

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften
des Zentrums für experimentelle Medizin

Direktor: Prof. Christian Büchel



Untersuchungen zur zeitlichen Dynamik der
übungsabhängigen strukturellen Plastizität des Gehirns

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Joenna Driemeyer
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am:
Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. May
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Büchel
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. Kuhl

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Plastizität des adulten Gehirns	5
1.1.1. Funktionelle Plastizität	6
1.1.1.1. nach Verletzung des Nervensystems	6
1.1.1.2. durch Lernen induziert und benutzungsabhängig	7
1.1.2. Strukturelle Plastizität	9
1.1.2.1. Tier- und histologische Studien	9
1.1.2.1.1. Neurogenese	10
1.1.2.1.1.1. Hippokampus	10
1.1.2.1.1.2. Subventrikuläre Zone (SVZ)	11
1.1.2.1.1.3. Neokortex	12
1.1.2.1.2. Synaptogenese	13
1.1.2.1.3. Dendritenhypertrophie/-sprossung	14
1.1.2.1.4. Gliagenese	15
1.1.2.1.5. Angiogenese	16
1.1.2.2. <i>in vivo</i> -Studien des Menschen	17
1.1.2.2.1. bei Krankheit und nach Verletzungen	17
1.1.2.2.2. trainingsbedingt und lernassoziiert	18
1.1.3. Maladaptive Plastizität	20
1.2. Morphometrische Verfahren	21
1.2.1. Volumetrie	21
1.2.2. Voxel-basierte Morphometrie	22
1.2.3. Nachweis von Plastizität mittels VBM	23
1.3. Validierung der Methode	23
1.4. Fragestellung und Motivation	25
2. Material und Methoden	27
2.1. Probanden	27
2.2. Versuchsaufbau	28
2.3. Bildgebung	29
2.4. Datenanalyse	30
2.4.1. Bildverarbeitung	30
2.4.1.1. Preprocessing	31
2.4.1.1.1. Anfertigung einer Schablone	32
2.4.1.1.2. Segmentierung und Extraktion	32
2.4.1.2. Schritte der ursprünglichen voxel-basierten Morphometrie	33
2.4.1.2.1. Normalisierung	33
2.4.1.2.2. Segmentierung und Extraktion	34
2.4.1.2.3. Modulation	34
2.4.1.2.4. Glättung	35
2.4.2. Statistische Datenanalyse mittels Allgemeinen Linearen Modells	36
3. Ergebnisse	39
3.1. Probanden	39

3.2. Morphometrische Analyse	43
3.2.1. Longitudinale Analyse	43
3.2.1.1. Analyse der grauen Substanz	44
3.2.1.1.1. Veränderungen im visuellen Kortex über die gesamte Zeit	43
3.2.1.1.2. Veränderungen in weiteren Hirnarealen	45
3.2.1.1.3. Veränderungen im visuellen Kortex nach einer Woche	46
3.2.1.2. Analyse der weißen Substanz	48
3.2.2. Parametrische Analyse	48
4. Diskussion	49
4.1. Behaviorale Daten: Erreichen des Lernziels	49
4.2. Bildgebungsdaten: Veränderungen im visuellen Kortex	50
4.3. Veränderungen in weiteren Hirnarealen	52
4.3.1. Gyrus frontalis superior	52
4.3.2. Gyrus temporalis medius	53
4.3.3. Cingulum	53
4.2.4. Lobulus parietalis inferior	54
4.4. Ursachen der Veränderungen in den zusätzlichen Hirnarealen	54
4.5. Veränderungen in motorischen Arealen	55
4.6. Jonglierleistung als Kovariat	56
4.7. Übungszeit als Kovariate	57
4.8. Morphologische Ursachen der Volumenänderungen	57
4.8.1. Neurogenese	58
4.8.2. Morphologische Veränderungen von Synapsenstrukturen und Synaptogenese	60
4.8.3. Gliagenese	61
4.8.4. Zellhypertrophie	62
4.8.5. Vaskulogenese/ Veränderungen im Blutfluss	62
5 Zusammenfassung und Ausblick	64
7 Literaturverzeichnis	65
8 Anhang	76
8.1. Jonglieranleitung	76
8.2. Jonglier-Übungsplan	79
8.3. Probandenfragebogen	80
8.4. Aufklärung und Einverständniserklärung	84
9 Danksagung	86
11 Eidesstattliche Versicherung	87

1 Einleitung

1.1. Plastizität des adulten Gehirns

Über Jahrhunderte hinweg war die Wissenschaft der Auffassung, dass das adulte zentrale Nervensystem ab einem bestimmten Reifungsalter ein unveränderlich starres System darstelle. Erst in den letzten Jahrzehnten konnten verschiedene Forschungsgruppen diese Theorie mittels moderner Methoden hinterfragen und widerlegen, indem in zahlreichen Studien mit Hilfe von PET, fMRT, TMS, und MEG etc. eine funktionelle Plastizität belegt werden konnte. Bei Kindern, die nur mit einer Gehirnhälfte geboren wurden oder denen aus medizinischen Gründen eine Hemisphäre entnommen werden musste, kann sich die verbleibende Hirnhälfte derart umorganisieren, dass sie die Aufgaben beider Hemisphären vollständig übernehmen kann (Spitzer 2002). Obwohl die neuronale Plastizität während der Kindheit am größten ist, wurde gezeigt, dass das menschliche Gehirn auch außerhalb der frühkindlichen sensiblen Phasen und der Präadoleszenz zu einer erheblichen funktionellen und strukturellen Reorganisation fähig ist.

Die ersten wichtigen Studien zur adulten Plastizität wurden von Hebb durchgeführt, der vor mehr als einem halben Jahrhundert postulierte, dass neuronale kortikale Verbindungen durch unsere Erfahrungen gestärkt und verändert werden (Hebb, 1949). Im Rahmen seiner Studien konnte Hebb zeigen, dass Ratten, die frei in seinem Haus herumlaufen durften, besser lernten und mehr Gedächtniskapazität aufwiesen als Ratten, die in Laborverhältnissen lebten.

Die Plastizität des adulten Gehirns spielt somit eine entscheidende Rolle beim Lernen und bei Erinnerungsprozessen sowie bei der Zurückerlangung von Funktionszuständen nach Gehirnverletzungen. Ergebnisse der Grundlagenforschung zeigten, dass Modifikationen von Axonstrukturen, synaptischer Stärke, synaptischer Übertragung sowie von Glia- und Gefäßstrukturen kontinuierlich im adulten Nervensystem als Antwort auf wechselnde Anforderungen auftreten. Diese Veränderungen können durch Lernprozesse, motorische Aktivität, pharmakologische Stoffe, oder durch Modifikationen des peripheren oder zentralen Nervensystems herbeigeführt werden.

Neuronale Plastizität, zum Teil auch als Reorganisation bezeichnet, kann auf funktionellem und strukturellem Niveau auftreten und wird daher in der folgenden Darstellung getrennt betrachtet.

1.1.1. Funktionelle Plastizität

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde unter Verwendung von PET und fMRT die funktionelle Reorganisation der kortikalen Repräsentation nach hirnganischen Erkrankungen einschließlich zerebraler Ischämien sowie im Zusammenhang mit motorischem Lernen erforscht. Die funktionelle Hemmung oder Förderung der Erregungsleitung mittels der transkraniellen Magnetresonanz Stimulation (TMS) bietet zusätzliche Informationen über die zerebralen Reorganisationsprozesse, indem es Veränderungen des kortikospinalen motorischen Systems unter verschiedenen Umständen, wie nach Aktivierung oder nach Verletzung des Gehirns, messen kann.

1.1.1.1. nach Verletzung des Nervensystems

Während der letzten zwei Jahrzehnte gelang es erstmals nachzuweisen, dass auch das ausgereifte adulte menschliche Gehirn die Kapazität besitzt, sich nach zentralen oder peripheren Verletzungen und Krankheiten funktionell zu reorganisieren.

Dieser Versuch einer funktionellen Kompensation tritt regelmäßig nach Verletzungen des zentralen Nervensystems, wie beispielsweise Traumen oder Schlaganfällen, auf (Manganotti, Patuzzo et al. 2002). Die sensomotorische Regeneration nach Schlaganfällen kann dabei mit einer Übernahme der Funktionen der ausgefallenen Areale durch benachbarte Gebiete, der Nutzung alternativer Pfade, bilateraler Aktivierung motorischer Bahnen oder kortikaler Reorganisation im Infarktgebiet einhergehen (Weiller, Chollet et al. 1992; Liepert and Weiller 1999; Musso, Weiller et al. 1999; Weiller, Isensee et al. 1995). Die kortikale Reorganisation kann direkt in der Phase nach dem Hirninfarkt (Nelles, Spiekermann et al. 1999), aber auch mehrere Jahre später (Liepert, Bauder et al. 2000) erfolgen.

Die Reorganisation des sensorischen und motorischen Systems kann auch nach peripheren Verletzungen auf verschiedenen Ebenen, wie dem Rückenmark, dem Hirnstamm, dem Thalamus und dem Kortex stattfinden. Hierbei führt ein Mangel an sensorischem Input durch Amputation, peripherer Nervenläsion oder Applikation lokaler Anästhetika, zu rascher kortikaler Umgestaltung, die sich in deformierten kortikalen Repräsentationfeldern sowie vergrößerten und überlappenden rezeptiven Feldern zeigt (Merzenich, Nelson et al. 1984; Merzenich and Jenkins 1993; Pascual-Leone, Peris et al. 1996; Pons, Garraghty et al. 1991; Sanes, Suner et al. 1988; Kelahan and Doetsch 1984).

In einer Serie von Tierversuchen konnte darüber hinaus mit Hilfe von intrakortikaler elektrischer Stimulation gezeigt werden, dass die Repräsentationskarten des motorischen Kortex sowohl zu kurzfristiger als auch lang-andauernder Reorganisation fähig sind. So führt die Durchtrennung des motorischen Gesichtsnervs, der bei Mäusen die faziale Barthaar-Muskulatur versorgt, innerhalb von Stunden zu einem funktionellen Verlust des Barthaar-Areals im motorischen Kortex (Sanes, Suner et al. 1990). Es wird diskutiert, dass die schnellen Veränderungen (innerhalb von Minuten) in der Repräsentation im Motor-Kortex wahrscheinlich infolge einer Demaskierung latenter, „schlafender“ Synapsen entstehen, die mit einer Modulation in der GABAergen Inhibition einhergeht. Hingegen schließen Veränderungen über einen längeren Zeitraum weitere Mechanismen wie Langzeitpotenzierung, axonale Regeneration und Sprossung ein.

1.1.1.2. durch Lernen induziert und benutzungsabhängig

Durch motorisches oder sensorisches Training dehnt sich die kortikale Repräsentation des entsprechenden Areals zu Beginn des Trainings aus. Je intensiver und länger das Training, desto größer ist die Ausdehnung des repräsentierenden Areals (Karni, Meyer et al. 1995). Bei Unterbrechung des Trainings entwickelt sich auch die Veränderung des Repräsentationsfeldes im Kortex zurück (Karni, Meyer et al. 1995; Pascual-Leone, Wassermann et al. 1995; Classen, Liepert et al. 1998; Liepert and Weiller 1999).

Jenkins und Merzenich postulieren, dass die Gehirnzellen während der Vergrößerung eines Areals in zwei Schritten effizienter werden. In einem Experiment erlernte ein Affe, mit einem Finger, unter Verwendung eines ganz bestimmten Drucks, auf eine sich drehende Scheibe zu drücken, und erhielt zur Belohnung ein Bananenstück. Mit dem Beginn des Trainings vergrößerte sich die Gehirnkarte der Fingerspitze. Doch nach einer Weile würden die Nervenzellen innerhalb dieses Areals effizienter werden, und schließlich sei eine geringere Anzahl von Zellen nötig, um dieselbe Aufgabe auszuführen. Das Repräsentationsfeld wurde also trotz verbesserter Leistung wieder kleiner (Jenkins, Merzenich et al. 1990).

Die Veränderungen in der motorischen Reorganisation scheinen einen motorischen Lernprozess vorauszusetzen, da weder die Wiederholung von ungeübten Bewegungen (Kleim, Barbay et al. 1998; Plautz, Milliken et al. 2000 noch Kraft- Remple, Bruneau et al. 2001), noch das Training eines schon gelernten Tasks (Kleim, Barbay et al. 2002) genügen, um kortikale motorische Reorganisation zu induzieren.

Darüber hinaus scheint die motorische Repräsentation sowohl durch kurzfristige als auch durch längerfristige Stimuluseinwirkung formbar zu sein. Nach Classen, Liepert et al 1998, können Wiederholungen einer bestimmten Bewegungssequenz innerhalb von fünf bis zehn Minuten zu einer Ausdehnung in der Motorkortexrepräsentation führen (Classen, Liepert et al. 1998). Dagegen sprechen die Resultate einer Studie von Kleim et al. (2004), welche zeigte, dass die Reorganisation motorischer Hirnkarten nicht während der initialen, schnellen Lernphase des motorischen Trainings erfolgt, sondern vielmehr in der zweiten langsameren Phase des Lernens, in der die Leistungsverbesserung geringer ist als in der ersten schnellen Phase (Kleim, Hogg et al. 2004).

Es gibt viele Beispiele für längerfristige, benutzungsabhängige Veränderungen im primären motorischen Kortex innerhalb der Repräsentation einer Extremität oder Modalität. Zum Beispiel ist die kortikale Repräsentation des Lesefingers bei professionellen Braille-Lesern (Blindenschrift) vergrößert (Pascual-Leone and Torres 1993). Auch bei Geigenspielern kommt es zu einer kortikalen Reorganisation der Finger-Repräsentation jener Hand im primären somatosensorischen Areal, welche für die Tonführung beim Geigenspiel besonders wichtig ist. Je länger eine Person bereits Geige spielt, desto ausgedehnter stellt sich die kortikale Reorganisation dar (Elbert, Pantev et al. 1995). Dagegen kann die kortikale Repräsentation eines Körperteils, zum Beispiel eines Beines, bei Immobilisation desselben schrumpfen (Liepert, Tegenthoff et al. 1995).

Schon mentale Übungen auf einem Klavier sollen die kortikale Repräsentation der Fingerflexoren und –extensoren im adulten Gehirn ändern und dieselben physischen Änderungen im Bewegungszentrum, wie das tatsächliche Üben auf einem Klavier, hervorrufen können, (Pascual-Leone, Nguyet et al. 1995).

Außerdem können plastische Veränderungen modalitätenübergreifend auftreten. Bei früh Erblindeten, zum Beispiel, spielt die Sehrinde im occipitalen Kortex eine wichtige Rolle in der Verarbeitung somatosensorischer und auditiver Informationen (Kujala, Alho et al. 1997; Ptito and Kupers 2005).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl der Verlust, als auch die Zunahme des sensorischen Inputs oder der motorischen Aktivität eine funktionelle Veränderung des Kortex verursachen kann. Funktionelle Plastizität bedeutet unter Anderem, dass sich die Effektivität und Stärke der synaptischen Verbindungen durch die Modulation und Freisetzung von Transmittersubstanzen ändert. Die neuronalen Strukturen ändern sich hierbei vermutlich nicht signifikant, sie übernehmen nur andere Aufgaben. Allerdings

wird diese Auffassung in Teilen durch die Darstellung der strukturellen Plastizität des Kortex in Frage gestellt.

1.1.2. Strukturelle Plastizität

Die Vorstellung, dass Neurone in der Lage sind, ihre Struktur (Morphologie) und ihr Verschaltungsmuster zu modifizieren, geht auf Ramon y Cajal (1906) zurück. Ramon y Cajal nahm an, dass die Komplexität des neuronalen Netzwerkes und die Organisation der synaptischen Verbindungen essentielle Komponenten seien, welche die Funktionalität unseres Gehirns bedingen. Des Weiteren wies er darauf hin, dass möglicherweise diese Plastizität des neuronalen Netzwerkes, das sog. „Remodelling“ synaptischer Verbindungen, mit komplexen Funktionen wie Lernen verbunden sein könnte. Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen, dass aktivitätsabhängige Prozesse wie Lernen und Gedächtnis sowie exogene Einflüsse mit Veränderungen in der synaptischen Ultrastruktur und Neuronenstruktur verbunden sind. Morphologische Veränderungen wurden erstmals bei Tieren nach Aufzucht in komplexer Umgebung (Diamond, Johnson et al. 1975; Greenough, West et al. 1978; Sirevaag and Greenough 1985; West and Greenough 1972), nach visuellem Training (Vrensens and Cardozo 1981), sowie nach Läsionen (Nieto-Sampedro, Lewis et al. 1982), aber auch in Abhängigkeit vom Alter (Dyson and Jones 1984; Greenough, Black et al. 1987) beobachtet.

1.1.2.1. Tier- und histologische Studien

Verhaltensbeeinflussung, wie das Leben in einer stimulusreichen Umgebung, erhöht das Gewicht des Gehirns (Krech, Rosenzweig et al. 1960) und die Dicke des visuellen Kortex (Diamond, Krech et al. 1964). So zeigten Ratten, die neue motorische Fähigkeiten in einem Hinderniszirkel erlernten, signifikant dickere mediale Kortex-Areale in den beiden anterioren Ebenen, die die Repräsentation der hinteren Extremität beinhalten (Anderson, Eckburg et al. 2002). Eine weitere Tiergruppe, die in Laufrädern lief, ohne die Möglichkeit zu haben, sich neue Fähigkeiten anzueignen, zeigte ebenfalls Veränderungen in der Kortexdicke. Die Ergebnisse deuten an, dass intensives Lauftraining, neben dem Erlernen neuer Fähigkeiten, geeignet ist, die Dicke des Motorkortex zu verändern. Die begrenzte, klare Lokalisation der verdickten Kortexregionen lässt vermuten, dass die plastischen Veränderungen nicht durch

systemische, hormonelle oder metabolische Effekte bedingt sind. Stattdessen sind sie wahrscheinlich Folge neuronaler Aktivität durch die Sinneseindrücke und /oder Produktion der repetitiven Bewegungen.

In einer Studie von Kolb et al (1995) konnte eine Veränderung des Gehirngewichts junger Ratten, die in stimulusreicher Umgebung lebten, von 7-10% nach 60 Tagen gezeigt werden. Diese Zunahme des Gehirngewichts wurde zurückgeführt auf eine Zunahme der Gliazellen, der Blutgefäße, der Neuronensomagröße, der dendritischen Elemente und der Synapsen.

...

Die histologischen Korrelate erfahrungsabhängiger und verletzungsbedingter adaptiver Plastizität des adulten Gehirns konnten bisher noch nicht eindeutig identifiziert werden. Mögliche Mechanismen der erfahrungsabhängigen Plastizität (d.h. Zunahme grauer Substanz) stellen Neurogenese, Mikroglia-Proliferation, Synaptogenese, Angiogenese, und die Sprossung von Dendritenfortsätzen dar. Auf diese Mechanismen wird in den folgenden Kapiteln detaillierter eingegangen.

1.1.2.1.1. Neurogenese

Es gibt speziesspezifisch regionale Unterschiede der Fähigkeit zur adulten zentralnervösen Zellneubildung, sowohl quantitativer als auch qualitativer Art. Nach gegenwärtigem Verständnis ist im Menschen in zwei Gebieten des erwachsenen Gehirns, den sogenannten neurogenen Regionen, die Bildung neuer Nervenzellen prinzipiell möglich: Zum einen in dem Gyrus dentatus des Hippokampus und zum anderen in dem System: Subventikuläre Zone (SVZ)- Rostral Migratory Stream (RMS)- Bulbus olfactorius. Eine mögliche neokortikale Neurogenese im adulten Gehirn konnte noch nicht eindeutig bewiesen oder widerlegt werden.

1.1.2.1.1.1. Hippokampus

Im Gyrus dentatus des Hippokampus von Nagetieren kann Neurogenese über das gesamte Leben hinweg auftreten (Altman and Das 1965; Kaplan and Bell 1984; Cameron, Woolley et al. 1993; Kuhn, Dickinson-Anson et al. 1996). Im höheren Alter ist das Basislevel adulter hippocampaler Neurogenese aber relativ gering (Kempermann, Kuhn et al. 1998; Kuhn, Dickinson-Anson et al. 1996; Cameron and McKay 1999). Allerdings ruft eine Exposition gegenüber einer stimulusreichen Umgebung jedoch bei älteren Tieren eine stärkere Hochregulierung der Neurogenese

hervor als bei jüngeren (Kempermann, Kuhn et al. 1997). Diese „adaptive“ Neurogenese im adulten Gehirn ist erstmals aus Tierstudien berichtet worden. Kempermann et al (1997) zeigten, dass signifikant mehr Neurone im Gyrus dentatus von Mäusen, die in einer stimulusreichen Umgebung lebten, vorhanden waren als bei Tieren, die in Standardkäfigen gehalten wurden. Statistisch konnte eine signifikante Volumenzunahme von 15% in der Körnerschicht nachgewiesen werden (Kempermann, Kuhn et al. 1997). Nicht nur das Leben in einer stimulusreichen Umgebung, sondern auch freiwilliges intensives Laufen verstärkt die hippocampale Neurogenese (van Praag, Christie et al. 1999).

Bei erwachsenen Menschen wurde das Vermögen zur Neubildung von Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippokampus in einer histopathologischen Untersuchung von Eriksson et al. (1998) nachgewiesen. Dieser erbrachte den ersten Nachweis neugebildeter Neurone im adulten Gehirn, indem er das Gehirngewebe von Karzinom-Patienten, die mit Bromodeoxyuridin (BrdU) behandelt worden waren, welches in das Genom proliferierender Zellen inkorporiert wird, untersuchte (Eriksson, Perfilieva et al. 1998). Pereira et al 2007 konnten sogar *in vivo* Hinweise auf adulte übungsbedingte Neurogenese im humanen Gyrus dentatus liefern: In einer MRT-Studie wurden CVB (cerebral blood flow)-Karten von körperlich trainierenden Menschen generiert. Die Änderungen in den CVB-Karten wurden als Korrelat der Neurogenese gedeutet, da in einer vorausgegangenen Studie gezeigt worden war, dass die Zunahme des CVB im Gyrus dentatus von trainierenden Mäusen mit neugebildeten Nervenzellen einherging (Pereira, Huddleston et al. 2007).

Die Generierung und Maturierung neuer Neurone im Hippokampus dauert, wie aus Stammzellstudien hervorgeht, drei Monate (Cummings, Uchida et al. 2005). Die neugebildeten Zellen werden funktionsfähig in neuronale Kreisläufe im Hippokampus integriert (van Praag, Schinder et al. 2002).

Neurogenese soll zudem in der Pathogenese neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen (Santarelli, Saxe et al. 2003; Duman 2004).

1.1.2.1.1.2. Subventrikuläre Zone (SVZ), Bulbus olfactorius

Dieses System besteht aus einem Pool von sich in den Seitenwänden der Ventrikel teilenden Zellen, die über den Rostral Migratory Stream (RMS) zum Bulbus olfactorius wandern und dort zu Nervenzellen ausdifferenzieren (Lois and Alvarez-Buylla 1993; Alvarez-Buylla and Nottebohm 1988; Kaplan and Hinds 1977; Altman and Das 1965;

Kornack and Rakic 2001). Es gibt Hinweise, dass auch in der humanen Subventrikulären Zone die Neurogenese im adulten Gehirn erhalten bleibt (Kirschenbaum, Nedergaard et al. 1994; Eriksson, Perfilieva et al. 1998).

1.1.2.1.1.3. Neokortex

Unbestritten zeigt sich die Annahme, dass kortikale Neurogenese unter bestimmten, nicht physiologischen Umständen auftreten kann. So konnte gezeigt werden, dass die Induktion eines Schlaganfalls im Tiermodell adulte Neurogenese im Kortex (Jiang, Gu et al. 2001) beziehungsweise im Striatum (Arvidsson, Collin et al. 2002) auslösen kann. Magavi et al. konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass umschriebene Laserablation kortikothalamischer Projektionsneurone lokal kortikale Neurogenese induziert (Magavi, Leavitt et al. 2000; Magavi and Macklis 2001).

Kontroverse Angaben finden sich indes zur Neurogenese im erwachsenen Neokortex von Säugetieren unter physiologischen Umständen. Kaplan et al. (1981) postulierte die Existenz kortikaler, adulter Neurogenese im visuellen Kortex von Mäusen, die er mit Hilfe von lichtmikroskopischen Verfahren und anhand morphologischer Kriterien detektiert hatte (Kaplan 1981). Unterstützung für diese Annahme kommt von jüngeren Studien, die mit Hilfe immunhistochemischer Methoden und computergestützter mikroskopischer Techniken die kortikale Neurogenese in Primaten- und Nagerhirnen beobachtet haben (Gould, Vail et al. 2001; Gould, Reeves et al. 1999).

Andere Studien hingegen sprechen gegen eine neokortikale Neurogenese in erwachsenen Nagern (Kornack and Rakic 2001; Ehninger and Kempermann 2003; Koketsu, Mikami et al. 2003) und stellen Goulds Ergebnisse in Frage (Rakic 2002; Kornack and Rakic 2001; Nowakowski and Hayes 2000). Nach Rakic kommt kortikale Neurogenese nur in ganz bestimmten Entwicklungsphasen des Gehirns vor (Rakic 2002; Rakic 1985). Demnach werden Neurone verschiedener kortikaler Schichten und Regionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten gebildet. Dabei werden kortikale Neurone in proliferativen Bereichen der Ventrikelwand gebildet und wandern dann in den Kortex aus. Nervenzellen tieferer kortikaler Schichten werden zuerst gebildet, die Neurone der höheren Schichten migrieren dann vor Erreichen der Endplatzierung durch die früher gebildeten tieferen Schichten hindurch.

