kortikale Projektionsarealen [81]. Die zwei wichtigsten Studien zu meinem Dissertationsthema „Magnetografische Untersuchung kortikaler Reorganisationen in SI infolge peripherer passiver taktiler Koaktivierung“ von Allard et al. [2] und Godde et al.

[50] demonstrieren, dass eine rein passive - also nicht aufmerksamkeitsgesteuerte - Koaktivierung, die in keinem verhaltensrelevanten Kontext steht, ebenfalls kortikale plastische Veränderungen im primär somatosensiblen Kortex hervorruft. Allard und Clark erzeugten eine permanente Kopplung rezeptiver sensibler Eingänge durch Vernähung der Haut zweier benachbarter Finger beim Affen (Syndaktylie). Unter Normalbedingungen sind die kortikalen Projektionsareale der Finger scharf getrennt. Nach Koaktivierung kam es zur Ausbildung von Doppelfingerrepräsentationen, die die neue zeitliche Koinzidenz der Eingänge in den fusionierten Hautgebieten widerspiegeln. Ein ähnlich passives Koaktivierungsparadigma führte nach mehrstündiger synchroner Reizung zweier nicht benachbarter rezeptiver Felder auf der Rattenhinterpfote dazu, dass vergrößerte korrespondierende kortikale Repräsentationen ausgebildet wurden und die prozentuale Überlappung zunahm [50].

Werden adulte Affen über Monate darauf trainiert, mit einem begrenzten Hautbereich eines Fingers Reizfrequenzen zu unterscheiden, so treten neben den kortikalen Reorganisationsprozessen auch psychophysisch messbare Leistungssteigerungen auf [99]. Die kortikale Repräsentation des trainierten Hautareals ist nach der Übungsphase zur Frequenzdiskriminierung vergrößert. Die Verhaltensrelevanz der Plastizitäts-Phänomene, die zunächst in Tierexperimenten beobachtet wurden, konnte durch neuere humanmedizinische Untersuchungen bestätigt werden. So stellten Pascual-Leone und Torres bei Blinden nach einer intensiven Lernphase der Blindenschrift „Braille“ fest, dass mit dem Erwerb der Fähigkeit, diese Schrift zu lesen, eine vergrößerte kortikale Repräsentation des Lesefingers im primär somatosensorischen Kortex einherging [93]. Auf perzeptiver Ebene wurde eine verbesserte Zweipunktdiskriminierung gefunden, die jedoch nicht spezifisch für den Lesefinger ist [119]. Sterr et al. fanden bei Braillelesern, die mehrere Finger einer Hand zum Lesen benutzen, eine erhöhte Rate von Misslokalisationen in einem psychophysischen Test. Parallel dazu waren die somatosensorischen kortikalen Projektionsareale der Lesefinger topografisch ungeordnet

[115]. Dagegen beschrieben Godde et al. [50] eine Verbesserung der Zweipunktdiskriminierung nach einer mehrstündigen passiven, taktilen Koaktivierung zweier Finger. Diese Studien zeigen, dass kortikale Reorganisationen mit komplexen psychophysischen Leistungen korrelierbar sein können [110].

2 Zielsetzung und Fragestellung

2.1 Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, zunächst die kortikalen somatosensorischen Repräsentationen der menschlichen Finger nicht invasiv magnetografisch zu erfassen und zu lokalisieren. Im Anschluss daran sollen deren Veränderungen nach einer sensomotorischen peripheren, passiven Manipulation der Finger mittels einer „funktionalen Syndaktylie“ beschrieben werden. Dabei sollen zwei Studien durchgeführt werden, die sich durch die Länge der Koaktivierungsphasen unterscheiden, um einen Zeitfaktor eventueller Reorganisationen zu erfassen. In Studie 1 wird eine mittelfristige, d. h. mehrwöchige Induktionsphase durchgeführt, während in Studie 2 mögliche Veränderungen infolge einer kurzfristigen sensiblen Koaktivierung untersucht werden sollen. Des Weiteren soll im Rahmen dieser Dissertation die Verhaltensrelevanz eventueller kortikaler Reorganisationen mit Hilfe geeigneter psychophysischer Messmethoden analysiert werden. Dabei soll geprüft werden, ob eine passive Manipulation zu Veränderungen der taktilen Perzeption führt, und ob diese Veränderungen der primären Wahrnehmung mit den gefundenen kortikal plastischen Effekten korrelieren.

Die mittelfristige Zweifingrigkeit (funktionale Syndaktylie) stellt eine Form der peripheren, passiven Koaktivierung dar, die im adulten Gehirn von Primaten zu einer Reorganisation kortikaler Fingerrepräsentationen führt [2, 50]. Die Syndaktylie, die Herstellung einer funktionalen Kopplung zweier Finger, stellt ein sehr einfaches aber effektives Paradigma zur Induktion eingangsabhängiger Plastizität dar. Es gilt als Schlüsselexperiment der Plastizitätsforschung und wurde bereits von Clark und Mitarbeitern bei Affen angewandt [2]. Dabei wurden einem Affen Zeige- und Mittelfinger vernäht, infolge dessen es zur Verschmelzung der zuvor separiert vorliegenden kortikalen Repräsentationen kam.

Neurophysiologische Grundlage dieses Vorhabens ist dabei die Aussage, dass neuronale Gruppen spezifische Funktionen ausfüllen und dass deren Größe und Funktionalität unter anderem durch den Grad der synchronen neuronalen Feuerung bestimmt ist [88].

Auf die Bedeutung kortikaler Reorganisationen für primäre Wahrnehmungsleistungen und höhere kortikale Funktionen wie Lernen wurde bereits im Abschnitt 1 hingewiesen. Dabei konnte sowohl in tierexperimentellen als auch in humanmedizinischen Studien gezeigt werden, dass die gefundenen kortikalen Reorganisationen mit den Lerneffekten korrelieren und zu parallelen Veränderungen der primären Perzeptionsleistung führen. Taktile Koaktivierungsparadigmen führen in den Tierexperimenten zu einer kutanen Schwellenerniedrigung [122] und beim Menschen zu einer verbesserten Zweipunktdiskriminierung [50, 51] bei einer erhöhten Misslokalisationsrate.

2.2 Fragestellung

Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Kann man mittels Magnetografie (MEG) eine Somatotopie des Fingerareals im primär somatosensiblen Kortex erkennen?
2. Lassen sich mit der MEG kortikale Veränderungen nach einer passiven Koaktivierung in Form funktionaler Syndaktylie nachweisen?
3. Sind die in tierexperimentellen Studien gefundenen Ergebnisse zu plastischen Veränderungen nach passiver Koaktivierung auf den Menschen übertragbar?
4. Ist die Dauer der Koaktivierungsphase ein Faktor, der das Auftreten von kortikalen Reorganisationen begünstigt? Sind eventuelle Reorganisationen reversibel?
5. Welche Relevanz haben eventuelle plastische Veränderungen in Bezug auf die Perzeption taktiler Stimuli? Gibt es ein psychophysisches Korrelat für die kortikalen Reorganisationsprozesse?

3 Physiologische und Theoretische Grundlagen

3.1 Kortikale Reorganisation

3.1.1 Formen kortikaler Plastizität

Kortikale Plastizität wird nach sowohl peripherer als auch zentraler Manipulation beobachtet. Man unterscheidet prinzipiell Plastizität auf Grund von peripheren und zentralen Läsionen von der so genannten gebrauchsunabhängigen Plastizität („use-dependent plasticity“). Bei letztgenannter führt eine verstärkte zentrale oder periphere Manipulation („input increase“) zu einer Vergrößerung, eine Verminderung der Manipulation („input decrease“) zu einer Schrumpfung der kortikalen Repräsentationen [29, 31]. Im Falle der Deafferentierung oder Amputation wird das deprivierte Kortexareal von benachbarten Kortexfeldern beansprucht. Nach Durchtrennung des Nervus medianus beim Affen kommt es zu einer Sensibilitätsstörung im Bereich der ersten drei volaren Finger. Diese Manipulation führt nicht zu einer Nichterregbarkeit der zugehörigen kontralateralen kortikalen Projektionsfelder im primär somatosensiblen Kortex, sondern zu einer Ausdehnung der Repräsentationen benachbarter Hautpartien in das deprivierte Areal [77]. Nach einer Fazialisparese kommt es zu einer Ausdehnung des kontralateralen Handfeldes in das vermutete Gesichtsareal [102]. Im auditorischen Kortex von Affen beobachtete man eine Vergrößerung der kortikalen Felder für tiefe Frequenzen nach bilateraler cochleärer Schädigung der basalen Hochtonfrequenzsektoren [109]. Darüber hinaus kommt es infolge von Lernprozessen und Erfahrung zu kortikalen Reorganisationen. Recanzone et al. untersuchten bei Eulenaaffen die kortikale Tonotopie nach einem Frequenzdiskriminierungstraining und fanden eine Korrelation der Wahrnehmungsleistung mit der Größe der kortikalen Repräsentation im primär auditorischen Kortex [100].

Reorganisationsprozesse ohne Schädigung erfolgen demnach:

1. passiv, also nicht aufmerksamkeitsgesteuert, in Abhängigkeit von Gebrauch und Manipulation oder
2. aktiv, d. h. aufmerksamkeitsgesteuert, in Abhängigkeit von Lernen und Erfahrung.

Ein Beispiel für verhaltensrelevante kortikale Plastizität ist ein Tierexperiment, bei dem es nach mehrwöchigem Training der Aufgabe, mit den Fingern Futterkugeln von einer speziell geformten Oberfläche zu ergreifen, parallel zu der erzielten Geschicklichkeit zur Ausbildung vergrößerter kortikaler Fingerrepräsentationen kam [130]. Affen, die darauf trainiert wurden, eine Stimulationsfrequenz zu erkennen, die immer auf die gleiche Stelle appliziert wurde, bildeten vergrößerte, komplexere und sich überlappende kortikale Repräsentationen der zugehörigen Hautareale aus [99]. Die somatosensible Repräsentation der linken Hand von Geigenspielern ist im Vergleich zur Gegenseite oder zu der von Kontrollpersonen vergrößert, in positiver Korrelation mit den Trainingsjahren [29].

Sofern es sich um ein nicht aufmerksamkeitsgesteuertes, nicht verhaltensrelevantes Paradigma handelt, muss der Aspekt der Synchronizität der präsentierten Stimuli erfüllt sein, um eingangsabhängige Plastizität zu induzieren. Eine kurzfristige rein passive Koaktivierung zweier rezeptiver Felder auf der Rattenhinterpfote (associative pairing of tactile stimulation) führt zur Fusion der zuvor getrennt vorliegenden Fingerrepräsentationen im primär somatosensiblen Kortex [50]. Allard et al. konnten zeigen, dass das Vernähen zweier Finger bei einem Affen zur Verschmelzung der zuvor getrennt vorliegenden Fingerrepräsentationen führt [2]. Dagegen bewirkt die operative Trennung der Finger bei Menschen mit angeborener Syndaktylie die Ausbildung vergrößerter, somatotoper Einzelfingerrepräsentationen des zuvor insuffizient somatotopen und atypisch kleinen Handareals [131].

Nur wenige experimentelle Arbeiten behandelten bisher die Verhaltensrelevanz kortikaler

Plastizitätsvorgänge. Man geht davon aus, dass ein inverses Verhältnis der kortikalen Repräsentationen zu den kutanen rezeptiven Feldern besteht: Je größer die kortikalen Repräsentationen, desto kleiner und feiner sind die peripheren rezeptiven Felder. Schaut man sich den Homunkulus im primär somatosensiblen Kortex an, so besitzt dieser eine im Vergleich zum Körperstamm überproportional große kortikale Lippenrepräsentation [118]. Die kutanen rezeptiven Felder sind dagegen sehr klein. Die hohe Rezeptordichte ermöglicht die gute räumliche Auflösung taktiler Stimuli in dieser Körperregion.

Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Plastizitätsstudien zeigen jedoch nicht eine Verkleinerung, sondern eine Ausdehnung kutaner rezeptiver Felder nach Vergrößerung der kortikalen Fingerrepräsentationen infolge einer taktilen Diskriminierungsaufgabe [50, 99]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Zweipunktdiskriminierung im Bereich der manipulierten Finger nach einer Koaktivierungsaufgabe verbessert ist [51], während die Erkennung, welcher Finger berührt wurde, erschwert ist [115]. Diese Änderungen auf perzeptiver Ebene waren auf die manipulierten Finger beschränkt [51, 115]. Godde et al. weisen in diesem Zusammenhang auf die potenzielle Rolle der Eingangsstatistik bei der Induktion kortikal plastischer Veränderungen hin, ohne dass kognitive Faktoren wie Aufmerksamkeit oder Verstärkung vorliegen.

3.1.2 Mechanismen kortikaler Plastizität

Plastizität primär kortikaler Repräsentationen unterliegt synaptischen Plastizitätseffekten [15]. Reorganisationsmechanismen die für kurzfristige Plastizität postuliert werden, sind funktioneller Natur und beruhen auf der Kovarianztheorie. Diese von Hebb 1949 postulierte Lehre besagt, dass synchrone Reize zu einer Integration (synaptische Verstärkung) und asynchrone Reize zu einer Segregation (synaptische Schwächung) führen. Die zeitliche Korrelation neuronaler Aktivität führt somit zu einer funktionellen Verknüpfung dieser Neuronengruppen durch synaptische Stärkung und Demaskierung

horizontalen Konnektionen [48]: "Neurons that fire together wire together". Fregnac et al. konnten in einem In-vivo-Experiment zeigen, dass Kovarianz im visuellen System ausreichend ist, um synaptische Plastizität zu erzeugen [40]. Auf der Basis dieses Modells erklärt man sich die Aufrechterhaltung der Somatotopie im primär somatosensorischen Kortex wie folgt: Hautareale, die benachbart sind und somit weitgehend synchron aktiviert werden, oder solche mit starker funktioneller Korrelation besitzen auf Grund ihrer zeitgleichen Aktivierung benachbarte kortikale Repräsentationen [76, 78]. Umgekehrt kann es auf diese Weise auch zur topografischen Reorganisationen kommen bei der eine klare Somatotopie der Finger nicht mehr nachweisbar ist: So führt die (passive) synchrone Koaktivierung zweier benachbarter Finger durch Vernähung (Syndaktylie) beim Affen nach Monaten zur Verschmelzung der entsprechenden kortikalen Fingerfelder im primär somatosensiblen Kortex (SI) [2]. Bei erblindeten Personen, die mit Hilfe dreier Finger einer Hand Braille lesen, finden sich gemäß der simultanen Aktivierung dieser Finger verschmolzene kortikale Fingerrepräsentationen. Entsprechend dem vermehrten Gebrauch dieser Finger ist zudem das Handareal im Vergleich zu Kontrollpersonen vergrößert [115]. Die Nachbarschaftsverhältnisse und die Größe kortikaler Felder im primär somatosensiblen Kortex unterliegen somit dynamischen Prozessen, angepasst an die jeweilige Beanspruchung.

Die aktuelle Theorie zur Entstehung von kortikaler Plastizität begründet sich weiterhin auf der Hebb'schen Lehre. Man geht jedoch davon aus, dass eine Kovarianz nur dann zu einer synaptischen Verstärkung führt, wenn ein bestimmter Schwellenwert der prä- oder postsynaptischen Aktivität überschritten wird. Bei Unterschreitung kommt es zur Unterdrückung postsynaptischer Aktivität. Man nimmt an, dass diese Schwellenwerte nicht fix sind. Es wird postuliert, dass sie sich

A) in Abhängigkeit von externen unspezifischen Modulatoren (gating-Faktoren) oder

B) durch Fluktuation in Anpassung an den mittleren Grad postsynaptischer Aktivität (Bienenstock-Cooper-Munro-Modell, BCM) ändern [23, 76].

Somit kann man sich auch die Habituation z. B. auf einen irrelevanten akustischen Stimulus erklären, der effizient ist ein Aktionspotential auszulösen, jedoch nach mehrfacher Präsentation zu einer sinkenden Antwort im zugehörigen Neuron führt [22]. Kandidaten für „gating-Faktoren“ sind Neuromodulatoren wie Acetylcholin und Noradrenalin, die aus subkortikalen Arealen stammen, die unter dem Einfluss des limbischen System stehen und somit die Verhaltensrelevanz eines Stimulus vermitteln können [23]. Neben dem Ausmaß prä- und postsynaptischer Aktivität spielt auch das Interstimulusintervall prä- und postsynaptischer Erregung eine Rolle. Baranyi et al. führten am Beispiel des Motorkortex vor, dass die Potenzierung des postsynaptischen Potentials mit der Dauer des Interstimulusintervalls abnimmt. Während ein Interstimulusintervall zwischen 0 und 50 ms zu einer signifikanten Potenzierung führt (68 %) war dies bei einem Interstimulusintervall von 150 - 200 ms nur noch bei 22 % der Fall [6]. Die von Cruikshank und Weinberger erhobene Daten deuten darauf hin, dass ein Interstimulusintervall von mehr als 150 ms Dauer das Auftreten von Plastizität mindert [24]. Andererseits zeigt ein Experiment mit Katzenbabys, dass auch dann normales binokulares Sehen auftritt, wenn die Augen alternierend nur geöffnet werden können, wobei das von Altman et al. gewählte Intervall bei 400 ms lag [5]. Möglicherweise spielen für die Entwicklung des normalen binokularen Sehens andere Mechanismen als die Kovarianz prä- und postsynaptischer Aktivierung eine Rolle.

Neben der Synchronizität neuronaler Aktivität spielen jedoch auch inhibitorische, GABAerge Neurone eine Rolle bei kortikalen Reorganisationsvorgängen [4]. GABAerge Neurone machen gewöhnlich 25 % aller kortikalen Neurone aus und 20 % aller Synapsen. Nach Deafferentierung kommt es zu einer Down-Regulation GABAerger Neurone, während chronische Stimulation eine Up-Regulation bewirkt [57]. Inhibitorische Plastizität soll insbesondere bei kortikalen Reorganisationsprozessen zum Tragen kommen [15, 32]. So soll die Reorganisation nach Deafferentierung eines bestimmten Kortexareals durch Demaskierung existierender horizontaler Verbindungen hervorgerufen werden, die vorher

unter inhibitorischen Einfluss standen [15, 23].

Die Effektivität synaptischer Kopplung ist wie oben angeführt ein aktivitätsabhängiger Prozess, aus der eine langdauernde Modifizierung der Stärke exzitatorischer horizontaler synaptischer Verbindungen resultiert [58]. Formen dieser synaptischen Plastizität sind „long-term potentiation“ (LTP) und „long-term depression“ (LTD) exzitatorischer postsynaptischer Potentiale [15].

Andere nicht Hebb'sche Mechanismen kortikaler Plastizität sind Modelle kompetitiver Synapsen im Sinne einer postsynaptischen Normalisierung. Hierbei bleibt der Betrag der Zellaktivierung konstant: Während einige Synapsen geschwächt werden, verstärken sich die Übrigen um diesen Anteil [15].

3.1.3 Ort der somatosensiblen Plastizität

Plastizität im somatosensiblen System kann prinzipiell auf allen Ebenen (Rückenmark, Thalamus, thalamokortikale Projektion und im primär sensiblen Kortex selbst) stattfinden [10, 47]. Florence und Kaas konnten zeigen, dass die ausgedehnten kortikalen Reorganisationen nach Gliedmaßenamputation infolge subkortikaler Plastizitätseffekte entstehen [37]. Der zu Grunde liegende Mechanismus dieser Plastizitätseffekte ist ein axonales sprouting auf Rückenmarksebene. Da es nach Durchlauf der verschiedenen Relaisstationen bis zum primär somatosensiblen Kortex zu einer Vergrößerung der topografischen Repräsentationen kommt, können diese subkortikalen Veränderungen den dramatischen kortikalen Plastizitätseffekt erklären. Garraghty & Kaas beschreiben Reorganisation auf Thalamusebene und kortikal nach peripherer Nervenläsion [47]. Weitere Studien demonstrieren das Auftreten von Reorganisationen im Bereich von Thalamus [128], Rückenmark oder Hintersträngen nach peripheren Läsionen [37].

Der Hauptort kortikaler Plastizität nach sensorischer Manipulation wird jedoch im Kortex vermutet [15]: Beispielsweise trainierte man Affen mit einer taktilen Aufgabe, bei der

benachbarte Finger synchron gereizt wurden. Es bildeten sich nach diesem Training Multifingerrepräsentationen in SI aus, die jedoch nicht auf Thalamusebene zu finden waren [122]. Ebenso ließen sich die nach bilateralen fokalen Läsionen im Auge gefundenen Veränderungen auf kortikaler Ebene nicht im korrespondierenden Corpus geniculatum laterale nachweisen [49]. Entfernt man alle bis auf zwei Schnurrhaare bei der Ratte, bilden diese gemäß ihrer erhöhten Synchronizität Doppelrepräsentationen aus [26]. Diese Reorganisation lässt sich jedoch nur in den nicht granulären Schichten im Kortex nachweisen. Würden diese plastischen Veränderungen subkortikalen Ursprungs sein, so müssten die granulären Schichten, die primärer Projektionsort der thalamokortikalen Fasern sind, noch eher als die infra- und supragranulären Laminae plastische Veränderungen entwickeln [26]. Die plastischen Veränderungen im Motorkortex des Menschen nach einer assoziativen Stimulation ließen sich nur kortikal, jedoch nicht im Hirnstamm oder auf spinaler Ebene nachweisen [114]. Fasst man alle Ergebnisse zusammen, so ist zu konstatieren, dass die Frage nach dem Ursprung kortikaler Veränderungen noch nicht abschließend geklärt ist.

3.2 Somatosensorik und funktionelle Anatomie

3.2.1 Afferente Verbindungen

Die vier Hauptempfindungsmodalitäten werden über spezifische Rezeptoren [120] bzw. Rezeptoren mit einer bestimmten Präferenz für die jeweilige Sinnesmodalität, Berührung, Propriozeption, Schmerz und Temperatur in elektrische Signale umgesetzt [1]. In der Kutis unterscheidet man die oberflächlich gelegenen schnell adaptierenden Meissner Körperchen und die langsam adaptierenden Merkel Tastscheiben. Im Subkutangewebe liegen insbesondere Ruffini Körperchen (langsam adaptierend) und Golgi- und Pacini-Apparate, die schnell adaptieren und somit nur bei Beginn und zum Ende des Stimulus antworten.

Über den peripheren Nerv als distales Ende des ersten Neurons, das im Spinalganglion liegt, werden taktile Signale über die Hinterwurzel in das Rückenmark geleitet. Fasern der epikritischen Sensibilität, die Vibration und Berührungsreize leiten, steigen ohne Umschaltung auf ein zweites Neuron in den ipsilateralen Hintersträngen auf (Fasziculus cuneatus und gracilis). Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt in den Hinterstrangkernen Nucleus cuneatus und gracilis in der Medulla oblongata. Im Lemniscus medialis zieht das zweite Neuron von dort zum gegenseitigen Thalamus. Die Fasern der protopathischen Sensibilität, die neben Schmerz und Temperatur auch grobe Druck- und Tastempfindung leiten, werden nach Eintritt in das Rückenmark direkt auf das zweite Neuron umgeschaltet, kreuzen auf gleicher Rückenmarkshöhe zur Gegenseite (Commissura alba) und steigen im Vorderseitenstrang auf. Sowohl im Hinterstrangsystem als auch dem Tractus spinothalamicus existiert eine somatotope Anordnung. Im Gegensatz zu Fasern der epikritischen Sensibilität geben die Fasern der protopathischen Sensibilität zahlreiche Kollateralen an die Formatio reticularis und das Mesenzephalon ab, die somit nicht zum Kortex gelangen und in das Bewusstsein dringen.

Über spezifische Thalamuskern gelangen die sensiblen Afferenzen über die Capsula

interna in den primär sensiblen Kortex (SI) im anterioren parietalen Kortex. Der Nucleus ventralis-posterior-lateralis ist das Projektionsgebiet der somatosensiblen Afferenzen. Auch hier liegt eine präzise somatotope Körperrepräsentation vor.

Afferenzen aus den sensiblen Hirnnerven (V, VII, IX) projizieren in den Nucleus ventralis-posterior-medialis.

Bei Primaten wird ein ventro-posterior-inferiores Thalamuskerngebiet beschrieben, das direkte Verbindung zum sekundär somatosensiblen Kortex (SII) besitzen soll.

Die sensiblen Afferenzen durchlaufen drei Relaisstationen, bis sie im primär somatosensiblen Kortex landen.

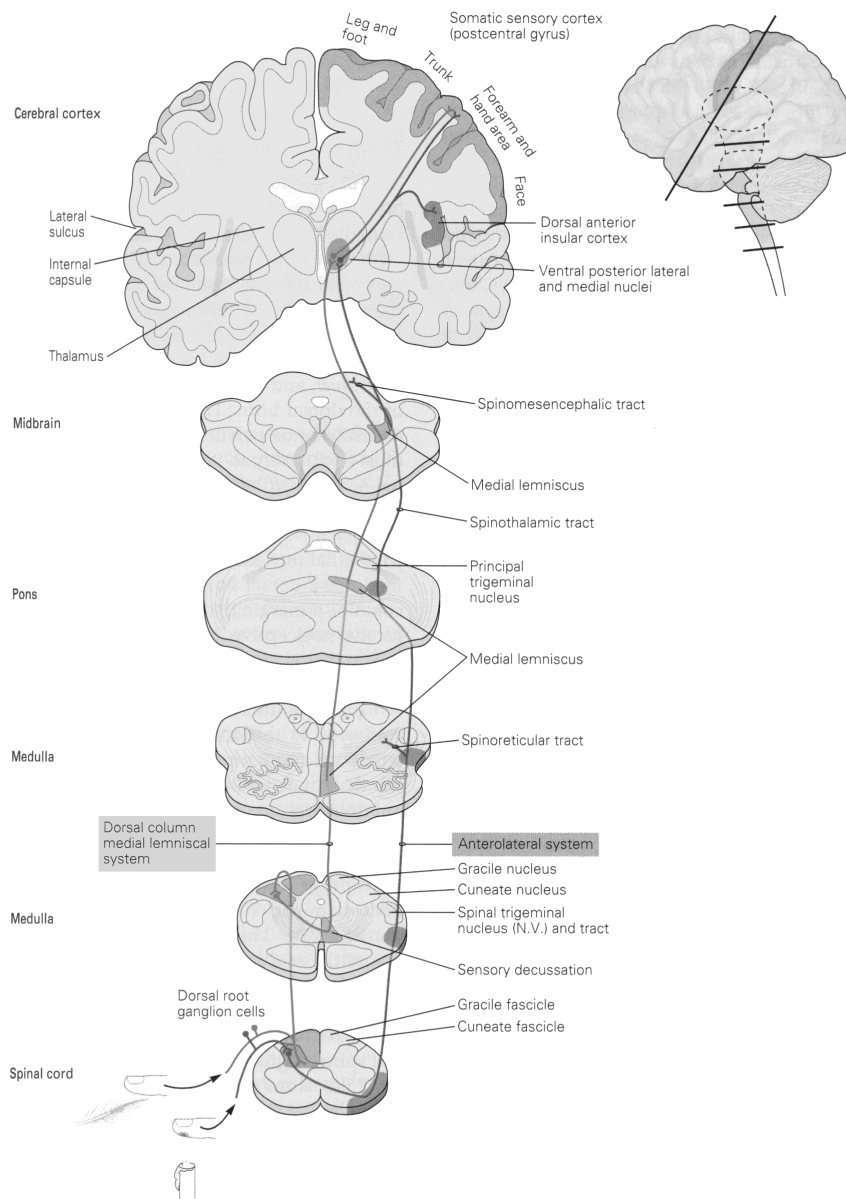


Abbildung 1: Darstellung der aufsteigenden Bahnen des somatosensiblen Systems für Tastwahrnehmung und Propriozeption über Hinterstrang und Lemniscus. Von unten nach oben: Die zentralen Fortsätze der Spinalganglienzelle steigen in den Hintersträngen ohne Umschaltung bis zur Medulla oblongata auf. Hier erfolgt die Umschaltung im Nucleus cuneatus und gracilis. Die Axonen von Neuronen dieser Kerne steigen im Lemniscus medialis auf und bilden Synapsen mit Neuronen des Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus. Die Neuronen dieses Kerns senden Axone zum somatosensorischen Kortex. (Nach Carpenter und Sutin, 1983, aus Kandel, Schwartz, Jessell [Hrsg.], Neurowissenschaften).