Ein wichtiges Argument gegen kortikale Neurogenese im adulten menschlichen Kortex kommt von einer kürzlich durchgeführten Studie von Bhardwaj et al. Die Arbeitsgruppe untersuchte post mortem die Integration von ^{14}C , hervorgerufen durch

Atombombenversuche während des kalten Krieges, in die DNA von Menschen, um das Alter von Neuronen im menschlichen zerebralen Neokortex zu ermitteln. Diese Arbeit spricht gegen das Entstehen neuer Neurone im adulten Neocortex und spricht für die Theorie, dass die Neurogenese auf frühe Entwicklungsperioden des Gehirns beschränkt ist (Bhardwaj, Curtis et al. 2006). Der adulte Kortex beherbergt aber offenkundig multipotente Stammzellen, die *in vitro* Zellen glialen und neuronalen Phänotyps hervorbringen können (Arsenijevic, Villemure et al. 2001; Palmer, Markakis et al. 1999).

1.1.2.1.2. Synaptogenese

Synaptogenese ist ein weiterer Mechanismus, der zur Erklärung von erfahrungsabhängiger struktureller (und funktioneller) Plastizität postuliert wird. Erik Kandel konnte als erster nachweisen, dass sich im Lernprozess die Struktur der Gehirnzellen verändert und sich die Synapsenverbindungen untereinander stärken. Er war auch der erste, der zeigte, dass Gehirnzellen ihre Form verändern, und die Zahl ihrer Synapsenverbindungen zunimmt, wenn Erinnerungen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis übertragen werden (Kandel 2001).

Eine informationsreiche Umgebung kann die kortikale Dicke vergrößern (Diamond, Law et al. 1966) und erhöht die Anzahl der Synapsen pro Neuron (Turner and Greenough 1985) im visuellen Kortex. Turner und Greenough (1985) zählten die Anzahl der Synapsen pro Neuron im Kortex von Tieren, die in einer reizreichen Umgebung aufwuchsen und fanden eine Zunahme von 20% Synapsen pro Neuron in den Gehirnen von stimulusausgesetzten Tieren versus Tieren aus Käfighaltung. Auch beim Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten konnte gezeigt werden, dass die Veränderung in der kortikalen Dicke mit einer Veränderung in der Anzahl der Synapsen pro Neuron korrespondiert (Kleim, Lussnig et al. 1996; Kleim, Pipitone et al. 1998). Die Zunahme der Synapsen geht dabei mit einer verminderten Zelldichte im vergrößerten Areal des motorischen Kortex einher (Kleim, Lussnig et al. 1996; Morales, Pinto-Hamuy et al. 1999).

Generell ist die Entwicklung motorischer Fähigkeiten durch zwei Phasen des Lernens gekennzeichnet. Die erste Phase beinhaltet eine schnelle Verbesserung der Leistung, die schon innerhalb einer einzigen Trainingseinheit beobachtet werden kann, und die zweite langsamere Phase umfasst eher moderate Leistungsschritte, die über eine Vielzahl von Trainingseinheiten erworben werden (Kleim, Lussnig et al. 1996; Kleim, Hogg et al.

2004; Nudo, Wise et al. 1996; Karni, Meyer et al. 1998). Kortikale Synaptogenese wird vor allem mit der zweiten Lernphase in Verbindung gebracht. So konnte in einer Studie von Kleim et al. Synaptogenese im motorischen Kortex erst nachgewiesen werden, nachdem eine signifikante Leistungssteigerung stattgefunden hatte. In der schnellen initialen Lernphase konnte dagegen keine Synaptogenese beobachtet werden (Kleim, Hogg et al. 2004). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass spezifische Formen lernabhängiger Plastizität, wie Synaptogenese, im Gehirn zeitlich dissoziiert von spezifischen lernabhängigen Veränderungen im Verhalten auftreten können.

Intensives Training ohne Erlernen motorischer Fähigkeiten hingegen reicht nicht aus, um neuronale Veränderungen hervorzurufen (Black, Isaacs et al. 1990). Black et al. trainierten Tiere, einen komplexen Hindernislauf zu überwinden oder platzierten Ratten in ein Laufrad, in dem sie intensives Lauftraining erhielten. Die Tiere in den Laufrädern zeigten eine verstärkte Kapillarbildung, aber keine Veränderungen in den cerebellären Purkinjezellsynapsen, wohingegen die akrobatischen Ratten eine Zunahme von 30% Purkinjezellsynapsen zeigten. Aus dieser Studie geht hervor, dass Lernen Synaptogenese bedingt, motorische Aktivität hingegen Angiogenese im cerebellären Kortex adulter Ratten induziert.

Ähnlich analysierten Beaulieu et al (1988) die Anzahl und Typen von Synapsen von Katzen in stimulusreicher Umgebung versus Käfighaltung. Wie Turner & Greenough fanden sie heraus, dass synaptische Veränderungen mit Erfahrung korrelierten. Ein zusätzlicher Fund war, dass stimulusreiche Erfahrungen die Anzahl der exzitatorischen Synapsen pro Neuron erhöht und die Anzahl inhibitorischer Synapsen im visuellen Kortex verringert (Beaulieu and Colonnier 1988).

1.1.2.1.3. Dendritenhypertrophie /-sprossung

Ein starker Anstieg neuronaler elektrophysiologischer Aktivität kann strukturelle Plastizität im Kortex induzieren (Keller, Arissian et al. 1992; Rutledge, Wright et al. 1974). So kann Langzeitpotenzierung (LTP) eine Veränderung in der Dichte der dendritischen Dornfortsätze von Nervenzellen des Motorkortex induzieren (Ivanco and Racine 2000).

Trachtenberg et al konnten zeigen, dass Dendritenfortsätze (sogenannte Spines) im adulten Kortex von Mäusen aktivitätsabhängig regelmäßig erscheinen und verschwinden. Die Aussprossung der Dendritenfortsätze ist mit der Bildung neuer Synapsen assoziiert und die Rückbildung der Fortsätze mit einer Synapsenelimination.

Die Geschwindigkeit des Synapsenumsatzes und somit der Dendritenbildung und –rückbildung ist als Reaktion auf neue sensorische Erfahrungen erhöht (Trachtenberg, Chen et al. 2002).

Innerhalb von vier Tagen können Veränderungen der Dendritenfortsätze im adulten Kortex nach Ausschaltung des sensorischen Inputs beobachtet werden (Trachtenberg, Chen et al. 2002; Mataga, Mizuguchi et al. 2004). Nach einer Studie von Lendvai, Stern et al können im sich entwickelnden Kortex Dendritenfortsätze sogar binnen Minuten wachsen und retrahieren (Lendvai, Stern et al. 2000).

Morphologische Veränderungen der Dendriten selbst konnten im motorischen Kortex von Nagern als Folge des Erlernens von Fähigkeiten demonstriert werden (Withers and Greenough 1989; Greenough, Larson et al. 1985). Bei Ratten, die zum Erreichen eines schmalen Stückes Futters nur eine Pfote benutzten, waren die Dendriten in dem kortikalen Repräsentationsareal dieser Vorderextremität hypertrophiert (Withers and Greenough 1989).

1.1.2.1.4. Gliagenese/-veränderungen

Morphologische Plastizität kann nicht nur Neurone, sondern auch Gliazellen betreffen. Es konnte gezeigt werden, dass Astrozyten, die den größten Teil an Zellen im Säugetierhirn ausmachen, stark veränderbar sind (Theodosis, Poulain et al. 2008). Sowohl unter physiologischen Bedingungen, als auch durch sensorische Stimulation und Lernen zeigen Astrozyten strukturelle Veränderungen.

Grobmorphologische Veränderungen der Astrozyten werden Änderungen in der GFAP (*glial fibrillary acidic protein*)-Expression, die mit einer Umgestaltung des Zellsomas einhergeht, zugesprochen. Solche Prozesse konnten während erhöhtem sensorischen Input in verschiedenen neuronalen Systemen, unter anderem der CA1-Region des Hippokampus und dem visuellen Kortex, beschrieben werden (Klintsova, Levy et al. 1995; Jones, Hawrylak et al. 1996). Im visuellen Kortex von Ratten konnte, vier Tage nachdem die Tiere einer stimulusreichen Umgebung ausgesetzt wurden, eine signifikante Zunahme der Oberflächendichte von GFAP immunpositiven Prozessen, begleitet durch ein Dendritenwachstum, beobachtet werden (Jones, Hawrylak et al. 1996).

Strukturelle Veränderungen können aber nicht nur auf Soma-Ebene detektiert werden, sondern, und was viel wichtiger für die neuronale Funktion ist, auf dem Level der feinen lamellären distalen Strukturen, die die neuronalen Elemente, einschliesslich der

Synapsen umhüllen (Theodosia, Poulain et al. 2008). Diese distalen Astrozyten-Elemente können morphologische Veränderungen innerhalb von Minuten erleben. Solche Umstrukturierungen modifizieren die Gestalt und Diffusionseigenschaften des extrazellulären Raums und so das Verhältnis zu den angrenzenden neuronalen Elementen, vor allem den Synapsen.

Ein weiteres Beispiel für die gliale Beteiligung an adulter synaptischer Plastizität liefert eine Studie von Jones et al 2002. Bei Tieren, die einer reizreichen Umgebung ausgesetzt sind, weist der occipitale Kortex beachtliche Veränderungen der Dicke auf, die auf eine Zunahme der dendritischen Verästelung um 20-40% zurückzuführen sind. Neben einer Erhöhung der Synapsenanzahl, zeigen sich begleitend Veränderungen in der Größe und Oberflächendichte der Astrozyten (Jones TA, 2002). Die Ergebnisse einer Studie von Anderson 1994 bestätigen, dass eine gliale Hypertrophie vor allem mit Synaptogenese, in dieser Studie infolge eines motorischen Lernprozesses, assoziiert ist. Intensives Bewegungstraining ohne Lernen hingegen induziert Angiogenese und ruft keine glialen Veränderungen hervor (Anderson, Li et al. 1994).

1.1.2.1.5. Angiogenese

Angiogenese im adulten Gehirn kann in Assoziation mit einer Zunahme des neuropilen Volumens auftreten (Black, Zelazny et al. 1991).

Ratten, die in einer komplexen Umgebung leben, haben eine höhere Kapillardichte mit zusätzlichen kapillären Verzweigungsstellen im visuellen Kortex (Black, Sirevaag et al. 1987; Sirevaag, Black et al. 1988). Diese Tiere zeigen auch einen schwereren und dickeren visuellen Kortex, ein größeres Dendritenwachstum, eine Erhöhung der glialen Oberfläche und auch mehr Synapsen pro Neuron, verglichen mit Ratten, die weniger Reizen ausgesetzt waren (Bennett, Diamond et al. 1964; Greenough and Volkmar 1973; Turner and Greenough 1985; Sirevaag and Greenough 1991).

Black et al 1990 postulierten, dass vor allem motorische Aktivität ohne Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten die Angiogenese im zerebellären Kortex adulter Ratten hervorruft, motorisches Lernen hingegen Synaptogenese bedingt. Sie trainierten Ratten, einen komplexen Hindernislauf zu überwinden, oder platzierten Tiere in ein Laufrad, wo sie ein intensives Lauftraining erhielten. Bei den Laufradtieren fand eine erhöhte Kapillarbildung statt, aber keine Veränderungen in den zerebellären Purkinjezellsynapsen, wohingegen die akrobatischen Ratten eine Zunahme von 30% Purkinjezellsynapsen zeigten (Black, Isaacs et al. 1990).

Eine Studie von Isaacs et al 1992 konnte aber zeigen, dass sowohl motorisches Lernen durch einen erhöhten metabolischen Bedarf durch neuropile Expansion als auch repetitive Bewegungen Angiogenese stimulieren können (Isaacs, Anderson et al. 1992). Dies weist darauf hin, dass Angiogenese auch unabhängig von anderen Gewebeveränderungen wie Synaptogenese, Gliagenese oder Neurogenese reguliert werden kann.

Eine Neubildung von Gefäßen ist schon innerhalb von 30 Tagen nach Beginn eines motorischen Trainings bei Ratten nachweisbar. Mit der Angiogenese geht ein erhöhter Blutfluß einher, der mit nicht-invasiven Methoden messbar ist (Swain, Harris et al. 2003).

Die Fähigkeit zur kortikalen Angiogenese soll mit dem Alter abnehmen (Black, Polinsky et al. 1989).

1.1.2.2. *in vivo*-Studien des Menschen

1.1.2.2.1. bei Krankheit und nach Verletzungen

Bisher konnten bei zahlreichen Erkrankungen strukturelle Veränderungen in der grauen und weißen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen aufgedeckt werden. Beispiele dafür sind Schizophrenie (Wright, McGuire et al. 1995), Restlessleg-Syndrom (Etgen, Draganski et al. 2005), chronische Depression (Shah, Glabus et al. 2002), Temporallappenepilepsie (Woermann, Free et al. 1999; Keller, Mackay et al. 2002), Morbus Parkinson (Brenneis, Seppi et al. 2003; Kassubek, Juengling et al. 2002) und Morbus Alzheimer (Baron, Chetelat et al. 2001; Rombouts, Barkhof et al. 2000).

Auch Verletzungen des peripheren oder zentralen Nervensystems können zu morphologischen Veränderungen des adulten Gehirns führen. Auf funktionellem Niveau konnte gezeigt werden, dass der Verlust des sensorischen Inputs durch periphere Nervenläsion zu einer Reorganisation der kortikalen Repräsentationsfelder führen kann (Sanes, Suner et al. 1988; Pons, Garraghty et al. 1991). Auf struktureller Ebene wird vermutet, dass dieser Reorganisationprozess vor allem durch transneuronalen Degeneration abläuft (Jain, Florence et al. 1998; Jain, Florence et al. 2000). Nach lokaler Läsion des kortikalen motorischen Handareals, verbessert jedoch das wiederholte Üben von Bewegungsabläufen mit der Hand die funktionelle Erholung und bewahrt vor Gewebeverlust.

Bei allen oben zitierten Studien handelt es sich um sogenannte Kohortenstudien, d.h. die Daten einer Patientengruppe wurden mit den Daten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es ist somit völlig unklar, ob die gefundenen krankheitsspezifischen strukturellen Unterschiede prädisponierend für die jeweilige Erkrankung beim Menschen sind oder aber ob die morphologischen Veränderungen Folge des Krankheitsprozesses sind. Diese Frage lässt sich letztlich nur durch longitudinale Studien klären, indirekte Hinweise von trainingsbedingter struktureller Plastizität legen jedoch nahe, dass etwaige morphologische Unterschiede ohne Weiteres die Konsequenz und nicht die Ursache der jeweiligen Krankheit sein können.

1.1.2.2.1. trainingsbedingt und lernassoziiert

Die anatomischen Korrelate für aussergewöhnliche Fähigkeiten interessieren Wissenschaftler seit vielen Jahren (Schlaug, Jancke et al. 1995; Zatorre, Perry et al. 1998; Witelson, Kigar et al. 1999; Maguire, Gadian et al. 2000; Amidzic, Riehle et al. 2001; Keenan, Thangaraj et al. 2001; Munte, Altenmüller et al. 2002). So wurde in einer Studie von Zatorre et al. 1998 mittels MRT-Messungen ein vergrößertes kortikales Volumen des Planum temporale in einer Gruppe von Menschen mit absolutem Gehör detektiert, welches mit der Leistung in einem Tonhöhen-Test korrelierte.

Golestani et al. nahmen sogar an, dass man anhand der in der linken und rechten Parietalregion des Gehirns detektierten morphologischen Unterschiede in der weißen sowie grauen Substanz, die Schnelligkeit oder Leichtigkeit, neue Sprachlaute zu erlernen, vorherzusagen könne. Es wurde vermutet, dass solche morphologischen Unterschiede schon bei Geburt existieren oder sich durch erfahrungsabhängige strukturelle Plastizität während der Entwicklung ausbilden (Golestani, Paus et al. 2002; Gaser and Schlaug 2003).

Ein weiteres Beispiel für strukturelle Plastizität findet sich in einer Studie mit Londoner Taxifahrern, die im Laufe ihrer Berufsausübung ein spezielles Orientierungstraining absolvieren. Im Vergleich zu Nicht-Taxifahrern zeigte sich das Volumen der grauen Substanz bilateral im posterioren Hippokampus, der die räumliche Darstellung der Umgebung verarbeitet, vergrößert und im anterioren Teil des Hippokampus verringert (Maguire, Gadian et al. 2000). Das vergrößerte Volumen der grauen Substanz korrelierte signifikant mit der Zeit, die zum Lernen und Ausüben des Berufs als professioneller Taxifahrer verbracht wurde. Da es in einer weiteren Studie von Maguire nicht gelang, eine Assoziation zwischen hippocampalem Volumen und ausgeprägten

Navigations-Kompetenzen bei Nicht-Taxifahrern nachzuweisen (Maguire, Spiers et al. 2003), lässt sich schlussfolgern, dass die Volumendifferenzen in der grauen Substanz keine angeborenen genetischen Unterschiede darstellen, sondern die Dauer des Trainings und die Nutzung der Orientierungsfähigkeiten, die bei der täglichen Arbeit eines Taxifahrers notwendig sind, widerspiegeln. Unterstützt wird diese Annahme von einer Studie, in der bei Musikern Strukturunterschiede in der grauen Substanz nachgewiesen wurden, die stark mit dem Musikerstatus und der Übungsintensität korrelierten (Gaser and Schlaug 2003). Dies bedeutet, dass die strukturelle Plastizität im gesunden adulten Gehirn eine Folge zunehmender Exposition gegenüber einem spezifischen Umweltstimulus ist.

Bestätigung für diese Hypothese kommt von einer longitudinalen Studie von Draganski et al., in der aktivitätsabhängige selektive Veränderungen der grauen Substanz im adulten Gehirn nachgewiesen wurde. Es konnte eine signifikante Zunahme der grauen Substanz bilateral im mittleren temporalen Areal (hMT/V5) des visuellen Kortex und im linken Sulcus intraparietalis posterior nach einer Trainingszeit von 3 Monaten, in der die Probanden Jonglieren lernten, mittels VBM, beobachtet werden (Draganski, Gaser et al. 2004). Da das vergrößerte Volumen der grauen Substanz nach einer Trainingspause von drei Monaten wieder zurückging und die Kontrollgruppe keine Veränderungen in der grauen Substanz über den gleichen Zeitverlauf aufwies, sprechen diese Befunde für eine stimulusabhängige Veränderung.

Nicht nur das Lernen einer komplexen visuomotorischen Aufgabe, wie Jonglieren, kann aufgabenspezifisch transiente Veränderungen der grauen Substanz hervorrufen, sondern auch das intensive Lernen abstrakter Informationen. Während einer intensiven Prüfungsvorbereitung konnte bei Medizin-Studenten eine signifikante Zunahme der grauen Substanz bilateral im posterioren und lateralen parietalen Kortex voxel-morphometrisch nachgewiesen werden. Die strukturellen Veränderungen persistierten sogar 3 Monate nach der Lernpause (Draganski, Gaser et al. 2006). Ergänzt werden diese Befunde durch Untersuchungen, die eine erhöhte Dichte der grauen Substanz im Broca-Zentrum von Musikern eines Symphonie-Orchesters (Sluming, Barrick et al. 2002) sowie bei Mathematikern (Aydin, Ucar et al. 2007) als benutzungsabhängige Adaptierung nachweisen konnten.

Zusammenfassend zeigen die oben angeführten Studien, dass neuronale Netzwerke dynamisch sind und auch im Erwachsenenalter durch Erfahrung, Krankheit, Lernen und Gedächtnis veränderbar sind. Da *in vivo*-Untersuchungen der strukturellen Plastizität

keine Aussagen über die Vorgänge auf mikroskopischer und zellulärer Ebene zulassen, sind longitudinale Studien mit dynamischen Parametern von besonderer Wichtigkeit, um die Mechanismen, die der aktivitätsabhängigen strukturellen Plastizität zugrundeliegen, besser zu verstehen.

1.1.3. Maladaptive Plastizität

Plastizität ist der Mechanismus für Entwicklung und Lernen, aber auch eine Ursache für Pathologien und Grund für medizinische Störungen.

Die Reorganisation des komplexen zerebralen Systems durch Änderungen der Umgebung und Lernen sowie pathophysiologische Veränderungen können auch abnormales Verhalten oder Krankheitssymptome hervorrufen. Ein wichtiges Beispiel hierfür sind hyperkinetische Bewegungsstörungen. Patienten mit fokalen Hand-Dystonien, auch Schreibkrampf oder Musikerkrampf genannt, haben eine verminderte intrakortikale Inhibition und abnormale kortikale Aktivierungen während der Bewegung der betroffenen Muskeln (Stinear and Byblow 2004; McKenzie, Nagarajan et al. 2003; Butterworth, Francis et al. 2003). Der regionale zerebrale Blutfluß korreliert mit der Schwere der Symptome (Lerner, Shill et al. 2004). Voxel-morphometrisch konnte eine Zunahme der grauen Substanz in den neuronalen Schaltkreisen, die in die Pathophysiologie verschiedener Formen fokaler Dystonien involviert sind, nachgewiesen werden (Draganski, Thun-Hohenstein et al. 2003; Egger, Mueller et al. 2007).

Ein weiteres Beispiel für maladaptive Plastizität ergibt sich aus einer starken Korrelation zwischen der subjektiven Stärke des Tinnitus und der Reorganisation des auditiven Kortex bei Menschen mit Hörverlust und Tinnitus (Muhlnickel, Elbert et al. 1998), sowie dem Nachweis spezifischer Veränderungen der grauen Substanz bei chronischen Schmerzpatienten (May 2008).

1.2. Morphometrische Verfahren

Vor der Einführung der bildgebenden Verfahren waren die Autopsie und die histologische Untersuchung des gewonnenen Nervengewebes die einzige Möglichkeit, um die Morphologie und strukturellen Veränderungen des menschlichen Gehirns darzustellen. Mit der Einführung der Computertomographie in den 70-er Jahren des 20. Jahrhunderts war es erstmals möglich, das Gehirn *in vivo* dreidimensional darzustellen. Der dargestellte Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz war jedoch nur ungenügend, und erst mit der Magnetresonanztomographie (MRT) gelang es, unterschiedliche Gewebearten des Gehirns mit hoher räumlicher Auflösung darzustellen.

Durch die hohe räumliche Auflösung konnte dann anhand der unterschiedlichen Bildkontraste die Trennung in einzelne Gyri und Sulci erfolgen. Damit eröffnete sich die Möglichkeit, Regionen des Gehirns *in vivo* volumetrisch zu vermessen.

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um anhand der Schichtbildaufnahmen des Gehirns das Volumen einzelner Strukturen zu bestimmen.

Die Computer-gestützte Neuroanatomie bietet dabei drei Techniken:

Die Voxel-basierte Morphometrie, die neuroanatomische Unterschiede durch direkten Vergleich von einzelnen Voxeln darstellt; die Deformation-basierte Morphometrie (Good, Ashburner et al.), welche Informationen zu Normalisierung von Gehirnen verwendet; und die Tensor-basierte Morphometrie (Good, Ashburner et al.), die die lokalen Unterschiede der weißen Substanz analysiert (Good, Ashburner et al. 2001).

1.2.1. Volumetrie

Bei der traditionellen Volumetrie erfolgte der Vorgang der Vermessung anfangs manuell. Die *a priori* definierten Regionen wurden in aufeinander folgenden Schichten umrandet, um von den Umrissen auf den verschiedenen Ebenen auf das Volumen zu schließen. Auf diese Weise wurden bestimmte Strukturen, Gewebetypen oder Liquorräume in Relation zum Gesamthirnvolumen oder zum intrakraniellen Volumen (ICV) ausgemessen.

Mit Hilfe dieser Methoden wurden zahlreiche morphometrische Studien schon vor der Einführung der VBM durchgeführt, wie z. B. über Schizophrenie (Heckers, Heinsen et al. 1990; Kleinschmidt, Falkai et al. 1994), Autismus (Creasey, Rumsey et al. 1986) oder Dyslexie (Jacobsen, Giedd et al. 1997; Maguire, Gadian et al. 2000).

Die morphometrischen Untersuchungen in diesen Studien betreffen oft Regionen, die eindeutig und einfach zu definieren sind, wie z.B. den Hippokampus oder die Ventrikel. Es gibt aber eine Vielzahl morphometrischer Merkmale, die durch Inspektion schwierig zu quantifizieren sind, was bedeutet, dass viele strukturelle Unterschiede übersehen werden können (Maguire, Gadian et al. 2000). Ein weiterer Nachteil dieser Methode liegt in der individuellen und subjektiven Einteilung der *region of interest*. Diese durch den manuellen Vorgang hervorgerufene Benutzerabhängigkeit kann zwar durch Doppelmessungen minimiert werden, erhöht aber den ohnehin schon großen Messaufwand. In den letzten Jahren lösten zunehmend semi- und vollautomatisierte Verfahren diese manuelle Tätigkeit ab.

1.2.2. Voxel-basierte Morphometrie

Voxel-basierte Morphometrie ist ein voll-automatisiertes Verfahren zur strukturell-morphologischen Bestimmung zerebraler Strukturen. Der Fortschritt durch VBM liegt darin, dass die Methode durch den Untersucher nicht beeinflusst werden kann, indem er sein Augenmerk auf eine bestimmte Struktur im Gehirn richtet. Die Methode ist nicht *a priori* auf eine *region of interest* beschränkt und liefert so eine umfassende, gleichförmige und objektive Bewertung anatomischer Unterschiede des gesamten Gehirns (Maguire, Gadian et al. 2000). Die Reproduzierbarkeit und der bedeutend geringere Arbeits- und Zeitaufwand sind ein deutlicher Vorteil gegenüber früheren Verfahren. Eingeführt wurde VBM 1995 von J. Ashburner und K. Friston und im selben Jahr von I.C. Wright in einer Schizophrenie-Studie erstmals angewendet. (Wright, McGuire et al. 1995). Die Methode erlaubt einen voxelweisen Vergleich lokaler Konzentrationen oder Volumina von grauer Substanz zwischen zwei Gruppen (Maguire, Gadian et al. 2000) und ist somit in der Lage, durch Ermittlung eines Durchschnittswertes mehrerer Personen, subtile anatomische Strukturen und Veränderungen in der Dichte oder im Volumen der grauen Substanz zu detektieren (May, Ashburner et al. 1999; Ashburner and Friston 2001).

Durch VBM konnten anhand hochauflöser T1-gewichteter MRT-Bilder, subtile strukturelle Unterschiede der Gehirne hinsichtlich der Intelligenz (Haier, Jung et al. 2004), des Alters (Resnick, Pham et al. 2003), der Händigkeit (Herve, Crivello et al. 2006) und des biologischen Geschlechts (Davatzikos and Resnick 1998) dargestellt werden.

1.2.3. Nachweis von Plastizität mittels VBM

Wie schon in den vorhergehenden Kapiteln erwähnt wurde, konnte das Verfahren in zahlreichen Studien zur Detektion struktureller Unterschiede in der grauen Substanz angewendet werden. Voxelmorphometrisch konnten Veränderungen der grauen Substanz sowohl bei Krankheit und Verletzung (siehe 1.2.1.) als auch lernassoziiert und trainingsbedingt (siehe 1.2.2.) nachgewiesen werden.

Ein großer Vorteil von VBM ist, dass nicht nur interindividuelle, strukturelle Unterschiede detektiert werden, sondern auch longitudinale Daten ausgewertet werden können. Intraindividuelle Daten zu verschiedenen Zeitpunkten können zur Detektion lokaler Veränderungen herangezogen und somit zeitliche Muster von lern- und trainingsbedingter Plastizität erfasst werden (Draganski, Gaser et al. 2004; Draganski, Gaser et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde VBM daher genutzt, um eventuelle transiente strukturelle Veränderungen im Gehirn erwachsener Menschen während und nach einer Trainingsphase zu erfassen.

Zusammenfassend ist die VBM eine leistungsstarke, vollautomatisierte, das gesamte Gehirn einbeziehende und vom Untersucher unabhängige, objektive, morphometrische Methode zur Evaluierung der menschlichen Hirnstruktur *in vivo* und hat eine wichtige Bedeutung bei der Erforschung struktureller Korrelate von Krankheiten und interindividueller Differenzen (Good, 2001b; May, Ashburner et al. 1999) sowie dynamischer Aspekte morphologischer Veränderungen.

1.3. Validierung der Methode

VBM ist eine vollautomatisierte, das gesamte Gehirn einbeziehende, morphometrische Methode zur Evaluierung der menschlichen Gehirnstruktur *in vivo* und hat sich als valide Methode gezeigt, um Gehirnasymmetrien und Strukturveränderungen zu detektieren. Voxelmorphometrisch nachgewiesene Veränderungen bei verschiedenen Krankheiten stimmen mit früheren ROI-volumetrischen und histopathologischen Befunden überein (Wright, McGuire et al. 1995; Woermann, Free et al 1999).

Zusätzliche Validierung kommt aus Studien, die Gehirne gleichzeitig voxelmorphometrisch und ROI-volumetrisch untersucht haben und die die gleichen Ergebnisse aufweisen (Sowell, Thompson 2001). Nachteilig ist, dass VBM von einem guten Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz abhängig ist, was gerade im Hirnstamm und in den Basalganglien ein Problem darstellt (Mummery, Patterson et al

2000; Good, Ashburner et al 2001). Außerdem ist mit dieser Methode keine Aussage über die Zytoarchitektur, Funktionalität oder Histochemie einer bestimmten Region möglich. Allerdings konnte in Hirnarealen, die mittels VBM als verändert detektiert wurden, auch funktionell eine Abweichung zu gesunden Gehirnen gefunden werden (Richardson, Friston et al 1997; May, Ashburner et al 1999; Kassubek, Juengling et al 2002; Mummery, Patterson et al 200)

Da VBM auch keine Aussagen über die Vorgänge auf mikroskopischer und zellulärer Ebene zulassen, sind longitudinale Studien mit dynamischen Parametern von besonderer Wichtigkeit um die genauen Mechanismen, die struktureller Plastizität zugrunde liegen, besser zu verstehen. Vorteil von longitudinalen Studien ist auch, dass die Probanden ihre eigenen Kontrollen darstellen und somit hochsensibel auch subtile aktivitätsabhängige Änderungen, die in Kohortenstudien nicht gefunden werden, detektiert werden können. Zudem werden longitudinale Studien nicht von Störfaktoren, wie geschlechtsabhängigen Unterschieden, die in zahlreichen morphometrischen Studien (Amunts, Jancke et al 2000; Nopoulos, Flaum et al 2000) beschrieben und auch als Effekt voxel-morphometrisch nachgewiesen wurden (Good, Johnsrude et al 2001), beeinflusst.

Der statistische Ansatz von SPM (statistical parametric mapping) basiert auf dem allgemeinem linearen Modell und identifiziert Geweberegionen mit erhöhter oder erniedrigter Dichte oder Konzentration, die sich signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$, korrigiert für multiple Vergleiche, ansetzt. Wenn aber die Hypothese aufgrund eines zu erwartenden Effektes gebildet wurde, kann ein Threshold von $p < 0,001$, unkorrigiert, benutzt werden. Jedoch gilt, wie bei jedem statistischem Test, je größer die Effektgröße und die Gruppengröße, desto größer ist die Sensibilität der Methode, Unterschiede zu detektieren (Ashburner, Csernansky et al 2003).

1.4. Fragestellung und Motivation

Wie oben beschrieben, wurden bislang einige *in vivo*-Studien zur trainingsbedingten und lernassoziierten strukturellen Plastizität durchgeführt (Golestani, Paus et al. 2002; Maguire, Gadian et al. 2000; Schlaug, Jancke et al. 1995). Bisher konnte aber noch nicht eindeutig geklärt werden, ob die plastischen Veränderungen des Gehirns Ursache oder Folge von Fähigkeiten und Tätigkeiten sind. Einige Autoren vermuten, dass morphologische Unterschiede schon bei Geburt existieren oder sich durch erfahrungsabhängige strukturelle Plastizität während der Entwicklung ausbilden (Golestani, Paus et al. 2002). Dagegen sprechen Studien von Maguire et al. 2002 sowie Gaser und Schlaug 2003, in denen gezeigt wurde, dass die Zunahme der grauen Substanz direkt mit der Zeit, welche die betroffenen Berufsgruppen mit der Ausübung ihrer Fähigkeiten verbracht haben, korreliert. Diese Assoziation spricht eher für aktivitätsabhängige strukturelle Veränderungen.

Die bisher genannten Studien sind allesamt Kohortenstudien, in denen verschiedene Populationen zu einem Zeitpunkt untersucht wurden, und lassen somit wenig Aussagen über die dynamischen Aspekte der strukturellen Veränderungen zu.

Eine longitudinale Studie von Draganski et al 2004, welche die strukturellen Veränderungen des Gehirns während des Lernens und Verlernens dokumentierte, war deshalb von besonderer Wichtigkeit. Mittels VBM konnte während einer dreimonatigen Jongliertrainingsphase mit 12 Probanden eine Zunahme an grauer Substanz im Bereich des mittleren temporalen Areals (hMT/V5) im visuellen Kortex und des linken Sulcus parietalis posterior gezeigt werden, sowie ein Rückgang des Volumens nach einer Trainingspause von drei Monaten.

Zusammenfassend wurden in der Vergangenheit vor allem die Mechanismen der funktionellen Plastizität erforscht, während das Dogma des morphologisch unveränderbaren Gehirns erst in den letzten fünf Jahren widerlegt werden konnte. Es setzt sich mehr und mehr die Einschätzung durch, dass die strukturelle Plastizität und (eingeschränkte) Fähigkeit zur Reorganisation des adulten Gehirns wichtige Adaptationsprozesse an Umweltveränderungen und bei Krankheiten widerspiegeln. Allerdings bleiben viele Fragen offen, u.a. die Frage der kürzesten Zeiteinheit, in der aktivitätsabhängige strukturelle Veränderungen eintreten können.

Die Erlangung genauerer Informationen über diese Zeitspanne ist Gegenstand der vorliegenden Studie. Es wurde zu diesem Zweck das Studiendesign von Draganski et al. dahingehend modifiziert, dass 20 gesunde Probanden in einem Zeitraum von fünf

Wochen eine 3-Ball-Kaskade trainierten, während mittels VBM etwaige strukturelle Veränderungen beobachtet wurden. Dabei wurde die Frage gestellt, ob die transitorisch hochselektive Volumenänderung im hMT/V5-Areal, die in der Draganski-Studie beobachtet worden war, auch schon nach einer Woche visuomotorischen Trainings nachweisbar sei. Ein besseres Verständnis der zeitlichen Parameter könnte helfen zu klären, in welchem Ausmaß benutzungsabhängige kortikale Plastizität zu schnell adaptierenden kortikalen Prozessen, die beim Lernen relevant sein können, beiträgt.

Desweiteren wurde die Fragestellung untersucht, ob die Zunahme der grauen Substanz mit der Fähigkeit und Leistung korrelierte (Zatorre, Perry et al. 1998) oder ob die Zeit beziehungsweise die Dauer, die eine bestimmte Tätigkeit ausgeübt wird, für die Volumenänderungen der grauen Substanz ausschlaggebend ist, wie es in einigen Studien zuvor vermutet wurde (Maguire, Gadian et al. 2000; Sluming, Barrick et al. 2002; Gaser and Schlaug 2003). Die Hypothesen der Studie ergeben sich aus den oben ausgeführten wissenschaftlichen Arbeiten und Überlegungen und lauten:

- 1.) Die Ergebnisse der Studie von Draganski et al., die morphometrische Veränderungen des Gehirns als Übungsfolge eines visio-motor tasks zeigten, können repliziert werden.
- 2.) Die Fähigkeit zur strukturellen kortikalen Plastizität des adulten menschlichen Gehirns ist schon nach sieben Tagen intensiver Übung eines visio-motor tasks nachweisbar.
- 3.) Das Ausmaß der strukturellen Plastizität ist übungsabhängig oder performanceabhängig (das heißt es besteht eine Korrelation zwischen der Größe der Veränderung und dem Maße der Übung und/oder des Könnens).

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

In enger Anlehnung an das Design der Studie von Draganski et al. wurden von November 2005 bis April 2006 gesunde junge Probanden im Alter von 23-27 Jahren in das Untersuchungskollektiv (N= 20, 10 weiblich) eingeschlossen. Das mittlere Alter der Probandengruppe betrug 24,4 Jahre (SD =1,27).

Ausschlusskriterien, die anhand eines standardisierten Fragebogens (Anhang Nr 8.3) über die Probanden erhoben wurden, waren Angaben über bestehende oder frühere neurologische Störungen, Schädel-Hirn-Trauma, Meningitis, Enzephalitis, Migräne, Claustrophobie, Hypertonus, Diabetes mellitus, epileptische und psychiatrische Erkrankungen sowie metallische Implantate oder Ähnliches (z. B. Metallsplitter in den Augen) im Bereich des Kopfes. Es wurde des Weiteren nach Alkohol-, Medikamenten-, Drogen-, Koffein- und Nikotinkonsum, Händigkeit und ausführender Sportart gefragt. Alle Studienteilnehmer wurden umfassend über Art, Inhalt und Zweck der Studie aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie erhielt von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg ein positives Votum.

Proband	Alter	Geschlecht	Ballsportart	Jonglier- kenntnisse	Händigkeit
A	27	w	Volleyball	nein	Re
B	23	m	Fußball	nein	Re
C	24	w	-	nein	Re
D	26	m	-	nein	Re
E	24	m	Fußball, Squash	nein	Re
F	23	w	Volleyball	nein	Re
G	25	m	Volleyball	nein	Re
H	23	w	-	nein	Re
I	25	m	-	nein	Re
J	24	m	Handball	nein	Re
K	23	w	Volleyball	nein	Li
L	26	w	-	nein	Re
M	24	m	Squash	nein	Re
N	26	w	Tischfußball	nein	Re
O	25	m	Fußball, Squash	nein	Re
P	23	m	-	nein	Re
Q	24	w	-	nein	Re
R	26	w	-	nein	Re
S	24	w	-	nein	Re
T	23	m	Handball	nein	Re

Tabelle 1 Demographische Informationen zu den Probanden

2.2. Versuchsaufbau

Insgesamt wurde die Studie mit 20 Probanden über fünfeinhalb Monate durchgeführt. In der Zeit erfolgten sechs MRT-Scans.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Probanden vor Beginn der Messungen über keinerlei Jonglierkenntnisse verfügten. Vor dem Trainingsbeginn wurde zum „Zeitpunkt 1“ ein MRT-Scan durchgeführt.

Ziel war es, dass die Probanden innerhalb einer Woche ein 3-Ball Jonglierparadigma erlernen. Das Erlernen der Jonglage erfolgte anhand einer schriftlichen Jonglieranleitung (Anhang Nr 8.1) sowie durch die Demonstration der Jongliertechnik. Des Weiteren wurde den Probanden zweimal wöchentlich Trainingsabende und Hilfestellungen angeboten. Es wurde sehr großer Wert auf eine hohe Motivation und enge Begleitung der Probanden gelegt, da eventuelle morphometrische Veränderungen nach so kurzer Zeit (laut Hypothese nach sieben Tagen) nach Wissensstand nur zu erwarten waren, wenn in derselben Zeit ein einminütiges Endurance-Juggling erlernt wurde. Dies ist möglich, verlangt jedoch Disziplin und tägliche Übung. Zum „MRT-Meßpunkt 2“ (Tag 7) mussten die Probanden also in drei Versuchen ihre beste Jonglierleistung darbieten, die mittels Stoppuhr gemessen wurde. Die Ergebnisse wurden in einem Protokoll notiert. Das gleiche Prozedere wurde nach einer weiteren Übungswoche, in der die Probanden ihre Leistung noch weiter steigern sollten, wiederholt, und es wurde ein drittes MRT-Bild angefertigt. Nach weiteren drei Übungswochen und einer Leistungssteigerung der Jonglage, wurde ein vierter MRT-Scan durchgeführt. Nach diesem Scan am Ende der fünften Übungswoche wurde das Jongliertraining unterbrochen und den Probanden das Jonglieren untersagt. Die Jonglierbälle wurden von den Probanden für eine Zeitspanne von vier Monaten zurückgegeben. In diesem Zeitraum wurden zwei weitere Scans, einer nach zwei Monaten und ein weiterer nach vier Monaten durchgeführt. Zu diesen Zeitpunkten wurden die Probanden, direkt nach Durchführung des MRT-Scans, aufgefordert, so lange wie möglich zu jonglieren. Diese Zeit wurde wiederum notiert.

Wir baten die Probanden über die gesamte Trainingsspanne hinweg die Zeit, die sie mit dem Üben der 3-Balljonglage zubrachten, in einem Protokoll (Anhang Nr.8.2.) detailliert und gewissenhaft zu notieren, und machten sie darauf aufmerksam, dass dies Studienzwecken dienen würde und keine Kontrolle darstelle.

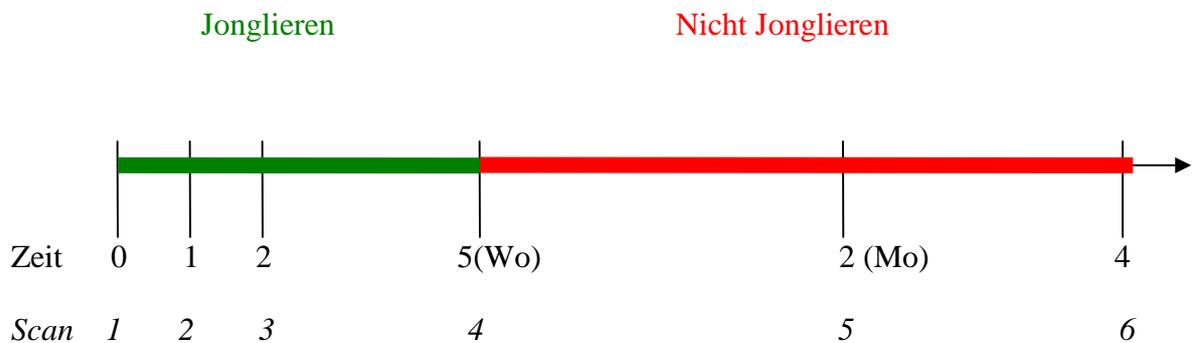


Abbildung 1 Die Grafik veranschaulicht das Studiendesign. Auf der x-Achse, die den Zeitverlauf widerspiegelt, sind die Messzeitpunkte angegeben. Der Trainingsverlauf ist balkenförmig darüber dargestellt. Die Zeitangaben nach Scan Nr 4 gibt die Messzeitpunkte nach dem Trainingsstop wieder.

2.3. Bildgebung

Von jedem Probanden wurden sechs dreidimensionale strukturell hochauflösende T1-gewichtete MRI mit Hilfe eines Siemens Magnetom Trio Syngo-Scanner mit 3 Tesla erstellt. Eingesetzt wurden T1-gewichtete 3D FLASH- Sequenzen (Repetitionszeit TR 15 ms, Echozeit TE 4,9 ms, Flip-Winkel 25°, Schichtdicke 1mm, FOV 256 x 256), die 192 Schichten mit einer definierten Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm generieren. Alle Bilder wurden visuell hinsichtlich möglicher technischer Artefakte sowie struktureller Abnormalitäten, wie z.B. Hydrocephalus, Atrophien, raumfordernder Prozesse untersucht und gegebenenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Anschließend wurden die MR-Bilder in DICOM-Format konvertiert, um sie für SPM2 lesbar zu machen.

2.4. Datenanalyse

Die Bildverarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit MATLAB 6.0 (MathWorks, Sherborn, MA, USA) und SPM2 (statistical parametric mapping), der im Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, entwickelten Software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Für SPM2 existieren Skripte die allgemein zugänglich sind und neben einer optimierten Normalisierung und Segmentation vor allem auch Korrekturschritte für eventuelle Veränderungen der Scanner-Inhomogenitäten über die Zeit beinhalten (*SPM2-toolbox* (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/>)). Es wird empfohlen, SPM2 vor allem für Longitudinal Studien zu verwenden, während für Kohortenstudien inzwischen die SPM-Entwicklungen SPM5 oder sogar SPM8 zum Standard gehören.

2.4.1 Bildverarbeitung

Das Vorgehen bei der Voxel-basierten Morphometrie beinhaltet das Normalisieren der hochaufgelösten MR-Bilder aller Probanden in denselben stereotaktischen Raum sowie die Segmentierung in graue und weiße Substanz, Liquor cerebrospinalis und andere nicht dem Gehirn zugehörige Teile (Ashburner and Friston 2000). Die Segmente der Grauen-Substanz- werden dann geglättet. Anschließend erfolgt die statistische Analyse, indem durch parametrische Tests die geglätteten Graue-Substanz-Bilder zweier Gruppen verglichen werden. Bei der Inspektion der segmentierten Bilder zeigen sich bei diesem Verfahren allerdings in einigen Arealen missegmentierte, also nicht der grauen Substanz zugehörige Voxel. So fallen zum Beispiel in segmentierten Graue-Substanz-Bildern falsch zugeordnete Voxel in den venösen Sinus der Dura, des Skalp-Fett, der Felsenbeinspitze und des diploischen Raums häufig auf (Good, Johnsrude et al. 2001). Dieser Fehler kann durch Anwendung eines optimierten Verfahrens der Datenverarbeitung, welches 2001 von C. Good entwickelt wurde (Good, Johnsrude et al. 2001), behoben werden.

Wir benutzen das optimierte Protokoll, welches folgende zusätzliche Schritte beinhaltet: Vor der Segmentierung der MR-Bilder werden zunächst studienspezifische Schablonen (Templates) der grauen und weißen Substanz separat entworfen. Es folgt zusätzlich zur Segmentation die Extraktion bzw. Deskalpierung, ein vollautomatisierter Vorgang zur Entfernung der Voxel extrazerebraler Strukturen wie Kopfhautgewebe, Schädelknochen und der duralen venösen Sinus aus den MR-Bildern. Die Normalisierung, Segmentierung und Glättung folgt dem herkömmlichen Prinzip. Als weiteren

Bearbeitungsschritt kann vor der Glättung eine Modulation durchgeführt werden, um die Volumenänderungen, die sich durch die räumliche Normalisierung ergeben, auszugleichen und um somit die Volumenänderungen der grauen Substanz zu messen.

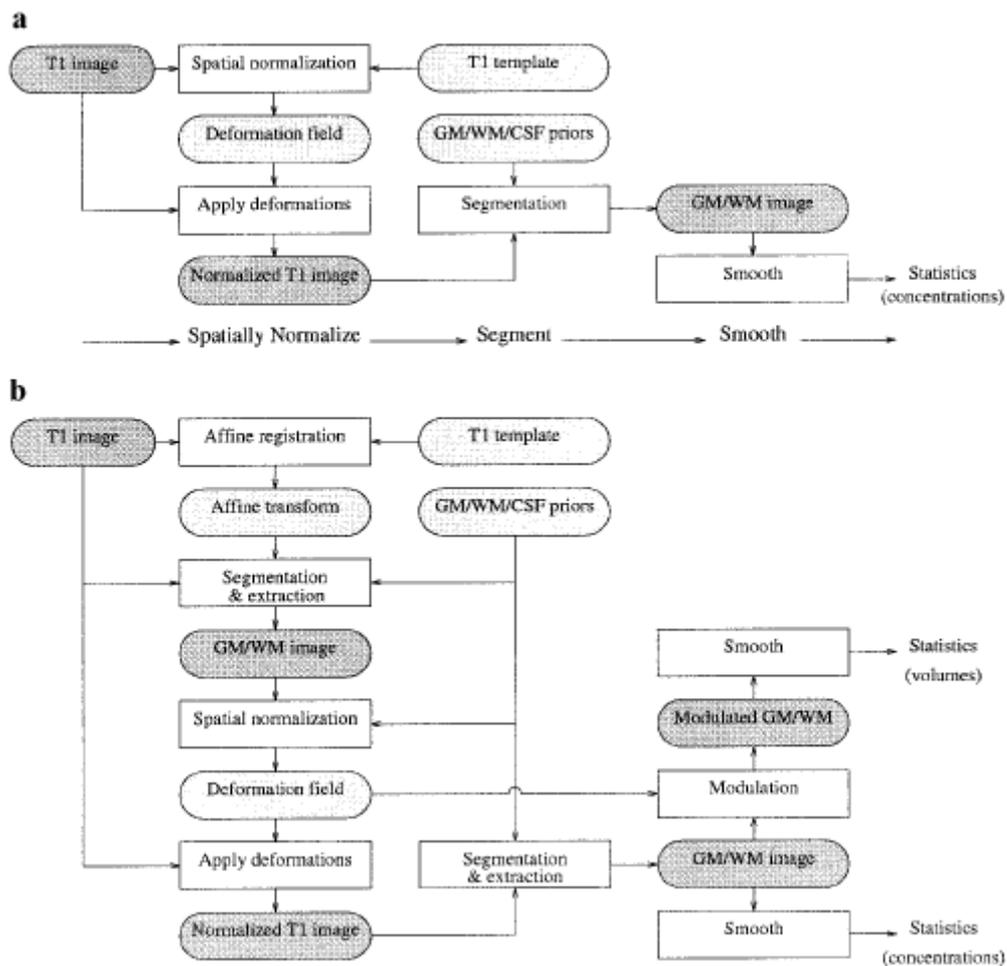


Abbildung 2 Flußdiagramm zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Vorverarbeitungsschritte des a) Standard- und b) optimierten Protokolls für VBM (Good, Johnsrude et al. 2001)

2.4.1.1. Preprocessing

Vor der Weiterverarbeitung der MR-Bilder werden diese, um eine optimale Normalisierung zu erreichen, in dieselbe Ausgangsposition gebracht, indem ein Fadenkreuz durch die Commissura anterior des Gehirns gelegt wird.

2.4.1.1.1. Anfertigung einer Schablone

Für die später folgenden Schritte, das heißt Segmentierung und räumliche Normalisierung, benötigt man neuroanatomische Wahrscheinlichkeitskarten von den Gehirnen normaler, gesunder Personen für die verschiedenen intrakraniellen Kompartimente. Um mögliche studienspezifische oder scannerspezifische Bias zu vermeiden, wurde auf die Nutzung eines allgemeinen SPM-Templates verzichtet und ein studien- und scannerspezifisches Template kreiert. Hierzu wurden die T1-MR-Bilder der 20 Probanden von Tag 1 in denselben stereotaktischen Raum gebracht und gemittelt.