3.2.2 Der primär somatosensible Kortex

Der somatosensible Kortex umfasst den primär sensiblen Kortex (SI) mit seinen nach Vogt und Vogt [121] benannten Arealen 3a, 3b, 1 und 2, Anteile des parietalen Kortex (Area 5 und 7b) sowie den sekundär somatosensorischen Kortex (SII).

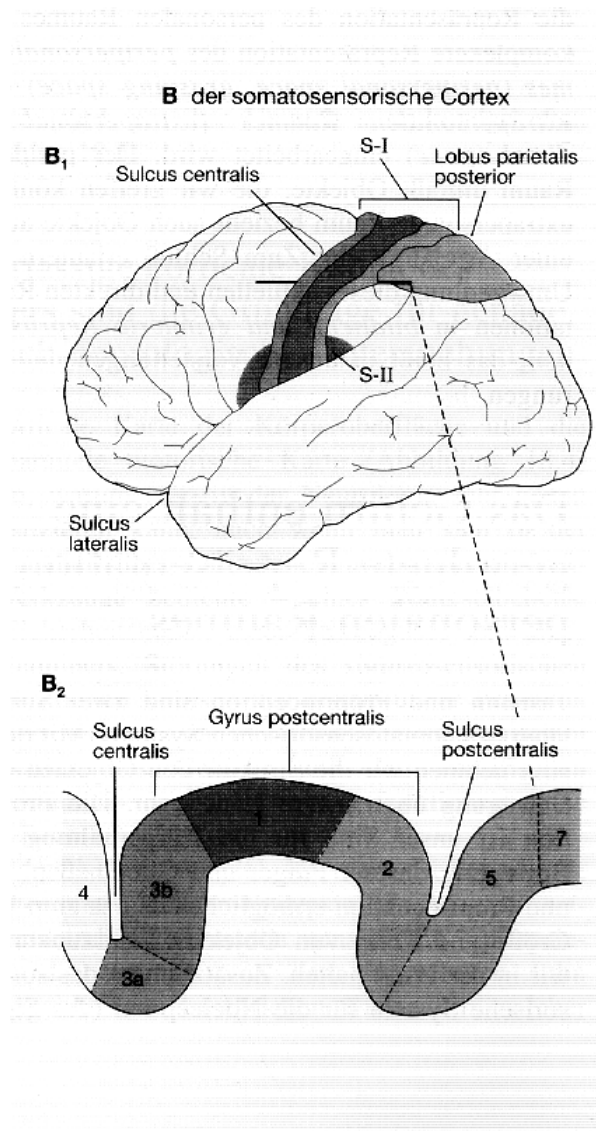


Abbildung 2: Oben: Darstellung der Lage des somatosensorischen Systems auf dem Neokortex.

SI = Primär somatosensibler Kortex, SII = Sekundär somatosensibler Kortex. Unten: Schnittdarstellung des Gyrus postcentralis und die darauf lokalisierten Brodmann-Areale. (Nach Kandel et al., 1991).

Die primär somatosensiblen Rindenzonen liegen hinter dem Sulcus centralis im anterioren parietalen Kortex. Area 3a und b liegen an der Hinterwand des Sulcus centralis und Area 1 und 2 in rostro-kaudaler Richtung auf der Oberfläche des Gyrus postcentralis.

In jedem Areal von SI liegt eine getrennte somatotopische Repräsentation der Körperoberfläche vor [64]. Somatotopie bedeutet, dass benachbarte Hautareale auch benachbarte kortikale Repräsentationen besitzen. Dabei fällt jedoch auf, dass die Proportionen nicht unbedingt denen der Körperoberfläche entsprechen, sondern Areale mit großer Rezeptordichte wie Hand, Finger und Mund überproportional große kortikale Repräsentationen haben (siehe Abb. 3).

A Sensory homunculus

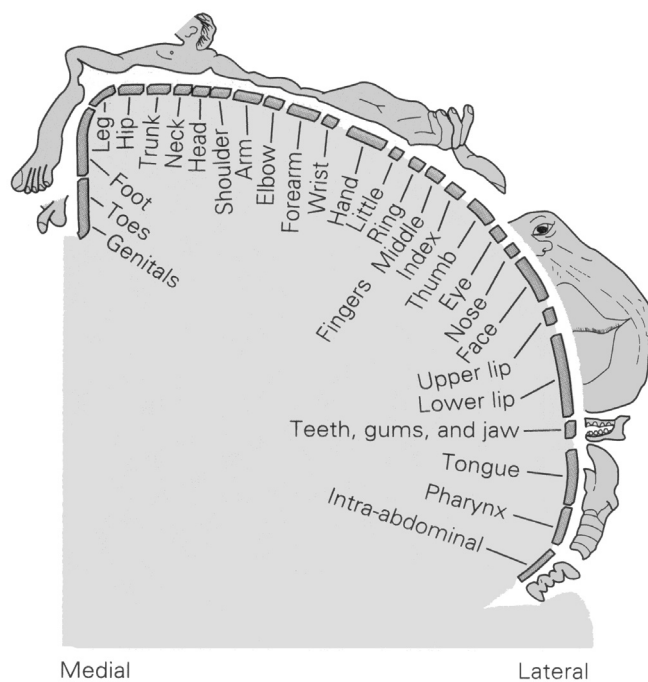


Abbildung 3: Die somatosensorische Projektion der Körperoberfläche ist auf der Großhirnrinde geordnet angelegt. Die hier dargestellte Karte zeigt die Area 1 im Gyrus postcentralis des parietalen Kortex. Jedes Feld innerhalb des somatosensorischen Kortex (Area 3a und 3b sowie 1 und 2) enthält eine vollständige Repräsentation des gesamten Körpers. (Nach Penfield und Rasmussen, 1950).

Es wurde gezeigt, dass in jedem dieser kortikalen Areale eine Submodalität überwiegt: Area 3a antwortet hauptsächlich auf tiefe Stimulation von Sehnen und Muskeln, Area 2 wird durch tiefliegende Druckrezeptoren und Area 3b und 1 durch kutane Mechanorezeptoren erregt. Zwischen den Arealen im primär somatosensiblen Kortex bestehen untereinander dichte Verbindungen. Die Hauptflussrichtung verläuft von anterior nach posterior, von 3a und b nach Area 1 und 2. Dabei stellt jeder Schritt entlang dieser Richtung eine höhere Verarbeitungsstufe dar. Diese hierarchisch-serielle Anordnung in SI wird untermauert durch die Tatsache, dass eine totale Entfernung von Area 3a und b zur fehlenden Antwort in der Area 1 führt [45], während Läsionen von Area 1 vorwiegend die Texturerkennung und Läsionen in Area 2 die Fingerkoordination [59] und Diskriminierung von Form und Größe eines Objektes beeinträchtigen [18]. Somit besteht ein Gradient der Beeinträchtigung von Area 3b zu den umliegenden Arealen.

Die Totalentfernung von SI führt zu schwerwiegender Beeinträchtigung der Form-, Textur- und Größenerkennung sowie zur gestörten Zweipunktdiskriminierung und Lagewahrnehmung [104]. Die primären, elementaren Modalitäten (Temperatur-, Vibrations-, Schmerz- und Berührungswahrnehmung) sind meistens nur wenig betroffen [1], was neben der seriell-hierarchischen Informationsverarbeitung im sensiblen Kortex auf eine parallele Verschaltung schließen lässt.

3.2.3 Der posteriore parietale Kortex (PPC)

Der posteriore parietale Kortex, zu dem beim Affen Area BA 5 und BA 7 zählen, wird als hierarchisch höhere Stufe in der Verarbeitung von somatosensiblen Informationen angesehen [27, 107]. Als menschlich homologe Areale werden von einigen Autoren Area 5, 7b und 40 (Gyrus supramarginalis) genannt. Die genauen anatomischen Grenzen des PPC beim Menschen sind jedoch nicht genau bekannt. Die Neurone in Area 5 reagieren auf passive und aktive Extremitätenbewegung [107] und komplexe taktile und

propriozeptive Stimuli [83], während das Ansprechen auf kutane Reize gering ist. Area 7 hat ausgedehnte inter- und intrahemisphärische Verbindungen. Dieses Rindenfeld spricht auf somatische und visuelle, wie auch propriozeptive Reize an und soll insbesondere beim manuellen Ergreifen aktiv sein [61, 66, 67].

Beim Menschen stellt der PPC zusammenfassend die Funktion einer assoziativen und integrativen Schaltstelle zwischen somatosensiblen und motorischen System und bei der Verarbeitung propriozeptiver und taktiler Informationen mit anderen Modalitäten dar. Auch höhere kognitive Funktionen wie die bewusste Prozessierung somatosensibler Reize wird diesem Gebiet zugesprochen [61]. Erwähnt werden soll an dieser Stelle auch das Auftreten eines Neglect für die linke Körperhälfte bei Läsionen des rechten parietalen Kortex [94].

3.2.4 Der sekundär somatosensible Kortex (SII)

Der sekundäre somatosensible Kortex liegt im parietalen Operculum, oberhalb der Sylvischen Fissur [53]. Auch in diesem Kortexareal liegt eine somatotope Körperrepräsentation vor, wobei die rezeptiven Felder größer sind als in SI [16]. Über 40 % der Neurone in SII haben bilaterale rezeptive Felder, was den assoziativen Charakter dieser Hirnregion unterstreicht [126]. Außer mit Area 5 hat SII mit allen somatosensiblen Arealen direkte Verbindung. Zudem besteht eine direkte thalamische Projektion aus dem ventro-posterior-inferioren Kerngebiet (VPI). Die genaue Lokalisation von SII bleibt jedoch in der Literatur strittig, ebenso wie die Funktion beim Menschen schwer fassbar ist. Beim Affen stört selbst die unilaterale Schädigung von SII das taktile Lernen und Behalten sowie die Vermittlung von manuellen Lerninhalten zur Gegenseite [43, 101].

Neben der SII-Region sind auch der retroinsuläre Kortex und die granuläre Inselregion in der hinteren Hälfte der Insel an der somatosensiblen Verarbeitung beteiligt [79, 80, 84].

Sie erhält den Hauptanteil ihrer Projektionen aus SII [42].

Die Funktion der letztgenannten Areale ist bis heute nicht genau bekannt. Die kombinierte Schädigung von Area 40 (Gyrus supramarginalis), SII und der Inselregion führt beim Menschen zur gestörten Objekterkennung [19].

3.2.5 Hierarchische Organisation im somatosensiblen Kortex

Sowohl Area SI und SII erhalten direkte Projektionen aus spezifischen Thalamuskernen. Diese duale Projektion lässt eine parallele Verarbeitung taktiler Stimuli vermuten. Dies scheint bei Lebewesen niedrigerer Entwicklungsstufen wie Katze und Hase erwiesen: Inaktivierung von SI führt bei diesen Tieren zu keiner veränderten Antwort in SII nach kutanen Stimuli [17, 46, 73, 129]. Pons et al. folgern dagegen aus ihren frühen Experimenten beim Affen eine seriell-hierarchische Verarbeitung, nachdem sie zeigen konnten, dass eine komplette Läsion des Handareals in SI zur fehlenden Erregbarkeit des Handareals in SII führt [96]. Umgekehrt führen Läsionen in SII jedoch zu keinem beeinträchtigten Antwortverhalten in SI. Die funktionelle Abhängigkeit der Area SII von SI ist somit nicht reziprok. Auf zellulärer Ebene findet man eine für hierarchisch organisierte Kortexareale typische Projektionsweise von der Pyramidenzellschicht III in SI zur Schicht IV und III im sekundären sensiblen Kortex [74]. Auch zahlreiche MEG-Studien beschreiben eine sequentielle Aktivierung von Area SI bei 20 - 50 ms und SII bei 100 - 130 ms [54, 108, 123]. Zusammenfassend folgern Pons et al. in einer späteren Veröffentlichung das Vorliegen einer seriellen und hierarchischen Organisation im somatosensiblen Kortex höherer Primaten [97]. Dies würde jedoch andererseits bedeuten, dass die bewusste somatosensible Wahrnehmung nach kompletter Läsion von SI erlischt, was beim Menschen in dieser extremen Form bisher nicht nachgewiesen werden konnte. Neuere Untersuchungen beim Affen von Zhang et al., bei denen ein intaktes Antwortverhalten im Handareal des sekundär somatosensorischen Kortex während

reversibler Inaktivierung von SI gezeigt wurde, sprechen jedoch eher für eine parallele Verschaltung der Rindenzellen [132].

Die Debatte um serielle versus parallele Verarbeitung im somatosensiblen Kortex kann trotz zahlreicher tierexperimenteller Daten, die zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zeigen, nicht geklärt werden, zumal die tierexperimentellen Ergebnisse nicht auf das menschliche Gehirn extrapoliert werden können.

3.3 Sensorisch evozierte Potentiale (SEP) und sensorisch evozierte Felder (SEF)

Sensorisch evozierte Potentiale und sensorisch evozierte Felder geben Information über räumliche und zeitliche Aspekte bei der Signalverarbeitung im sensiblen Trakt und Kortex. SEP und SEF werden bei Untersuchungen zur Physiologie und funktionellen Organisation des sensiblen Systems und klinisch zur Identifizierung abweichender Latenzen, Amplituden oder Signalmorphologien eingesetzt. Somatosensorisch evozierte Magnetfelder werden mit geeigneten Messsystemen bei identischer Stimulation erfasst [14]. Üblicherweise wird ein gemischter peripherer Nerv - meistens der Nervus medianus im Bereich des Handgelenks - elektrisch mittels Oberflächen Elektroden stimuliert [90, 116]. Es handelt sich um einen kurzen Rechteckimpuls von 100 - 200 μ s Dauer, der gewöhnlich mit einer Frequenz von 5 Hz appliziert wird. Dabei werden Reizintensitäten über der motorischen Schwelle appliziert, die zu einer deutlichen motorischen Antwort der entsprechenden Muskeln führen [90]. Da einzelne evozierte Potentiale zu klein sind, um eine messbare Gehirnaktivität hervorzurufen, sind hohe Mittelungszahlen notwendig (1000 Reize im Mittel). Die elektrische Stimulation ruft im Vergleich zu einer taktilen eine deutlich besser reproduzierbare kortikale Antwort hervor. Sie hat jedoch den Nachteil, dass es sich hierbei um eine unnatürliche Stimulation handelt, da unterschiedliche Nervenfaserbündel mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten gleichzeitig erregt

werden, die sowohl von oberflächlichen als auch von tiefen Rezeptoren stammen und der periphere Rezeptor übersprungen wird. Zudem ist sie für den Probanden unangenehm. Aus diesem Grund wurde die taktile Stimulation mittels Druckluftmanschetten (Airpuffs) eingeführt.

Hierbei wird mittels pneumatischer Clips (siehe Anhang, Abb.1) eine selektive Aktivierung schnell adaptierender kutaner Mechanorezeptoren erzielt [44].

Im Rahmen dieser Arbeit werden beide Stimulationsformen verwendet. In Studie 1 werden SEF mittels einer kontralateralen pneumatischen Stimulation erzeugt. In Studie 2 werden SEF durch kontralaterale, elektrische Nervus medianus- und Nervus ulnaris-Stimulation im Bereich des Handgelenks hervorgerufen.

Die kortikalen Antwortpotentiale nach elektrischer und Airpuff-Stimulation gleichen sich bezüglich ihrer Wellenform. Hinsichtlich der Latenzen und Amplitude gibt es jedoch einige Unterschiede, auf die ich im weiteren genauer eingehen werde.

Auch wenn man davon ausgeht, dass nach elektrischer Stimulation sowohl Area 1, 2, 3a und 3b aktiviert werden, reflektieren die kortikalen SEF jedoch in erster Linie die Aktivierung der Area 3b, da hier die Pyramidenzellen tangential ausgerichtet sind und nur diese Komponente mit der MEG erfasst wird. So lässt sich die identische Lokalisierung der SEF nach elektrischer Nervus medianus- und pneumatischer Fingerstimulation in SI erklären [39]. Nach elektrischer Stimulation erhält man ein erstes kortikales Antwortpotential mit einem negativen Ausschlag nach 21 - 22 ms (N20m), gefolgt von der positiven P35- und der P60-Komponente. Die korrespondierenden mittleren Latenzen nach Airpuff-Stimulation werden auch nach Berücksichtigung der weiter distalen Erregung zu einem späteren Zeitpunkt gemessen: Mit einem Maximum nach 28 ms, 43 - 46 ms und 66 - 71 ms [39].

Spätere Komponenten in SII werden 100 - 140 ms nach kontra- und ipsilateraler Stimulation registriert [54]. Diese späten Potentiale außerhalb vom primärsensiblen Kortex

unterscheiden sich nicht signifikant nach Airpuff- oder elektrischer Stimulation. Sie weisen ein hohes Maß an Variabilität bezüglich ihrer Latenzen und Amplituden auf [39]. Ein spätes Antwortpotential im postparietalen Kortex (PPC) lässt sich bei elektrischer Reizung nach 99 - 101 ms und bei Airpuff-Stimulation nach 106 - 111 ms messen.

4 Material und Methoden

Es wurden zwei Studien durchgeführt. Studie 1 untersuchte die Änderung kortikaler Repräsentationen im primär somatosensiblen Kortex nach einer mittelfristigen Koaktivierungsphase. In Studie 2 sollten eventuelle Reorganisationen nach einer kurzfristigen Plastizitätsinduktion erfasst werden. In beiden Studien wurden die kortikalen Repräsentationen auf das Vorliegen einer somatotopen Anordnung überprüft.

4.1 Magnetoenzephalografie (MEG)

Es wurden sensibel evozierte Felder vor und nach taktiler Koaktivierung untersucht. Zur Darstellung der neuronalen Prozesse, die infolge einer assoziativen Paarung taktiler Stimuli auftreten wurde das magnetoenzephalografische System (MEG) im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena verwendet.

4.1.1 Physikalische Grundlagen und Messtechnik

Mit Hilfe der MEG werden magnetische Felder gemessen. Viele Organe des menschlichen Körpers produzieren Magnetfelder. Im Wesentlichen entstehen diese Felder auf drei Weisen:

durch Kontamination mit inkorporierten, magnetischen Partikeln (z. B. Eisenspäne in den Haaren, Asbest) [41].

durch die „magnetische Suszeptibilität“ von Geweben. Die magnetische Suszeptibilität ist ein Wert für die Stärke einer magnetischen Antwort eines Materials, das sich in einem Magnetfeld befindet [35].

durch Magnetfeldinduktion mittels bioelektrischer Ströme in leitenden Geweben bzw. an erregenden Membranen, wie z. B. das Reizleitungssystem des Herzens, am

Skelettmuskel oder Gehirn [105].

Der Effekt der Gewebeszeptibilität ist vernachlässigbar klein. Die Kontamination hingegen darf für neurophysiologische Untersuchungen nicht außer Acht gelassen werden, da sie eine gelegentlich vorkommende Artefakt-Ursache darstellt.

Die uns interessierenden magnetischen Felder im Gehirn, die durch Ströme, die auf elektrochemische Weise an Nervenzellmembranen erzeugt werden, liegen im Femtoteslabereich (10^{-15}), was etwa einem Hundertmillionstel des Erdmagnetfeldes entspricht. Daher sind extrem rauscharme, supraleitende Detektoren erforderlich (SQUIDs: Superconducting Quantum Interference Devices) um die biomagnetischen Felder verlustfrei zu erfassen. Eine spezielle Anordnung der Spulen (Gradiometer) und eine magnetische Abschirmkammer trägt zur Unterdrückung externer Störquellen bei. Weitere Maßnahmen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses sind hohe Mittelungszahlen, Filterung und Singular value decomposition (SVD).

4.1.2 Neurophysiologische Grundlagen der MEG

Extrakranielle magnetische Felder können prinzipiell durch elektrische Ströme der Aktionspotentiale oder der postsynaptischer Potentiale entstehen. Man geht davon aus, dass nicht die Aktionspotentiale, sondern gradierte Potentiale postsynaptischer Potentialänderungen (Depolarisation oder Hyperpolarisation), die durch den Ionenfluss an den Synapsen entstehen, die magnetischen Felder erzeugen [92]. Diese haben eine längere Dauer von 10 - 100 ms im Vergleich zu den sehr kurzen Aktionspotentialen von ca. 1 ms Dauer. Somit ist die Synchronizität der postsynaptischen Potentialänderungen wesentlich höher als die der Aktionspotentiale. Da bis zu 50000 Neurone gleichzeitig aktiv sein müssen, um ein magnetisches Feld von 100 fT zu erzeugen, tragen die Aktionspotentiale nicht wesentlich zur Entstehung magnetischer Felder bei. Des Weiteren

sind Aktionspotentiale magnetische Quadrupole¹, deren Amplitude mit dem Abstand der Quelle zum Sensor rascher ($1/r^3$) abnimmt, als ein einzelner Stromdipol ($1/r^2$).

Infolge einer sensiblen Stimulation, z. B. durch Berührung der Haut, aktivieren die afferenten Impulse Pyramidenzellen im primär sensiblen Kortex. Entlang der apikalen Dendriten fließen Ströme, die parallel zueinander angeordnet sind und senkrecht zur Kortexoberfläche stehen. Jeder einzelne Strom erzeugt an der Oberfläche ein magnetisches Feld. Infolge einer positiven Überlagerung werden diese zu einem Magnetfeld summiert, dessen Größenordnung im Femtotesla-Bereich liegt (10^{-15}) (siehe Abb. 4). Die elektrischen Ströme der Sternzellen löschen sich aufgrund der symmetrischen Anordnung des Dendritenbaumes gegenseitig aus, und tragen so zu den quellenentfernten, extern messbaren himnmagnetischen Feldern nicht bei [70].

Durch den intrazellulären axialen Fluss im Dendriten kommt es zur Verschiebung positiver Ionen nach extrazellulär. Diese erzeugen einen extrazellulären Stromfluss, der als Volumenstrom bezeichnet wird. Der größte Teil der Volumenströme löscht sich aufgrund der Symmetrie gegenseitig aus [68]. In einem homogenen Medium ohne Grenzen tragen deshalb die Volumenströme nicht zum magnetischen Feld bei [95]. An Grenzflächen eines Mediums jedoch werden die Volumenströme aus ihrer parallelen Anordnung abgelenkt und verändern so das magnetische Feld [68]. Grenzflächeneffekte können mathematisch durch Sekundärstromquellen erklärt werden. Diese sind entlang der Grenzfläche in senkrechter Position angeordnet. Man geht davon aus, dass die Sekundärstromquellen plus der Primärstromquelle in einem unendlichen Medium das gleiche magnetische Feld erzeugen wie ein Dipol und seine Volumenströme in einem endlichen Medium. Nimmt man als Volumenleiter eine Kugel oder eine Halbkugel an, so erzeugen die an der Grenzfläche liegenden, radial ausgerichteten Sekundärstromquellen zwar komplexe, aber nur tangential magnetische Felder, die man nicht messen kann. Das bedeutet, dass das

¹ Das Aktionspotential ist durch einen Depolarisationsstrom in Ausbreitungsrichtung und einen entgegengesetzten Repolarisationsstrom gekennzeichnet, so dass man sich zwei Dipole vorstellen muss. Der eine ist in Richtung Soma, der andere vom Zellkörper weg gerichtet. Zusammen stellen sie einen Quadrupol dar.

resultierende magnetische Feld hauptsächlich die intrazellulären Ströme in den parallel zu Kopfoberfläche angeordneten Dendriten repräsentiert, für den simplen Fall, dass der zugrunde liegende Volumenleiter eine symmetrische Kugel ist. Nur wenn Sekundärstromquellen senkrechte magnetische Felder produzieren z. B. an Winkeln, tragen beide, Primär- und Sekundärströme, zu den gemessenen magnetischen Feldern bei. Dieses Wissen um den Beitrag von Volumenströmen an den extrakraniell messbaren magnetischen Feldern und deren Berücksichtigung durch Wahl eines an die Kopfform und Grenzflächen im Kopf angepassten Volumenleitermodells ist Voraussetzung für die, weiter unten erläuterte, mathematische Berechnung des zu Grunde liegenden Dipols für das gemessene Magnetfeld.

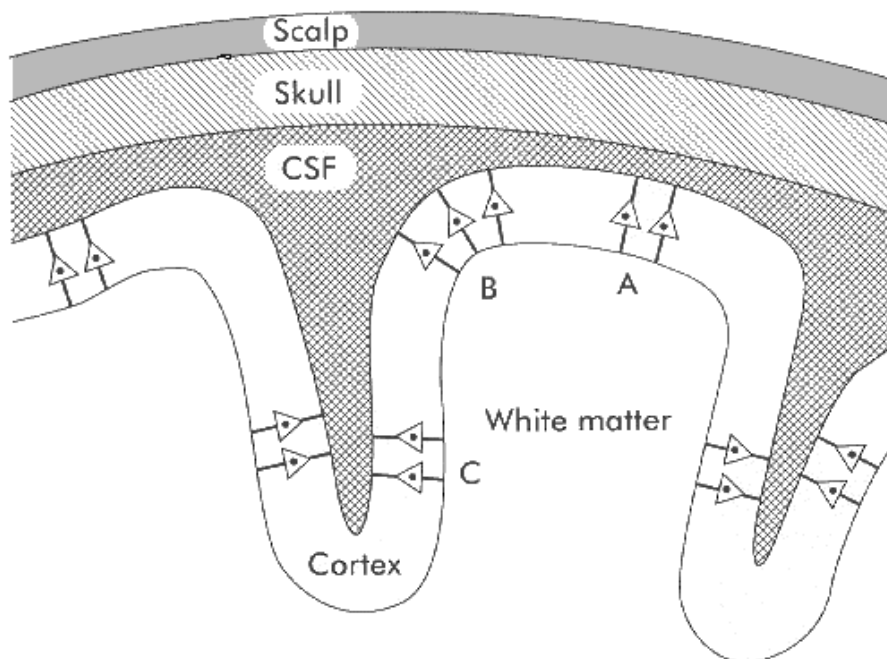


Abbildung 4: Das außerhalb des Kopfes messbare magnetische Feld repräsentiert intrazelluläre Ströme in den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen, die parallel zur Schädeloberfläche ausgerichtet sind. Scalp = Kopfschwarte, Skull = Kalotte, CSF = Liquor, Cortex = Kortex. (Nach Lewine JD and Orrison WW, 1995; Functional Brain Imaging).

4.1.3 Messung

Mit der MEG können nur tangentiale Dipole erfasst werden [14]. Magnetische Felder die von radialen, also senkrecht zur Schädeloberfläche liegenden Strömen erzeugt werden, heben sich durch die entgegengesetzten Felder der nachfolgenden Volumenströme auf [68] und werden durch die Antennen nicht erfasst). Die MEG zeichnet somit vorwiegend Aktivität aus den kortikalen Sulci auf z. B. Brodmans Area 3b (siehe Abb. 5)

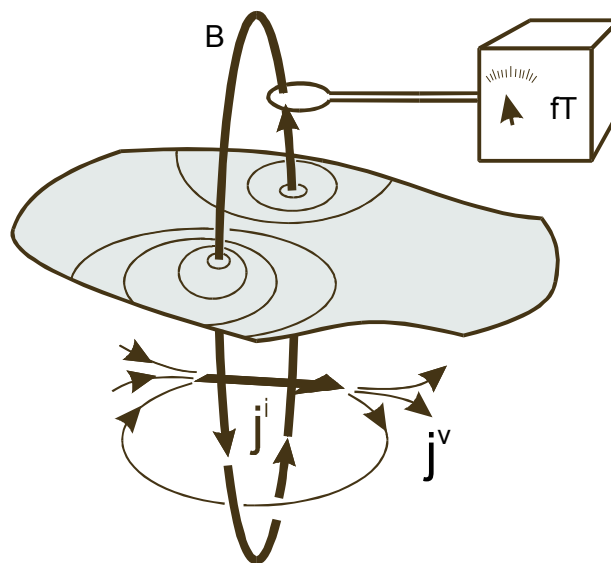


Abbildung 5: Messung des magnetischen Feldes (B) eines tangentialen Dipols (j) (Messprinzip)

Die MEG kann sowohl spontane als auch ereigniskorrelierte (event related) neuromagnetische Signale aufnehmen. Zur Analyse spontaner neuromagnetischer Signale gehören epileptische Aktivität und abnorme niederfrequente magnetische Aktivität (ALFMA). Für die vorliegenden Studien wurden ereigniskorrelierte magnetische Felder gemessen, die durch periphere taktile oder elektrische Stimulation erzeugt wurden.