2.4.1.1.2. Segmentierung und Extraktion

Dieser Vorgang ist ein vollautomatisierter Prozeß, um Voxel des Skalps, des Schädelknochens und der duralen venösen Sinus aus den Bildern zu entfernen. Als erstes erfolgt die Segmentierung der originalen anatomischen MRT-Bilder (im nativen, unveränderten Raum) in die drei Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis (CSF). Dies geschieht mit Hilfe einer modifizierten Cluster-Analyse Technik, bei der die Klassifizierung der Gewebe auf der Basis unterschiedlicher Intensitäten der einzelnen Voxel geschieht. Darauf folgt eine Serie vollautomatisierter morphologischer Schritte zur Entfernung der nicht dem Gehirn zuzuordnenden Voxel aus den segmentierten Bildern. Als Resultat erhält man extrahierte Bilder mit grauer Substanz, weißer Substanz und CSF im nativen Raum (Good, Johnsrude et al. 2001).

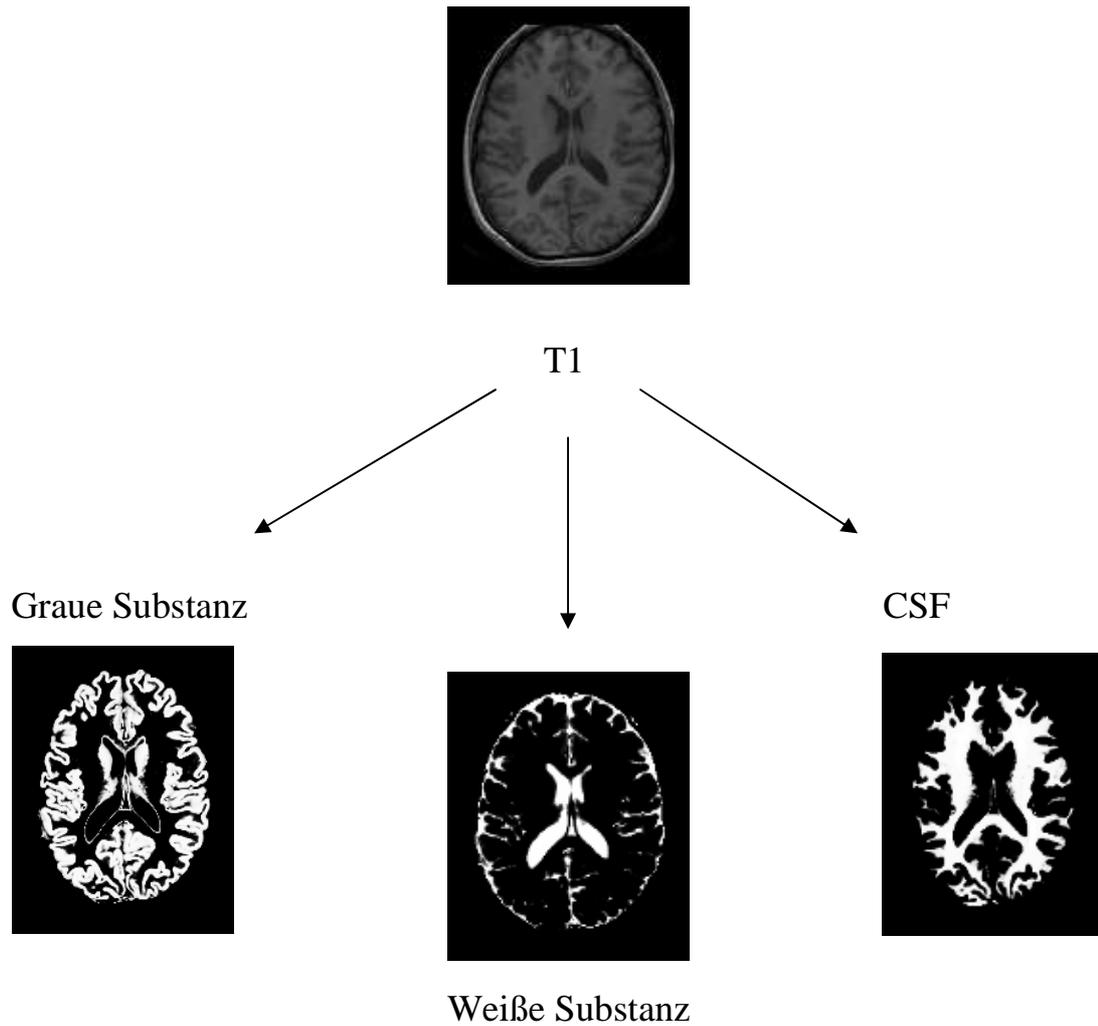


Abbildung 3 Segmentierung: Zerlegung des Datensatzes in Graue Substanz, Weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis

2.4.1.2. Schritte der ursprünglichen voxel-basierten Morphometrie

2.4.1.2.1. Normalisierung

Um eine genaue interindividuelle Zuordnung von kortikalen oder subkortikalen Strukturen zu erreichen, werden die segmentierten Bilder ähnlich einer Bewegungskorrektur in denselben Raum transformiert. Für diesen angestrebten Vergleich ist es erforderlich, dass alle Datensätze in einem einheitlichen räumlichen Referenzsystem vorliegen. Dies wird mittels einer Bildtransformation in zwei Schritten erreicht. Der erste Schritt der räumlichen Normalisierung beinhaltet die Anpassung eines jeden nativen Bildes an das Referenzgehirn (Schablone) durch Bestimmung der

optimalen 12- Transformationsparameter (Richardson, Friston et al. 1997). Die 12 Parameter gliedern sich in die Korrektur der Ausrichtung durch Translation und Rotation, sowie Korrektur der Größe durch Zoom und Scherung, in je allen drei Raumebenen, auf. Es wird dazu dieselbe Schablone wie bei der Segmentierung benutzt. Der zweite Schritt berücksichtigt die globalen nichtlinearen zerebralen Formunterschiede, die sich aus einer linearen Kombination glatter, räumlicher Basisfunktionen zusammensetzen (May, Ashburner et al. 1999).

Durch die räumliche Normalisierung werden also interindividuelle Unterschiede der Gehirnstrukturen berücksichtigt. Es werden aber keinesfalls sämtliche regionalen kortikalen Unterschiede ausgeglichen, sondern lediglich grobe Differenzen ausgeglichen.

Wäre die Methode der räumlichen Normalisierung absolut exakt, würden alle segmentierten Bilder identisch erscheinen, und signifikante Unterschiede könnten nicht mehr nachgewiesen werden (Maguire, Gadian et al. 2000). VBM versucht, regionale Konzentrationsunterschiede in der grauen Substanz auf lokaler Ebene nach Abzug der globalen Formunterschiede zu detektieren (Maguire, Gadian et al. 2000). Die koregistrierten, räumlich normalisierten Bilder werden dann mit hoher Auflösung in einer endgültigen Voxelgröße von 1x1x1 mm dargestellt. Anhand dieser Einteilung der anatomischen Struktur des Gehirns ist es nach der Normalisierung nun möglich, jeden Punkt im Gehirn anhand der auf diese Ebene bezogenen Koordinaten zu definieren.

2.4.1.2.2. Segmentierung und Extraktion der normalisierten Bilder

Die optimal normalisierten Gesamt-Gehirn-Bilder, die sich im selben stereotaktischen Raum befinden, werden erneut in graue und weiße Substanz, Liquor cerebrospinalis, und Knochen- /Gefäß-Teile segmentiert (Good, Johnsrude et al. 2001). Der Extraktionsschritt wird an dieser Stelle noch einmal wiederholt, um die außerhalb der Hirngrenzen verbliebenen Voxel der Kopfhaut, des Schädels oder der Sinus durae matris aus den optimal normalisierten und segmentierten Bildern zu entfernen (Good, Johnsrude et al. 2001).

2.4.1.2.3. Modulation

Als eine Folge der nichtlinearen räumlichen Normalisierung können die Volumen bestimmter Hirnregionen wachsen, während andere schrumpfen. Um das Volumen der grauen Substanz zu erhalten, wurde mit der sogenannten Modulation ein zusätzlicher Bearbeitungsschritt integriert (Good, Johnsrude et al. 2001). Dieser beinhaltet die Vervielfachung der Voxel-Werte in den segmentierten MR-Bildern anhand der Jacobinischen Determinante, die von dem Normalisierungsschritt abgeleitet wurde (Good, Johnsrude et al. 2001). Der totale Betrag an grauer Substanz in den modulierten Bildern entspricht im Endeffekt also dem in den Originalbildern.

Durch die Einführung des Modulationsschrittes können in der Auswertung Unterschiede im Volumen der geglätteten grauen Substanz dargestellt werden, während bei der Analyse ohne Modulation die Unterschiede in der Konzentration der geglätteten grauen Substanz untersucht werden (Maguire, Gadian et al. 2000; Good, Johnsrude et al. 2001). In der vorliegenden Studie wurde die Analyse ohne den Modulationschritt durchgeführt. Grund hierfür ist, dass der oben beschriebene Normalisierungsbias in der vorliegenden Studie keine Rolle spielt, da die Probanden ihre eigene Kontrolle darstellten (Scan 2-5 versus Scan 1).

2.4.1.2.4. Glättung

Die Bilder werden anschließend mit einem isotropen Gauss'schen Filter von 10 mm FWHM (*Full Width at Half Maximum*) geglättet, um interindividuelle Unterschiede der Sulci und Gyri zu korrigieren, die durch die Normalisierung nicht entdeckt wurden (Maguire, Gadian et al. 2000). Dadurch wird das Verhältnis von tatsächlichem Signal zu Störsignalen verbessert, und echte Aktivierungen können besser von Störsignalen unterschieden werden. Mittels einer Filtermaske werden die Signalintensitäten in Abhängigkeit der Voxel in seiner Umgebung verändert, und Signale hoher Frequenz werden supprimiert und Signale niedriger Frequenz angehoben. Die gewählte Filtergröße entscheidet über die Ausdehnung der in die Berechnung einbezogenen benachbarten Voxeln.

Die ursprünglich segmentierten Bilder enthalten Werte zwischen 0 und 1, entsprechend ihrer Zuordnung zu einer Gewebeart. Ein Filter der oben angegebenen Breite detektiert Strukturdifferenzen von ungefähr 10 mm räumlicher Ausdehnung (Ashburner and Friston 2001). Der Einsatz des Filters macht die folgende Voxel-für-Voxel-Analyse vergleichbar mit einem „*region of interest*“-Ansatz, weil jedes Voxel in den

geglätteten Bildern die Durchschnittskonzentration an grauer oder weißer Substanz, die es umgibt, erhält. Hierbei wird die Größe der betrachteten Region durch den Glättungsfaktor festgelegt (Maguire, Gadian et al. 2000). Wenn immer möglich, sollte die Größe des Glättungsfilters mit der Größe der zu erwartenden regionalen Unterschiede zwischen den Gruppen vergleichbar sein.

Zudem hat das Glätten den Effekt, dass die Daten einer besseren Normalverteilung folgend wiedergegeben werden können. Hierdurch wird die Verteilung mehr gestreut, was zu einem Anstieg der Validität der parametrischen, statistischen Tests führt. (Maguire, Gadian et al. 2000).

2.4.2. Statistische Datenanalyse mittels

allgemeinen linearen Modells (ALM)

Die normalisierten, geglätteten und segmentierten Daten wurden mit Hilfe von SPM2 (*statistical parametric mapping*) analysiert. Grundlage der Analyse stellt das Allgemeine Lineare Modell (ALM) dar, das ein flexibles Grundgerüst ist, mit dem viele verschiedene Tests durchgeführt werden können.

Dabei wird zunächst eine Design-Matrix erstellt, in der das experimentelle Paradigma und die variable Abfolge der Stimulusbedingungen sowie eventuell mögliche Kovariaten kodiert werden. Anschließend werden anhand des ALM voxelweise Aktivitätsvergleiche über die Bedingungen durchgeführt. Fragestellungen im SPM werden demnach immer mittels Kontrastbildung beantwortet. Kontraste sind benutzerspezifizierte Vektoren und kodieren die Lokalisation interessierender Effekte. Im SPM wird für jede Fragestellung (Kontrast) für jedes einzelne Voxel ein t-Wert berechnet. Je höher dieser Wert ist, desto stärker ist der Hinweis, dass diese Aktivierung nicht zufällig, sondern durch einen paradigmaintuzierten Effekt zustande gekommen ist. In jeden t-Wert geht die Höhe der durch den Kontrast gewichteten Parameter und die geschätzte Fehlervarianz ein. Für jeden Kontrast ergibt sich so eine statistische t-Karte (t-Volumen) mit einem t-Wert pro Voxel. Die SPM{t} kann in eine Normalverteilung um ein Gaußsches Feld umgewandelt werden, woraus die SPM{Z} resultiert. Die SPM{Z} stellt dabei jedoch nicht das statistische Endergebnis der Analyse dar. Diese Karte gibt die Darstellung der Voxel wieder, die im Verlauf der Zeitreihe eine ausreichende Signalvariation aufgewiesen haben. Da dies jedoch bei sehr vielen

Voxeln der Fall ist, finden auf der Z-Karte zur Datenreduktion nur diejenigen Voxel Berücksichtigung, die eine hohe Variation und somit einen hohen Z-Wert aufweisen.

Die Ergebnisse der SPM{Z}-Karte und der damit verbundenen p-Werte sind der Schlusspunkt der Analyse. Das Signifikanzniveau kann in Form der Irrtumswahrscheinlichkeit p gewählt werden. Sie wird meist entweder bei $P < 0.05$ (korrigiert für multiple Vergleiche; entspricht einer Bonferroni-Korrektur) oder bei $P < 0.001$ (ohne Korrektur) festgelegt.

In der vorliegenden Arbeit ist die erste Analyse eine longitudinale Analyse, in der mit Hilfe einer Voxel für Voxel ANOVA versucht wurde, die regionalen Unterschiede der grauen Substanz über sechs Zeitpunkte zu detektieren. Jede Region, die eine Zunahme oder Abnahme der Hirnmasse zwischen dem 1. Messzeitpunkt im Vergleich zum 2., 3. und 4. Messzeitpunkt sowie ein entgegengesetztes Muster zu Zeitpunkt 5 und 6 zeigte, wurde getestet. Wir setzten einen Threshold von $p < 0.001$ (unkorrigiert) über das gesamte Gehirn an. In Regionen mit einer starken a priori-Hypothese (Draganski, Gaser et al. 2004) wurde eine Korrektur mit Small Volume Correction (SVC) mit dem Diameter von 60mm, repräsentierend den Lobus occipitalis einer Hemisphäre, benutzt. Diese Form der Analyse wurde zudem unter Annahme entgegen gesetzter Veränderungen und unter Verwendung eines daraus resultierenden Kontrastes mit den segmentierten Bildern der weißen Substanz durchgeführt.

Zusätzlich führten wir eine Regressionskorrelationsanalyse durch. Diese Art der Analyse überprüft die Nullhypothese, dass die Neigung einer, unter Verwendung der Methode der kleinsten Quadrate („*least square solution*“), angeglichenen Regressionslinie, die das Verhältnis zwischen einem Prädiktor (Kovariate) und einer Ergebnisvariablen beschreibt, null ist. Man fragt also nach den Strukturen, für die eine positive Korrelation zwischen der Kovariate und den strukturellen Veränderungen gilt. In der vorliegenden Regressionsanalyse werden zum einen die Jonglierleistung (Jonglierzeit in Sekunden) als auch die Übungszeit (Übungsstunden zwischen zwei Messpunkten) als Kovariaten eingesetzt. Auch hier wurde eine Schwelle von $p < 0,001$ (unkorrigiert) angelegt.

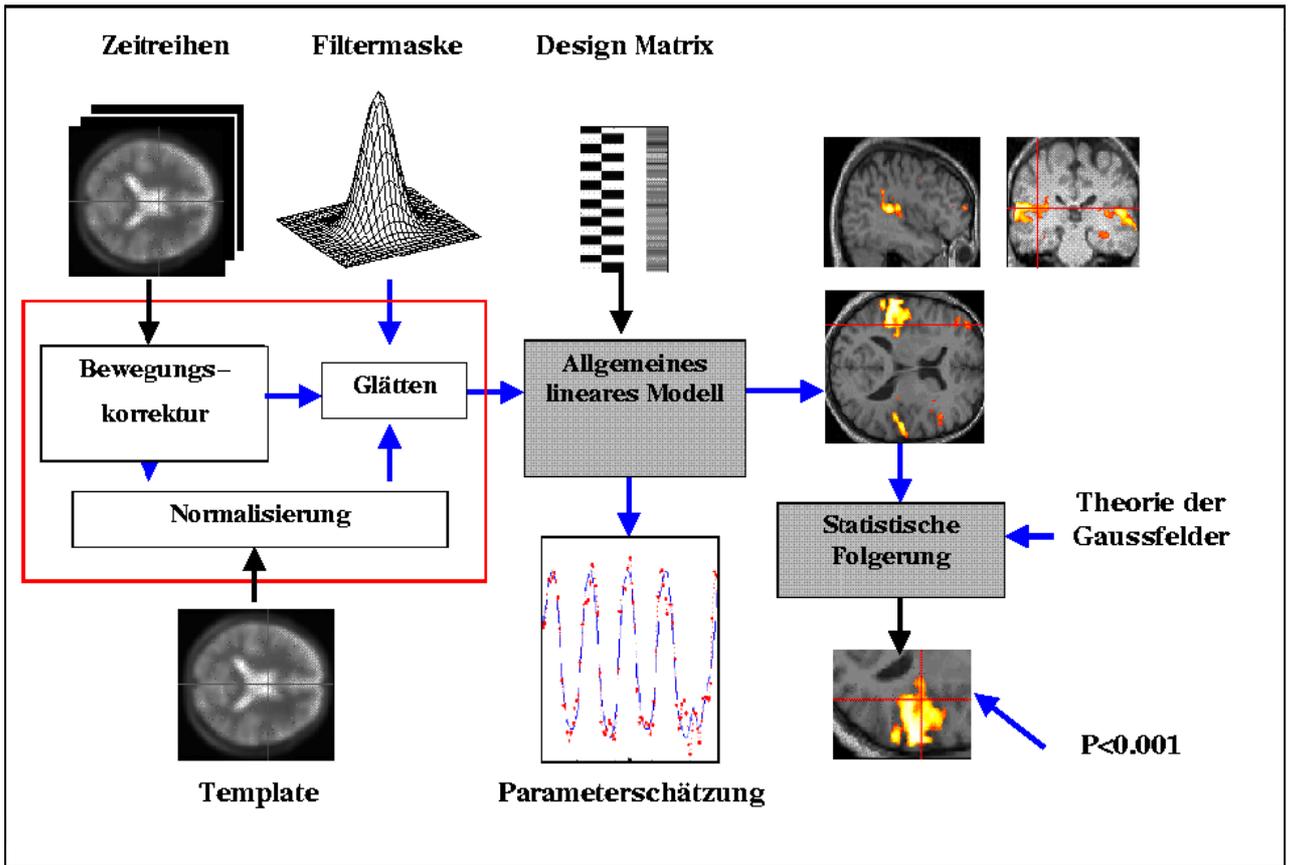


Abbildung 4 Funktionsprinzip der SPM-Datenanalyse: Verarbeitung der Bilddaten durch Bewegungskorrektur, Normalisierung und Glättung mittels Filtermaske, Erstellung der Designmatrix sowie der statistischen parametrischen Karte (Maguire, Gadian et al. 2000)

3 Ergebnisse

3.1. Probanden

Vier von anfänglich 24 Probanden haben die Studie aus persönlichen Gründen vorzeitig abgebrochen und wurden deshalb in der Auswertung nicht mitberücksichtigt.

Unter den 20 teilnehmenden Probanden, die in die Analyse einbezogen wurden, befanden sich je 10 weibliche und männliche Teilnehmer. Das Durchschnittsalter betrug 24,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,27.

55% der Probanden übten zum Zeitpunkt der Messungen aktiv eine Ballsportart aus. 50% dieser Probanden spielten eine Ballsportart in der die Hand-Ball-Koordination eine wichtige Rolle spielt wie Volleyball, Handball oder Squash.

Es wurde kein Jongleur wegen mangelhafter Jonglierfähigkeiten ausgeschlossen (vorher definiert als Verfehlen der vorgegebenen Jonglierleistung in Minuten Endurance Juggling), die Jonglierleistung wurde aber in die Regressionsanalyse einbezogen.

Bei einer durchschnittlichen Übungszeit von 6,4 Stunden in der ersten Trainingswoche haben sechs von 20 Probanden das Ziel erreichen können und konnten die 3-Ball-Kaskade kontinuierlich nach einer Woche mindestens 60 Sekunden ausüben. Insgesamt beherrschten alle Probanden die 3-Ball-Jonglage nach einer Woche und konnten diese über mehrere Runden souverän ausführen. Der Mittelwert der Jonglierleistung zum Messzeitpunkt zwei lag bei 45 Sekunden. In den darauffolgenden Wochen war eine deutliche Leistungssteigerung zu verzeichnen. Einige Probanden konnten nach zwei Übungswochen mehrere Minuten jonglieren. Die durchschnittliche Leistung lag bei 139 Sekunden nach zwei Wochen und bei 224 Sekunden nach drei weiteren Wochen. Nach einer Trainingspause von vier Monaten konnte ein deutlicher Rückgang in der Jonglierleistung beobachtet werden.

Jonglierleistung max/sec

Proband	1.Wo	2. Wo	5. Wo	2 Mo	4 Mo
A	5	10	33	10	8
B	11	45	170	140	122
C	25	45	75	90	67
D	18	156	353	240	160
E	122	215	400	310	214
F	25	63	95	165	154
G	105	108	90	61	58
H	9	18	72	50	40
I	11	21	85	35	28
J	105	295	600	590	250
K	40	126	210	92	115
L	14	85	321	55	20
M	43	184	217	112	87
N	29	122	215	203	77
O	52	138	200	54	52
P	97	431	450	400	400
Q	11	33	205	120	32
R	11	60	115	30	34
S	100	205	215	125	202
T	60	423	362	335	285
Mittelwert	45	139	224	161	120

Tabelle 2 demonstriert die Jonglierleistung in Sekunden, das heißt die Zeit, die die Probanden die 3-Ball-Kaskade kontinuierlich ausüben konnten. Die Jonglierleistung wurde nach der ersten, zweiten und fünften Trainingswoche, sowie zwei und vier Monate nach Unterlassung des Jonglierens gemessen. Die maximale Leistung von drei Versuchen wurde in die Tabelle aufgenommen.

Übungszeit/h

Proband	1.Wo	2.Wo	5.Wo	insgesamt
A	10,2	10,3	6,4	26,8
B	4,2	6,2	5,8	16,1
C	5,8	2,9	1,7	10,3
D	12,3	8	3,6	23,8
E	3,4	2,6	4	10
F	6,4	4,8	3,1	14,3
G	4,3	1,7	2,4	8,3
H	6,5	4	9,9	20,4
I	17,5	4,9	4,3	26,7
J	2,2	0,6	3,1	5,9
K	4,7	4	4,5	13,2
L	6,7	6,5	1,7	14,8
M	6	3	2,7	11,7
N	5,3	6,4	3,2	14,8
O	5,9	4,6	4,8	15,3
P	2,6	2	8,2	12,8
Q	7,2	4,9	10,7	22,8
R	4,1	2,8	5,8	12,7
S	8,3	2,1	8,1	18,3
T	4	2,2	6,3	12,4
Mittelwert	6,4	4,2	5	16

Tabelle 3 Die Übungszeiten wurden von den Probanden detailliert in Minuten pro Tag protokolliert. Die Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Gesamtzeit in Stunden, die die Probanden mit dem Üben der 3-Ball-Jonglierkaskade pro Woche verbracht haben.

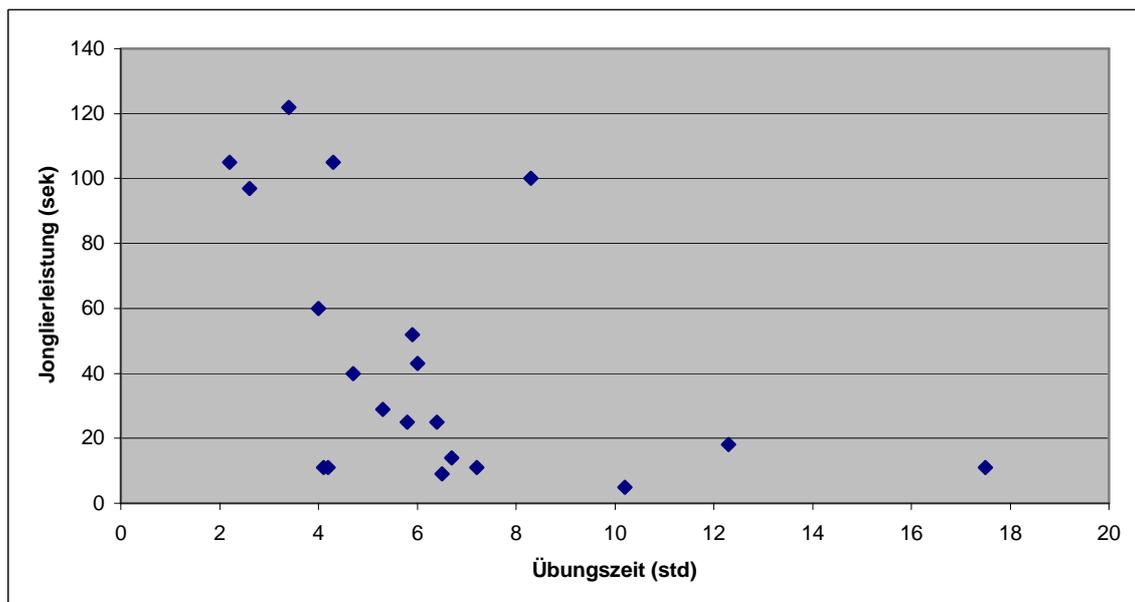


Abbildung 4 zeigt ein Diagramm in dem die maximale Jonglierleistung in Sekunden nach sieben Tagen gegen die Übungszeit (in Stunden) in der ersten Wochen aufgetragen ist.

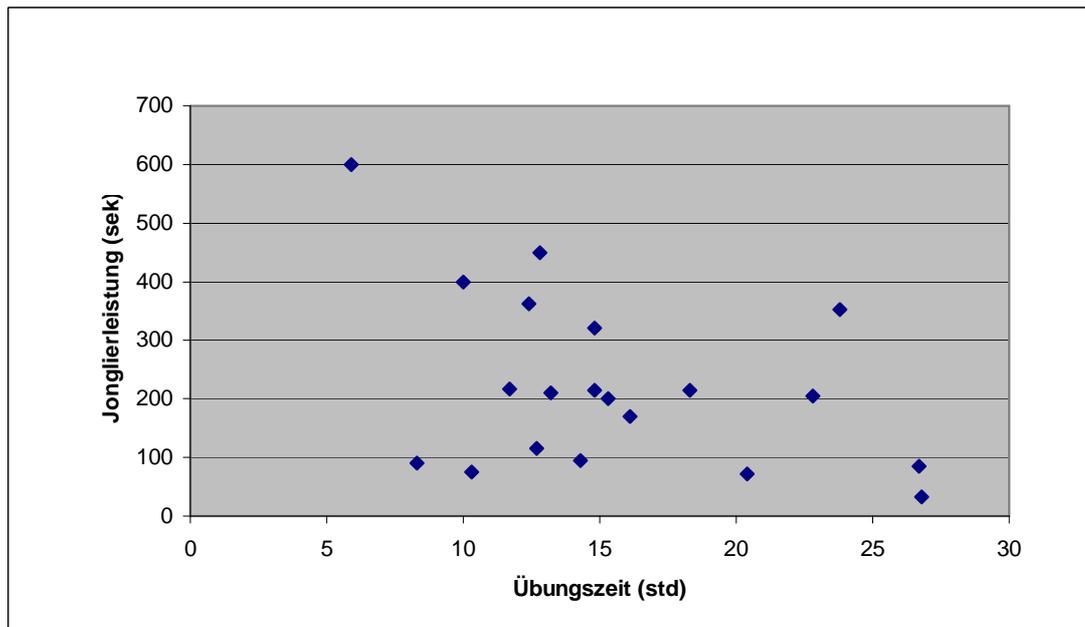


Abbildung 5 zeigt ein Diagramm in dem die maximale Jonglierleistung nach fünf Wochen gegen die gesamte Übungszeit (in Stunden) aufgetragen ist.

Bei den Jonglierprobanden ist keine signifikante positive Korrelation zwischen der Zeit, die die Probanden mit dem Üben der 3-Ball-Kaskade verbracht haben, und der demonstrierten Jonglierleistung, zu erkennen (Abbildung 5). Interessanterweise liegen die Probanden, die am meisten geübt haben, sogar im unteren Leistungsfeld. Und es gibt Probanden, die trotz geringer Übungszeit die 3-Ball-Kaskade souverän und lange ausführen konnten.

3.2. Morphometrische Analyse

3.2.1. Longitudinale Analyse

Die hochauflösenden T1-gewichteten MR-Bilder von den Probanden zeigten bei konventioneller Betrachtung keine strukturellen Anomalien oder Artefakte.

3.2.1.1. Analyse der grauen Substanz

3.2.1.1.1. Veränderungen im visuellen Kortex über die gesamte Zeit

Die Hauptanalyse dieser Studie ist die longitudinale Analyse der 20 Jonglierprobanden über die sechs Messzeitpunkte.

Es wurde ein Kontrast über alle Messzeitpunkte untersucht, der die Zunahme der grauen Substanz von Zeitpunkt eins zu den Zeitpunkten zwei bis vier (Trainingszeit) und einen darauffolgenden Rückgang (Trainingspause) zu Zeitpunkt fünf und sechs darstellt (Abbildung 6)

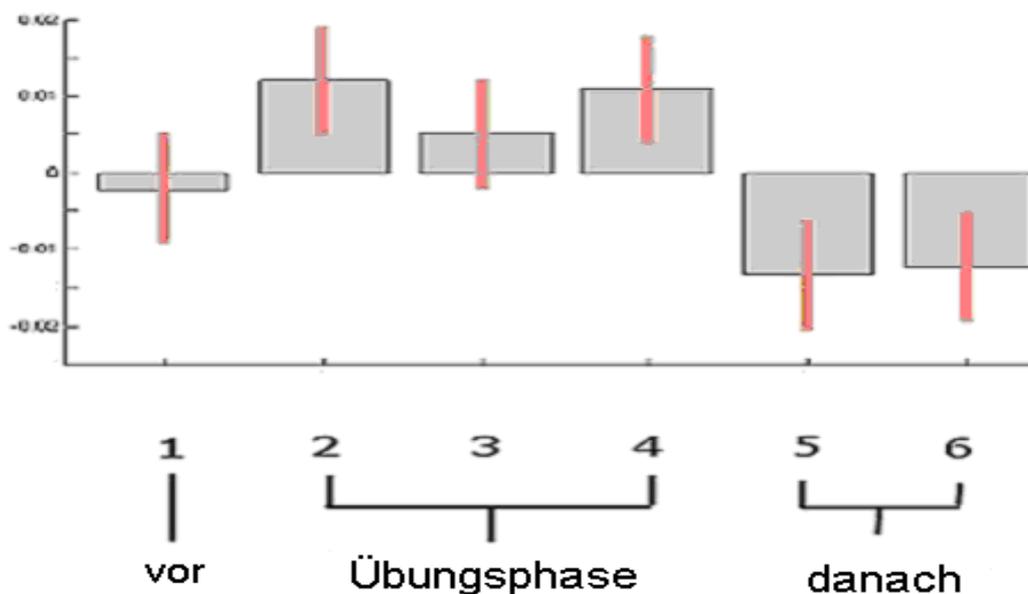


Abbildung 6 Boxplot. Diagramm mit einem 90% Konfidenzintervall, in dem die Voxel mit der maximalen Intensität (rechte hMT) die graue Substanz-Zunahme über die Zeit repräsentieren. Jede Box repräsentiert einen Scan. Auf der X-Achse ist die graue Substanz-Intensität dargestellt. Die y-Achse repräsentiert den zeitlichen Verlauf.

Es fand sich eine signifikante Veränderung der grauen Substanz im Bereich der Brodmann-Areale 18 und 19, die auch die mediotemporale Region V5 des visuellen Kortex (hMT/V5) beinhalten. Die maximale Differenz zeigt sich in dem Voxel mit den Koordinaten $x=33, y=-87, z=0$ ($Z=4,83$) rechts und auf der linken Seite bei $x=-29, y=-89, z=2$ ($Z=3,25$) im MNI-Atlas bei einer Signifikanzschwelle von $p<0,001$ unkorrigiert (Abbildung 5). Diese Signifikanzschwelle wurde auf Grund der hervorragenden a-priori Hypothesen auf der Grundlage der vorangegangenen Studie (Draganski et al. 2004) akzeptiert.

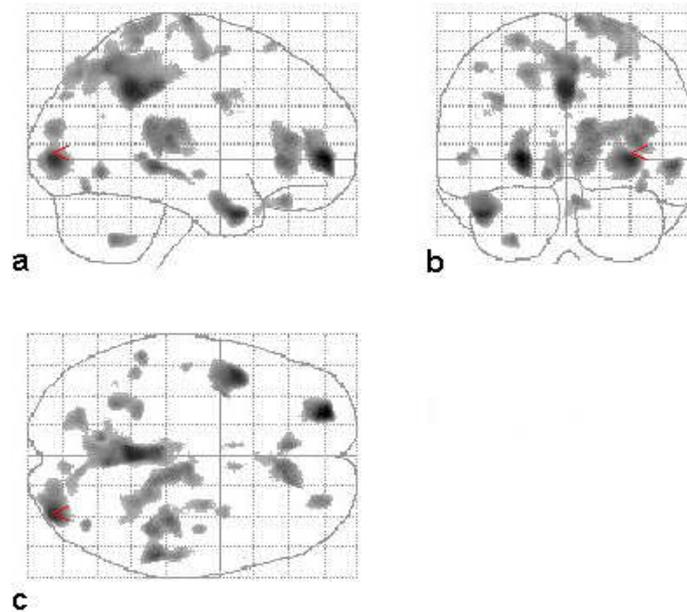


Abbildung 7 Die signifikante Veränderung der grauen Substanz projiziert auf ein sogenanntes „glas brain“. Der rote Pfeil kennzeichnet die Region hMT/V5 ; **a**, sagitaler; **b**, coronarer; **c**, axialer Schnitt.

3.2.1.1.2. Veränderungen in weiteren Hirnarealen

Zusätzlich wurde, dem gleichen Kontrast folgend, eine signifikante Strukturänderung ($p < 0,001$, unkorrigiert) der grauen Substanz, bilateral im Gyrus frontalis superior, im Gyrus temporalis medius sowie dem anterioren Cingulum beobachtet.

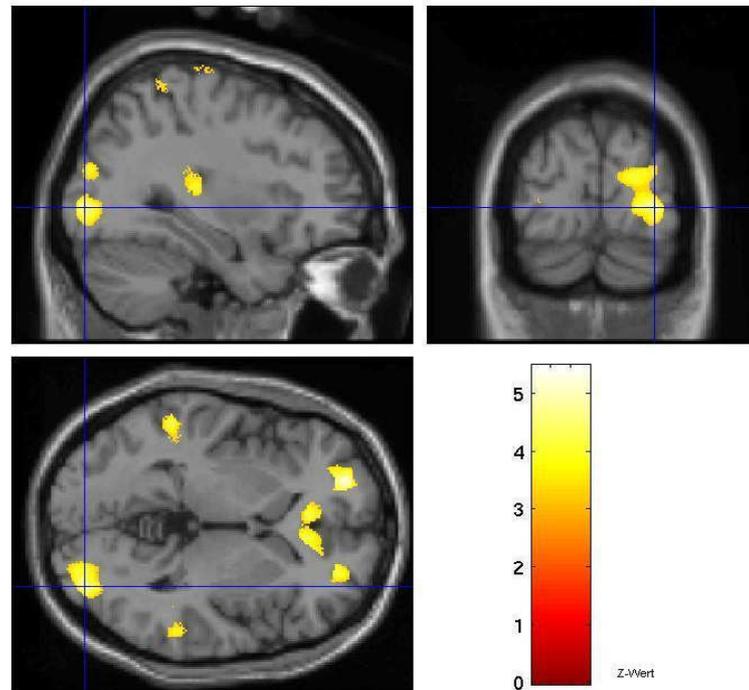


Abbildung 7 Lokalisation der Strukturveränderungen der grauen Substanz im mediotemporalen Areal des visuellen Kortex (hMT/V5), im frontalen und temporalen Lappen sowie dem Cingulum.

a-c, „Statistical parametric maps“ demonstrieren die vorübergehende Strukturveränderung in **a**, sagittaler; **b**, coronarer; **c**, axialer Ansicht. Die Zunahme der grauen Substanz wird auf ein normalisiertes T1-gewichtetes MR abgebildet.

Die Farbskala misst den Z-Wert, der mit der Signifikanz der Veränderung korreliert.

Lokalisation	Seite	Brodmann Areal	Talairach Koordinaten			Z-Wert
			X	Y	Z	
hMT/V5	rechts	18/19	33	-87	0	4,83
hMT/V5	links	18/19	-29	-89	4	3,25
Gyrus frontalis superior	rechts	6,7,8,10	25	52	-2	4,06
Gyrus frontalis superior	links	6,7,8,10	-23	54	1	5,09
Gyrus temporalis medius	rechts	21	57	-33	-4	4,55
Gyrus temporalis medius	links	21	-56	-40	0	4,22
Cingulum	rechts	24	17	39	10	4,46
Cingulum	links	24	-5	35	-1	4,28
Lobulus parietalis inferior			0	-45	40	4,64

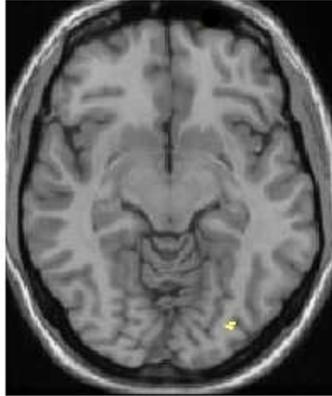
Tabelle 4 Hirnareale, in denen eine signifikante Zunahme der grauen Substanz während der Trainingzeit (Scan zwei bis vier) im Vergleich zu Messzeitpunkt eins stattgefunden hat, sowie eine Abnahme derselbigen nach dem Trainingsstop (Scan fünf und sechs). Die x,y,z-Koordinaten sind an den Talairach und Tournoux-Atlas angelehnt. Jede Lokalisation stellt die Spitze innerhalb eines Clusters dar (definiert als den Voxel mit dem höchsten Z-Wert).

Eine absolute Volumenabnahme der grauen Substanz konnte zu allen Messzeitpunkten in keinem Areal beobachtet werden.

3.2.1.1.3. Veränderungen im visuellen Kortex nach einer Woche

In dieser Analyse wurden Veränderungen der grauen Substanz nach einer Woche Jongliertraining untersucht. Es konnte eine Zunahme der grauen Substanz im rechten hMT/V5-Areal des visuellen Kortex bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$, unkorrigiert, detektiert werden.

a



b

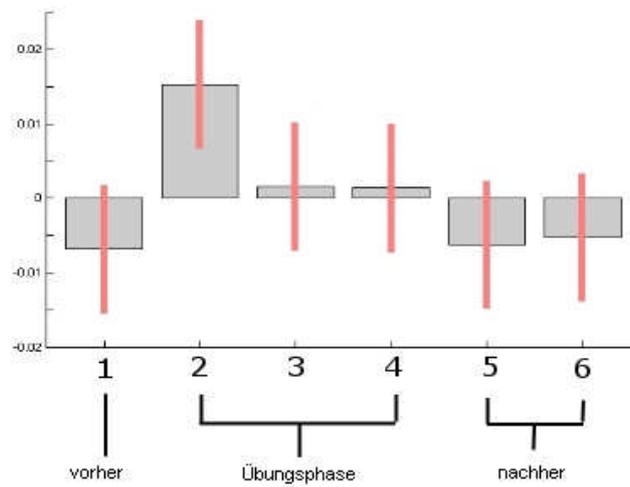


Abbildung 8 a) Lokalisation der Strukturveränderung der grauen Substanz nach sieben Tagen verglichen mit dem Zeitpunkt eins. Eine Zunahme der grauen Substanz konnte innerhalb einer Woche im mediotemporalen Feld des visuellen Kortex (hMT/V5), rechts detektiert werden. Eine Threshold von $p < 0,005$, unkorrigiert, wurde angewendet. b) Boxplot der Voxel (rechte hMT/V5-Region) mit der maximalen Intensität repräsentieren die Zunahme der grauen Substanz über die Zeit.

3.2.1.2. Analyse der weißen Substanz

In der Longitudinal-Analyse der weißen Substanz konnten keine signifikanten Strukturänderungen in den MR-Datensätzen der Gehirne detektiert werden.

Grundsätzlich ist VBM keine sensitive Methode, um Veränderungen der weißen Substanz zu detektieren. Hierfür sind Bildverarbeitungsverfahren wie Diffusions Tensor Imaging (DTI) besser geeignet. Aus Gründen der Vollständigkeit wurde die Analyse der weissen Substanz trotzdem mit VBM durchgeführt.

3.2.2. Parametrische Analyse

Die parametrische Analyse beschäftigte sich mit der Frage, ob die Veränderungen der grauen Substanz, die wir als Folge der Jonglierübungen detektieren konnten, positiv mit der Zeit, die die Probanden mit dem Üben der 3-Ballkaskade verbracht haben, oder mit der maximal erreichten Jonglierleistung zusammenhängt. Dafür wurde die Übungszeit, in Stunden, respektive die maximal erreichten Jonglierleistung in Sekunden, als Kovariate in die Designmatrix integriert und der Kontrast so gewählt, dass diejenigen Areale ermittelt werden, in denen eine positive Korrelation zwischen der Kovariate und den Veränderungen der grauen Substanz besteht. Diese Regressionskorrelationsanalyse ergab keine signifikanten Ergebnisse. Kein Areal überlebte einen Threshold von $p < 0,01$ (unkorrigiert).

4. Diskussion

Wir konnten in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse der Studie von Draganski et al (2004), die morphometrische Veränderungen des Gehirns als Übungsfolge einer visuo-motorischen Aufgabe zeigten, replizieren. Darüberhinaus fanden wir signifikante Veränderungen in Arealen, die in der Studie von Draganski et al (2004) nicht gezeigt wurden. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass die Fähigkeit zur strukturellen kortikalen Plastizität des adulten menschlichen Gehirns schon nach sieben Tagen intensiver Übung eines visio-motor tasks meßbar ist und nicht erst nach drei Monaten, wie in der Vorstudie gezeigt. Schließlich konnten wir zeigen, dass das Ausmaß der strukturellen Plastizität nicht alleine durch das Ausmaß der Übung, und auch nicht alleine durch das Ausmaß der erreichten Jonglierleistung erklärt werden kann (das heißt es besteht keine Korrelation zwischen der Größe der Veränderung und dem Maße der Übung und/oder des Könnens).

4.1. Behaviorale Daten: Erreichen des Lernziels

Jonglieren repräsentiert eine komplexe visuo-motorische Aufgabe, bei der die Wahrnehmung und die Vorausahnung der Flugbahn von bewegenden Objekten die Planung einer anschließenden motorischen Handlung bedingt. Jonglierfähigkeiten sind nicht rein zufällig zu erwerben, sondern benötigen ein kontinuierliches Training. In der vorliegenden Arbeit war die Aufgabe, eine 3-Ballkaskade zu erlernen und nach sieben Tagen des Übens diese kontinuierlich über 60 Sekunden ausüben zu können.

In der Draganski-Studie konnte demonstriert werden, dass das Lernen einer 3-Ballkaskade eine transiente und hochselektive Zunahme der grauen Substanz im hMT/V5+-Areal induziert. Diese Veränderung konnte nach einer Übungszeit von drei Monaten festgestellt werden (vorher fand keine Untersuchung statt), wobei alle Probanden das Lernziel erreichten und die 3-Ballkaskade 60 Sekunden lang kontinuierlich ausüben konnten.

In der vorliegenden Studie beherrschten alle Probanden die 3-Ball-Jonglage nach einer Woche und konnten diese über mehrere Runden souverän ausführen. Allerdings erreichten nur sechs von 20 Probanden nach einer Woche das Ziel, die 3-Ball-Kaskade kontinuierlich über mindestens 60 Sekunden ausüben zu können. Möglicherweise liegt dies daran, dass die Kapazität, eine motorische Fähigkeit zu erlangen, interindividuell variiert. Unterstützt wird diese Erklärung dadurch, dass überwiegend diejenigen

Jonglierprobanden das Lernziel erreichten, die in der ersten Woche am wenigsten geübt hatten.

4.2. Bildgebungsdaten: Veränderungen im visuellen Kortex

Unsere Befunde bestätigen die Ergebnisse der Studie von Draganski et al (2004). Eine transiente Zunahme der grauen Substanz im extrastriatalen bewegungsspezifischen Areal hMT/V5+ konnte bilateral während der Jongliertrainingsphase bei den 20 Probanden nachgewiesen werden.

Obwohl die Ergebnisse der Korrektur für multiple Vergleiche nicht Stand hielten, ist aufgrund der starken *a priori*-Hypothese aus den Daten der vorangegangenen Studie davon auszugehen, dass die beobachtete Veränderung im visuellen Kortex durch das Jonglierlernen hervorgerufen wurde. In diesem Sinne ist das Ergebnis hoch signifikant (bei einer Schwelle von <0.001 unkorrigiert über das gesamte Gehirn) und hält der small-volume correction für die Region hMT/V5+ stand.

Die Region hMT/V5+, erstmals bei Affen beschrieben (Allman and Kaas 1971;Dubner and Zeki 1971), ist bekannt für ihre Spezialisierung auf visuelle Bewegungsprozesse. Hinweise dafür, dass das extrastriatale Areal hMT/V5+ aus dem Netzwerk der spezialisierten Regionen des visuellen Systems spezifisch in die Verarbeitung von visuellen Bewegungsprozessen involviert ist, kommen aus zahlreichen elektrophysiologischen (Albright, Desimone et al. 1984;Cook and Maunsell 2002; Diogo, Soares et al. 2003) und funktionellen Bildgebungs-Studien (Huk, Dougherty et al. 2002; Rees, Friston et al. 2000). Eine kausale Verbindung zwischen der hMT/V5+-Aktivität und der Leistung in visuellen Bewegungswahrnehmungsaufgaben konnte in vielen Läsions- (Newsome and Pare 1988; Vaina and Cowey 1996; Schiller 1993) und TMS-Studien (d'Alfonso, van Honk et al. 2002, Beckers and Zeki 1995) nachgewiesen werden.

Das menschliche homologe MT/V5+ -Areal konnte in einer Region des temporoparietalen Kortex nahe dem Sulcus temporalis inferior lokalisiert werden. Jedoch zeigt die exakte Lokalisation von hMT/V5+ eine große interindividuelle Variabilität (Watson, Myers et al. 1993; Bundo, Kaneoke et al. 2000; Dumoulin, Bittar et al. 2000). Allgemein wird dem Areal eine Rolle in globalen Bewegungsverarbeitungsprozessen, das heißt, in der Wahrnehmung von umfassenden Bewegungen mit komplexen visuellen Mehrkomponentenstimuli, zugesprochen (Groh 2000; Treue, Hol et al. 2000).

Die 3-Ball-Jonglage repräsentiert eine komplexe visuelle Mehrkomponentenaufgabe, bei der die Wahrnehmung und Verarbeitung der Geschwindigkeit und Richtung von drei, sich auf unterschiedlichen Flugbahnen bewegenden Objekten im dreidimensionalen Raum erfolgt. Die Flugbahn der Bälle im dreidimensionalen Raum muss genau erkannt und vorausgesehen werden, um die Hände zum Fangen präzise positionieren zu können. Das hMT/V5+-Areal scheint bei der Wahrnehmung dreidimensionaler Bewegungen stärker aktiviert zu sein, als bei zweidimensionalen, wie in einer funktionellen MRT-Studie gezeigt werden konnte (Orban, Sunaert et al. 1999).

In der longitudinalen Analyse dieser Studie, welche die frühesten Veränderungen der grauen Substanz zum „Zeitpunkt zwei“, also nach nur einer Woche Jongliertraining, untersuchte, konnte eine rechtsseitige Zunahme der grauen Substanz im mittleren temporalen Feld des visuellen Kortex (hMT/V5) nachgewiesen werden. Auch hier gilt das Argument der starken *a priori*-Hypothese bei einer Schwelle von <0.001 , unkorrigiert, über das gesamte Gehirn. Eine mögliche Erklärung dafür, dass sich diese Veränderung nur rechtsseitig zeigt, liefern funktionelle Studien, die eine signifikant größere Aktivierung der rechten als der linken hMT/V5+-Region bei der Wahrnehmung dreidimensionaler Bewegung feststellen konnten (Orban, Sunaert et al. 1999). Dennoch muss davon ausgegangen werden, dass wahrscheinlich nicht ausreichend Probanden bezüglich dieser konkreten Fragestellung (Veränderung im hMT/V5-Areal schon nach sieben Tagen) untersucht wurden. Da die Veränderungen möglicherweise sehr subtil sind und auf der linken Hemisphäre vielleicht die Schwelle zur Signifikanz nur knapp unterschritten wurde und daher nicht nachgewiesen werden konnten.

Entsprechend ihrer Funktion als visuelles Interpretationsareal ist die sekundäre Sehrinde (Brodmann 18&19), zu der auch das hMT/V5-Areal gehört, efferent mit zahlreichen kortikalen Arealen verbunden. Unter anderem bestehen Verbindungen zum frontalen Augenfeld im Frontallappen, das für entsprechende Ab- oder Zuwendungen des Blickes, rasche Korrekturbewegungen der Augen und dergleichen zuständig ist. Auch das frontale Augenfeld zeigte sich im Zusammenhang mit dem Jonglierenlernen strukturell verändert.

Das hMT/V5+-Areal ist nicht die einzige kortikale Region bei der davon ausgegangen wird, dass sie in die Verarbeitung von sich bewegenden Mustern involviert ist. Andere bekannte bewegungsselektive Regionen sind zum Beispiel V3A und KO (Rees, Friston

et al. 2000; Tootell, Mendola et al. 1997; Orban, Dupont et al. 1995). Ihre Bewegungsselektivität ist aber nicht so ausgeprägt wie die des hMT/V5+-Areal.