Zunächst wird der Kryostat über der „region of interest“ platziert. Für diese Studien ist dies der sensomotorische Kortex, kontralateral zur stimulierten Hand, der anhand der N20m-

Antwort nach Medianusstimulation identifiziert wurde. Alle Messkanäle (31 für das benutzte Doppel-Deware-System der Friedrich-Schiller-Universität Jena) nehmen ein Signal auf, das eine der Elektroenzephalografie (EEG) sehr ähnliche Kurve erzeugt, bei der die Zeit in ms (x-Achse) gegen die Amplitude (y-Achse) aufgetragen ist (siehe Abb.6). Zu jedem Zeitpunkt des gemittelten Signals kann ein Iso-Konturfeld erstellt werden. Das uns interessierende Signal sollte dipolar sein. Ziel der nachfolgenden Signalanalyse ist es, die Quelle für das gemessene Feld zu rekonstruieren, für das es mathematisch beliebig viele Möglichkeiten gibt (inverses Problem). Für das extern gemessene magnetische Feld kann die Lokalisation, Orientierung und die Stärke des zugrunde liegenden Dipols determiniert werden unter der Voraussetzung, dass der Volumenleiter (Kugel, Halbkugel, Boundary Element Modell [BEM] etc.) vorgegeben wird. Auf diese Weise wird dann eine mathematische Lösung möglich. Um eine Aussage treffen zu können, wo im anatomischen Raum die rekonstruierte Quelle liegt, müssen die Messdaten, die im MEG-Koordinatensystem vorliegen, in das Kernspintomografische- (MRT-) Koordinatensystem transformiert werden. Dazu bedient man sich funktioneller Landmarken (Kopfspulen), die kreisförmig in der region of interest auf den Kopf geklebt werden. Die Position dieser funktionellen Landmarken wird in Relation zur Position des Kryostaten vor und nach jeder Messung erfasst und ist somit Bestandteil des MEG-Koordinatensystems. Wir haben also zunächst zwei Koordinatensysteme: das MRT-Koordinatensystem mit anatomischen Daten und anatomischen Landmarken (Cz, preaurikuläre Region und Nasion) und das MEG-Koordinatensystem mit den magnetischen Daten und den funktionellen Landmarken (Kopfspulen). Durch ein vermittelndes Koordinatensystem (Polhemus-Koordinatensystem), das die Kopfspulenposition und anatomische Landmarken beinhaltet, kann durch eine Punkt zu Punkt Zuordnung (point-set matching) das MEG-Koordinatensystem in das MRT-Koordinatensystem transformiert werden. Die funktionellen und anatomischen Landmarken werden mit einem Digitizer (Polhemus Isotrak) zu Beginn und am Ende eines jeden Messtages vermessen.

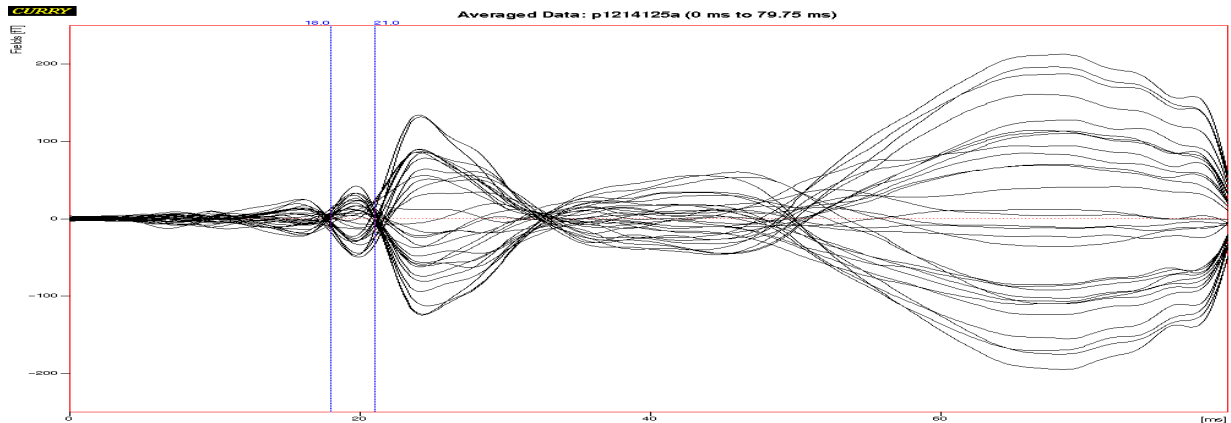


Abbildung 6: Darstellung eines Butterflyplots. Die senkrechten Marker begrenzen den Beginn und das Ende der N20m-Antwort, die zur Rekonstruktion verwendet wurde. Der erste Peak liegt bei ca. 20 ms. Das Maximum der zweiten Welle entspricht der P35. X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Feldstärke.

4.1.4 MRT

Jede Versuchsperson erhielt eine T1-gewichtete Schädel-MRT mit einer 3D-Flashsequenz, bestehend aus 256 Sagittalschichten von 1 mm Abstand in einer 256 x 256 Matrix, die den ganzen Schädel abdeckt. Wir verwendeten dazu das an der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena zur Verfügung stehende 1,5 T Gyroscan Gerät.

Die Schädel-MRT-Aufnahme wurde zum einen zur Visualisierung der Quellen verwendet. Des Weiteren diente es zur Erstellung des realistischen Volumenleitermodells (BEM).

4.1.5 Signalanalyse

Für die Quellenlokalisierung wird aus der gemessenen Magnetfeldverteilung durch eine Rückrechnung die Magnetfeldquelle bestimmt. Diese Lösung ist nicht eindeutig, da zu einer bestimmten Feldverteilung unendlich viele Quellenkonfigurationen möglich sind (inverses Problem). Für das extern gemessene magnetische Feld kann die Lokalisation,

Orientierung und die Stärke der zu Grunde liegenden Quelle determiniert werden unter der Voraussetzung, dass der Volumenleiter (Kugel, Halbkugel, BEM etc.) und die Quellenkonfiguration z. B. Dipol vorgegeben wird. Auf diese Weise wird eine mathematische Lösung möglich. Der Volumenleiter ist zur Berücksichtigung eventuell beitragender Volumenströme (siehe 4.1.2) notwendig. Von einer angenommenen, bekannten Quellenkonfiguration (Quellenmodell) hingegen kann die resultierende Feldverteilung unter der Berücksichtigung der Kopfgeometrie und der Gewebeleitfähigkeit, integriert in ein Volumenleitermodell, eindeutig berechnet werden (Vorwärtslösung). Das berechnete und gemessene Feld werden verglichen. Bei Nichtübereinstimmung werden die Quellenparameter iterativ korrigiert, bis die beste Übereinstimmung zwischen vorwärts berechneter und real gemessener Verteilung ermittelt ist. Das Maß für die Zuverlässigkeit und Übereinstimmung zwischen gemessener Verteilung und der berechneten ist die Residual Variance. Kleine Werte $< 15\%$ bedeuten eine relativ gute Übereinstimmung der Lösung mit der real gemessenen Feldverteilung.

4.1.5.1 Quellenmodelle

Die topografische Analyse magnetischer Hirnaktivität beruht auf einer Modellannahme, die man als „funktionale Lokalisation“ bezeichnen kann. Wenn also interne Generatoren auf der Basis externer Felder berechnet werden, sind dies lediglich Modelle der Hirnaktivität. Dabei werden zwei Vereinfachungen vorgenommen: 1. Es wird versucht räumlich ausgedehnte Aktivität im Gehirn mittels eines oder einiger Dipole nachzubilden. 2. Man greift auf die einfachste mögliche Erklärung eines gemessenen Feldes zurück. Dadurch werden gleichzeitige komplementäre Komponenten und Felder jedoch nicht berücksichtigt. Wieviele Dipole einer Berechnung zugrunde gelegt werden, ist eine physiologische, und keine messtechnische Frage. Dipolmodelle sind das Ein-Dipol-Modell, Mehr-Dipol-Modell, Moving-Dipol-, Rotating-Dipol-, Fixed-Dipol- und Multi-Dipol-Modell sowie die Stromdichteverteilung.

Equivalent Current Dipole Model (ECD)

Geht man davon aus, dass zum Berechnungszeitpunkt nur eine fokale Quelle aktiv ist, lässt sich die biomagnetische Feldquelle im einfachsten Fall durch einen Äquivalent-Strom-Dipol (Single Equivalent Current Dipole Model) beschreiben. Die Summe der intrazellulären Ströme wird dann von einem Dipol repräsentiert, der die Primärquelle darstellt.

Stromdichteverteilung (current density)

Verteilte Quellen können durch eine theoretisch beliebig große Anzahl gleichzeitig aktiver Stromdipole (Stromdichteverteilung) beschrieben werden. Die Stromdichteverteilung (current density) wird als Dipolmoment per Volumen definiert und in $\mu\text{Amm}/\text{mm}^3$ angegeben. Sie setzt sich aus einer großen Anzahl von elementaren Dipolen zusammen, die jeder für sich genommen die Stromdichte in einem bestimmten Volumen (region of interest) repräsentiert. Der maximale aller berechneten Stromdichtewerte wurde in diesen Studien mit „qcdr“ bezeichnet. Das Integral über die Stromdichtewerte aus der region of interest wurde für die vorliegenden Arbeiten mit „Qcdr“ gekennzeichnet.

4.1.5.2 Volumenleiter-Modell

Durch geeignete Wahl des Volumenleitermodells kann man das magnetische Feld berechnen, das eine gegebene Quelle erzeugt (Vorwärtslösung). Würde das menschliche Gehirn ein Kompartiment mit homogener Leitfähigkeit und unendlicher Größe sein, so würden sich die extrazellulären Volumenströme selbst auslöschen und keinen Beitrag zu dem magnetischen Feld leisten. Da dies jedoch real nicht der Fall ist, kommt es an den Grenzen von Kompartimenten mit unterschiedlicher Leitfähigkeit (z. B. Gehirn/Liquor oder Liquor/Schädelkalotte) zur Beeinträchtigung der Volumenströme, die jetzt nicht mehr symmetrisch angeordnet sind und sich somit selbst auslöschen, sondern das tangentiale

Feld der Primärquelle verfälschen [68]. Das Prinzip des Volumenleiters ist es, den Beitrag/Messfehler, der durch die z. T. miterfassten Volumenströme (sekundäre Ströme) entsteht zu quantifizieren/minimieren. Dazu muss die Grenze des Volumenleiters optimal an die anatomischen Vorgaben angepasst sein.

Prinzipiell gibt es Volumenleitermodelle, die realistische Annäherungen an die Kopfform sind und analytische Modelle mit einfacher Geometrie (Kugel, Ellipsoid). Für die Analyse ausschließlich magnetischer Daten hat sich für bestimmte Kopfregionen mit guter Passform das Kugelmodell bewährt [72], da es schnell erstellt werden kann und Berechnungen mit einem Kugelmodell ohne großen Zeitaufwand ablaufen. Nachteilig ist die Nichtberücksichtigung der realen anatomischen Verhältnisse und die Subjektivität des Auswertens beim Einpassen der Kugelsphären in die anatomisch determinierten Kopfkompimente.

Realistische Kopfmodelle, wie z. B. das Boundary Element Method Model (BEM) werden auf der Grundlage individueller MRT-Datensätze berechnet. Sie fordern einen hohen Anspruch an die Rechentechnik und bedeuten einen um den Faktor 100 längeren Rechenaufwand, der sich jedoch durch eine verbesserte Lokalisiergenauigkeit rechtfertigen lässt. Der absolute Fehler bei der Berechnung eines ECD mit dem Kugelmodell liegt in einem Modellversuch zwischen 3,7 bis 7,9 mm gegenüber einem Fehler von 1,9 mm bei Verwendung des BEM [75].

Das BEM trennt Kompartimente unterschiedlicher Leitfähigkeit durch eine bzw. mehrere geschlossene Oberflächen aus triangulären Netzen (Ein- bzw. Mehrschalenmodell). Je mehr Knotenpunkte vorliegen, desto besser ist die Auflösung, die im Millimeterbereich liegt. BEM-Modelle sind zwar den anatomischen Strukturen angepasst und besitzen somit eine komplexe geometrische Struktur, aber sie betrachten ebenso wie die einfachen Kugelmodelle die Gewebeleitfähigkeit als homogen und isotrop.

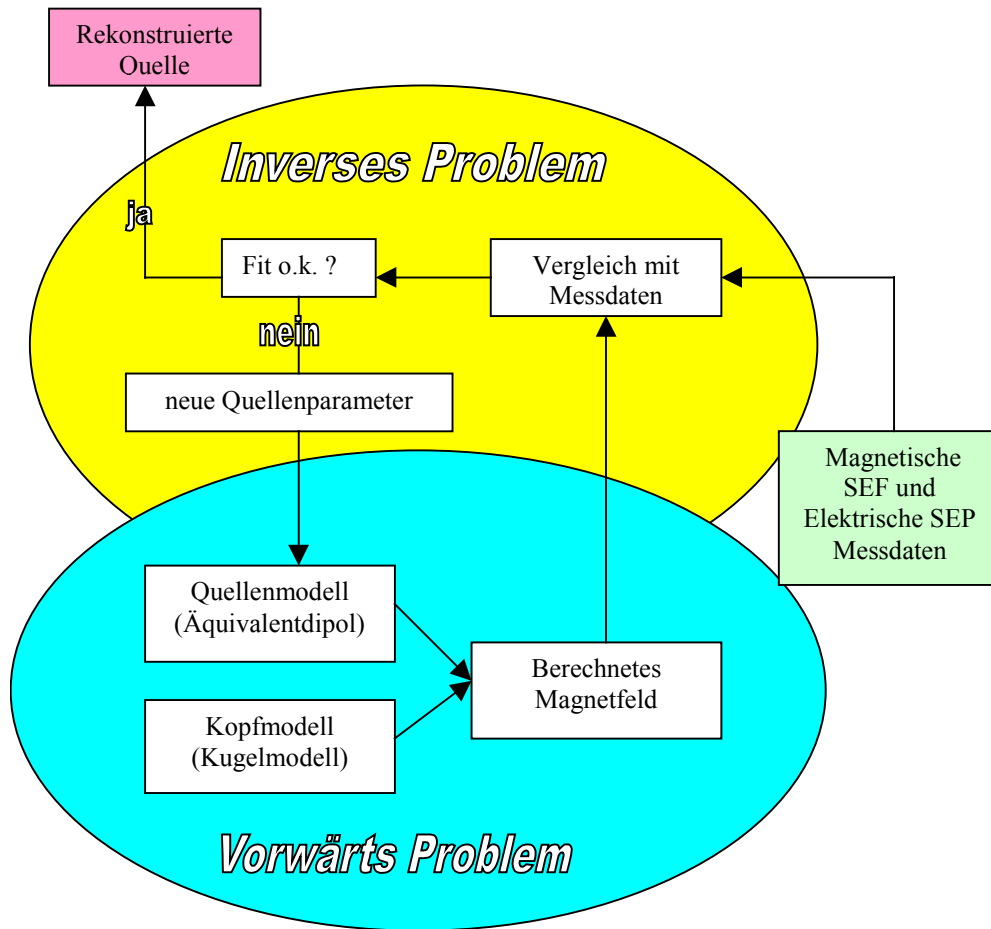


Abbildung 7: Darstellung des Lösungsweges des inversen Problems für die magnetische und elektrische Quellenanalyse.

4.2 Studienbeschreibungen

Im Zeitraum von 11/96 bis 5/99 wurden zwei Studien zum Thema kortikaler Reorganisationen im primär somatosensiblen Kortex nach einer passiven sensiblen Koaktivierung im Biomagnetischen Zentrum der Neurologischen Klinik der FSU Jena durchgeführt. Diese unterschieden sich in erster Linie durch die Länge der Koaktivierungsphasen um einen Zeitfaktor eventueller kortikaler Reorganisationen zu erfassen. In Studie 1 wurde eine mittelfristige, d. h. mehrwöchige Induktionsphase durchgeführt, und in Studie 2 wurden kortikale Repräsentationen in SI nach einer kurzfristigen sensiblen Koaktivierung untersucht.

4.2.1 Studie 1: Kortikale Repräsentationen nach mittelfristiger Plastizitätsinduktion

4.2.1.1 Stichprobe

In die erste Studie wurden sieben weibliche, freiwillige studentische Versuchspersonen und eine wissenschaftlich arbeitende Probandin eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter betrug 27 ± 5 Jahre. Die Teilnahme wurde mit einem Stundenlohn von zwölf DM oder mit einer Bestätigung über abgeleistete Stunden als Testperson vergütet. Alle Probandinnen waren nach eigenen Angaben Rechtshänderinnen und frei von Medikamenten. Nach eigener Einschätzung waren alle Testpersonen gesund.

Alle Teilnehmer mussten entsprechend der Deklaration von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis vor Beginn der Experimente geben.

4.2.1.2 Paradigma

Zur detaillierten Analyse veränderter kortikaler Aktivitätsmuster nach assoziativer, taktiler Paarung wurden die hirmagnetischen Felder der Finger I - IV der nicht dominanten Hand und der dominanten Kontrollhand mittels der MEG untersucht.

Plastizitätsinduktion

Die Induktion synchronisierter sensomotorischer Aktivität in benachbarten Fingerrepräsentationen wurde durch Syndaktylie erzeugt. Für unsere Studie wurde den Probanden Zeige- und Mittelfinger der nicht dominanten Hand mit hautfreundlichem Pflaster verbunden, so dass die Funktion und Gelenkbeweglichkeit noch erhalten blieb. Es wurde darauf geachtet, dass die Fingerkopplung schmerzfrei und ohne Unterbindung des Blutflusses erfolgte. Die Syndaktylie erfolgte über einen Zeitraum von drei Wochen und blieb tagsüber und nachts bestehen. Nur ein kurzfristiger Pflasterwechsel nach dem Waschen war gestattet.

Messung

Die MEG-Messung erfolgte als Baseline-Untersuchung unmittelbar vor der Plastizitätsinduktion und unmittelbar nach der dreiwöchigen Plastizitätsinduktion sowie nach einem Abstand von sechs Wochen.

Zusätzlich wurde eine Probandin als Kontrollperson eingeschlossen. Hier erfolgten jeweils im Abstand von ca. drei Wochen die MEG Messungen während taktiler Stimulation der Fingerbeeren der linken, nicht dominanten und der rechten, dominanten Hand mittels pneumatischer Druckluftclip (Airpuff). Eine Plastizitätsinduktion wurde nicht durchgeführt.

Psychophysischer Test

Unmittelbar vor jeder MEG-Messung wurde ein psychophysischer Test zur Überprüfung der peripheren rezeptiven Felder durchgeführt. Wir führten einen standardisierten Lokalisationstest durch, um die räumliche, somatosensorische Wahrnehmung zu überprüfen [89]. Den Probanden wurden auf die Finger II - V beider Hände drei Punkte je Fingersegment mit einem wasserlöslichen Stift aufgemalt ($n = 36$). Hinter einer Sichtblende wurde jeder Punkt auf der Hand mit einem Von Freyhair der Stärke 4,17 jeweils dreimal in pseudorandomisierter Reihenfolge berührt. Anhand einer Vorlage, auf der die Berührungspunkte durchnummeriert waren (Anhang, Abb. 2 und 3, musste der Proband den Berührungspunkt benennen. Der Lokalisationsfehler für jedes Trial konnte so als Differenz zwischen dem realen Berührungspunkt und dem subjektiv wahrgenommenen als Zahlenwert dokumentiert werden. Diese wurden für jede Hand und jeden Messtag getrennt aus den einzelnen Trials eines Durchlaufs aufsummiert. Zum Schluss wurde der Mittelwert der Lokalisationsfehler über alle Probanden gebildet.

4.2.1.3 Messung

Für die vorliegende Studie verwendeten wir einen Einzelkryostaten des Philips Doppel-Dewar-System im Biomagnetischen Zentrum der Universität Jena.

Das Magnetometer besitzt 31 Kanäle, die ein kreisförmiges Gebiet von ca. 14 cm Durchmesser abdecken.

Vor jeder Messung wurden den Probanden jeweils fünf funktionelle Landmarken (Spulensets) auf die Kopfoberfläche geklebt mit einer kreisförmigen Anordnung um die Zentralregion. Diese Positionen wurden zusammen mit vier anatomischen Landmarken (Preaurikuläre Punkte, Nasion und Cz) ausgemessen (Polhemus Isotrak II). Die Probanden wurden in bequemer Seitenlage gemessen, wobei speziell der Kopf mit einer Vakuummatratze stabil gelagert wurde. Die Probanden wurden instruiert Bewegungen zu vermeiden und die Augen zu schließen.

Gemessen wurden die Felder über dem primär sensiblen Kortex kontralateral zur stimulierten Hand. Die Position des Kryostaten relativ zum Kopf wurde durch eine Spulenlokalisierung vor und nach jeder Messung bestimmt. Anhand der Spulenlokalisationen wurden die MEG-Daten in das MRT-Koordinatensystem transformiert.

Während der eigentlichen Messung wurden Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger pseudorandomisiert gereizt. Dazu wurden die Fingerbeeren mittels Airpuff stimuliert. Zur taktilen Stimulation verwendeten wir einen vierkanaligen Reizgeber (BTi).

Auf die palmaren Fingerkuppen von Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger wurden pneumatische Manschetten angebracht. Dabei führt ein von außen in die Kammer eingebrachtes Schlauchsystem jedem einzelnen Fingerclip in Abständen Druckluft zu, so dass sich das auf der Fingerbeere sitzende Gummielement mit Luft füllte und ausdehnte. So entstand eine Druckwirkung auf den Finger. Die Stimulation erfolgte in randomisierter Reihenfolge mit einer Frequenz von 1 Hz und einer mittleren Reizdauer von 500 ms. Die Schlauchleitungszeit betrug 30 ms. Pro Finger wurden jeweils 512 Reize appliziert.

Anhand des Triggerprotokolls konnten später die magnetischen Felder der einzelnen Finger ermittelt werden.

Danach wurde in gleicher Weise die Kontrollhemisphäre (linke Hemisphäre, Stimulation der rechten Hand) untersucht. Um Artefakte durch horizontale und vertikale Augenbewegungen zu erfassen wurde eine Elektrookulografie (EOG) parallel aufgezeichnet. Dazu wurden den Probanden jeweils unter und oberhalb des Bulbus und im Bereich der Schläfen beidseits eine Elektrode aufgeklebt.

Jeder Proband erhielt eine MRT-Untersuchung zur Visualisierung der rekonstruierten Quellen und zur Erstellung des realistischen Volumenleitermodells.

4.2.1.4 Datenanalyse und Statistik

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Softwarepaket Curry 3 Version (Philips Medical Systems). Vor der eigentlichen Datenanalyse erfolgten Vorverarbeitungsschritte. Die Magnetfelder der Einzelfinger wurden anhand der Triggercodierung im Messfile getrennt. Die Augenartefakte wurden mit Hilfe des aufgezeichneten Elektrookulogramms (EOG) entfernt, sofern sie einen Grenzwert von -200 bis $+200 \mu\text{V}$ überschritten. Die gemittelten Files wurden abgespeichert, wieder zurück in Messfiles konvertiert, die den Ausgangspunkt für die nachfolgende Auswertung darstellten und in die Datenbank eingetragen. Die Datenbank wurde so erstellt, dass von jedem einzelnen Probanden die Messdaten jeweils eines Fingers für einen Messtag einen Datensatz darstellen. Zu diesem Datensatz gehört neben dem Messfile (gekennzeichnet durch die Abkürzung MEAS), der MRT-Datensatz (IMAG), ein File mit den morphologischen Daten, das erst im Rahmen der Koordinatentransformation entsteht (MLOC) und der Datensatz, in dem die Spulenlokalisationen enthalten sind (FLOC). Die Bandbreite der Messsignale wurde auf $0,3$ bis 100 Hz begrenzt. Eine weitere Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde durch Einsatz des Wiener-Filters auf die Rohdaten erzielt. Es wurde zu Beginn eine Nulllinienkorrektur (-20 - $40,5$ ms) des gemittelten Signals durchgeführt. Zur Unterdrückung externer Störung wurde die common mode rejection eingesetzt. Anhand der ungemittelten Rohdaten wurde vorab das Signal-Rausch-Verhältnis unter Verwendung einer Mittelungsstatistik abgeschätzt. Bei allen Auswertungen wurde eine Trennung des Signal- vom Rauschraum durch eine Singulärwertzerlegung (SVD) vorgenommen. Der Zeitraum entsprach dem Rekonstruktionszeitraum von $57,5$ - $100,5$ ms.

Für die Quellenlokalisation wurde ein äquivalenter Stromdipol oder eine Stromdichteverteilung berechnet. Der Berechnung des Stromdipols wurde ein Kugelvolumenleitermodell zugrundegelegt, das individuell für jeden Probanden angepasst wurde. Dazu wurde in der 3D-Überlagerungsdarstellung der aus dem isotropisierten MRT-Schichtbild segmentierte Kortex in eine Kugel mit einem Radius 60

mm eingepasst. Diese wurde solange verschoben und schrittweise im Durchmesser verändert, bis sie sich günstig an die Konvexität des Parietal- und Okzipitallappen anpasste. Die Berechnung der Stromdichteverteilung erfolgte unter Verwendung eines realistischen Volumenleiters (BEM), das ebenfalls individuell für jeden Probanden aus dem MRT erstellt wurde. Dazu wurde zunächst der Kortex segmentiert und die Kortexoberfläche geglättet und um 4 mm dilatiert. Dadurch entstand eine triangulierte Oberfläche mit ca. 1500 Knotenpunkten und einer Kantenlänge von 7 mm.

Die Quellen wurden zum Zeitpunkt der maximalen (Mean global field power, MGFP) berechnet. Wegen des häufig komplexen Signalverlaufs musste der Rekonstruktionszeitpunkt häufig manuell bestimmt werden. Nur Ergebnisse mit einer Varianz unter 5 % wurden akzeptiert.

Für die weitere Auswertung wurden die Ergebnisse zum Zeitpunkt der maximalen Feldstärke mit Hilfe des Excel Programms als Gruppenstudie ausgewertet.

1. Es wurden die euklidischen Distanzen bzw. die Differenzen der Z-Werte zwischen Daumen und Zeigefinger, Zeige- und Mittelfinger und Ring- und Mittelfinger für jeden einzelnen Messtag kalkuliert und über den Mittelwert der Abstände der drei Messtage normiert.

2. Die Intensität der Stromdipole (qdip) wurde für jeden Finger betrachtet. Dazu wurden die Stromstärken über den Medianwert der drei Messtage normiert. Für jeden Finger wurde der Mittelwert und die Standardabweichung über alle Probanden ermittelt.

3. Aus der Stromdichteverteilung (current density reconstruction, cdr) wurde der maximale Stromdichtewert ermittelt, der mit „qcdr“ bezeichnet wurde und das Integral über alle Stromdichten, mit „Qcdr“ benannt, berechnet. Auch Qcdr und qcdr wurden jeweils über den Medianwert der drei Messtage normiert.

4.2.2 Studie 2: Kortikale Reorganisationen nach kurzfristiger Plastizitätsinduktion

4.2.2.1 Stichprobe

Wir untersuchten im Zeitraum von 12/98 bis 5/99 acht gesunde, freiwillige Probanden. Zwei davon stammten aus dem Mitarbeiterkreis der Neurologischen Klinik Jena. Die restlichen sechs Versuchspersonen waren Medizinstudenten.

Es handelte sich um drei weibliche Probandinnen und fünf männliche Probanden. Das mittlere Lebensalter betrug 28,8 Jahre \pm 4,5 Jahre (Mittelwert \pm Stabw.). Alle Teilnehmer waren nach eigenen Angaben Rechtshänder ohne neurologische Vorerkrankungen und frei von Medikamenten. Es erfolgte keine Vergütung. Alle Versuchspersonen mussten entsprechend der Deklaration von Helsinki vor Durchführung der Experimente ihr schriftliches Einverständnis geben.

4.2.2.2 Paradigma

Es wurden zwei Experimente durchgeführt: Ein Experiment mit taktiler Koaktivierung (Experiment 1) und ein zweites ohne taktile Koaktivierung (Experiment 2) das als Kontrollversuch diente. Zwischen Experiment 1 und 2 lag mindestens ein Zeitabstand von einer Woche.

Experiment 1

Zur Erfassung kortikaler Aktivierungsmuster nach einer passiven taktilen Koaktivierung der Finger wurde die magnetografisch erfassten Repräsentationen des N. medianus und N. ulnaris herangezogen. Die sensorisch evozierten Felder (SEF) wurden während elektrischer Reizung des N. medianus und N. ulnaris der rechten Hand im Bereich des Handgelenks akquiriert. Zunächst wurde jeweils der N. medianus und im Anschluss daran der N. ulnaris gemappt. Gemessen wurde zu drei Zeitpunkten: Es wurde zunächst eine

Baseline-Untersuchung vorgenommen (1). Im Anschluss daran erfolgte die passive, periphere, taktile Koaktivierung von Daumen, Zeige-, Ring- und Kleinfinger mittels synchron applizierter Airpuff-Stimuli. Dann wurden erneut die Repräsentationen von N. medianus und ulnaris in SI gemappt (2) sowie nach weiteren vierzig Minuten Pause (3), in denen keine taktile Fingermanipulation erfolgte (siehe Abb. 8).

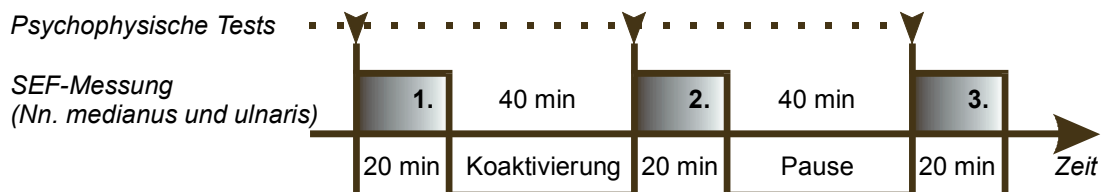


Abbildung 8: Darstellung des Paradigmas der Studie 2 als Zeitflussdiagramm.

Plastizitätsinduktion

Nach dem ersten N. medianus und ulnaris Mapping (Baseline Messung) erfolgte jeweils eine 40-minütige passive, synchrone Koaktivierung von vier Fingern der rechten Hand (Daumen, Zeige-, Ring- und Kleinfinger) mittels Airpuff (Bti Gerät). Jede Fingerbeere erhielt 600 Stimuli mit einem Interstimulusintervall von 4 s und einer Reizdauer von 300 ms. Es erfolgte in dieser Phase keine MEG-Messung. Während der Plastizitätsinduktion verblieb der Proband in unveränderter Position in der Messkammer.

Psychophysische Tests

Vor jeder Einzelmessung wurden drei verschiedene psychophysische Tests durchgeführt, um eventuelle Veränderungen der rezeptiven Seite nach einer taktilen Koaktivierung zu erfassen. Zunächst registrierten wir die sensible Reizschwelle für die Finger I - V mittels eines Von Freyhair Untersuchungssets. Diese definierten wir als Schwelle bei der 50 % der applizierten Reize vom Probanden nicht mehr wahrgenommen wurden.

Mit einem eben überschwelligen Reiz wurde danach ein Lokalisationstest durchgeführt. Dazu wurden dem Probanden auf die Fingerkuppen aller fünf Finger der rechten Hand jeweils drei Punkte gemalt (innen, mittig und außen). Hinter einer Sichtblende wurde das Testhaar senkrecht auf die Fingerkuppe getippt bis es sich bog. Der Proband musste anhand einer vorliegenden Schemazeichnung den Berührungspunkt lokalisieren. Insgesamt wurden für den Lokalisationstest 50 Reize in pseudorandomisierter Reihenfolge appliziert. Abweichungen des benannten Berührungspunktes vom reellen wurden mit Zahlenwerten belegt und diese als Fehlerrate aufsummiert. Eine Punktzahl von „1“ wurde berechnet, sofern der genannte und der reelle Punkt sich auf demselben Finger befanden, eine Punktzahl von „2“, sofern die Punkte auf benachbarten Fingern lagen und mit „3“, wenn der Berührungspunkt mehr als ein Finger entfernt lag oder gar nicht wahrgenommen wurde. Es wurde jeweils nur die stimulierte Hand untersucht.

In einem Zweipunktdiskriminierungstest wurden den Probanden mittels standardisierter Metallpins mit einem definierten Abstand von 0 - 10 mm zeitgleich zwei punktförmige Reize auf die Fingerkuppen I - V appliziert. Bei geschlossenen Augen wurde für jeden einzelnen Finger die Zweipunktschwelle - also die minimale Distanz zwischen den Metallstiften, die als zwei getrennte Reize wahrgenommen wurden - ermittelt und der Mittelwert über alle Finger gebildet.

Experiment 2

Dieses Experiment diente als Kontrollexperiment. Die sensibel evozierten Felder (SEF) nach Medianus- und Ulnarisstimulation wurden vor und nach einer 40-minütigen Pause gemessen. Der Proband blieb wie in Experiment 1 in unveränderter Position in der Messkammer. Eine Koaktivierung erfolgte nicht.

4.2.2.3 Messung

Wir verfahren wie unter Punkt 4.2.1.3 bereits beschrieben. Die Messung erfolgte jedoch während einer elektrischen Stimulation erst des N. medianus und dann des N. ulnaris zwei cm oberhalb des Handgelenks der rechten Hand. Es wurden 200 μ sec dauernde elektrische Impulse appliziert mit einer Reizstärke zwischen 4 und 8 mA. Die individuell gewählte Stimulationsintensität rief bei der zunächst durchgeführten Stimulation des N. medianus ein Zucken des Daumens von 1 - 2 cm hervor. Für die sich daran anschließende N. ulnaris Stimulation im Bereich des ulnaren Unterarms knapp oberhalb des Handgelenks wurden etwas geringere Reizstärken benötigt, um eine Abduktion des Kleinfingers hervorzurufen (3 - 7 mA). Über einen Messtag blieb die Reizstärke konstant. Wir applizierten jeweils 2100 Stimuli mit einer Frequenz von 5 Hz. Gemessen wurde mit einer Abtastfrequenz von 4 kHz. Vor und nach jeder elektrischen Messung erfolgte die Registrierung des Kryostaten relativ zum Kopf mittels der Kopfspulenlokalisation.

4.2.2.4 Datenanalyse und Statistik

Die Vorverarbeitung der Messdaten bis zum Eintrag in die Datenbank erfolgte gemäß Punkt 4.2.1.4. Die Bandbreite der Messsignale wurde auf 2 - 200 Hz begrenzt. Eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde durch Einsatz eines Wiener-Filters auf die Rohdaten erzielt. Der Rekonstruktionszeitraum lag im Bereich von 17 - 22 ms.

Für die Quellenlokalisation wurde ausschließlich ein äquivalenter Stromdipol berechnet unter Verwendung eines individuell angepassten Kugelvolumenleitermodells. Die Quellen wurden zum Zeitpunkt der maximalen Dipolstärke berechnet.

Es wurden die euklidischen Distanzen $\sqrt{(x_1-x_2)^2+(y_1-y_2)^2+(z_1-z_2)^2}$ zwischen der N. medianus- und N. ulnaris-Repräsentation der drei Messungen kalkuliert, wobei x, y, z die kartesischen Koordinaten der Dipole von Messung 1 und 2 sind. Die Abstände wurden über alle Probanden gemittelt. Mit Hilfe des Excel Programms wurde die Standardabweichung berechnet und ein zweiseitiger T-Test für gepaarte Stichproben

durchgeführt. Die Dipolstärke (qdip), angegeben in nAm, wurde ebenfalls als Gruppenmittelwert dargestellt und die Standardabweichung berechnet. Zur Beurteilung einer Richtungsänderung des Dipols im Raum berechneten wir den Deklinationswinkel

$$\Theta = \arccos \frac{q_z}{\sqrt{q_x^2 + q_y^2 + q_z^2}}$$

den Neigungswinkel zwischen der Dipolrichtung und Z-Achse berechnet. Es wurde der Mittelwert der Winkelmaße über alle Probanden berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse Studie 1: Kortikale Repräsentationen nach mittelfristiger Plastizitätsinduktion

5.1.1 Somatotopie

Zur Beurteilung der Somatotopie wurden die Dipole aller untersuchten Probanden ($n = 7$) in der axialen Ebene betrachtet. Eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Koordinaten verschiedener Probanden ist nur dann möglich, wenn die Daten in einem normalisierten Raum liegen. Da eine Normalisierung der Daten nicht vorgenommen wurde, wurde für jeden Probanden die relative Lage der Z-Koordinate von Daumen, Ring- und Mittelfinger zu einem Bezugsdipol (Zeigefingerlokalisierung) für die Auswertung herangezogen. Diese Distanzen mit positivem oder negativem Vorzeichen wurden dann über alle Probanden gemittelt. In der linken Hemisphäre, die der Kontrollhemisphäre entspricht, liegt die Daumenkoordinate $3,71 \pm 1,64$ mm unterhalb der Zeigefingerkoordinate. Die Abweichung dieser Werte (\pm) kennzeichnen den Vertrauensbereich der Messdaten, der mit der Formel

$\frac{2xStabw}{\sqrt{Anzahl}}$ berechnet wurde. $3,28 \pm 1,68$ mm oberhalb der Zeigefingerlokalisierung liegt die

Mittelfingerrepräsentation, kranial gefolgt von der Ringfingerrepräsentation mit $4,69 \pm 1,90$ mm Abstand zur Zeigefingerlokalisierung. Man kann deutlich eine Verteilung in kaudokranialer Richtung erkennen. Auch in der rechten Hemisphäre liegt der Ringfinger am weitesten kranial $+2,91 \pm 2,12$ mm und der Daumen am weitesten kaudal $-2,75 \pm 1,45$ mm. Die Gesamtausdehnung von Daumenrepräsentation bis Ringfinger beträgt 5,6 mm für die rechte Hemisphäre und 8,40 mm für die linke Kontrollhemisphäre. In der Literatur wird eine Ausdehnung von Daumen zu Kleinfinger mit 13,9 mm [11] bzw. $12,5 \pm 0,28$ [9] und $11 \pm 0,16$ mm [8] angegeben.

Bei Betrachtung der Z-Koordinaten getrennt für jeden Messtag ist sowohl in der Ausgangsmessung vor Syndaktylie, als auch in der dritten Messung, die ca. sechs

Wochen nach Beendigung der sensomotorischen Koaktivierung stattfand eine klare somatotope Anordnung erkennbar, bei der der Daumen kaudal vom Zeigefinger liegt, gefolgt von Mittel- und Ringfinger nach kranial (Diagramme 1 - 3). Am zweiten Messtag hingegen, unmittelbar nach Koaktivierung, sind Mittel- und Ringfingerposition der rechten Hemisphäre vertauscht. Das Ringfingerareal liegt $1,4 \pm 3,11$ mm kaudal der Zeigefingerlokalisation. Nach Koaktivierung ist die Somatotopie nicht so deutlich erkennbar wie an den übrigen Messtagen und wie auf der Kontrollseite.

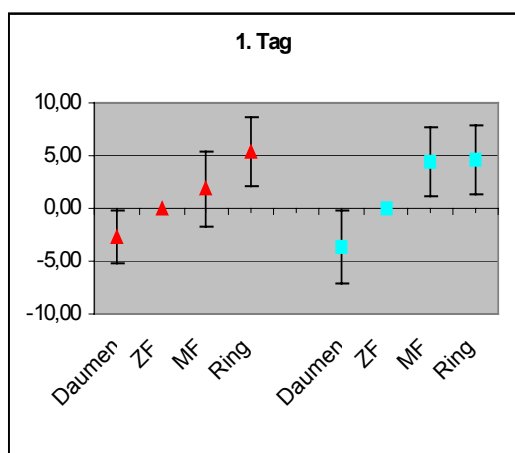


Diagramm 1

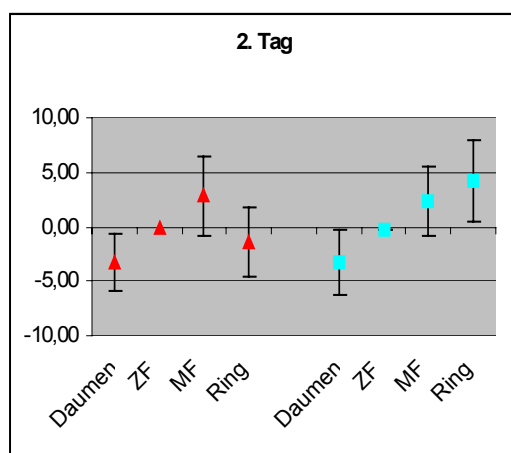


Diagramm 2

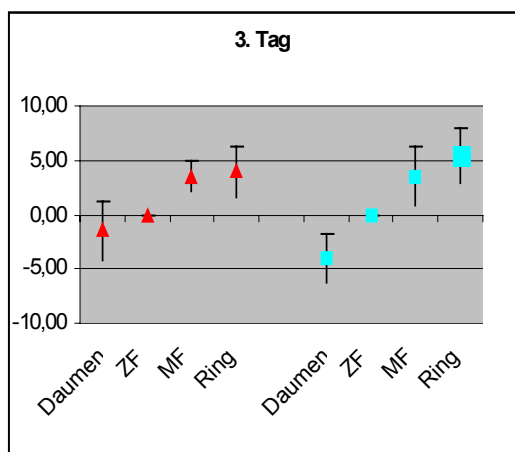


Diagramm 3

Diagramm 1 - 3: Es sind die Z-Koordinaten für die Dipollokalisierungen von Daumen, Mittel- und Ringfinger in Bezug auf die Z-Koordinate des Zeigefingers (Y-Wert = 0) dargestellt. Die Dreiecke symbolisieren die Dipole der rechten Hemisphäre und die Quadrate die der linken Hemisphäre. Tag 1 = Baseline-Messung vor Syndaktylie; Tag 2 = Messung nach Syndaktylie und Tag 3 = Messung 6 Wochen nach Syndaktylie.

5.1.2 Ergebnisse der psychophysischen Testung

Bei der Betrachtung der absoluten Lokalisationsfehler in der Messung vor und nach Syndaktylie fällt zunächst auf, dass bei Testung der rechten Hand sowohl in der ersten als auch zweiten Messung ca. 30 % weniger Fehler gemacht werden, als bei Testung der linken Hand (Tabelle 1). Sowohl für die linke, manipulierte Hand, als auch für die rechte Kontrollhand ist das Testergebnis in der zweiten Messung deutlich besser, jedoch ohne statistische Signifikanz.

	linke Hand	rechte Hand
Messung 1	100,33 ± 66,01	70,33 ± 81,22
Messung 2	53,67 ± 34,31	36 ± 36,18

Tabelle 1: Mittelwert der Fehlerzahlen des Lokalisationstests über alle Probanden jeweils vor (1. Messung) und nach 3-wöchiger Syndaktylie (2. Messung).

5.1.3 Fingerabstände

Es wurden die euklidischen Distanzen betrachte zwischen

Daumen und Zeigefinger = BA

Zeigefinger und Mittelfinger = AD

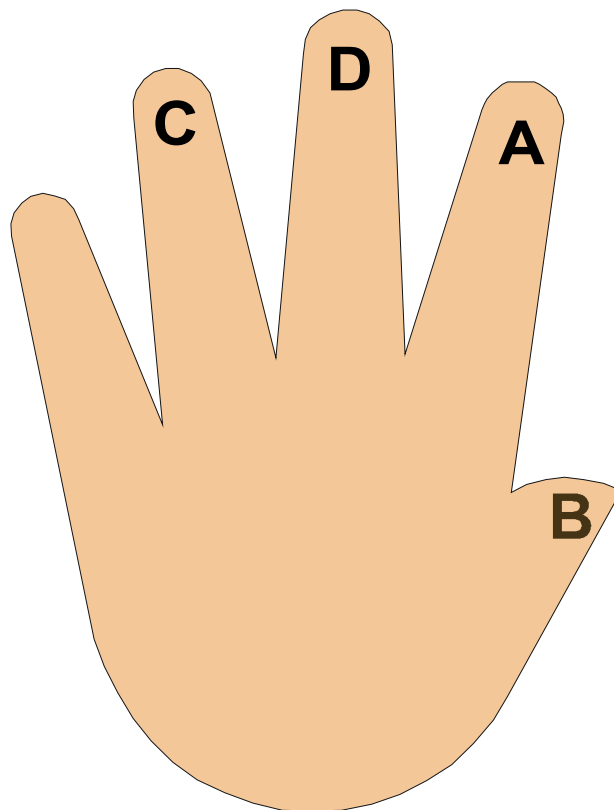
Mittelfinger und Ringfinger = CD

zu drei Zeitpunkten:

vor Syndaktylie = 1. Messung

nach drei Wochen Syndaktylie = 2. Messung

sechs Wochen nach Syndaktylie = 3. Messung



5.1.3.1 Normierte Abstände der Fingerrepräsentationen der rechten Hemisphäre

Die Abstände zwischen den kortikalen Projektionsarealen für Daumen und Zeigefinger (BA), Zeige- und Mittelfinger (AD) sowie Mittel- und Ringfinger (CD) haben nach drei Wochen Syndaktylie zugenommen. Parallel findet man auch eine Zunahme der Streubreiten für die Abstände der Messung 2 um den Faktor 4,6 (BA), 11,5 (AD) bzw. 2,47 (CD) der (Tabelle 2).

	Abst. AB	Stabw.	Abst. AD	Stabw.	Abst. CD	Stabw.
1. Messung	0,98	0,19	1,04	0,07	1,50	0,53
2. Messung	1,43	0,87	1,60	0,80	1,55	1,31
3. Messung	1,08	0,41	0,68	0,24	0,79	0,32
p-Wert 1./2. Messung	0,28		0,17		0,94	
p-Wert 2./3. Messung	0,5		0,05		0,22	

Tabelle 2: Euklidische Distanzen der Fingerdipole in der rechten Hemisphäre. Die Dipolabstände wurden normiert und über alle Probanden gemittelt.

Sechs Wochen nach Intervention (Messung 3) kommt es wieder zu einer Abnahme der Fingerabstände, die für das Fingerpaar Zeigefinger/Mittelfinger signifikant ist. Auch die Standardabweichungen nehmen wieder kleinere Werte an. Im Bereich von Mittel- und Ringfinger sind diese beschriebenen Effekte wesentlich geringer ausgeprägt.

5.1.3.2 Abstände in der rechten Hemisphäre als Zahlenwert

Hier sieht man erneut die Abstände der Fingerrepräsentationen der linken Hand (Tabelle 3). Die normierten Abstände sind mit dem jeweiligen gemittelten Normierungsfaktor multipliziert worden, um wieder auf reale Abstandswerte in Millimetergröße zu kommen. Die gemittelten Abstände der Fingerpaare liegen in der Baseline-Untersuchung um 7 mm. Die Abstände zwischen Daumen und Zeigefinger und Zeige- und Mittelfinger nehmen nach der Plastizitätsinduktionsphase zu bei jedoch erheblichem Anstieg der Streubreite.

Die Distanz zwischen Ring- und Mittelfinger (CD) nimmt nur geringfügig zu bei dagegen um den Faktor 2,5 zugenommener Streubreite. In der dritten Messung nehmen die Distanzen und auch die Streubreite wie oben bereits beschrieben wieder ab.

	Abst. AB mm	Stabw.	Abst. AD Mm	Stabw.	Abst. CD mm	Stabw.
1. Messung	7,09	1,37	7,3	0,49	7,35	2,6
2. Messung	10,34	6,29	11,23	5,62	7,6	6,42
3. Messung	7,81	2,96	4,77	1,68	3,87	1,57

Tabelle 3: Darstellung der euklidischen Distanzen der Fingerrepräsentationen in der rechten Hemisphäre als Zahlenwert (nicht normiert).

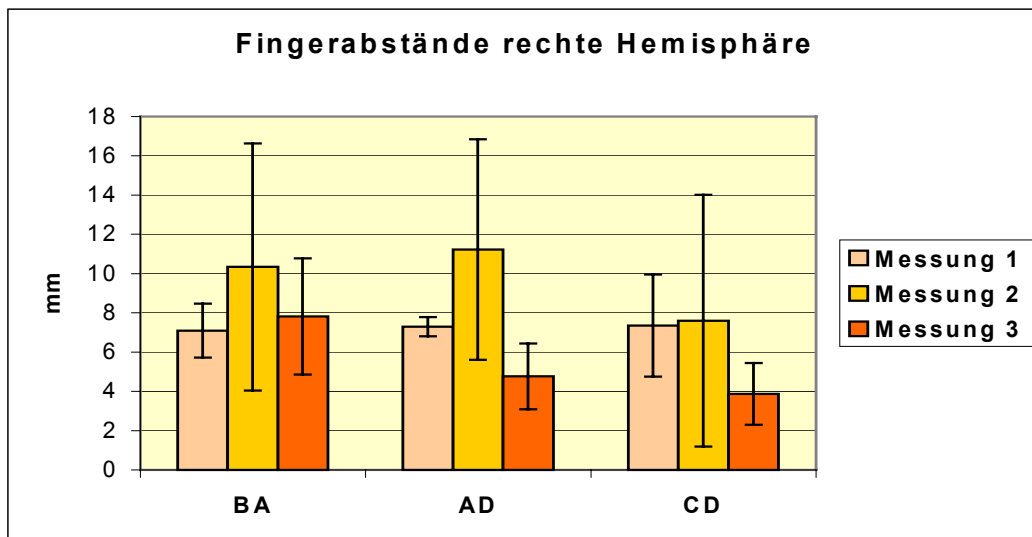


Diagramm 4: Darstellung der normierten und gemittelten euklidischen Distanzen der Fingerrepräsentationen mit Standardabweichungen der rechten Hemisphäre.

5.1.3.3 Normierte Abstände der Fingerrepräsentationen der linken Hemisphäre

Die Messung der euklidischen Distanzen der linken Hemisphäre diente als Kontrolle. Es kommt an den drei Messtagen zu keiner gerichteten Abstandsänderung der Fingerrepräsentationen (Diagramm 5). Die Streubreiten der Messdaten nehmen in der zweiten Messung um den Faktor 1,2, 1,8 und 4,5 ab. Hier ist also im Gegensatz zur Syndaktylie-Hemisphäre weder ein Trend in den Messwerten noch eine Zunahme der Streubreite erkennbar.

Vergleicht man die prozentualen Änderungen der euklidischen Distanzen vom ersten zum zweiten Messtag der rechten und linken Hemisphäre, so beträgt diese rechtsseitig 13 % (AB), 28,7 % (AD) und 11 % (CD), gegenüber einer maximalen Distanzänderung von 11,8 % für Daumen und Zeigefinger (AB) linksseitig. Der Abstand Zeigefinger/Mittelfinger (AD) ändert sich nur um 4 % und die Mittelfinger/Ringfinger-Distanz um 6 % in der linken Kontrollhemisphäre. Die Richtung der linkshemisphärischen Distanzänderung ist nicht einheitlich (Tabelle 4).

	Abst. AB	Stabw.	Abst. AD	Stabw.	Abst. CD	Stabw.
1. Messung	0,90	0,32	1,36	0,82	1,18	0,68
2. Messung	1,02	0,26	0,97	0,45	1,05	0,15
3. Messung	1,14	0,32	0,93	0,25	1,11	0,45
p-Wert 1./2. Messung	0,57		0,35		0,7	
p-Wert 2./3. Messung	0,58		0,89		0,77	

Tabelle 4: Euklidische Distanzen der linken Kontrollhemisphäre. Die Dipolabstände wurden normiert und der Gruppenmittelwert berechnet.

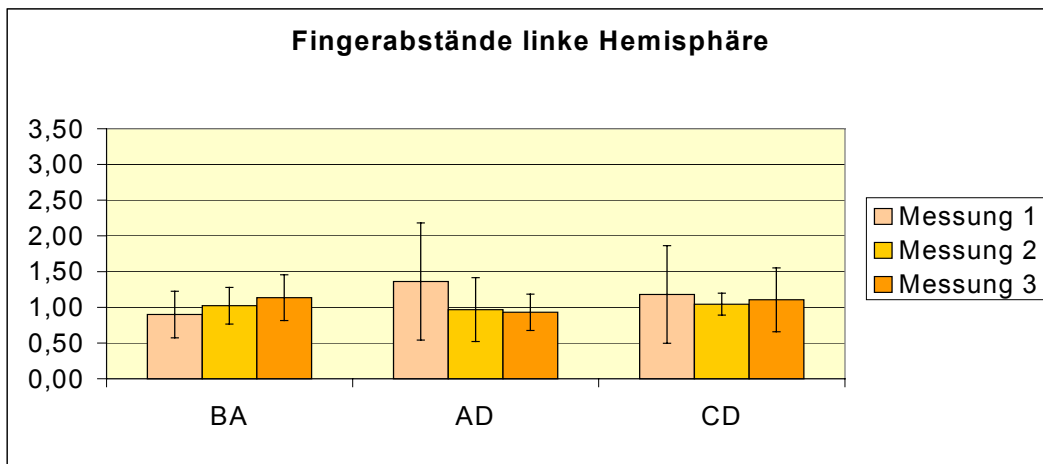


Diagramm 5: Euklidische Distanzen der Fingerdipole in der linken Kontrollhemisphäre normiert über alle drei Tage.

5.1.3.4 Normierter Abstand der Z-Koordinaten (rechte Hemisphäre)

Die Z-Koordinate zeigt den Ort des Dipols in axialer Richtung an. Gemäß der kranio-kaudalen Anordnung der Fingerrepräsentationen in SI erwartet man in dieser Raumrichtung einen besonders deutlichen Effekt.

Auch bei der Betrachtung der Z-Koordinaten imponiert in erster Linie die Zunahme der Streubreiten nach Syndaktylie. Für das Fingerpaar Zeigefinger/Daumen steigt diese um den Faktor 4,7, für Zeigefinger/Mittelfinger um 5,2 und Mittelfinger/Ringfinger um 1,3. Es zeichnet sich auch hier der Trend zur Zunahme der Interdigitaldistanzen zwischen Daumen und Zeigefinger und Zeige- und Mittelfinger ab. Die Distanz zwischen Mittel- und Ringfinger nimmt dagegen leicht ab. Interessant ist die Betrachtung der prozentualen Änderungen der Distanzen vom ersten zum zweiten Messtag: Der Abstand der Z-Koordinaten zwischen Daumen- und Zeigefingerrepräsentation nimmt um 47 % und der Abstand Zeige- Mittelfingerrepräsentation um 50 % des Ausgangswertes zu. Dementsprechend liegen die prozentualen Änderungen der euklidischen Distanzen bei 45 % und 53 %. Die prozentualen Änderungen vom ersten zum zweiten Messtag sind für die Betrachtungsweisen euklidische Distanzen versus Z-Koordinaten-Abstände sehr ähnlich. Die Distanz zwischen der Ringfinger-/Mittelfingerposition wird nach Syndaktylie bei isolierter Betrachtung der Z-Koordinaten um 20 % kleiner, dagegen bei Betrachtung

der euklidischen Distanzen um 3 % größer.

Vom zweiten zum dritten Messtag zeigen die Distanzen aller Fingerpaare einen Trend zur Abnahme: Die Z-Koordinaten-Distanz nimmt für Zeigefinger/Daumen um 39 %, für Zeigefinger/Mittelfinger um 64 % und für Mittelfinger/Ringfinger um 41 % ab. Ebenso nehmen die Streubreiten von zweiter zu dritter Messung um den Faktor 0,26, 0,42 und 0,18 ab und die Distanzen selbst nehmen um den Faktor 0,61, 0,36 und 0,59 ab. Alle Änderungen sind aufgrund der erheblichen Streubreite nicht signifikant. Zum Vergleich: Die prozentualen Änderungen der euklidischen Distanzen (berechnet aus Tabelle 2) liegen in einem ähnlichen Bereich (24,5 %, 57,5 % und 49 %).

	Abst. AB	Stabw.	Abst. AD	Stabw.	Abst. CD	Stabw.
1. Messung	0,87	0,4	1,08	0,16	1,92	1,36
2. Messung	1,91	1,89	1,62	0,83	1,53	1,81
3. Messung	1,16	0,48	0,59	0,34	0,9	0,32
p-Wert 1	0,31		0,21			
p-Wert 2	0,41		0,08			

Tabelle 5: Fingerabstände der rechten Hemisphäre in axialer Ebene durch Betrachtung der normierten Z-Koordinaten Distanzen.