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass die Wahrnehmung der Ballbewegung im dreidimensionalen Raum und die Verarbeitung im hMT/V5+ -Areal beim Jonglierenlernen besonders wichtig sind und dass diese Fähigkeit beim Jonglieren in einem hohen Maße trainiert wird, so dass eine plastische Veränderung des aktivierten Areals daraus resultiert. Es wurde zum ersten Mal nachgewiesen, dass diese Veränderungen der grauen Substanz nach einer Zeit von sieben Tagen detektierbar sind. Keine Aussage kann darüber getroffen werden, ob solche Veränderungen eventuell schon früher (Tag 2- Tag 6) stattfinden.

4.3. Veränderungen in weiteren Hirnarealen

Neben den strukturellen Veränderungen im hMT/V5-Areal, wie sie in der Draganski-Studie beschrieben wurden, konnten in dieser Studie in weiteren Hirnarealen Veränderungen der grauen Substanz detektiert werden. Diese zeigen, entsprechend den Veränderungen im visuellen Kortex, eine Zunahme der grauen Substanz während der fünf-wöchigen Jonglierphase sowie eine Abnahme nach dem Trainingsstop. Die zusätzlichen Veränderungen konnten bilateral im Gyrus frontalis superior, Gyrus temporalis medius, Gyrus cinguli sowie im Lobulus parietalis inferior beobachtet werden.

4.3.1. Gyrus frontalis superior

Der Gyrus frontalis superior beherbergt das motorische Planungszentrum und dient unter anderem als Speicher von Bewegungsprogrammen. Das supplementär motorische Areal (SMA) spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl und Steuerung von komplexen, koordinativen Bewegungen, aber auch bei der Programmierung einzelner Bewegungen in koordinierter Bewegungsfolge während des Lernens neuer Bewegungssequenzen.

Auch das frontale Augenfeld (*frontal eye field*) liegt im Gyrus frontalis superior und könnte im Zusammenhang mit der Zunahme der grauen Substanz beim Jonglierenlernen von Bedeutung sein. Es wird bei visuell-räumlichen Aufmerksamkeitswechseln aktiviert und ist sowohl für die Planung intentionaler Augenbewegungen, als auch für die visuelle Aufmerksamkeitskontrolle wichtig. In einer Reihe von fMRI-Studien richteten Probanden zunächst ihre Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Ort

(Vorbereitungsphase), an dem wenig später ein visueller Zielreiz auftauchte (Detektionsphase). In der Vorbereitungsphase korrelierte die Aufmerksamkeitszuwendung mit einer starken Aktivierung des frontalen Augenfeldes (Hopfinger, Buonocore et al. 2000). Da beim Jonglieren der Blick nicht die Flugbahn eines jeden einzelnen Balls verfolgt, sondern vielmehr der Blick auf einen kleinen Ausschnitt des Blickfeldes gehalten und die Bewegung der Bälle in das Blickfeld hinein erwartet wird, ist eine Beteiligung dieses Areals während des Jonglierens plausibel zu erklären.

4.3.2. Gyrus temporalis medius

Es wird angenommen, dass der Gyrus temporalis medius in episodische und deklarative Gedächtnisprozesse involviert ist. Außerdem soll der ventrale Anteil an der Verarbeitung höhergradiger visueller komplexer Stimuli beteiligt sein und passt damit gut in ein Netzwerk von Arealen, die vermutlich beim Ausüben komplexer visio-spatialer Aufgaben involviert sind.

4.3.3. Cingulum

Der Gyrus cinguli liegt oberhalb des Balkens und ist über den Papez-Neuronenkreis mit dem Hippokampus, mit dem er den wichtigsten Teil des limbischen Systems bildet, verbunden. Dem limbischen System wird eine Schlüsselrolle bei dem Transfer von Gedächtnisinhalten vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis, also der Formierung und der Konsolidierung einer Langzeitspeicherung des deklarativen Gedächtnisses, zugerechnet (Parkin 1999; Markowitsch, Thiel et al. 2000).

Da in der vorliegenden Studie ausschließlich das prozedurale Gedächtnis untersucht wurde, sind die von uns gefunden Veränderungen der grauen Substanz im Cingulum jedoch weniger auf eine starke Aktivierung des oben erwähnten deklarativen Gedächtnissystems zu erklären. Eine genaue Erklärung kann diese Studie nicht bieten, jedoch ist interessant, dass in dem aktivierten Areal im Cingulum auch gerichtete Aufmerksamkeit und situative Bewertung durchgeführt wird. Neu erlernte Bewegungen oder Handlungen werden zunächst ganz bewusst ausgeführt und benötigen eine erhöhte Aufmerksamkeit, bis sie zunehmend automatisierter und damit auch unbewußter werden (Fitts and Peterson 1964). Der Pars anterior des Cingulum soll zudem in die Aufmerksamkeitskontrolle sowie die Aufrechterhaltung der Blickfixierung involviert

sein, wie aus Läsions- (Paus, Kalina et al. 1991) und PET- (Anderson, Jenkins et al. 1994) Studien hervorgeht. Dies passt gut zu den beobachteten Veränderungen im anterioren Cingulum, da beim Jonglieren der Blick eher auf einen Ausschnitt des Blickfeldes fixiert ist und nicht jeder einzelnen Bewegung der Bälle folgt.

4.3.4. Lobulus parietalis inferior

Der Lobulus parietalis inferior liegt im posterioren parietalen Kortex, der auch als Assoziationsareal bezeichnet wird. Das Assoziationsareal ist zwischen dem visuellen und dem somatosensorischen Kortex lokalisiert und fasst verschiedene Informationen zusammen, um eine Wahrnehmung des Körpers im Raum zu ermöglichen. Der Lobulus parietalis inferior verarbeitet somatosensorische und visuelle Informationen (Wise, Boussaoud et al. 1997; Rushworth, Paus et al. 2001) und trägt so zur Repräsentation des Körpers im Raum im Assoziationsareal bei (Andersen 1997). Dem posterioren Anteil wird dabei vor allem die Verarbeitung von visuellen Eindrücken zugeschrieben. Durch die Rolle des posterioren Parietallappens in dem fronto-parietalen Netzwerk, das als visuell-motorische Verbindungseinheit ein Zusammenfügen von propriozeptiven, aufmerksamkeits- und blickbedingten Informationen ermöglicht, kann die Planung und Durchführung von Bewegungen erfolgen.

4.4. Ursachen der Veränderungen in den zusätzlichen Hirnarealen

Die in den Kapiteln 4.3.1.- 4.3.4. besprochenen Veränderungen waren bei den Jongleuren aus der Draganski-Studie nicht beobachtet worden und hielten in der vorliegenden Studie auch nicht der Korrektur für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn stand. Dass es sich dennoch nicht um falsch positive Ergebnisse handelt, könnte durch folgende Aspekte unterstützt werden:

- 1.) Eine mögliche Ursache könnte sein, dass in der vorliegenden Studie ein Magnetresonanztomograph mit einer höheren Magnetfeldstärke (3 Tesla) im Vergleich zu dem Scanner (1,5 Tesla) in der Draganski-Studie eingesetzt wurde. Durch das stärkere Magnetfeld könnten subtilere Veränderungen sichtbar gemacht worden sein.
- 2.) Als weitere Erklärung für die größere Anzahl signifikanter Areale könnte auch die im Vergleich zur Draganski-Studie (n=12) größere Probandenzahl (n=20) in Betracht kommen. Zudem wurde in der Draganski-Studie ein

Signifikanzniveau von $p < 0,05$ im Gegensatz zur vorliegenden Studie von $p < 0,001$, unkorrigiert, gewählt.

- 3.) Das entscheidende Argument gegen die Annahme falsch-positiver Ergebnisse ergibt sich durch eine parallel, mit demselben Scanner, durchgeführten Studie von Boyke et al 2008, in der im Mittel 59-jährige Probanden über einen Zeitraum von 3 Monaten jonglieren lernten und ebenfalls strukturelle Veränderungen in ähnlichen Hirnarealen aufwiesen (Boyke, Driemeyer et al. 2008) Eine Konjunktionsanalyse beider Studien (die in demselben Scanner aufgenommen wurden) zeigte, dass die über das hMT/V5 hinausgehenden Areale (vorderes Cingulum, Gyrus frontalis, Gyrus medialis etc.) bei beiden untersuchten Populationen über die Zeit verändert waren. Obwohl die Einschränkung gemacht werden muss, dass sich die Zeiteinheiten der Untersuchungen beider Gruppen, das Alter der Gruppen und der Übungsaufwand (und konsequenter Weise das erreichte Können) unterscheiden. Andererseits spricht gerade das Argument, dass in der Studie von Boyke et al 2008 Veränderungen in ähnlichen Arealen, unter der Verwendung desselben Scanners, gefunden wurden, für einen Scanner-spezifischen Effekt und für die Annahme falsch positiver Ergebnisse.

4.5. Veränderungen in motorischen Arealen

In der vorliegenden Studie konnten, obwohl es sich bei der Jonglage auch um eine motorische Aufgabe handelt, nur geringe Veränderungen in den motorischen Arealen nachgewiesen werden. Das Vermögen, motorische Fähigkeiten abzuspeichern und wieder abzurufen, wird dem prozeduralen Gedächtnis zugerechnet, an dem unter anderem das Cerebellum, die Basalganglien und der motorische Kortex beteiligt sind. Der Prämotorische Kortex, der insbesondere für die Transformation von visuellen Informationen in motorische Programme zuständig ist, besitzt intensive Verbindungen zum Parietalkortex. Der ventrale Prämotorische Kortex erhält Informationen einerseits vom inferioren Parietalläppchen (IPL), welches strukturelle Veränderungen in der vorliegenden Studie aufweist und andererseits vom intraparietalen Sulcus (IPS), der sich in der Draganski-Studie als vergrößert darstellte.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass sich in der Auswertung nur wenige Veränderungen in den motorischen Arealen darstellten, könnte sein, dass es zwar Strukturänderungen in den Bereichen gibt, diese aber nicht die Signifikanzschwelle überschritten. Eine weitere

Möglichkeit ist, dass die Jonglierleistung „überlernt“ wurde. Ähnlich der in der Einleitung beschriebenen funktionellen plastischen Hirnkartenveränderungen würde hierbei eine Veränderung im motorischen Cortex einer anderen Zeitkurve folgen und nach 7 Tagen schon wieder abgeschlossen sein. Bei den Jonglierleistungen der Probanden, die zum Teil eine kontinuierliche 3-Ball-Jonglage von mehreren Minuten demonstrierten, kann von einem automatisierten motorischen Prozess ausgegangen werden..

Die Ergebnisse legen auf jeden Fall die Annahme nahe, dass Jonglieren, durch die Wahrnehmung und das Abschätzen der Richtung und Geschwindigkeit von sich bewegenden Objekten, einen stärkeren Stimulus für strukturelle Plastizität im visuellen Kortex darstellt, als im motorischen durch die Koordinierung der Hand- und Armbewegungen. Eine Überlegung von besonderer Bedeutung scheint in diesem Zusammenhang zu sein, dass Jonglieren vor allem eine integrative Leistung der Hand-Augen-Koordination ist und weniger von Kraft oder Ausdauer abhängt. Die reine Bewegung ohne Bälle kann jederzeit von jedem ausgeführt werden (und dafür ist keine plastische Veränderung des Kortex nötig), jonglieren kann man deswegen noch nicht. Hierfür müssen die oben beschriebenen speziellen Kenntnisse erworben und geübt werden und das triggert Plastizität.

4.6. Jonglierleistung als Kovariate

In einer Studie von Zatorre et al (1998) wurde eine positive Korrelation zwischen einer strukturellen Volumenänderung der grauen Substanz bei Musikern mit absolutem Gehör und der Leistung in einer Aufgabe, in der Tonhöhen bestimmt wurden, angenommen. Aus Tierstudien weiß man, dass strukturelle Veränderungen mit einer Verbesserung motorischer Funktionen, wie z.B. Laufen, Klettern (Ohlsson and Johansson 1995; Risedal, Mattsson et al. 2002) und Greifen (Biernaskie and Corbett 2001) einhergehen. Kurzzeitexposition gegenüber einer reizreichen Umgebung führt zu einer auffallenden Zunahme neuer Neurone, die mit einer Verbesserung in der Verhaltensperformance einhergeht (Kempermann, Gast et al. 2002).

Eine deutliche Leistungsverbesserung der Jongleure, einhergehend mit einer Zunahme der grauen Substanz sowie ein Leistungsrückgang nach der Trainingspause mit entsprechendem Rückgang des Volumens ließen eine positive Korrelation zwischen Leistung und Volumenänderung vermuten.

In einer Regressionskorrelationsanalyse, in der die Jonglierleistung (in Sekunden) als Kovariate eingesetzt wurde, konnte aber keine Korrelation zwischen den voxelmorphometrisch nachgewiesenen Volumenänderungen und der Leistung bestätigt werden. In diesem Zusammenhang erscheint erwähnenswert, dass auch in einer Studie zum deklarativen Lernen abstrakter Informationen bei Medizinstudenten keine Korrelation zwischen den Veränderungen der grauen Substanz und den abfragbaren Lernleistungen nachgewiesen wurden (Draganski, Gaser et al. 2006). Die Leistung als ausschliesslicher Parameter kann die strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz also nicht genügend erklären. Eine sich daraus ergebende wichtige Frage ist die Testung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Übungszeit pro Proband und dem Ausmass der Zunahme an grauer Substanz über die Zeit.

4.7. Übungszeit als Kovariate

In vielen Studien wurde eine Korrelation zwischen der Volumen- oder Dichteänderung der grauen Substanz und der Zeit, die mit der Ausübung einer Fähig- oder Fertigkeit verbracht wurde, vermutet (Sluming, Barrick et al. 2002; Maguire, Gadian et al. 2000; Gaser and Schlaug 2003). Zum Beispiel korreliert die Dauer, die Londoner Taxifahrer mit der Ausübung ihres Berufs verbracht haben, mit einem voxelmorphometrisch nachweisbar vergrößerten Volumen im rechten posterioren Hippokampus (Maguire, Gadian et al. 2000). Musiker eines Symphonie-Orchesters weisen eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Jahre des Instrumentenspielens und dem Volumen der grauen Substanz im Broca-Areal auf.

Eine Korrelation zwischen der Übungszeit (in Std) der Jongleure in dieser Studie und der Volumenveränderung der grauen Substanz konnte jedoch in einer Korrelationsregressionsanalyse in keinem Hirnareal nachgewiesen werden. Zusammenfassend erklären somit weder Übungsdauer noch erlerntes Können alleine die beobachteten Veränderungen.

4.8. Morphologische Ursachen der Volumenänderungen

Voxelbasierte Morphometrie ist eine gute Methode die menschlichen Hirnstrukturen *in vivo* zu evaluieren und Strukturveränderungen der grauen Substanz zu detektieren. Allerdings lässt VBM keine Aussage über die Vorgänge auf mikroskopischer und zellulärer Ebene zu. Mögliche Korrelate der in der vorliegenden Studie beobachteten

morphometrischen Veränderungen stellen Veränderungen der Zellgröße, neuronale oder gliale Zellgenese, Synaptogenese und Veränderungen der Dendriten sowie Veränderungen im Blutfluss dar.

Die Resultate der Studie lassen vermuten, dass dynamische Veränderungen in der grauen Substanz sehr schnell, innerhalb einer Woche erscheinen können. Dies deutet eher auf schnell adaptierende neuronale Systeme, wie Veränderungen von Synapsen oder Synapsenfortsätze hin, als auf langsamere Prozesse wie Neurogenese.

Im Folgenden werden mögliche Mechanismen, die den dynamischen strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz zugrunde liegen können, diskutiert.

4.8.1. Neurogenese

Adulte Neurogenese im Säugetierhirn findet vor allem in bestimmten Gehirnregionen, wie im Gyrus dentatus des Hippokampus und im olfaktorischen System (Eriksson, Perfilieva et al. 1998; Kornack and Rakic 2001) statt und scheint ein Leben lang möglich zu sein (Altman and Das 1965; Kaplan and Hinds 1977; Cameron, Woolley et al. 1993; Kuhn, Dickinson-Anson et al. 1996).

Obwohl Tausende neuer Neurone jeden Tag gebildet werden, komplettiert ein großer Teil die Maturation nicht und stirbt innerhalb der ersten Wochen durch Apoptose (Kempermann, Gast et al. 2003). Zahlreiche Faktoren regulieren die Neurogenese und fördern dabei entweder das Weiterleben oder den Untergang der jungen Neurone. Physikalische Aktivität, Leben in einer stimulusreichen Umgebung und das Lernen stellen positive Regulatoren der Neurogenese dar, die die jungen Neurone vor der Apoptose schützen (Abrous, Koehl et al. 2005; Ming and Song 2005).

Allerdings ist die Genese neuer Nervenzellen ein langsamer Prozess, der die Proliferation von Progenitor-Zellen, die Festlegung auf einen neuronalen Phänotyp, morphologische und physiologische Reifung mit der Entwicklung der funktionellen neuronalen Charakteristika und die synaptische Integration in existierende neuronale Netzwerke beinhaltet (Bruel-Jungerman, Davis et al. 2007). Aus Stammzellstudien ist bekannt, dass die Differenzierung von Stammzellen in Neurone sich über drei Monate erstreckt (Cummings, Uchida et al. 2005). Da bei den Jongleuren eine Volumenzunahme der grauen Substanz schon nach einer Woche gezeigt wurde, kommt Neurogenese zumindest nicht als alleiniger Faktor für die Veränderungen in Frage.

Weiterhin ist zweifelhaft, ob Neurogenese überhaupt in neokortikalen Strukturen, wie dem hMT/V5+-Areal des visuellen Kortex, auftreten kann. Die Frage nach kortikaler Neurogenese wird kontrovers diskutiert (siehe Kapitel 1.1.2.1.1.3.). In einigen Studien konnte adulte kortikale Neurogenese in Primaten- und Nagergehirnen beobachtet werden (Gould, Vail et al. 2001; Gould, Reeves et al. 1999). Während andere Studien gegen eine neokortikale Neurogenese in erwachsenen Nagern sprechen (Kornack and Rakic 2001; Ehninger and Kempermann 2003; Koketsu, Mikami et al. 2003) und die Ergebnisse der Studie von Gould in Frage stellen (Rakic 1985; Kornack and Rakic 2001; Nowakowski and Hayes 2000). Ein starkes Argument gegen kortikale Neurogenese im humanen adulten Kortex kommt von einer durch Bhardwaj et al. 2006 durchgeführten Studie, in der kortikale Neurogenese ausserhalb der perinatalen Entwicklungszeit nicht nachgewiesen werden konnte.

Noch interessanter wird die Frage nach der Existenz adulter kortikaler Neurogenese durch die Tatsache, dass der adulte Kortex offenkundig multipotente Stammzellen beherbergt, die *in vitro* Zellen glialen und neuronalen Phänotyps hervorbringen können (Arsenijevic, Villemure et al. 2001; Palmer, Markakis et al. 1999) und den Umstand, dass auch *in vivo* im erwachsenen Kortex eine relativ große Zahl sich teilender fraglich neuronaler Zellen nachgewiesen werden konnte (Rakic 2002; Gould, Vail et al. 2001; Kornack and Rakic 2001; Magavi, Leavitt et al. 2000; Hommes and Leblond 1967; Altman and Das 1966).

Neu gebildete Neurone überleben eine lange Zeit, zum Teil mehrere Monate im Hippokampus und dem olfaktorischen System (Kempermann, Gast et al. 2003; Song, Stevens et al. 2002). Wäre die Neurogenese als einziger Faktor für die strukturellen Veränderungen in den Probandengehirnen verantwortlich, so wäre der beobachtete Rückgang des Volumens der grauen Substanz mit einer Überlebenszeit neuer Neurone über mehrere Monate nicht vereinbar.

Ließen sich die strukturellen Veränderungen der grauen Substanz aber tatsächlich auf die Ausbildung neuer Nervenzellen zurückführen, dann wären weitere Prozesse, wie zum Beispiel Angiogenese daran gekoppelt, da Neurogenese eng mit einem Prozess aktiver vaskulärer Rekrutierung assoziiert ist (Palmer, Willhoite et al. 2000).

In der Zusammenschau der Argumente ist Neurogenese als Ursache der detektierten strukturellen Veränderungen der grauen Substanz in den Gehirnen der Jongleure nicht als wahrscheinlich zu bewerten. Neurogenese stellt bestensfalls einen Faktor im Zusammenspiel verschiedener Mechanismen dar.

4.4.2. Morphologische Veränderungen von Synapsenstrukturen und Synaptogenese

In zahlreichen Studien konnte demonstriert werden, dass sowohl das Aufwachsen in einer stimulusreichen Umgebung als auch das Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten zu einer erhöhten Anzahl von Synapsen pro Neuron, die mit einer vergrößerten kortikalen Dicke einhergeht, führt (Turner and Greenough 1985; Kleim, Lussnig et al. 1996; Kleim, Pipitone et al. 1998). Turner und Greenough 1985 konnten bei Tieren, die in einer reizreichen Umgebung lebten, im visuellen Kortex eine Zunahme der Synapsen pro Neuron von 20 % feststellen.

Motorisches Lernen und Leben in reizreicher Umgebung geht aber nicht nur mit einer Erhöhung der Synapsenzahl einher, sondern auch mit einer Zunahme der Dendritenlänge. Ausserdem zeigt sich eine Assoziation der Synapsenausbildung mit der Aussprossung von Dendritenfortsätzen (*spines*) im adulten Kortex (Trachtenberg, Chen et al. 2002). Der Synapsenumsatz stellt ein schnell adaptierendes neuronales System dar, dass innerhalb von Minuten mit der Bildung oder Elimination von Synapsen auf Stimuli reagieren kann (Engert and Bonhoeffer 1999; Maletic-Savatic, Malinow et al. 1999). Die bei den Jongleuren nach einer Woche beobachteten Veränderungen könnten insofern auf einen schnell adaptierenden Prozess, wie der Ausbildung neuer oder der Umformung und Vergrößerung bereits bestehender Synapsen, zurückzuführen sein.

Im Zusammenhang mit motorischem Lernen wurde Synaptogenese aber vor allem in der zweiten Lernphase, die mit einer eher langsamen Leistungssteigerung durch kontinuierliches Training einhergeht, beobachtet (Kleim, Hogg et al. 2004). Fraglich ist, ob sich die Jongleure zu dem Zeitpunkt 2, zu dem zumindest schon eine Volumenzunahme der grauen Substanz zu beobachten war, in dem zweiten Stadium des motorischen Lernens befanden.

Der Synapsenbildung folgt eine Synapseneliminierung, zeitgleich mit dem Ausbleiben der Stimulation (Garcia-Segura, Chowen et al. 1994; Theodosis and Poulain 1993). Der Rückgang des Volumens der grauen Substanz, der nach dem Aussetzen der Jonglage zu verzeichnen war, ist mit dem Vorgang einer Synapsenelimination, durch ausbleibende Stimulation, zu vereinbaren.

Es ist anzunehmen, dass, wenn eine Zunahme der Größe der dendritischen Felder von Neuronen und korrespondierend der Anzahl der Synapsen pro Neuron stattfindet, die Neurone dann eine verstärkte Versorgung von Gliazellen, vor allem von Astrozyten, und von Blutgefäßen benötigen. In einer Serie von Studien konnten Sirevaag et al.

(1987,1988,1991) mittels Licht- und Elektronenmikroskoptechniken nachweisen, dass es koordinierte Veränderungen nicht nur in der Neuronenmorphologie gibt, sondern auch in glialen, vaskulären und metabolischen Prozessen als Reaktion auf unterschiedliche Erfahrungen. So findet man bei Tieren in reizreicher Umgebung nicht nur mehr Synapsen pro Neuron, sondern auch mehr Astrozytenmaterial, mehr Blutkapillaren, und ein größeres Mitochondrienvolumen (Sirevaag and Greenough 1987; Sirevaag and Greenough 1988; Sirevaag and Greenough 1991).

So würde also die Volumenzunahme der grauen Substanz bei den Jongleuren eventuell nicht nur auf eine Änderung der Synapsenmorphologie und -anzahl zurückzuführen sein, sondern auch auf eine damit einhergehende Zunahme an Gliazellen und vaskulärer Versorgung.

4.4.3. Gliagenese

Morphologische Plastizität kann nicht nur Neurone, sondern auch Gliazellen betreffen. Es konnte gezeigt werden, dass Astrozyten, die den größten Teil an Zellen im Säugetierhirn ausmachen, stark veränderbar sind (Theodosis, Poulain et al. 2008). Die Exposition in einer stimulusreichen Umgebung und das Lernen verändern existierende Gliazellen, wie z.B. Astrozyten und Oligodendrozyten, und können die Gliagenese im zerebralen Kortex und Zerebellum hochregulieren. Diese gliale Plastizität findet häufig sowohl zeitlich als auch örtlich parallel mit einem neuronalem Umbau statt (Dong and Greenough 2004).