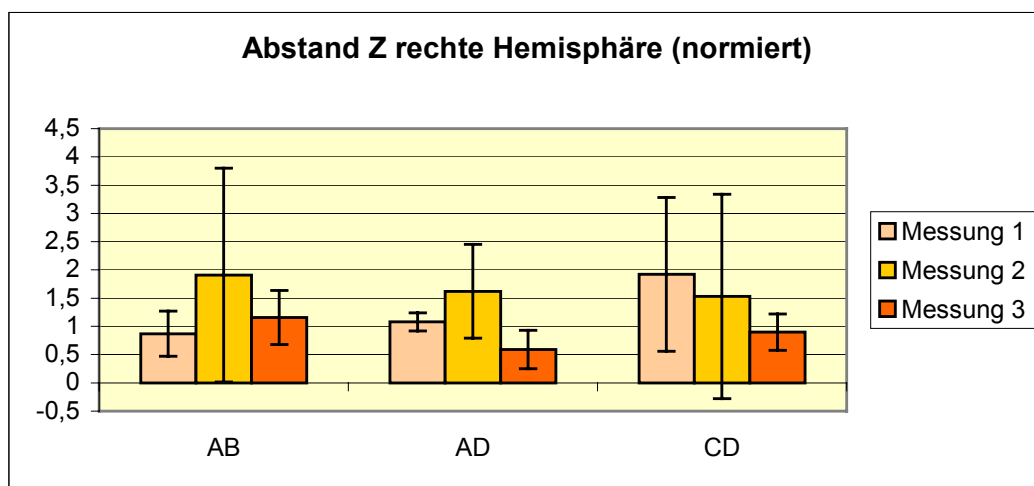


Diagramm 6: Normierte Z-Koordinaten-Distanzen für das Fingerpaar Daumen/Zeigefinger (AB); Zeigefinger/Mittelfinger (AD) und Mittelfinger/Ringfinger (CD) der rechten Hemisphäre an den drei Messtagen.

5.1.3.5 Normierter Abstand der Z-Koordinaten (linke Hemisphäre)

Bei der Betrachtung der Z-Koordinaten-Abstände und somit der axialen Ebene der Kontrollhemisphäre beobachtet man einen gleichgerichteten Effekt von erster zu zweiter Messung wie für die euklidischen Distanzen: Im Bereich von Daumen und Zeigefinger kommt es zu einer leichten Distanzzunahme um 31 % vom Ausgangswert. Zeige- und Mittelfinger sowie Mittel- und Ringfinger hingegen nehmen ab: 65 % AD und 5,9 % CD. Die Ergebnisse sind nicht signifikant. Auffallend ist die große Distanzverringering der Zeigefinger/Mittelfinger-Z-Koordinate AD um 65 % zwischen erstem und zweitem Messtag im Vergleich zu der Abstandsänderung AD von 28,7 % bei Betrachtung der euklidischen Distanz (Diagramm 7). Ebenfalls auffallend groß ist der Baseline-Abstand zwischen AD bei Betrachtung der Z-Koordinaten (Tabelle 6). Dieser Abstand von 2,42 fällt im Vergleich zu allen anderen Messwerten aus dem Rahmen. Er ist fast 80 % größer als der korrespondierende euklidische Abstand AD. Die im Vergleich stärkere Distanzabnahme der Z-Koordinaten von Zeige- und Mittelfinger der Kontrollhemisphäre zu den euklidischen Distanzen von AD ist somit hier am wahrscheinlichsten durch die abnorm hohe Ausgangsdistanz verursacht. Diese wiederum wird bei Betrachtung der Einzeldaten hauptsächlich durch zwei Probanden hervorgerufen (nicht dargestellt), die einen besonders großen Abstand der Repräsentationen in der ersten Messung besitzen. Möglicherweise wurden diese durch eine Lokalisationsungenauigkeit hervorgerufen.

Bei Betrachtung der Z-Koordinaten-Distanzen vom zweiten zum dritten Messtag kommt es zu keiner signifikanten Abstandsänderung. Wie in der Syndakylie-Hemisphäre nimmt die Streubreite der Messdaten ab. Es zeigt sich eine geringfügige Abnahme der Z-Koordinatenabstände. Dieser Trend konnte bei Betrachtung der euklidischen Distanzen der linken Hemisphäre hingegen nicht beobachtet werden.

	Abst. AB	Stabw.	Abst. AD	Stabw.	Abst. CD	Stabw.
1. Messung	0,8	0,31	2,42	2,08	1,87	2,16
2. Messung	1,05	0,34	0,84	0,39	1,76	1,66
3. Messung	0,97	0,23	0,69	0,2	1,1	0,87
p-Wert 1	0,32		0,11		0,93	
p-Wert 2	0,63		0,53		0,52	

Tabelle 6: Darstellung der Z-Koordinaten-Abstände der Fingerdipole normiert über den Medianwert der drei Messtage und gemittelt über alle Probanden.

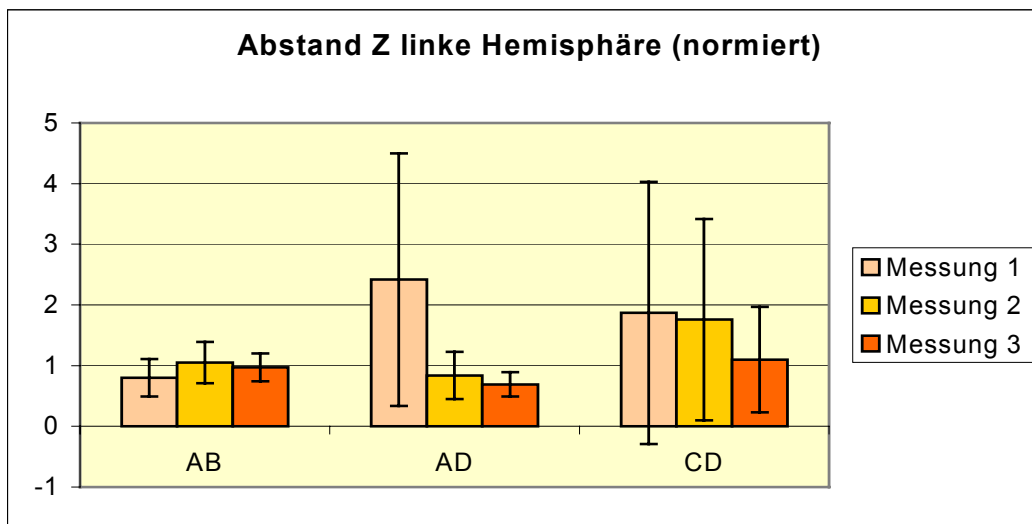


Diagramm 7: Normierte Z-Koordinaten-Distanzen für das Fingerpaar Daumen/Zeigefinger (BA); Zeigefinger/Mittelfinger (AD) und Mittelfinger/Ringfinger (CD) der linken Kontrollhemisphäre an den drei Messtagen.

5.1.4 Betrachtung der Dipolstärke

5.1.4.1 Normierte Dipolstärken (linke Hand)

Die zu beobachtenden Änderungen der Dipolstärke nach Syndaktylie sind statistisch nicht signifikant. Die Streubreite der Messdaten ist größer als die Änderung der Dipolstärke nach Syndaktylie. Es zeigt sich jedoch für Zeigefinger, Ringfinger und Daumen nach Koaktivierung ein Trend, der in der dritten Messung, nach vierzig Minuten Pause umgekehrt wird, so dass sich die Werte wieder in Richtung Ausgangsdipolstärke bewegen. Dabei nimmt die Dipolstärke für Daumen und Ringfinger von erster zu zweiter Messung zu. Die Dipolstärke des Zeigefingers hingegen nimmt nach Syndaktylie leicht ab. Die mittlere Dipolstärke des Mittelfingers bleibt über alle drei Messungen hinweg konstant.

	D	Stabw.	ZF	Stabw.	MF	Stabw.	RF	Stabw.
1. Messung	0,94	0,11	1	0,13	0,96	0,19	0,94	0,33
2. Messung	1,27	0,9	0,93	0,16	0,96	0,28	1,07	0,25
3. Messung	0,89	0,39	1,19	0,43	0,96	0,44	0,99	0,14

Tabelle 7: Dipolstärken für Daumen (D), Zeigefinger (ZF), Mittelfinger (MF) und Ringfinger (RF) der rechten Hemisphäre über den Medianwert der Messtage normiert und über alle Probanden gemittelt.

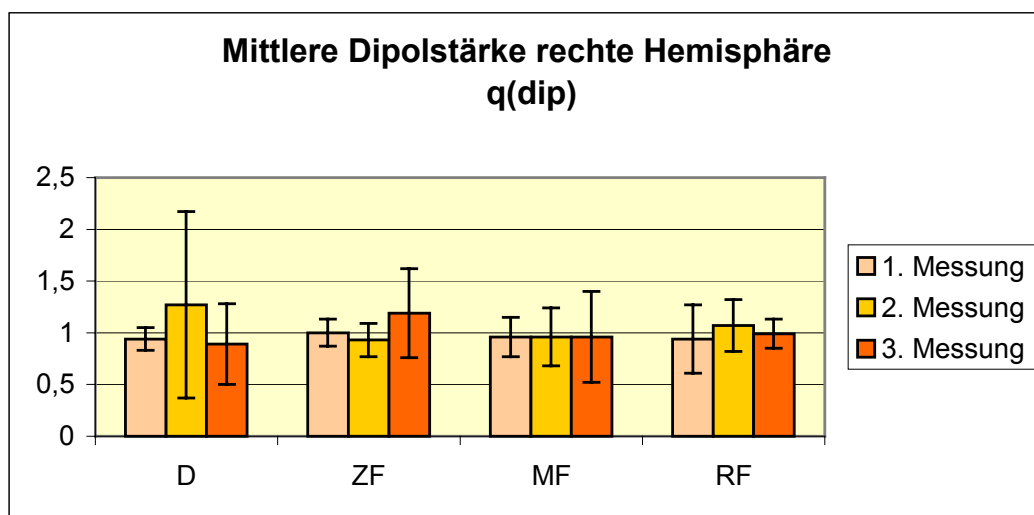


Diagramm 8: Normierte mittlere Dipolstärken für Daumen (D), Zeigefinger (ZF), Mittelfinger (MF) und Ringfinger (RF) vor, unmittelbar nach und sechs Wochen nach Syndaktylie.

In Tabelle 8 mit dazugehörigem Diagramm sind die normierten, mittleren Dipolstärken mit dem gemittelten Normierungsfaktor multipliziert worden, um die reale Dipolstärke zu erhalten. Die Dipolstärken liegen im Bereich von 16,7 bis 26,77 nAm.

	D nAm	Stabw.	ZF nAm	Stabw.	MF nAm	Stabw.	RF nAm	Stabw.
1. Messung	19,82	2,32	20,68	2,69	17,13	3,39	17	5,97
2. Messung	26,77	18,97	19,23	3,31	17,13	5	19,36	4,52
3. Messung	16,7	8,22	24,61	3,82	17,13	3,45	17,91	2,53

Tabelle 8: Dipolstärken für Daumen (D), Zeigefinger (ZF), Mittelfinger (MF) und Ringfinger (RF) der rechten Hemisphäre in nAm.

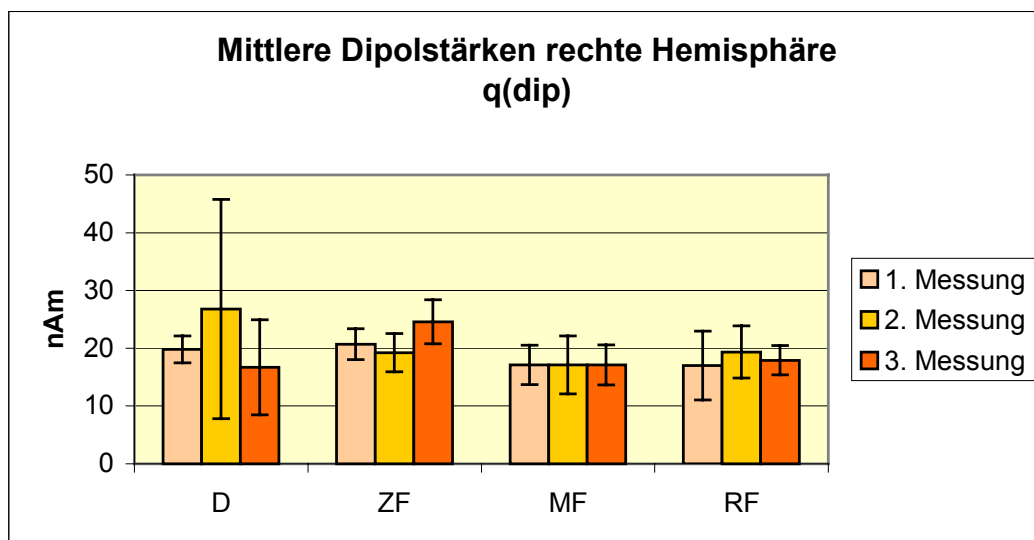


Diagramm 9: Mittlere Dipolstärken der Fingerrepräsentationen in der rechten Hemisphäre als Zahlenwert in nAm.

5.1.4.2 Normierte Dipolstärke (rechte Hand)

Daumen und Zeigefinger der linken Kontrollhemisphäre zeigen nur geringe Änderungen der Dipolstärke, die im Bereich von maximal 4 % liegen, bei einer Standardabweichung von 7 - 22 %. Mittel- und Ringfinger der Kontrollseite zeigen nach Syndaktylie eine leichte Zunahme der Dipolstärke um 21 bzw. 11 %. Die Änderungen übertreffen nicht die Streubreite

	D	Stabw.	ZF	Stabw.	MF	Stabw.	RF	Stabw.
1. Messung	1,04	0,22	0,97	0,12	0,83	0,28	0,98	0,14
2. Messung	1	0,14	0,98	0,09	1,14	0,31	1,09	0,16
3. Messung	1	0,07	1,02	0,19	1,1	0,12	1,02	0,04

Tabelle 9: Dipolstärken der Fingerrepräsentationen in der linken Kontrollhemisphäre normiert über den Medianwert der drei Messungen und über alle Probanden gemittelt.

Die Dipolstärke rangiert von $15,65 \pm 5,25$ bis $22,45 \pm 3,14$ nAm. Dabei zeigt der Daumendipol etwas größere Werte als die übrigen Finger (Tabelle 10).

	D	Stabw.	ZF	Stabw.	MF	Stabw.	RF	Stabw.
1. Messung	23,35	4,94	19,83	2,45	15,56	5,25	17,94	2,56
2. Messung	22,45	3,14	20,03	1,84	21,38	5,81	19,96	2,93
3. Messung	22,45	1,57	20,85	3,88	20,63	2,25	18,68	0,73

Tabelle10: Normierte Dipolstärke multipliziert mit Normierungsfaktor. Dipolstärke in nAm.

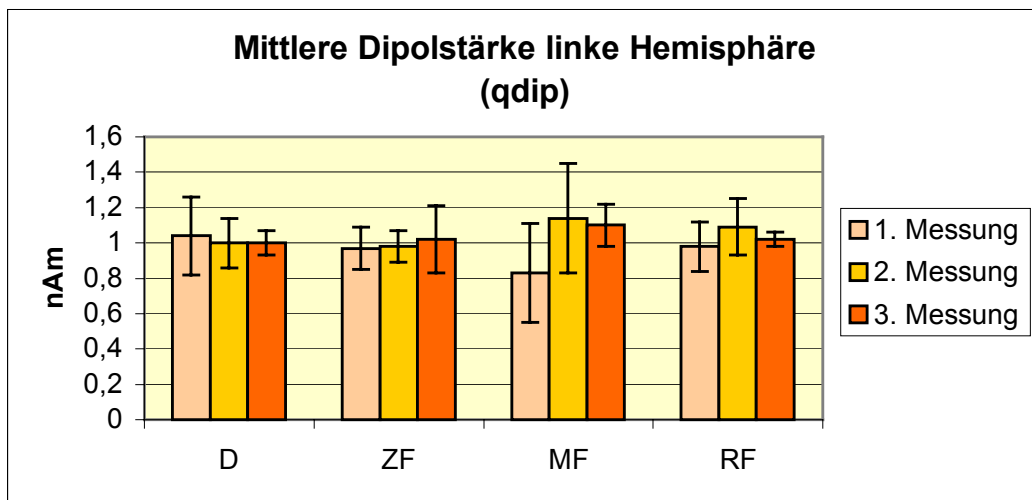


Diagramm 10: Graphische Darstellung der mittleren Dipolstärke als Zahlenwert in nAm gemittelt über alle Probanden.

5.1.5 Betrachtung der maximalen Stromdichte

5.1.5.1 Betrag der maximalen Stromdichte (qcdr) linke Hand

Das Ergebnis der Gruppenstudie zeigt eine Abnahme des Betrages für das Stromdichtemaximum nach Syndaktylie für alle untersuchten Finger der linken Hand ohne statistische Signifikanz (Tabelle/Diagramm 11). In der dritten Messung, sechs Wochen nach Syndaktylie zeigt sich ein Trend zur Zunahme der Stromdichtemaxima in Richtung auf die Baseline-Werte.

In der Kontrollhemisphäre (Tabelle/Diagramm 12) lässt sich dieser Trend ebenfalls beschreiben. Die von zweiter zu dritter Messung nachweisbare Zunahme des Stromdichtemaximums lässt sich für den Ringfinger der rechten Hand nicht nachweisen. Bei Standardabweichungen von $\pm 0,55$ für die linke Hand und Betragsänderungen der Stromstärke von maximal 0,23, und Standardabweichungen von $\pm 0,66$ für die rechte Hand und einer maximalen Betragsänderung von 0,22 sind diese Ergebnisse nicht signifikant.

	A	Stabw.	B	Stabw.	C	Stabw.	D	Stabw.
1. Messung	1	0	1,02	0,23	1,24	0,55	1,03	0,34
2. Messung	0,87	0,27	0,9	0,22	0,97	0,39	0,98	0,12
3. Messung	0,96	0,35	0,97	0,16	1,05	0,23	1,13	0,32

Tabelle 11: Betrag der Stromdichtemaxima der rechten Hemisphäre für Zeigefinger (A), Daumen (B), Ringfinger (C) und Mittelfinger (D) der experimentellen Hand; Daten als normierter Wert (keine Einheit) und gemittelt über alle Probanden.

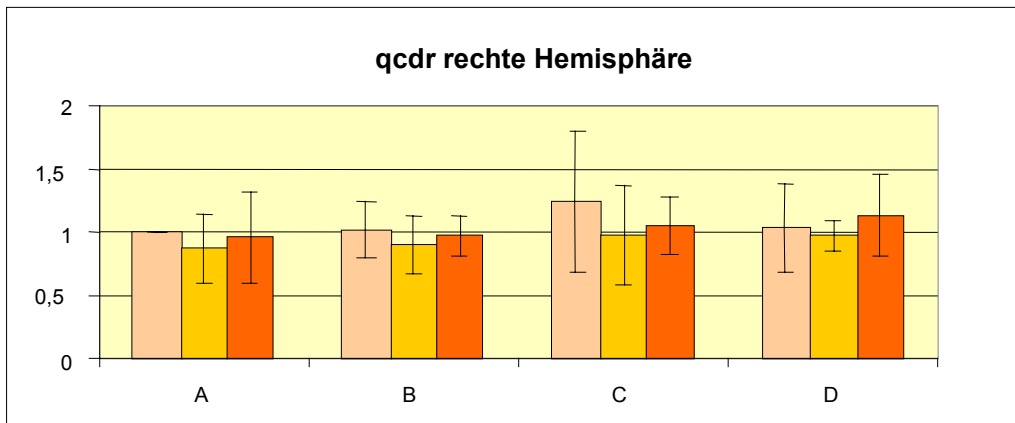


Diagramm 11: Graphische Darstellung der Maximalwerte der Stromstärke (qcdr) für die Finger der experimentellen Hand in der rechten Hemisphäre. Daten zunächst normiert über die drei Messtage (keine Einheit) und gemittelt über alle Probanden.

5.1.5.2 Betrag der maximalen Stromdichte (qcdr) rechte Hand

	A	Stabw.	B	Stabw.	C	Stabw.	D	Stabw.
1. Messung	1,07	0,3	1,14	0,22	1,14	0,39	1	0,42
2. Messung	0,94	0,1	0,95	0,07	1,04	0,26	0,92	0,12
3. Messung	0,97	0,38	1,02	0,47	0,96	0,25	1,14	0,66

Tabelle 12: Betrag der Stromdichtemaxima der linken Kontrollhemisphäre für Zeigefinger (A), Daumen (B), Ringfinger (C) und Mittelfinger (D) als normierter Wert (keine Einheit) und gemittelt über alle Probanden.

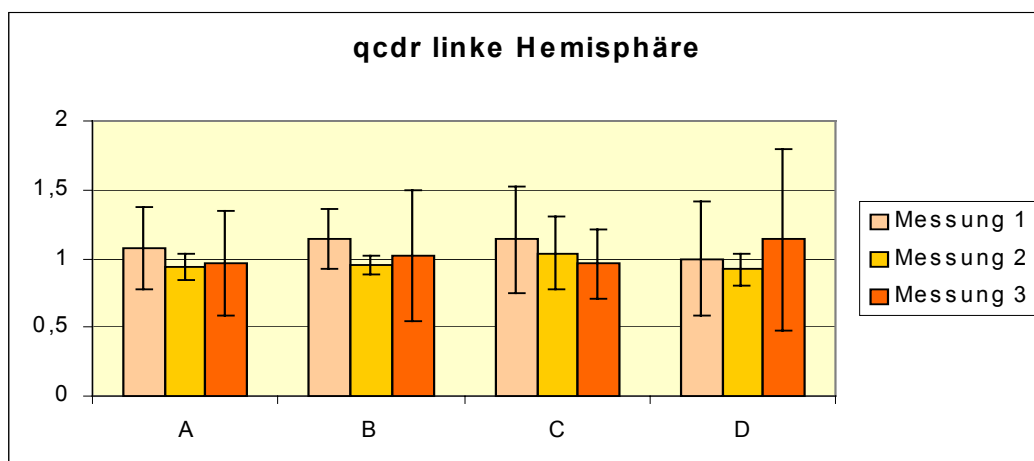


Diagramm 12: Graphische Darstellung des Maximalwertes der Stromstärke in der Kontrollhemisphäre.

5.1.6 Integral über Stromdichte Qcdr

5.1.6.1 Integral über Stromdichte (Qcdr) linke Hand

Das Integral der Stromdichte stellt die Summe aller Stromdichtewerte in einem bestimmten, nicht näher definierten Volumen dar. Es stellt somit den Gesamtstrom in der region of interest dar. Es werden die Mittelwerte über alle Probanden der zuvor normierten Stromdichten dargestellt. Die linke Hand zeigt den gleichen Trend, den man auch bei der Betrachtung der qcdr unter Punkt 5.1.5.1 beobachten konnte: Es kommt zunächst zu einer Abnahme der Gesamtstromdichte nach Syndaktylie. In der dritten Messung nimmt die Stromdichtesumme wieder größere Werte, in Richtung des Ausgangsmesswertes an. Dieser Trend ist für Mittel- und Ringfinger nur marginal zu erkennen (Tabelle 13). Auffällig ist auch hier wieder eine Zunahme der Streubreite für Daumen und Zeigefinger und Ringfinger in der dritten Messung nach Syndaktylie.

	A	Stabw.	B	Stabw.	C	Stabw.	D	Stabw.
1. Messung	1,02	0,05	0,96	0,09	1,08	0,3	0,95	0,24
2. Messung	0,91	0,23	0,87	0,25	1,01	0,36	0,94	0,21
3. Messung	1,08	0,2	1,03	0,19	1,03	0,19	1,04	0,19

Tabelle 13: Gesamtstromdichte als Mittelwert der normierten Daten von Daumen (B), Zeige- (A), Mittel- (D) und Ringfinger (C).

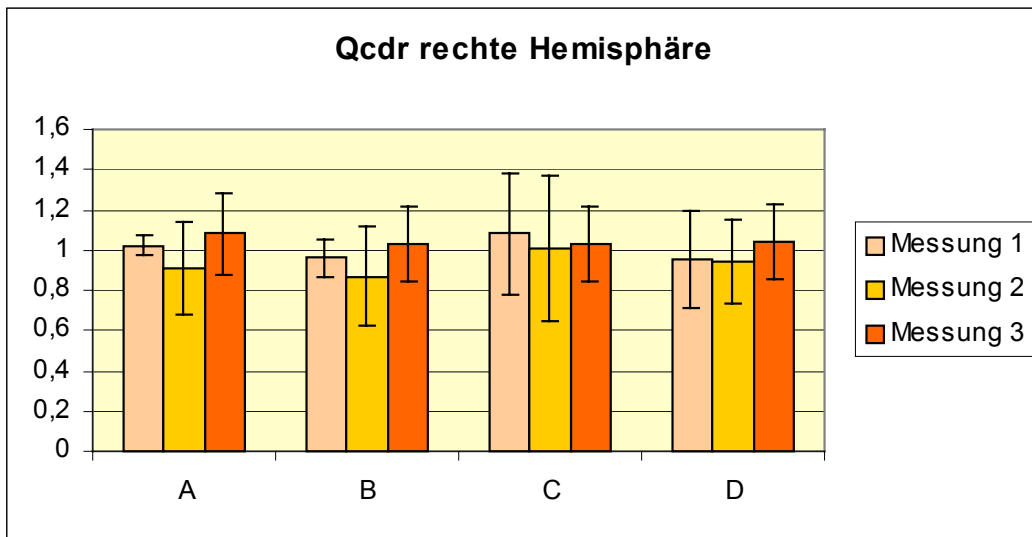


Diagramm 13: Gesamtstromdichte für Daumen (B), Zeigefinger (A), Mittel (D)- und Ringfinger (C).

5.1.6.2 Integral über Stromdichte (Qcdr) rechte Hand

Das Integral der Stromdichten der linken Kontrollhemisphäre ändert sich für Zeige- und Mittelfinger nur geringfügig. Insgesamt ist in Zusammenschau aller Finger kein Trend erkennbar. Alle Veränderungen der Gesamtstromdichte sind nicht signifikant.

	A	Stabw.	B	Stabw.	C	Stabw.	D	Stabw.
1. Messung	0,97	0,24	1,03	0,09	0,96	0,19	0,85	0,32
2. Messung	0,94	0,06	0,95	0,1	1,03	0,19	0,94	0,14
3. Messung	0,96	0,26	0,97	0,24	0,96	0,09	1,04	0,33

Tabelle 14: Gesamtstromdichten für Daumen (B), Zeige (A)-, Mittel (D)- und Ringfinger (C) der Kontrollhand. Mittelwerte der normierten Qcdr über alle Probanden.

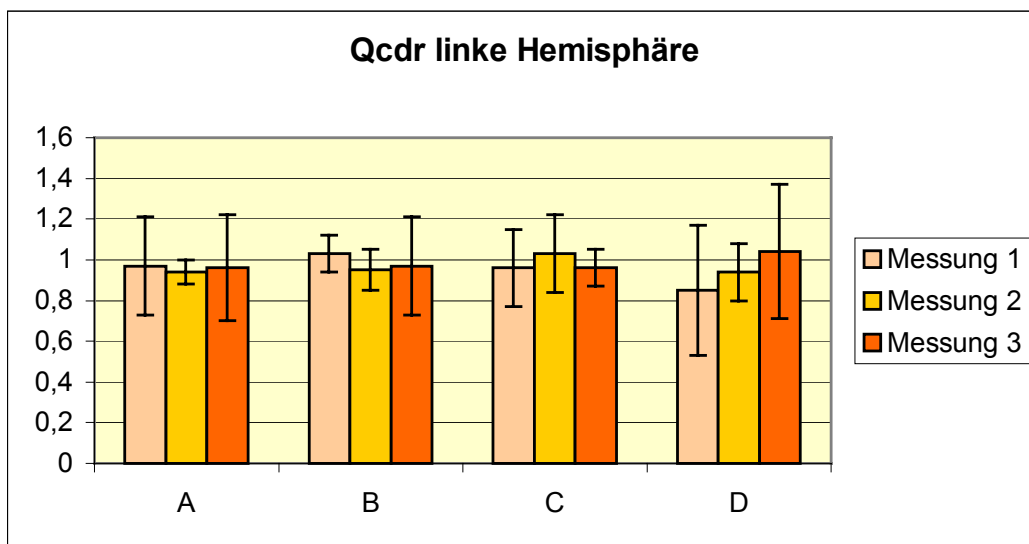


Diagramm 14: Gesamtstromdichte für Zeigefinger (A), Daumen (B), Ring- (C) und Mittelfinger (D) in der Kontrollhemisphäre als normierte Daten (keine Einheit).

5.2 Ergebnisse Studie 2: Kortikale Reorganisationen nach kurzfristiger Plastizitätsinduktion

Die Daten von sieben Probanden konnten in die Auswertung der Ergebnisse einfließen. Ein Proband musste aufgrund der Dislozierung des elektrischen Reizgebers ausgeschlossen werden.

Für alle Probanden lag das Maximum des ersten magnetischen Antwortsignals in einem Zeitfenster von 18 bis 24 ms (siehe Abb. 6).

5.2.1 Somatotopie

In axialer Richtung liegt der Dipol der N20m nach N. medianus-Reizung mit $63,02 \pm 7,32$ mm unterhalb des Dipols der N20m des N. ulnaris, der sich im Mittel bei $66,49 \pm 7,81$ mm findet. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant ($p = 0,00012$).

Entlang der X-Achse liegt der ECD nach N. medianus-Stimulation bei $39,33 \pm 5,0$ mm und nach N. ulnaris-Stimulation bei $39,34 \pm 4,55$ mm.

5.2.2 Distanz zwischen N. medianus- und ulnaris-Repräsentation

Nach 40-minütiger rein passiver Koaktivierung von vier Fingern der rechten Hand findet man eine signifikante Reduktion der euklidischen Distanzen im dreidimensionalen Raum, zwischen der Quellenlokalisierung der N20m nach N. medianus- und ulnaris-Stimulation. Die mittlere Distanzreduktion beträgt $3,35 \pm 2,34$ mm ($p = 0,01$). Vor Koaktivierung beträgt die mittlere Distanz $8,45 \pm 2,15$ mm, versus $5,15 \pm 2,06$ mm nach Koaktivierung. Nach der daran anschließenden 40-minütigen Ruhepause zeigen die Dipolrepräsentationen von N. ulnaris und N. medianus eine starke Tendenz in Richtung Ausgangsdistanz ($p = 0,05$): Die

Distanz vierzig Minuten nach Ruhe vergrößerte sich im Mittel um $1,86 \pm 1,53$ mm im Vergleich mit der mittleren Distanz unmittelbar nach der 40-minütigen Koaktivierung ($5,15 \pm 2,06$ versus $7,20 \pm 3,22$ mm).

	1.	Stabw.	2.	Stabw.	3.	Stabw.
Distanz mm	8,49	2,15	5,15	2,06	7,2	3,22

Tabelle 15: Euklidische Distanz zwischen N. medianus- und ulnaris-Repräsentation in der linken Hemisphäre vor (1), nach Koaktivierung (2) und nach 40 Minuten ohne sensible Stimulation (3).

Im Kontrollexperiment wurde die euklidische Distanz der N20m nach N. medianus- und N. ulnaris-Stimulation vor und nach vierzig Minuten kalkuliert, ohne dass eine Koaktivierung erfolgte. Die mittlere Distanz blieb nahezu unverändert ($7,77 \pm 2,49$ mm versus $7,72 \pm 2,53$ mm; $p = 0,96$).

5.2.3 Dipolstärke

Die mittlere Dipolstärke der N20m nach N. medianus-Stimulation beträgt $20,7 \pm 5,59$ nAm und nach N. ulnaris-Reizung $14,3 \pm 5,22$ nAm. Sowohl im Kontrollexperiment als auch im Koaktivierungsexperiment haben sich die Dipolstärken nicht signifikant geändert.

5.2.4 Deklinationwinkel Theta

Die Ergebnisse der Winkeländerungen sind sowohl für das erste Experiment als auch für die Kontrollstudie statistisch nicht signifikant.

5.2.4.1 Experiment 1

Die Änderung des Neigungswinkels zwischen der Z-Achse und N. ulnaris-Dipol beträgt $-1,67^\circ \pm 5,74^\circ$ bei einer Standardabweichung der Differenzen, die wesentlich größer ist.

Die Winkeländerung ist nicht signifikant ($p = 0,51$). Nach der Ruhepause nimmt der Winkel wieder leicht zu ($3,4^\circ \pm 4,24^\circ$; $p = 0,11$).

Für die Winkeländerung des N. medianus-Dipols kommt es zu einem gegensinnigen Trend. Hier zeigt sich eine Tendenz zur Zunahme des Winkels um $+2,42^\circ \pm 5,67^\circ$ ($p = 0,34$). Nach 40 Minuten Pause verkleinert sich der Winkel wieder um $-3,69^\circ \pm 3,19$ ($p = 0,04$).

Winkel THETA	N. medianus	Stabw.	p-Wert	N. ulnaris	Stabw.	p-Wert
1. Messung	55,92°	± 4,42°		54,27°	± 6,50°	
2. Messung	58,34°	± 3,30°	0,34	52,60°	± 5,37°	0,51
3. Messung	54,64°	± 5,74°	0,04	56,00°	± 5,09°	0,11

Tabelle 16: Deklinationwinkel Theta der linken Hemisphäre.

5.2.4.2 Experiment 2

Im Kontrollexperiment ist die Winkeländerung für den N. medianus-Dipol vernachlässigbar klein ($-0,23^\circ \pm 2,97^\circ$) und für den N. ulnaris-Dipol beträgt die Winkeländerung $-2^\circ \pm 3,59^\circ$; $p = 0,19$.

Winkel THETA	N. medianus	Stabw.	p-Wert	N. ulnaris	Stabw.	p-Wert
1. Messung	61,17°	± 6,18°		58,83°	± 7,61°	
2. Messung	61,39°	± 8,52°	0,85	56,83°	± 7,25°	0,19

Tabelle 17: Deklinationwinkel Theta der rechten Kontrollhemisphäre.

5.2.5 Psychophysische Tests

5.2.5.1 Taktile absolute Schwelle

Die mittlere, absolute Perzeptionsschwelle hat sich nach 40-minütiger sensibler Koaktivierung nicht signifikant verändert.

	MW	Stabw.	t-Test
1. Messung	3,06	0,27	
2. Messung	2,99	0,57	0,96
3. Messung	3,10	0,35	0,59

Tabelle 18: Mittelwert der Von Freyhair Testhaarstärke bei der Bestimmung der absoluten Perzeptionsschwelle für die rechte Hand.

5.2.5.2 Lokalisationstest

Die mittlere Misslokalisationsrate hat sich nach Koaktivierung nicht signifikant verändert ($p = 0,61$). Die Zunahme der Standardabweichung ist Ausdruck der sehr heterogenen Ergebnisse der einzelnen Probanden. Auch in der dritten Messung (nach vierzig Minuten ohne Koaktivierung) kommt es zu keiner signifikanten Änderung. Die Misslokalisationsraten der dritten Messung sind wie auch in der zweiten Messung innerhalb der Gruppe sehr unterschiedlich.

	MW	Stabw.	t-Test
1. Messung	19,2	± 8,84	
2. Messung	21,8	± 21,76	0,61
3. Messung	21,22	± 27,16	

Tabelle19: Punktwerte der Misslokalisierungen der rechten Hand gemittelt über alle Probanden bei einem Von Freyhair Lokalisationstest.

5.2.5.3 Zweipunktdiskriminierungstest

In der zweiten Messung, nach 40-minütiger Koaktivierung kommt es zu einer leichten, nicht signifikanten Verbesserung der mittleren Zweipunktdiskriminierung von 3,33 mm auf 2,92 mm. In der dritten Testung ist die mittlere Zweipunktdiskriminierung im Mittel wieder etwas schlechter (3,0 versus 2,92 mm) im Vergleich zur zweiten Messung. Die Ergebnisse sind ohne statistische Signifikanz.

	MW	Stabw.	t-Test
1. Messung	3,33	± 0,52	
2. Messung	2,92	± 0,80	0,19
3. Messung	3	± 0,84	0,7

Tabelle 20: Zweipunktdiskriminierungsschwelle der rechten Hand, gemittelt über alle Probanden
Angabe in mm.

6 Diskussion

6.1 Studie 1: Kortikale Repräsentationen nach mittelfristiger Plastizitätsinduktion

Die Fingerrepräsentationen zeigen nach dem Stand der Forschung im Menschen und Primaten eine Somatotopie mit einer Anordnung von latero-inferior nach medial-superior, in der Sequenz Daumen, Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger [8, 9, 11]. Dabei ist die Lokalisation der unterschiedlichen Fingerrepräsentationen in axialer Richtung besonders deutlich. Aus diesem Grund betrachteten wir die Z-Koordinaten für jeden Finger, normiert über den Medianwert der drei Untersuchungstage und gemittelt über alle sieben Probanden. Die Dipole für Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger der linken Hemisphäre, die in unserer Studie die Kontrollhemisphäre darstellt, liegen in axialer Richtung in sequentieller Anordnung auf einem Streifen von 8,4 mm Ausdehnung. In der rechten Hemisphäre beträgt diese nur 5,6 mm. Die Ausdehnung des gesamten Fingerareals (Daumen bis Kleinfinger) wird in der Literatur mit 1,1 bis 1,25 cm angegeben [8, 11, 87, 91]. Das Daumenareal liegt in Übereinstimmung mit neuromagnetischen und elektrischen Studien zur Somatotopie in SI [8, 9, 11, 87, 91] am weitesten kaudal, gefolgt von Mittel-, Zeige- und Ringfinger nach kranial.

Bei der Betrachtung der rechten Hemisphäre fällt eine im Vergleich mit der Kontrollhemisphäre nicht so eindeutige Somatotopie auf. Es liegt auch hier eine Anordnung der Fingerrepräsentationen in kaudo-kranialer Richtung vor. Die Dipolposition vom Ringfinger befindet sich jedoch in der zweiten Messung im Anschluss an die dreiwöchige Syndaktylie, kaudal der Mittel- und Zeigefingerrepräsentation (1,4 mm kaudal der Z-Koordinate des Zeigefingers). Möglicherweise ist diese topografische Deviation Indiz für eine Reorganisation in SI. Dies ist umso wahrscheinlicher, da bei der Betrachtung der Fingerrepräsentationen am ersten Messtag vor Syndaktylie und am

dritten Messtag, sechs Wochen nach Beendigung der Syndaktylie, jeweils eine klare Somatotopie in Z-Richtung vorhanden ist. Dieses Phänomen der aufgehobenen Somatotopie von Fingerrepräsentationen infolge einer Koaktivierung wird auch von Sterr et al. beschrieben: Bei Blindenschriftlesern (Braillelesern), die mit drei Fingern einer Hand gleichzeitig die Blindenschrift lesen, ist die Homunkulusfigur für das Fingerareal aufgehoben [115]. Auch Mogilner et al. berichten über eine mittels MEG nachgewiesene aufgehobene Somatotopie bei Patienten mit angeborener Syndaktylie. Nach operativer Separierung der zuvor fusionierten Finger kam es zu einer Ausdehnung des Fingerareals von 0,2 auf 1,06 cm und zu einer somatotopen Fingerrepräsentation in der XY-Ebene [81].

Es konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Menschen mit kortikaler topografischer Desorganisation der Fingerrepräsentationen in SI, infolge einer dauerhaften sensomotorischen Koaktivierung, eine erhöhte Rate von Misslokalisationen bei einem psychophysischem Lokalisationstest aufweisen [115]. Da auch in dieser Studie, im Anschluss an die dreiwöchige taktile Koaktivierung, eine Änderung der somatotopen Fingeranordnung in axialer Richtung (Z-Koordinaten) auffällt, könnte man eine erhöhte Fehlerrate im Lokalisationstest erwarten. Die Ergebnisse des Lokalisationstestes sind jedoch insgesamt - wenn auch nicht signifikant - besser als in der Baseline-Untersuchung. Dieser Trend, der auch in der Kontrollhemisphäre beobachtet wurde, ließe sich beispielsweise durch einen Übungseffekt erklären. Um dies zu prüfen, wäre die Durchführung eines dritten Lokalisationstests, am dritten Messtag, erforderlich gewesen. Dieser wurde aufgrund des großen Zeitaufwandes von den meisten Probanden abgelehnt.

Im Gegensatz zur Stromdichte und Stromdichteverteilung, auf die ich weiter unten zu sprechen komme, stellt die Betrachtung der euklidischen Distanzen, also die relative Lokalisation der kortikalen Fingerrepräsentationen zueinander, ein direktes Maß für die eingangsabhängige Plastizität dar. Bei einer nicht ausreichenden Messgenauigkeit für die

absolute Lokalisation von 6 - 10 mm in unserem Labor, ist die Beschreibung relativer Dipollokalisierungen, in Form von Dipolabständen, ein wesentlich zuverlässigerer Parameter zur Beschreibung kortikaler Veränderungen mit einer Messgenauigkeit von 2 - 3 mm im hiesigen Biomagnetischen Zentrum. Es ist vorwegzunehmen, dass die Ergebnisse für die Berechnung der euklidischen Distanzen nicht signifikant sind. Die Interpretation der unten erläuterten Effekte ist daher nur vorläufig und bedarf einer weiteren empirischen Absicherung.

Es zeigt sich nach Syndaktylie ein einheitlicher Trend zur Zunahme der Fingerabstände der kortikalen Projektionsareale in der rechten Hemisphäre. Dieser Effekt ist in der linken Kontrollhemisphäre nicht zu beobachten. Parallel dazu nimmt für die rechte „Syndaktyliehemisphäre“ die Streubreite der Messdaten zu. Diese Zunahme unterschiedlicher Aktivierungsmuster ist ein möglicher Hinweis für einen unterliegenden Plastizitätseffekt. Die geringe Anzahl der Versuchsteilnehmer ist hier möglicherweise Ursache der fehlenden Signifikanz der Daten. In der dritten Messung nehmen die Dipolabstände der rechten Hemisphäre wieder ab, parallel dazu kommt es zu einer Abnahme der Streubreiten.

Für die Kontrollhemisphäre ist nur eine marginale und wiederum ungerichtete Änderung sichtbar. Es scheint sich folglich in der Hemisphäre, die die manipulierten Finger repräsentiert, „mehr zu tun“ als auf der kontralateralen Seite. Dies spiegelt auch die Berechnung der prozentualen Abstandsänderungen für die rechte und linke Hemisphäre wider. Während sich in der rechten Hemisphäre Abstandsänderungen von 45 % (AB), und 53 % (AD) und 4 % (CD) vom ersten zum zweiten Messtag ergeben, liegen diese bei 13 % (AB), 28 % (AD) und 11 % (CD) in der Kontrollhemisphäre. Auch die prozentualen Abstandsänderungen vom zweiten zum dritten Messtag sind in der Kontrollhemisphäre um ein Vielfaches kleiner. Ich deute dies als Indiz für unspezifische Plastizitätseffekte in der rechten Hemisphäre infolge der Koaktivierung. Diese sind zwischen Zeige- und Mittelfinger und Daumen und Zeigefinger, gemessen an den prozentualen Änderungen

am deutlichsten.

Die isolierte Betrachtung der Z-Koordinatenabstände führte ebenfalls zu nicht signifikanten Ergebnissen. Wie aus Tabelle ersichtlich, scheint die isolierte Betrachtung der Abstände in axialer Richtung anfälliger für Ausreißer zu sein. Bei Betrachtung des konkreten Beispiels in Tabelle ergibt sich eine 65 %-Abnahme der Dipolabstände für Zeige- und Mittelfinger der Kontrollhemisphäre, die durch eine wahrscheinlich zu große Distanz in der ersten Messung verursacht wird, und am ehesten durch Lokalisationsfehler in den Messwerten von zwei Probanden bedingt sein könnte.

In der Literatur findet man die Hypothese, dass die Dipolstärke ein Maß für die Summe postsynaptischer Erregung in den Dendriten der Pyramidenzellen [5] ist und die Anzahl synchron feuender Neurone reflektiert [113]. Für die Finger I - IV der linken Hand liegen die Dipolstärken zwischen 16,7 - 26,8 nAm. Die Dipolstärken für den Daumen und Zeigefinger sind größer als für Mittel- und Ringfinger, entsprechend ihrer Bedeutung und Nutzung bei der Handfunktion. Diese Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Literaturangaben, die Dipolstärken zwischen 14 und 22 nAm [11], bzw. 8 - 13 nAm [113] für die Finger II - V und $23,3 \pm 5,2$ nAm für den Daumen [87] angeben. Hämäläinen et al. postulieren, dass für eine Dipolstärke von 10 nAm Zehntausende von Neuronen feuern müssen [52]. Dies korreliert mit einer aktiven Kortexoberfläche von 40 mm^2 [20]. Bei der gemessenen mittleren Dipolstärke von 21,75 nAm in der vorliegenden Studie würde dies einer Fläche von 87 mm^2 entsprechen.

Elbert et al. beobachteten bei professionellen Musikern, die ein Saiteninstrument spielen, welches die Feinmotorik der linken Hand erfordert, neben vergrößerten Fingerrepräsentationen in SI auch größere Dipolstärken im Vergleich mit der kontralateralen Hemisphäre und mit Kontrollpersonen. Als Erklärung für dieses Phänomen postulieren sie, dass ein ausgedehnteres kortikales Netzwerk auf die taktilen Stimuli antwortet. Spengler et al. fanden hingegen bei Probanden, die eine taktile Diskriminierungsaufgabe erlernten, parallel zu der Leistungsverbesserung eine Abnahme

der Dipolstärken der involvierten Finger. Sie erklärten dies mit einem „Rationalisierungsmechanismus“ [113]. Auch im fMRT findet sich beim assoziativen Lernen ein Abfall der Aktivität über die Zeit in den für diese Aufgaben spezialisierten Hirnregionen. Dagegen kam es zu einem Anstieg der Verbindungen untereinander, der „effektiven Konnektivität“, die mit dem Lernfortschritt korrelierte [13]. Bei allen Widersprüchlichkeiten dieser Ergebnisse kann als grundlegende Gemeinsamkeit festgehalten werden, dass eine aufmerksamkeitsgekoppelte Aufgabe zu einer gerichteten Veränderung der Dipolstärke bzw. der Aktivierungsmuster im fMRT führt.

Ich hingegen konnte keine signifikante Veränderung der Dipolstärke nach Syndaktylie beobachten. Da in dieser Studie weder ein gezieltes Training erfolgte noch eine Verhaltensrelevanz ersichtlich ist, mag die fehlende Änderung der Dipolstärke möglicherweise dadurch erklärt sein. Neben der Stimulusstärke, die über die drei Untersuchungstage hinweg konstant gehalten wurde, und der Präsentationsart nimmt auch die Aufmerksamkeit des Probanden Einfluss auf die Dipolstärke. Karlowski et al. konnten zeigen, dass sich die erste Komponente der magnetischen Antwort nach sensibler, taktiler Reizung mittels pneumatischer Stimulation unter gerichteter Aufmerksamkeit um ca. 5 % verringert [65]. Ebenso soll das Interstimulusintervall und das Signal-Rausch-Verhältnis Einfluss auf die Dipolstärke nehmen. Man kann davon ausgehen, dass die mehrwöchige Koaktivierung keinen Effekt auf die Dipolstärke hat. Aufgrund der geringen Datenmenge und der o. g. anderen Einflussfaktoren ist jedoch die Gültigkeit der Interpretation erneut zu überprüfen.

Von einer verteilten Quelle und nicht von einer Punktquelle ausgehend, wurden zur Quellenrekonstruktion der Fingerdipole Stromdichten berechnet. Aus physiologischer Sicht beinhaltet der Betrag des Stromdichtemaximums (q_{cdr}), eine quantitative Näherung an die neuronale Aktivität und deren Position im Gehirn. Abgesehen von der Möglichkeit der Abnahmen der neuronalen Aktivität gibt es aus tierexperimentellen Studien Hinweise darauf, dass die Abnahme des Stromdichtemaximums auch durch eine räumliche

Ausbreitung der neuronalen Aktivität bedingt sein kann [127]. Das Ergebnis der vorliegenden Gruppenstudie zeigt einen Trend zur Abnahme des Betrages des Stromdichtemaximums für alle Finger der zur „Syndaktylie-Hand“ gehörigen Hemisphäre als auch der Kontrollhemisphäre. Es handelt sich um einen globalen, nicht signifikanten Effekt, der nicht auf die Fingerrepräsentationen von Zeige- und Mittelfingerrepräsentationen beschränkt ist. Wenn es sich nicht um einen Sessionseffekt handelt, der für eine Gruppenstudie fast auszuschließen ist, könnte man diese Befunde am ehesten so deuten, dass sich sämtliche kortikale Fingerrepräsentationen vergrößert haben. Alternativ kann die Stromdichteabnahme durch das ökonomischere Arbeiten des Gehirns infolge der Koaktivierung erklärt werden. Bei gleicher Stimulationsstärke und -form werden jetzt weniger Neurone im Kortex aktiviert, im Sinne einer Rationalisierung. Möglicherweise hat die Aktivität inhibitorischer Neurone zugenommen. Die Interpretation der Ergebnisse ist jedoch nicht verbindlich, da weder die Daten signifikant sind noch die Stromdichtewerte isoliert interpretiert werden können. Dazu müsste man in Zukunft Informationen über das Verhältnis von der Stromdichte zur Fläche und das Signal-Rausch-Verhältnis berücksichtigen.

Das Integral der Stromdichte zeigt für die rechte Hemisphäre (kontralateral zur Syndaktylie-Hand) den gleichen Effekt wie das Stromdichtemaximum. Die Summe der Gesamtstromdichte nimmt in der zweiten Messung, nach drei Wochen Syndaktylie leicht ab. Dies gilt insbesondere für Daumen und Zeigefinger. Angenommen die oben beschriebene Abnahme des Stromdichtepeaks (q_{cdr}) wäre Ausdruck einer vergrößerten Quelle, könnte man für das Integral der Stromdichte (Q_{cdr}) eine Zunahme der Summe der Gesamtstromdichte erwarten. Genauso gut kann man sich jedoch auch Modelle vorstellen, bei denen die Fläche zunimmt, der Peakwert der Stromdichte (q_{cdr}) sich gemäß unserer Ergebnisse verringert, jedoch die resultierende Gesamtstromdichte den gleichen Nettowert trägt oder wie im vorliegenden Fall abfällt. Interessant ist an den Ergebnissen des Stromdichteintegrals, dass der beschriebene Effekt nur in der rechten,

aber nicht in der Kontrollhemisphäre beobachtet werden kann. Möglicherweise ist dies Ausdruck eines Plastizitätseffektes - laviert unter nicht signifikanten Daten.

6.2 Studie 2: Kortikale Reorganisationen nach kurzfristiger Plastizitätsinduktion

In Übereinstimmung mit den Literaturangaben zur Somatotopie in SI liegt das sensibel evozierte Feld nach N. medianus-Stimulation im kontralateralen Gyrus postcentralis, ca. 4 cm lateral der Mittellinie [54]. Die erste Komponente der magnetischen Antwort liegt bei 18 - 22 ms und kommt damit etwas zeitiger als in der Arbeit von Rossini et al. beschrieben [106]. Die ECD für die erste Komponente nach N. ulnaris-Stimulation liegen weiter apikal als die nach N. medianus-Stimulation, was unseren Erwartungen entspricht, da die vom N. medianus innervierten Finger ebenfalls weiter kaudal repräsentiert sind als der durch den N. ulnaris innervierte Klein- und Ringfinger. Rossini beschreibt zudem eine weiter medial gelegene Lokalisation der ECD nach N. ulnaris-Stimulation zu der nach N. medianus-Stimulation [106]. Diese Somatotopie in medio-lateraler Richtung konnten wir nicht nachweisen.

Nach 40-minütiger passiver Koaktivierung von vier Fingern kommt es zu einer signifikanten Distanzminderung zwischen den ECD nach N. medianus- und ulnaris-Stimulation im primär sensorischen Kortex. Da keine signifikante Distanzänderung im Kontrollexperiment auftrat, führe ich die Reduktion der euklidischen Distanz in dem ersten Teil dieser Studie auf die passive taktile Koaktivierung zurück. Die Distanzänderung ist nicht von einer Änderung der Dipolrichtung begleitet. ECD nach sensibler, elektrischer Aktivierung sind in Area 3b [3] und eventuell auch 3a zu erwarten. Area 3b liegt in der Hinterwand des Sulcus centralis, ein Hirnabschnitt, der relativ flach ist und sich von medial-apikal nach latero-kaudal erstreckt. Eine Verschiebung der Dipole innerhalb der Area 3b, entlang des Sulcus würde sich nicht in einer Änderung des Neigungswinkels

zwischen Dipol und Z-Achse bemerkbar machen. Umgekehrt kann man sagen, dass mit großer Wahrscheinlichkeit die Dipole innerhalb Area 3b geblieben sind, denn bei einer Verschiebung des Dipols vom Sulcus centralis in Richtung Gyrus postcentralis (z. B. Area 2 und 1) würde ich mit einer Änderung des Dipolwinkels rechnen. Dabei müsste sich der Vektor entweder der Z-Achse nähern oder sich von ihr entfernen. Zusammenfassend gehe ich davon aus, dass die Dipole von N. medianus und ulnaris sich bei nahezu gleich bleibendem Deklinationswinkel hauptsächlich in der xy-Ebene verschoben haben und somit eine Verschiebung innerhalb der Area 3b stattgefunden hat.

Die fehlende Änderung der Dipolstärke bedeutet, dass sich die Anzahl der synchron feuernenden Neuronen nach Koaktivierung nicht signifikant geändert hat, bezugnehmend auf die Arbeit von Hämäläinen et al. (1993) [52]. Mit einer Vergrößerung der rezeptiven Felder und verstärkter Überlappung benachbarter Fingerrepräsentationen, wie sie in der Tierstudie von Godde et al. [50] nach einem passiven Koaktivierungsparadigma beobachtet wurde, lässt sich folglich die hier festgestellte Reduktion der euklidischen Distanzen bei unveränderter Dipolstärke nicht erklären. Wahrscheinlich ist der zugrunde liegende Mechanismus eine wirkliche Bewegung der Dipole aufeinander zu, und nicht nur eine scheinbare Distanzreduktion, die durch Verlagerung der Schwerpunkte vergrößerter, sich überlappender rezeptiver Felder entsteht.

Nach 40-minütiger taktiler Koaktivierung konnte ich trotz der Veränderungen der kortikalen Repräsentationen keine Änderung der taktilen Perzeption nachweisen. Sowohl die absolute taktile Perzeptionsschwelle als auch die Zweipunktdiskriminierung waren nicht signifikant besser nach Koaktivierung. Dies steht den Ergebnissen von Godde et al. gegenüber, die nach zwei bis sechs-stündiger assoziativer Paarung taktiler Stimuli an der menschlichen Hand eine signifikante Verbesserung der Zweipunktdiskriminierung fanden [50, 51]. Die leichte, nicht signifikante Verbesserung der Zweipunktdiskriminierung sowohl nach der 40-minütigen Koaktivierung als auch nach der dritten Messung in dieser Studie lassen sich am ehesten mit einem Trainingseffekt erklären. Im Gegensatz zu Godde und

Mitarbeitern absolvierten die Probanden vorab keine Probetraining, um ein Ausgangsplateau der psychophysischen Tests zu erreichen. Dies ist sicher ein klarer Mangel dieser Studie, den ich durch entsprechende Berücksichtigung bei der Interpretation der Ergebnisse bewusst in Kauf nehmen musste, da es andernfalls den zeitlichen Rahmen der ohnehin sehr aufwendigen Studie gesprengt hätte.

Für die exakte Lokalisierung von taktilen Stimuli oder die Zweipunktdiskriminierung benötigt man eine scharfe räumliche Abgrenzung der kortikalen Erregung, die durch laterale Inhibition gewährleistet wird [32, 82]. Eine unscharfe Abgrenzung kortikaler Repräsentationen hingegen, wie sie bei Braillelesern gefunden wird, die mehrere Finger einer Hand synchron gebrauchen, führt nach der Studie von Sterr et al. zu einer erhöhten Rate perzeptiver Misslokalisationen [115]. Entsprechend erwartete ich eine Erhöhung der Misslokalisationsrate oder eine Verschlechterung der Zweipunktdiskriminierung auf perzeptiver Seite und eine Aufhebung der Somatotopie der Fingerrepräsentationen mit kortikalen rezeptiven Feldern, die sich aufeinander zu bewegen oder überlappen. Die fehlende Änderung der taktilen Wahrnehmung bei eindeutigem Nachweis plastischer Veränderungen in SI (Verringerung der N. medianus- ulnaris-Distanz nach Koaktivierung) steht somit in einem Widerspruch. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben perzeptiver Veränderungen ist die fehlende Verhaltensrelevanz dieses rein passiven Paradigmas: Sowohl in den Studien von Sterr et al. [115] und Wang et al. [122], als auch in der Arbeit von Elbert et al. [29] wurden parallel zu den kortikalen Reorganisationen eine besondere, bewusst erlernte Fähigkeit wie das Blindenschriftlesen oder die Wahrnehmung eines bestimmten taktilen Reizes erworben, bzw. das Geigenspielen erlernt. In der vorliegenden Studie wurden die synchronen Reize jedoch rein passiv appliziert. Sie standen in keinem Bedeutungsrahmen für den Probanden und waren nicht an eine Lernaufgabe geknüpft. Es wäre allerdings ein voreiliger Schluss zu behaupten, dass ein rein passives Koaktivierungsparadigma zwar zu kortikalen Reorganisationen, jedoch nicht zu parallelen Änderungen der taktilen Perzeption führt. Godde et al.

stimulierten ebenfalls mehrere Finger taktil, auf rein passive Weise und fanden im Anschluss eine verbesserte räumliche Diskriminierung [50, 51]. Möglicherweise war die relativ kurze Koaktivierungsphase von vierzig Minuten in meiner Studie nicht ausreichend lang, um signifikante Veränderungen der sensiblen Wahrnehmungsleistung hervorzurufen. Die plastischen Veränderungen der kortikalen Repräsentationen im primär sensiblen Kortex bei Geigenspielern und Braillelesern und deren veränderte Perzeption dürften sogar über Jahre entstanden sein. Selbst in der Studie von Godde et al. wurde über mehrere Stunden stimuliert [50]. Es bleibt somit offen, ob das rein passive Aktivierungsmuster oder die kurze Stimulationsdauer Ursache der fehlenden Änderung auf perceptiver Seite sind. In Hinblick auf die neueste Studie zu perceptiven Veränderungen nach einem taktilen Koaktivierungsparadigma ist letztere Erklärung zu favorisieren: Während die 30-minütige passive taktile Koaktivierungsphase zu keiner psychophysisch messbaren Änderung der räumlichen Diskriminierung führte, konnte nach einer Stimulationsdauer von zwei Stunden eine signifikante Verbesserung der Zweipunktdiskriminierung erzielt werden [51]. Diese Verbesserung der Perzeption war unabhängig von Aufmerksamkeit und kognitiven Faktoren, wobei man davon ausgeht, dass Aufmerksamkeit, Konditionierung und die Beteiligung assoziativer Hirnareale neuronale Reorganisationsprozesse begünstigen [25, 28]. Die Reversibilität der plastischen Veränderungen ist dabei ebenfalls abhängig von der Stimulationsdauer [51].

6.3 Gemeinsame Diskussion der Ergebnisse aus Studie 1 und 2

Sowohl in Studie 1, nach dreiwöchiger Koaktivierung von Zeigefinger und Mittelfinger, als auch in Studie 2, nach 40-minütiger Koaktivierung, findet eine Reorganisation der kortikalen Projektionsareale in SI statt. Diese äußert sich in Studie 2 durch eine signifikante Abnahme der euklidischen Distanz. Die Ergebnisse der Studie 1 sind

hingegen nicht signifikant. Es fällt in Studie 1 ein Trend zur Zunahme der Fingerabstände auf, sowie als indirektes Zeichen eines reorganisatorischen Prozesses die Zunahme der Streubreiten nach Koaktivierung. In der Kontrollhemisphäre kommt es dagegen zu keinem gerichteten Effekt, beziehungsweise in Studie 2 zu nahezu unveränderten Distanzen der N. ulnaris -und N. medianus-Projektionen. Die fehlende Signifikanz der Plastizitätseffekte in Studie 1, trotz der relativ längeren Koaktivierungsphase von drei Wochen versus vierzig Minuten, ließe sich eventuell folgendermaßen erklären:

- Die Anzahl der Probanden war zu klein.
- Mangelnde Compliance der Probanden: Die Probanden erhielten den Auftrag Zeige- und Mittelfinger der linken Hand für drei Wochen ohne Unterbrechung verbunden zu lassen. Inwieweit diese funktionelle Syndaktylie tatsächlich ausgeführt wurde, konnte nicht kontrolliert werden.
- Messungenauigkeit und mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse von unterschiedlichen Messtagen: Obwohl darauf geachtet wurde, dass die Untersuchungsbedingungen an den drei Messtagen möglichst identisch sind, kann an unterschiedlichen Messtagen offensichtlich nicht die gleiche Lokalisationsgenauigkeit erreicht werden wie bei mehreren Messungen, bei denen der Proband die Messkammer nicht verlässt. Dies lässt sich durch unterschiedliche Signal-Rausch-Verhältnisse und die unterschiedlichen Feldgeometrien erklären.

Zudem kommt es nach elektrischer Stimulation zu präziseren Dipollokalisierungen und größeren Antwortpotentialen. Dies ist plausibel, da elektrische Stimuli stark synchronisierte afferente Potentiale erzeugen [39].

Aus den oben erwähnten Erkenntnissen der Studie 1 wurde das Paradigma der zweiten Studie so modifiziert, dass folgende Voraussetzungen erfüllt waren: Der Proband sollte bei den Messungen vor und nach Koaktivierung die Messkammer nicht verlassen, und die Plastizitätsinduktion sollte durch den Versuchsleiter kontrolliert werden können. Zur

Dipollokalisierung sollte eine elektrische Stimulation vorgenommen werden. Diese Kriterien wurden durch elektrische Stimulation von N. medianus und ulnaris erfüllt. Durch hohe Samplingraten wurde das Signal-Rausch-Verhältnis optimiert. Die Plastizitätsinduktion wurde in der Messkammer vorgenommen, d. h. die Probanden veränderten ihre Position während der gesamten Session (über drei Messungen) nicht.

6.4 Schlussfolgerungen

Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser Doktorarbeit beantwortet werden:

1. Kann man mittels der Magnetoenzephalografie (MEG) eine Somatotopie des Fingerareals im primär somatosensiblen Kortex erkennen?

In Übereinstimmung mit Literaturangaben zur Somatotopie im primär somatosensiblen Kortex fand ich in axialer Richtung eine kaudo-kraniale Anordnung der Dipole nach taktiler Fingerstimulation in der Sequenz Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger. In der zweiten Studie wurden SEF nach N. medianus- und ulnaris-Stimulation gemappt. Es liegt - wiederum in Übereinstimmung mit der Literatur - eine Somatotopie in axialer Richtung vor, jedoch nicht in transversaler Richtung. Die Dipole nach N. medianus-Stimulation sind dabei im Mittel 3,47 mm weiter kaudal repräsentiert als die nach N. ulnaris-Stimulation. Offensichtlich ist die Auflösung der Magnetoenzephalografie gut genug um sowohl Einzelfingerrepräsentationen darzustellen, die in ihrer Gesamtheit (Daumen bis Ringfinger) ein Areal von 5,6 bzw. 8,4 mm umfassen, als auch die kortikalen Repräsentationen zweier Handnerven zu differenzieren.

2. Lassen sich mit der MEG kortikale Veränderungen nach einer mittelfristigen passiven Koaktivierung in Form funktionaler Syndaktylie nachweisen?

Das prinzipiell der Nachweis kortikal plastischer Veränderungen mit der

Magnetoenzephalografie möglich ist, konnten zahlreiche Arbeiten belegen [15, 29, 31, 36, 50, 81, 118, 122, 131]. Im Rahmen dieser Arbeit gelang in Studie 2 der magnetografische Nachweis kortikal plastischer Veränderungen. Nach einer 40-minütigen sensiblen Koaktivierung von vier Fingern nimmt die Distanz der kortikalen N. medianus- und ulnaris-Repräsentation signifikant ab. Nach einer 40-minütigen Ruhepause vergrößerte sich diese Distanz wieder, erreicht jedoch nicht den Ausgangswert. In der Kontrollhemisphäre bleiben die Distanzen vor und nach der Koaktivierungsphase nahezu unverändert. Somit sind die Ergebnisse zur euklidischen Distanzreduktion infolge einer passiven peripheren Koaktivierung als Reorganisationsprozesse zu bewerten, die man magnetografisch nachweisen kann. Wünschenswert wäre der parallele Nachweis einer Veränderung der primär sensorischen Verarbeitung in den psychophysischen Untersuchungen gewesen, um funktionelle Reorganisationen nachweisen zu können, die ein zusätzliches Indiz für plastischer Veränderungen abgegeben hätten.

In Studie 1 wurden, wahrscheinlich aus Gründen, die den Versuchsablauf betreffen, keine signifikanten Ergebnisse gefunden. Auffällig ist eine Zunahme der Streubreiten in der zweiten Messung, die besonders deutlich für das Syndaktylifingerpaar ausfällt: Es kommt zu einer Zunahme der Streubreite der Fingerabstände um den Faktor 11,5 für Zeige- und Mittelfinger. Im Gegensatz dazu nimmt die Streubreite der Distanz zwischen Mittel- und Ringfinger nur um 2,47 und für Daumen und Zeigefinger um den Faktor 4,6 zu. Für die Kontrollhemisphäre ist weder ein Trend der Messergebnisse noch eine Zunahme der Streubreite nach der Plastizitätsinduktionsphase zu beobachten. Die Zunahme der Streubreiten, die besonders deutlich im Bereich der manipulierten Finger ist und nur für die rechte Hemisphäre (kontralateral zur Syndaktylie-Hand) nachweisbar ist, kann meines Erachtens als Effekt einer kortikalen Reorganisation gewertet werden.

3. Sind die in tierexperimentellen Studien gefundenen Ergebnisse zu plastischen Veränderungen nach passiver Koaktivierung auf den Menschen übertragbar?

Die Vorarbeiten zu dieser Arbeit stammen aus unterschiedlichen Arbeitsgebieten. Im Tiermodell „somatosensorischer Kortex der adulten Ratte“ wurden schnelle und reversible Reorganisationsprozesse mit Hilfe der intrakortikalen Mikrostimulation (ICMS) untersucht. Diese Versuche zeigen, dass es innerhalb weniger Stunden ICMS zu lokalen Veränderungen in der Topografie der Rattenhinterpfotenrepräsentation kommt. Bei diesen schnellen Reorganisationsprozessen handelt es sich um eine Vergrößerung rezeptiver Felder und infolge dessen um die Erhöhung des kortikalen Überlappungsgrades (magnification) [111]. Diese geometrischen Reorganisationsprozesse sind an funktionale Veränderungen des neuronalen Antwortverhaltens gekoppelt. Dabei handelt es sich um Adaptation und Schwellenerniedrigung. Nach einer assoziativen Paarung taktiler Stimuli auf der Rattenhinterpfote konnte man wie bei der zentral wirksamen ICMS Vergrößerungen der korrespondierenden kortikalen Repräsentationen nachweisen. Beim Menschen verbietet sich der direkte Plastizitätsnachweis mittels ICMS oder einem Mapping rezeptiver Felder mittels intrakortikaler Elektroden, so dass man auf indirekte Darstellungen z. B. mittels bildgebender Verfahren zurückgreifen muss und parallel die funktionalen Veränderungen, wie die sensorische Wahrnehmung, überprüft.

Dabei konnten Spengler und Godde zeigen, dass das gleiche taktile Koaktivierungsparadigma welches beim Affen zu vergrößerten kortikalen Repräsentationen in SI führt, beim Menschen zu einer Schwellenerniedrigung der Zweipunktdiskriminierung führt bzw. es zu einer Verbesserung im Lokalisationstest kommt. Damit ist bereits in Vorarbeiten ein erster Beweis geliefert worden, dass die tierexperimentellen Ergebnisse durchaus auf den Menschen übertragbar sind. In der vorliegenden Studie gelang es nicht, den Nachweis von Reorganisationsprozessen auf funktionaler Ebene zu führen, da wahrscheinlich die Koaktivierungsphase von vierzig Minuten Dauer zu kurz ist, um Veränderungen der Perzeption zu induzieren [51]. Auf

kortikaler Ebene fand sich jedoch nach 40-minütiger taktiler Koaktivierung zweier Finger eine signifikante Distanzminderung zwischen der N. medianus- und ulnaris-Repräsentation. Einen erhöhten Überlappungsgrad kann man an Hand der euklidischen Distanzen nicht nachweisen, sondern nur vermuten. Von einer Vergrößerung der kortikalen Projektionsareale nach Koaktivierung, wie sie in der tierexperimentellen Arbeit von Godde et al. beschrieben wurde, gehe ich bei meiner Studie jedoch nicht aus, da die Dipolstärke, als Maß für die Anzahl der aktiven Neurone, gleich geblieben ist.

Aufgrund der unterschiedlichen Methodik der tierexperimentellen Studien und dieser humanmedizinischen experimentellen Studie lässt sich eine Fusion kortikaler Projektionsareale mittels MEG rein technisch nicht nachweisen. Die Distanzreduktion zwischen N. medianus- und ulnaris-SEF ist jedoch als erhöhter Überlappungsgrad interpretierbar. Somit wären die tierexperimentellen Ergebnisse nach einer peripheren passiven Koaktivierung auf den Menschen übertragbar. In Hinblick auf die Veränderungen der sensiblen Wahrnehmung konnte dies nicht belegt werden.

4. Sind eventuelle Reorganisationen reversibel?

Diese Frage ist eindeutig positiv zu beantworten. In Studie 1 kommt es im Anschluss an die Ruhephase, in der dritten Messung, zu einer Verkleinerung der zuvor angewachsenen euklidischen Distanzen, die nur für das Syndaktylie-Fingerpaar signifikant ist. Parallel zu diesem Trend in Richtung Baseline-Untersuchung kommt es auch zu einer deutlichen Abnahme der Streubreiten.

In Studie 2 zeigt sich in der dritten Messung, die im Anschluss an eine 40-minütige Ruhepause durchgeführt wurde, für die Syndaktylie-Hemisphäre eine starke Tendenz der euklidischen Distanz zwischen N. medianus- und ulnaris-Repräsentation in Richtung Ausgangsdistanz ($p = 0,05$). Nimmt die euklidische Distanz von erster zu zweiter Messung zunächst signifikant von 8,49 auf 5,15 mm ab, steigt sie in der dritten Messung wieder auf

7,2 mm an. Bei nahezu unveränderten Abständen in der Kontrollhemisphäre von 7,72 versus 7,77 mm sind sowohl die Reorganisationen unmittelbar nach Intervention und vierzig Minuten nach Koaktivierung als Plastizitätseffekte einzustufen, die reversibel sind.

5. Welche Relevanz haben eventuelle plastische Veränderungen in Bezug auf die Perzeption taktiler Stimuli? Korrelieren die Veränderungen der Wahrnehmung mit den kortikalen Reorganisationen?

Irvine und Rajan postulieren Änderungen der kortikalen Repräsentationen, gleich denen nach Amputationen oder bei gebrauchsbhängigen Plastizitätsprozessen, infolge perzeptiven Lernens [62]. Es gibt tierexperimentelle Vorarbeiten auf dem Gebiet der kortikalen Plastizität im somatosensiblen Kortex, die zeigen, dass infolge einer verbesserten taktilen Perzeption (nach Übung einer Frequenzdiskriminierungsaufgabe) eine Vergrößerung sowie ein erhöhter Überlappungsgrad der kortikalen Projektionsfelder resultiert [99]. Auch nach einer rein passiven sensiblen Koaktivierung kommt es zu vergrößerten kortikalen Repräsentationen bei der Ratte. Dieses Koaktivierungsparadigma führt beim Menschen zu einer verbesserten Zweipunktdiskriminierung im Bereich der manipulierten Finger [50, 51]. Diese Studien deuten in Richtung einer verbesserten räumliche Auflösung infolge der Koaktivierung, die auf die manipulierten Finger beschränkt ist.

Sterr et al. dagegen berichten über eine erhöhte Rate von Misslokalisationen in einer psychophysischen Testung von professionellen Braillelesern, die zum Lesen mehrere Finger einer Hand synchron gebrauchen. Parallel dazu fand man bei diesen Individuen keine klare Somatotopie der Fingerrepräsentationen im primär somatosensiblen Kortex. Diese kortikalen Reorganisationen wurden als „Verschmierung“ der Projektionsareale infolge der simultanen taktilen Eingänge gedeutet, die auf perzeptiver Ebene die Diskriminierung der Einzelfinger erschweren. Hier liegt also ein Beispiel für eine kortikale Reorganisation vor, die mit den Veränderungen der Wahrnehmung korreliert und

durchaus einer optimalen Anpassung an die Aufgabe gerecht wird [115]. Entsprechend dieser Vorarbeiten konnte ich als Resultat der Studie 1 und 2 eine Verschmelzung und Vergrößerung der kortikalen, korrespondierenden Repräsentationen erwarten. Auf perzeptiver Ebene wäre a) eine verbesserte Zweipunktdiskriminierung zu erwarten gewesen oder b) eine erhöhte Rate von Misslokalisationen, für die Erkennung des jeweils berührten Fingers. Die Ergebnisse der psychophysischen Tests sowohl der 1. als auch 2. Studie sind nicht signifikant, so dass ich zu der Frage der Relevanz kortikal plastischer Veränderungen in Bezug auf die Perzeption taktiler Stimuli keine neuen Erkenntnisse liefern kann. Da in der Arbeit von Godde et al. eine eindeutige Abhängigkeit perzeptiver Veränderungen von der Stimulationsdauer gefunden wurde, ließe sich die fehlende Änderung der primären Wahrnehmung trotz kortikaler Reorganisationen, durch die zu kurze Koaktivierungsphase von vierzig Minuten erklären [51].

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden am adulten menschlichen Gehirn sensibel evozierte Felder magnetografisch untersucht. Die Untersuchungen wurden im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

Ziel der Studie war es, Plastizitätseffekte infolge einer peripheren passiven Koaktivierung der Finger nachzuweisen. Neurophysiologische Grundlage dieses Vorhabens ist dabei die Aussage, dass neuronale Gruppen spezifische Funktionen ausfüllen, und dass deren Größe und Funktionalität unter anderem durch den Grad der synchronen neuronalen Feuerung bestimmt ist [88].

Im Rahmen dieser Dissertation sollte des weiteren geprüft werden, ob diese passive Manipulation zu Veränderungen der taktilen Perzeption führt, und ob diese Veränderungen der primären Wahrnehmung mit eventuellen kortikal plastischen Effekten korrelieren.

Voraussetzung für das Gelingen dieser Studie war die magnetografische Darstellung der einzelnen Fingerrepräsentationen und deren somatotope Anordnung.

Erwartet wurde, dass die Synchronizität der sensiblen Eingangsaktivität die Ausbildung fusionierter kortikaler Repräsentationen induziert. Die funktionale Syndaktylie wurde zwischen Zeige- und Mittelfinger durch Heftpflaster hergestellt und über drei Wochen kontinuierlich fortgesetzt.

Unmittelbar vor und nach dieser passiven taktilen Koaktivierungsphase wurden die Finger I - IV der Probanden magnetografisch gemappt. Eine dritte Messung erfolgte nach weiteren sechs Wochen ohne Syndaktylie, um die Reversibilität eventueller Plastizitätseffekte nachweisen zu können. Die Veränderungen der primären Wahrnehmungsleistung wurden durch einen psychophysischen Test zur Punktlokalisierung erfasst.

Es konnte eine Somatotopie der kortikalen Fingerrepräsentationen in SI in axialer Richtung nachweisen, in der Sequenz Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger in latero-medialer Anordnung. Diese klare Somatotopie war in der Messung unmittelbar nach der dreiwöchigen Koaktivierungsphase in der passenden Hemisphäre aufgehoben, was ein Indiz für eine kortikale Reorganisation ist. Die Betrachtung der Änderung der euklidischen Distanzen zwischen den einzelnen Fingerrepräsentationen und die Daten des psychophysischen Tests waren nicht signifikant. Infolge der peripheren passiven Koaktivierung zeigt sich jedoch im Vergleich mit der Kontrollhemisphäre ein Trend zur Zunahme der euklidischen Distanzen und eine Zunahme der Streubreite der Messdaten. Dies ist ein Hinweis für einen möglichen Reorganisationsprozess, der zwar nachgewiesen werden konnte, jedoch aufgrund messtechnischer Gegebenheiten und Mängel im Versuchsaufbau nicht signifikant wurde.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde eine zweite Studie durchgeführt, bei der zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses elektrisch evozierte sensible evozierte Felder SEF mittels N. medianus- und ulnaris-Stimulation gemessen wurden. Des Weiteren blieb der Proband für die Dauer aller drei Messungen einschließlich der Koaktivierungsphase in unveränderter Position in der Messkammer um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erzielen.

Die 40-minütige passive, taktile Koaktivierung von vier Fingern führte dabei zu einer signifikanten Distanzminderung zwischen der N. medianus- und N. ulnaris-Repräsentation im primär sensiblen Kortex, die in der Kontrollhemisphäre nicht nachweisbar war. Die mittlere Distanzminderung betrug $3,35 \text{ mm} \pm 2,34$ ($p = 0,01$). Die euklidische Distanz zwischen der N. medianus- und N. ulnaris-Repräsentation betrug vor Koaktivierung im Mittel $8,45 \pm 2,15 \text{ mm}$, versus $5,15 \pm 2,06 \text{ mm}$ nach Koaktivierung. Die Repräsentationen von N. ulnaris und medianus sind sich räumlich näher gekommen, ohne dass man eine Ausdehnung kortikaler Repräsentationen vermuten kann, da die Dipolstärke - als Maß für die Anzahl aktiver Neurone - gleich geblieben ist. Diese

Plastizitätseffekte waren von keiner Änderung der perzeptiven Wahrnehmung begleitet. Ursächlich hierfür ist entweder die fehlende Verhaltensrelevanz dieser rein passiven Manipulation, oder die im Vergleich zu Vorarbeiten der Plastizitätsforschung mit einem ähnlichen Paradigma wesentlich kürzere Phase der synchronen taktilen Stimulation. Die genannten Veränderungen in der Lokalisation kortikaler Repräsentationen sind sowohl in Studie 1 als auch in Studie 2 reversibel.

Es gelang der magnetografische Nachweis einer kortikalen Reorganisation in Area 3b des primär sensiblen Kortex infolge einer passiven taktilen Koaktivierung über vierzig Minuten.

Es wurde bestätigt, dass kortikale Repräsentationen dynamische Größen sind, die sich stets in unmittelbarer Rückkopplung mit dem sensorischen Eingangsraum befinden. Dabei sind die räumlichen und zeitlichen kortikalen Erregungsmuster die beiden Faktoren, die die Topografie kortikaler Repräsentationen und die Funktion neuronaler Einheiten bestimmen. Die Verhaltensrelevanz oder Aufmerksamkeit ist nicht Bedingung für das Auftreten von kortikalen plastischen Veränderungen.

Für die Zukunft wären weitere Studien zu diesem Thema wünschenswert, die die gefundenen vorläufigen Ergebnisse bestätigen. Dabei wäre ein größerer Datensatz von Vorteil, um die Signifikanz der Daten zu erfassen. Eine Durchführung zukünftiger Studien mit einem magnetografischen Helmsystem würde sowohl für die Probanden als auch die Studienleiter eine erhebliche Zeitersparnis und Komfort bedeuten, und die Möglichkeit eröffnen, auch die sekundär sensiblen Areale zeitgleich zu betrachten. Interessant wäre zudem die Untersuchung sensibler passiver Koaktivierungsparadigmen in Kombination mit EEG-Messungen und funktioneller-MRT oder Positronen-Emissions-Tomografie, um die physiologischen Prozesse der gefundenen Reorganisationen weiter aufzudecken.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Adams RD, Victor M (1997) Pain and other disorders of somatic sensation, headache, and backpain, Section 2. In: Adams RD, Victor M (eds) Principles of Neurology, 6th edn. McGraw-Hill, New York, pp 148-151
- [2] Allard T, Clark S, Jenkins WM, Merzenich MM (1991) Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys following digital syndactyly. J Neurophysiol 66:1048-1058
- [3] Allison T, McCarthy G, Wood CC, Parcey TM, Spenar DP, Williamson PP (1988) Human cortical potentials evoked by stimulation of median nerves. 1. Cytoarchitectonic areas generating SI activity. J Neurophysiol 62:711-722
- [4] Alloway KD, Rosenthal P, Burton H (1989) Quantitative measures of receptive field changes during antagonism of GABAergic transmission in primary somatosensory cortex of cats. Exp Brain Res 78:514-532
- [5] Altman L, Luhmann HJ, Gräuel JM, Singer W (1987) Functional and neuronal binocularity in kittens raised with rapidly alternating monocular occlusion. J Neurophysiol 58:965-980
- [6] Baranyi A, Szente M, Woody C (1991) Properties of associative long-lasting potentiation induced by cellular conditioning in the motor cortex of conscious cats. Neuroscience 42:321-334
- [7] Bauder H (1998) Kortikale Plastizität bei chronifiziertem Schmerz am Beispiel chronischer Rückenschmerzen. Dr. phil. Dissertation, FSU Jena
- [8] Baumgarter C, Doppelbauer A, Deecke L, Barth DS, Zeitlhofer J, Lindinger G, Sutherling WW (1991) Neuromagnetic investigation of human hand somatosensory cortex. Exp Brain Res 87:641-648

- [9] Baumgartner C, Doppelbauer A, Sutherling WW, Zeitlhofer J, Lindinger G, Lind C, Deecke L (1991) Human somatosensory finger representation as studied by combined neuromagnetic and neuroelectric measurements. *Neurosci Lett* 134:103-108
- [10] Bausbam AI, Wall PD (1976) 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
- [11] Biermann K, Schmitz F, Witte OW, Konczak J, Freud HJ, Schnitzler A (1998) Interaction of finger representation in the human first somatosensory cortex: a neuromagnetic study. *Neurosci Lett* 251:13-16
- [12] Birbaumer N, Schmidt RF (1991) Plastizität, Lernen, Gedächtnis. In: Birbaumer N, Schmidt RF (Hrsg) *Biologische Psychologie*, 4. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 548
- [13] Buechel C, Coull JF, Friston KJ (1999) The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science* 283:1538-1541
- [14] Buchner H, Fuchs M, Wischmann HA, Dossel O, Ludwig I, Knepper A, Berg P (1994) Source analysis of median nerve and finger stimulated somatosensory evoked potentials: multichannel simultaneous recording of electric and magnetic fields combined with 3D-MR tomography. *Brain Topogr* 6:299-310
- [15] Buonomano DV, Merzenich M (1998) Cortical Plasticity: From Synapses to Maps, *Annu Rev Neurosci* 21:149-86
- [16] Burton H (1986) Second somatosensory cortex and related areas. In: Jones EG, Peters A (eds) *Cerebral cortex*. Plenum Press, New York, pp 31-98
- [17] Burton H, Robinson CJ (1987) Responses in the first or second somatosensory cortical area in cats during transient inactivation of the other ipsilateral area with lidocaine hydrochloride. *Somatosens Res* 4:215-236
- [18] Carlson M (1981) Characteristics of sensory deficits following lesions of

Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta*. *Brain Res* 204(2):424-430

[19] Caselli RJ (1993) Ventrolateral and dorsomedial somatosensory association cortex damage produces distinct somesthetic syndromes in humans. *Neurology* 43:762-771

[20] Chapman RM, Ilmoniemi RJ, Barbanera S, Romani GL (1984) Selective localization of alpha brain activity with neuromagnetic measurements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 58:569-572

[21] Clark SA, Allard T, Jenkins WM, Merzenich MM (1988) Receptive fields in the body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. *Nature* 332:444-445

[22] Condon C, Weinberg NM (1991) Habituation causes frequency-specific plasticity of receptive fields in auditory cortex. *Behav Neurosci* 105:416-430

[23] Cruikshank SJ, Weinberger NM (1996) Evidence for the Hebbian hypothesis in experience-dependent physiological plasticity of neocortex. *Brain Res Rev* 22:191-228

[24] Cruikshank SJ, Weinberger NM (1996) Receptive field plasticity in adult auditory cortex induced by Hebbian covariance. *J Neurosci* 16:861-875

[25] D'Eposito M, Detre JA, Aslop DC, Shin RK, Atlas S, Grossmann M (1995) The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* 378:279-281

[26] Diamond ME, Armstrong-James M, Ebner FF (1993) Experience dependent plasticity in adult rat barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 90:2082-2086

[27] Duffy FH, Burchfiel JL (1979) Somatosensory system organizational hierarchy from single units in monkey area 5. *Science* 172:273-275

[28] Edeline JM, Pham P, Weinberger NM (1993) Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behav Neurosci* 107:539-551

[29] Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995) Increased cortical

representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270:305-307

[30] Elbert T, Sterr A, Candia C, Rockstroh B, Taub E (1996) Representational cortical plasticity as revealed by magnetic source imaging: how the brain learns to play the violin. First Berlin workshop on cortical plasticity, Berlin

[31] Elbert T, Sterr A, Flor H, Rockstroh B, Knecht S, Pantev C, Wienbruch C, Taub E (1997) Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res* 117:161-164

[32] Elliott T, Howart CI, Shadbolt NR (1996) Axonal Process and neural plasticity. II: Adult somatosensory maps. *Cerebral cortex* 6:789-793

[33] Eysel UT (1992b) Remodelling receptive fields in sensory cortices. *Current Biol* 2: 389-391

[34] Eysel UT, Gonzalez-Aguilar F, Mayer U (1981) Time-dependent decrease in the extent of visual deafferentation in the lateral geniculate nucleus of adult cats with small retinal lesions. *Exp Brain Res* 41:256-263

[35] Farrell DE (1983) Assessment of iron in human tissue: the magnetic biopsy. In: Williamson GL, Romani GL, Kaufmann L, Modena I (eds) *Biomagnetism: An interdisciplinary approach*. Plenum Press, New York, pp 483-498

[36] Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom limb pain as perceptual correlate of massive reorganization in upper limb amputees. *Nature* 375:482-484

[37] Florence SL, Kaas JH (1995) Large scale reorganisation at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 15(12):8083-8095

[38] Forss N (1995) Whole-head Neuromagnetic characterization of human somatomotor cortical functions, PhD dissertation, University of Helsinki, Dept. of Neurology, pp 2-8

- [39] Forss N, Salmelin R, Hari R (1994) Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92:510-517
- [40] Fregnac Y, Shulz D, Thorpe S and Bienenstock E (1988) A cellular analogue of visual cortical plasticity. *Nature* 333:367-370
- [41] Friedmann AP, Robinson SE (1981) Evaluation of magnetpneumography for assessing thoracic accumulation of welding fume particulate and lung dust clearance. In: Erne SN, Hahlbohm DD, Lübbling H (eds) *Biomagnetism Proceedings, 3rd international workshop on Biomagnetism, 1980*. Walter-de-Gruyter Verlag, Berlin New York, pp 489-495
- [42] Friedmann DP, Murray EA, O'Neill JB, Mishkin M (1986) Cortical connections of somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques. Evidence for a cortico-limbic pathway for touch. *J Comp Neurol* 252:323-347
- [43] Garcha HS, Ettliger G (1978) The effects of unilateral or bilateral removals of the second somatosensory (area SII): a profound tactile disorder in monkeys. *Cortex* 14:319-326
- [44] Gardner EP (1984) Perception of motion across the skin. In: C. von Euler, Franzen O, Lindblom U, Ottoson D (eds) *Somatosensory Mechanisms, Wenner-Gren International Symposium Series*. The Pitman Press, Bath, 41: 93-113
- [45] Garraghty PE, Sur M (1990) Morphology of single intracellularly stained axons terminating in area 3b of macaques monkeys. *J Comp Neurol* 294: 583-593
- [46] Garraghty PE, Florence SL, Tenhula WN, Kaas JH (1991) Parallel thalamic activation of the first and second somatosensory areas in prosimian primates and three shrews. *J Comp Neurol* 311:289-299
- [47] Garraghty PE, Kaas JH (1991) Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport* 2:747-750
- [48] Gilbert CD, Aniruddha D, Minami I, Mitesh K, Westheimer G (1996) Spatial

integration and cortical dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:615-622

[49] Gilbert CD, Wiesel TN (1992) Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 356:150-152

[50] Godde B, Spengler F, Dinse HR (1996) Associative pairing of tactile stimulation induces somatosensory cortical reorganization in rats and in humans. *Neuroreport* 8:281-285

[51] Godde B, Stauffenberg B, Spengler, Dinse HR (2000) Tactile coactivation induced changes in spatial discrimination performance. *Neurosci* 20:1597-1604

[52] Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) Magnetoencephalography. *Rev Mod Phys* 65:413-496

[53] Hari R, Hämäläinen M, Kaukoranta E, Reinikainen K, Teszner D (1983) Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man. *Acta Neurol Scand* 68:207-212

[54] Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen J, Sams M, Vilkmann V (1993) Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Neurosci* 5:724-734

[55] Hari R, Lounasmaa OV (1989) Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science* 244:432-436

[56] Hebb OD (1949) *The organization of behavior*. Wiley & Sons, New York

[57] Hendry SH, Jones EH (1988) Activity-dependent regulation of GABA expression in the visual cortex of adult monkeys. *Neuron* 1:701-712

[58] Hess G, Donoghue JP (1996) Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp* 56:397-405

[59] Hikosaka O, Tanaka M, Sokamoto M, Iwamura Y (1985) Deficits of manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory of the

conscious monkey. *Brain Res* 325:375-380

[60] Huonker R, Nowak H, Rzanny R, Rieke K (1996) Combined 3-D neuromagnetic source imaging and MRI-scans. Visualization of Information Processing in the Human Brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 47:439-447

[61] Hyvärinen J (1982) The parietal cortex of monkey and man. Springer, Heidelberg Berlin New York

[62] Irvine DRF, Rajan R (1996) Injury- and use-related plasticity in the primary sensory cortex of adult mammals: possible relationship to perceptual learning. *Clinical Exp Pharmacol and Physiol* 23:939-947

[63] Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guíc-Robles E (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63: 82-104

[64] Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM (1979) Multiple representations of the body within primary somatosensory cortex in primates. *Science* 204:521-523

[65] Karlowski C (1999) Modulation früherer Komponenten somatosensibel evozierter Felder des primär somatosensorischen Kortex durch selektive Aufmerksamkeit. Diplomarbeit, FSU Jena

[66] Leinonen L, Hyvarinen J, Nyman G, Linnankoski I (1979) Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. *Exp Brain Res* 34:299-320

[67] Leinonen L, Nyman G (1979) Functional properties of cells in anterolateral part of area 7 associative face area of awake monkeys. *Exp Brain Res* 34:321-333

[68] Lewine JD, Orrison WW, Jr (1995) Magnetoencephalography and Magnetic Source Imaging, Chapter 9. In: Lewine JD, Orrison WW, Jr (eds) *Functional Brain Imaging*, pp 369-417

- [69] Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP (1995) Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:382-386
- [70] Lorente de No R (1947) Analysis of the distribution of action currents of nerve in a volume conductor. *Stud Rockefeller Inst Med Res* 132:384-477
- [71] Lounasmaa OV, Hämäläinen M, Hari R, Salmelin R (1996) Information processing in the human brain: magnetoencephalographic approach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:8809-8815
- [72] Lütkenhöner B, Elbert T, Menninghaus E, Steinsträter O, Wienbruch C (1996) In: Herrmann HJ, Wolf DE, Pöppel E, (eds), *Supercomputing in Brain Research: From Tomography to Neural Networks, Electro- and magnetoencephalographic source analysis: current status and future requirements*. World Scientific, Singapore, pp 175-192
- [73] Manzoni T, Caminiti R, Spidalieri, Morelli E (1979) Anatomical and functional aspects of the associative projections from somatic area SI to SII. *Exp Brain Res* 34:453-470
- [74] Maunsell JHR, Essen DCV (1983) The connections of the middle temporal visual area MT and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkeys. *J Neurosci* 3:2563-2586
- [75] Menninghaus E, Lütkenhöner B, Gonzalez SL (1994) Localization of a dipolar source in a skull phantom: Realistic versus spherical model. *IEEE Trans Biomed Eng* 41:986-989
- [76] Merzenich MM (1987) Dynamic neocortical process and the origins of higher brain functions. In: Changeux JP, Konishi M (eds) *The Neural and Molecular Bases of Learning*. Wiley, Chichester, pp 337-358
- [77] Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Fellemann D (1983) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8:33-55

- [78] Merzenich MM, Rencanzone GH, Jenkins WM, Nudo RJ (1990) How the brain functionally rewires itself. In: Arbib M, Robinson D (eds), *Natural and Artificial Parallel Computation*. MIT Press, Cambridge, pp 177-210
- [79] Mesulam MM, Mufson EJ (1982) Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212:1-22
- [80] Mesulam MM, Mufson EJ (1986) The insula of reil in man and monkey. Architectonics connectivity and function. In: Jones EG, Peters A (eds) *Cerebral-Cortex. Sensory-Motor Areas and aspects of cortical connectivity*, Vol. V. Plenum Press, New York 5:179-226
- [81] Mogilner A, Grossmann JA, Ribary U, Joliot U, Volkmann J, Rapaport D, Beasley RW, Llinas RR (1993) Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3593-3597
- [82] Mountcastle VB (1984) Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility. In: Darian Smith I (ed) *Handbook of physiology*, Vol. III, Sensory Processes. American Physiological society, Bethesda, pp 789-878
- [83] Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C (1975) Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38:871-908
- [84] Mufson EJ, Mesulam MM, Pandya DN (1981) Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey. *Neuroscience* 6:1231-1248
- [85] Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1996) Deviations from the tonotopic map are correlated with tinnitus strength. In: Wood CC, Okada Y (eds) *Proceedings of the tenth international conference on biomagnetism*, Santa Fe, pp 275-276
- [86] Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bühlau P, Rijntjes M (1999) Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 122:1781-1790
- [87] Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R (1998)

Somatosensory Homunculus as drawn by MEG. *Neuroimage* 7:377-386

[88] Nicoletis MAL, Fanselow EE and Ghazanfar AA (1997) Hebb's dream: the resurgence of cell assemblies. *Neuron* 19:219-221

[89] Noordenbos W (1972) The sensory stimulus and verbalization of the response: the pain problem. In: Somjen JJ (ed) *Neurophysiology studied in Man*. Excerpta Media, Amsterdam, pp 207-214

[90] Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, Mauguière F, Shibasaki H, Sutherling W, Vibert JF (1994) IFCN recommended standards for short latency evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:6-11

[91] Ohtomo S, Nakasato N, Kawamura T, Kanno A, Seki K, Fujita S, Shimizu H, Fujiwara Yoshimoto T (1996) Correspondence of anatomy and function in the human digit sensory cortex revealed by an MRI-linked whole-head MEG system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 47:91-95

[92] Okada Y (1983) Neurogenesis of evoked magnetic fields. In: Williamson SJ, Romani GL, Kaufmann L, Modena I (eds) *Biomagnetism, an interdisciplinary Approach*. Plenum Press, New York, pp 399-408

[93] Pascual-Leone A, Torres F (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116:39-52

[94] Peele TL (1944) Acute and chronic parietal lobe ablations in monkeys. *J Neurophysiol* 7:229-232

[95] Pizzella V, Romani GL (1990) Principles of Magnetoencephalography. *Adv Neurol* 54:1-9

[96] Pons TP, Garraghty AK, Friedmann DP, Mishkin M (1987) Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science* 237:417-419

- [97] Pons TP, Garraghty AK, Friedmann DP, Mishkin M (1992) Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 68:518-527
- [98] Pons TP, Garraghty AK, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M (1991) Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 252:1857-1860
- [99] Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse H (1992) Topographic reorganization of the hand representation in cortical Area 3b of Owl Monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol* 67: 1031-1056
- [100] Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci* 13:87-103
- [101] Ridley RM, Ettlinger G (1976) Impaired tactile learning and retention after removals of the second somatic sensory projection cortex (SII) in the monkey. *Brain Res* 109:656-660
- [102] Rijntjes M, Tegenthoff M, Liepert J, Leonhardt G, Kotterba S, Müller S, Kiebel S, Malin JP, Diener HC, Weiller C (1997) Cortical Reorganization in patients with facial palsy. *Ann Neurol* 41:621-630
- [103] Rockstroh B, Vanni S, Elbert T, Hari R (1996) Extensive somatosensory stimulation alters somatosensory evoked fields. In: Woods CC, Okada Y (eds) *Proceedings of the tenth international conference on biomagnetism, Santa Fe*, pp 84-88
- [104] Roland PE (1987) Somatosensory detection in patients with circumscribed lesions of the brain. *Exp Brain Res* 12:43-94
- [105] Romani GL, Kaufmann L, Williamson SJ (1982) Biomagnetic instrumentation: Review article. *Rev Sci Instrum* 53:1815-1845
- [106] Rossini PM, Traversa R (1990) Somatosensory evoked fields in

magnetoencephalography. Basic principles and applications. *Adv Neurol* 54:157-165

[107] Sakata H, Takaoka Y, Kawarasaki A (1973) Somatosensory properties of neurons in superior parietal cortex area 5 of the rhesus monkey. *Brain Res* 64:85-102

[108] Schnitzler A, Volkman J, Enck P, Frieling T, Witte OW, Freund HJ (1999) Different cortical organisation of visceral and somatic sensation in humans. *Eur J Neurosci* 11:305-315

[109] Schwaber MK, Garraghty PE, Kaas JH (1993) Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am J Otol* 14:252- 258

[110] Spengler F (1993) Lernen und Vergessen in neuronalen Netzwerken: Post-ontogenetische Plastizität. *Fortschrittberichte VDI (Informatik/ Kommunikationstechnik)*, Nr. 271

[111] Spengler F, Dinse HR (1994) Reversible relocation of representational boundaries of adult rats by intracortical microstimulation. *Neuroreport* 5 (8): 949-953

[112] Spengler F, Roberts T, Rowley H, Wang X, Wright B, Merzenich MM (1995) Tactile training effects revealed by functional imaging in the human cortex. *Soc Neurosci Abstr* 52.6

[113] Spengler F, Roberts TPL, Poeppel D, Byl N, Wang X, Rowley HA, Merzenich M (1997) Learning transfer and neuronal plasticity in humans trained in tactile discrimination. *Neurosci Lett* 232:151-154

[114] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Lassen J (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123:572-584

[115] Sterr A, Müller MM, Elbert T, Rockstroh B, Pantev C, Taub E (1998) Changed perceptions in Braille readers. *J Neurosci* 18:4417-4423

[116] Stöhr M (1999) Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) In: Stöhr M, Wagner W, Pfadenhauer K, Scheglmann K (Hrsg) *Neuromonitoring*. Steinkopff Verlag, Darmstadt,

- [117] Sur M (1995) Maps of time and space. *Nature* 378:13-14
- [118] Sur M, Merzenich MM, Kaas JH (1980) Magnification, receptive field area, and „hypercolumn“ size in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in owl monkeys. *Neurophysiol* 44:295-311
- [119] Van Boven RW, Hamilton RH, Kauffmann T, Keenan JP, Pascual-Leone A (2000) Tactile spatial resolution in blind braille readers. *Neurology* 54:2230-2236
- [120] Van Frey M (1895) Beiträge zur Sinnesphysiologie der Haut. Königlich Sächsische Gesellschaft der Wissenschaften, Leipzig. *Ber Verh Math Phys Kl* 47:166-184
- [121] Vogt C, Vogt O (1919) Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol* 25:279-462
- [122] Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM (1995) Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378:71-75
- [123] Wegner K, Forss N, Salenius S (2000) Characteristic of the human contra - versus ipsilateral SII cortex. *Clin Neurophysiol* 111:894-900
- [124] Weiller C, Rijntjes M (1999) Learning, plasticity and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res* 128:134-138
- [125] Welker E, Soriano E, Dorfl J, Van Der Loos H (1989) Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation. *Exp Brain Res* 78:659-664
- [126] Whitsel BL, Pterucelli LM, Werner G (1969) Symmetry and connectivity in the map of the body surface in somatosensory area II of primates. *J Neurophysiol* 32:170-183
- [127] Williamson SJ, Kaufmann L (1990) Evolution of neuromagnetic topographic mapping. *Brain Topogr* 3:113-127
- [128] Wilson P, Snow PJ (1987) Reorganization of receptive fields of spinocervical tract

neurons following denervation of a single digit in the cat. *J Neurophysiol* 57:803-818

[129] Woolsey CN, Wang GH (1945) Somatic areas 1 and 2 of the cerebral cortex of the rabbit. *Abstr Fed Proc* 4:79

[130] Xerri C, Coq JO, Merzenich MM, Jenkins WM (1996) Experience-induced plasticity of cutaneous maps in the primary somatosensory cortex of adult monkeys and rats. *J Physiol (Paris)* 90:277-287

[131] Yang TT, Gallen CC, Ramachandran VS, Cobb S, Schwartz BJ, Bloom Fe (1994) Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport* 5:701-704

[132] Zhang HQ, Murray GM, Turman AB, Mackie PD, Coleman GT, Rowe MJ (1996) Parallel processing in cerebral cortex of the marmoset monkey: Effect of reversible SI inactivation on tactile responses in SII. *J Neurophysiol* 76:3633-3655

9 Danksagung

Ich danke den Probandinnen und Probanden für die Teilnahme an diesen Studien, dem Team des Biomagnetischen Zentrum für die technische Assistenz, Herrn S. Kiebel und PD Dr. A. Liepert für die vielfältige Unterstützung durch Diskussionen, Aufmunterung und Erklärungen und Herrn Dr. M. Kohring für die literarische Kritik.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. F. Spengler, Herrn Dr. R. Huonker und Dr. J. Haueisen für die wissenschaftliche Betreuung.

Vor allem gilt mein Dank Herrn Professor. Dr. C. Weiller für die Begleitung bei dieser Arbeit.

Jena, den 01.09.2001

10 Lebenslauf

Adresse	Britta Ziemus Quergasse 2, D-07743 Jena
Geburtsdatum	05.05.1970
Familienstand/Nationalität	ledig/deutsch
<u>Schule</u>	
1976-1989	Sophie-Scholl-Gymnasium D-Oberhausen
<u>Studium</u>	
10/1989-5/1996	Universität-GHS D-Essen Humanmedizin Abschluss: 3. Staatsexamen
<u>Berufliche Laufbahn</u>	
8/1996-1/1998	Klinik für Neurologie Friedrich-Schiller-Universität, D-Jena Ärztin im Praktikum
1/1998-3/2001	Klinik für Neurologie Friedrich-Schiller-Universität, D-Jena Assistenzärztin
Seit 3/2001	Klinik für Psychiatrie Friedrich-Schiller-Universität, D-Jena Assistenzärztin

Jena, den 01.09.2001

11 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Jena, den 01.09.2001

12 Anhang

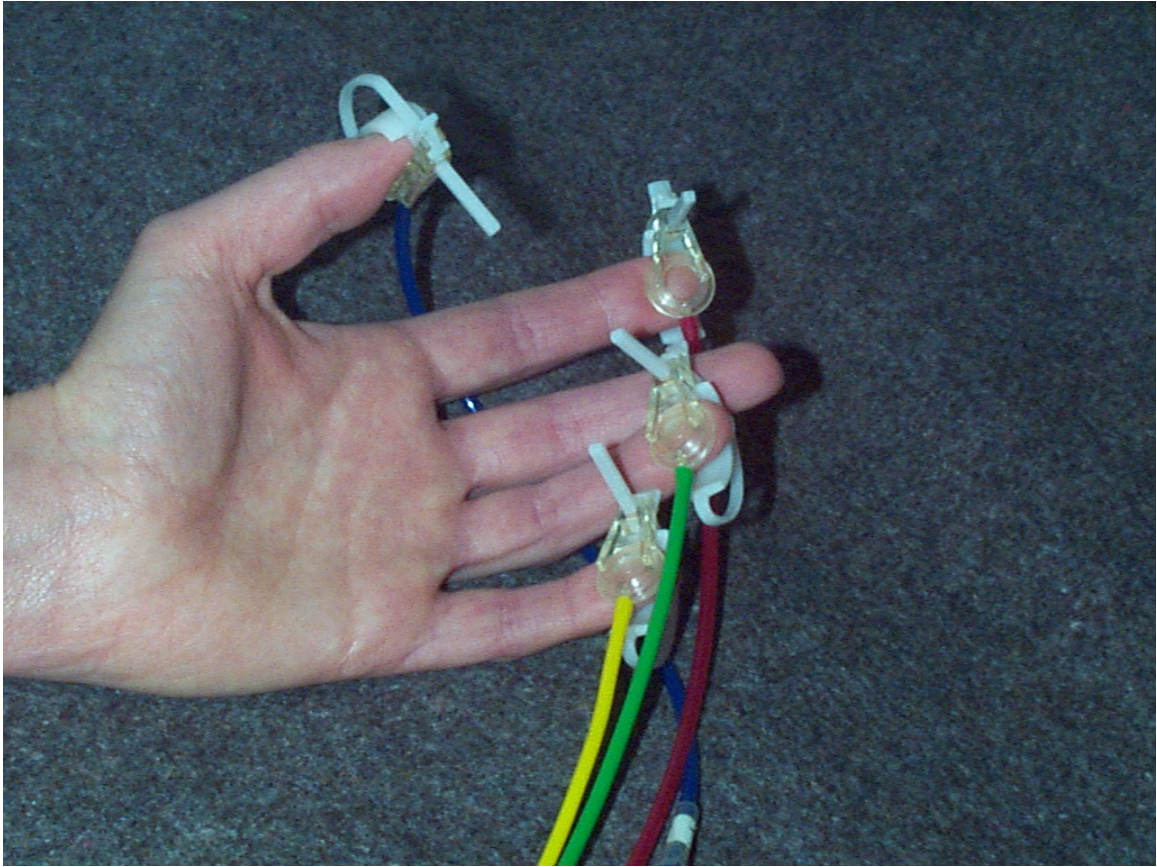


Abbildung 1: Linke Hand mit pneumatischen Clips an Daumen, Zeige-, Ring- und Kleinfinger. Prinzip der Airpuff-Stimulation in Studie 2.

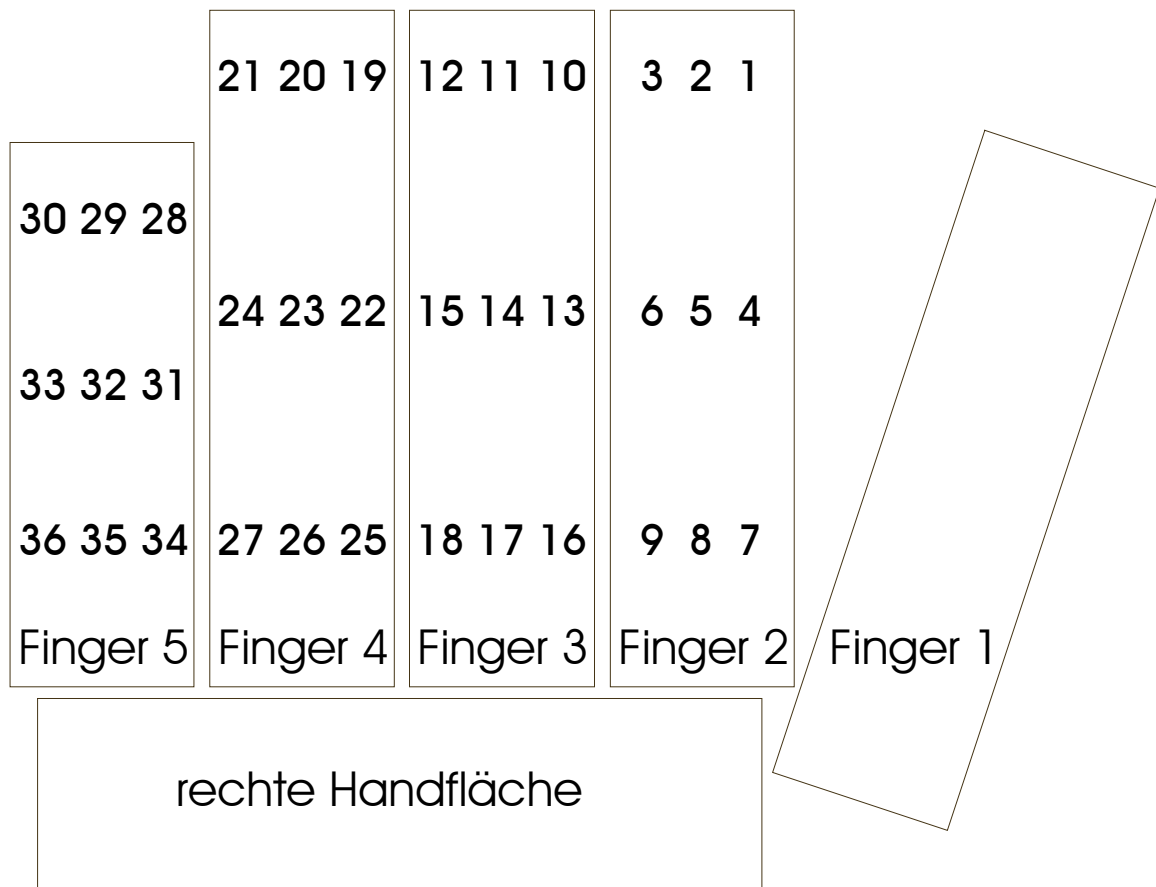


Abbildung 2: Darstellung der Berührungspunkte im standardisierten Lokalisationstest für die rechte Hand. Anhand dieser Schemazeichnung mussten die Probanden den subjektiv empfundenen Berührungspunkt mit dem Von Freyhair Testhaar angeben.

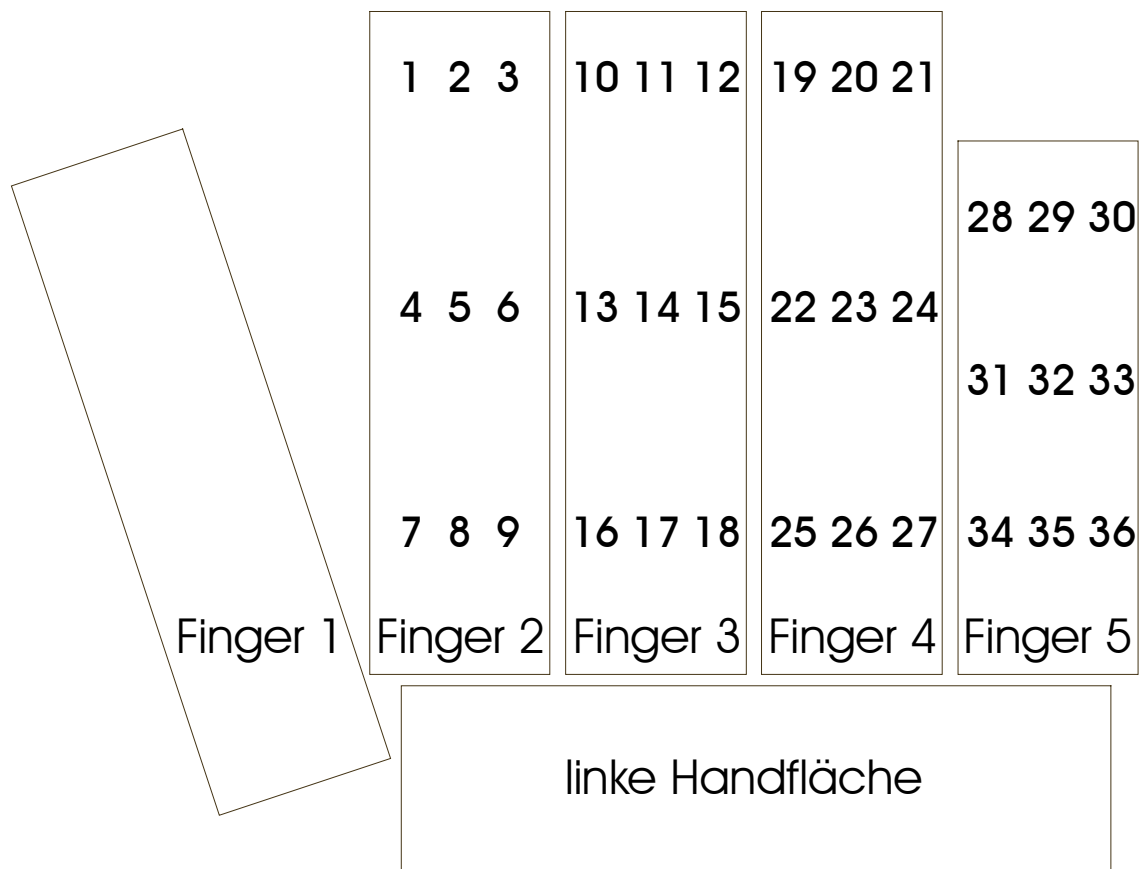


Abbildung 3: Darstellung der Berührungspunkte im standardisierten Lokalisationstest für die linke Hand. Anhand dieser Schemazeichung mussten die Probanden den subjektiv empfundenen Berührungspunkt mit dem Von Freyhair Testhaar angeben.