Jones et al. (2002) wiesen im okzipitalen Kortex von Tieren, die in einer stimulusreichen Umgebung aufwuchsen, parallel zu einer erhöhten Synapsenanzahl eine Zunahme der Größe und Oberflächendichte von Astrozyten nach. Daraus ergeben sich Hinweise, dass Astrozyten aktiv an der Synaptogenese und der synaptischen Umgestaltung im sich entwickelnden und adulten Gehirn teilnehmen (Theodosis, Poulain et al. 2008).

Bezogen auf die vorliegende Studie ist somit, wenn Synaptogenese als mutmaßlicher, der strukturellen Veränderung der grauen Substanz zugrundeliegender Prozess angesehen wird, auch eine Zunahme der Größe bzw. Oberflächendichte von Gliazellen, insbesondere von Astrozyten, wahrscheinlich.

Interessanterweise können Astrozyten, die aus bestimmten Regionen des adulten Gehirns entnommen und gezüchtet wurden, Nervenzellneubildung aus neuronalen Progenitorzellen *in vitro* induzieren (Song, Stevens et al. 2002). Aber auch Mikroglia

und endothelialen Zellen wird die Fähigkeit einer Steigerung der Neurogenese *in vitro* zugesprochen (Mercier, Kitasako et al. 2002; Shen, Goderie et al. 2004).

4.4.4. Zellhypertrophie

Neurone können ihre Gestalt so lange sie existieren unter verschiedenen physiologischen Bedingungen, welche die neuronale Aktivität modifizieren, ändern. Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie werden vor allem auf der Ebene der dendritischen Fortsätze, die sich stärker verästeln, beschrieben. Ebenso kann sich aber auch die Form und Größe des Zellsomas ändern (Bailey and Kandel 1993; Theodosis, Poulain et al. 2008). Solche neuronalen Veränderungen wurden im Zusammenhang mit dem Erlernen motorischer Fähigkeiten im motorischen Kortex von Nagern (Withers and Greenough 1989; Greenough, Larson et al. 1985), sowie den Purkinje-Zellen des zerebellären Kortex beobachtet (Kleim, Swain et al. 1997).

Andere Studien beschreiben auch eine Hypertrophie der Gliazellen im Zusammenhang mit dem Erlernen motorischer Fähigkeiten. Verglichen mit einer freiwilligen Übungskontrollgruppe, führt motorisches akrobatisches Training neben einer Zunahme der Synapsenzahl und einer größeren Anzahl von Gliazellen auch zu einem größerem Gliavolumen pro Purkinjezelle im zerebellären Kortex von Ratten (Anderson, Li et al. 1994).

Änderungen in der Astrozytenmorphologie konnten zusammen mit einem Dendritenwachstum innerhalb von vier Tagen während der Exposition in einer stimulusreichen Umgebung im visuellen Kortex beobachtet werden (Jones et al 1996). Somit könnte ein erhöhtes Gliavolumen, wahrscheinlich im Zuge synaptischer Veränderungen, zu einer schnellen Volumenzunahme der grauen Substanz in den Gehirnen der Jonglierprobanden beigetragen haben.

4.4.5. Vaskulogenese/ Veränderungen im Blutfluss

Zahlreiche Studien haben eine Vaskulogenese im Zusammenhang mit dem Leben in einer stimulusreichen Umgebung beschrieben. Ratten, die in einer komplexen Umgebung leben, haben eine höhere Kapillardichte mit mehr Verzweigungsstellen im visuellen Kortex (Black, Sirevaag et al. 1987; Sirevaag, Black et al. 1988). Angiogenese wird in diesem Zusammenhang vor allem der Zunahme des neuropilen Volumens, durch Dendritenwachstum, erhöhte Gliazelldichte und Synaptogenese, zugesprochen. Im Hinblick auf die vorliegende Studie ist es also denkbar, dass eine Erhöhung des

Blutflusses, im Rahmen einer Zunahme des neuropilen Volumens, zu den Veränderungen der grauen Substanz durch das Jonglierenübten beigetragen hat.

Zwar konnten von Isaacs et al. demonstriert werden, dass auch repetitive Bewegungen ohne Erlernen neuer Fähigkeiten die Angiogenese stimulieren können und Angiogenese somit unabhängig von anderen Gewebeveränderungen wie Synaptogenese, Gliagenese oder Neurogenese reguliert werden kann. Diese Art der Angiogenese konnte bisher aber nur im Motorkortex beschrieben werden (Swain, Harris et al. 2003). Zusammenfassend legen die Ergebnisse der vorliegenden Studie nahe, dass das Ausüben der Jonglage keinen ausreichenden Stimulus für eine signifikante Veränderung im Motorkortex darstellt, wobei nochmals hervorgehoben sei, dass der Lernprozess beim Jonglieren mehr umfasst als eine bloße repetitive Bewegung. Somit ist davon auszugehen, dass Angiogenese nicht als einziger Mechanismus den strukturellen Veränderungen der grauen Substanz zugrunde liegt, sondern vielmehr als Reaktion auf einen erhöhten metabolischen Bedarf, durch ein erhöhtes neuropiles Volumen, eine Rolle spielt.

Da Angiogenese erst etwa 30 Tage nach Beginn motorischen Trainings nachweisbar ist (Swain, Harris et al. 2003), würde diese Form der vaskulären Plastizität nicht die strukturellen Veränderungen, die schon nach einer Woche des Jongliertrainings als Tendenz zu beobachten waren, erklären, sondern möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen weiterer Gewebeveränderungen zu der Zunahme der grauen Substanz beigetragen haben.

4.5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Befunde der Draganski-Studie von 2004, in der eine hochselektive transiente Volumenänderung der grauen Substanz in der mediotemporalen Region V5 im visuellen Kortex durch das Erlernen einer 3-Ball-Jonglierkaskade hervorgerufen wurde. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass diese dynamischen Veränderungen der grauen Substanz sehr schnell und innerhalb einer Woche erscheinen können. Dies deutet eher auf schnell adaptierende neuronale Systeme, wie Veränderungen von Synapsen oder Dendritenfortsätzen sowie auf zelluläre Hypertrophie hin, als auf langsamere Prozesse wie Neuro-, Angio- und Gliagenese. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass auch die Neubildung von Blutgefäßen sowie Gliazellen, insbesondere Astrozyten, als Antwort auf einen erhöhten metabolischen Bedarf und Synapsenneubildung zu der Volumenzunahme der grauen Substanz zu einem späteren Zeitpunkt beigetragen haben.

Eine eindeutige Antwort auf die Frage nach den morphologischen Korrelaten der voxel-morphometrisch detektierten, lernassoziierten Strukturveränderungen kann nur histopathologisch gegeben werden. Daher wären in der Zukunft tierexperimentelle Studien sinnvoll, die voxel-morphometrisch detektierte Strukturänderungen mit histopathologischen Befunden vergleichen.

Wichtig hervorzuheben ist zudem, dass demonstriert werden konnte, dass die strukturellen Veränderungen der grauen Substanz durch den Lernprozess an sich hervorgerufen wurden und weder durch die Leistung noch durch die Trainingsdauer zu erklären sind.

Als langfristiges Ziel stellt sich die Frage nach der Beeinflussbarkeit von kortikaler Plastizität und damit auch von Lernprozessen. Damit verbunden ist die Hoffnung auf neue Ansätze für die medizinische Therapie und Rehabilitation nach zentralnervösen Schädigungen. Da aus der vorliegenden Studie hervorgeht, dass strukturelle Reorganisationsprozesse innerhalb kurzer Zeit auftreten können, wäre es sinnvoll, diese Erkenntnis zukünftig in die Behandlungskonzepte neurodegenerativer Erkrankungen und zentralnervöser Schädigungen zu integrieren.

7. Literaturverzeichnis

- Abrous, D. N., M. Koehl, et al. (2005). "Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology." Physiol Rev **85**(2): 523-69.
- Albright, T. D., R. Desimone, et al. (1984). "Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque." J Neurophysiol **51**(1): 16-31.
- Allman, J. M. and J. H. Kaas (1971). "A representation of the visual field in the caudal third of the middle temporal gyrus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*)." Brain Res **31**(1): 85-105.
- Altman, J. and G. D. Das (1965). "Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats." J Comp Neurol **124**(3): 319-35.
- Altman, J. and G. D. Das (1965). "Post-natal origin of microneurons in the rat brain." Nature **207**(5000): 953-6.
- Altman, J. and G. D. Das (1966). "Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions." J Comp Neurol **126**(3): 337-89.
- Alvarez-Buylla, A. and F. Nottebohm (1988). "Migration of young neurons in adult avian brain." Nature **335**(6188): 353-4.
- Amidzic, O., H. J. Riehle, et al. (2001). "Pattern of focal gamma-bursts in chess players." Nature **412**(6847): 603.
- Andersen, R. A. (1997). "Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **352**(1360): 1421-8.
- Anderson, B. J., P. B. Eckburg, et al. (2002). "Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise." Learn Mem **9**(1): 1-9.
- Anderson, B. J., X. Li, et al. (1994). "Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise." Glia **11**(1): 73-80.
- Anderson, T. J., I. H. Jenkins, et al. (1994). "Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study." Brain **117** (Pt 5): 1073-84.
- Arsenijevic, Y., J. G. Villemure, et al. (2001). "Isolation of multipotent neural precursors residing in the cortex of the adult human brain." Exp Neurol **170**(1): 48-62.
- Arvidsson, A., T. Collin, et al. (2002). "Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke." Nat Med **8**(9): 963-70.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2000). "Voxel-based morphometry--the methods." Neuroimage **11**(6 Pt 1): 805-21.
- Ashburner, J. and K. J. Friston (2001). "Why voxel-based morphometry should be used." Neuroimage **14**(6): 1238-43.
- Aydin, K., A. Ucar, et al. (2007). "Increased gray matter density in the parietal cortex of mathematicians: a voxel-based morphometry study." AJNR Am J Neuroradiol **28**(10): 1859-64.
- Bailey, C. H. and E. R. Kandel (1993). "Structural changes accompanying memory storage." Annu Rev Physiol **55**: 397-426.
- Baron, J. C., G. Chetelat, et al. (2001). "In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease." Neuroimage **14**(2): 298-309.

- Beaulieu, C. and M. Colonnier (1988). "Richness of environment affects the number of contacts formed by boutons containing flat vesicles but does not alter the number of these boutons per neuron." J Comp Neurol **274**(3): 347-56.
- Beckers, G. and S. Zeki (1995). "The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual motion perception." Brain **118 (Pt 1)**: 49-60.
- Bennett, E. L., M. C. Diamond, et al. (1964). "Chemical and Anatomical Plasticity Brain." Science **146**: 610-9.
- Bhardwaj, R. D., M. A. Curtis, et al. (2006). "Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(33): 12564-8.
- Biernaskie, J. and D. Corbett (2001). "Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury." J Neurosci **21**(14): 5272-80.
- Black, J. E., K. R. Isaacs, et al. (1990). "Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(14): 5568-72.
- Black, J. E., M. Polinsky, et al. (1989). "Progressive failure of cerebral angiogenesis supporting neural plasticity in aging rats." Neurobiol Aging **10**(4): 353-8.
- Black, J. E., A. M. Sirevaag, et al. (1987). "Complex experience promotes capillary formation in young rat visual cortex." Neurosci Lett **83**(3): 351-5.
- Black, J. E., A. M. Zelazny, et al. (1991). "Capillary and mitochondrial support of neural plasticity in adult rat visual cortex." Exp Neurol **111**(2): 204-9.
- Boyke, J., J. Driemeyer, et al. (2008). "Training-induced brain structure changes in the elderly." J Neurosci **28**(28): 7031-5.
- Brenneis, C., K. Seppi, et al. (2003). "Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy." Mov Disord **18**(10): 1132-8.
- Bruel-Jungerman, E., S. Davis, et al. (2007). "Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four." Neuroscientist **13**(5): 492-505.
- Bundo, M., Y. Kaneoke, et al. (2000). "Human visual motion areas determined individually by magnetoencephalography and 3D magnetic resonance imaging." Hum Brain Mapp **11**(1): 33-45.
- Butterworth, S., S. Francis, et al. (2003). "Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study." Mov Disord **18**(6): 673-82.
- Cameron, H. A. and R. D. McKay (1999). "Restoring production of hippocampal neurons in old age." Nat Neurosci **2**(10): 894-7.
- Cameron, H. A., C. S. Woolley, et al. (1993). "Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat." Neuroscience **56**(2): 337-44.
- Classen, J., J. Liepert, et al. (1998). "Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice." J Neurophysiol **79**(2): 1117-23.
- Cook, E. P. and J. H. Maunsell (2002). "Dynamics of neuronal responses in macaque MT and VIP during motion detection." Nat Neurosci **5**(10): 985-94.
- Creasey, H., J. M. Rumsey, et al. (1986). "Brain morphometry in autistic men as measured by volumetric computed tomography." Arch Neurol **43**(7): 669-72.
- Cummings, B. J., N. Uchida, et al. (2005). "Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(39): 14069-74.
- d'Alfonso, A. A., J. van Honk, et al. (2002). "Spatial and temporal characteristics of visual motion perception involving V5 visual cortex." Neurol Res **24**(3): 266-70.
- Davatzikos, C. and S. M. Resnick (1998). "Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men." Cereb Cortex **8**(7): 635-40.

- Diamond, M. C., R. E. Johnson, et al. (1975). "Morphological changes in the young, adult and aging rat cerebral cortex, hippocampus, and diencephalon." Behav Biol **14**(2): 163-74.
- Diamond, M. C., D. Krech, et al. (1964). "The Effects of an Enriched Environment on the Histology of the Rat Cerebral Cortex." J Comp Neurol **123**: 111-20.
- Diamond, M. C., F. Law, et al. (1966). "Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment." J Comp Neurol **128**(1): 117-26.
- Diogo, A. C., J. G. Soares, et al. (2003). "Electrophysiological imaging of functional architecture in the cortical middle temporal visual area of Cebus apella monkey." J Neurosci **23**(9): 3881-98.
- Dong, W. K. and W. T. Greenough (2004). "Plasticity of nonneuronal brain tissue: roles in developmental disorders." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **10**(2): 85-90.
- Draganski, B., C. Gaser, et al. (2004). "Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training." Nature **427**(6972): 311-2.
- Draganski, B., C. Gaser, et al. (2006). "Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning." J Neurosci **26**(23): 6314-7.
- Draganski, B., C. Thun-Hohenstein, et al. (2003). "'Motor circuit' gray matter changes in idiopathic cervical dystonia." Neurology **61**(9): 1228-31.
- Dubner, R. and S. M. Zeki (1971). "Response properties and receptive fields of cells in an anatomically defined region of the superior temporal sulcus in the monkey." Brain Res **35**(2): 528-32.
- Duman, R. S. (2004). "Depression: a case of neuronal life and death?" Biol Psychiatry **56**(3): 140-5.
- Dumoulin, S. O., R. G. Bittar, et al. (2000). "A new anatomical landmark for reliable identification of human area V5/MT: a quantitative analysis of sulcal patterning." Cereb Cortex **10**(5): 454-63.
- Dyson, S. E. and D. G. Jones (1984). "Synaptic remodelling during development and maturation: junction differentiation and splitting as a mechanism for modifying connectivity." Brain Res **315**(1): 125-37.
- Egger, K., J. Mueller, et al. (2007). "Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia." Mov Disord **22**(11): 1538-42.
- Ehninger, D. and G. Kempermann (2003). "Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex." Cereb Cortex **13**(8): 845-51.
- Elbert, T., C. Pantev, et al. (1995). "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players." Science **270**(5234): 305-7.
- Engert, F. and T. Bonhoeffer (1999). "Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity." Nature **399**(6731): 66-70.
- Eriksson, P. S., E. Perfilieva, et al. (1998). "Neurogenesis in the adult human hippocampus." Nat Med **4**(11): 1313-7.
- Etgen, T., B. Draganski, et al. (2005). "Bilateral thalamic gray matter changes in patients with restless legs syndrome." Neuroimage **24**(4): 1242-7.
- Fitts, P. M. and J. R. Peterson (1964). "Information Capacity of Discrete Motor Responses." J Exp Psychol **67**: 103-12.
- Garcia-Segura, L. M., J. A. Chowen, et al. (1994). "Gonadal hormones as promoters of structural synaptic plasticity: cellular mechanisms." Prog Neurobiol **44**(3): 279-307.
- Gaser, C. and G. Schlaug (2003). "Brain structures differ between musicians and non-musicians." J Neurosci **23**(27): 9240-5.
- Gaser, C. and G. Schlaug (2003). "Gray matter differences between musicians and nonmusicians." Ann N Y Acad Sci **999**: 514-7.

- Golestani, N., T. Paus, et al. (2002). "Anatomical correlates of learning novel speech sounds." Neuron **35**(5): 997-1010.
- Good, C. D., J. Ashburner, et al. (2001). "Computational neuroanatomy: new perspectives for neuroradiology." Rev Neurol (Paris) **157**(8-9 Pt 1): 797-806.
- Good, C. D., I. S. Johnsrude, et al. (2001). "A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains." Neuroimage **14**(1 Pt 1): 21-36.
- Gould, E., A. J. Reeves, et al. (1999). "Neurogenesis in the neocortex of adult primates." Science **286**(5439): 548-52.
- Gould, E., N. Vail, et al. (2001). "Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(19): 10910-7.
- Greenough, W. T., J. E. Black, et al. (1987). "Experience and brain development." Child Dev **58**(3): 539-59.
- Greenough, W. T., J. R. Larson, et al. (1985). "Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motor-sensory forelimb cortex." Behav Neural Biol **44**(2): 301-14.
- Greenough, W. T. and F. R. Volkmar (1973). "Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments." Exp Neurol **40**(2): 491-504.
- Greenough, W. T., R. W. West, et al. (1978). "Subsynaptic plate perforations: changes with age and experience in the rat." Science **202**(4372): 1096-8.
- Groh, J. M. (2000). "Predicting perception from population codes." Nat Neurosci **3**(3): 201-2.
- Haier, R. J., R. E. Jung, et al. (2004). "Structural brain variation and general intelligence." Neuroimage **23**(1): 425-33.
- Hebb, D.O. (1949), *The organization of behavior*, New York: Wiley Hebb
- Heckers, S., H. Heinsen, et al. (1990). "Morphometry of the parahippocampal gyrus in schizophrenics and controls. Some anatomical considerations." J Neural Transm Gen Sect **80**(2): 151-5.
- Herve, P. Y., F. Crivello, et al. (2006). "Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males." Neuroimage **29**(4): 1066-79.
- Hommes, O. R. and C. P. Leblond (1967). "Mitotic division of neuroglia in the normal adult rat." J Comp Neurol **129**(3): 269-78.
- Hopfinger, J. B., M. H. Buonocore, et al. (2000). "The neural mechanisms of top-down attentional control." Nat Neurosci **3**(3): 284-91.
- Huk, A. C., R. F. Dougherty, et al. (2002). "Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST." J Neurosci **22**(16): 7195-205.
- Isaacs, K. R., B. J. Anderson, et al. (1992). "Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning." J Cereb Blood Flow Metab **12**(1): 110-9.
- Ivanco, T. L. and R. J. Racine (2000). "Long-term potentiation in the reciprocal corticohippocampal and corticocortical pathways in the chronically implanted, freely moving rat." Hippocampus **10**(2): 143-52.
- Jacobsen, L. K., J. N. Giedd, et al. (1997). "Three-dimensional cortical morphometry of the planum temporale in childhood-onset schizophrenia." Am J Psychiatry **154**(5): 685-7.
- Jain, N., S. L. Florence, et al. (1998). "Reorganization of Somatosensory Cortex After Nerve and Spinal Cord Injury." News Physiol Sci **13**: 143-149.
- Jain, N., S. L. Florence, et al. (2000). "Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(10): 5546-50.

- Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, et al. (1990). "Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation." *J Neurophysiol* **63**(1): 82-104.
- Jiang, W., W. Gu, et al. (2001). "Cortical neurogenesis in adult rats after transient middle cerebral artery occlusion." *Stroke* **32**(5): 1201-7.
- Jones, T. A., N. Hawrylak, et al. (1996). "Rapid laminar-dependent changes in GFAP immunoreactive astrocytes in the visual cortex of rats reared in a complex environment." *Psychoneuroendocrinology* **21**(2): 189-201.
- Kandel, E. R. (2001). "The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses." *Biosci Rep* **21**(5): 565-611.
- Kaplan, M. S. (1981). "Neurogenesis in the 3-month-old rat visual cortex." *J Comp Neurol* **195**(2): 323-38.
- Kaplan, M. S. and D. H. Bell (1984). "Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus." *J Neurosci* **4**(6): 1429-41.
- Kaplan, M. S. and J. W. Hinds (1977). "Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs." *Science* **197**(4308): 1092-4.
- Karni, A., G. Meyer, et al. (1995). "Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning." *Nature* **377**(6545): 155-8.
- Karni, A., G. Meyer, et al. (1998). "The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex." *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**(3): 861-8.
- Kassubek, J., F. D. Juengling, et al. (2002). "Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging." *Neurosci Lett* **323**(1): 29-32.
- Keenan, J. P., V. Thangaraj, et al. (2001). "Absolute pitch and planum temporale." *Neuroimage* **14**(6): 1402-8.
- Kelahan, A. M. and G. S. Doetsch (1984). "Time-dependent changes in the functional organization of somatosensory cerebral cortex following digit amputation in adult raccoons." *Somatosens Res* **2**(1): 49-81.
- Keller, A., K. Arissian, et al. (1992). "Synaptic proliferation in the motor cortex of adult cats after long-term thalamic stimulation." *J Neurophysiol* **68**(1): 295-308.
- Keller, S. S., C. E. Mackay, et al. (2002). "Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy." *Neuroimage* **16**(1): 23-31.
- Kempermann, G., D. Gast, et al. (2002). "Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment." *Ann Neurol* **52**(2): 135-43.
- Kempermann, G., D. Gast, et al. (2003). "Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice." *Development* **130**(2): 391-9.
- Kempermann, G., H. G. Kuhn, et al. (1997). "More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment." *Nature* **386**(6624): 493-5.
- Kempermann, G., H. G. Kuhn, et al. (1998). "Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus." *J Neurosci* **18**(9): 3206-12.
- Kirschenbaum, B., M. Nedergaard, et al. (1994). "In vitro neuronal production and differentiation by precursor cells derived from the adult human forebrain." *Cereb Cortex* **4**(6): 576-89.
- Kleim, J. A., S. Barbay, et al. (2002). "Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex." *Neurobiol Learn Mem* **77**(1): 63-77.

- Kleim, J. A., S. Barbay, et al. (1998). "Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning." J Neurophysiol **80**(6): 3321-5.
- Kleim, J. A., T. M. Hogg, et al. (2004). "Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning." J Neurosci **24**(3): 628-33.
- Kleim, J. A., E. Lussnig, et al. (1996). "Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning." J Neurosci **16**(14): 4529-35.
- Kleim, J. A., M. A. Pipitone, et al. (1998). "Structural stability within the lateral cerebellar nucleus of the rat following complex motor learning." Neurobiol Learn Mem **69**(3): 290-306.
- Kleim, J. A., R. A. Swain, et al. (1997). "Learning-dependent dendritic hypertrophy of cerebellar stellate cells: plasticity of local circuit neurons." Neurobiol Learn Mem **67**(1): 29-33.
- Kleinschmidt, A., P. Falkai, et al. (1994). "In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia." Schizophr Res **12**(1): 9-18.
- Klintsova, A., W. B. Levy, et al. (1995). "Astrocytic volume fluctuates in the hippocampal CA1 region across the estrous cycle." Brain Res **690**(2): 269-74.
- Koketsu, D., A. Mikami, et al. (2003). "Nonrenewal of neurons in the cerebral neocortex of adult macaque monkeys." J Neurosci **23**(3): 937-42.
- Kornack, D. R. and P. Rakic (2001). "Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex." Science **294**(5549): 2127-30.
- Kornack, D. R. and P. Rakic (2001). "The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(8): 4752-7.
- Krech, D., M. R. Rosenzweig, et al. (1960). "Effects of environmental complexity and training on brain chemistry." J Comp Physiol Psychol **53**: 509-19.
- Kuhn, H. G., H. Dickinson-Anson, et al. (1996). "Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation." J Neurosci **16**(6): 2027-33.
- Kujala, T., K. Alho, et al. (1997). "Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness." Psychophysiology **34**(2): 213-6.
- Lendvai, B., E. A. Stern, et al. (2000). "Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo." Nature **404**(6780): 876-81.
- Lerner, A., H. Shill, et al. (2004). "Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms." Neuroimage **21**(3): 904-13.
- Liepert, J., H. Bauder, et al. (2000). "Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans." Stroke **31**(6): 1210-6.
- Liepert, J., M. Tegenthoff, et al. (1995). "Changes of cortical motor area size during immobilization." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **97**(6): 382-6.
- Liepert, J. and C. Weiller (1999). "Mapping plastic brain changes after acute lesions." Curr Opin Neurol **12**(6): 709-13.
- Lois, C. and A. Alvarez-Buylla (1993). "Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(5): 2074-7.
- Magavi, S. S., B. R. Leavitt, et al. (2000). "Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice." Nature **405**(6789): 951-5.
- Magavi, S. S. and J. D. Macklis (2001). "Manipulation of neural precursors in situ: induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice." Neuropsychopharmacology **25**(6): 816-35.

- Maguire, E. A., D. G. Gadian, et al. (2000). "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(8): 4398-403.
- Maguire, E. A., H. J. Spiers, et al. (2003). "Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis." Hippocampus **13**(2): 250-9.
- Maletic-Savatic, M., R. Malinow, et al. (1999). "Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity." Science **283**(5409): 1923-7.
- Manganotti, P., S. Patuzzo, et al. (2002). "Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke." Clin Neurophysiol **113**(6): 936-43.
- Markowitsch, H. J., A. Thiel, et al. (2000). "Right amygdalar and temporofrontal activation during autobiographic, but not during fictitious memory retrieval." Behav Neurol **12**(4): 181-190.
- Mataga, N., Y. Mizuguchi, et al. (2004). "Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator." Neuron **44**(6): 1031-41.
- Maunsell, J. H. and D. C. Van Essen (1983). "Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. II. Binocular interactions and sensitivity to binocular disparity." J Neurophysiol **49**(5): 1148-67.
- May, A. (2008). "Chronic pain may change the structure of the brain." Pain **137**(1): 7-15.
- May, A., J. Ashburner, et al. (1999). "Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome." Nat Med **5**(7): 836-8.
- McKenzie, A. L., S. S. Nagarajan, et al. (2003). "Somatosensory representation of the digits and clinical performance in patients with focal hand dystonia." Am J Phys Med Rehabil **82**(10): 737-49.
- Mercier, F., J. T. Kitasako, et al. (2002). "Anatomy of the brain neurogenic zones revisited: fractones and the fibroblast/macrophage network." J Comp Neurol **451**(2): 170-88.
- Merzenich, M. M. and W. M. Jenkins (1993). "Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience." J Hand Ther **6**(2): 89-104.
- Merzenich, M. M., R. J. Nelson, et al. (1984). "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys." J Comp Neurol **224**(4): 591-605.
- Ming, G. L. and H. Song (2005). "Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system." Annu Rev Neurosci **28**: 223-50.
- Morales, P., T. Pinto-Hamuy, et al. (1999). "Persistent neuronal density changes related to the establishment of a motor memory." Behav Brain Res **99**(2): 115-21.
- Muhlnickel, W., T. Elbert, et al. (1998). "Reorganization of auditory cortex in tinnitus." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(17): 10340-3.
- Munte, T. F., E. Altenmuller, et al. (2002). "The musician's brain as a model of neuroplasticity." Nat Rev Neurosci **3**(6): 473-8.
- Musso, M., C. Weiller, et al. (1999). "Training-induced brain plasticity in aphasia." Brain **122** (Pt 9): 1781-90.
- Nelles, G., G. Spiekermann, et al. (1999). "Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A positron emission tomography study." Stroke **30**(8): 1510-6.
- Newsome, W. T. and E. B. Pare (1988). "A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT)." J Neurosci **8**(6): 2201-11.
- Nieto-Sampedro, M., E. R. Lewis, et al. (1982). "Brain injury causes a time-dependent increase in neuronotrophic activity at the lesion site." Science **217**(4562): 860-1.

- Nowakowski, R. S. and N. L. Hayes (2000). "New neurons: extraordinary evidence or extraordinary conclusion?" *Science* **288**(5467): 771.
- Nudo, R. J., B. M. Wise, et al. (1996). "Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct." *Science* **272**(5269): 1791-4.
- Ohlsson, A. L. and B. B. Johansson (1995). "Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats." *Stroke* **26**(4): 644-9.
- Orban, G. A., P. Dupont, et al. (1995). "A motion area in human visual cortex." *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**(4): 993-7.
- Orban, G. A., S. Sunaert, et al. (1999). "Human cortical regions involved in extracting depth from motion." *Neuron* **24**(4): 929-40.
- Palmer, T. D., E. A. Markakis, et al. (1999). "Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS." *J Neurosci* **19**(19): 8487-97.
- Palmer, T. D., A. R. Willhoite, et al. (2000). "Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis." *J Comp Neurol* **425**(4): 479-94.
- Parkin, A. J. (1999). "Human memory." *Curr Biol* **9**(16): R582-5.
- Pascual-Leone, A., D. Nguyet, et al. (1995). "Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills." *J Neurophysiol* **74**(3): 1037-45.
- Pascual-Leone, A., M. Peris, et al. (1996). "Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation." *Neuroreport* **7**(13): 2068-70.
- Pascual-Leone, A. and F. Torres (1993). "Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers." *Brain* **116** (Pt 1): 39-52.
- Pascual-Leone, A., E. M. Wassermann, et al. (1995). "The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers." *Ann Neurol* **38**(6): 910-5.
- Paus, T., M. Kalina, et al. (1991). "Medial vs lateral frontal lobe lesions and differential impairment of central-gaze fixation maintenance in man." *Brain* **114** (Pt 5): 2051-67.
- Pereira, A. C., D. E. Huddleston, et al. (2007). "An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus." *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(13): 5638-43.
- Plautz, E. J., G. W. Milliken, et al. (2000). "Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning." *Neurobiol Learn Mem* **74**(1): 27-55.
- Pons, T. P., P. E. Garraghty, et al. (1991). "Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques." *Science* **252**(5014): 1857-60.
- Ptito, M. and R. Kupers (2005). "Cross-modal plasticity in early blindness." *J Integr Neurosci* **4**(4): 479-88.
- Rakic, P. (1985). "Limits of neurogenesis in primates." *Science* **227**(4690): 1054-6.
- Rakic, P. (2002). "Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence." *Nat Rev Neurosci* **3**(1): 65-71.
- Rees, G., K. Friston, et al. (2000). "A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5." *Nat Neurosci* **3**(7): 716-23.
- Remple, M. S., R. M. Bruneau, et al. (2001). "Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization." *Behav Brain Res* **123**(2): 133-41.
- Resnick, S. M., D. L. Pham, et al. (2003). "Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain." *J Neurosci* **23**(8): 3295-301.

- Richardson, M. P., K. J. Friston, et al. (1997). "Cortical grey matter and benzodiazepine receptors in malformations of cortical development. A voxel-based comparison of structural and functional imaging data." *Brain* **120** (Pt 11): 1961-73.
- Risedal, A., B. Mattsson, et al. (2002). "Environmental influences on functional outcome after a cortical infarct in the rat." *Brain Res Bull* **58**(3): 315-21.
- Rombouts, S. A., F. Barkhof, et al. (2000). "Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease." *Neurosci Lett* **285**(3): 231-3.
- Rushworth, M. F., T. Paus, et al. (2001). "Attention systems and the organization of the human parietal cortex." *J Neurosci* **21**(14): 5262-71.
- Rutledge, L. T., C. Wright, et al. (1974). "Morphological changes in pyramidal cells of mammalian neocortex associated with increased use." *Exp Neurol* **44**(2): 209-28.
- Sanes, J. N., S. Suner, et al. (1990). "Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions." *Exp Brain Res* **79**(3): 479-91.
- Sanes, J. N., S. Suner, et al. (1988). "Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury." *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(6): 2003-7.
- Santarelli, L., M. Saxe, et al. (2003). "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants." *Science* **301**(5634): 805-9.
- Schiller, P. H. (1993). "The effects of V4 and middle temporal (MT) area lesions on visual performance in the rhesus monkey." *Vis Neurosci* **10**(4): 717-46.
- Schlaug, G., L. Jancke, et al. (1995). "Increased corpus callosum size in musicians." *Neuropsychologia* **33**(8): 1047-55.
- Shah, P. J., M. F. Glabus, et al. (2002). "Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy." *Br J Psychiatry* **180**: 434-40.
- Shen, Q., S. K. Goderie, et al. (2004). "Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells." *Science* **304**(5675): 1338-40.
- Sirevaag, A. M., J. E. Black, et al. (1988). "Direct evidence that complex experience increases capillary branching and surface area in visual cortex of young rats." *Brain Res* **471**(2): 299-304.
- Sirevaag, A. M. and W. T. Greenough (1985). "Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. II. Synaptic morphometry." *Brain Res* **351**(2): 215-26.
- Sirevaag, A. M. and W. T. Greenough (1987). "Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. III. Neuronal and glial nuclei, boutons, dendrites, and capillaries." *Brain Res* **424**(2): 320-32.
- Sirevaag, A. M. and W. T. Greenough (1988). "A multivariate statistical summary of synaptic plasticity measures in rats exposed to complex, social and individual environments." *Brain Res* **441**(1-2): 386-92.
- Sirevaag, A. M. and W. T. Greenough (1991). "Plasticity of GFAP-immunoreactive astrocyte size and number in visual cortex of rats reared in complex environments." *Brain Res* **540**(1-2): 273-8.
- Sluming, V., T. Barrick, et al. (2002). "Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians." *Neuroimage* **17**(3): 1613-22.
- Song, H., C. F. Stevens, et al. (2002). "Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells." *Nature* **417**(6884): 39-44.
- Song, H. J., C. F. Stevens, et al. (2002). "Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons." *Nat Neurosci* **5**(5): 438-45.

- Spitzer M (2002). *Lernen. Gehirnforschung und die Schule des Lebens*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- Stinear, C. M. and W. D. Byblow (2004). "Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia." *Hum Mov Sci* **23**(3-4): 527-38.
- Swain, R. A., A. B. Harris, et al. (2003). "Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat." *Neuroscience* **117**(4): 1037-46.
- Theodosios, D. T. and D. A. Poulain (1993). "Activity-dependent neuronal-glia and synaptic plasticity in the adult mammalian hypothalamus." *Neuroscience* **57**(3): 501-35.
- Theodosios, D. T., D. A. Poulain, et al. (2008). "Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions." *Physiol Rev* **88**(3): 983-1008.
- Tootell, R. B., J. D. Mendola, et al. (1997). "Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex." *J Neurosci* **17**(18): 7060-78.
- Trachtenberg, J. T., B. E. Chen, et al. (2002). "Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex." *Nature* **420**(6917): 788-94.
- Treue, S., K. Hol, et al. (2000). "Seeing multiple directions of motion-physiology and psychophysics." *Nat Neurosci* **3**(3): 270-6.
- Turner, A. M. and W. T. Greenough (1985). "Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. I. Synaptic and neuronal density and synapses per neuron." *Brain Res* **329**(1-2): 195-203.
- Vaina, L. M. and A. Cowey (1996). "Impairment of the perception of second order motion but not first order motion in a patient with unilateral focal brain damage." *Proc Biol Sci* **263**(1374): 1225-32.
- van Praag, H., B. R. Christie, et al. (1999). "Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(23): 13427-31.
- van Praag, H., A. F. Schinder, et al. (2002). "Functional neurogenesis in the adult hippocampus." *Nature* **415**(6875): 1030-4.
- Vrensens, G. and J. N. Cardozo (1981). "Changes in size and shape of synaptic connections after visual training: an ultrastructural approach of synaptic plasticity." *Brain Res* **218**(1-2): 79-97.
- Watson, J. D., R. Myers, et al. (1993). "Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging." *Cereb Cortex* **3**(2): 79-94.
- Weiller, C., F. Chollet, et al. (1992). "Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man." *Ann Neurol* **31**(5): 463-72.
- Weiller, C., C. Isensee, et al. (1995). "Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study." *Ann Neurol* **37**(6): 723-32.
- West, R. W. and W. T. Greenough (1972). "Effect of environmental complexity on cortical synapses of rats: preliminary results." *Behav Biol* **7**(2): 279-84.
- Wise, S. P., D. Boussaoud, et al. (1997). "Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations." *Annu Rev Neurosci* **20**: 25-42.
- Witelson, S. F., D. L. Kigar, et al. (1999). "The exceptional brain of Albert Einstein." *Lancet* **353**(9170): 2149-53.
- Withers, G. S. and W. T. Greenough (1989). "Reach training selectively alters dendritic branching in subpopulations of layer II-III pyramids in rat motor-somatosensory forelimb cortex." *Neuropsychologia* **27**(1): 61-9.

- Woermann, F. G., S. L. Free, et al. (1999). "Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter--A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy." Neuroimage **10**(4): 373-84.
- Wright, I. C., P. K. McGuire, et al. (1995). "A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia." Neuroimage **2**(4): 244-52.
- Zatorre, R. J., D. W. Perry, et al. (1998). "Functional anatomy of musical processing in listeners with absolute pitch and relative pitch." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(6): 3172-7.
- Zeki, S. M. (1974). "Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey." J Physiol **236**(3): 549-73.

8. Anhang

8.1. Jonglieranleitung

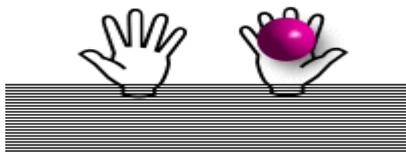
Jonglieren-Die Kaskade

Die Grundtechnik des Jonglierens ist gar nicht so schwer. Mit ein bißchen Übung kannst auch Du es bald.

Doch vorab noch ein paar Tipps:

- Kleine Bälle benutzen die gut in der Hand liegen (nicht größer als Tennisbälle)
- Die Jongliergegenstände sollten gleich groß und gleich schwer sein
- Auch einmal mit Tüchern üben (fliegen langsamer)
- Nicht zu hoch werfen
- Vor einer Wand üben um ständiges vorwärtsgehen zu vermeiden
- Täglich 10 Minuten üben ist besser als einmalig 2 Stunden

Übung 1

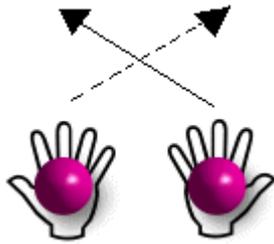


Gleichmäßiges Werfen mit einem Ball

Tipps:

- Kleinen Ball benutzen
- Nicht zu hoch werfen
- Die Hände möglichst an der gleichen Stelle lassen

Übung 2

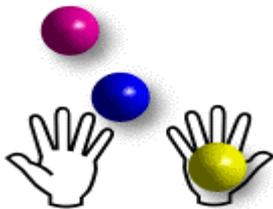


Das Werfen mit zwei Bällen

Tipps:

- Es wird "überkreuz" geworfen
- Rhythmus: werfen - werfen - fangen - fangen - ...
- Nicht zu hoch werfen
- Die Hände möglichst an der gleichen Stelle lassen

Übung 3

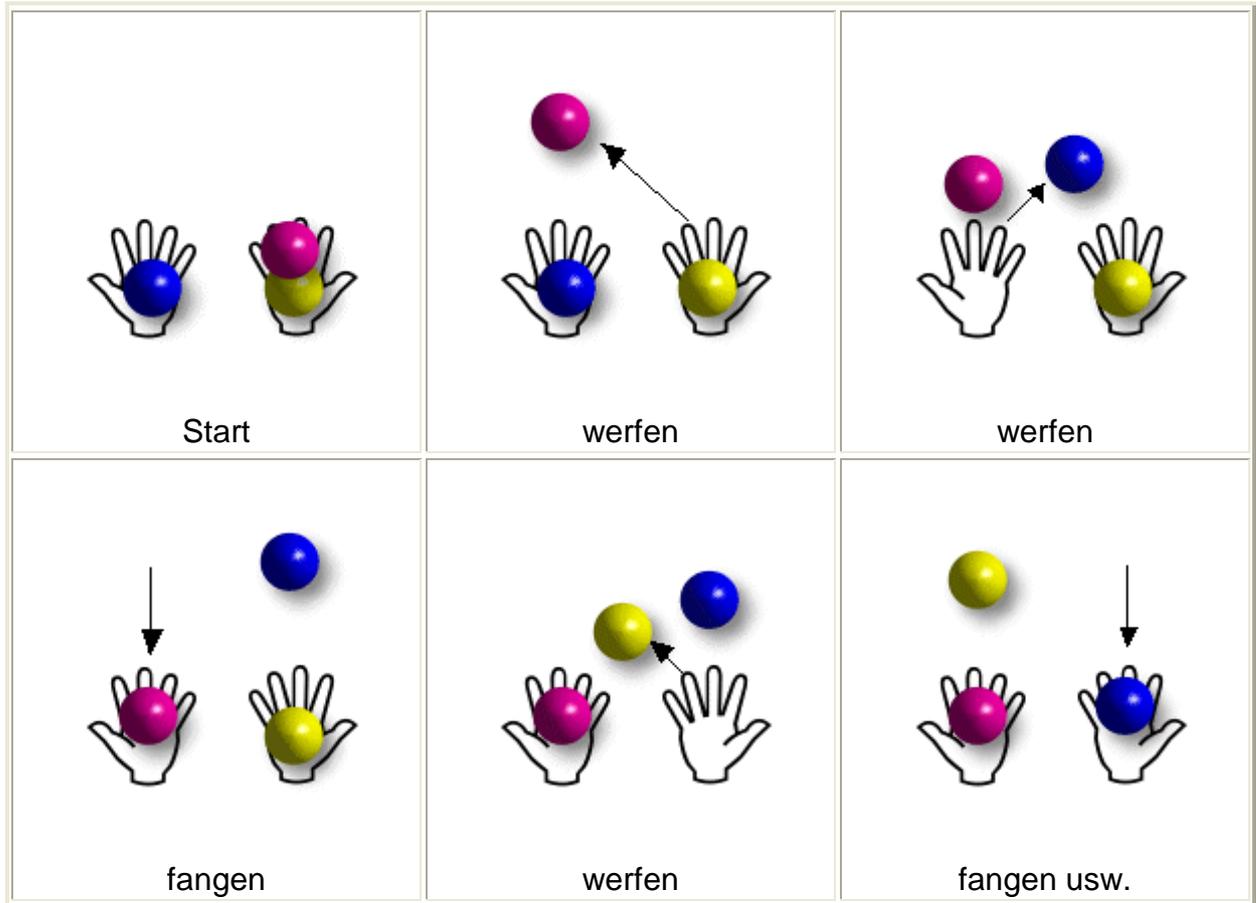


Das Werfen mit drei Bällen

Tipps:

- Mit der Hand in der 2 Bälle liegen anfangen
- Rhythmus beim Start: werfen - werfen - fangen - werfen - fangen - werfen - fangen - ...
- Es wird immer abwechselnd geworfen: rechts - links - rechts - ...
- Erst den nächsten Ball werfen, wenn der vorhergehende seinen höchsten Punkt erreicht hat
- Nicht zu hoch werfen
- Es wird "überkreuz" geworfen
- Nicht hektisch werden! 3-Ball-Jonglage ist nur für den Zuschauer schnell!

Der Start:



Weitere Tipps findest Du auf folgenden Websites:

http://www.jonglieren.de/jng/tricks/i_baelle.jsf

<http://de.wikipedia.org/wiki/Jonglage>

<http://people.freenet.de/sandyszirkuspage/DieKaskade1.html>

<http://www.zzebra.de/index.asp?themaId=358&titelId=1323>

8.2. Jonglier-Übungsplan (Beispiel)

Name:

Übungszeiten

1. Woche vom 18.-25. April

Datum	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag	Montag	Dienstag
Übungszeit/min								
Leistung/ sek								

Der 2.MRT-Termin am 18.04.06
findet für mich um statt

8.3. Probandenfragebogen

Kurz-Fragebogen zum MRT-Projekt

Sie finden auf den folgenden Seiten eine Reihe von Fragen, die sich auf die eigene Person und Ihre Krankheitsgeschichte beziehen und die wir für die Durchführung der Studie aus verschiedenen Gründen benötigen. Die Daten werden streng vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Sie unterliegen dem Arztgeheimnis. Bitte lassen Sie keine Fragen aus. Danke.

1. Fragen zu persönlichen Daten

Name :

Geburtsdatum:

Anschrift :

Telephonnr. :

Alter :

Geschlecht :

weiblich männlich

Nationalität :

Sind Sie

Rechtshänder Linkshänder

Welchen höchsten Schulabschluß haben Sie:

Kein Schulabschluß

Hauptschulabschluß

Mittel-/Realschulabschluß

Abitur / Fachabitur

Hochschul-/Universitätsabschluß

Welchen Beruf üben Sie aus / haben Sie ausgeübt?

2. Fragen zur Krankheitsgeschichte

1. Leiden Sie
und zwar:
an psychischen

Nein

Ja

3.	
4.	

6. Tragen Sie eine Brille
oder
ein Hörgerät?

Nein

Ja

Nein

Ja

7. Sind Sie farbenblind?

Nein

Ja

8. Bitte geben Sie an, wieviel Alkohol Sie
täglich zu sich nehmen.

9. Bitte geben Sie an, wieviele Zigaretten Sie
täglich rauchen.

10. Bitte geben Sie an, wieviel Kaffee Sie
täglich trinken.

11. Tragen Sie z. Zt. Metallimplantate
im Körper?

Nein

Ja

12. Spielen Sie eine Ballsportart?

Nein

Ja

13: Wenn ja, welche Ballsportart spielen Sie
und seit wann?

Raum für Bemerkungen:

8.4. Aufklärung und Einverständniserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Department of Systems
Neuroscience

Prof. Dr. Christian Büchel
Direktor

Neurozentrum

Haus S 10
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-4726
Telefax: (040) 42803-9955

www.uke.uni-hamburg.de

PD Dr. A. May | Institut f. systemische Neurowissenschaften
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Martinistraße 52; D-20246 Hamburg

Ansprechpartner:

PD Dr. Arne May

Durchwahl: 040-42803-9189
Fax: 040-42803-9955
Email: a.may@uke.uni-hamburg.de

Information und Aufklärung

„Strukturelle magnetresonanztomographische Untersuchungen zur Plastizität des Gehirns beim Lernen (*gesunde Probanden*)“

Liebe Probandin, lieber Proband,

Aus dem Tiermodell wissen wir, daß das Lernen zu einer Vermehrung von Nervenzellen in einer bestimmten Region des Gehirnes führt. Für den Menschen ist bisher nicht bekannt, ob dies ebenfalls zutrifft. Wir wollen mit Hilfe der Kernspintomographie (NMR), einer Methode, mit der die Struktur des Gehirns bildhaft dargestellt werden kann, herausfinden, ob Lernen unter bestimmten Bedingungen eine Veränderung des Gehirns bedingen und, wenn ja, den genauen Ort festzustellen.

Die Arbeitsgruppe Plastizität im Institut für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Eppendorf plant deshalb unter der Leitung durch PD Dr. May die Durchführung einer wissenschaftlichen Untersuchung zur strukturellen Veränderung des Gehirns über die Zeit als Folge des Erlernens einer einfachen Bewegungsübung – ein 3-Ball Jonglierparameter.

Um dies zu erreichen, sind 6 Untersuchungen im Magnetresonanztomographen (auch Kernspintomograph genannt) geplant. Die Dauer der der Untersuchung im Magnetresonanztomographen dauert ca. 15 Minuten.

Im Rahmen der Studie sollen Sie in einen gewissen Zeitraum ein 3-Ball Jonglierparadigma erlernen, das wir Ihnen zeigen.

Welcher Nutzen ist mit der Untersuchung verbunden:

Es handelt sich bei der Studie zum Lernen um Grundlagenforschung, d.h. ein direkter Nutzen ist für Sie hiermit nicht verbunden. Sollten wir jedoch in der Lage sein festzustellen, daß sich durch äußere Reize und besondere Leistungen die Struktur des Gehirns geringfügig ändert, stellen diese Ergebnisse einen wertvoller Ausgangspunkt für weitere bildgebende, neurobiologische und pharmakologische Studien der adulten Neurogenese dar. Theoretisch kann unsere Untersuchungsmethode in Zukunft dazu beitragen, den Einsatz von adulten neuronalen Stammzellen zur Behandlung neurologischer Erkrankungen, z.B. neurodegenerativer und traumatischer ZNS-Erkrankungen sowie zerebraler Ischämien zu visualisieren und im weiteren klinischen Verlauf zu monitoren.

Ausserdem erlernen Sie das Jonglieren.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie gespeichert und ausgewertet. Alle persönlichen Angaben, die Sie uns gegenüber machen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur in kodierter Form weitergegeben. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Allerdings sieht das Gesetz vor, dass ihre im Rahmen der Studie aufgezeichneten Daten zur Überprüfung an den Auftraggeber, die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden können. Das schließt auch die Aufhebung Ihrer Anonymität ein. Sollte dieser Fall eintreten, werden wir Sie davon in Kenntnis setzen.

Einwilligungserklärung

Herr/Frauhat mich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit das Aufklärungsblatt genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar der Einwilligung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Mit der Teilnahme an der MRT-Studie zur Untersuchung der strukturellen Plastizität des Gehirns erkläre ich mich einverstanden. Zurzeit liegt bei mir keine Schwangerschaft vor, auch stille ich zurzeit nicht. Bei mir sind keine Erkrankungen des Herzens oder des Kreislaufsystems (z.B. hoher Blutdruck) bekannt.

Ich weiss, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiss, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und persönliche Mitteilungen der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und zur Auswertung nur ohne meinen Namen (anonymisiert) zusammengeführt werden.

Ich weiss, dass eine Probandenversicherung abgeschlossen wurde und bin über die einzuhaltenden Obliegenheiten aufgeklärt worden.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der vorgenannten Studie einverstanden erkläre.

9. Danksagung

Hiermit möchte ich mich in erster Linie bei Prof. Dr. med. Arne May für die interessante Aufgabenstellung und die Anregungen während der Studiendurchführung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt zudem den zahlreichen Probanden, die durch ihren Fleiß und ihr Durchhaltevermögen maßgeblich zum Gelingen der Studie beigetragen haben.

Des Weiteren danke ich Janina Boyke für die Zusammenarbeit und die Begleitung bei dem Projekt, Hans-Christoph Matthies für die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit und nicht zuletzt meinen Eltern Rainer Haensel-Driemeyer und Heike Driemeyer, die mir diesen Weg ermöglicht haben.

11. Eidesstattliche Versicherung

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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: