

# Reorganisation des primären somatosensorischen Kortex bei Thalidomid-Embryopathie

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Cornelia Stöckel  
aus Heidelberg

Düsseldorf, im Juli 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. R.J. Seitz

Korreferentin: Prof. P. Stoerig

3. Gutachten: Prof. H. Flor

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Januar 2005

Mein Dank gilt

Carolin Baath  
PD Dr. Cathrin Bütefisch  
Dr. Markus Butz  
Cornelia Dresen

der Forschungskommission der medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Rebecca Ghica  
Dr. Joachim Gross  
dem Hilfswerk behinderter Kinder, e.V.

Margit Hudelmeier

Silke Jörgens  
Dr. Klaus Kessler,  
Dr. Matthias Klatt  
Prof. Dr. Joachim Krauth  
dem MEG-Labor

Dr. Stephanie Meisel  
Manfred Mittelstedt

Marek Moll  
HD Dr. Michael Niedeggen

Guido Orgs  
Anja Orłowski

Stefan Ostrowski  
Dr. Bettina Pollok  
meinen Probanden

Erika Rädisch  
Prof. Alfons Schnitzler

Frank Schmitz  
Prof. Dr. Rüdiger Seitz  
Angelika Simons

Dr. Klaus Martin Stephan  
Rebekka, Elisabeth und Dr. Heinrich Stöckel

Prof. Dr. Petra Stoerig

Dr. Karin Wagner  
Prof. Dr. Otto Witte

und vielen anderen...

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>6</b>
1.1	Funktionelle Anatomie des primären somatosensorischen Kortex . . . . .	7
1.2	Plastizität des somatosensorischen Kortex . . . . .	11
1.2.1	Läsionsbedingte Plastizität . . . . .	12
1.2.2	Gebrauchsabhängige Plastizität . . . . .	16
1.2.3	Mechanismen kortikaler Plastizität . . . . .	18
1.3	Thalidomid-Embryopathie . . . . .	20
1.3.1	Die Thalidomid-Katastrophe . . . . .	20
1.3.2	Das Störungsbild . . . . .	21
1.3.3	Vorannahmen . . . . .	23
1.4	Thalidomid-Embryopathie als Modell für Plastizität des somatosensorischen Kortex . . . . .	23
1.4.1	Gebrauchsabhängige Plastizität bei Thalidomidgeschädigten . . . . .	25
1.4.2	Läsionsbedingte Plastizität bei Thalidomidgeschädigten . . . . .	25
<b>2</b>	<b>Experimente 1-5</b>	<b>26</b>
2.1	Probanden . . . . .	26
2.2	Experiment 1: Verhaltensstudie . . . . .	30
2.2.1	Hypothesen . . . . .	30
2.2.2	Methode . . . . .	32
2.2.3	Ergebnisse . . . . .	34
2.2.4	Diskussion . . . . .	38
2.2.5	Zusammenfassung . . . . .	42
2.3	Experimente 2-5: Neuroimaging . . . . .	42
2.3.1	Hypothesen zur gebrauchtsabhängigen Plastizität (Experimente 2 und 3) . . . . .	43
2.3.2	Hypothesen zur läsionsbedingten Plastizität (Experimente 4 und 5) . . . . .	44
2.3.3	MEG-Studie (Experimente 2 und 4): Methode . . . . .	45
2.3.4	fMRT-Studie (Experimente 3 und 5): Methode . . . . .	51

2.3.5	Ergebnisse der Experimente 2 und 3 . . . . .	56
2.3.6	Diskussion . . . . .	71
2.3.7	Zusammenfassung . . . . .	75
2.3.8	Ergebnisse der Experimente 4 und 5 . . . . .	76
2.3.9	Diskussion . . . . .	91
2.3.10	Zusammenfassung . . . . .	94
<b>3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>95</b>
3.1	Plastizität des somatosensorischen Fußareals bei kompensatorischem Fußgebrauch . . . . .	97
3.2	Plastizität des somatosensorischen Handareals bei kongenital fehlenden Fingern . . . . .	101
3.3	Plastizität des somatosensorischen Kortex . . . . .	105
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>108</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
	<b>Anhang</b>	<b>130</b>
	<b>A Probanden</b>	<b>130</b>
	<b>B Experiment 1 (Verhaltensexperiment)</b>	<b>135</b>
	<b>C Experiment 2 (MEG - Füße)</b>	<b>137</b>
	<b>D Experiment 3 (fMRT - Füße)</b>	<b>140</b>
	<b>E Experiment 4 (MEG - Hände)</b>	<b>141</b>
	<b>F Experiment 5 (fMRT - Hände)</b>	<b>143</b>

# Kapitel 1

## Einführung

„Functional circuits in the brain must be capable of change because we learn, acquire new or improve skills, compensate for hearing loss, glasses and other modifications of sensory input, and recover to varying extents from strokes and other types of brain damage.“ (Kaas, 1995).

Diese Fähigkeit zur Veränderung wird „Plastizität“ des menschlichen Gehirns genannt. Plastizität wird gleichermaßen als Grundlage von Lernprozessen des gesunden und von Kompensationsprozessen des geschädigten Gehirns gesehen. Es handelt sich um strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns, welche die Grundlage eines lebenslangen Adaptationsprozesses bilden. Die Vielzahl an Veränderungen, die das Substrat dieses Adaptationsprozesses darstellen, ist nur schwer sichtbar zu machen. So ist es bis heute schwierig zu sagen, wie und wo im ausgereiften gesunden Gehirn z.B. lernbedingte Veränderungen stattfinden (Kaas, 1995). Massive Veränderungen unter besonderen Bedingungen können dagegen mit den heutigen Verfahren noninvasiv auch am Menschen sichtbar gemacht werden.

Eine solche Bedingung stellt der Erholungsprozess nach Schlaganfall dar. Eine stärker bilaterale (Weiller et al., 1992; Weder et al., 1994), ipsilaterale (Chollet et al., 1991) oder prämotorische Aktivierung (Seitz et al., 1998) konnte bei Bewegungen der erholten, ehemals hemiparetischen Hand gezeigt werden. Durch langsam wachsende Tumore können bewegungsassoziierte Aktivierungsmuster bis zu 43 mm entweder innerhalb des Motorkortex oder in prämotorische oder somatosensorische Areale verschoben sein (Seitz et al., 1995).

Bei kongenital blinden Probanden wird der visuelle Kortex beim Lesen von Braille-Schrift aktiviert (Sadato et al., 1996). Der visuelle Kortex hat bei diesen Probanden auch funktionelle Relevanz für die Verarbeitung somatosensorischer Reize (Cohen et al., 1997; Gizewski et al., 2003). Cohen et al. schlagen vor, dass die superioren taktilen Fertigkeiten kongenital Blinder zum Teil auf dieser transmodalen Plastizität basieren (Cohen et al., 1997).

Auch Musiker können als Modell für plastische Reorganisationsprozesse gelten (Münste et al., 2002). Das Erlernen eines Musikinstruments stellt außergewöhnlich

hohe Anforderungen an Fingerfertigkeit und Gehör. Wird das Instrument von früher Kindheit an erlernt, werden nicht nur funktionelle (z.B. Elbert et al., 1995; Pantev et al., 1998, Rüsseler et al., 2001), sondern auch strukturelle (z.B. Schlaug et al., 1995; Amunts et al., 1997) Veränderungen beobachtet.

Auch die Veränderung des sensorischen Inputs durch traumatische Amputation kann zu massiven Reorganisationsprozessen führen (z.B. Flor et al., 1995, 1998). Um so mehr werden Veränderungen erwartet, wenn eine Extremitätenschädigung in frühester Kindheit erworben wurde oder angeboren ist. In dieser Arbeit wurden Reorganisationsprozesse bei Menschen mit angeborener Extremitätenschädigung untersucht. Veränderungen werden aufgrund der Schädigung und dem daraus resultierenden kompensatorischen Verhalten im motorischen und somatosensorischen Arealen erwartet. Gebrauchs- und läsionsbedingte Veränderungen im motorischen und somatosensorischen Kortex entsprechen sich vielfach (vgl. z.B. Nudo et al., 1996 und Xerri et al., 1999). In dieser Arbeit wurden ausschließlich funktionelle Reorganisationsprozesse im primären somatosensorischen Kortex untersucht. Im Folgenden wird daher zuerst eine kurze Einführung in die Anatomie dieses Areals gegeben. Es folgt ein Überblick über die Literatur zu gebrauchts- und läsionsabhängigen Reorganisationsprozessen im somatosensorischen Kortex. Plastizität des somatosensorischen Systems wurde in dieser Arbeit bei Probanden mit angeborenen Malformationen der Arme aufgrund einer Thalidomid-Embryopathie untersucht. Die Probanden waren Opfer der Contergankatastrophe der späten 50er und frühen 60er Jahre des letzten Jahrhunderts. Nach einem kurzen Überblick über die heterogenen Folgen einer Thalidomid-Embryopathie werden abschließend Hypothesen zu Reorganisationsprozessen bei Thalidomidgeschädigten formuliert.

## **1.1 Funktionelle Anatomie des primären somatosensorischen Kortex**

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) ist die erste kortikale Station bei der Verarbeitung von somatosensorischen Oberflächen- und Tiefenreizen. Seit den Pionierarbeiten von Penfield und Woolsey und ihren Mitarbeitern (Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Jasper, 1954; Woolsey et al., 1949, 1979) ist bekannt, dass diese Verarbeitung somatotop organisiert ist, d.h. benachbarte Körperteile werden auch im Kortex benachbart repräsentiert. Darüber hinaus ist die Größe der einzelnen Repräsentationen nicht proportional zur peripheren Hautoberfläche, sondern zur funktionellen Bedeutung der Körperteile. So nehmen z.B. Lippen und Hände mit hoher Tastsensibilität verhältnismäßig mehr Raum in SI ein als der Rumpf (Abbildung 1.1). Die Größe der Repräsentationen spiegelt im gesunden Menschen die Innervationsdichte wider (Schnitzler et al., 2000).

Der primäre somatosensorische Kortex liegt im Gyrus postcentralis und besteht aus vier zytoarchitektonisch zu unterscheidenden Subarealen, die nach Brodmann (1909), modifiziert durch Voigt & Voigt (1919), als Brodmannareale 1, 2, 3a und 3b bekannt sind. Diese Areale verarbeiten unterschiedliche Aspekte der Oberflächen- und Tiefenwahrnehmung, die bereits 1959 von Powell & Mountcastle am Menschenaffen untersucht wurden. Während Areal 3a überwiegend propriozeptive Afferenzen erhält, werden in Areal 3b Informationen der Hautrezeptoren verarbeitet. Diese beiden Areale erhalten den Großteil aller thalamo-kortikalen Afferenzen. In den Arealen 1 und 2 enden dagegen nur wenige Fasern aus dem Thalamus. Diese Areale erhalten überwiegend kortiko-kortikale Afferenzen aus den Arealen 3a und 3b. Sie verarbeiten komplexere Informationen, wie die Oberflächenstruktur (Areal 1) oder Größe und Form (Areal 2) eines explorierten Objektes (Iwamura, 1998).

In den Arealen 1 und 3b wurde bei Primaten jeweils eine komplette Repräsentation des Körpers nachgewiesen (Merzenich et al., 1978; Kaas et al., 1979). Beide Karten sind somatotop organisiert. Rezeptive Felder der gleichen Körperteile überlappen sich, während sich rezeptive Felder verschiedener Körperteile in Areal 3b nicht überlappen (Iwamura et al., 1980, 1993; Sutherling et al., 1992). Dies gilt auch für die einzelnen Finger. So umspannen die rezeptiven Felder in Areal 3b in der Regel nicht mehrere Finger. In Areal 1 und 2 verarbeitet eine Vielzahl von Neurone dagegen Informationen von mehreren Fingern (Iwamura et al., 1980, 1993).

Die vier Subareale sind in der Reihenfolge 3a, 3b, 1, 2 von rostral nach caudal angeordnet. Geyer et al. (1999) haben die genaue Lokalisation in zehn Gehirnen postmortem anhand der Zytoarchitektur bestimmt. Dabei zeigten sich deutliche interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation und des Ausmaßes der einzelnen Areale (Abbildung 1.2). Allerdings lassen sich auch Gemeinsamkeiten festmachen und in Beziehung zur makroskopischen Anatomie des Gyrus postcentralis setzen. Während Areal 3a überwiegend tief im Sulcus centralis zu finden ist, liegt Areal 3b in der anterioren Wand des Gyrus postcentralis. Areal 1 okkupiert

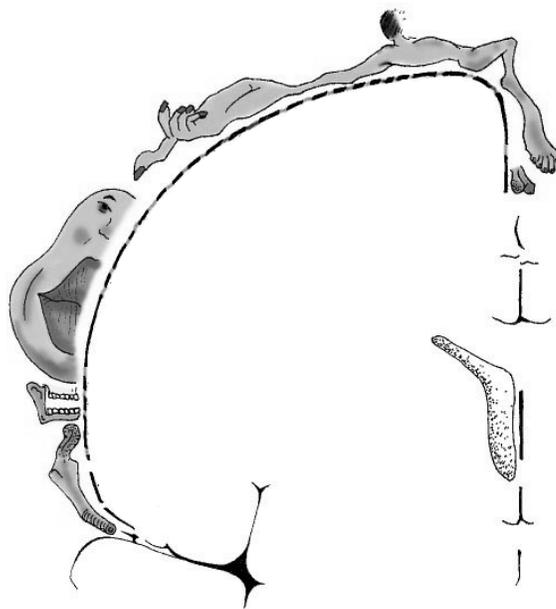


Abbildung 1.1: Größe und Lokalisation der SI-Repräsentation des Körpers im Menschen (modifiziert nach Penfield & Rasmussen, 1950).

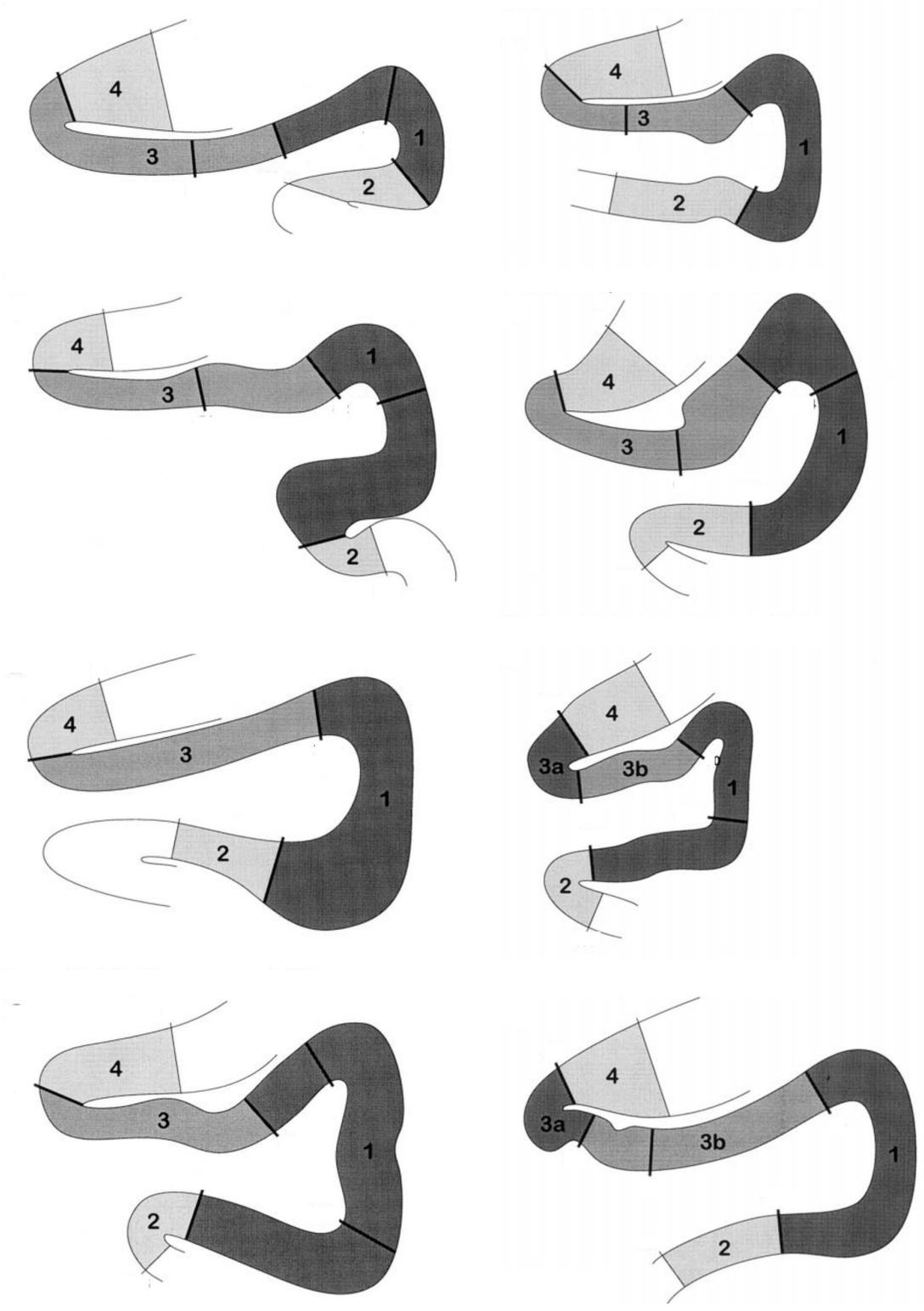


Abbildung 1.2: Aufgrund der Zytoarchitektur ermittelte Lokalisation der primär somatosensorischen Subareale in acht Gehirnen. Modifiziert nach Geyer et al. (1999).

überwiegend den Kamm des Gyrus postcentralis und zu unterschiedlichem Maße auch dessen rostrale Wand. Es schließt sich Areal 2 an, dessen Lokalisation in dieser Studie die größte Variabilität aufweist.

Die Studie von Geyer et al. (1999) beschränkte sich allerdings auf einen kleinen Ausschnitt des Gyrus postcentralis etwa auf Höhe des Handareals. Über Zytoarchitektur und Lokalisation der Subareale beispielsweise im medial gelegenen Fußareal ist dagegen nichts bekannt. Hari et al. (1996) spekulieren aufgrund eigener elektromagnetischer Untersuchungen der Fußrepräsentation, dass die Zytoarchitektur dort komplett anders aussehen könnte. Insbesondere wird die Frage aufgeworfen, ob Areal 1 im Fußareal des Menschen überhaupt existiert. Sie berufen sich für diese Hypothese auf persönliche Mitteilungen von S. Geyer und K. Zilles, die zwar Areal 3b, nicht aber Areal 1 im medialen Teil von SI nachweisen konnten. Leider sind diese Ergebnisse bisher nicht publiziert.

Das meiste Wissen über die funktionelle Anatomie von SI stammt aus Experimenten bei Primaten oder aus intraoperativen intrakraniellen Ableitungen bei Patienten. Mit den mittlerweile etablierten bildgebenden und elektrophysiologischen Verfahren, wie z.B. der funktionellen Kernspintomographie (fMRT), der Positronenemissionstomographie (PET), der Elektroenzephalographie (EEG) und der Magnetenzephalographie (MEG) ist es möglich, den primären somatosensorischen Kortex auch noninvasiv beim wachen Menschen zu untersuchen. Dabei konnte die aus der kortikalen Elektrostimulation bekannte somatotopie Anordnung der einzelnen Körperteile in SI repliziert werden (z.B. Okada et al., 1984; Yang et al., 1993; Sakai et al., 1995; Hodge et al., 1998; Nakamura et al., 1998; Stippich et al., 1999). Aber auch die Anordnung der einzelnen Fingerrepräsentationen wurde untersucht. Aus intrakortikalen Ableitungen bei Primaten (Woolsey et al., 1942; Merzenich et al., 1978, 1987; Kaas et al., 1979) und bei Patienten (Woolsey et al., 1979; Sutherling et al., 1992; Ishibashi et al., 2001) ist bekannt, dass auch die Finger somatotop angeordnet sind, wobei der Daumen in der Regel lateral, anterior und inferior, der kleine Finger dagegen medial, posterior und superior repräsentiert ist. Yang et al. (1993), Catalan et al. (1998), Maldjian et al. (1999), Kurth et al. (2000), Ishibashi et al. (2001) und andere konnten dies beim Menschen noninvasiv replizieren. Allerdings werden mit denselben Verfahren häufig auch Abweichungen von einer strikt somatotopie Anordnung der Finger beobachtet (Baumgartner et al., 1991a; Biermann et al., 1998; Gelnar et al., 1998; McGonigle et al., 1998; Pollok et al., 2002), die mit großer Wahrscheinlichkeit auf die räumliche Ungenauigkeit der jeweils verwendeten Methoden zurückzuführen sind.

Die derzeit verwendeten noninvasiven Verfahren erlauben es nur bedingt, neben der Lokalisation auch die Größe einzelner Repräsentationen zu bestimmen (z.B. Krause, 2001). Auch der Überlappungsgrad somatosensorischer Repräsentationen kann nur indirekt untersucht werden (z.B. Biermann et al., 1998; Roberts et al., 2000). Die Größe des Handareals wird in der Regel anhand der euklidischen Distanz zwischen den Repräsentationen des Daumens und des kleinen Fingers

geschätzt (z.B. Elbert et al., 1995; Tecchio et al., 1998, Buchner et al., 1999) und wird zwischen 6 mm (Sörös et al., 1999) und 2 cm (Hari et al., 1993) angegeben. Mit den genannten Verfahren können auch Veränderungen der Größe eines Repräsentationsareals noninvasiv untersucht werden. Die Größe einer kortikalen Repräsentation kann durch eine Vielzahl von Variablen im Sinne kortikaler Plastizität und Reorganisation verändert werden (z.B. Merzenich & Jenkins, 1993; Knecht & Ringelstein, 1999). Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die Literatur zu läSIONSbedingter und gebrauchtsabhängiger Plastizität im somatosensorischen Kortex.

## 1.2 Plastizität des somatosensorischen Kortex

Während die Fähigkeit der primären kortikalen Areale zur Reorganisation heute kaum mehr in Frage gestellt wird, bestand gegenüber den ersten Nachweise erhebliche Zurückhaltung. Die strikt topographische Organisation nicht nur des somatosensorischen, sondern auch des auditorischen und visuellen Systems schien eher für eine genetisch determinierte, feste neuronale Verdrahtung zu sprechen (Calford, 1995; Knecht & Ringelstein, 1999). Das sporadische Auftreten von Phantomschmerzen bei angeborenen Gliedmaßenschädigungen wurde ebenfalls im Sinne einer angeborenen „Neuromatrix“ interpretiert (Saadah & Melzack, 1994; Melzack et al., 1997).

Diese Befunde sind indes umstritten. Heute kann es als gesichert gelten, dass der somatosensorische Kortex bis in das Erwachsenenalter hinein über die Fähigkeit verfügt, sich aufgrund von Erfahrungen zu reorganisieren. Unter „Erfahrung“ soll in diesem Kontext alles verstanden werden, was den Input zum somatosensorischen Kortex verändert (vgl. Merzenich & Jenkins, 1993; Cruikshank & Weinberger, 1996). Diese Veränderungen können z.B. die Verteilung, Häufigkeit und Intensität oder die zeitliche Koppelung somatosensorisch-afferenter Signale betreffen. Erfahrungsbedingte Reorganisationsprozesse in diesem Sinne können durch sehr unterschiedliche Ursachen hervorgerufen werden, wie z.B. durch periphere Läsionen durch Amputation, Deafferentierung oder transientscher Ischämie, aber auch durch den exzessiven Gebrauch eines Körperteils.

Trotz der lebenslangen Fähigkeit zur Reorganisation gibt es viele Hinweise darauf, dass sich diese mit zunehmendem Alter verändert. Bestimmte morphologische Merkmale bilden sich wahrscheinlich irreversibel während der Entwicklungsphase aus. So haben Jain et al. (1998) im Affen histologisch sichtbare Grenzen nicht nur zwischen den Repräsentationen einzelner Körperteile, sondern auch zwischen den Repräsentationen einzelner Finger nachgewiesen. Diese Grenzen entwickeln sich wahrscheinlich nicht unabhängig, sondern in Interaktion mit der Peripherie (van der Loos & Dörfl, 1978). Im gesunden Affen stimmten die histologischen Grenzen exakt mit den funktionellen Grenzen überein (Jain et al., 1998). Nach Verlust eines Fingers war nur die funktionelle Karte verändert, während

morphologisch keine Veränderungen beobachtet wurden. Auch bestimmte funktionelle Veränderungen, wie z.B. der Erwerb einer bestimmten Fertigkeit, rufen u.U. nur dann messbare Veränderungen hervor, wenn diese vor einem kritischen Zeitpunkt erfolgen (Elbert et al., 1995). Phantomschmerzen, die heute maßgeblich maladaptiven Prozessen in SI zugeschrieben werden (Birbaumer et al., 1997), treten bei Amputation im Erwachsenenalter, in der Regel jedoch nicht bei angeborenen Gliedmaßenschädigungen auf.

Im Folgenden werden Befunde zur läsionsbedingten und gebrauchsbhängigen Plastizität bei Affen und Menschen dargestellt. Abschließend werden mögliche Mechanismen der Plastizität des somatosensorischen Kortex vorgestellt. Läsions- und verhaltenbedingte Plastizität beruhen nicht nur auf ähnlichen Mechanismen. Oft können beide Prozesse nur schwer isoliert untersucht werden. So bedingt z.B. die Amputation einer Hand den verstärkten Gebrauch der anderen Hand (vgl. Elbert et al., 1997). Trotz der Gemeinsamkeiten und Interaktion beider Phänomene werden die wichtigsten Befunde aus systematischen Gründen getrennt dargestellt. Auch im empirischen Teil dieser Arbeit wird zwischen gebrauchsb- und läsionsbedingter Plastizität unterschieden.

### 1.2.1 Läsionsbedingte Plastizität

Während der Embryogenese wandern Neurone in die Hirnrinde aus, deren grobe funktionelle Ordnung genetisch determiniert ist (Gilmore & Herrup, 1997). Daraus resultiert u.a. die topographische Ordnung somatosensorischer Repräsentationen in SI, die vergleichbar auch subkortikal zu finden ist. Allerdings übersteigt die Komplexität neuronaler Verschaltungen im erwachsenen Menschen bei Weitem den Informationsgehalt seines Genoms. Eine starr verschaltete Ordnung des somatosensorischen Systems ist daher unwahrscheinlich. Dadurch ist Raum für den Einfluss von Erfahrungen gegeben (Edelman, 1987). So gehen die ausgewanderten Neurone, die keine sensorischen Zuflüsse erhalten, postnatal wieder zugrunde (Voyvodic, 1996). Es ist daher sehr gut vorstellbar, dass bei einer angeborenen Extremitätenschädigung bereits die konkrete Organisation in SI anders verläuft als bei einem nicht geschädigten Organismus. Streng genommen wäre in diesem Fall von läsionsbedingter Organisation und nicht von Reorganisation in SI zu sprechen. Der Einfachheit halber wird im Folgenden auf diese Unterscheidung verzichtet.

Die Feinstruktur in SI wird während der Entwicklungsphase nicht endgültig festgelegt, sondern unterliegt lebenslang Adaptationsprozessen. Wird z.B. ein Finger im adulten Affen amputiert, sind manche deafferentierten Neurone den Arealen 3b und 1 vorübergehend stumm, während andere große rezeptive Felder über mehrere Finger entwickeln (Merzenich et al., 1983a, 1984). Im Verlauf von einigen Wochen verlagern die deafferentierten Neurone ihre rezeptiven Felder auf die unmittelbar benachbarten Finger, wodurch deren Repräsentationen entsprechend vergrößert werden. Alle rezeptiven Felder, die nun gemeinsam einen Finger

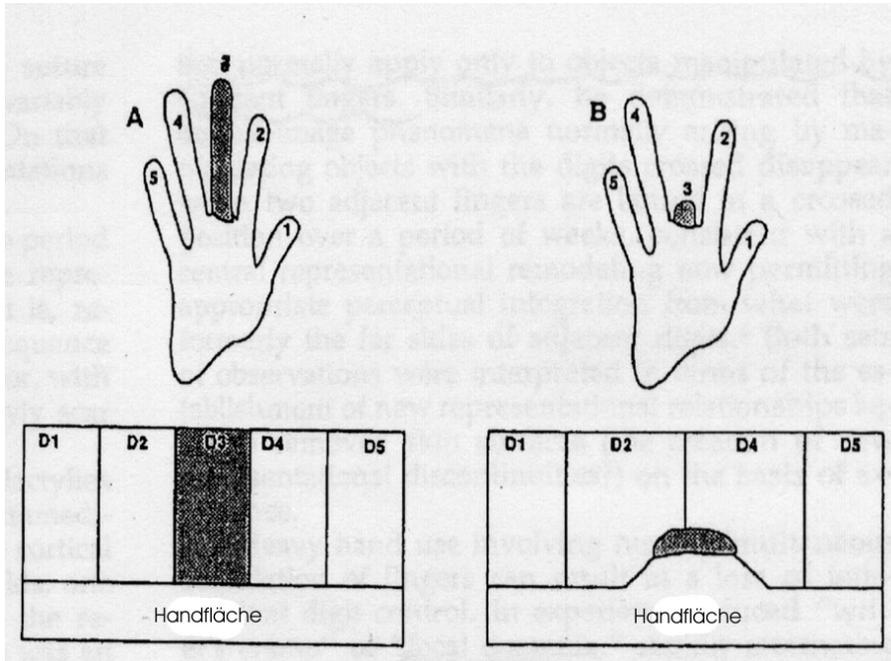


Abbildung 1.3: Reorganisation in Areal 3b im somatosensorischen Affenkortex ca. einen Monat nach Amputation des Mittelfingers. A Schematische Darstellung der Fingerrepräsentation vor Amputation (dunkel hervorgehoben die Repräsentation des anschließend amputierten Fingers) B Fingerrepräsentation nach Amputation. Die Repräsentationen der benachbarten Finger sind vergrößert, die Trennlinie zwischen den Fingern hat sich verschoben (dunkel hervorgehoben die Repräsentation des verbliebenen Finerstumpfs). Modifiziert nach Merzenich & Jenkins (1993).

repräsentieren, werden dagegen kleiner. Parallel zur Verkleinerung der rezeptiven Felder erhöht sich die Sensibilität und räumliche Wahrnehmungsgenauigkeit am Stumpf (Merzenich & Jenkins, 1993). Die kortikalen Veränderungen haben somit auch ein Verhaltenskorrelat. Sowohl die Neurone, die deafferentiert wurden, als auch benachbarte Neurone verkleinern ihre rezeptiven Felder. Die neu entstehenden Repräsentationen sind erneut somatotop geordnet. Die Grenzen, die vor der Amputation die Repräsentationen der einzelnen Finger voneinander getrennt haben, sind einige Wochen nach der Amputation nicht mehr zu beobachten. Stattdessen ist eine neue Grenze entstanden, die nun die beiden Nachbarfinger voneinander trennt (Abbildung 1.3).

Zwei bis acht Monate nach Amputation von mehr als einem Finger beobachteten Merzenich et al. (1984) den Verbleib einer *silent area*, die nicht durch Stimulation der Peripherie angesprochen werden konnte. Dies legt nahe, dass kortikale Plastizität im Erwachsenenalter nicht unbegrenzt möglich ist, sondern nur über limitierte räumliche Distanzen (< 1mm bei Merzenich et al., 1984) beobachtet werden kann. Garraghty et al. (1994) machten wiederum die Verteilung

der Deafferentierung für den Verbleib eines stummen Areals verantwortlich. Nur beim Verlust der ventralen und dorsalen Afferenzen konnten sie ein stummes Areal beobachten. Bei Verlust der ventralen Afferenzen (z.B. durch Medianussektion) wandert dagegen die Repräsentation der dorsalen Handafferenzen in das kortikale deafferentierte Areal ein. Beide Annahmen wurden jedoch widerlegt durch Reorganisation über große Distanzen und das Fehlen eines stummen Areals selbst bei Amputationen des gesamten Unterarms, wenn diese nur lang genug (Jahre!) zurücklag (Pons et al., 1991; Yang et al., 1994; Manger et al., 1996; Florence et al., 1998; Wu & Kaas, 2002). So berichten Yang et al., (1994) bei zwei Patienten von Repräsentationsverschiebungen im Bereich von 13-35 mm. Die Amputation lag bei diesen Patienten 8 bzw. 11 Jahre zurück.

Menschen berichten nach Amputation im Erwachsenenalter zu 80-100% von Phantomempfindungen, insbesondere von Phantomschmerzen (50-80%; Jensen et al., 1983; Sherman et al., 1984). Diese Empfindungen können spontan auftreten, aber auch durch Berührung z.B. des verbleibenden Stumpfes gezielt hervorgerufen werden. Die Phantomenpfindungen können topographisch geordnet sein (Ramachandran et al., 1992). Dies legt nahe, dass die Vergrößerung der Repräsentationen verbleibender Körperteile ebenfalls topographisch erfolgt. Bei Stimulation der Körperstellen mit verschobenen Repräsentationen werden offensichtlich neben adäquaten Empfindungen auch Empfindungen in den ehemals dort repräsentierten Körperstellen als Phantome ausgelöst. Allerdings ist diese Interpretation nicht unumstritten (z.B. Elbert et al., 1994). Während nämlich die topographische Zuordnung von Berührungslokalisation und Phantomempfindung eine enge Beziehung zu kortikalen Reorganisationsprozessen nahe legt, werden andererseits ausgeprägte Repräsentationsverschiebungen nur bei Phantomschmerzen, nicht aber bei Phantomempfindungen berichtet (Flor et al., 1998; Lotze et al., 2001). Darüber hinaus sind Phantomempfindungen nur bei ca. 20-40% aller Betroffenen topographisch organisiert (Knecht et al., 1998; Grüsser et al., 2001). Leider können Phantomempfindungen beim Affen nur schwer untersucht werden, während es beim Menschen nicht möglich ist, noninvasiv detaillierte kortikale Karten zu erstellen. Mit Hilfe der derzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren konnten jedoch auch im Menschen Reorganisationsprozesse nach Amputation sichtbar gemacht werden. Flor et al. (1998) konnten mittels MEG massive Verschiebungen der Repräsentationsareale bei traumatisch Amputierten mit Phantomschmerzen nachweisen, nicht jedoch bei traumatisch Amputierten ohne Phantomschmerzen oder bei kongenital Amputierten (die ebenfalls keine Phantomschmerzen berichteten). Die Verschiebungen fanden bei traumatisch Amputierten im Mittel über eine Distanz von 1,5 cm statt (Flor et al., 1995). Vergleichbar zeigten Lotze et al., (2001) mit fMRT eine Aktivierung des Gesichtsareals durch vorgestellte Bewegungen mit dem amputierten Arm nur bei Patienten mit Phantomschmerzen, nicht jedoch bei Patienten ohne Phantomschmerzen. Bei kongenital fehlenden Gliedmaßen werden in der Regel nie Phantomschmerzen und nur selten schmerzfreie Phantomempfindungen berichtet (z.B. Weinstein et al., 1964; Poeck, 1964;

Saadah & Melzack, 1994; Melzack et al., 1997, Brugger et al., 2000).

Es gibt jedoch Fallberichte, die dieser Systematik widersprechen. Bei einer Frau mit kongenital fehlenden Unterarmen und Beinen aktivierten Bewegungen der vorhandenen Oberarme weite Teile des klassischen Handareals (Brugger et al., 2000). Die Probandin berichtete von lebhaften Phantomempfindungen (nicht-schmerzen!) der fehlenden Extremitäten, die auch mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) über dem sensomotorischen Kortex hervorgerufen werden konnten. In einem anderen Fall wurden massive Verschiebungen des Fuß- und des Gesichtsareals bei einem Probanden mit kongenital fehlenden Armen berichtet (Kamping et al., 2003). Dieser Proband hatte keine Phantomschmerzen. Über möglicherweise andersartige Phantomempfindungen werden leider keine Angaben gemacht. Ein Zusammenhang zwischen Phantomempfindungen und der Aktivierung des deafferentierten Areals konnte dagegen von Borsook et al. (1998) in einem armamputierten Probanden nachgewiesen werden.

An dieser Stelle genügt es festzuhalten, dass großräumige Verschiebungen der somatosensorischen Repräsentationen bei kongenitalen Aplasien seltener beobachtet werden als nach traumatischer Amputation. Mittels bildgebender Verfahren ist es aber auch möglich, nicht nur massive, sondern auch geringfügige Veränderungen der somatosensorischen kortikalen Repräsentationen im Menschen nachzuweisen. So konnten Weiss et al. (2000) 10 Tage nach Fingeramputation eine Verkleinerung des Handareals im Vergleich zur gesunden Seite nachweisen. Druschky et al. (2000) berichten von einer Verkleinerung des Handareals bei unilateraler peripherer Mononeuropathie gegenüber der gesunden Seite und gegenüber einer Kontrollgruppe. Die Veränderungen lagen jeweils im Bereich weniger Millimeter.

Auch ohne periphere Amputation kann es zu kortikalen Reorganisationsprozessen kommen. Wird ein Finger nicht amputiert, sondern mit dem benachbarten Finger zu einer künstlichen Syndaktylie zusammengefügt, verschwindet die funktionelle Grenze zwischen diesen Fingern (Clark et al., 1988; Allard et al., 1991). Es bilden sich rezeptive Felder, die beide Finger umschließen. Die Größe des Handareals blieb von dieser Manipulation unberührt. Bei angeborener Syndaktylie wurde dagegen ein verkleinertes Handareal beobachtet (Mogilner et al., 1993). Nach operativer Trennung der Finger vergrößerte sich das Handareal.

Die zuletzt referierten Befunde legen nahe, dass auch die zeitliche Kopplung afferenter Reize einen maßgeblichen Einfluss auf die somatosensorischen kortikalen Repräsentationen haben. Clark et al. (1988) gehen davon aus, dass die enge zeitliche Kopplung afferenter Reize zu überlappenden rezeptiven Feldern führen, wie sie z.B. innerhalb der Repräsentationen einzelner Finger beobachtet werden (Merzenich & Jenkins, 1993). Zwischen Fingern, die überwiegend unabhängig voneinander bewegt werden, etwa bei der Objektexploration, ist die zeitliche Kopplung gering. Dies erklärt die funktionellen Grenzen zwischen den einzelnen Fingerrepräsentationen ohne überlappende rezeptive Felder. Bei Syndaktylie ist die Stimulation der verbundenen Finger dagegen zeitlich eng gekoppelt.

Die zeitliche Kopplung des taktilen Inputs kann experimentell auch ohne operative Eingriffe manipuliert werden. Der Einfluss von spontanem oder experimentell manipuliertem Verhalten auf die kortikalen Repräsentationen in SI wird im Folgenden diskutiert.

### 1.2.2 Gebrauchsabhängige Plastizität

Werden die drei Mittelfinger eines Affen synchron stimuliert, können nach 4-6 Wochen rezeptive Felder in Areal 3b nachgewiesen werden, die sich über alle drei stimulierten Finger erstrecken (Wang et al., 1995). Derartige rezeptive Felder werden unter normalen Konditionen in diesem Areal nicht beobachtet (Iwamura et al., 1980, 1993). Mögliche Konsequenzen des Verlustes der funktionellen Grenze zwischen den einzelnen Fingerrepräsentationen legt eine Studie von Craig (1993) nahe: Nach anhaltender vibratorischer Stimulation des Unterarms berichteten Probanden von Schwierigkeiten bei der Lokalisation von Berührungen am Arm. Dieser Effekt hielt nach Beendigung der Intervention über einen Zeitraum von 15 Wochen an. Es ist anzunehmen, dass die kontinuierliche vibratorische Stimulation des Unterarms durch den stark gekoppelten Input zu einer Vergrößerung der rezeptiven Felder geführt hat. Ein Zusammenhang zwischen stark überlappenden rezeptiven Feldern und Fehllokalisationen wurde von Singh (1990) vorgeschlagen. Schweizer et al. (2000) untersuchten dieses Phänomen, indem sie Daumen und kleinen Finger einer Hand über einen Zeitraum von 4 Wochen simultan stimulierten. Nach der Intervention konnten sie verstärkt Fehllokalisationen zwischen Daumen und kleinem Finger provozieren. Die Distanz zwischen den Repräsentationen dieser Finger war darüber hinaus nach der Intervention kleiner als vor der Intervention (Braun et al., 2000; Schweizer et al., 2001). Bei Blinden, die gelernt haben, mit drei Fingern einer Hand Braille zu lesen, werden die benutzten Finger während des Lesens simultan stimuliert. Sterr et al., (1998) berichten bei diesen Probanden von Lokalisationsfehlern, nicht jedoch bei Blinden, die Braille nur mit einem Finger lesen. Gleichzeitig wurden nur in der ersten Gruppe verstärkt Abweichungen von der somatotopen Anordnung der Fingerrepräsentationen berichtet.

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass simultane Stimulation nicht nur zu einer Verschmelzung rezeptiver Felder führt, sondern diese auch Fehllokalisationen bedingt. Eine gute Lokalisationsfähigkeit setzt offensichtlich räumlich getrennte Repräsentationen voraus. Es gibt allerdings eine Reihe von Studien, die dieser Annahme zu widersprechen scheinen. Mehrfach wurde gezeigt, dass eine anhaltende Stimulation der Fingerkuppe, die mehrere rezeptive Felder kortikaler Neurone umspannte, zu eine Verbesserung der Diskriminationsleistung (Zwei-Punkt-Diskrimination) an der stimulierten Fingerkuppe führt (Godde et al., 2000, 2003; Pleger et al., 2001; Hodzic et al., 2004). Zurecht weisen Pleger et al., (2001) allerdings darauf hin, dass es sich bei der Reizlokalisation und bei der Zwei-Punkt-Diskrimination um unterschiedliche Leistungen handelt. Pleger et al.

(2001) schlagen vor, dass letztere von überlappenden rezeptiven Feldern nicht negativ beeinflusst wird, weil nicht einzelne Neurone, sondern Neuronenpopulationen bei der Lösung der Aufgabe beteiligt sind. Je höher der Überlappingsgrad der rezeptiven Felder ist, desto mehr Neurone mit überlappenden, aber nicht identischen Feldern sind an der Reizverarbeitung beteiligt. In keiner der eben genannten Arbeiten finden sich vergleichende Angaben zur Lokalisationsleistung an der Fingerkuppe. Hodzic et al. (2004) berichten neben der Verbesserung der räumlichen Diskriminationsleistung von einer Verschlechterung bei der Unterscheidung von Frequenzen.

Parallel zur Leistungsverbesserung wurde nach anhaltender Stimulation der Fingerkuppe eine Verschiebung der Repräsentation des stimulierten Fingers beobachtet. Diese wurde als asymmetrische Vergrößerung im Sinne kortikaler Reorganisation interpretiert (Pleger et al., 2001, Godde et al., 2003). Eine Vergrößerung kortikaler Repräsentationen als Folge intensiver Stimulation wurde in Areal 3b des Affen z.B. von Jenkins et al. (1990), Recanzone et al. (1992) und Xerri et al. (1999) beschrieben. Beim Menschen dienten insbesondere Musiker als Modell für gebrauchtsabhängige Plastizität des somatosensorischen Kortex. Musiker stimulieren ihre Hände aufgrund der täglichen Übung deutlich stärker als Nichtmusiker. Elbert et al. (1995) konnten - verglichen mit Kontrollprobanden - signifikant größere Repräsentationen für den kleinen Finger der linken (greifenden) Hand von Musikern zeigen, die ein Saiteninstrument erlernt hatten. Auch die gesamte Handrepräsentation war gegenüber der rechten Hand vergrößert, allerdings nicht signifikant. Es wurde ein negativ korrelativer Zusammenhang deutlich zwischen dem Alter, in dem die Musiker angefangen hatten ihr Instrument zu erlernen, und der Vergrößerung der Fingerrepräsentation. Analog führt eine dauerhafte Reduktion des Arm- und Handgebrauchs zu einer Verkleinerung der motorischen Repräsentation (Liepert et al., 1995). Aufgrund der starken Interaktion zwischen motorischen Handlungen und somatosensorischen Reizen, insbesondere beim feinmotorischen Handgebrauch (Lederman & Klatzky, 1987; Pascual-Leone & Torres, 1993), ist eine Entsprechung im somatosensorischen Kortex sehr wahrscheinlich.

Die bisher beschriebenen, verhaltensabhängigen Veränderungen somatosensorischer kortikaler Repräsentationen lassen sich durch zwei Prinzipien beschreiben: 1. Simultan stimulierte Körperteile bilden kortikal stärker überlappende rezeptive Felder aus. 2. Verstärkter Gebrauch führt zu vergrößerten kortikalen Repräsentationen. Beide Prinzipien können unabhängig voneinander wirksam werden. So repräsentiert nach verstärkter peripherer Koaktivierung ein größeres kortikales Areal mit stärker überlappenden rezeptiven Feldern das stimulierte Körperteil (Recanzone et al., 1992; Pleger et al., 2001). Jenkins et al. (1990) beschreiben dagegen verkleinerte rezeptive Felder in einem insgesamt vergrößerten Repräsentationsareal der intensiv, aber nicht simultan stimulierten Fingerkuppen.

Überraschend sind vor diesem Hintergrund Ergebnisse von Elbert et al. (1998). Bei Musikern mit fokaler Dystonie fanden sie entgegen dem zweiten Prinzip für die betroffene Hand eine Verkleinerung (statt einer Vergrößerung) der kortikalen

Repräsentation. Elbert et al. (1998) vermuten einen Zusammenhang zwischen der Verkleinerung des Handareals und dem massiven, stark synchronisierten sensorischen Input (insbesondere bei schnellen Tempi) der übenden Hand. Die Ergebnisse von Recanzone et al. (1992), Pleger et al. (2001) u.a. zeigen indes, dass dies keine hinreichende Erklärung für eine Verkleinerung darstellt. Bara-Jimenez et al. (2000) beobachteten eine Verschlechterung der Diskriminationsleistung bei Dystoniepatienten. Auch diese kann nicht hinreichend durch synchrone Koaktivierung bei sehr schneller Ausführung erklärt werden (vgl. Godde et al., 2000, 2003; Pleger et al., 2001; Hodzic et al., 2004). Verstärkte Abweichungen von der somatotopischen Anordnung der Fingerrepräsentationen, etwa analog zu den Befunden von Sterr et al. (1998) bei Blinden, wurden bei Dystoniepatienten nicht beobachtet (Elbert et al., 1998). Die genauen Bedingungen für die Entstehung einer fokalen Dystonie sind nach wie vor unbekannt. Auch ist unklar, unter welchen Umständen massives Training zu einer Vergrößerung (gesunde Musiker) oder zu einer - offensichtlich maladaptiven - Verkleinerung (Musiker mit Dystonie) des Handareals führt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine verhaltensrelevante Verbesserung der Lokalisations- und Diskriminationsleistung mit einer beobachtbaren Vergrößerung der kortikalen Repräsentation einhergehen kann, aber nicht muß. So war die Größe des Handareals bei Blinden, die mit drei Fingern synchron Braille lesen, nicht vergrößert, wohl aber die Diskriminationsleistung verbessert (Sterr et al., 1998). Eine Repräsentationsverkleinerung wurde im Zusammenhang mit verbesserten Diskriminations- und/oder Lokalisationsleistungen bisher noch nicht beschrieben. Ebenso ist im Zusammenhang verschlechterter Diskriminations- und Lokalisationsleistungen bisher keine Vergrößerung der kortikalen Repräsentationen beschrieben worden.

### 1.2.3 Mechanismen kortikaler Plastizität

Als zugrundeliegende Mechanismen kortikaler Plastizität wird neben der Demaskierung bestehender Kollaterale und der Modulation synaptischer Effizienz (*long term potentiation*, LTP) die Entstehung neuer axonaler Verbindungen diskutiert (Donoghue & Sanes, 1996; Knecht & Ringelstein, 1999; Flor, 2003). Die ersten beiden stellen unmittelbare bis kurzfristige Prozesse dar. Das Aussprossen neuer Axone wird dagegen als langfristiger Reorganisationsmechanismus nur im Zusammenhang mit massiver Deafferentierung diskutiert.

Die Verzweigungen der thalamo-kortikalen intrakortikalen Verbindungen sind deutlich weitreichender, als es aufgrund der Größe der rezeptiven Felder zu erwarten wäre. Ein Großteil der Verbindungen ist jedoch durch inhibitorische Interneurone maskiert (Jacobs & Donoghue, 1991). Fallen die inhibitorischen Verbindungen z.B. durch periphere Deafferentierung aus, können die latenten Verbindungen demaskiert und funktionell relevant werden. Die Verzweigung thalamo-kortikaler Kollaterale erstreckt sich im Affen (*macaca fascicularis*) über 1-2 mm (Pons et

al., 1991) und sind innerhalb der Repräsentation eines Körperteils stärker ausgeprägt als zwischen unterschiedlichen Repräsentationen (Fang et al., 2002). Die Verschiebung kortikaler Repräsentationen z.B. nach Amputation eines Fingers kann somit ausschließlich durch Demaskierung erklärt werden. Demaskierung ist ein sehr schneller Mechanismus, der unmittelbar nach einer Läsion wirksam werden kann (Wall, 1977). Bei transienter Deafferentierung sind die beobachteten Prozesse sofort reversibel (Brasil-Neto et al., 1993). Kaas und Collins (2003) sprechen deswegen auch von Pseudoplastizität.

Auch gebrauchtsabhängige Plastizität beruht wahrscheinlich auf der weiten Verzweigung kortikaler Kolaterale. Die Effizienz existierender, aber maskierter Synapsen kann durch wiederholte Aktivierung gesteigert werden. Es ist denkbar, dass durch massiven Gebrauch maskierte Synapsen demaskiert werden und ihrerseits andere existierende Verbindungen maskieren. Dieser Mechanismus wird als Substrat für viele Lernprozesse diskutiert (Donoghue & Sanes, 1996). Nach Amputation können die demaskierten Verbindungen durch LTP verstärkt werden.

Ein weiterer Lernmechanismus besagt, dass synchron aktivierte Synapsen effizienter werden (assoziative LTP). Die zeitliche Kopplung taktiler Reize wird sowohl durch die Anatomie als auch das Verhalten bestimmt. Der Ausbildung großer rezeptiver Felder durch Syndaktylie oder simultane Stimulation liegt wahrscheinlich in gleichem Maße assoziative LTP zugrunde (Cruikshank & Weinberger, 1996). Vergleichbare Reorganisationsprozesse werden auch subkortikal beobachtet (z.B. Nicoletis et al., 1993; Florence & Kaas, 1995; Faggin et al., 1997). Diese können aber zumindest teilweise kortiko-thalamischen Reafferenz-Verbindungen zugeschrieben werden (Krupa et al., 1999). Die Fähigkeit des Kortex zur Reorganisation beruht u.a. auf der großen Divergenz und Konvergenz der thalamo-kortikalen Verbindungen. Divergenz und Konvergenz sind auf anderen Verarbeitungsebenen schwächer ausgeprägt (Kaas et al., 1999). Daher sind insbesondere im Kortex die Voraussetzungen für unmittelbare und kurzfristige Reorganisationsprozesse gegeben.

Alle funktionellen Veränderungen, die über größere Distanzen (im Affen > 2 mm) stattfinden, sind mit Demaskierung bereits existierender thalamo-kortikaler Verbindungen und LTP nicht ohne Weiteres zu erklären. Die Verschiebung von Repräsentationen über weite Distanzen (*large scale plasticity*) wird in der Regel Jahre nach massiver Deafferentierung wie z.B. der Amputation einer ganzen Hand beobachtet (Pons et al., 1991; Florence et al., 1998). Als Substrat dieser *large scale plasticity* konnten Florence et al. (1998) neue kortiko-kortikale Verbindungen nachweisen. Jones & Pons (1998) berichten dagegen von neuen thalamo-kortikalen Verbindungen nach Schädigung der Spinalganglien. Offensichtlich ist *large scale plasticity* auf mehreren Ebenen möglich (vgl. Kaas et al., 1999). Merzenich (1998) entwickelte ein Modell, nach dem es von der Art der Schädigung abhängt, auf welcher Verarbeitungsstufe Reorganisationsprozesse zu beobachten sind. Bleiben die Spinalganglien intakt, ist Reorganisation in erster Linie auf kortikaler Ebene zu erwarten.

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass kortikale Reorganisation auf Systemebene auch beim Menschen noninvasiv darzustellen ist. Insbesondere die Verhaltenskorrelate zerebraler Plastizität sind beim Menschen leichter nachzuweisen als im Versuchstier. In dieser Arbeit werden Reorganisationsprozesse durch angeborene Schädigung der oberen Extremitäten untersucht. Die Betroffenen setzen vielfach ihre Füße kompensatorisch ein. Neben läsionsbedingten Reorganisationsprozessen werden deswegen auch gebrauchsunabhängige Veränderungen erwartet. Ursache der Extremitätenschädigung war bei allen Probanden eine Thalidomid-Embryopathie in Zuge der Contergankatastrophe der späten 1950er und frühen 1960er Jahre.

## 1.3 Thalidomid-Embryopathie

### 1.3.1 Die Thalidomid-Katastrophe

1956 brachte die Firma Grünenthal/Stolberg erstmalig ein neuartiges Medikament mit dem Wirkstoff Thalidomid (Alpha-Phthalimidoglutarimid) auf den Markt. Ab November 1957 wurde Thalidomid als angeblich völlig unbedenkliches, hoch verträgliches Schlafmittel unter dem Namen Contergan in Deutschland vermarktet. Da es angeblich nebenwirkungsfrei war, wurde es von Ärzten vielfach auch Schwangeren verschrieben und war zudem im Handel frei erhältlich. Das Medikament war allerdings im Vorfeld unzureichend getestet worden und führte in den Jahren 1957 bis 1962 zum vermehrten Auftreten von angeborenen peripheren Malformationen (McBride, 1961; Lenz, 1962). Die Einnahme einer einzigen Tablette in der kritischen Phase der Organogenese konnte zur Schädigung des Embryos führen (Rennert, 1975). So lag das Risiko einer Schädigung bei 100%, wenn Contergan zwischen dem 40. und 45. Tag nach der letzten Periode eingenommen wurde (Lenz, 1980). Erst nach massivem Druck der Öffentlichkeit wurde das Medikament im November 1961 in Deutschland vom Markt genommen. Die Betroffenen in Deutschland gehören deswegen fast ausschließlich den Geburtsjahrgängen 1958-1962 an.

Die Inzidenz für Thalidomid-Embryopathie in diesem Zeitraum wird von Lenz (1988) weltweit auf ca. 5850 Fälle geschätzt; davon wurden alleine in Deutschland ca. 3050 geboren. Die perinatale Sterblichkeit wird zwischen 40 (Lenz, 1988) und 45% (Smithells, 1973) angegeben. Es ist allerdings von einer großen Zahl an Fehl- oder Totgeburten als Folge von Thalidomid auszugehen, die in keiner Statistik auftauchen (Lenz, 1988). Viele Fälle von diskreten Mißbildungen wurden nicht sofort mit Thalidomid assoziiert. Die Anerkennung im Zuge von Entschädigungszahlungen erfolgte dementsprechend erst sehr spät. Derzeit sind ca. 2850 Betroffene in Deutschland Empfänger von Rekompensationszahlungen, d.h. anerkannt durch Contergan geschädigt.

Tabelle 1.1: Kritische Periode (in Tagen nach Empfängnis) für die Schädigung verschiedener Körperteile durch Thalidomid nach Goldmann (1980).

kritische Periode	geschädigte Organe bzw. resultierende Schädigung
20-24	Augen und Ohren
20-24	doppelter Daumen
34-35	dreigliedriger Daumen
24-33	Arme
28-33	Beine
26-31	Darm und Gallenblase
22-33	Herz und Blutgefäße
27-29	Urogenitaltrakt

### 1.3.2 Das Störungsbild

Charakteristisch für die Thalidomid-Embryopathie ist die Schädigung der oberen Extremitäten. Die Schädigung der oberen Extremitäten ist aber nur eine von vielen möglichen Folgen einer Thalidomid-Embryopathie, zu denen auch die Schädigung der unteren Extremitäten, der Augen und Ohren, innerer Organe, wie des Urogenitaltraktes, und gesonderter Hirnnerven zählen. Die Art der Schädigung hängt strikt davon ab, wann im Verlauf der Schwangerschaft das Medikament eingenommen wurde. Die sensible Phase für eine Schädigung wird zwischen dem 21. und 42. Tag nach der Konzeption angenommen. In Tabelle 1.1 werden beispielhaft die kritische Phasen für Schädigungen verschiedener Körperteile und die Entstehung spezifischer Störungsbilder genannt.

Eine Schädigung der oberen Extremitäten ist nach außen sichtbar. Schäden innerer Organe, z.B. der Harnorgane (Schönenberg, 1971; Hauke & Weiker, 1965) und der Wirbelsäule (Ruffing, 1977) sind dagegen weniger offensichtlich und wurden erst viel später mit der Einnahme von Thalidomid zweifelsfrei in Zusammenhang gebracht. Tabelle 1.2 gibt Häufigkeiten für die Schädigung verschiedener Organe, isoliert und in Kombination, an ([www.contergan.de/wissensw](http://www.contergan.de/wissensw)).

Tabelle 1.2: Häufigkeiten für die Schädigung verschiedener Organe isoliert und in Kombination.

Schädigung	Häufigkeit
Arme	53%
Arme und Beine	25%
Ohren	11%
Arme und Ohren	5%
nur innere Organe	2%

Aus der Tabelle geht auch hervor, dass eine Schädigung der Arme im Vergleich zu einer Schädigung anderer Körperteile häufig auftrat. Dies hängt wohl mit der verhältnismäßig langen sensiblen Phase für eine Schädigung der oberen Extremitäten zusammen (Tabelle 1.1).

Art und Grad der Schädigung der Arme und Hände sind für die folgende Arbeit von großer Relevanz. Die als „Dysmelie-Syndrom“ (Wiedemann, 1962) bezeichnete Schädigung soll daher näher beschrieben werden. Typisch sind verkürzte Arme, nach innen gestellte Handgelenke und fehlende Finger. Die Ausprägung des Dysmelie-Syndroms kann aber von diskreten peripheren Hypoplasien, z.B. dreigliedrigen Daumen (Rath, 1966), bis zur kompletten bilateralen Amelie reichen. Werden die Schädigungen der Arme nach Schweregrad angeordnet, bilden sie eine „teratologische Sequenz“ (Henkel & Willert, 1969), die nicht nur für die Thalidomid-Embryopathie charakteristisch ist. Für die Schädigung der Arme ist dabei Folgendes typisch (Henkel & Willert, 1969; Smithells, 1973):

- Die Finger fehlen von radial nach lateral. D.h. wenn ein Finger fehlt, ist dies immer der Daumen. Ist nur ein Finger angelegt, entspricht dieser immer dem kleinen Finger.
- Die Anzahl fehlender Finger ist umgekehrt proportional zur Länge der Arme.
- Die Röhrenknochen der Arme sind ebenfalls in fester Reihenfolge entweder verkürzt oder fehlen ganz.
- Der Radiusstrahl ist vielfach stärker verkürzt als der ulnare Teil. In diesem Fall sind die Handgelenke typischerweise nach innen gestellt.
- Finger und Röhrenknochen können auch zusammengewachsen sein (Synostosis).

Die Abhängigkeit der Entwicklungsstörung vom Zeitpunkt der Einnahme von Thalidomid erklärt, warum die Schädigung in der Regel bilateral und (mit geringen Abweichungen) symmetrisch ausgeprägt ist (Henkel & Willert, 1969; Smithells, 1973). Dabei sind die genauen biochemischen Wirkungsmechanismen, durch die Thalidomid beim Embryo Schädigungen hervorruft, bis heute nicht geklärt. Die Entdeckung der neurotoxischen Wirkung von Thalidomid führte zu einer Theorie, welche die Ursache in einer Unterbrechung des Nervenwachstums sieht (McCredie, 1975). Dadurch erreichten die Nerven ihre neuromuskulären Endplatten nicht. Die Entwicklung des betroffenen Organs komme dadurch zum Stillstand, bzw. es komme zur Resorption (Gordon, 1978; für Gegendarstellung s. allerdings Gardner & Rahilly, 1976). Das Gehirn wird durch Thalidomid nicht geschädigt (Gordon, 1966, 1978). Die oben zitierte Theorie kann dies mit dem

Fehlen neuromuskulärer Endplatten im Gehirn erklären. Die motorischen Gesichtsnerven N. abducens und N. facialis können dagegen sehr wohl durch Thalidomid geschädigt werden (z.B. Welge-Lussen, 1971; Phelps & Roland, 1977). Es ist für die im Folgenden vorgestellten Untersuchungen wichtig, hervorzuheben, dass die Gesichtsnerven bei den Betroffenen normale Leitungszeiten und Exzitabilität aufweisen (Nessel & Suwelack, 1967) und die Schädigung daher auf Hirnstammniveau liegen muß. Thalidomidgeschädigte zeigen eine normale Intelligenzverteilung (Pringle & Fiddes, 1970; McFie & Robertson, 1973), wenn man von sekundären Beeinträchtigungen aufgrund von schädigungsbedingter Taubheit und/oder Sehstörungen absieht.

### 1.3.3 Vorannahmen

Die in Kapitel 2 vorgestellten Untersuchungen und die Interpretation der Ergebnisse beruhen auf einer Vielzahl von Vorannahmen, von denen zwei an dieser Stelle explizit genannt werden sollen:

- Thalidomid-Embryopathie führt nicht zur Schädigung des Gehirns (Gordon, 1966,1978).
- Thalidomid-Embryopathie führt nicht zu einer Verlängerung der peripheren Leitungszeiten (Nessel & Suwelack, 1967).

## 1.4 Thalidomid-Embryopathie als Modell für Plastizität des somatosensorischen Kortex

Probanden mit Thalidomid-Embryopathie werden in dieser Arbeit als Modell für gebrauchtsabhängige und läsionsbedingte Plastizität untersucht. Es gibt bislang drei Fallstudien, die Plastizitätsprozesse bei Thalidomidgeschädigten untersuchen. Brugger et al. (2000) stellen eine Frau mit Schädigung aller vier Extremitäten und lebhaften Phantomempfindungen vor. Bewegungen der Phantomhand lösten in dieser Probandin einen Aktivierungsanstieg in prämotorischen und parietalen Arealen aus, nicht jedoch im sensomotorischen Kortex. Konrad et al. (unveröff. Abstract des 74. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2001, in Aachen) berichten von einem Geschädigten mit kompletter Aplasie beider Arme, der bei Großzehenflexion ausgedehnte Aktivierung im bilateralen primär motorischen Kortex zeigt, die neben dem Fußareal auch das klassische Handareal umfassen. Kamping et al. (2003) berichten ebenfalls von einem Probanden mit Aplasie beider Arme<sup>1</sup>, dessen somatosensorische Fuß- und Gesichtsrepräsentationen signifikant in Richtung des klassischen Handareals verschoben waren. Aus dem

---

<sup>1</sup>Da beide Berichte aus derselben Arbeitsgruppe stammen, könnte es sich um denselben Probanden handeln, der von Konrad et al., (2001) vorgestellt wurde.

Bericht von Kamping et al. geht hervor, dass der Proband keine Phantomschmerzen erlebte. Über andersgeartete Phantomerlebnisse werden leider keine Angaben gemacht.

Flor et al. (1995, 1998) und Montoya et al. (1998) berichten einen engen Zusammenhang zwischen kortikaler Reorganisation und Phantomschmerzen. Die beiden Fallstudien von Konrad et al. (2001) und Kamping et al. (2003) zeigen, dass es im Einzelfall massive kortikale Reorganisation auch ohne Phantomschmerzen geben kann. Dies kann nicht allein durch einen Unterschied zwischen angeborenen und erworbenen Schädigungen erklärt werden: Flor et al. (1998) und Montoya et al. (1998) untersuchten auch jeweils fünf Probanden mit angeborenen Gliedmaßenschäden ohne Phantomschmerzen. Bei diesen Probanden konnten sie keine massiven Reorganisationsprozesse nachgeweisen. Dennoch waren auch bei diesen Probanden die Zeh- und Lippenrepräsentationen im Mittel um 7 mm verschoben (Flor et al., 1998). Diesen Verschiebungen können ebenfalls Reorganisationsprozesse zugrundeliegen, die sich jedoch gegenüber einer Verschiebung von 22 mm bei Probanden mit Phantomschmerzen gering ausnehmen.

Weder Montoya et al. (1998) noch Flor et al. (1998) machen Angaben, inwieweit die Probanden mit kongenitaler Schädigung ihre Füße kompensatorisch einsetzen. Konrad et al., (2001) und Kamping et al. (2003) berichten dagegen explizit vom exzessiven feinmotorischen Gebrauch der Füße ihrer Probanden. Es ist nicht auszuschließen, dass die massive Reorganisation in diesem Probanden auf den kompensatorischen Fußgebrauch und nicht auf das bloße Fehlen der Arme zurückzuführen ist. Leider sind auch die Angaben zur Art der Schädigung bei Flor et al. (1998) sehr lückenhaft. Ursache der Schädigung und genaue Ausprägung (z.B. ob uni- oder bilateral) werden nicht genannt. Nur drei Probanden haben eine Schädigung der Arme. Für die übrigen zwei wird eine Schädigung der Hände vermutet. Möglicherweise waren diese Probanden auf einen kompensatorischen Fußgebrauch nicht angewiesen. Die kongenital geschädigten Probanden von Montoya et al. (1998) hatten dagegen ausschließlich unilaterale Schädigungen mit Amputationen überwiegend unterhalb des Ellenbogens, während die traumatisch amputierten Probanden Schädigungen überwiegend oberhalb des Ellenbogens hatten.

Ziel dieser Arbeit ist es, Reorganisationsprozesse bei angeborenen Gliedmaßenschädigungen in einer größeren Gruppe zu untersuchen. Die Schwierigkeiten bei der vergleichenden Interpretation der Arbeiten von Flor et al. (1998), Montoya et al. (1998), Konrad et al. (2001) und Kamping et al. (2003) haben gezeigt, wie wichtig eine detaillierte Dokumentation von möglichen Phantomerlebnissen und kompensatorischem Fußgebrauch ist. Kompensatorischer Fußgebrauch wird bei Thalidomidgeschädigten aufgrund der bilateralen Schädigung häufig beobachtet (Sievert, 1965). Traumatische Amputationen sind dagegen in der Regel unilateral, so dass die kontralaterale Hand kompensatorisch eingesetzt wird. Für diese Fälle wurde eine signifikante Vergrößerung der Repräsentation der intakten Hand nachgewiesen (Elbert et al., 1997).

### 1.4.1 Gebrauchshabhängige Plastizität bei Thalidomidgeschädigten

Kompensatorischer Fußgebrauch führt möglicherweise nicht nur zu einer Vergrößerung der Fußrepräsentation, sondern verändert wahrscheinlich auch die Repräsentation der einzelnen Zehen. Die Füße unterscheiden sich im Menschen dahingehend von den Händen, dass sie in der Regel nicht für feinmotorische Tätigkeiten eingesetzt werden. Insbesondere während der Fortbewegung werden die Zehen, bedingt auch durch ihre anatomische Anordnung, massiv synchron stimuliert. Wie oben im Zusammenhang mit Syndaktylie (Clark et al., 1988; Allard et al., 1991) und entsprechenden Verhaltensexperimenten (Wang et al., 1995) referiert wurde, führt synchrone Stimulation auf kortikaler Ebene zu überlappenden rezeptiven Feldern. Tatsächlich beobachtete Singh (1990) an den mittleren Zehen vermehrt Fehllokalisationen. Im Umkehrschluß werden bei asynchroner Stimulation der Zehen, z.B. durch feinmotorische Tätigkeiten, sowohl getrennte rezeptive Felder als auch weniger Fehllokalisationen erwartet (vgl. Singh, 1990). Mogilner et al. (1993) konnte zeigen, dass die operative Trennung von kongenital verbundenen Fingern zu einer Vergrößerung der Handrepräsentation führt. Für die Trennung der im gesunden Menschen nur funktionell verbundenen Zehen wird daher bei funktioneller Trennung durch feinmotorische Tätigkeiten eine Vergrößerung des Fußareals erwartet. Auch durch die stärkere Stimulation der Füße bei kompensatorischem Fußgebrauch sollte es zu einer Vergrößerung des Fußareals kommen.

### 1.4.2 Läsionsbedingte Plastizität bei Thalidomidgeschädigten

Bei vielen traumatisch Amputierten kann das Handareal aufgrund des völligen Fehlens der Hand nicht mehr direkt untersucht werden. Bei Thalidomid-Embryopathie können dagegen je nach Schweregrad residuelle Finger in variabler Anzahl angelegt sein. Damit ist es bei den Betroffenen möglich, auch das Handareal im Hinblick auf Lokalisation und Größe zu untersuchen. Aus Affenexperimenten (z.B. Merzenich et al., 1984) ist bekannt, dass die Größe des Handareals nach experimenteller Amputation eines mittleren Fingers im adulten Tier nicht verkleinert ist (s. Abbildung 1.3, S. 13). Bei kongenitaler Syndaktylie war das Handareal dagegen verkleinert (Mogilner et al., 1993). Für Thalidomidgeschädigte mit Schädigung der oberen Extremitäten wird daher eine Verkleinerung des Handareals erwartet. Es wird erwartet, dass die Verkleinerung des Handareals proportional zur Anzahl der residuell angelegten Finger ist.

Die Hypothesen zur gebrauchshabhängigen und läsionsbedingten Plastizität bei Thalidomidgeschädigten wurden in dieser Arbeit in insgesamt fünf Experimenten untersucht. Ein Verhaltensexperiment und zwei Neuroimagingexperimente untersuchen gebrauchshabhängige Reorganisationsprozesse. Zwei weitere Neuroimagingexperimente untersuchen die Frage nach läsionsbedingter Plastizität.

# Kapitel 2

## Experimente 1-5

### 2.1 Probanden

Die Probanden wurden mit Hilfe des Bundesverbands Contergangeschädigter e.V. und des Hilfswerks für behinderte Kinder e.V. rekrutiert. Über das Hilfswerk wurden innerhalb von Nordrhein-Westfalen ca. 800 Briefe an Personen verschickt, die aufgrund einer anerkannten Conterganschädigung eine Entschädigungsrente erhalten. Die Briefe enthielten Informationen zu den geplanten Untersuchungen und einen Aufruf zur Teilnahme mit Kontaktadresse. Aufgrund dieses Schreibens nahmen 65 Betroffene zu uns Kontakt auf. In einem ersten Gespräch wurden Art und Grad der Schädigung festgestellt und dokumentiert. Soweit ein Feststellungsbescheid des Rententrägers vorlag, diente dieser als Grundlage. Die Feststellungsbescheide stammen aus den 1970er Jahren und dokumentieren zur Festlegung der Rentenhöhe alle damals anerkannten Schädigungen durch Contergan. Die Dokumentation im Feststellungsbescheid ist allerdings sehr grob. Durch zusätzliche Befragung und Untersuchung der Probanden wurden die Angaben aus den Feststellungsbescheiden präzisiert und ggf. um nachträglich anerkannte Schäden ergänzt. Darüber hinaus wurden funktionelle Beeinträchtigungen und der soziale und berufliche Hintergrund der Probanden erhoben. Mögliche Ausschlusskriterien für eine Untersuchung mit MEG und MRT (s. Kapitel 2.3) wurden erörtert. Zwei Probanden konnten wegen Metallimplantaten an den weiteren Untersuchungen nicht teilnehmen.

An den folgenden Experimenten nahmen zum einen acht Versuchspersonen teil, bei denen keine oder nur eine sehr diskrete Schädigung der Extremitäten vorlag. Diese Probanden dienten als Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe wurde durch drei altersentsprechende, nicht geschädigte Probanden ergänzt. Zum anderen wurden alle Betroffenen untersucht, die angaben, ihre Füße aufgrund ihres Dysmelie-Syndroms im Alltag kompensatorisch zu nutzen ( $N = 13$ ).

Mit einem Fragebogen (Anhang A) wurden von allen Probanden Details zum Gebrauch der Füße erfragt. Der Gebrauch der Füße für feinmotorische Tätig-

keiten diene in der Kontrollgruppe als Ausschlusskriterium. Der Fußgebrauch wurde formal nicht weiter getestet, da bisher keine entsprechenden Testverfahren verfügbar sind. Alle Probanden mit kompensatorischem Fußgebrauch wurden außerdem über den Gebrauch ihrer Hände befragt.

Die Gruppe derjenigen, die ihre Füße kompensatorisch einsetzen, erwies sich als sehr heterogen, so dass zwei Untergruppen gebildet wurden: die Gruppe der „Fußbenutzer“ (F1, N = 10) mit mäßig geschädigten oberen Extremitäten und die Gruppe der „Füßler“ (F2, N = 3) mit stark geschädigten oberen Extremitäten. Diese beiden Gruppen unterschieden sowohl anatomisch als auch funktionell. So gab die Gruppe der Fußbenutzer im Fragebogen an, ihre Füße hauptsächlich für Greifbewegungen, z.B. für das Aufheben von Gegenständen und zum Ankleiden (Socken), einzusetzen, insbesondere um den Rücken zu entlasten, der aufgrund der verkürzten Arme ohnehin stark beansprucht wird. Die Probanden der F2-Gruppe führen dagegen nahezu alle Tätigkeiten des täglichen Lebens mit den Füßen aus (Anhang A, Tabelle A.2). Während alle F1-Probanden angaben, auf den Gebrauch ihrer Hände nicht verzichten zu können, ist dies nur bei einer F2-Probandin der Fall (Anhang A, Tabelle A.3). Eine ähnliche Gruppeneinteilung wurde bereits von Sievert (1965) bei contergangeschädigten Kindern mit Dymelie-Syndrom der oberen Extremitäten vorgenommen.

Die Probanden wurden auch nach ihrer Händigkeit bzw. Füßigkeit befragt. Auf eine formelle Erhebung, z.B. mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, wurde verzichtet, weil dessen Validität für die Probanden mit geschädigten oberen Extremitäten zumindest fraglich erscheint. Die Probanden mit Extremitätenschädigung wurden außerdem nach möglichen Phantomerlebnissen befragt. Die drei Gruppen werden im Folgenden detailliert beschrieben.

**Kontrollgruppe** Wie aus Tabelle A.1 (Anhang A) hervorgeht, waren auch bei einigen Probanden der Kontrollgruppe die Hände diskret geschädigt. So wurden u.a. dreigliedrige Daumen (K-4, K-8), das Fehlen des Musculus abductor pollicis brevis (K-1, K-4) und eine leichte Verkürzung des Unterarms (K-1) in dieser Gruppe dokumentiert. Es ist allerdings hervorzuheben, dass die Schädigung der Hände und Arme in dieser Gruppe funktionell nicht beeinträchtigend war. Alle im Alltag benötigten Bewegungen konnten von den betroffenen Probanden analog zu dem Bewegungsablauf bei nicht geschädigten Probanden ausgeführt werden. Insbesondere hatte die Schädigung der oberen Extremitäten in dieser Gruppe nicht zu einem kompensatorischen Einsatz der Füße geführt. In dem Fragebogen zur Benutzung der Füße (Anhang A) gab eine Probandin an, die Zehen selten (einmal pro Monat) zum Aufheben von Gegenständen einzusetzen. Darüber hinaus wurden von keinem Probanden der Kontrollgruppe feinmotorische Tätigkeiten mit den Füßen berichtet. Hüft- und Wirbelsäulenschäden waren moderat und standen einer Untersuchung im MEG- bzw. Kernspingerät nicht entgegen. Am häufigsten wurden in dieser Gruppe Ohr- und Augenmuskelschäden dokumentiert (s. An-



Abbildung 2.1: Obere Extremität dreier Probanden der F1-Gruppe mit 2 bis 4 Fingern.

hang A, Tabelle A.1). Alle Aufgaben im Zusammenhang mit den Experimenten 1-5 konnten von den Probanden ohne Probleme durchgeführt werden. Die Gruppe bestand aus sieben Frauen und drei Männern (Durchschnittsalter 39,9 Jahre,  $\pm 1,22$  SD). Alle Probanden gaben an, Rechtshänder zu sein.

**F1-Gruppe** Die Probanden der F1-Gruppe zeigten ein deutlich sichtbares Dymelie-Syndrom der oberen Extremitäten (Anhang A, Tabelle A.1). Alle Probanden hatten mindestens eine Aplasie beider Daumen. Darüber hinaus fehlten den F1-Probanden bis zu zwei weitere Finger (Anhang A, Tabelle A.4). Wie in der Literatur zuvor beschrieben (Henkel & Willert, 1969, s. auch S. 21), war bei Probanden mit einer Dymelie der oberen Extremitäten ein Zusammenhang zwischen der Länge der Arme und der Anzahl der angelegten Finger zu beobachten (Abbildung 2.1).

Die vorhandenen Finger waren in ihrer Beweglichkeit durchweg eingeschränkt. Der Pinzettengriff wurde überwiegend von den beiden lateralen, ulnaren Fingern (D4, D5) übernommen. Die Feinmotorik der Hände war dadurch bei den Probanden dieser Gruppe massiv verändert, aber kaum beeinträchtigt (vgl. auch Sievert, 1965). Die F1-Probanden waren trotz der Schädigung in der Lage, die meisten Tätigkeiten mit den Händen auszuüben. Die Füße wurden von diesen Probanden nur für einzelne Tätigkeiten eingesetzt (Anhang A, Tabelle A.2). Nur für wenige Tätigkeiten gaben die Probanden an, Hilfe zu benötigen (z.B. Kartoffelschälen). Bei einem Probanden war zusätzlich das rechte Bein verkürzt und in der Beweglichkeit eingeschränkt. Darüber hinaus lagen in der F1-Gruppe Schäden der Augen, Ohren, der Hüfte und der Wirbelsäule vor (s. Anhang A, Tabelle A.1), die aber für die Untersuchungen nicht beeinträchtigend waren.

Neun Probanden bevorzugten die rechte Hand, acht den rechten Fuß. Ein Proband gab an, links dominant zu sein. Ein weiterer Proband (F1-2) gab an, zwar Rechtshänder zu sein, aber den linken Fuß zu bevorzugen (vgl. Anhang A, Tabelle A.4). Die Ursache für diese Diskrepanz kann in der Asymmetrie der Schädigung gesehen werden: Das rechte Bein des Probanden F1-2 ist aufgrund der Schädigung ungelenkig (s.o.). Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag zum Zeitpunkt der Untersuchungen bei 39,9 Jahren ( $\pm 0,88$  SD). Die Gruppe bestand aus vier Frauen und sechs Männern. Alle Probanden verneinten die Frage nach Phantomerlebnissen.



Abbildung 2.2: Rechte und linke obere Extremität der Probandin F2-1.

**F2-Gruppe** Die Probanden der F2-Gruppe hatten eine axiale Fehlbildung der Arme, gekennzeichnet durch fehlende Röhrenknochen oder eine komplette Amelie (Anhang A, A.1). Diese Gruppe setzte ihre Füße überwiegend für feinmotorische Aufgaben wie z.B. Tippen, Stricken, Schreiben, Schneiden etc. ein, während die Hände, soweit vorhanden, eine untergeordnete Rolle spielten (vgl. auch Sievert, 1965). Einer Probandin verblieben durch die Schädigung nur zwei Finger auf der rechten und ein Finger auf der linken Körperseite (Abbildung 2.2).

Eine weitere Probandin hatte nur einen Finger (links), kombiniert mit einer Amelie der rechten oberen Extremität, während die Schädigung der dritten Probandin durch eine bilaterale Amelie der oberen Extremitäten gekennzeichnet war. Auch in der F2-Gruppe wurden darüber hinaus Hüft- und Wirbelsäulenschäden dokumentiert (s. Anhang A, Tabelle A.1). Diese Schäden standen einer Untersuchung ebenso wenig entgegen wie die bilaterale Schwerhörigkeit einer Probandin.

Zwei Probandinnen gaben an, Rechtsfüßler zu sein. Probandin F2-1 gab dagegen an, aufgrund ihrer Schädigung zwar Rechtshänderin zu sein, aber den linken Fuß zu bevorzugen (Anhang, Tabelle A.4). Die Gruppe bestand ausschließlich aus Frauen (Durchschnittsalter 39,6 Jahre,  $\pm 0,58$  SD). Keine der Probandinnen gab an, Phantomerlebnisse gehabt zu haben.

**Gruppe F+** Die zerebrale Handrepräsentation kann ohne Anlage der Hand nicht untersucht werden. Dies betrifft in der F2-Gruppe die Probandinnen F2-2 und F2-3. Für die Untersuchung aller Hypothesen in Bezug auf die kortikale Handrepräsentation (d.h. Hypothesen zur läsionsabhängigen Plastizität) wurde die F1-Gruppe durch die Probandin F2-1 ergänzt und wird im Folgenden als Gruppe F+ bezeichnet.

Die im Folgenden vorgestellten Untersuchungen wurden bei den meisten Probanden an einem Tag durchgeführt, um den Anreiseaufwand der Probanden zu minimieren. Daher konnten für die Planung der einzelnen Experimente keine Ergebnisse aus vorangegangenen Untersuchungen berücksichtigt werden. Die meisten Probanden wurden erst mit dem MEG untersucht, dann folgte das Verhaltensexperiment<sup>1</sup>, und zum Schluß wurde die fMRT-Studie durchgeführt. Die Untersuchungen nahmen zusammen in der Regel fünf bis sechs Stunden in Anspruch. Bei einzelnen Probanden wurden die drei Experimente an zwei separaten Terminen durchgeführt.

## 2.2 Experiment 1: Verhaltensstudie

### 2.2.1 Hypothesen

Wie in Abschnitt 1.4.1 ausgeführt, werden bei Probanden, die ihre Füße im Alltag für feinmotorische Tätigkeiten einsetzen, funktionell getrennte Zehenrepräsentationen im somatosensorischen Kortex erwartet. Diese sollten wiederum eine bessere Unterscheidbarkeit der Zehen in einer Lokalisationsaufgabe ermöglichen. So konnte beim Menschen bereits mehrfach ein Zusammenhang zwischen Lokalisationsfehlern und verkleinerten Abständen zwischen den einzelnen Fingerrepräsentationen gezeigt werden (Schweizer et al., 2001; Mogilner et al., 1993). Bei Blinden, die mit drei Fingern einer Hand Braille lesen, kam es zu Fehllokalisationen an den drei Lesefingern (Sterr et al., 1998). Die kortikalen Repräsentationen dieser Finger waren außerdem nicht somatotop angeordnet.

In dem folgenden Verhaltensexperiment wurde untersucht, ob die Lokalisationsleistung in den Gruppen F1 und F2 besser ist als in der Kontrollgruppe. Frühere Arbeiten (Fein, 1987; Singh, 1990) zeigten, dass es insbesondere an den mittleren Zehen bei normalen Probanden zu Fehllokalisationen von überschwelligem Reizen kommt. Schon Singh (1990) äußerte aufgrund dieser Beobachtung die Vermutung, dass der vermehrte Gebrauch der Füße für feinmotorische Aufgaben zu einer besseren Differenzierungsleistung dieser Zehen führen sollte. Wie differenziert der Gebrauch der Füße sein muß und mit welcher Intensität (Frequenz) die Füße für diese Aufgaben genutzt werden müssen, damit eine messbare Lokalisationsverbesserung eintritt, lässt sich aufgrund der Literatur nicht abschätzen. Da sich Fußbenutzer (Gruppe F1) und Füßler (Gruppe F2) im Gebrauch ihrer Füße sowohl von der Kontrollgruppe, aber auch untereinander stark unterscheiden, wurden für das Verhaltensexperiment die folgenden Hypothesen formuliert:

---

<sup>1</sup>Streng genommen handelt es sich bei allen vorgestellten Untersuchungen um Quasiexperimente. Im Folgenden meint *Experiment* daher immer *Quasiexperiment*.

1. Hypothese: In der Kontrollgruppe kommt es insbesondere an den mittleren Zehen zu Fehllokalisationen.
2. Hypothese: Gruppe F1 macht an den Zehen weniger Lokalisationsfehler als die Kontrollgruppe.
3. Hypothese: Gruppe F2 macht an den Zehen weniger Lokalisationsfehler als die Kontrollgruppe.
4. Hypothese: Gruppe F2 macht an den Zehen weniger Lokalisationsfehler als Gruppe F1.

Neben der Lokalisationsaufgabe an den Zehen wurde auch an den Fingern eine entsprechende Untersuchung durchgeführt. Bei überschwelliger Stimulation kommt es an den Fingern zu nahezu keinen Lokalisationsfehlern (Schweizer et al., 2000). Die Lokalisationsaufgabe an den Fingern diente zwei Zielen: Zum einen sollte die nahezu fehlerlose Lokalisation von überschwelligen Reizen an den Fingern mit dem von uns verwendeten Paradigma repliziert werden. Zum anderen liegen bisher keine Befunde zur Lokalisationsfähigkeit an den Fingern von Dysmeliepatienten vor. Die Frage nach der Qualität der kortikalen Fingerrepräsentationen erscheint aber relevant in Bezug auf die Frage nach der läsionsbedingten Plastizität des Handareals, die in den Experimenten 2 und 3 näher untersucht werden sollte. Fehllokalisationen an den Fingern im Verhaltensexperiment können als Hinweis auf überlappende (Schweizer et al., 2001; Braun et al., 2000; Mogilner et al., 1993) und/oder nicht somatotop (Sterr et al., 1998) Repräsentationen der Finger gewertet werden. Insbesondere fehlt bei allen Probanden der Gruppe F+ der Daumen (vgl. Kapitel 2.1, Abschnitt 2.1), so dass Oppositionsbewegungen der übrigen Finger mit dem Daumen nicht möglich sind. Hinzu kommt bei vielen Probanden mit geschädigten oberen Extremitäten eine eingeschränkte Beweglichkeit. Auf der anderen Seite verneint der überwiegende Teil der betroffenen Probanden eine weitergehende Einschränkung bei der Ausführung alltäglicher Tätigkeiten mit den Händen. Die Hände werden somit mit hoher Frequenz und für differenzierte Bewegungsabläufe eingesetzt. Aufgrund dieser Überlegung erwarten wir auch in der Gruppe F+ bei überschwelliger Stimulation keine Lokalisationsfehler an den Fingern:

5. Hypothese: Weder die Kontrollprobanden noch die Probanden mit geschädigten Extremitäten (Gruppe F+) machen Lokalisationsfehler an den Fingern.

## 2.2.2 Methode

### 2.2.2.1 Probanden

An dem Experiment nahmen mit Ausnahme der Versuchsperson K-4 alle Probanden teil, die in Kapitel 2.1 beschrieben wurden. Von Probandin K-4 konnten aus Zeitgründen keine Verhaltensdaten erhoben werden.

### 2.2.2.2 Versuchsdurchführung

Hände und Füße wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge getestet. Für die Testung der Füße saßen die Probanden vor einem Tisch und lagerten ihre Füße mit der Ferse auf einem Karton, so daß sie ihre Füße nicht sehen konnten und die Versuchsleiterin die Unterseite der Zehen gut erreichen konnte. Den Probanden lag ein Schema vor, auf dem die Zehen beider Füße von links nach rechts durchnummeriert waren. Die Probanden waren aufgefordert, jeweils die Nummer des Zehs zu nennen, an dem sie einen Reiz gespürt hatten. Für die Testung der Hände trugen die Probanden einen Sichtschutz. Die Hände ruhten je nach anatomischen Gegebenheiten mit der Innenseite nach oben oder innen auf dem Tisch oder hingen locker herab. Verständigung über den jeweils stimulierten Finger erfolgte in der Regel über die üblichen Fingernamen (z.B. „Mittelfinger rechts“). Bei stärker geschädigten oberen Extremitäten erfolgte eine Absprache über die Bezeichnung der Finger (z.B. „langer Finger links“).

Stimuliert wurde jeweils in der Mitte der palmaren bzw. plantaren Seite des Finger- bzw. Zehenendgliedes (Abbildung 2.3). Die Stimulation erfolgte mit Nylon Monofilamenten (Stoelting Co., Wood Dale, IL, USA). Die Nylonfäden mit unterschiedlichem Durchmesser erlauben es, auch bei unruhiger Hand einen relativ konstanten und durch die jeweilige Stärke definierten Druck auszuüben (Bell-Krotoski & Buford, 1997). Vor der jeweiligen Lokalisationsaufgabe an den Händen oder Füßen wurde für jeden Finger bzw. Zeh die Wahrnehmungsschwelle im aufsteigenden Verfahren bestimmt (Bell-Krotoski et al., 1995). Um eine deutlich überschwellige Stimulation an allen Zehen bzw. Fingern zu gewährleisten, wurde für die Lokalisationsaufgabe ein Stimulus ausgewählt, der um ca. zwei Markierungseinheiten über der maximalen Schwelle lag.

Während der Lokalisationsaufgabe wurden alle Zehen zwölfmal in pseudorandomisierter Reihenfolge für ca. 1 s stimuliert. Die Antwort erfolgte ohne Zeitbegrenzung. Bei Unsicherheit wurden die Probanden ermutigt zu raten. Rechter und linker Fuß wurden nicht getrennt getestet, so dass sich für die Probanden eine forced-choice Aufgabe mit zehn Antwortalternativen stellte. Die Pseudorandomisierung schloß aus, dass identische und benachbarte Zehen unmittelbar nacheinander stimuliert wurden. Die Stimuli waren ferner zu vier Blöcken zusammengefaßt, in denen jeder Zeh dreimal stimuliert wurde. Nach jedem Block gab es eine kurze Pause von ca. 10 Sekunden. Die Pausen dienten der Strukturierung des Experimentes für Versuchsleiterin und Proband. Die Probanden hatten darüber hinaus in den Pausen die Möglichkeit, die Füße neu zu positionieren.

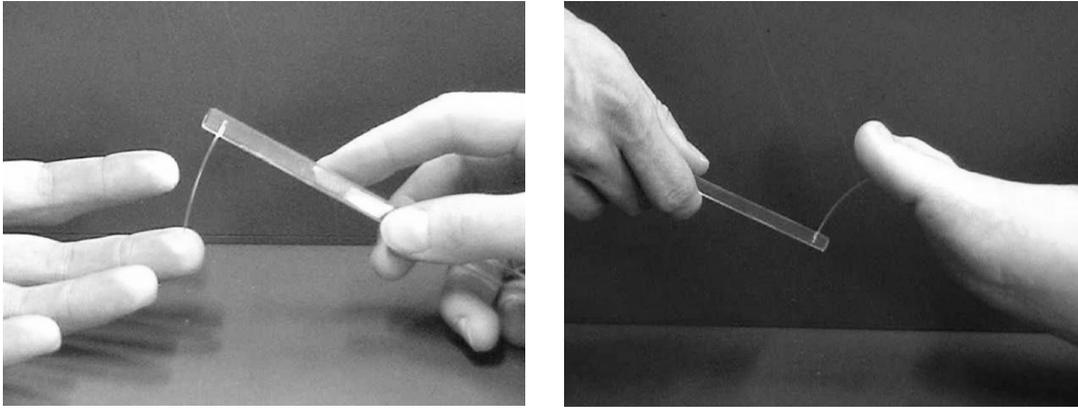


Abbildung 2.3: Stimulation mit Monofilamenten an der palmaren Seite des Fingerendglieds (links) bzw. der plantaren Seite des Zehenendglieds (rechts).

Da die Anzahl der Finger über die Probanden und insbesondere Gruppen hinweg unterschiedlich war, konnte die Lokalisationsaufgabe an den Händen nicht für alle Probanden identisch durchgeführt werden. Da zudem bei Stimulation der Finger keine Lokalisationsfehler erwartet wurden, wurde jeder Finger pseudorandomisiert nur sechsmal, aufgeteilt auf zwei Durchgänge, stimuliert. Die Pseudorandomisierung schloß dabei insbesondere bei Probanden mit wenig Fingern die Stimulationsfolge von benachbarten Finger nicht immer aus. Alle Antworten wurden für die spätere Auswertung auf Tonband aufgezeichnet.

### 2.2.2.3 Datenanalyse

Die verwendeten Nylon Monofilamente sind mit Markierungen versehen, die approximativ einer linearen Wahrnehmungsskala entsprechen sollen (Testmanual „Semmes-Weinstein Monofilaments“ Stoelting Co, 1996). Der Hersteller macht außerdem Angaben über das durch die unterschiedlich starken Nylonfäden applizierte Gewicht. Die einzelnen Stärken können aber durch das Herstellungsverfahren stark schwanken (Bell-Krotoski et al., 1995). Mit Hilfe einer elektronischen Analysewaage wurde daher das genaue applizierte Gewicht für das verwendete Set bestimmt. Alle folgenden Angaben beruhen auf den Werten, die auf diese Weise bestimmt wurden. Die Auswahl an Fadenstärken durch den Hersteller erlaubt es nicht, auch nur annähernd eine kontinuierliche Intensitätssteigerung bei der Schwellenbestimmung vorzunehmen. Die begrenzte Auswahl an Stimuli führt außerdem dazu, dass die Stimulusstärke nur in Annäherung 2 Markierungen über der maximalen Schwelle liegen kann. Statt Mittelwerten werden daher im Folgenden Spannen und Medianwerte berichtet.

Sowohl der Vergleich von Wahrnehmungsschwellen und Stimulusintensitäten als auch der Vergleich der Anzahl von Lokalisationsfehlern zwischen den Gruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney Test für unabhängige Daten. Die Anzahl der

Fehler an unterschiedlichen Zehen innerhalb der Gruppen wurde statistisch mit dem Wilcoxon Test für abhängige Daten verglichen. Teilweise wurden die Daten für die dominante und die nicht dominante Seite separat analysiert. Während von den Versuchspersonen der Gruppen F1 und F2 Angaben zur Fußdominanz vorlagen (vgl. Anhang A, Tabelle A.4), fehlten naturgemäß entsprechende Angaben von den Kontrollprobanden. Die Einteilung erfolgte daher in der Kontrollgruppe analog zur angegebenen Händigkeit (vgl. Boschert & Deecke, 1986; Beling et al., 1998).

Für alle globalen Vergleiche zwischen den Gruppen wurden alle Unterschiede mit  $p < 0,05$  als signifikant akzeptiert. Wurden multiple Tests durchgeführt, etwa für den Vergleich der einzelnen Zehen untereinander innerhalb einer Gruppe oder der einzelnen Zehen über Gruppen hinweg, wurde die sequentielle Bonferroni Korrektur nach Holm (1979) verwendet. Dabei wurden die  $p$ -Werte für dominante und nicht dominante Seite getrennt korrigiert. Die Tests wurden zweiseitig durchgeführt, sofern keine gerichtete Hypothese zugrunde lag. Für die statistische Auswertung wurde SPSS 10.1 (Statistical Package for the Social Sciences) verwendet.

## 2.2.3 Ergebnisse

### 2.2.3.1 Wahrnehmungsschwellen und Stimulusstärken an den Füßen

Die maximalen Wahrnehmungsschwellen an den Zehen lagen für alle Probanden zwischen 0,17 und 5 g (Medianwerte: Kontrollen = 0,83 g; F1 = 0,83 g; F2 = 3g). Die applizierten Stimulusstärken, die sich aus den maximalen Schwellen ergaben, lagen zwischen 8,12 und 115 g (Medianwerte: Kontrollen = 23 g; F1 = 19,35 g; F2 = 45 g). Weder Wahrnehmungsschwellen noch Stimulusstärken unterschieden sich für die Kontrollprobanden und Gruppe F1 ( $p_{zweiseitig} = 0,9$  bzw. 0,56). Die Wahrnehmungsschwellen der Gruppe F2 waren jedoch signifikant höher als bei den Kontrollen ( $p_{zweiseitig} = 0,04$ ) und tendentiell auch höher als in Gruppe F1 ( $p_{zweiseitig} = 0,056$ ). Obwohl der daraus resultierende Unterschied der Stimulusstärken nicht signifikant war (jeweils  $p_{einseitig} = 0,10$  im Vergleich zu Kontrollen bzw. Gruppe F1), muß festgehalten werden, dass Gruppe F2 deutlich stärker stimuliert wurde als die beiden anderen Gruppen.

Um auszuschließen, dass jeglicher Gruppenunterschied auf die unterschiedlichen Stimulusstärken zurückgeführt werden kann, wurde post-hoc ein Kontrollexperiment durchgeführt. Acht gesunde Kontrollprobanden (Alter 34-46, Mittelwert = 39,3 Jahre, 4 Männer, 4 Frauen) nahmen an der oben beschriebenen Lokalisationsaufgabe an den Füßen teil. Allerdings wurde diesmal nicht schwellenangepasst, sondern mit der mittleren Stimulusintensität der F2-Gruppe (3g) stimuliert. Die Ergebnisse der Post-hoc-Untersuchung werden gesondert zum Abschluss des Ergebnisteils referiert.

### 2.2.3.2 Verteilung der Lokalisationsfehler

Die Verteilung der Fehler auf die einzelnen Zehen (im Folgenden D1-D5, D1 = Großzehe, D5 = kleiner Zeh) ist in Abbildung 2.4 für die drei Gruppen und die dominante und die nicht dominante Seite getrennt dargestellt.

Wie erwartet traten die meisten Lokalisationsfehler an den mittleren Zehen auf (Kontrollen und Gruppe F1 91,5 %, Gruppe F2 100 %). Eine Fehllokalisierung bei Stimulation der Großzehe wurde ein einziges Mal beobachtet. Vergleicht man die Anzahl der Fehler an den einzelnen Zehen direkt, traten in der Kontrollgruppe (Abbildung 2.4 oben) und bei den F1-Probanden (Abbildung 2.4 Mitte) in der Regel an den mittleren Zehen signifikant mehr Fehler auf als an den jeweiligen Großzehen eines Fußes ( $p$ -Werte s. Anhang B, Tabelle B.1). Der Unterschied der mittleren Zehen zum kleinen Zeh war dagegen nicht in allen Fällen signifikant. Die durchschnittliche Anzahl der Fehler unterschied sich an den mittleren Zehen nicht signifikant. Eine Ausnahme bildet D2 des dominanten Fußes, an dem es zu signifikant weniger Lokalisationsfehlern kam als an D3 und D4 desselben Fußes.

Bei 95% aller Fehllokalisierungen wurde fälschlicherweise ein benachbarter Zeh genannt. Lokalisationsfehler, bei denen nicht ein benachbarter Zeh genannt wurde, kamen in der Kontrollgruppe 12 mal, in Gruppe F1 24 mal und in Gruppe F2 keinmal vor. Stimuli wurden jedoch nie zum anderen Fuß fehllokalisiert.

Die Lokalisationsfehler in der Gruppe F2 beschränkten sich bei zwei Probandinnen auf D4 beider Füße. Bei einer Probandin traten zusätzlich Fehler an D3 des dominanten Fußes auf. Insbesondere wurden in dieser Gruppe keine Fehllokalisierungen an den jeweils zweiten Zehen beider Füße beobachtet (Abbildung 2.4 unten). Aufgrund der kleinen Stichprobengröße konnte allerdings für die unterschiedliche Anzahl an Fehllokalisierungen an den einzelnen Zehen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

### 2.2.3.3 Gruppenvergleich der Lokalisationsfehler

Die Probanden der Gruppe F1 unterschieden sich hinsichtlich der Anzahl an Fehllokalisierungen nicht von der Kontrollgruppe (durchschnittlich 29 bzw. 25% Fehllokalisierungen,  $p_{\text{einseitig}} = 0,87$ ). Gruppe F2 machte dagegen signifikant weniger Fehler (durchschnittlich 6%) als die Kontrollprobanden ( $p_{\text{einseitig}} = 0,01$ ) und Gruppe F1 ( $p_{\text{einseitig}} = 0,003$ ). Dies traf ebenso zu, wenn dominante und nicht dominante Seite getrennt getestet wurden (Abbildung 2.5,  $p$ -Werte s. Anhang B, Tabelle B.2).

Es gab über alle Versuchspersonen der Kontrollgruppe und der Gruppen F1 und F2 keine signifikante Korrelation zwischen der Stimulusintensität und der Anzahl an Fehllokalisierungen ( $r_{\text{Spearman}} = -0,11$ ;  $p_{\text{einseitig}} = 0,30$ ).

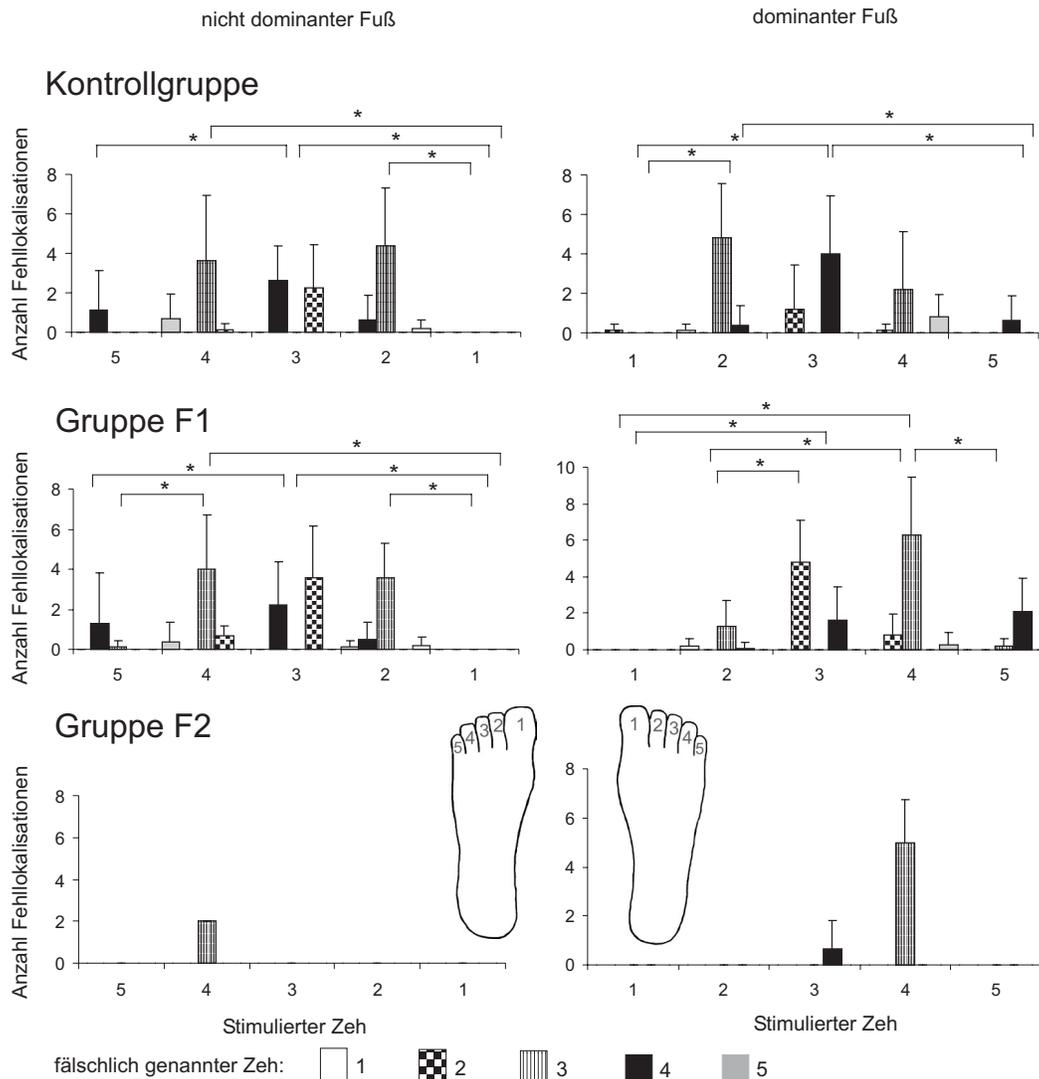


Abbildung 2.4: Verteilung der durchschnittlichen Anzahl an Fehllokalisationen für die drei Gruppen (Mittelwerte und Standardabweichungen). Für jeden stimulierten Zeh werden vier mögliche Fehlerkategorien (die übrigen vier Zehen eines Fußes) dargestellt. Signifikante Unterschiede (sequentiell korrigiert für die multiplen Vergleiche) in der mittleren Fehleranzahl zwischen den Zehen, summiert über alle möglichen Fehlerkategorien, sind mit einem Sternchen markiert. Für den vierten Zeh der nicht dominanten Seite in Gruppe F2 war die Standardabweichung tatsächlich Null.

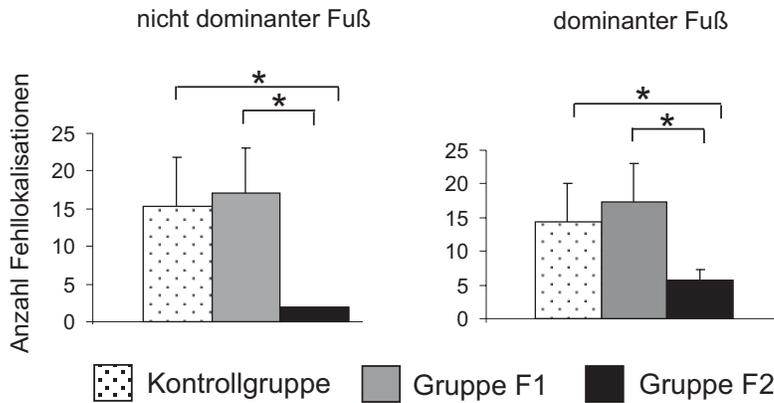


Abbildung 2.5: Mittlere Anzahl der Fehllokalisationen mit Standardabweichung, summiert über alle Zehen der dominanten bzw. nicht dominanten Seite für die drei Gruppen. Signifikante Unterschiede sind mit Sternchen markiert. Für die nicht dominante Seite der Gruppe F2 war die Standardabweichung Null.

#### 2.2.3.4 Gruppenvergleich für die einzelnen Zehen

Obwohl sich die Anzahl der Fehllokalisationen insgesamt zwischen der Kontrollgruppe und den F1-Probanden nicht unterschied, legt die Verteilung der Fehler auf die einzelnen Zehen (Abbildung 2.4) zumindest für den dominanten Fuß der F1-Gruppe Unterschiede nahe. Daher wurde in einem zweiten Schritt die Verteilung der Fehler auf die einzelnen Zehen verglichen. Dafür wurde die Anzahl der Fehllokalisationen für den dominanten und den nicht dominanten Fuß eines jeden Probanden auf 100 % standardisiert. Es ergab sich eine mittlere prozentuale Verteilung der Fehler für die einzelnen Zehen in den beiden Gruppen (Abbildung 2.6).

Der prozentuale Fehleranteil pro Zeh wurde für jeden Zeh zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe F1 verglichen. Der Anteil der Fehler am zweiten Zeh (D2) des dominanten Fußes lag in der Gruppe F1 signifikant unter dem Anteil in der Kontrollgruppe ( $p_{zweiseitig, sequentiell\ korrigiert} < 0,002$ ). Für alle übrigen Zehen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Anhang B, Tabelle B.3).

Wegen der kleinen Stichprobengröße wurde auf einen statistischen Vergleich der Fehleranteile an den einzelnen Zehen zwischen Gruppe F2 und den beiden anderen Gruppen verzichtet. Abbildung 2.4 veranschaulicht aber eindrücklich die massiven Unterschiede.

#### 2.2.3.5 Wahrnehmungsschwellen und Stimulationsstärken an den Händen

Die maximalen Wahrnehmungsschwellen an den Fingern lagen für alle Probanden zwischen 0,016 und 0,833 g. Die applizierten Stimulusstärken lagen zwischen 5 und 23 g.

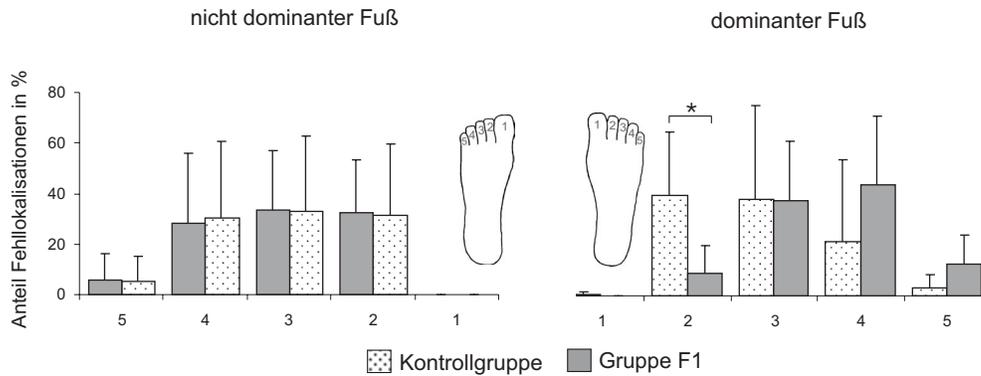


Abbildung 2.6: Mittler prozentuale Verteilung und Standardabweichung der Fehler auf die einzelnen Zehen für die Kontrollprobanden und Gruppe F1. Die Fehler am dominanten bzw. nicht dominanten Fuß wurden für jeden Probanden auf 100 % standardisiert. Signifikante Unterschiede (sequentiell korrigiert für multiple Vergleiche) zwischen den Gruppen sind mit Sternchen markiert.

### 2.2.3.6 Stimuluslokalisierung an den Fingern

Wie erwartet kam es an den Fingern kaum zu Lokalisationsfehlern. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 5 Fehlokalisierungen beobachtet. Diese Fehler traten alle an den drei mittleren Fingern auf. Es wurde immer irrtümlich ein benachbarter Finger genannt. In der F+ Gruppe kam es bei einem einzigen Probanden zu Lokalisationsfehlern an den Fingern (11 Fehler). Die Fehlokalisierungen waren unsystematisch. Der Proband hatte offensichtlich Mühe, die abgesprochenen Fingerbezeichnungen ohne visuelle Kontrolle seinen Fingern zuzuordnen.

### 2.2.3.7 Post-hoc-Untersuchung an einer weiteren Kontrollgruppe

Die Kontrollprobanden des Post-hoc-Experiments machten an den Zehen signifikant mehr Lokalisationsfehler (durchschnittlich 17,5%) als Gruppe F2 ( $p_{\text{einseitig}} = 0,02$ ). Die Fehleranzahl der Post-ho-Gruppe war allerdings gleichzeitig signifikant geringer als in der ursprünglichen Kontrollgruppe ( $p_{\text{einseitig}} = 0,048$ ).

## 2.2.4 Diskussion

**Methodische Erwägungen** Die schwellenangepasste Stimulation, wie sie in diesem Experiment erfolgte, führte zu systematischen Intensitätsunterschieden zwischen Gruppe F2 und den beiden anderen Gruppen. Als Ursache für die hohen Wahrnehmungsschwellen bei den F2-Probandinnen wird die verhältnismäßig dicke Hornhaut vermutet, die bei diesen Probanden an den Füßen allgemein und an den Zehen im Speziellen beobachtet wurde (vgl. Dyck et al., 1972; Kennedy & Inglis, 2002). Diese geht vermutlich auf den intensiven Gebrauch der Füße und

das häufige Laufen barfuß zurück (um die Zehen möglichst jederzeit verfügbar zu haben). Während die unterschiedlichen Wahrnehmungsschwellen unterschiedliche Stimulationsstärken notwendig machten, um über alle Probanden hinweg eine gleichermaßen überschwellige Stimulation zu gewährleisten, führen die daraus resultierenden systematischen Unterschiede in der Stimulusstärke zwischen den Gruppen zu einem Interpretationsproblem. Die Gruppe, die am stärksten stimuliert wurde, machte auch die wenigsten Fehler. Eine Post-hoc-Kontrollgruppe, die mit der mittleren Stimulationsintensität der F2-Gruppe stimuliert wurde, machte zudem signifikant weniger Fehler als die ursprüngliche Kontrollgruppe. Allerdings war die Anzahl der Fehllokalisationen in der Post-hoc-Gruppe immer noch signifikant höher als die der F2-Probandinnen. Zudem ist für die Gesamtzahl der Probanden kein signifikanter Zusammenhang zwischen Stimulationsstärke und der Anzahl an Fehllokalisationen zu beobachten. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass die gute Lokalisationsleistung der F2-Gruppe ausschließlich auf die höhere Stimulationsintensität zurückgeführt werden kann.

**1. Hypothese** Wie bereits von Fein (1987) und Singh (1990) beschrieben, traten auch in unserem Experiment Fehllokalisationen überwiegend (Kontrollgruppe und Gruppe F1) bis ausschließlich (Gruppe F2) an den mittleren Zehen auf. Die Hypothese wird daher angenommen.

**2. Hypothese** Die Annahme, dass die Probanden der Gruppe F1 bei einer Reizlokalisationsaufgabe an den Zehen weniger Fehler machen als die Kontrollgruppe, hat sich nicht bestätigt. Sowohl am dominanten als auch am nicht dominanten Fuß machten die Probanden der Gruppe F1 sogar geringfügig mehr Fehler als die Kontrollprobanden. Offensichtlich führen die Tätigkeiten, welche die F1-Probanden kompensatorisch und nach eigenen Angaben täglich mit ihren Füßen ausführen, nicht zu einer generell verbesserten Reizlokalisationsfähigkeit. Zugegebenermaßen erfordern bei weitem nicht alle diese Tätigkeiten den differenzierten Einsatz der Zehen. So erfordert das Greifen eines Gegenstandes zwar eine gewisse Geschicklichkeit, ist aber durchaus mit allen Zehen gleichzeitig ausführbar, was zu einer simultanen Stimulation führt. Eine simultane Stimulation von Körperteilen führt wiederum zu deren integrierter kortikaler Repräsentation (z.B. Wang et al., 1995). Nur der differenzierte Gebrauch von Körperteilen führt zu separaten Repräsentationsfeldern, die als Voraussetzung für eine verbesserte Reizlokalisierung an den Zehen angesehen werden (Singh, 1990). Dies soll im Hinblick auf die Fehlerverteilung in der Gruppe F1 im Vergleich zu den Kontrollen näher diskutiert werden.

Vergleicht man den prozentualen Anteil, der in der Kontroll- und der F1-Gruppe auf die einzelnen Zehen entfällt, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied für D2 des dominanten Fußes zugunsten der F1-Probanden. Gruppe F1 unterscheidet sich somit zwar nicht in der Gesamtzahl an Fehllokalisationen von

der Kontrollgruppe, wohl aber in der Fehlerverteilung. Obwohl der exakte Gebrauch der Füße in dieser Studie nicht dokumentiert wurde, ist der zweite Zeh des dominanten Fußes derjenige, der durch Abduktion zum großen Zeh am ehesten verstärkt von den F1-Probanden eingesetzt wird. Dies könnte den spezifischen Effekt für den zweiten Zeh des dominanten Fußes erklären. Aufgrund des Fragebogens ist bekannt, dass die Probanden der Gruppe F1 ihre Füße zwar täglich, aber nur für bestimmte Tätigkeiten, wie z.B. Strümpfe anziehen und Gegenstände aufheben, verwenden (Anhang A, Tabelle A.2). Diese Tätigkeiten erfordern nicht den differenzierten Gebrauch aller Zehen. Das Greifen des Strumpfes mit D1 und D2 erscheint für die erfolgreiche Ausführung völlig hinreichend. Es bleibt die Frage offen, warum sich ein vergleichbarer Effekt nicht für D2 der nicht dominanten Seite ebenfalls zeigt, zieht man in der Regel doch zwei Strümpfe an. Die Beantwortung dieser Frage würde erfordern, das tatsächliche motorische Verhalten der Probanden nicht nur per Fragebogen, sondern in seiner Ausführung detailliert zu erfassen.

Die Hypothese, dass die Fußbenutzer durch den kompensatorischen Fußgebrauch weniger Lokalisationsfehler an den Füßen machen, konnte insgesamt nicht bestätigt werden. Wohl treten aber am zweiten Zeh des dominanten Fußes signifikant weniger Fehllokalisationen auf. Diesem Zeh kommt vermutlich beim kompensatorischen Fußgebrauch der F1-Probanden eine herausragende Rolle zu.

**3. und 4. Hypothese** Wie erwartet, machten die Probandinnen der Gruppe F2 weniger Fehler als die beiden anderen Gruppen. Beide Hypothesen werden daher angenommen. Eindrücklich ist insbesondere das komplette Fehlen von Lokalisationsfehlern am jeweils zweiten Zeh beider Füße. Diese Beobachtung unterstreicht die Überlegungen, die für die geringe Anzahl an Fehllokalisationen an D2 des dominanten Fußes in Gruppe F1 angestellt wurden (s.o.). Bedenkt man die große Geschicklichkeit, mit der die F2-Probandinnen ihre Füße im Alltag gebrauchen, überrascht allerdings, mit welcher Konsistenz (bei allen drei Probandinnen) weiterhin Fehler am jeweils vierten Zeh beider Füße auftreten. Die Probandinnen sind in der Lage, mit den Füßen sämtliche Tätigkeiten auszuüben, die üblicherweise mit den Händen ausgeführt werden. Während aber an den Händen in der Regel keine Lokalisationsfehler auftreten (s. Ergebnisteil, Abschnitt Stimuluslokalisation an den Fingern), gelingt den Probandinnen der F2-Gruppe keine auch nur annähernd perfekte Reizlokalisation an den Füßen. Drei mögliche Erklärungen hierfür sollen im Folgenden diskutiert werden.

Zum einen ist die gebrauchtsabhängige Reorganisation zwar ein robustes Phänomen, das unter verschiedensten Bedingungen immer wieder beobachtet wurde (z.B. Recanzone et al., 1992; Elbert et al., 1995; Sterr et al., 1998). Die Grenzen der gebrauchtsabhängigen Plastizität sind aber bisher weitgehend unbekannt. Solche Grenzen können peripher (z.B. in einer begrenzten Innervationsdichte) oder zentral (z.B. in der begrenzten Ausdehnungsmöglichkeit funktioneller Area-

le) gesucht werden. Die rezeptiven Felder der Mechanozeptoren sind in der Tat an den Füßen nicht geschädigter Probanden dreimal größer als an den Händen (Johansson & Vallbo, 1980; Kennedy & Inglis, 2002). Allerdings erstreckte sich keines der untersuchten rezeptiven Felder über mehr als einen Zeh (Kennedy & Inglis, 2002). Durch die Größe der rezeptiven Felder an den Zehen lassen sich die persistierenden Lokalisationsfehler somit kaum erklären. Zentrale Grenzen für die gebrauchtsabhängige Plastizität sind aufgrund lateraler Inhibition durch inhibitorische Interneuronen von benachbarten funktionellen Arealen denkbar (Jacobs & Donogue, 1991). Allerdings gibt es keinen Grund anzunehmen, dass eine Begrenzung des Fußareals gegenüber angrenzenden Repräsentationen automatisch zu überlappenden Zehenrepräsentationen innerhalb des Fußareals führt. Die Repräsentationen der einzelnen Zehen könnten auch entsprechend kleiner ausfallen, mit einer entsprechend schlechteren räumlichen Auflösung an den einzelnen Zehen. Grenzen der gebrauchtsabhängigen Plastizität – peripher oder zentral begündet – scheinen daher nicht geeignet, die verbleibenden Lokalisationsfehler am vierten Zeh beider Füße in der F2-Gruppe zu erklären.

Zum zweiten verbieten schon die anatomischen Voraussetzungen einen exakt identischen Gebrauch von Füßen und Händen. Zehen sind kürzer als Finger und können nicht so weit gespreizt werden. So sind Oppositionsbewegungen des Daumens mit allen übrigen Fingern in der Regel problemlos möglich. Mit dem großen Zeh können dagegen keine vergleichbaren Oppositionsbewegungen mit den übrigen Zehen ausgeführt werden. Lediglich mit dem benachbarten zweiten Zeh ist aufgrund der anatomischen Voraussetzungen ein Pinzettengriff möglich. Andererseits war die Lokalisationsleistung an den Händen auch bei den Probanden mit fehlendem Daumen nahezu perfekt.

Es ist drittens denkbar, daß die Zehen D3 und D4 aufgrund der anatomischen Voraussetzungen nur bedingt unabhängig voneinander bewegt werden können. In der Tat berichten zwei Probandinnen der F2-Gruppe, dass sie zum Tippen auf der Tastatur nur die Zehen D1, D2 und D5 verwenden.

Während über die peripheren und zentralen Grenzen gebrauchtsabhängiger Plastizität nur wenig bekannt ist, kann es als gegeben akzeptiert werden, dass Hände und Füße für feinmotorische Aufgaben nicht 100%ig analog genutzt werden. Die anatomischen Voraussetzungen und insbesondere die damit verbundenen motorischen Möglichkeiten der Füße stellen dagegen eine hinreichende Erklärung für die persistierenden Fehllokalisierungen an D3 und insbesondere an D4 dar.

**5. Hypothese** Die Annahme, dass es bei der von uns gewählten Methode weder bei den Kontrollen noch in der Gruppe F+ an den Fingern zu Fehllokalisierungen kommt, wurde durch unsere Ergebnisse untermauert. Die Hypothese wird daher angenommen. Die geringe Anzahl an Fehllokalisierungen legt Aufmerksamkeitseffekte oder, wie bei dem Probanden der Gruppe F+, Transferschwierigkeiten nahe. Interessanterweise traten die wenigen beobachteten Lokalisationsfehler aber

an den mittleren Fingern auf, und es wurde immer ein unmittelbar benachbarter Finger fälschlicherweise genannt. Schweizer et al. (2000, 2001) weisen darauf hin, dass Lokalisationsfehler in der Regel selten Beachtung finden, obwohl sie wertvolle Informationen über die kortikale Organisation in SI liefern können. Mit Hilfe von schwelennaher Stimulation an den Fingern ist es Schweizer et al. (2000) gelungen, an den Fingern 50% Fehllokalisationen hervorzurufen, die sich fast ausschließlich auf die unmittelbar benachbarten Finger verteilen. Was Schweizer et al. (2000) bei schwelennaher Stimulation an den Fingern systematisch zeigen, tritt bei uns sporadisch auch bei überschwelliger Stimulation auf. Die Fehllokalisation auf benachbarte Finger steht im Einklang mit der - unter physiologischen Bedingungen - somatotopen Anordnung der Fingerrepräsentationen im primären somatosensorischen Kortex.

### **2.2.5 Zusammenfassung**

Die Probanden aller Gruppen machen insbesondere an den mittleren Zehen Fehler hinsichtlich der Reizlokalisation. Gruppe F1 macht in einer Lokalisationsaufgabe nicht weniger Fehler als die Kontrollgruppe, die Fehler sind aber anders verteilt. So machen die Probanden der F1-Gruppe an Zeh D2 des dominanten Fußes signifikant weniger Fehler als die Kontrollprobanden. Die Probanden der F2-Gruppe machen insgesamt weniger Fehler als beide anderen Gruppen. Es wird postuliert, dass den Gruppenunterschieden, die in diesem Verhaltensexperiment beobachtet wurden, kortikale Reorganisationsphänomene zugrunde liegen. Diese sollten in Gruppe F2 stärker ausgeprägt sein als in Gruppe F1.

Festgehalten werden soll an dieser Stelle auch, dass es bei den Probanden mit geschädigten oberen Extremitäten an den Händen nicht zu vermehrten Fehllokalisationen kommt. Während für die Zehen auf Grundlage der Lokalisationsfehler überlappende Repräsentationsareale postuliert werden, können wir für die Finger in der Regel von getrennten Repräsentationsarealen ausgehen.

## **2.3 Experimente 2-5: Neuroimaging**

Mit den aktuellen bildgebenden Verfahren der Neurowissenschaften (z.B. fMRT, PET, optical Imaging), zu denen man im weiteren Sinne auch die elektrophysiologischen Methoden (EEG, MEG) zählen kann, lassen sich Funktionen im menschlichen Gehirn noninvasiv messen und mit unterschiedlicher räumlicher Präzision lokalisieren. Die Neuroimaging-Verfahren bieten damit die Möglichkeit, Plastizitätsprozesse des menschlichen Gehirns zu untersuchen (s. Kapitel 1, Abschnitte 1.2.2 und 1.2.1). Dabei liefern die unterschiedlichen Verfahren teils äquivalente, teils sich ergänzende Informationen. So liegt z.B. die zeitliche Auflösung von EEG und MEG im Bereich von Millisekunden. Sie ist damit sehr viel besser als die zeitliche Auflösung des fMRT, die im Bereich von Sekunden liegt. Auch wird

mit EEG und MEG die neuronale Aktivität direkt gemessen, während fMRT, PET und optical Imaging neuronale Aktivität nur indirekt über verschiedene korrelierte Parameter, die allesamt auf der Hämodynamik beruhen, darstellen können. Umgekehrt unterliegt die Lokalisation neuronaler Aktivität mit EEG und MEG dem inversen Problem (s.u., Abschnitt 2.3.3). Mit fMRT hängt die Güte der räumlichen Lokalisation neuronaler Aktivität dagegen hauptsächlich von der räumlichen Auflösung der funktionellen Messung und von der Präzision der Überlagerung mit einer strukturellen Aufnahme ab.

Die hier untersuchten Probanden wurden hinsichtlich der Fragen nach gebrauchtsabhängiger (Experimente 2 und 3) und läsionsabhängiger Plastizität (Experimente 4 und 5) sowohl mit MEG als auch mit fMRT untersucht. Dieses Teilkapitel ist daher wie folgt gegliedert: Zuerst werden die Hypothesen bezüglich gebrauchtsabhängiger und läsionsbedingter Plastizität bei Contergangeschädigten konkretisiert. Anschließend werden separat die MEG- und die fMRT-Methode eingeführt. Danach wird der konkrete Versuchsaufbau beschrieben und die Datenanalyse inklusive der Operationalisierung der Hypothesen durch die Methoden dargestellt. Die Ergebnisse der MEG- und der fMRT-Untersuchungen werden für die Frage nach gebrauchtsabhängiger Plastizität und die Frage nach läsionsbedingter Plastizität erst separat vorgestellt und dann gemeinsam diskutiert. D.h. für den Ergebnis- und Diskussionsteil werden die Daten wieder entsprechend der Fragestellungen zusammengefaßt.

Die Experimente 2-5 waren vorab von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt worden.

### **2.3.1 Hypothesen zur gebrauchtsabhängigen Plastizität (Experimente 2 und 3)**

Die Hypothesen zur gebrauchtsabhängigen Plastizität bei Contergangeschädigten beziehen sich in unserer Stichprobe auf die Größe des Fußareals im somatosensorischen Kortex. Es wird erwartet, daß das kortikale Fußareal bei intensivem Gebrauch des Fußes vergrößert ist. Die Größe dieses Areal wird über die euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen der Zehen D1 und D5 geschätzt. Die euklidische Distanz spiegelt zwar die tatsächliche Distanz zweier Repräsentationen in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Anatomie nur bedingt wieder, ist aber für die Schätzung der Größe des Handareals bereits etabliert (Elbert et al., 1995, 1997, 1998; Catalan et al., 1998; Buchner et al., 1999; Druschky et al., 2000; Weiss et al., 2000). Auch bezüglich der Größe einzelner Zehenrepräsentationen können konkrete Hypothesen aufgestellt werden. Es wird erwartet, dass bei verstärktem Gebrauch der Füße analog zum vergrößerten Fußareal auch die Repräsentationen der einzelnen Zehen vergrößert sind. Diese Erwartungen werden wie folgt präzisiert:

6. Hypothese: Die euklidische Distanz zwischen den kortikalen Repräsentationen der Zehen D1 und D5 ist in Gruppe F1 größer als in der Kontrollgruppe.
7. Hypothese: Die kortikale Repräsentation der untersuchten Zehen ist in Gruppe F1 größer als in der Kontrollgruppe.
8. Hypothese: Die euklidische Distanz zwischen den kortikalen Repräsentationen der Zehen D1 und D5 ist in Gruppe F2 größer als in der Kontrollgruppe.
9. Hypothese: Die kortikale Repräsentation der untersuchten Zehen ist in Gruppe F2 größer als in der Kontrollgruppe.
10. Hypothese: Die euklidische Distanz zwischen den kortikalen Repräsentationen von der Zehen D1 und D5 ist in Gruppe F2 größer als in Gruppe F1.
11. Hypothese: Die kortikale Repräsentation der untersuchten Zehen ist in Gruppe F2 größer als in Gruppe F1.

### **2.3.2 Hypothesen zur läsionsbedingten Plastizität (Experimente 4 und 5)**

Die Hypothesen zur läsionsbedingten Plastizität beziehen sich auf die durch Congertergan anatomisch und funktionell geschädigten oberen Extremitäten, konkreter auf die somatosensorischen Repräsentationen der Hände. Es wird erwartet, dass bei angeborener Schädigung das Handareal gegenüber Probanden mit nicht geschädigten oberen Extremitäten verkleinert ist. Die Größe des Handareals sollte zudem mit dem Grad der Schädigung korrelieren. Da die hier untersuchten Probanden der F+ Gruppe ihre Hände intensiv feinmotorisch einsetzen, wird zudem erwartet, dass die Repräsentation der einzelnen Finger bei den betroffenen Probanden gegenüber der Fingerrepräsentation von Probanden mit nicht geschädigten oberen Extremitäten nicht verkleinert ist. Die Anordnung der Finger im somatosensorischen Homunculus sollte auch bei geschädigten oberen Extremitäten analog zu der eines gesunden Menschen sein.

12. Hypothese: Die euklidische Distanz zwischen den somatosensorischen Repräsentationen der maximal entfernten Finger der kontralateralen Hand sind in Gruppe F+ kleiner als in der Kontrollgruppe.
13. Hypothese: Die Anzahl der angelegten Finger jeder Hand korreliert mit der euklidischen Distanz zwischen den kontralateralen somatosensorischen Repräsentationen der maximal entfernten Finger.

14. Hypothese: Die Größe der kortikalen Repräsentation der einzelnen Finger unterscheidet sich zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe F+ nicht.
15. Hypothese: Die Somatotopie der Handrepräsentation ist bei Contergangeschädigten nicht verändert, d.h. die kortikalen Repräsentationen ulnarer Finger liegen superior und die Repräsentationen radialer Finger inferior.

### **2.3.3 MEG-Studie (Experimente 2 und 4): Methode**

#### **2.3.3.1 Einführung in die Methode**

Die Aktivität von Neuronengruppen lässt sich mit EEG und MEG noninvasiv untersuchen. Während mit EEG die mit neuronaler Aktivität korrelierten Potentialveränderungen gemessen werden, misst das MEG die orthogonal dazu verlaufenden magnetischen Feldverteilungen. Das MEG ist dabei besonders sensitiv für tangential zur Schädeloberfläche verlaufende Felder (Hämäläinen et al., 1993). Diese werden überwiegend von Neuronenpopulationen in den Sulci verursacht. Radial verlaufende Felder können dagegen kaum mit MEG gemessen werden. Für die Lokalisation von neuronaler Aktivierung im somatosensorischen Kortex ist dieser Sachverhalt durchaus vorteilhaft (Hari, 1993). So sei daran erinnert (vgl. Kapitel 1, Abschnitt 1.1), dass der laterale Teil der primär somatosensorischen Areale 3a, 3b, 1 und 2 zum überwiegenden Teil jeweils auf dem Sulcusgrund (Areal 3a), in den Wänden des Gyrus postcentralis (Areale 3b und 2) und auf dem Gyrus postcentralis (Areal 1) liegen (Geyer et al., 1999). Aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation sind neuronale Antworten aus den Arealen 3b und 2 mittels MEG daher besser detektierbar als Aktivität der Areale 3a und 1. Im EEG-Signal ist dagegen die Aktivität aus den verschiedenen somatosensorischen Subarealen aufgrund der großen räumlichen und zeitlichen Nähe stark überlagert (Baumgartner et al., 1991b). Die ersten (frühen) mit MEG gemessenen Antworten haben ihren Ursprung bei schmerzfreier somatosensorischer Stimulation überwiegend in Areal 3b (z.B. Hari & Forss, 1999).

Die MEG-Methode bietet gegenüber dem EEG aber noch weitere Vorteile:

- Die Magnetfelder werden durch Schädel und Kopfhaut weit weniger verzerrt als die elektrischen Potentiale. Das inverse Problem bei der Lokalisation neuronaler Aktivierung ist daher beim MEG gegenüber dem EEG deutlich reduziert (Heinze & Münte, 1992).
- Die Messung von Magnetfeldern und ihren Veränderungen kommt ohne Referenz aus.

- Die Sensoren müssen nicht, wie beim EEG, direkt auf der Kopfoberfläche angebracht werden, sondern sitzen bei den modernen Geräten in einem Helm, der sehr einfach zu bedienen ist.

Für die Lokalisation somatosensorischer Areale werden somatosensorisch evozierte Felder erzeugt. Auf einen zeitlich definierten somatosensorischen Reiz folgt im somatosensorischen Kortex mit fester Latenz eine Abfolge charakteristischer Feldverteilungen. Diese sind in der Regel für sich alleine gegenüber dem Hintergrundrauschen kaum sichtbar. Mittelt man hingegen viele dieser neuromagnetischen Signale, so nivelliert sich das zufällig verteilte Rauschen, und eine Abfolge ereigniskorrelierter, bipolarer magnetischer Felder wird sichtbar.

Am besten untersucht sind diese Antworten bei elektrischer Medianusstimulation. Die ersten beiden prominenten Komponenten mit Ursprung in SI sind in diesem Kontext als N20 und P30 bekannt, da sie nach ca. 20 bzw. 30 ms beobachtet werden (Hari & Forss, 1999) und im EEG negative bzw. positive Polarität aufweisen. Bei elektrischer Stimulation der Finger werden die ersten Amplitudenmaxima nach ca. 25 und 35 ms beobachtet (Tecchio et al., 1998). Bei Tibialisstimulation beträgt die Latenz der ersten Antwort ca. 40 ms (Hari et al., 1996). Sie hat im EEG positive Polarität (P40). Die zweite Komponente (N50) wird mit negativer Polarität nach ca. 50 ms beobachtet (Mauguière et al., 1999). Da MEG-Messungen keine Referenz zugrunde liegt, ist die Polarität evozierter Antworten arbiträr. Als einheitliche Bezeichnung für die ersten beiden Komponenten nach somatosensorischer Stimulation werden im Folgenden in Anlehnung an Nakamura et al. (1998) die Bezeichnungen M1 und M2 verwendet. M1 bezeichnet damit sowohl die N20-Komponente nach Medianusstimulation als auch die P40-Komponente nach Tibialisstimulation, bzw. die analogen, aber etwas späteren ersten Komponenten nach Finger- bzw. Zehenstimulation. M2 bezeichnet dagegen die P30- bzw. die N50-Komponente.

Es ist davon auszugehen, dass die M1-Komponente nach Medianusstimulation in Areal 3b generiert wird (Allison et al., 1991) und die ersten kortikalen exitatorischen postsynaptischen Potentiale darstellt (Wikström et al., 1996; Hari & Forss, 1999). Der Ursprung der M2- und späterer Antworten ist dagegen umstritten. Einige Autoren nehmen auch für die M2-Komponente einen Ursprung in Areal 3b an (Huttunen, 1997; Jousmäki & Hari, 1999). Sie könnte auf inhibitorischen Mechanismen in Areal 3b beruhen (Vanni et al., 1996; Wikström et al., 1996). Andere Arbeiten gehen davon aus, dass Aktivität im präzentralen Kortex zur M2 beiträgt (Tiihonen et al., 1989; Kawamura et al., 1996).

Bei Stimulation gemischter Nerven (z.B. der klassischen Medianusstimulation) wird auch eine Überlagerung mit Aktivierung in Areal 3a nicht ausgeschlossen (Kaukoranta et al., 1986, Allison et al., 1991). Für eine rein sensible Stimulation wird dagegen kaum neuronale Aktivität in Areal 3a erwartet. Der Beitrag von Areal 1 für die mit MEG sichtbaren Felder wird als gering eingeschätzt, da dieses

Areal überwiegend an der Konvexität des postzentralen Gyrus liegt (Hari & Forss, 1999). Auch spätere Antworten (z.B. nach 80 und 180 ms) werden dem Areal 3b zugeschrieben (Allison et al., 1989; Kakigi et al., 2000). Allerdings kommt es zur Überlagerung mit späteren Feldern, die ihren Ursprung im posterioren parietalen Kortex (nach ca. 70 ms) und im sekundär somatosensorischen Kortex (nach 70 - 110 ms) haben (Forss et al., 1994a).

Für das medial gelegene Fußareal treffen diese Überlegungen nicht in gleicher Weise zu, da der gesamte medial gelegene Kortex tangentiale und damit mittels MEG messbare Felder erzeugt. Über die Zytoarchitektur des Fußareals beim Menschen ist wenig bekannt (s. Kapitel 1, Abschnitt 1.1). MEG-Studien, die das somatosensorische Fußareal untersuchen, schreiben die erste Antwort allerdings auch überwiegend Areal 3b zu (Hari et al., 1996; Nakamura et al., 1998). Zum einen wird analog zum Handareal in Areal 3b die erste kortikale Antwort erwartet. Zum anderen sollte Areal 3b bei einfacher somatosensorischer Stimulation unterhalb der Schmerzschwelle die stärkste Antwort erzeugen. Die charakteristischen Antwortkomponenten variieren in Amplitude und Latenz je nach Interstimulusintervall (Tiihonen et al., 1989; Wikström et al., 1996). Die M1-Komponente erwies sich in diesen Untersuchungen als am besten reproduzierbar und am robustesten gegenüber Variationen des Interstimulusintervalls.

Für evozierte Felder können invers bipolare elektrische Quellen angepasst werden, welche die gemessenen Felder hervorgerufen haben könnten. Der Anpassung der Quellen wurde in dieser Studie für jeden Probanden ein individuelles Kugelmodell zugrundegelegt, das zwar nur vereinfacht die Form des Gehirns wieder spiegelt, dessen Leitungscharakteristika aber bekannt sind (Hämäläinen et al., 1993). Die Quellen können innerhalb des Gehirns entweder als räumlich fixiert angenommen werden und ändern dann über die Zeit ihre Stärke (Hämäläinen, 1995). Oder die Quellen bewegen sich mit dem Feldverlauf so, dass sie das aktuelle Feld immer optimal aufzuklären vermögen (z.B. Rossini et al., 2001). Da räumlich fixierte Quellen das physiologisch plausible Modell darstellen, wurde hier diese Herangehensweise für die Auswertung der Daten gewählt. Dies bedeutet, dass räumlich fixierte Quellen den Daten so angepasst werden, dass sie die gemessene Feldverteilung zum Zeitpunkt eines lokalen Maximums möglichst gut aufklären. Die Güte der Anpassung kann anhand zweier Kriterien beschrieben werden: Die *goodness of fit* gibt die Korrelation des gemessenen Signals mit dem aufgrund einer Quelle vorhergesagten Signal an. Daneben beschreibt das Konfidenzvolumen, wie groß ein elliptischer Körper ist, in dem die Quelle mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt. Es ist somit ein Maß für die Zuverlässigkeit der räumlichen Lokalisation. Die Dipollokalisierung spiegelt im Modell das Zentrum der zugrundeliegenden Aktivierung wieder (Scherg, 1990). Die Amplitudenhöhe zum Amplitudenmaximum steht dagegen in Zusammenhang mit der Anzahl aktivierter Neurone (Hämäläinen et al., 1993).

Oft reicht eine Quelle nicht aus, um die von einem Reiz evozierten Felder adäquat zu beschreiben. In diesem Fall können mehrere Quellen an die Daten

angepasst werden, die möglichst nicht interagieren. Dies ist z.B. dann gegeben, wenn Quellen Aktivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder in hinreichend entfernten Arealen (z.B. unterschiedlichen Hemisphären) aufklären.

Ereigniskorrelierte kortikale Felder können mittels MEG mit einer räumlichen Auflösung im Millimeterbereich lokalisiert werden (Hämäläinen et al., 1993). Ausschlusskriterien für eine MEG-Untersuchung sind ferromagnetische Metallimplantate, da diese das Gerät gefährden. Für weitere Details zu Theorie und Praxis der MEG-Methode sei auf Hämäläinen et al. (1993) verwiesen.

### 2.3.3.2 Probanden

Es nahmen weitgehend alle Probanden, die in Abschnitt 2.1 beschrieben wurden, an den MEG-Untersuchungen teil. Je eine Probandin aus der Kontrollgruppe (K-4) und der F1-Gruppe (F1-9) konnten nicht motiviert werden, an den MEG-Experimenten teilzunehmen. Alle teilnehmenden Probanden wurden vorab über die Art der Experimente aufgeklärt und willigten schriftlich in die Untersuchung ein.

### 2.3.3.3 Versuchsaufbau

Die Probanden wurden mit Hilfe von Ringelektroden (CH Medizintechnik, Braunschweig) jeweils an den maximal auseinanderliegenden Fingern (im Folgenden DU = ulnarer Finger, entspricht immer D5 und DR = radialer Finger, entspricht je nach Schädigungsgrad den Fingern D1-D4) und den Zehen D1 und D5 beider Seiten elektrisch stimuliert (Abbildung 2.7). Die Klettbandelektroden für die Stimulation der Finger wurden zur Verbesserung der Leitungseigenschaft angefeuchtet, während an den Zehen Elektrolytcreme in Verbindung mit Metallschlaufenelektroden verwendet wurden. Die Kathode wurde jeweils proximal angebracht. Bei der Stimulation mit Ringelektroden an den Fingern bzw. Zehen handelt es sich um eine rein sensible Stimulation.

Die Stimulation erfolgte über zwei Grass S 88 Stimulatoren (Grass Medical, Quincy, MA, USA), die von einem Atari 1040 Computer getriggert wurden. Es wurde eine Stimulationsfrequenz von 5 Hz gewählt. Bei einer Stimulationsfrequenz von 5 Hz werden transiente somatosensorische Antworten hervorgerufen, die noch nicht in *steady state* Antworten übergehen (Namerow et al., 1974). Gleichzeitig wurde durch die relativ hohe Stimulationsfrequenz die Meßzeit kurz gehalten (üblich sind sonst 1-1,5 Hz). Jeder monophasische Rechteckreiz hatte eine Dauer von 0,3 ms.

DR und DU einer Hand bzw. D1 und D5 eines Fußes wurden in separaten Durchgängen untersucht. Die Finger bzw. Zehen wurden im Wechsel für jeweils 10 s stimuliert. War nur ein Finger angelegt, wurde dieser im Wechsel mit einem Finger der anderen Hand (Probandin F2-1) oder im Wechsel mit einem Zeh (Probandin F2-2) stimuliert. Während der Messung saßen die Probanden

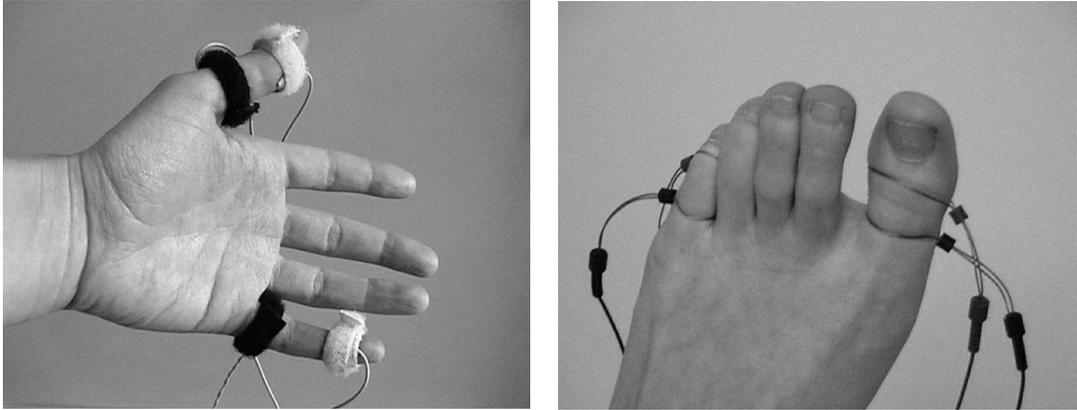


Abbildung 2.7: Stimulation der jeweils maximal entfernten Finger und Zehen mit Ringelektroden.

mit geöffneten Augen unter dem Helm des MEG-Gerätes (Abbildung 2.8). Je nach Armlänge lagen die Hände entweder auf Armlehnen oder hingen am Körper herab. Die Füße berührten den Boden nicht.

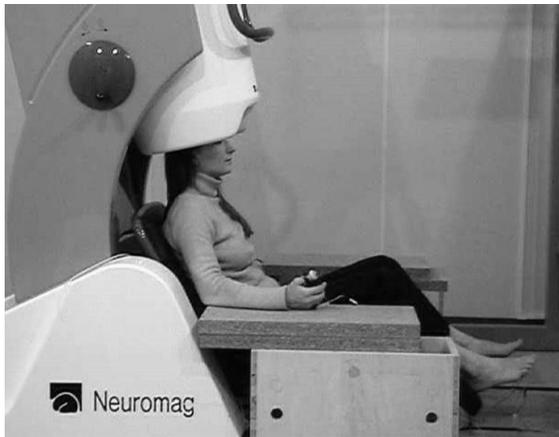


Abbildung 2.8: MEG-Gerät mit set-up.

Vor jedem Durchgang wurde im aufsteigenden Verfahren die Wahrnehmungsschwelle an den jeweiligen Stimulationszielen bestimmt. Daraufhin wurde die Schmerzschwelle ermittelt. Für die Ableitung wurde dann eine Stimulationsstärke knapp unterhalb der Schmerzschwelle gewählt. Diese entsprach in der Regel mindestens der doppelten Wahrnehmungsschwelle. Die Stimulationsintensitäten wurde ferner so eingestellt, dass sie an beiden Fingern bzw. Zehen als gleich stark empfunden wurden.

#### 2.3.3.4 Datenerhebung

Die Ableitung der magnetischen Signale erfolgte mit einem 122-Kanal Ganzkopf-MEG-Gerät (Neuromag<sup>TM</sup>, Helsinki, Finnland) in einem magnetisch abgeschirmten Raum. Noch außerhalb des Messraums wurden am Kopf des Probanden vier Kupferspulen angebracht. Das räumliche Verhältnis dieser Spulen zu drei anatomischen Referenzpunkten (den beiden präaurikulären Punkte und dem Nasion) wurde digitalisiert (Isotrak fastrak<sup>TM</sup>; Polhemus Navigation Sciences, Colchester, VT, USA) und gespeichert. Bei Probanden mit fehlenden oder fehlgebildeten Ohr-

muscheln dienten die Hörkanäle als laterale Orientierungspunkte. Diese können wie die präaurikulären Punkte auf den strukturellen MR-Bildern gut identifiziert werden.

Unmittelbar vor jeder Messung wurde die Kopfposition bestimmt. Dabei fließt ein minimaler Strom durch die Kupferspulen. Die damit einhergehenden Magnetfeldveränderungen können von den MEG-Sensoren detektiert werden. Auf diese Weise können dann die Spulen (und damit indirekt die Position des Kopfes) lokalisiert werden.

An jeder Extremität wurde für die Dauer von ca. drei Minuten abgeleitet, so dass für jedes Stimulationsziel mindestens 450 Epochen akquiriert werden konnten. Die Daten wurden mit einem Bandpassfilter von 0,03-300 Hz gefiltert, mit einer Abtastrate von 1024 Hz aufgezeichnet und für die off-line Analyse digital abgespeichert. Außerdem wurde parallel zur Messung ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet. Mit Hilfe des EOG kann jedes Augenblinzeln registriert werden. Da Augenblinzeln zu unerwünschten Antworten in den MEG-Kanälen führt, wurden die kontaminierten Epochen von der Analyse ausgeschlossen.

### 2.3.3.5 Datenanalyse

Wegen der hohen Stimulationsfrequenz (5 Hz) konnte für die hier gemessenen somatosensorisch evozierten Felder (SEFs) keine sinnvolle Grundline definiert werden. Stattdessen wurden die Daten in Graph (Neuromag<sup>TM</sup>) vor der Mittelung der Epochen mit einem Hochpassfilter von 1 Hz (Kantenschragung 1 Hz) gefiltert. Die Mittelung erfolgte für jeden Finger bzw. Zeh für den Zeitraum von -230 vor bis 230 ms nach Stimulusbeginn. Die auf diese Art erhaltenen SEFs wurden mit einem 145 Hz Tiefpassfilter und einem Kerb-Filter von 50 Hz geglättet.

Die MEG-Daten wurden mit Hilfe der digitalisierten anatomischen Referenzpunkte an die individuellen, T1-gewichteten anatomischen Aufnahmen des Kopfes angepasst (Hämäläinen et al., 1993). Der Schädelkalotteninnenseite wurde eine Kugel angepasst, die für die folgende Dipolmodellierung als Leitungsmodell für das Kopfvolumen diente. Diese Vorverarbeitung erfolgte in MRI-Lab (Neuromag<sup>TM</sup>).

Die Dipole wurden mit x-fit (Neuromag<sup>TM</sup>) modelliert. In einem ersten Schritt wurde eine Kanalauswahl um den Kanal mit der stärksten somatosensorisch evozierten Antwort getroffen (vgl. z.B. Forss et al., 1994). Diese Kanäle bildeten in dem relevanten Zeitfenster ein bipolares Feld ab. Zur Erklärung des bipolaren Feldes wurde ein Dipol mit möglichst großer Aufklärungsgüte und möglichst kleinem Konfidenzvolumen angepasst. Da nur die M1-Komponente unumstritten in Areal 3b generiert wird, sollte die erste SI-Quelle möglichst aufgrund dieser Komponente angepasst werden. Sie wurde bei Fingerstimulation nach 15-35 ms und bei Zehenstimulation nach 35-50 ms erwartet. Konnte das gemessene Signal mit einem Dipol nicht hinreichend erklärt werden, wurden zusätzliche Quellen

möglichst interaktionsfrei angepasst und aufgrund ihrer Lokalisation klassifiziert.

Für die weitere Auswertung wurden die Lokalisation in den drei Raumrichtungen ( $x = \text{links} - \text{rechts}$ ,  $y = \text{anterior} - \text{posterior}$ ,  $z = \text{inferior} - \text{superior}$ ) und die Amplitudenhöhe zum ersten Amplitudenmaximum der Dipole festgehalten. Aufgrund der Lokalisation der kontralateralen SI-Quellen wurden die euklidischen Distanzen zwischen den kortikalen Repräsentationen der stimulierten Finger bzw. Zehen jeder Extremität geschätzt und zwischen den Gruppen verglichen. Für die Handdaten wurde darüber hinaus die Distanz zwischen DU und DR mit der Anzahl der kontralateral angelegten Finger korreliert.

Die Amplitudenhöhe diene als Indikator für die Größe der einzelnen Finger- und Zehenrepräsentationen. Sie wurden für jeden Finger bzw. Zeh zwischen den Gruppen verglichen. Die Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen wurde außerdem als Quotient aus euklidischer Distanz und kontralateraler Anzahl angelegter Finger geschätzt.

Die Lokalisation der handbezogenen Dipole in SI wurde anhand ihrer Koordinaten als somatotop bzw. nicht somatotop in  $x$ -,  $y$ - und  $z$ -Richtung kategorisiert. Als somatotop wurde ein Dipolpaar eingestuft, wenn der SI-Dipol des ulnaren Fingers medial, posterior und superior zum SI-Dipol des radialen Fingers lag.

## **2.3.4 fMRT-Studie (Experimente 3 und 5): Methode**

### **2.3.4.1 Einführung in die Methode**

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie handelt es sich wie beim MEG um ein noninvasives Verfahren. Im magnetischen Feld des MR-Scanners richten sich die Protone parallel und antiparallel zur Feldrichtung aus. Durch einen passenden Hochfrequenz-Puls können die Protone ausgelenkt und damit angeregt werden. Wenn sie in ihre Ausgangsposition zurückkehren, senden sie ein Signal. Die Frequenz dieses Signals ist u.a. eine Funktion der Feldstärke. Indem das statische Magnetfeld des Scanners mit zusätzlichen Feldgradienten in den drei Raumrichtungen überlagert wird, wird die Quelle des aufgefangenen Signals lokalisierbar. Je nach lokaler Umgebung der Protone fällt das Signal zudem schneller oder langsamer ab. Dadurch ergeben sich z.B. unterschiedliche Signalintensitäten für graue und weiße Hirnsubstanz oder den Liquor cerebrospinalis, was die Grundlage der strukturellen Magnetresonanztomographie bildet. Die physikalischen Mechanismen und technischen Details, die sowohl der strukturellen als auch der funktionellen Magnetresonanztomographie zugrunde liegen, werden hier nicht näher beschrieben (s. dafür z.B. Aine, 1995; Cohen, 1996). Wichtiger ist demgegenüber die physiologische die physiologische Grundlage des funktionellen MRT.

Das hier verwendete Verfahren des fMRT macht sich das Blut als endogenes Kontrastmittel zu Nutze. Dies ist möglich, weil Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben. Sie stören dadurch die transversale Magnetisierung des Gewebes nach Anregung der Protone durch einen

Hochfrequenzimpuls unterschiedlich: Deoxyhämoglobin stört durch seine paramagnetischen Eigenschaften (Pauling & Coryell, 1936) die transversale Magnetisierung stärker und verkürzt dadurch die Zeitkonstante  $T2^*$  - es kommt zu einem schnelleren Signalabfall im deoxyhämoglobinreichen, sauerstoffarmen Gewebe (Ogawa et al., 1990). Da die regionale Konzentration von sauerstoffhaltigem und sauerstoffarmem Blut in Zusammenhang mit der lokalen Aktivität des Gehirns steht, ergibt sich für unterschiedliche Aktivierungszustände des Gehirns ein Signalunterschied, der sogenannte BOLD (blood oxygenation level dependent) Kontrast. Denn die lokale Sauerstoffkonzentration nimmt durch verstärkten Blutfluss bei verstärkter neuronaler Aktivität stärker zu als der lokale Sauerstoffverbrauch. Bei niedrigerer Deoxyhämoglobinkonzentration nehmen die transversale Magnetisierung und damit das gemessene Signal langsamer ab. Mit fMRT kann die neuronale Aktivität somit zwar nicht direkt, wohl aber die mit neuronaler Aktivität korrelierte Blutflussänderung dargestellt werden. Die Blutflussänderung folgt dabei der neuronalen Aktivitätsänderung mit einigen Sekunden Verzögerung (Kwong et al., 1992). Von den unterschiedlichen Komponenten neuronaler Aktivität sind die lokalen Feldpotentiale am stärksten mit der Blutflussänderung korreliert (Logothetis et al., 2001).

Neben den unterschiedlichen Eigenschaften der Gewebe und dem lokalen Verhältnis von sauerstoffreichem und -armem Blut hängt die gemessene Signalintensität auch entscheidend von der jeweiligen Messesequenz ab. Diese wird durch verschiedene Parameter bestimmt. Die Echozeit (*echo time* = TE) gibt den Zeitpunkt an, zu dem nach Anregung der Protone das Signal ausgelesen wird, während die Repetitionszeit (*repetition time* = TR) angibt, in welchen zeitlichen Abständen die Anregung der Protone wiederholt wird. Der Kippwinkel gibt an, wie stark der Magnetisierungsvektor von dem Hochfrequenz-Puls ausgelenkt wird.

Ausschlusskriterium für eine MRT-Untersuchung sind ferromagnetische Metallimplantate, da sich diese im Gerät während der Messung erhitzen und den Probanden gefährden können. Darüber hinaus verursacht die Enge des Gerätes gelegentlich Ängste. Durch die Enge des Scanners können auch Probanden mit großer Körperfülle nicht untersucht werden.

#### **2.3.4.2 Probanden**

Es liegen von fast allen in Abschnitt 2.1 beschriebenen Versuchspersonen fMRT-Daten vor. Bei einem Kontrollprobanden musste die Messung wegen Klaustrophobie abgebrochen werden. Eine strukturelle, T1-gewichtete Aufnahme, die für die Auswertung der MEG-Daten benötigt wurde, konnte allerdings akquiriert werden. Alle Probanden wurden vorab über die Art des Experimentes aufgeklärt und willigten schriftlich in die Untersuchung ein.

### 2.3.4.3 Versuchsaufbau

Die Probanden wurden wie in den MEG-Experimenten an den jeweils maximal auseinanderliegenden Fingern DU und DR und den Zehen D1 und D5 beider Seiten mit Hilfe von Ringelektroden elektrisch stimuliert. Die Stimulation erfolgte über einen Grass S 88 Stimulator (Grass Medical, Quincy, MA, USA), der für diese Untersuchung per Hand bedient wurde. Der Stimulator stand außerhalb des Messraumes. Die Stimulationsimpulse wurden in den Scannerraum über Farraday-abgeschirmte Kabel übertragen, um Artefakte in den Bildern gering zu halten. Für die fMRT-Experimente wurde eine Stimulationsfrequenz von 8 Hz gewählt. Vorangegangene Studien hatten diskrepante Ergebnisse hinsichtlich der Frage geliefert, bis zu welcher Frequenz die Blutflussänderung zunimmt (z.B. Ibanez et al., 1995; Repenthin et al., 1998). Mit 8 Hz wurde eine Frequenz oberhalb der berichteten Plateaus gewählt, um eine möglichst große Durchblutungszunahme durch die Stimulation zu gewährleisten. Die ausgegebenen Stimuli wurden über eine Umschaltbox auf jeweils einen der stimulierten Finger bzw. Zehen umgeleitet. Jeder Rechteckreiz hatte eine Dauer von 0,3 ms. Hände und Füße wurden in separaten Durchgängen stimuliert.

Vor den jeweiligen Messungen wurden, wie bereits für die MEG-Experimente beschrieben, im aufsteigenden Verfahren die Wahrnehmungsschwellen an den Fingern bzw. Zehen bestimmt. Daraufhin wurde die Schmerzschwelle ermittelt und für die Messung eine Stimulationsstärke knapp unterhalb dieser Schwelle gewählt. Die Stimulationsintensität entsprach in der Regel mindestens der doppelten Wahrnehmungsschwelle. Sie wurde ferner so justiert, dass sie an allen stimulierten Fingern bzw. Zehen als etwa gleich stark empfunden wurde. Eine Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen sowohl für die MEG- als auch für die fMRT-Untersuchungen war geboten, da der Stromfluss und damit auch die Intensität der Empfindung nicht unwesentlich von der Position der Ringelektroden, der Verteilung der Elektrolytcreme und der Feuchtigkeit der Hände bzw. der Klettelektroden abhängt.

Im Unterschied zum Versuchsaufbau der MEG-Untersuchung war es bei den fMRT-Experimenten möglich, unmittelbar vor den Messungen den elektrischen Widerstand für jeden Stimulationsort zu bestimmen. Anhand dieser zusätzlichen Information konnte die Stimulationsintensität für die fMRT-Untersuchung nicht nur über die angelegte Spannung, sondern auch über den Stromfluss bestimmt werden.<sup>2</sup>

Hände und Füße wurden in je zwei Durchgängen untersucht, die jeweils ca. zehn Minuten in Anspruch nahmen. Zwischen der Stimulation der Finger bzw. Zehen für eine Dauer von 15 s lag ein Ruheintervall von ebenfalls 15 s. Die Abfolge der Stimulation war so pseudorandomisiert, dass jeder Finger/Zeh pro Durchgang fünfmal stimuliert wurde. Die Probanden wurden gebeten, während

---

<sup>2</sup> $Stromstärke = \frac{Spannung}{Widerstand}$

der Messung aufmerksam darauf zu achten, ob sich die Stimulationsintensität in irgendeiner Weise verändert. Der Einfluss der gerichteten Aufmerksamkeit auf die Stärke der hämodynamischen Antwort in SI ist umstritten (Backes et al., 2000; Hämäläinen et al., 2000; Johansen-Berg et al., 2000; Hagen & Pardo, 2002). Solange diese Beziehung nicht geklärt ist, scheint es bei Untersuchungen von SI mittels fMRT geboten, die Probanden zur Fokussierung der Aufmerksamkeit zu motivieren, um eine optimale hämodynamische Antwort zu gewährleisten. Hatte die Stimulationsintensität in der ersten Messung an einem der Stimulationsorte subjektiv nachgelassen, konnte die Intensität zudem für die zweite Messung den übrigen Stimulationsorten angepasst werden. Die Probanden hatten die Augen während der Messung geschlossen.

#### 2.3.4.4 Datenerhebung

Die Daten wurden mit einem VISION Kernspingerät mit einer Feldstärke von 1,5 T (Siemens, Erlangen) erhoben. Die funktionellen Bilder wurden mit einer EPI-GE (*gradient echo echo planar imaging*) Sequenz erzeugt (TR = 3 s; TE = 66 ms; Kippwinkel = 90°). Zwanzig Schichten wurden parallel zu einer transaxialen Ebene durch die anteriore und die posteriore Kommissur positioniert. Die räumliche Auflösung innerhalb jeder Schicht war 3 x 3 mm. Die Schichten hatten eine Dicke von 3 mm und einen Abstand zueinander von 0,3 mm. In jedem Durchgang wurden 210 Bilder aufgenommen.

Im Anschluss an die funktionellen Messungen wurden alle Elektroden entfernt und eine T1-gewichtete anatomische Aufnahme des Kopfes mit der volumetrischen 3D MP-Rage-Sequenz gemacht. Diese bestand aus 128 sagittalen Schichten mit einer räumlichen Auflösung von 1 x 1 mm (TR = 40 ms, TE = 5 ms, Kippwinkel = 40°).

#### 2.3.4.5 Datenanalyse

Die ersten fünf Bilder jedes funktionellen Messdurchgangs gingen nicht in die Analysen ein. Die übrigen Bilder wurden mit SPM99 (*Statistical Parametric Mapping*, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) erst räumlich vorverarbeitet und dann statistisch ausgewertet.

Die Bilder wurden für Hände und Füße separat bewegungskorrigiert. Die anatomische Aufnahme wurde mit dem MPI-Tool (*Multipurpose Imaging Tool*, Max-Planck Institut für Neurologie, Köln) per Hand räumlich an das erste (kontrastreichste) Bild jeder Messung angepasst. Anschließend wurde die anatomische Aufnahme räumlich an das T1-gewichtete SPM-Standardtemplate angepasst.<sup>3</sup> Es

---

<sup>3</sup>Dem SPM-Standardtemplate liegt ein Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) zugrunde. Die Ausrichtung dieses Referenzgehirns orientiert sich an dem von Talairach & Tournoux (1988) beschriebenen Referenzraum. Dennoch entsprechen sich MNI-Koordinaten und Talairach-Koordinaten nicht 1:1.

wurden lineare und nonlineare Transformationen zugelassen. Die Anpassungsparameter wurden auf die funktionellen Bilder übertragen. Alle funktionellen Daten wurden in diesem Schritt auf eine Auflösung von 2 x 2 x 2 mm interpoliert und die Handdaten des Linkshänders (F1-3) bzw. die Fußdaten der Probanden mit linker Fußdominanz (F1-2 und F2-1) seitenvertauscht. Die räumlich standardisierten funktionellen Daten wurden zum Abschluß der Vorverarbeitung mit einem räumlichen Filter von 8 x 8 x 8 mm geglättet.

Für die statistische Auswertung wurden alle Bilder eines Probanden auf das individuelle Mittel skaliert, mit einem Gaussfilter von 4 s tiefpass gefiltert und mit einem Hochpassfilter von 300 s geglättet. Alle Versuchsbedingungen wurden mit einer Rechteckfunktion modelliert, die um eine geschätzte hämodynamische Verzögerung von 5,3 s gegenüber dem Stimulationsbeginn verschoben und mit der hämodynamischen Antwortfunktion von SPM99 gefaltet wurde. Da nur Aktivierung im Hand- bzw. Fußareal in die engere Analyse einging, wurde jeder Durchblutungsanstieg mit einem unkorrigierten p-Wert  $< 0,001$  innerhalb eines Clusters von mindestens 5 überschwellig aktivierten Voxels als signifikant angesehen.

Für die Handdaten wurden pro Cluster maximal acht lokale Aktivierungsmaxima mit einem Mindestabstand von 4 mm berücksichtigt. Aktivierungsmaxima im Gyrus postcentralis wurden den mutmaßlichen zytoarchitektonischen Arealen 3b, 1 und 2 zugeordnet. Diese Areale waren vorab als im Sulcus centralis liegend (Areal 3b), auf der Oberfläche des Gyrus postcentralis liegend (Areal 1) und im Sulcus postcentralis liegend (Areal 2) definiert worden (Abbildung 2.9). Da bei bis zu acht Aktivierungsmaxima teilweise mehrere lokale Maxima in einem zytoarchitektonischen Areal liegen können, wurde für die weitere Analyse für jedes Areal das Maximum mit der stärksten Aktivierung ausgewählt, sofern seine Lokalisation plausibel, d.h. in der Nähe des charakteristischen *handknobs* (Yousry et al., 1997), war ( $z > 40$  und  $< 75$ ).

Die Zuordnung der Aktivierungsmaxima zu den Arealen 3b, 1 und 2 erfolgte von zwei unabhängigen Personen, von denen die eine gegenüber der Zugehörigkeit der Probanden zu den einzelnen Gruppen geblindet war.

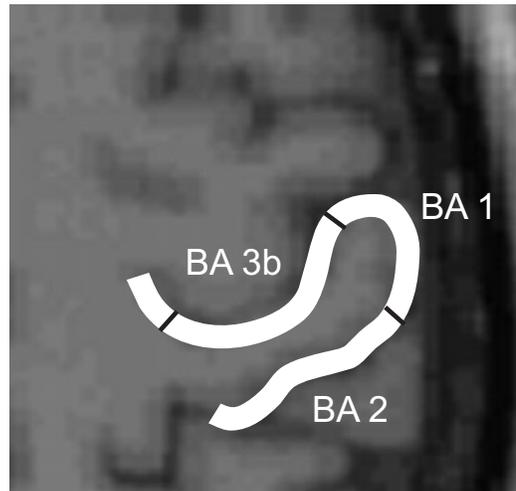


Abbildung 2.9: Approximative Lokalisation der Areale 3b, 1 und 2. Der schematischen Darstellung liegt ein T1-gewichtetes MR-Bild eines individuellen Kontrollprobanden in axialer Schnittebene zugrunde.

Die Größe der Handrepräsentation wurde analog zur Auswertung der MEG-Daten über die euklidische Distanz zwischen den Aktivierungsmaxima der stimulierten Finger geschätzt. Diese wurde zwischen den Gruppen verglichen und mit der Anzahl der kontralateral angelegten Finger korreliert. Die Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen wurde über den Quotienten aus euklidischer Distanz und der Anzahl kontralateral angelegter Finger bestimmt. Die Lokalisation der Aktivierungsmaxima der Finger DR und DU wurde als somatotop bzw. nicht somatotop klassifiziert. Ein Fingerpaar wurde als somatotop eingestuft, wenn das Aktivierungsmaximum des ulnaren Fingers medial, anterior und superior zum Aktivierungsmaximum des radialen Fingers lag.

Da über die Zytoarchitektur des Fußareals in SI beim Menschen wenig bekannt ist (vgl. Abschnitt 1.1), konnte eine Unterteilung in die somatosensorischen Subareale für die Aktivierungen im Fußareal nicht vorgenommen werden. Die Größe der Zehenrepräsentationen wurde über die Stärke des Durchblutungsanstiegs operationalisiert und für jeden stimulierten Zeh innerhalb einer *fixed-effects*<sup>4</sup> Analyse zwischen den Gruppen verglichen. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass größere Repräsentationen nicht nur zu ausgedehnteren, sondern auch zu stärkeren Durchblutungsänderungen führen.<sup>5</sup>

### 2.3.5 Ergebnisse der Experimente 2 und 3

Für alle im folgenden Abschnitt und unter 2.3.8 berichteten Vergleiche wurden die Daten (inkl. Stimulationsstärken etc.) nicht nach Körperseite (rechts/links), sondern auf Grundlage der von den Probanden angegebenen Seitendominanz gruppiert. Bei allen statistischen Vergleichen (mit Ausnahme der fMRT-Daten, s. Abschnitt 2.3.4.5) wurde ein Unterschied von  $p < 0,05$  als signifikant akzeptiert. Je nach zugrundeliegender Hypothese wurde ein ein- oder zweiseitiger Vergleich durchgeführt. Alle angegebenen  $p$ -Werte sind entsprechend ausgewiesen. Die  $p$ -Werte, die in diesem Kapitel berichtet werden, wurden nicht für multiple Vergleiche korrigiert. Soweit nicht anders gekennzeichnet, werden exakte  $p$ -Werte angegeben. Die  $p$ -Werte wurden mit Hilfe von SPSS 10.1 bestimmt, sofern es sich nicht um SPM-Ergebnisse handelt.

Für einige Vergleiche wurden die Daten über beide Hemisphären gepoolt. Wenn für beide Hemisphären Daten verfügbar waren, wurden diese für alle Mann-Whitney U-Tests paarweise gemittelt. Die Berechnung von Korrelationskoeffizienten beruhte dagegen auf den Ausgangswerten. Bei der Bestimmung des kritischen Korrelationskoeffizienten wurde die Anzahl der Probanden zugrunde gelegt, von denen Werte in die Berechnung des Koeffizienten eingegangen waren.

---

<sup>4</sup>Bei einer *fixed-effects* Analyse geht neben der interindividuellen Varianz auch die intraindividuelle Varianz während der Messung in das statistische Modell ein. Eine Generalisierung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation, aus der die Stichprobe stammt, ist daher nicht möglich.

<sup>5</sup>Diese Annahme gilt aufgrund der limitierten räumlichen Auflösung des verwendeten Verfahrens.

### 2.3.5.1 MEG-Ergebnisse (Experiment 2)

Die angelegte Spannung über alle Probanden und Zehen hinweg betrug durchschnittlich 59,1 V (SD = 15,7). Die durchschnittliche Spannung für die einzelnen Zehen innerhalb der drei Gruppen ist in Anhang C, Tabelle C.1 aufgeführt. Für keinen der vier stimulierten Zehen gab es zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Stimulationsintensität, die über die angelegte Spannung geschätzt wurde (einfaktorielle Varianzanalyse für non-parametrische, unabhängige Daten nach Kruskal-Wallis,  $p_{asymptotisch} \geq 0,08$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang C, Tabelle C.2).

Nach 35-50 ms wurde mit der M1-Komponente die erste bipolare Feldverteilung erwartet. Allerdings war nicht für alle Probanden bereits in diesem Zeitfenster eine bipolare Feldverteilung gegeben. Daher wurde für die Anpassung eines Dipols mit Lokalisation in SI das erste Amplitudenmaximum mit klarer bipolarer Feldverteilung in einem Zeitfenster von 35-90 ms gewählt. Analog zu dem, was über den Ursprung mittels MEG gemessener Feldverteilungen nach Medianusstimulation bekannt ist, wurde für dieses Zeitfenster Aktivität überwiegend bis ausschließlich aus SI erwartet, während Aktivität in SII oder dem posterioren parietalen Kortex erst mit einer Latenz von mindestens 90 ms erwartet wurde (Forss et al., 1994a; Wegener et al., 1998). Die Überlagerung mit Aktivität aus anderen Arealen sollte demnach in diesem Zeitfenster gering sein. Die SI-Dipole für D1 und D5 eines Fußes wurden mit möglichst ähnlicher Latenz angepasst.

Auf diese Art konnte für fast alle Probanden ein Dipol mit Lokalisation im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex angepasst werden (Abbildung 2.10). In drei Fällen lag das erste Amplitudenmaximum des SI-Dipols außerhalb des gewählten Zeitfensters. Der SI-Dipol einer Kontrollprobandin (Latenz = 140 ms) und zwei SI-Dipole einer F1-Probandin (Latenz = 105 ms) wurden aus diesem Grund von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Distanzen zur Bestimmung der Größe des Fußareals konnten daher bei der Kontrollprobandin nur für eine (die dominante) Hemisphäre bestimmt werden. Von der F1-Probandin gingen keine Daten in die weitere Analyse ein.

Ein Dipol mit Lokalisation in SI kontralateral reichte bei einigen Datensätzen und Versuchsbedingungen nicht aus, um die SEFs zufriedenstellend zu erklären. War dies der Fall, wurden weitere Dipole angepasst. Diese waren im sekundären somatosensorischen und posterioren parietalen Kortex der kontralateralen Hemisphäre und in SII der ipsilateralen Hemisphäre lokalisiert oder konnten keinem somatosensorischen Areal klar zugeordnet werden. Für die Häufigkeiten der zusätzlichen Dipole in den einzelnen Gruppen s. Anhang C, Tabelle C.3. Die Aufklärungsgüte aller Dipole betrug minimal 61,1%. Die Aufklärungsgüte der im Weiteren analysierten SI-Dipole betrug im Durchschnitt 89,32% (SD = 6,88), mindestens jedoch 67,2%. Die Aufklärungsgüte unterschied sich für die einzelnen Zehen nicht signifikant zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis einfaktorielle Varianzanalyse,  $p_{asymptotisch} \geq 0,361$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang C, Tabelle C.4).

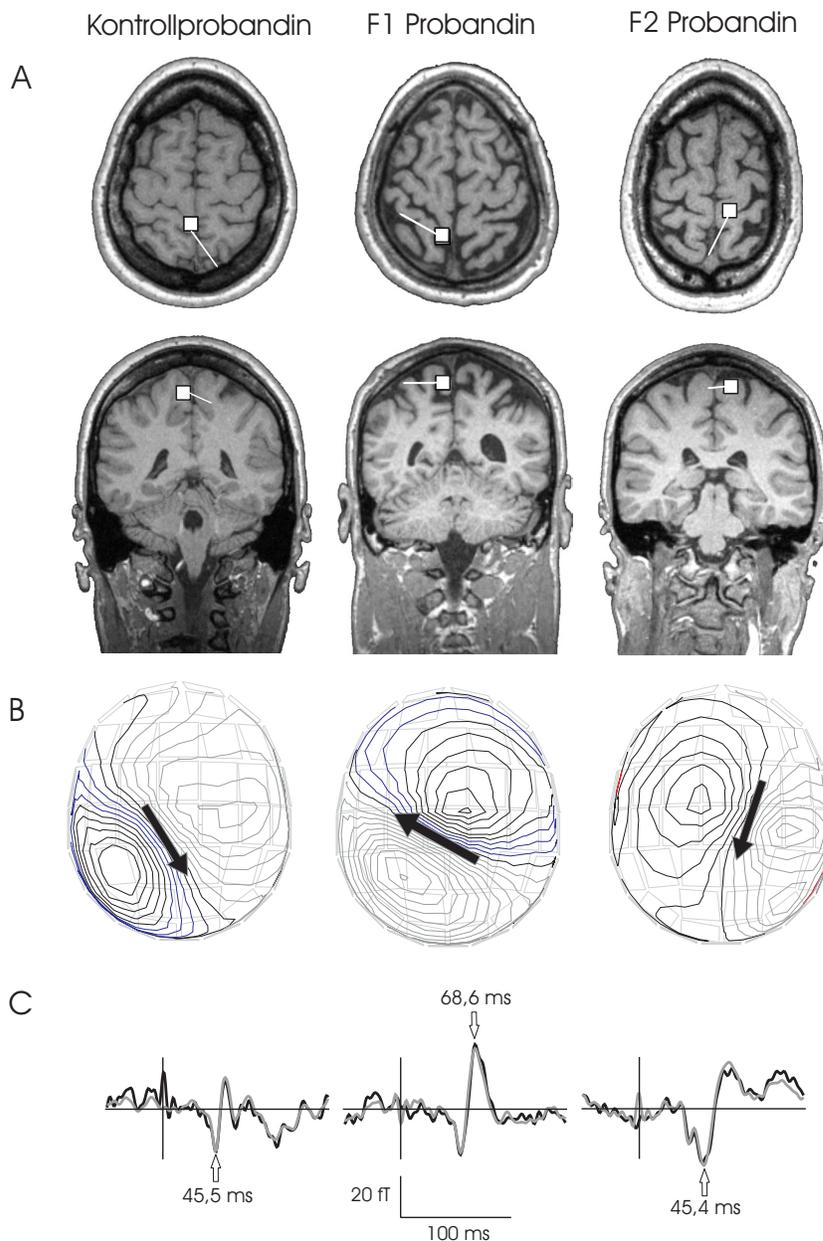


Abbildung 2.10: Dipole in SI bei Stimulation der Großzehe für jeweils einen Probanden der drei Gruppen. A: Lokalisation und Orientierung der Dipole. Den axialen (oben) und koronaren (unten) Schnittebenen liegen die individuellen, T1-gewichteten MR-Bilder zugrunde. B: Feldverteilung zum Zeitpunkt der Quellenanpassung (Abstand der Isokonturen = 10 fT). C: Gemessenes Signal des Kanals mit der größten Antwort (schwarz) und durch das angepasste Dipolmodell geschätztes Signal (grau). Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Quellenanpassung. Bei der F1-Probandin (Mitte) lag zum ersten Peak keine bipolare Feldverteilung vor. Die SI-Quelle wurde daher zum Zeitpunkt des zweiten Peaks (68,6 ms poststimulus) angepasst.

## Kontrollgruppe

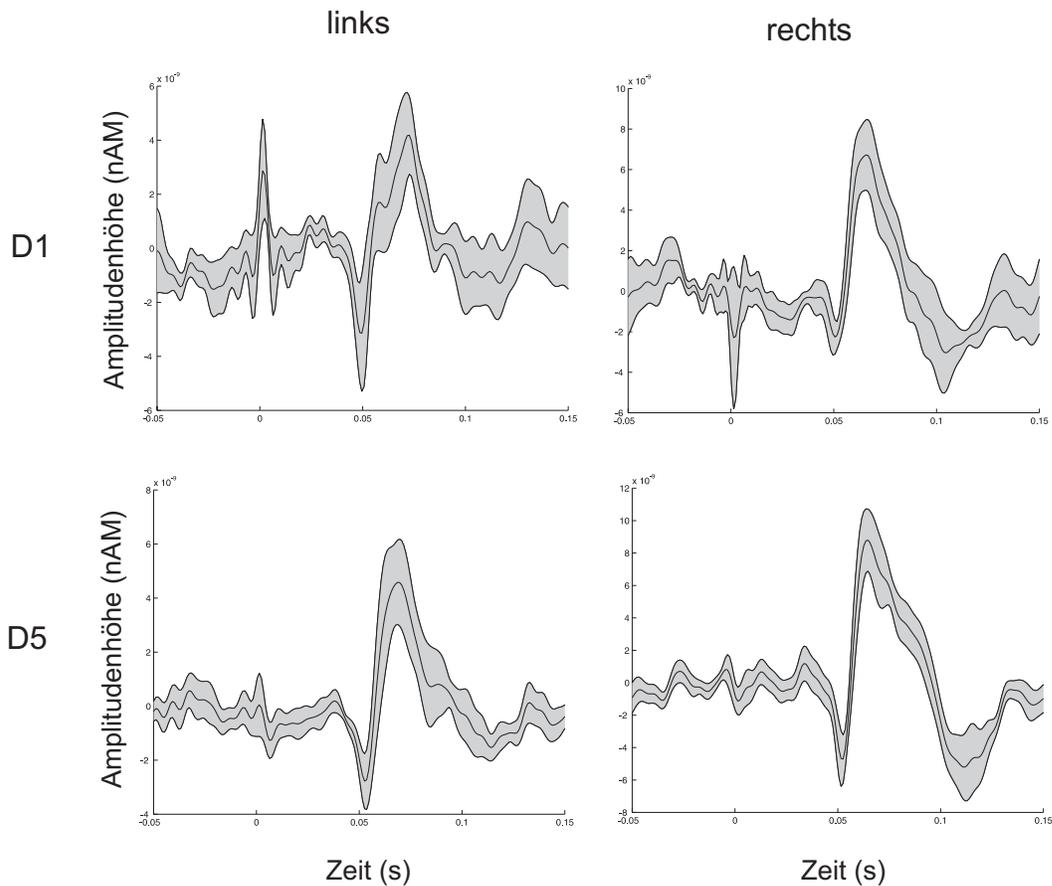


Abbildung 2.11: Über alle Probanden der Kontrollgruppe gemittelte Quellenverläufe der kontralateralen SI-Quelle mit Standardfehler für die vier stimulierten Zehen.

Das erste Amplitudenmaximum mit klar bipolarer Feldverteilung, zu dem auch die Amplitudenhöhe abgelesen wurde, wurde nach durchschnittlich 61,1 ms beobachtet (SD = 8,7 ms; Spanne = 45,2-75,6 ms). Die Latenz unterschied sich für keinen der vier stimulierten Zehen signifikant zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis einfaktorische Varianzanalyse,  $p_{asymptotisch} \geq 0,1$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang C, Tabelle C.4). Gemittelte Quellenverläufe sind für die vier Zehen und die drei Gruppen in den Abbildungen 2.11-2.13 separat dargestellt.

## Gruppe F1

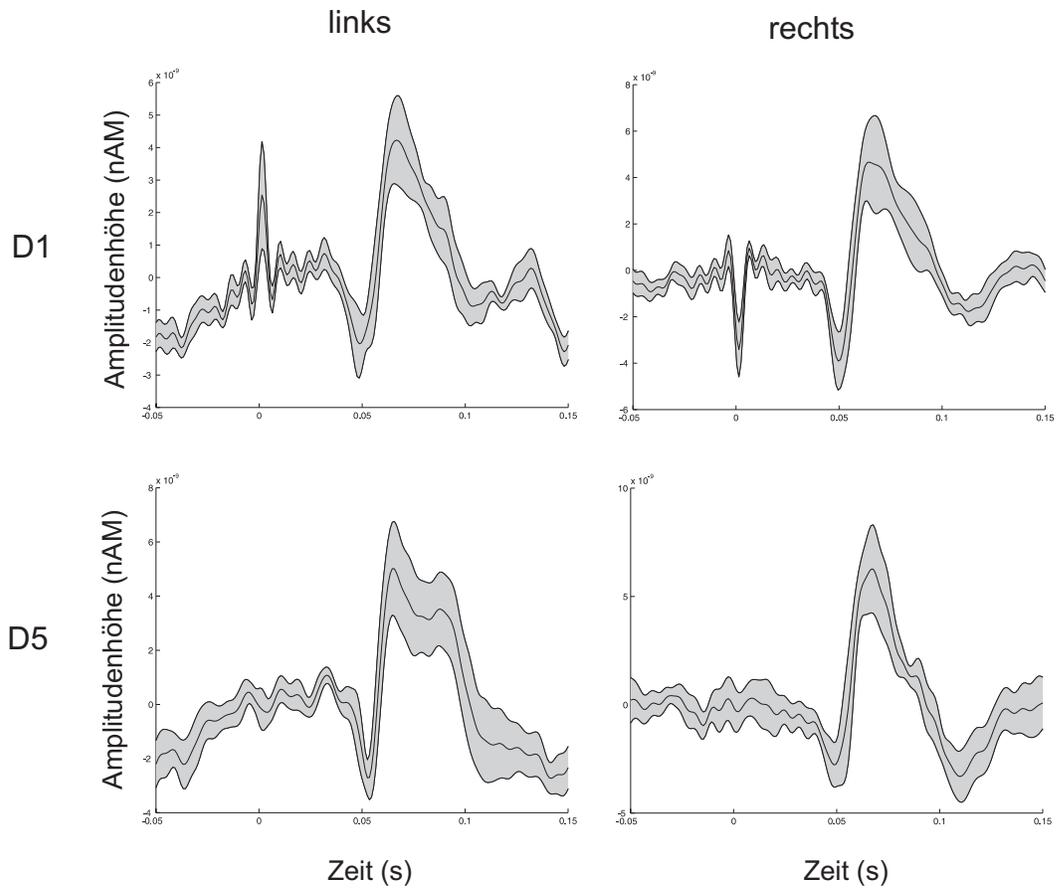


Abbildung 2.12: Über alle Probanden der F1-Gruppe gemittelte Quellenverläufe der kontralateralen SI-Quelle mit Standardfehler für die vier stimulierten Zehen.

## Gruppe F2

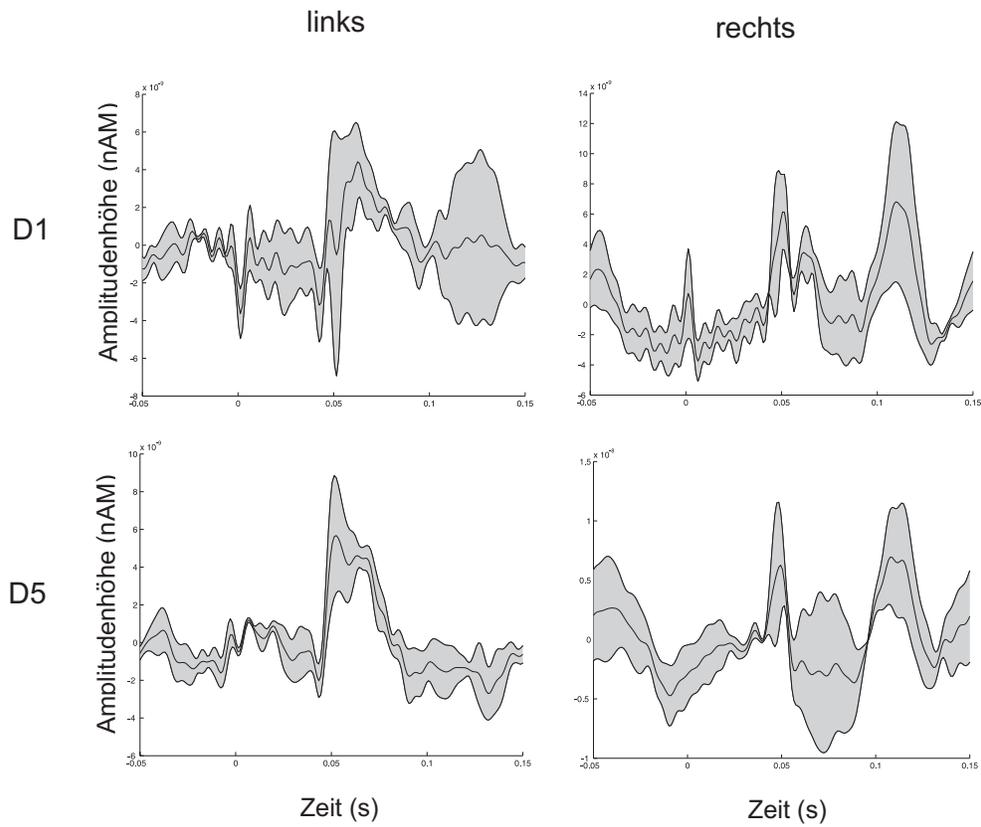


Abbildung 2.13: Über alle Probanden der F2-Gruppe gemittelte Quellenverläufe der kontralateralen SI-Quelle mit Standardfehler für die vier stimulierten Zehen.

Die mittlere Amplitudenhöhe zum ersten Amplitudenmaximum betrug über alle Gruppen und Zehen hinweg 8,59 nA (SD = 4,33; Spanne = 1,9-20,7 nA). Die Amplitudenhöhe wurde für die evozierten Antworten in SI bei Stimulation der vier Zehen paarweise zwischen den drei Gruppen verglichen (Mann-Whitney U-Test). Keiner dieser Vergleiche zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied in der erwarteten Richtung ( $p \geq 0,21$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang C, Tabelle C.5). Für die Großzehe des dominanten Fußes war die Amplitude in der Kontrollgruppe sogar signifikant größer als in Gruppe F1 ( $p = 0,04$ ).

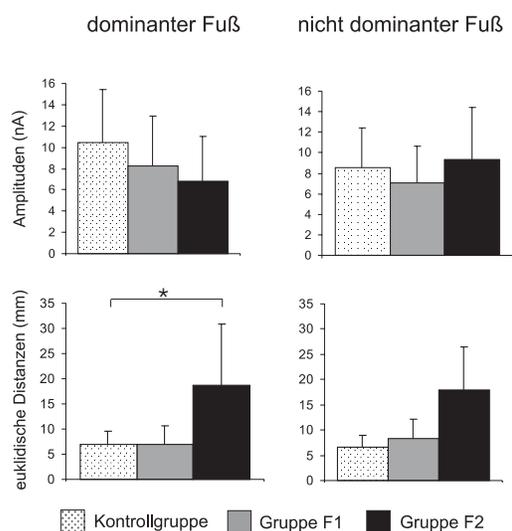


Abbildung 2.14: Mittlere Amplituden und Distanzen mit Standardabweichung in den drei Gruppe, gemittelt für D1 und D5 beider Füße: gepunktet = Kontrollgruppe, grau = Gruppe F1, schwarz = Gruppe F2.

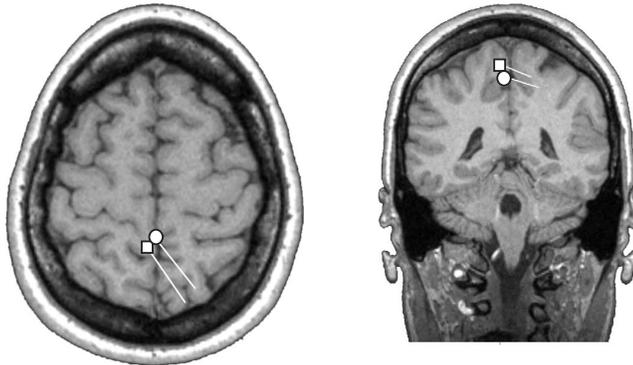
im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,04$ ). Alle weiteren Distanzunterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ( $p_{\text{einseitig}} \geq 0,07$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang C, Tabelle C.6). Abbildung 2.14 zeigt die mittlere Amplitudenhöhe, gepoolt über beide stimulierte Zehen jeder Seite, und die euklidischen Distanzen des dominanten und nicht dominanten Fußes für die drei Gruppen.

Die primären SI-Quellen lagen üblicherweise im klassischen Fußareal, d.h. in der Hemisphärenspalte oder an der Mantelkante. Weitere SI-Dipole, die zur Aufklärung des gemessenen Signals wesentlich beitrugen, lagen dagegen häufig lateral (vgl. Abbildung 2.15 oben und Mitte). Diese Beobachtung wurde in allen drei Gruppen gemacht. Für eine F2-Probandin (F2-1) konnte jedoch bei Stimulation der rechten (nicht dominanten) Großzehe kein Dipol im Fußareal des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex angepasst werden. Stattdessen lag die SI-Quelle in der Nähe des klassischen Handareals (Abbildung 2.15 unten) und somit wesentlich weiter lateral als die lateralen SI-Quellen anderer Probanden.

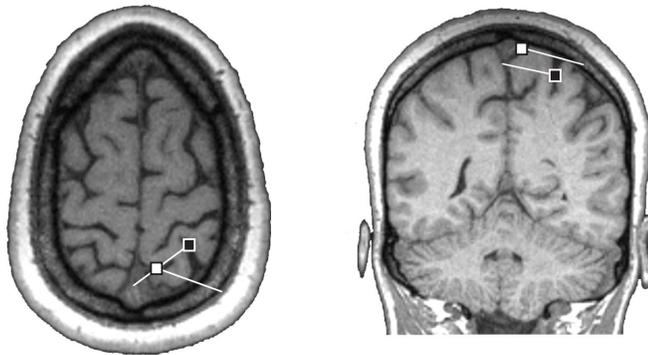
Die euklidischen Distanzen zwischen den kontralateral zur stimulierten Hand lokalisierten SI-Dipolen betragen für die Kontrollgruppe 6,8 mm (SD = 2,4 mm), in Gruppe F1 7,7 mm (SD = 3,6 mm) und in Gruppe F2 18,3 mm (SD = 12,8 mm). Die euklidischen Distanzen wurden ebenfalls paarweise zwischen den Gruppen verglichen. Keiner dieser Vergleiche zeigte hinsichtlich der Distanzen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p_{\text{einseitig}} \geq 0,19$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang C, Tabelle C.6). Vergleicht man die Distanzen

dagegen separat für die dominante und nicht dominante Seite paarweise zwischen den Gruppen, zeigen sich für die dominante Seite signifikant größere Distanzen in der F2-Gruppe

Kontrollprobandin



F2 Probandin



F2 Probandin

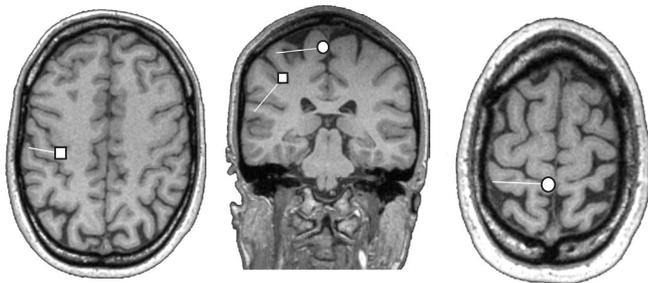


Abbildung 2.15: Lokalisation und Orientierung der Dipole im primär somatosensorischen Fußareal kontralateral bei einer Kontrollprobandin und zwei Probandinnen der F2-Gruppe. Quadrat = Großzehe, Kreis = kleiner Zeh, weiß = Hauptquelle in SI, schwarz = zusätzlicher SI-Dipol. Den axialen und koronaren Hirnschnitten liegen jeweils die individuellen, T1-gewichteten MR-Aufnahmen zugrunde.

**Methodische Erwägungen** Es ist bei der Auswertung der MEG-Fußdaten nicht gelungen, die SI-Dipole ausschließlich auf Grundlage der M1-Komponente und somit mit unumstrittener Lokalisation in Areal 3b anzupassen. Dies überrascht, da die M1-Komponente unter verschiedenen Stimulationsbedingungen (z.B. bei unterschiedlichen Interstimulusintervallen, gemischter vs. sensibler, taktiler vs. elektrischer Stimulation) zuverlässig beobachtet wird (z.B. Tiihonen et al., 1989; Forss et al., 1994b; Wikström et al., 1996; Tecchio et al., 1998). Zwar beruhen die meisten Beobachtungen auf Medianus- oder Fingerstimulation. Aber auch für Tibialis- und Zehenstimulation wurden, analog zur N20-Komponente, Antworten nach ca. 40 ms berichtet (Hari et al., 1996). Darüber hinaus erwies es sich im Folgenden auch für die MEG-Handdaten als schwierig, Dipole aufgrund der M1-Komponente anzupassen (s. Abschnitt 2.3.8.1). Das häufige Fehlen einer M1-Antwort mit klar bipolarer Feldverteilung, die für die Anpassung eines Dipols geeignet wäre, ist wahrscheinlich auf die für diese Studie gewählten Stimulationsparameter zurückzuführen. Dieser Effekt konnte vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur nicht antizipiert werden.

In dieser Arbeit lagen bei der Bestimmung von Amplituden und Lokalisationen somit von Proband zu Proband unterschiedliche Komponenten zugrunde. Dies ist insofern problematisch, als bereits für die frühen Komponenten M1 und M2 systematische Lokalisationsunterschiede beschrieben wurden (Tiihonen et al., 1989; Kawamura et al., 1996). Beide Komponenten haben ihren Ursprung wahrscheinlich in Areal 3b (Hari & Forss, 1999). Wenn auch über die Zytoarchitektur des Fußareals wenig bekannt ist, so ist es dennoch möglich, dass bei Stimulation des Fußareals, anders als bei Stimulation des Handareals, auch Areal 1 mit MEG gut meßbare Antworten liefert (Hari & Forss, 1999). Dies läßt für die unterschiedlichen Komponenten bei Zehenstimulation noch größere Lokalisationsunterschiede erwarten. Überraschenderweise waren die Lokalisationsunterschiede zwischen zwei unabhängigen SI-Quellen, die zeitlich nur wenige Millisekunden auseinander lagen, bei Tibialisstimulation eher gering („few millimeters“; Hari et al., 1996, S. 112). Darüber hinaus sei darauf hingewiesen, dass die Lokalisationsunterschiede zwischen der M1- und der M2-Komponente meist bei Medianusstimulation oberhalb der Motorschwelle gefunden wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass die Verschiebungen auch auf die zusätzliche Aktivierung von propriozeptiven Fasern zurückgeführt werden können (Hari & Forss, 1999), die bei elektrischer Zehenstimulation unterhalb der Motorschwelle nicht gegeben ist.

Um Lokalisationsunterschiede durch die Verwendung unterschiedlicher Komponenten zumindest für die Bestimmung der individuellen Distanzen zu minimieren, wurden die SI-Dipole eines Fußes möglichst zeitgleich angepasst. Die Dipolpaare, die der Bestimmung der individuellen euklidischen Distanzen zugrunde lagen und über die somit die Größe des Fußareals geschätzt wurde, sollten auf diesem Weg möglichst den gleichen systematischen Verschiebungen unterliegen. Möglicherweise variieren die Distanzen zwischen den SI-Quellen zweier Zehen aber ebenfalls in Abhängigkeit von der Latenz (vgl. Vanni et al., 1996). Systeme-

matische Unterschiede könnten auf diesem Wege zu Artefakten führen. Zwar gab es keine signifikanten Latenzunterschiede zwischen den Gruppen. Systematische Unterschiede wären aber aufgrund der großen Variabilität der Latenzen und der geringen Probandenzahl (vor allem in Gruppe F2) schwer nachweisbar. Es bleibt festzuhalten, dass bei der Bestimmung der Distanzen zwischen den SI-Quellen unterschiedliche Antwortlatenzen wenn nicht zu systematischen Verzerrungen, so doch zu einer erhöhten Meßgenauigkeit geführt haben.

Schwerwiegender ist das Problem unterschiedlicher Antwortlatenzen für den Vergleich der Amplituden. Es ist mehr als fraglich, ob die Amplitudenhöhe bei der Variabilität der zugrundeliegenden Latenzen ein geeignetes Maß darstellt, um die Größe der zugrundeliegenden Repräsentationsareale zu vergleichen. Die Amplitudenhöhe der einzelnen Komponenten variiert in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (Wikström et al., 1996) weit mehr als die Lokalisation der zugrundeliegenden Quellen. Da es in dieser Studie nicht gelungen ist, die Anpassung der Dipole aufgrund identischer Komponenten vorzunehmen, sind fehlende oder bestehende Unterschiede hinsichtlich der Amplitudenhöhe kaum interpretierbar.

Bei der Durchsicht der Literatur fällt auf, dass SI-Dipole mit mutmaßlicher Lokalisation in Areal 3b ebenfalls mit großen Latenzunterschieden und häufig viel später<sup>6</sup> angepasst werden als in dieser Arbeit (z.B. Elbert et al., 1995; Biermann et al., 1998; Flor et al., 1998; Sörös et al., 1999; Druschky et al., 2000; Pollok et al., 2002). In diesen Arbeiten wurden SI-Quellen zum Zeitpunkt des *first major peaks* angepasst. Dieser kann häufig erst später beobachtet werden als das erste lokale Amplitudenmaximum mit bipolarer Feldverteilung (Abbildung 2.16). Unter der Annahme, dass bei ausschließlich epikritischer Stimulation Areal 3b auch über ein längeres Zeitfenster hinweg die stärkste Antwort generiert, scheint dieses Vorgehen gerechtfertigt. Werden die in dieser Arbeit erhobenen Daten auf Grundlage des ersten *major peaks* ausgewertet, ergibt sich eine Antwortlatenz von 75 ms. Die aus den später angepassten SI-Quellen resultierenden euklidischen Distanzen korrelieren mit den oben berichteten Distanzen mit  $r_{Pearson} = 0,59$ . Die zum Zeitpunkt des ersten *major peaks* angepassten SI-Quellen unterschieden sich hinsichtlich der Amplitudengröße für keinen der vier stimulierten Zehen signifikant zwischen den Gruppen ( $p_{asymptotisch} \geq 0,07$ ). Das Fußareal war dagegen sowohl in der F1-Gruppe als auch in der F2-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe ( $p_{einseitig} = 0,01$  bzw.  $0,03$ ).

Beide Herangehensweisen führen demnach zu ähnlichen Ergebnissen. Reflexionen von Hari et al. (1996) legen nahe, dass elektromagnetische Quellen in SI bei somatosensorischer Fußstimulation ihren Ursprung in Subareal 3b haben. Dies gilt für die früh und spät angepassten Quellen gleichermaßen.

---

<sup>6</sup>Insbesondere weil in diesen Arbeiten ausschließlich Finger und nicht Zehen stimuliert wurden.

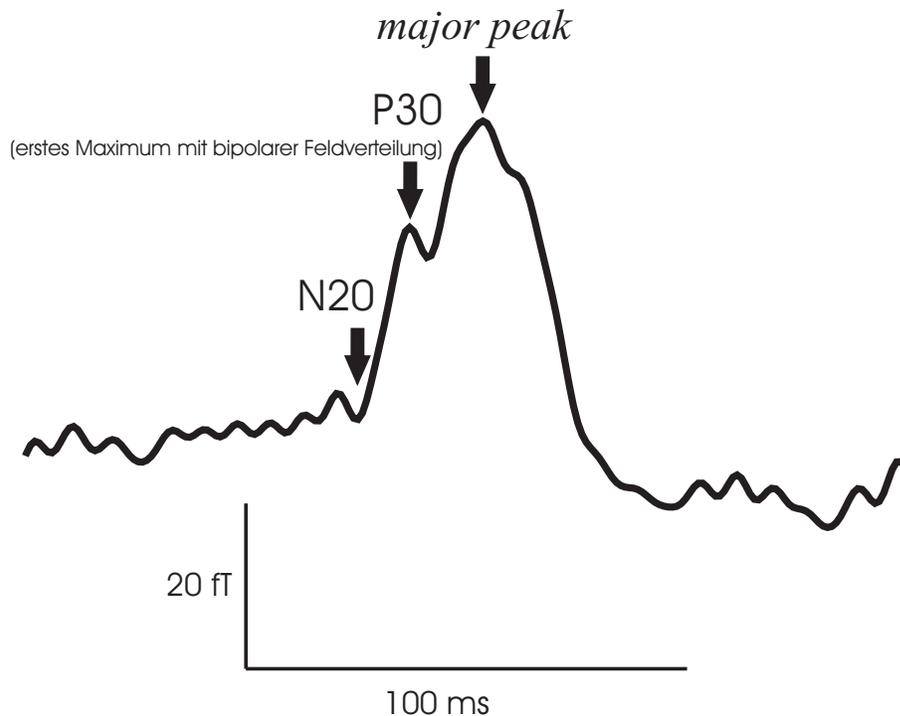


Abbildung 2.16: Signal des Kanals mit der größten Antwort bei Stimulation von D5 der rechten Hand eines Kontrollprobanden. Die M1 ist nur schwach ausgebildet und wurde von keiner bipolaren Feldverteilung begleitet. Die M2 wurde nach ca. 35 ms, der *first major peak* nach ca. 55 ms beobachtet.

Entgegen der Ausgangshypothesen (Hypothese 9-11) gab es keine Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen, die im Sinne von unterschiedlich großen zugrundeliegenden Repräsentationsarealen interpretierbar wären (Nakamura et al., 1998). Es ist unwahrscheinlich, dass das Fehlen von Amplitudenunterschieden auf geringere Stimulationsintensitäten in den Gruppen F1 und F2 zurückgeführt werden kann, da die angelegte Spannung zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war. Rein numerisch waren die Amplituden für den dominanten Fuß in der Kontrollgruppe sogar größer als in der F1-Gruppe und in dieser wiederum größer als in der F2-Gruppe. Wegen der unterschiedlichen zugrundeliegenden Latenzen und der damit verbundenen Schwierigkeiten (s.o.) sind sowohl Amplitudenunterschiede als auch deren Fehlen in dieser Studie nicht interpretierbar und werden deswegen nicht weiter diskutiert.

Die euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen von D1 und D5 eines Fußes war gemäß der Ausgangshypothese (Hypothese 7) in der F2-Gruppe tendenziell größer als in der Kontrollgruppe. Für die spät angepassten SI-Quellen war dieser Unterschied signifikant. Auch für die F1-Gruppe lagen die spät angepassten SI-Quellen weiter auseinander als die der Kontrollgruppe (Hypothese 6). Für

die früh angepassten SI-Quellen zeigt dagegen nur der Vergleich zwischen der F2- und der Kontrollgruppe für die dominante Körperseite einen signifikanten Unterschied. Eine laterale SI-Quelle mit Lokalisation im Handareal (Probandin F2-1) ging nur in die Berechnung einer euklidischen Distanz der nicht-dominante Seite ein und hat somit nicht zu dem signifikanten Distanzunterschied der dominanten Körperseite beigetragen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Fehlen einer SI-Quelle im klassischen Fußareal bei Stimulation der nicht dominanten Großzehe der Probandin F2-1 auf eine zu geringe Stimulationsintensität zurückzuführen ist. Die angelegte Spannung an der nicht dominanten Großzehe der Probandin war mit 60 V deutlich kleiner als an den übrigen Zehen (84-97 V). Andererseits wurde die Stimulationsintensität an der nicht dominanten Großzehe von der Probandin als gleich stark mit den Stimulationsintensitäten an den übrigen Zehen empfunden. Darüber hinaus zeigte das SEF eine klare Feldverteilung, die zwar nicht der üblichen Topographie entspricht, aber die Anpassung einer Quelle mit durchschnittlicher Aufklärungsgüte zuließ (85,5%). Eine komplette Verlagerung des Fußareals nach lateral scheint allerdings gerade bei dieser Probandin der F2-Gruppe unwahrscheinlich, da sie an der entsprechenden Körperseite über zwei Finger mit Repräsentationen im klassischen Handareal verfügt<sup>7</sup>. Das Fußareal wird im Hemisphärenspalt erwartet, wo es aufgrund seiner radialen Ausrichtung gut meßbare Magnetfelder erzeugen sollte. Das Fehlen einer medialen Quelle kann daher nicht ohne Weiteres morphologisch erklärt werden. Die funktionellen Kernspindaten zur gebrauchungsabhängigen Plastizität liefern ergänzende Informationen, weswegen das mögliche Fehlen einer regulären Fußrepräsentation bei Probandin F2-1 an späterer Stelle abschließend diskutiert wird.

**Zusammenfassung** Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Fußareal der F2-Probandinnen gegenüber der Kontrollgruppe vergrößert war. Insbesondere für die dominante Körperseite konnte dies mit zwei verschiedenen Auswertungsstrategien nachgewiesen werden. Das Fußareal der F1-Gruppe war dagegen nur dann signifikant größer als in der Kontrollgruppe, wenn die SI-Quellen aufgrund des prominentesten Amplitudenmaximums angepasst wurden. Zwischen der F1- und F2-Gruppe bestanden dagegen keine Unterschiede hinsichtlich der euklidischen Distanzen. Aus methodischen Gründen ließen die Amplituden keine Aussage über die Größe der einzelnen Zehenrepräsentationen zu. Die Vergrößerung des Fußareals in Gruppe F2 legt aber nahe, dass auch einzelne oder alle Zehenrepräsentationen in dieser Gruppe vergrößert sind.

---

<sup>7</sup>Bei Auswertung der MEG-Daten zur läsionsabhängigen Plastizität (Experiment 4) konnten bei dieser Probandin SI-Quellen mit Lokalisation im kontralateralen somatosensorischen Handareal angepasst werden.

### 2.3.5.2 fMRT-Ergebnisse (Experiment 3)

Die durchschnittliche Stimulationsintensität über alle Probanden und Zehen hinweg betrug 5,8 mA (SD = 1,47; durchschnittliche Stimulationsintensität für die einzelnen Zehen innerhalb der drei Gruppen s. Anhang D, Tabelle D.1). Für keinen der vier stimulierten Zehen gab es zwischen den drei Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Stimulationsintensität (Kruskal-Wallis einfaktorielles Varianzanalyse  $p_{asymptotisch} \geq 0,19$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang D).

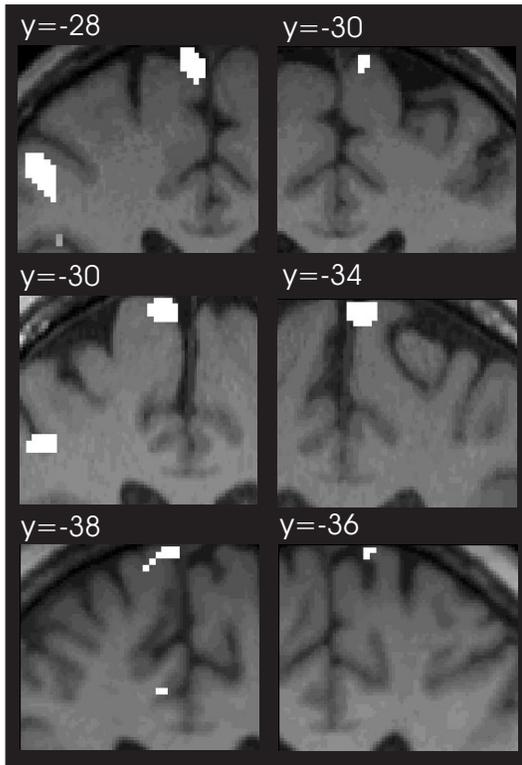


Abbildung 2.17: Signifikante Aktivierung bei Stimulation der dominanten (links) und nicht dominanten (rechts) Großzehe im Vergleich zur Ruhebedingung. Die Aktivierung wurde den individuellen, T1-gewichteten MR-Bildern überlagert. Bei zwei Probandinnen zeigt sich bei Stimulation der dominanten Großzehe auch lateral ein Durchblutungsanstieg.

Die Distanzen zwischen den Repräsentationen der Groß- und Kleinzehe wurde in Anbetracht der geringen Datenbasis verzichtet. Die Daten wurden ausschließlich hinsichtlich der Stärke der Aktivierung im Fußareal innerhalb eines *fixed-effects* Modells für alle stimulierten Zehen paarweise zwischen den drei Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikant stärkere Aktivierung im Fußareal der

Die hämodynamische Antwort, die durch die Stimulation der Zehen hervorgerufen wurde, war vielfach sehr schwach. So konnte bei Analyse der Einzeldaten nicht immer eine signifikante Blutflussveränderung in SI beobachtet werden. Dies betraf in der Kontrollgruppe 52% und in der F1-Gruppe 42% aller Versuchsbedingungen. In der F2-Gruppe konnte dagegen für 92% aller Versuchsbedingungen eine signifikante Blutflussveränderung im somatosensorischen Kortex beobachtet werden. Die Lokalisation der SI-Aktivierung bei den drei Probandinnen der F2-Gruppe ist für die Stimulation der dominanten und nicht dominanten Großzehe in Abbildung 2.17 dargestellt. Insbesondere sei darauf hingewiesen, dass auch die Probandin F2-1 bei Stimulation der nicht dominanten Großzehe Aktivierung im klassischen Fußareal zeigt (oben rechts). Im MEG-Experiment konnte für diese Zehe bei der Probandin F2-1 kein Dipol im SI-Fußareal angepasst werden.

Auf eine Bestimmung von Dis-

Tabelle 2.1: Aktivierung in SI bei Zehenstimulation in der F2-Gruppe (Lokalisation des Voxel mit der stärksten Aktivierung (MNI-Koordinaten), Z- und  $p$ -Werte) im Vergleich zur Kontrollgruppe (obere Zeile) und der F1-Gruppe (untere Zeile).

Zeh	x	y	z	Z	p
D1 dom	-6	-30	80	3,12	< 0,001
	-6	-28	80	3,92	< 0,001
D5 dom	-14	-26	82	2,44	0,007
	-12	-24	80	2,35	0,01
D1 ndom	8	-32	82	3,61	< 0,001
	10	-34	82	5,25	< 0,001
D5 ndom	4	-34	78	3,78	< 0,001
	4	-32	78	3,02	0,001

Alle  $p$ -Werte basieren auf einseitigen Tests. dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite.

F2-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe bei Stimulation der nicht dominanten Zehen D1 und D5 und Stimulation der dominanten Großzehe (Tabelle 2.1). Der Vergleich war für die Stimulation der dominanten kleinen Zehe mit  $p = 0,007$  nicht signifikant. Die Aktivierung im somatosensorischen Fußareal war in der F2-Gruppe für die beiden Großzehen auch stärker als in der F1-Gruppe. Für die kleinen Zehen war der Vergleich dagegen mit  $p = 0,001$  (nicht dominante Seite) und  $p = 0,01$  (dominante Seite) nicht signifikant. Die Kontroll- und F1-Gruppe unterschieden sich hinsichtlich der Aktivierung im SI-Fußareal nicht voneinander.

Für die Stimulation der Zehen des dominanten Fußes fiel in der F2-Gruppe neben der Aktivierung im Fußareal Aktivierung im Sulcus intraparietalis auf (Koordinaten des Voxels mit der stärksten Aktivierung = -50 -40 52 bzw. -52 -40 52 bei Stimulation des großen bzw. kleinen Zehs). Diese Aktivierung war auch in der Einzeldatenanalyse bei allen drei Probandinnen (dominante Großzehe) bzw. in zwei Datensätzen (dominanter kleiner Zeh) signifikant. Bei einer Probandin (F2-1) war diese zusätzliche Aktivierung im Sulcus intraparietalis bei Stimulation der dominanten Großzehe sehr ausgedehnt (Abbildung 2.18). Eine derart ausgedehnte Aktivierung wurde ausschließlich bei dieser Probandin beobachtet. Für die Zehen der nicht dominanten Seite zeigte sich weder in der Gruppen- noch in der Einzeldatenanalyse zusätzliche Aktivierung mit vergleichbaren Koordinaten. Ebenso wenig wurde vergleichbare Aktivierung in den beiden anderen Gruppen beobachtet.

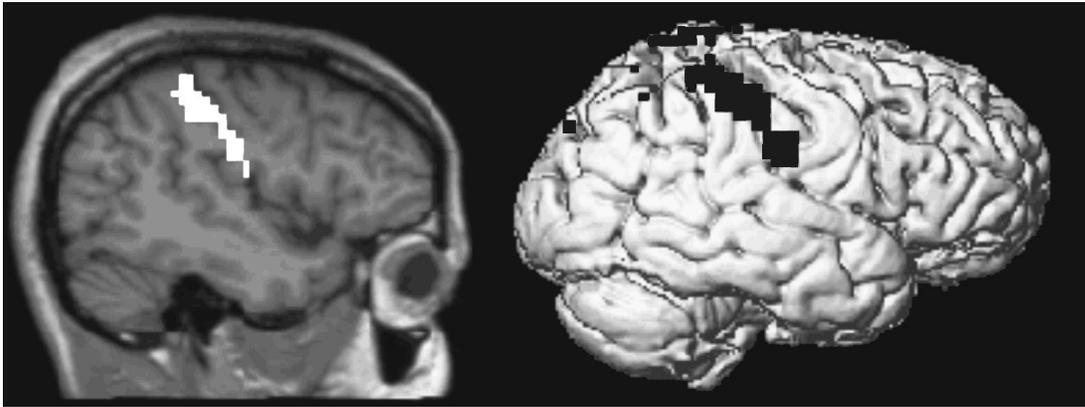


Abbildung 2.18: Ausgedehnte Aktivierung bei Stimulation der dominanten (linken) Großzehe für Probandin F2-1. Die Aktivierung wurde dem individuellen, nicht normalisierten oder gespiegelten T1-gewichteten MR-Bild überlagert. Links: sagittale Darstellung,  $x = 40$ ; rechts: dreidimensionalen Darstellung.

**Methodische Erwägungen** Die durch die elektrische Zehenstimulation hervorgerufenen Durchblutungsänderungen im Fußareal waren schwach und konnten bei vielen Probanden - insbesondere der Kontroll- und der F1-Gruppe - mit der gewählten Methode nicht dargestellt werden. Dies ist vermutlich nicht auf zu geringe Stimulationsstärken zurückzuführen. Denn zum einen wurden die Probanden knapp unterhalb der Schmerzschwelle stimuliert. Eine stärkere und gleichzeitig schmerzfreie Stimulation wäre kaum zu verwirklichen gewesen. Zum anderen haben ähnliche Stimulationsintensitäten in der F2-Gruppe durchaus zu ausgedehnten Durchblutungsänderungen geführt. Demnach ist eher zu vermuten, dass die Repräsentationen der stimulierten Zehen in der Regel zu klein sind, als dass sie bei einer Feldstärke von 1,5 T und dem hier gewählten EPI-Verfahren mit einer räumlichen Auflösung von  $3 \times 3 \times 3,03$  mm darstellbar wären.

Aufgrund der schwachen Aktivierungen in der Kontroll- und der F1-Gruppe konnte die Größe des Fußareals nicht über die euklidischen Distanzen zwischen den D1- und D5-Repräsentationen bestimmt werden. Da aber ein Zusammenhang zwischen der Größe der einzelnen Zehenrepräsentationen und der Größe des Fußareals wahrscheinlich ist, können indirekte Informationen aus der Größe der einzelnen Zehenrepräsentationen im Gruppenvergleich gewonnen werden. Die F2-Gruppe zeigte sowohl im Vergleich zur Kontroll- als auch zur F1-Gruppe für drei von vier Zehen stärkere Aktivierung im Fußareal. Diese wurde im Sinne größerer Zehenrepräsentationen in dieser Gruppe interpretiert. Es liegt somit nahe, dass auch das Fußareal insgesamt in dieser Gruppe vergrößert ist. Aufgrund der Überlegungen von Hari et al. (1996) ist erneut davon auszugehen, dass die Unterschiede dem Subareal 3b zuzuordnen sind.

Es ist denkbar, dass sich die Repräsentationen der Zehen in Gruppe F2 zwar überlappen, aber gegenüber den Repräsentationen der anderen beiden Gruppen verschoben sind. Signifikante Aktivierung im Gruppenvergleich würde in diesem Fall nicht die Zehenrepräsentation als solche, sondern die Verschiebung der Zehenrepräsentation darstellen. In diesem Fall wäre zu erwarten, dass die Aktivierungsmaxima bei Kontrastierung der Gruppen gegenüber den Aktivierungsmaxima bei Vergleich mit der Ruhebedingung verschoben sind. Dies war nicht der Fall. Die Aktivierungsmaxima der F2-Gruppe hatten bei Vergleich der Zehenstimulationen mit der Ruhebedingung ähnliche Koordinaten wie bei dem Vergleich mit den Zehenstimulationen der anderen beiden Gruppen (-6 -28 80, -4 -24 80, 10 -34 82, 4 -32 78; vgl. Tabelle 2.1). Ein ähnliches Ergebnis wäre aber auch zu erwarten, wenn es zwischen den Zehenrepräsentationen der F2-Gruppe und denen der beiden anderen Gruppen keinen Überlagerungsbereich gäbe, z.B. die Zehenrepräsentationen der F2-Gruppe konsistent an der Mantelkante liegen (s. Abbildung 2.17, S. 68), während die Repräsentationen der beiden anderen Gruppen überwiegend im Interhemisphärenspalt lokalisiert wären. Aufgrund der inkonsistenten Aktivierungen der Kontroll- und F1-Probanden kann die Frage nach der Lokalisation des Fußareals in diesen beiden Gruppen nicht beantwortet werden.

**Zusammenfassung** Es bleibt festzuhalten, dass Gruppe F2 bei Stimulation der Zehen stärkere Aktivierungen zeigte als Gruppe F1 und die Kontrollgruppe. Diese stärkeren Aktivierungen werden im Sinne größerer Zehenrepräsentationen in der F2-Gruppe interpretiert. Vergrößerte Repräsentationen der einzelnen Zehen lassen auch ein vergrößertes Fußareal erwarten. Kontroll- und F1-Gruppe unterschieden sich dagegen nicht.

## 2.3.6 Diskussion der Experimente 2 und 3

### 2.3.6.1 Methodenvergleich

Während die Aktivierungen im fMRT-Experiment keine Analyse auf Einzelprobandenebene zuließen, konnten im MEG-Experiment für den überwiegenden Teil der Probanden Dipole angepasst und euklidische Distanzen bestimmt werden. Auf den ersten Blick scheint die MEG-Methode somit der fMRT-Methode bei der Untersuchung von somatosensorischen Zehenrepräsentationen überlegen (vgl. Roberts & Rowley, 1997). Allerdings darf nicht übersehen werden, dass signifikante Aktivierung im fMRT-Experiment mit einer Schwelle von  $p < 0,001$  bestimmt wurde, während die Auswertung der MEG-Daten nicht schwellenbasiert erfolgte. Die Güte der Quellenlokalisierung wurde somit bei der Auswertung der MEG-Daten nicht kontrolliert. Hinzu kommt, dass die Auswertung der MEG-Daten die Frage nach der geeigneten Komponente für die Anpassung der SI-Quellen aufwirft und dabei erhebliche Freiheitsgrade bietet. Eine geblindete Auswertung und/oder die Auswertung der Daten durch eine zweite Person wären daher wünschenswert

gewesen, konnten aber aufgrund des erheblichen zeitlichen Aufwands für diese Studie nicht verwirklicht werden. Die hier gewählte Auswertung der fMRT-Daten bietet dagegen neben der Festsetzung objektiver Parameter (Filter, Schwelle, etc.) kaum weitere Freiheitsgrade.

An dieser Stelle soll kurz auf die fehlende SI-Quelle im Fußareal der Probandin F2-1 bei Stimulation der rechten Großzehe in Experiment 2 eingegangen werden. Die individuellen fMRT-Daten zeigen bei dieser Probandin bei analoger Stimulation einen ausgedehnten Aktivierungsanstieg im klassischen, medial gelegenen Fußareal. Die funktionellen Kernspindaten sprechen somit eindeutig gegen die Verlagerung der Repräsentation nach lateral. Für das Fehlen von Aktivierung im MEG-Experiment werden daher am ehesten morphologische Ursachen angenommen. Abbildung 2.19 zeigt auf dem anatomischen MRT der Probandin eine mögliche Lokalisation der Großzehr-

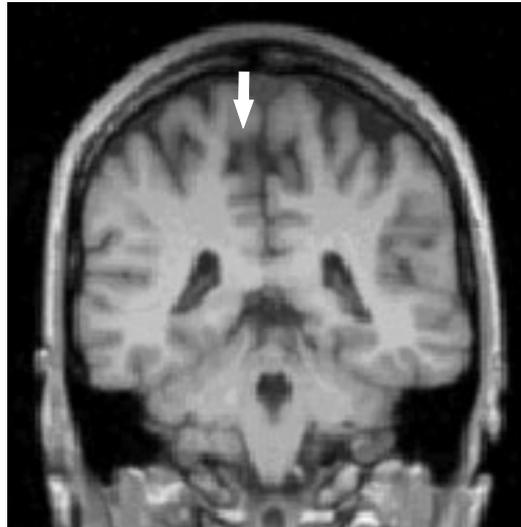


Abbildung 2.19: Koronarer Schnitt der T1-gewichteten MR-Aufnahme der Probandin F2-1. Der Pfeil markiert die mögliche Lokalisation der Repräsentation der rechten Großzehe.

repräsentation, die das Fehlen einer medialen SI-Quelle erklären würde. Gemessen an den Schwächen der beiden Methoden, die bei der Auswertung der Daten offenbar wurden, erscheint die Kombination beider Verfahren für die Untersuchung somatosensorischer Zehenrepräsentationen sinnvoll. Die Ausgangshypothesen (Hypothesen 6-11) werden vor dem Hintergrund der teilweise divergierenden Ergebnisse im nächsten Abschnitt diskutiert.

### 2.3.6.2 Gebrauchsabhängige Plastizität bei Thalidomidgeschädigten?

**6. Hypothese** Die Hypothese, dass die Distanz zwischen den D1- und den D5-Repräsentationen der Füße in der F1-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe ist, konnte nur anhand der MEG-Daten getestet werden, da aufgrund der fMRT-Daten keine Distanzen bestimmt werden konnten. Die MEG-Daten liefern uneinheitliche Ergebnisse, je nachdem, ob die SI-Quellen aufgrund der ersten Antwort mit klar bipolarer Feldverteilung oder aufgrund des ersten *major peaks* angepasst wurden. Nur im zweiten Fall waren die Distanzen in der F1-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Die Hypothese kann somit weder angenommen noch verworfen werden. Die MEG-Daten für sich betrachtet lassen offen, ob der nachgewiesene Gruppenunterschied zufällig bedingt ist oder ob

die MEG-Methode nicht sensibel genug ist, einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zuverlässig abzubilden.

**7. Hypothese** Die kortikalen Repräsentationen der einzelnen Zehen sind in der F1-Gruppe nicht größer als in der Kontrollgruppe. Weder mit MEG (operationalisiert über die Amplitudenhöhe zum Zeitpunkt der Dipolanpassung) noch mit fMRT (operationalisiert über den Durchblutungsanstieg) waren hinsichtlich der Größe der untersuchten Zehenrepräsentationen signifikante Gruppenunterschiede nachweisbar. Die Amplitudenhöhe zum Zeitpunkt der Dipolanpassung stellte zwar in dieser Studie kein geeignetes Maß dar, um die Größe der Zehenrepräsentation abzubilden (s. S. 65). Vergleichbare Einwände treffen auf den Gruppenvergleich der fMRT-Daten dagegen nicht zu. Darüber hinaus war es mit den fMRT-Daten möglich, Aktivierungsunterschiede zwischen der F2- und der Kontrollgruppe abzubilden (Hypothese 9). Das Fehlen von Größenunterschieden zwischen den Zehenrepräsentationen der Kontroll- und der F1-Gruppe in Experiment 3 kann somit für die fMRT-Daten nicht darauf zurückgeführt werden, dass die Methode generell ungeeignet wäre, entsprechende Unterschiede abzubilden.

**8. Hypothese** Die Hypothese, dass die euklidische Distanz zwischen den D1- und den D5-Repräsentationen der F2-Gruppe größer sind als die der Kontrollgruppe, kann aufgrund der Daten - wie bereits Hypothese 6 - nicht eindeutig angenommen oder abgelehnt werden. Auch hier tragen die fMRT-Daten nicht zur Testung der Hypothese bei. Wurden die SI-Quellen aufgrund des ersten *major peaks* angepasst, waren die resultierenden Distanzen in der F2-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Wurden die Dipole dagegen aufgrund des ersten Amplitudenmaximums mit klar bipolarer Feldverteilung angepasst, waren die Distanzen der F2-Gruppe nur für die dominante Körperseite größer als in der Kontrollgruppe, sofern die Daten nach Seitendominanz unterteilt wurden. Für die nicht dominante Seite war der vorhandene Distanzunterschied (s. Abbildung 2.14, S. 62) dagegen nicht signifikant. Obwohl somit in der F2-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Tendenz zu größeren Distanzen erkennbar ist, konnte diese mit den gewählten Auswertungsverfahren nicht zuverlässig nachgewiesen werden. Auch hier stellt sich die Frage, ob dies auf die Ungenauigkeit der Lokalisation von SI-Quellen im Fußareal mittels MEG zurückzuführen ist. Unterschiede je nach Wahl der Auswertungsstrategie deuten in diese Richtung.

**9. Hypothese** Die kortikalen Repräsentationen der einzelnen Zehen sind in der F2-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe. Zwar zeigten die MEG-Daten keine dahingehende Amplitudenunterschiede. Die Amplitudenhöhe stellte aber in dieser Studie wie bereits erwähnt kein geeignetes Maß zur Testung der Hypothese dar (s. S. 65). Die fMRT-Daten zeigten dagegen für alle vier Zehen stärkere

Aktivierungen in der F2-Gruppe als in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren für drei von vier Zehen signifikant. Die Aktivierungsunterschiede werden im Sinne von größeren Repräsentationen der stimulierten Zehen in dieser Gruppe interpretiert. Die Hypothese wird daher angenommen.

**10. Hypothese** Die Hypothese, dass die Distanzen in der F2-Gruppe signifikant größer als in der F1-Gruppe sind, wird aufgrund der MEG-Daten verworfen. Keine der gewählten Herangehensweisen zeigte signifikante Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen.

**11. Hypothese** Auch im Vergleich mit Gruppe F1 zeigten die fMRT-Daten für die Probandinnen der F2-Gruppe stärkere Aktivierungen für alle stimulierten Zehen. Für die beiden Großzehen war die Aktivierung signifikant stärker. Dies wird im Sinne größerer kortikaler Großzehenrepräsentationen in Gruppe F2 im Vergleich zu Gruppe F1 interpretiert. Die Hypothese wird daher angenommen.<sup>8</sup>

Konnten mit den Experimenten 2 und 3 Gruppenunterschiede im Sinne gebrauchtsabhängiger Plastizität gezeigt werden? Als Ausdruck gebrauchtsabhängiger Plastizität wurde sowohl eine Vergrößerung des Fußareals als ganzes als auch der einzelnen Zehenrepräsentationen erwartet. Da beides unmittelbar miteinander verknüpft ist, stellen die Hypothesen 6 und 7, 8 und 9 sowie 10 und 11 streng genommen jeweils nur zwei unterschiedliche Operationalisierungen einer gemeinsamen Ausgangshypothese dar. Trotzdem sind die Ergebnisse innerhalb der Hypothesenpaare diskrepant. Aufgrund der Fehleranfälligkeit der verwendeten Methoden und der kleinen Stichproben verwundert dies nicht. Für die weitere Diskussion wird die folgende Synthese vorgeschlagen, die insbesondere wegen der erwähnten Unstimmigkeiten weiterer Überprüfung bedarf:

Für die F1-Gruppe sind die Hinweise auf gebrauchtsabhängige Plastizität gering. Einzig für die Größe des Fußareals (operationalisiert über die euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen der Randzehen) gab es einen signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der F1-Gruppe, wenn die SI-Quellen aufgrund des ersten *major peaks* angepasst wurden. Dieser Unterschied kann somit nicht zuverlässig mit verschiedenen Auswertungsstrategien nachgewiesen werden. Der Gruppenvergleich der fMRT-Daten zeigte zudem hinsichtlich der Größe der einzelnen Zehenrepräsentationen keine Unterschiede. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass systematische Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sind, die mit den für diese Studie gewählten Verfahren nicht abgebildet werden konnten.

---

<sup>8</sup>Bei der Formulierung der Hypothesen 9 und 10 wurde nicht weiter spezifiziert, wieviele der untersuchten Zehenrepräsentationen einen signifikanten Unterschied zeigen müssen, damit die Hypothese angenommen werden kann. Bei der Entscheidung wurde daher berücksichtigt, dass die Hypothesen dem übergeordneten Ziel dienen, die Frage nach gebrauchtsbedingten Reorganisationsprozessen bei Thalidomidgeschädigten zu untersuchen. Zwei signifikant vergrößerte Zehenrepräsentationen stellen in diesem Zusammenhang einen hinreichenden Nachweis plastischer Reorganisationsprozesse dar.

Diese Frage wird in Kapitel 3 im Zusammenhang mit den Verhaltensdaten abschließend diskutiert.

Gruppe F2 zeigte dagegen deutliche Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Gemeinsam liefern die MEG- und fMRT-Daten Hinweise, dass sowohl das Fußareal als Ganzes (MEG), als auch die Repräsentationen der einzelnen Zehen (fMRT) gegenüber der Kontrollgruppe vergrößert sind. Darüber hinaus zeigten die Probandinnen der F2-Gruppe bei Stimulation der Zehen der dominanten Körperseite systematisch Aktivierung im intraparietalen Kortex, die bei Probandin F2-1 sehr ausgedehnt war. Es ist unklar, ob diese Aktivierung Reorganisation im Sinne von *large scale plasticity* darstellt. Die Lokalisation im Sulcus intraparietalis überrascht und spricht gegen eine solche Annahme. Die Frage nach der funktionellen Bedeutung derartiger Aktivierungen ist mit den hier gewählten Verfahren nicht zu beantworten.

Auch im Vergleich mit der F1-Gruppe waren die einzelnen Zehenrepräsentationen (fMRT) in Gruppe F2 größer. Eine korrespondierende Vergrößerung der euklidischen Distanz zwischen den Repräsentationen der Randzehen (Hypothese 10) konnte statistisch dagegen nicht nachgewiesen werden. Die Distanzen (MEG) unterschieden sich zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant. Allerdings wird aus Abbildung 2.14 (s. S. 62) durchaus für beide Körperseiten ein deutlicher Distanzunterschied zwischen den beiden Gruppen deutlich. Insgesamt unterscheidet sich Gruppe F2 hinsichtlich der gebrauchsbedingten Vergrößerung der Fußrepräsentation somit klar von Gruppe F1.

### 2.3.7 Zusammenfassung der Experimente 2 und 3

Das Fußareal der Probandinnen der F2-Gruppe ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vergrößert. Im Vergleich mit der F1-Gruppe ist die Vergrößerung als Tendenz erkennbar. Parallel hierzu sind auch die Zehenrepräsentationen der F2-Probandinnen gegenüber den Repräsentationen der Kontroll- und der F1-Probanden signifikant vergrößert. Die Probanden der F1-Gruppe unterscheiden sich dagegen hinsichtlich der Größe der einzelnen Zehenrepräsentationen und des gesamten Fußareals nicht bzw. nicht konsistent von der Kontrollgruppe.

Es stellt sich die Frage, in wieweit es sich bei den hier beobachteten Unterschieden zwischen den F2-Probandinnen und den beiden anderen Gruppen um Effekte des kompensatorischen Fußgebrauchs im Sinne gebrauchsbhängiger Plastizität handelt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass das vergrößerte Fußareal auf ein verkleinertes Handareal (im Sinne einer allgemeinen Verschiebung der medialen Repräsentationen nach lateral, ausgelöst durch die veränderte Anatomie der oberen Extremitäten) statt auf den verstärkten Gebrauch der Füße zurückzuführen ist. Diese Erklärung setzt allerdings voraus, dass das Handareal bei den betroffenen Probanden tatsächlich verkleinert ist. Diese Frage wurde mit den Experimenten 4 und 5 zur läsionsbedingten Plastizität untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden vorgestellt.

## 2.3.8 Ergebnisse der Experimente 4 und 5

### 2.3.8.1 MEG-Ergebnisse (Experiment 4)

Die mittlere angelegte Spannung über alle Probanden und Finger hinweg betrug 15,6 V (SD = 4,6). Die durchschnittliche Spannung für die einzelnen Finger innerhalb der beiden Gruppen ist in Anhang E, Tabelle E.1 aufgeführt. Für keinen der vier stimulierten Finger gab es zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe F+ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der über die angelegte Spannung geschätzten Stimulationsintensität (Mann-Whitney U-Test,  $p_{zweiseitig} \geq 0,49$ ; Stimulationsintensitäten und weitere  $p$ -Werte s. Anhang E, Tabellen E.1 und E.2).

Im Zeitfenster von 15-35 ms (in dem die M1-Antwort erwartet wurde) konnte eine bipolare Feldverteilung wie bereits bei Experiment 2 nicht zuverlässig beobachtet werden. Analog zur Auswertung der Fußdaten wurde daher das erste Antwortmaximum mit klar bipolarer Feldverteilung in einem Zeitfenster von 15-70 ms für die Anpassung eines Dipols mit Lokalisation in SI gewählt. Innerhalb dieses Zeitfensters wurde keine bzw. nur eine geringe Aktivität in SII oder im posterioren parietalen Kortex erwartet (Forss et al., 1994a; Wegener et al., 1998).

Für alle Probanden konnte innerhalb des neu gewählten Zeitfensters mindestens ein Dipol in SI der kontralateralen Hemisphäre angepasst werden (Abbildung 2.20). Weitere Dipole lagen mit teilweise längeren Latenzen in SI der ipsilateralen Hemisphäre, im posterioren parietalen Kortex der kontralateralen Hemisphäre, im sekundären somatosensorischen Kortex beider Hemisphären, oder konnten keinem somatosensorischen Areal zugeordnet werden (Häufigkeiten innerhalb der beiden Gruppen s. Anhang E, Tabelle E.3).

Die mittlere Aufklärungsgüte der SI-Dipole betrug 93,0% (SD = 4,8%, Minimum = 76,2%). Die Aufklärungsgüte war für den radialen Finger der nicht dominanten Hand der Gruppe F+ signifikant besser als für den nicht dominanten Daumen der Kontrollgruppe (Mann-Whitney U-Test,  $p_{zweiseitig} = 0,04$ ). Für den ulnaren Finger der nicht dominanten Hand war die Aufklärungsgüte dagegen in der Kontrollgruppe besser ( $p_{zweiseitig} = 0,06$ ). Für die übrigen stimulierten Finger unterschied sich die Aufklärungsgüte nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $p_{zweiseitig} \geq 0,06$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang E, Tabelle E.4).

Die mittlere Amplitudenhöhe zum Zeitpunkt des ersten Amplitudenmaximums betrug über alle Finger und Probanden hinweg 11,05 nA (SD = 5,43; Spanne = 3,3-27,8 nA) und unterschied sich für die vier stimulierten Finger nicht signifikant zwischen den Gruppen (Mann-Whitney U-Test,  $p_{zweiseitig} \geq 0,45$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang E, Tabelle E.4). Das erste Amplitudenmaximum der SI-Dipole innerhalb des relevanten Zeitfensters wurde nach durchschnittlich 31,7 ms (SD = 11,0 ms; Spanne = 14,6-63,6 ms) beobachtet (Abbildung 2.21).

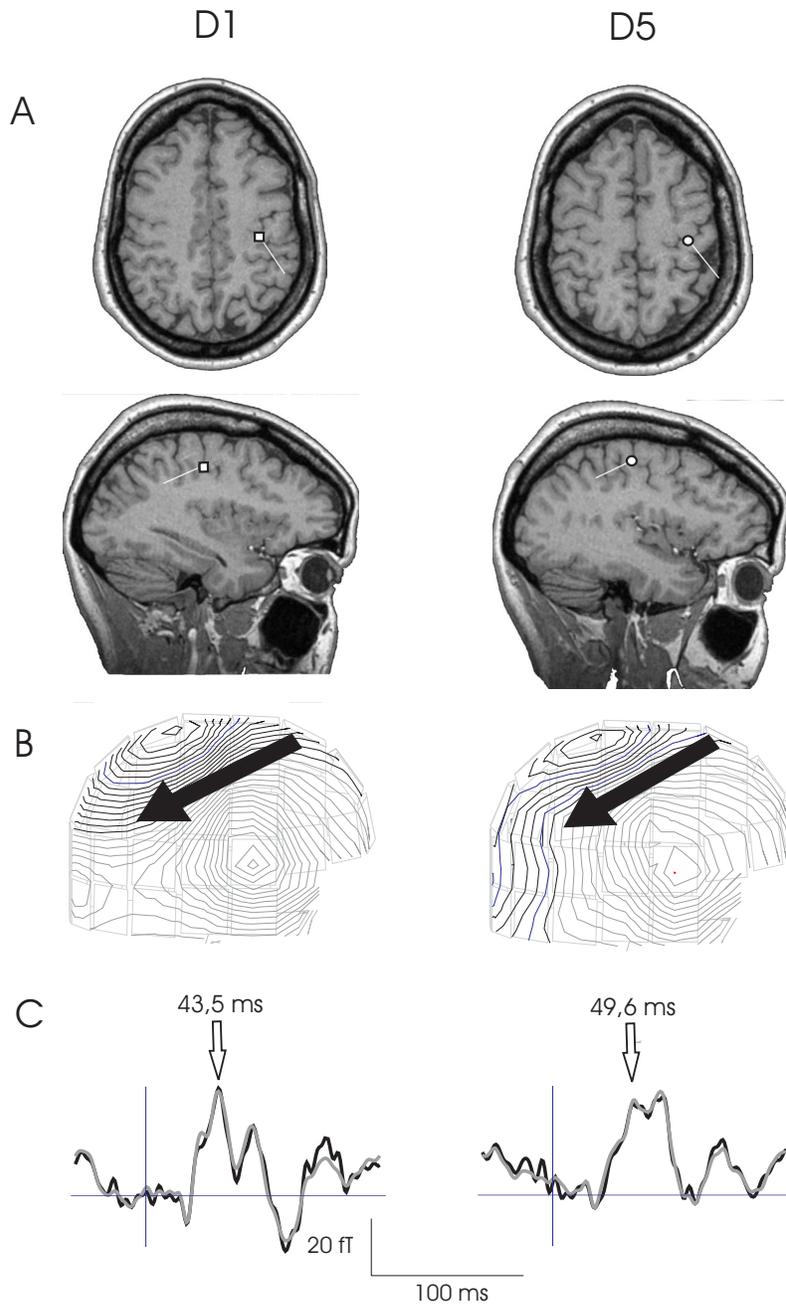
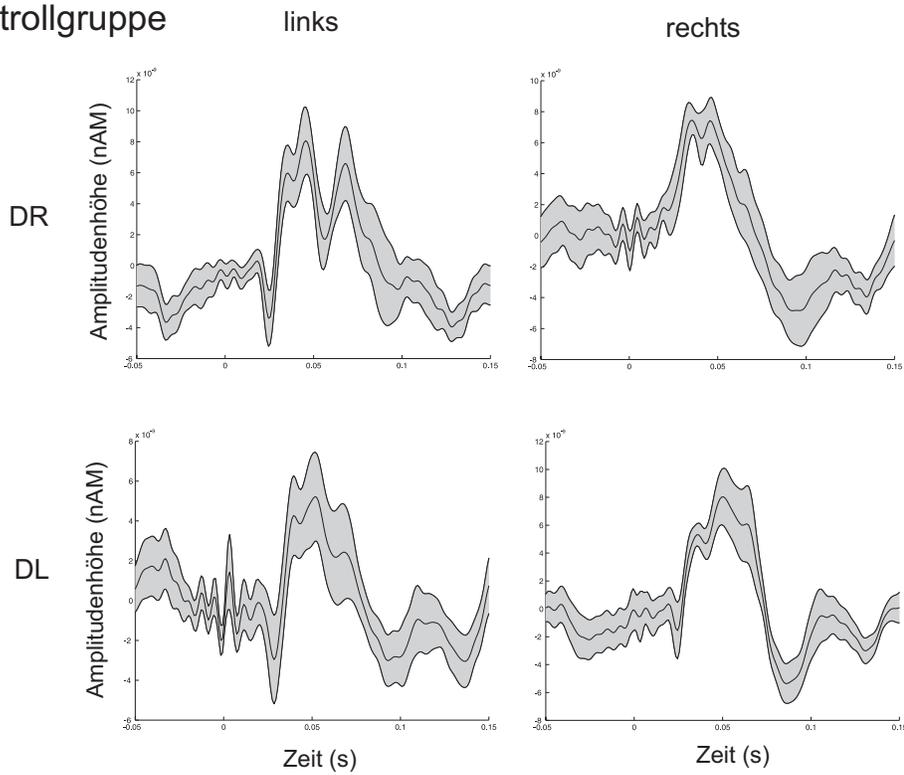


Abbildung 2.20: Dipole in SI der kontralateralen Hemisphäre bei Stimulation des Daumens (links) und des kleinen Fingers (rechts) einer Kontrollprobandin. A: Lokalisation und Orientierung der Dipole auf einer axialen (oben) und einer sagittalen (unten) Schnittebene des individuellen, T1-gewichteten MR-Bildes. B: Feldverteilung zum Zeitpunkt der Quellenanpassung (Abstand der Isokonturen = 10 fT). C: Gemessenes Signal des Kanals mit der größten Antwort (schwarz) und durch das angepasste Dipolmodell geschätztes Signal (grau). Die Pfeile markieren den Zeitpunkt der Quellenanpassung.

## Kontrollgruppe



## Gruppe F+

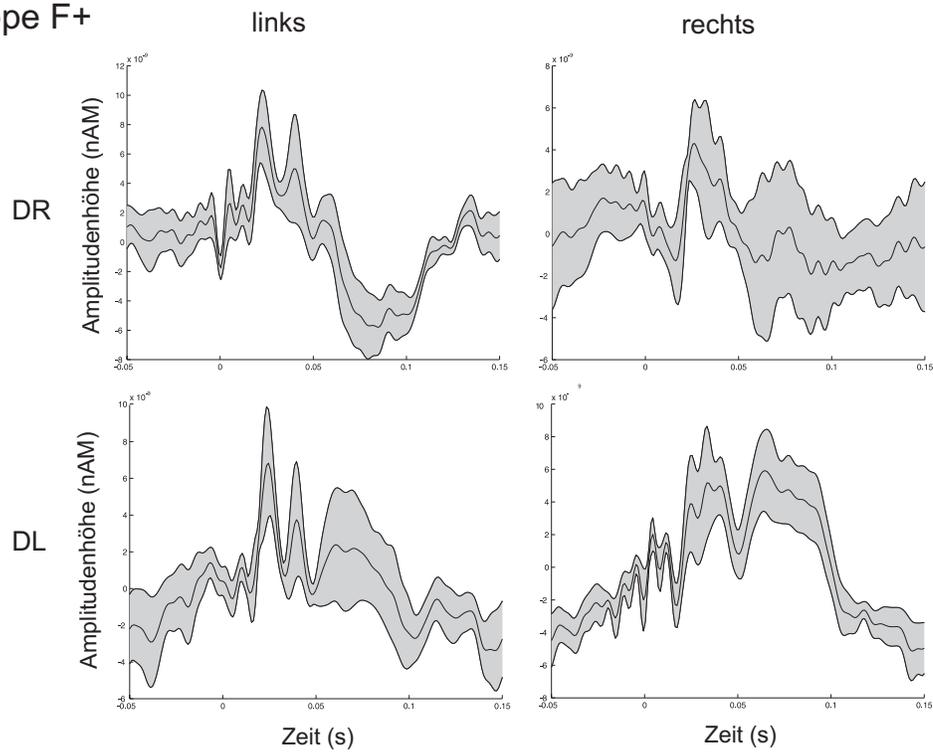


Abbildung 2.21: Über alle Probanden einer Gruppe gemittelte Quellenverläufe der kontralateralen SI-Quelle mit Standardfehler für die beiden Gruppen, separat für die vier stimulierten Finger.

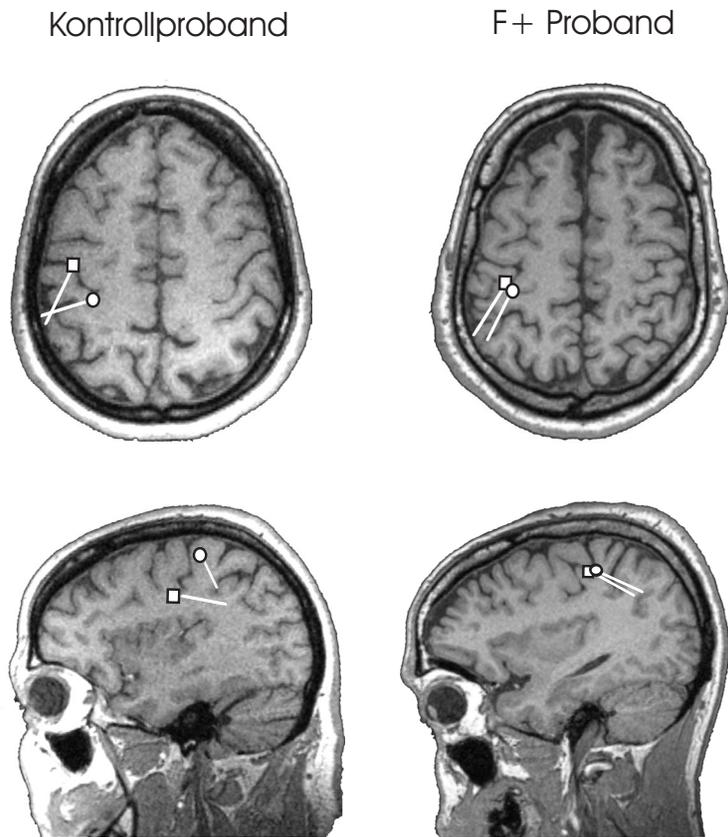


Abbildung 2.22: Lokalisation und Orientierung der SI-Dipole bei Stimulation des radialen (Quadrat) und des ulnaren (Kreis) Fingers bei einem Kontrollprobanden (links) und einem Probanden der Gruppe F+ (rechts). Den axialen und sagittalen Hirnschnitten liegt jeweils das individuelle, T1-gewichtete MR-Bild zugrunde.

Die Antwortlatenz bis zum ersten lokalen Amplitudenmaximum war in Gruppe F+ für die radialen Finger beider Hände und den ulnaren Finger der nicht dominanten Hand signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (Mann-Whitney U-Test,  $p_{\text{einseitig}} \leq 0,02$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang E, Tabelle E.5). Für den radialen Finger der dominanten Hand war der Unterschied der Antwortlatenzen dagegen knapp nicht signifikant ( $p = 0,06$ ). Die Antwortlatenzen korrelierten über alle Probanden und Finger hinweg signifikant mit der Anzahl der angelegten Finger ( $r_{\text{Spearman}} = 0,4^9$ ;  $r_{\text{krit}}(N=20), \text{einseitig} = 0,38$ ).

Die euklidische Distanz zwischen DR und DU betrug im Mittel in der Kontrollgruppe 11,5 mm (SD = 5,2 mm) und in Gruppe F+ 5,7 mm (SD = 1,7 mm). Beispiele für die Lokalisation der kontralateralen SI-Dipole sind in Abbildung 2.22 dargestellt.

<sup>9</sup>Diese und alle folgenden Korrelationen wurden nach Siegel & Castellan (1988) für verbundene Ränge korrigiert .

Die euklidische Distanz zwischen den kontralateralen SI-Repräsentationen des ulnaren und des radialen Fingers einer Hand war in der Kontrollgruppe signifikant größer als in Gruppe F+ ( $p_{einseitig} < 0,001$ ). Auch wenn man die Distanzen für die dominante und die nicht dominante Körperseite separat vergleicht, zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten der Kontrollgruppe (jeweils  $p_{einseitig} = 0,004$ ). Die Rangkorrelation zwischen der Anzahl der angelegten Finger und der Größe des Handareals (euklidische Distanz) in SI kontralateral betrug  $r_{Spearman} = 0,62$  (Abbildung 2.23) und war signifikant ( $r_{krit}(N=20), einseitig} = 0,38$ ).

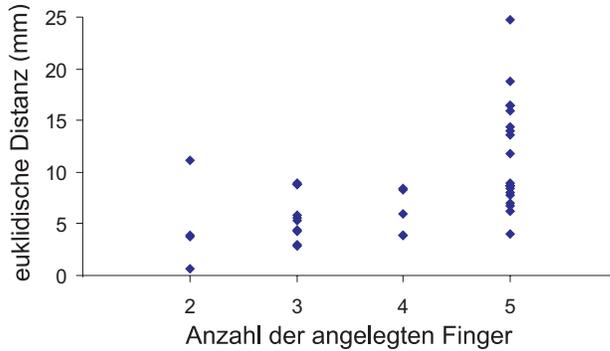


Abbildung 2.23: Euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen der Finger DR und DU im kontralateralen somatosensorischen Kortex (Areal 3b) in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger.

Unterteilt man die Daten erneut nach Dominanz der Körperseite, war die Korrelation zwischen der Anzahl der Finger und der Größe des kontralateralen Handareals sowohl für die dominante ( $r_{Spearman} = 0,64$ ,  $r_{krit}(N=20), einseitig} = 0,38$ ) als auch die nicht dominante ( $r_{Spearman} = 0,52$ ,  $r_{krit}(N=19), einseitig} = 0,39$ ) Seite signifikant. Der Zusammenhang ist für beide Körperseiten getrennt in Abbildung 2.24 dargestellt.

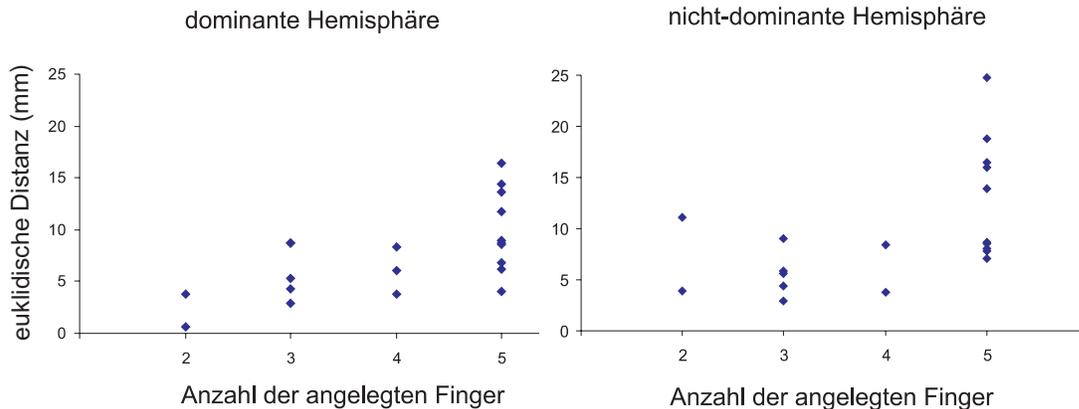


Abbildung 2.24: Euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen der Finger DR und DU im kontralateralen somatosensorischen Kortex (Areal 3b) in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger, für die dominante und die nicht dominante Seite getrennt dargestellt.

Tabelle 2.2: Mittlere Distanzen in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger und Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen.

	Anzahl der Finger			
	5 (H* = 20)	4 (H = 5)	3 (H = 10)	2 (H = 4)
Distanzen in mm (SD)	11,5 (5,2)	6,1 (2,3)	5,8 (2,3)	4,9 (4,4)
mm pro Finger (SD)	2,3 (1,0)	1,5 (0,6)	1,9 (0,8)	2,4 (2,2)

\*H = Anzahl der Hemisphären

Die Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen ( $\frac{\text{euklidische Distanz}}{\text{Anzahl der angelegten Finger}}$ ) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $p_{zweiseitig} = 0,26$ ). Dies galt auch, wenn die Daten nach Handdominanz unterteilt wurden ( $p_{zweiseitig} = 0,63$  bzw.  $0,55$ ).

Die Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen wurde auch in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger bestimmt (Tabelle 2.2). Eine einfaktorielle, nonparametrische Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen, wenn die Daten je nach Anzahl der kontralateral angelegten Finger gruppiert wurden ( $p_{asymptotisch} = 0,58$ ).

Die Repräsentation des radialen Fingers lag für die Probanden der Kontrollgruppe im Mittel lateral (x-Richtung), anterior (y-Richtung) und inferior (z-Richtung) zur Repräsentation des ulnaren Fingers. Für die Probanden der Gruppe F+ war die mittlere Lokalisation dagegen in der y-Richtung nicht somatotop. In der z-Richtung lag der Lokalisationsunterschied zwischen radialem und ulnarem Finger im Mittel nahe null (Abbildung 2.25).

Unterteilt man die Daten nach Handdominanz, können die Abweichungen von der erwarteten Anordnung in Gruppe F+ weiter spezifiziert werden. Sie betreffen für die dominante Hand die y- und die z-Richtung und für die nicht dominante Hand die x-Richtung. Auch in der Kontrollgruppe sind die x-Koordinaten der nicht dominanten Hand nicht somatotop geordnet (Abbildung 2.26).

Offensichtlich gab es in beiden Gruppen erhebliche Abweichungen von der erwarteten somatotopen Anordnung. In der Kontrollgruppe lagen für die Repräsentation des ulnaren Fingers 65% der x-Werte medial, 70% der y-Werte posterior und 80% der z-Werte superior zur Repräsentation des radialen Fingers und somit hypothesengemäß.<sup>10</sup> Innerhalb von Gruppe F+ lagen dagegen nur 53% der x-Werte und 47% der y- und z-Werte räumlich so zueinander, wie es aufgrund der bekannten Somatotopie erwartet worden war.

<sup>10</sup>50% entsprächen einer zufälligen Anordnung.

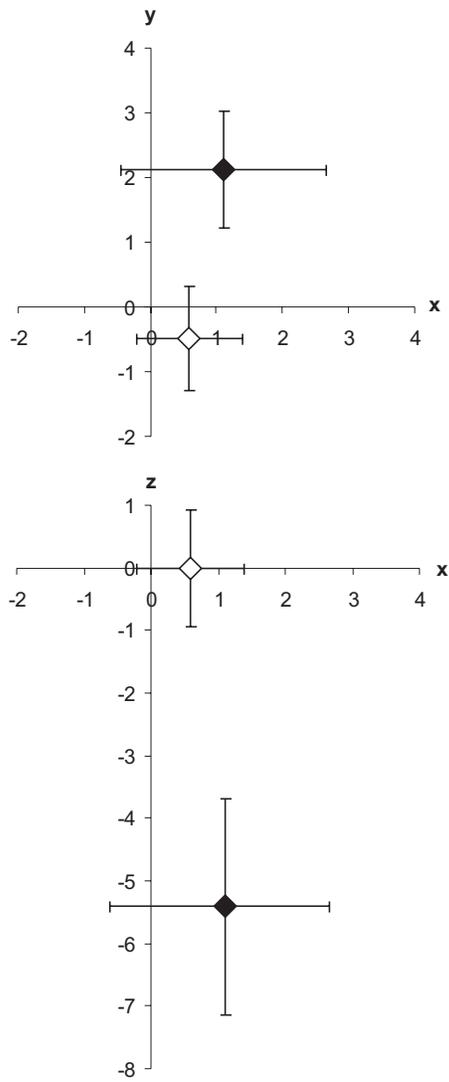


Abbildung 2.25: Lokalisation und Standardfehler des radialen Fingers relativ zur Lokalisation des ulnaren Fingers (im Ursprung). Schwarze Raute = Kontrollgruppe, weiße Raute = Gruppe F+. Die Koordinaten der linken Hemisphäre wurden für diese Abbildung in die rechte Hemisphäre gespiegelt.

dominante Hemisphäre

nicht dominante Hemisphäre

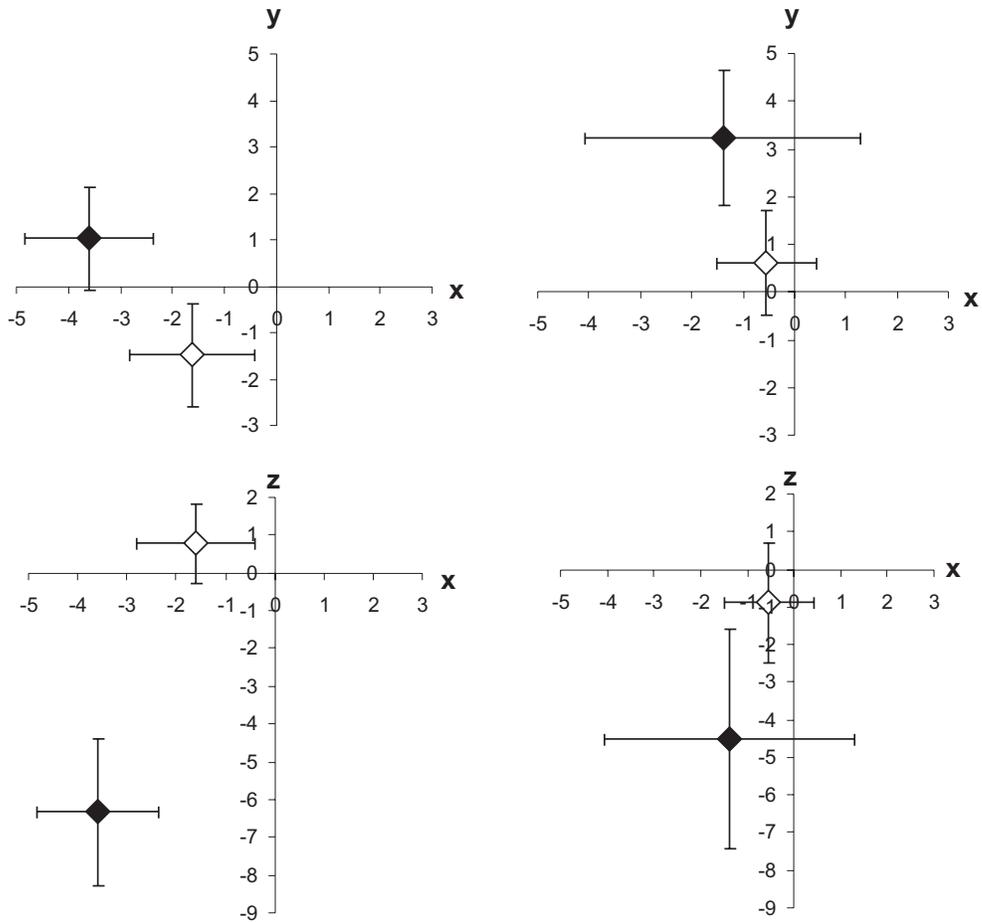


Abbildung 2.26: Lokalisation und Standardfehler des radialen Fingers relativ zur Lokalisation des ulnaren Fingers (im Ursprung), unterteilt nach Handdominanz. Schwarze Raute = Kontrollgruppe, weiße Raute = Gruppe F+.

**Methodische Erwägungen** Auch bei der Auswertung der Handdaten ist es für den überwiegenden Teil der Daten nicht möglich gewesen, einen SI-Dipol auf Grundlage der M1-Komponente anzupassen. Stattdessen liegen den SI-Quellen erneut unterschiedliche Komponenten zugrunde. Bezüglich dieser Problematik wird auf die methodische Diskussion der MEG-Fußdaten auf Seite 64 verwiesen.

Es ist schwer zu beurteilen, ob es hinsichtlich der zugrundeliegenden Komponenten systematische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt. Die SI-Quellen wurden in Gruppe F+ signifikant früher angepasst als in der Kontrollgruppe. Dies war aufgrund der verkürzten Arme der Probanden in Gruppe F+ auch erwartet worden. Die Latenz war zudem mit der Anzahl der angelegten Finger korreliert.<sup>11</sup> Da präzise Angaben über die exakte Armlänge der Probanden nicht vorliegen, ist schwer einzuschätzen, ob der beobachtete Latenzunterschied allein durch die anatomischen Unterschiede erklärt werden kann. Es bleibt festzuhalten, dass der Latenzunterschied in die erwartete Richtung zeigt und die SI-Quellen für die Finger einer Hand möglichst aufgrund identischer Komponenten angepasst wurden. Auf diese Weise sollten die Verzerrungen für die Bestimmung der euklidischen Distanzen möglichst gering gehalten werden.

Mit einer mittleren Latenz von 31,7 ms wurden die SI-Quellen sehr viel früher angepasst als in den meisten anderen MEG-Studien, die Reorganisationsprozesse im Handareal des somatosensorischen Kortex untersuchen (z.B. Elbert et al., 1995, 1998; Flor et al., 1998; Druschky et al., 2000). Dies kann nicht allein auf die verkürzten Leitungszeiten in Gruppe F+ zurückgeführt werden. Auch die Daten, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, haben ihr erstes Amplitudenmaximum im Sinne eines *first major peaks* zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt. Werden die SI-Dipole daher zum Zeitpunkt des ersten *major peaks* angepasst, um methodische Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, ergibt sich eine Latenz von 60,9 ms. Die Korrelation der bereits referierten Distanzen mit den Distanzen, die aus dieser zweiten Auswertung resultieren, beträgt  $r_{Pearson} = 0,56$ . Auch die neu bestimmten Distanzen waren in der Kontrollgruppe signifikant größer als in Gruppe F+ ( $p = 0,01$ ) und korrelierten signifikant mit der Anzahl der angelegten Finger ( $r_{Spearman} = 0,52$ ,  $r_{krit(N=20), einseitig} = 0,38$ ). Die Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen unterschieden sich auch auf Basis der später angepassten Quellen weder zwischen den Gruppen (Mann-Whitney U-Test,  $p_{zweiseitig} = 0,91$ ) noch in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger (Kruskal-Wallis einfaktorielles Varianzanalyse,  $p_{asymptotisch} = 0,89$ ).

Beide hier verwendete Vorgehensweisen zeigen, dass das Handareal in Gruppe F+ gegenüber der Kontrollgruppe verkleinert ist. Die einzelnen Fingerrepräsentationen zeigen dagegen keinen Größenunterschied zwischen den Gruppen, auch nicht in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger. Die Ergebnisse sind somit gegenüber verschiedenen Auswertungsstrategien robust.

---

<sup>11</sup>Die Anzahl der Finger steht in Zusammenhang mit der Länge der Arme (Henkel & Willert, 1969).

Die signifikante Korrelation zwischen der Größe des Handareals und der Anzahl der angelegten Finger, die mit beiden Auswertungsstrategien nachgewiesen wird, suggeriert einen linearen Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen. Die Abbildungen 2.23 und 2.24 legen einen linearen Trend jedoch allenfalls für die Repräsentation der dominanten Hand nahe. Eher scheint es einen Gruppenunterschied hinsichtlich der Größe des Handareals zu geben, ohne dass die euklidischen Distanzen innerhalb der Gruppe F+ proportional zur Anzahl der angelegten Finger wären. Ein post-hoc durchgeführter Trendtest zeigt ebenfalls einen signifikant linearen Trend der Distanzen in Abhängigkeit von der Anzahl der kontralateral angelegten Finger ( $p = 0,01$ ). Die Abweichungen von diesem Trend sind dagegen nicht signifikant ( $p = 0,33$ ). Allerdings ist dieses Ergebnis nur bedingt aussagekräftig, da die Levenestatistik mit  $p = 0,03$  darauf hindeutet, dass Varianzhomogenität zwischen den einzelnen Faktorstufen (Anzahl der angelegten Finger) nicht gegeben ist. Innerhalb der F+ Gruppe konnte tatsächlich kein linearer Trend nachgewiesen werden.<sup>12</sup> Die Frage nach der Interpretation der signifikanten Korrelation zwischen der Anzahl der angelegten Finger und den euklidischen Distanzen ihrer Repräsentationen wird im Zusammenhang mit den fMRT-Daten erneut erörtert.

Die SI-Quellen einer Hand lagen räumlich häufig nicht so zueinander, wie es aufgrund der bekannten Somatotopie erwartet worden war. Dies betraf sowohl die Kontrollgruppe als auch - in einem noch stärkeren Maß - die Gruppe F+. Es stellt sich die Frage, ob die Somatotopie dieser Probanden aufgrund der Thalidomid-Embryopathie oder begleitender Umstände gegenüber der gesunden Population verändert ist. Dies erscheint aber unwahrscheinlich. Zum einen wäre es schwierig, eine solche Veränderung durch Thalidomid-Embryopathie zu erklären. Zum anderen sind die Unterschiede nicht systematisch. So sind in Gruppe F+ nahezu 50% aller Koordinatenpaare somatotop angeordnet, die verbleibenden 50% dagegen nicht somatotop. Abweichungen betreffen darüber hinaus auch die drei gesunden Kontrollprobanden, die während ihrer embryonalen Entwicklungsphase einer Einwirkung durch Contergan nicht ausgesetzt waren (durchschnittlich 17% Abweichungen, gemittelt über die drei Raumrichtungen). Daher wird eher vermutet, dass die Abweichungen im Zusammenhang mit der Ungenauigkeit der Methode stehen. Zwar war die Güte der Quellenanpassung (gemessen an der Aufklärungsgüte) in Gruppe F+ nicht systematisch schlechter als in der Kontrollgruppe. Aber je kleiner die tatsächlichen Distanzen zwischen den Repräsentationsarealen sind, desto eher führen Lokalisationsfehler zu Umkehrungen der Somatotopie. Tatsächlich sind die Abweichungen von der Somatotopie in Gruppe F+ häufiger als in der Kontrollgruppe. Diese Ungenauigkeiten können nicht durch fehlerhafte Kopfpositionsbestimmungen während der Datenerhebung entstanden sein, da die Daten für die Finger einer Hand jeweils in demselben Durchgang erhoben wurden. Stattdessen sind Lokalisationsungenauigkeiten bei

---

<sup>12</sup> $p = 0,53$ ; Levene-Statistik = 1,1;  $p = 0,36$ .

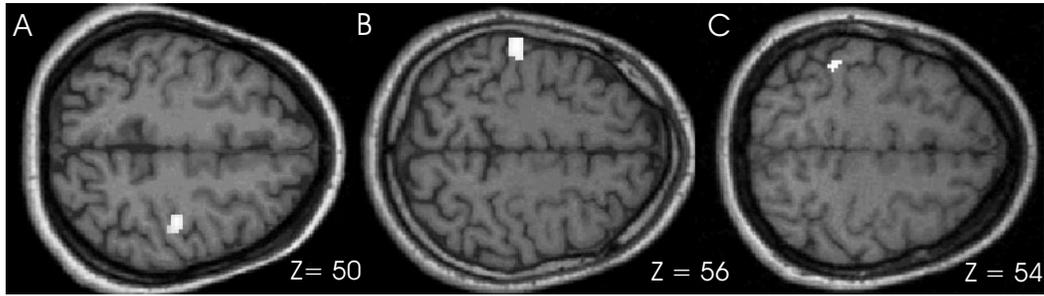


Abbildung 2.27: Beispiele für Aktivierung in den Arealen 3b (A), 1 (B) und 2 (C).

der Quellenanpassung selbst eine wahrscheinliche Ursache. Die Bedeutsamkeit der hier gefundenen Abweichungen wird ebenfalls im Zusammenhang mit den fMRT-Daten weiter diskutiert.

**Zusammenfassung** Es ist festzuhalten, dass das Handareal in Gruppe F+ signifikant kleiner war als in der Kontrollgruppe. Die Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen unterschied sich dagegen nicht. Eine somatotope Anordnung der Fingerrepräsentationen war nur in der Kontrollgruppe, wenn auch mit deutlichen Abweichungen, erkennbar.

### 2.3.8.2 fMRT-Ergebnisse (Experiment 5)

Die durchschnittliche Stimulationsintensität über alle Probanden und Finger hinweg betrug 1,68 mA (SD = 0,18; durchschnittliche Stimulationsintensität für die stimulierten Finger innerhalb der beiden Gruppen s. Anhang F, Tabelle F.1). Für keinen der vier stimulierten Finger gab es zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe F+ einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Stimulationsintensität (Mann-Whitney U-Test für unabhängige Daten,  $p_{zweiseitig} \geq 0,11$ ; weitere  $p$ -Werte s. Anhang F).

Signifikante Aktivierung in mindestens einem primär somatosensorischen Subareal wurde für 91,7% aller Probanden und Versuchsbedingungen beobachtet. Abbildung 2.27 zeigt Beispiele für Aktivierungscluster in den Subarealen 3b, 1 und 2.

Die Übereinstimmung der beiden Rater über die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Aktivierung in den drei Subarealen war signifikant ( $p < 0,001$ , Cohen's  $\kappa = 0,7$ ). Hinsichtlich der Zuordnung lokaler Maxima zu den drei zytoarchitektonischen Arealen war die Übereinstimmung hoch. Nur in drei Fällen wurde dasselbe lokale Maximum unterschiedlichen Subarealen zugeordnet. Teilweise wurden in einem Subareal mehrere lokale Maxima beobachtet. Für die weitere Analyse wurde das Maximum mit der stärksten Aktivierung und/oder der plausibelsten Lokalisation ( $z$ -Koordinate  $> 40$  und  $< 75$ ) ausgewählt. Die Übereinstimmung der beiden Rater hinsichtlich der Auswahl des relevanten Maximums innerhalb

von Areal 1 lag bei 81%. Die Korrelation der Distanzen, die von Rater 1 und 2 ermittelt wurden, betrug  $r_{Pearson} = 0,71$ . Allen weiteren Angaben liegt, sofern nicht anders vermerkt, die Zuordnung von Rater 1 zugrunde.

Signifikante Aktivierung wurde in den drei somatosensorischen Subarealen mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet. Areal 1 zeigte am häufigsten signifikante Aktivierung (Tabelle 2.3). Der Berechnung der euklidischen Distanzen wurden daher die Aktivierungsmaxima in Areal 1 zugrunde gelegt. Euklidische Distanzen zwischen den Repräsentationen von DR und DU in diesem Areal konnten für 29 von 41<sup>13</sup> Hemisphären von insgesamt 18 Probanden (8 der Kontrollgruppe und 10 der Gruppe F+) berechnet werden. Für 12 Hemisphären konnten keine Distanzen bestimmt werden, weil für mindestens einen Finger der kontralateralen Seite keine signifikante Aktivierung in Areal 1 beobachtet wurde. Die 29 Distanzen wurden für die weitere Analyse über beide Hemisphären gepoolt. Auf getrennte Analysen für die dominante und nicht dominante Körperseite wurde wegen der erheblichen Datenreduktion durch unvollständige oder fehlende Datenpaare verzichtet.

Tabelle 2.3: Häufigkeit signifikanter Aktivierung in den somatosensorischen Subarealen 3b, 1 und 2 auf Grundlage der Zuordnung von Rater 1 und 2.

Rater	Subareal		
	3b	1	2
1	17/82	65/82	39/82
2	10/82	58/82	24/82

In der Kontrollgruppe war die somatosensorische Handrepräsentation signifikant größer als in Gruppe F+ ( $p_{einseitig} < 0,001$ ). Die mittlere euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen der Finger DR und DU betrug in der Kontrollgruppe 20,4 mm (SD = 4,4) und in Gruppe F+ 8,6 mm (SD = 4,7). In Tabelle 2.4 wurden die Distanzen innerhalb von Gruppe F+ zusätzlich nach dem Grad der Schädigung (Anzahl angelegter Finger) unterteilt.

Tabelle 2.4: Mittlere Distanzen und Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen in Abhängigkeit von der Anzahl der angelegten Finger.

Anzahl der Finger	5	4	3	2
Anzahl der Hemispären	13	4	9	3
Distanzen in mm (SD)	20,4 (4,4)	7,66 (4,41)	9,58 (5,57)	6,87 (1,05)
mm pro Finger (SD)	4,06 (1,05)	1,92 (1,1)	3,19 (1,86)	3,44 (0,53)

<sup>13</sup>Es sei daran erinnert, dass Probandin F2-1 an der linken Körperseite nur einen Finger hatte. Eine Berechnung der Größe des Handareals war deswegen für die rechte Hemisphäre nicht möglich.

Die euklidische Distanz zwischen den somatosensorischen DR- und DU-Repräsentationen in Areal 1 zeigte eine signifikante Korrelation mit der Anzahl angelegter Finger ( $r_{Spearman} = 0,73$ ,  $r_{krit(N=18), einseitig} = 0,4$ ). Dies galt auch für die Auswahl und Zuordnung relevanter Maxima durch Rater 2 ( $r_{Spearman} = 0,55$ ). Der Zusammenhang ist in Abbildung 2.28 dargestellt.

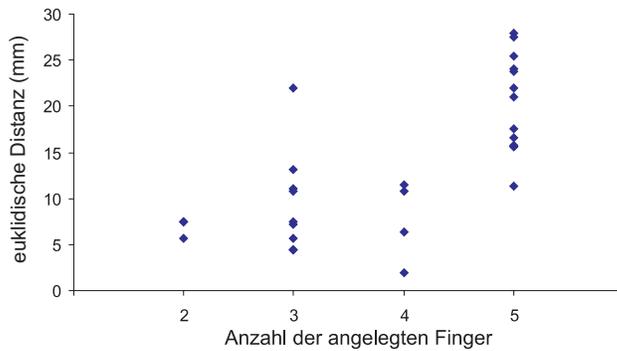


Abbildung 2.28: Euklidische Distanz zwischen den Repräsentationen der Finger DR und DU in Areal 1 in Abhängigkeit von der Anzahl der kontralateral angelegten Finger.

Die Größen der einzelnen Fingerrepräsentationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Finger (Tabelle 2.4), fällt insbesondere die geringe Größe der Fingerrepräsentation kontralateral zu vier angelegten Fingern ins Auge. Post-hoc durchgeführte Paarvergleiche zeigen einen signifikanten Unterschied kontralateral zu fünf (Kontrollgruppe) vs. vier angelegten Fingern ( $p_{zweiseitig, korrigiert} = 0,024$ ).

Die Repräsentationen der lateralen Finger wurden bei allen Kontrollprobanden superior, medial und posterior zu den Repräsentationen der radialen Finger lokalisiert. In der Gruppe F+ lagen 75% der Repräsentationen der ulnaren Finger medial und posterior, 69% lagen superior zu den Repräsentationen der radialen Finger (Abbildung 2.29) und damit hypothesengerecht. Abbildung 2.29 zeigt die relative Lokalisation der Fingerrepräsentationen in Gruppe F+ im Verhältnis zur Kontrollgruppe. Dabei fällt auf, dass die Repräsentation des ulnaren Fingers der Gruppe F+ nach lateral, anterior und inferior verschoben ist. Um diese Verschiebung auch statistisch zu testen, wurden die euklidischen Distanzen der individuellen Fingerrepräsentationen von der mittleren Lokalisation der Kontrollgruppe zwischen den Gruppen verglichen (Mann-Witney U-Test). Die Fingerrepräsentation des ulnaren Fingers war in Gruppe F+ signifikant anders als in der Kontrollgruppe ( $p_{zweiseitig} = 0,002$ ). Die Repräsentation des radialen Fingers der Gruppe F+ war dagegen nicht signifikant von der mittleren Repräsentation des Daumens der Kontrollgruppe entfernt ( $p_{einseitig} = 0,14$ ).

Die Kontrollgruppe unterschied sich hinsichtlich der Größe der Fingerrepräsentationen nicht signifikant von Gruppe F+ ( $p_{zweiseitig} = 0,08$ ). Unterteilt man die Daten der Gruppe F+ in drei Untergruppen, je nach Anzahl der kontralateral angelegten Finger, unterschieden sich diese Untergruppen und die Kontrollgruppe dagegen signifikant (Kruskal-Wallis einfaktorielle Varianzanalyse,  $p = 0,038$ ). Betrachtet man

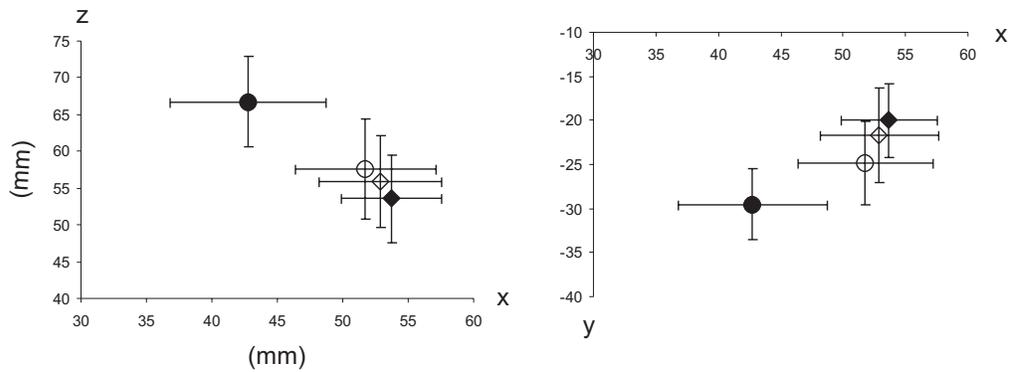


Abbildung 2.29: Mittlere Lokalisation der Repräsentationen von DR und DU mit Standardabweichung. Die Koordinaten der linken Hemisphäre wurden gespiegelt. Schwarz = Kontrollgruppe, Weiß = Gruppe F+, Rauten = DR, Kreise = DU.

**Methodische Erwägungen** Die durch die elektrische Fingerstimulation hervorgerufene fMRT-Aktivierung in SI der kontralateralen Hemisphäre wurde überwiegend Areal 1 zugeordnet. Dass bei elektrischer Stimulation Durchblutungsänderungen hauptsächlich in Areal 1 beobachtet werden, wurde bereits von Gelnar et al. (1998) beschrieben. Aber auch bei Verwendung eines taktilen Vibrationsreizes wurde ein stärkerer und ausgedehnterer Aktivierungsanstieg in Areal 1 im Vergleich zu Areal 3b beschrieben (Francis et al., 2000). Da auch in Areal 1 Reorganisationsprozesse beschrieben worden sind (Merzenich et al., 1983a,b), lässt sich die Frage nach läsionsabhängiger Plastizität auch in diesem Areal untersuchen.

Allerdings wurde auch in Areal 1 nicht zuverlässig für alle Probanden Aktivierung beobachtet - nur 79% aller Stimulationen führten in diesem Areal zu signifikanter Aktivierung (Rater 1). Dies führte zu einer erheblichen Datenreduktion für die weiteren Analyseschritte. Die Ursache für die unzuverlässige Aktivierung ist, wie in Experiment 3, in der Größe der Fingerrepräsentationen zu suchen. Deren räumliche Ausdehnung lässt offensichtlich eine zuverlässige Darstellung mit dem in dieser Studie verwendeten Verfahren nicht zu. Fehlende Aktivierung in Areal 1 wurde in beiden Gruppen nahezu gleich häufig beobachtet (12 mal in der Kontrollgruppe gegenüber 9 mal in Gruppe F+). Sie stellt somit keinen systematischen Unterschied zwischen den Gruppen dar.

Bezüglich der Zuordnung der beobachteten Durchblutungsänderungen zu den somatosensorischen Subarealen war die Übereinstimmung der beiden Rater mit nur drei abweichenden Urteilen relativ gut. Unterschiedliche Einschätzungen gab es hingegen bezüglich der An- oder Abwesenheit von Aktivierung in einem Areal ( $\kappa = 0,7$ ) und der Auswahl des relevanten Durchblutungspeaks innerhalb eines Areals für die weitere Analyse (19% Abweichungen). Diese Abweichungen unterstreichen die Notwendigkeit, einen zweiten Rater für die Auswertung der Daten hinzuzuziehen. Anders als das nahezu voll automatisierte Verfahren bei der Aus-

wertung der Fußdaten, bot die Auswertung der Handdaten viele Freiheitsgrade, insbesondere bei der Auswahl der relevanten Aktivierungsmaxima. Für diesen Auswertungsschritt ist derzeit noch kein automatisiertes Verfahren verfügbar. Die Übereinstimmung der beiden Rater zeigt jedoch, dass eine Auswahl anhand der a priori definierten Kriterien bei ca. 80% aller Versuchbedingungen möglich war.

Es ist wichtig hervorzuheben, dass - wie oben für die Korrelation der Distanzen mit der Anzahl der angelegten Finger referiert - die Zuordnungen beider Rater zu sehr ähnlichen Ergebnissen führt. Wie bereits in der methodischen Diskussion der MEG-Daten angemerkt, ist jedoch trotz der signifikanten Korrelation ein linearer Zusammenhang zwischen Größe des Handareals und der Anzahl der kontralateral angelegten Finger unwahrscheinlich. Auch Abbildung 2.28 legt nahe, dass die Korrelation ausschließlich auf dem signifikanten Gruppenunterschied beruht. Bei einer post-hoc durchgeführten Trendanalyse<sup>14</sup> konnte zwar ein linearer Trend für die euklidischen Distanzen in Abhängigkeit von der Anzahl der Finger nachgewiesen werden ( $p = 0,001$ ). Es gab aber auch signifikante Abweichungen vom linearen Trend ( $p = 0,03$ ). Innerhalb der Gruppe F+ konnte ein linearer Trend nicht nachgewiesen werden.<sup>15</sup> Die mittleren Distanzen für zwei bis vier Finger (Tabelle 2.4, Abbildung 2.28) lassen in der Tat keinen linearen Trend erkennen. Insbesondere veranschaulicht Abbildung 2.28 erneut das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen der Anzahl der Finger und der Größe des kontralateralen Handareals innerhalb von Gruppe F+. Die fMRT-Daten bestätigen insofern die Zweifel, die diesbezüglich bereits im Zusammenhang mit den MEG-Daten formuliert wurden (s. S. 85). Während die Repräsentation des Handareals in Gruppe F+ deutlich kleiner ist als in der Kontrollgruppe, ist ein linearer Zusammenhang der Repräsentationsgröße mit der Anzahl der angelegten Finger aufgrund der hier vorgestellten Daten beider Methoden unwahrscheinlich.

Alle untersuchten Fingerrepräsentationen lagen in der Kontrollgruppe räumlich so zueinander, wie es aufgrund der bekannten somatotopischen Anordnung erwartet worden war. Zu Abweichungen kam es lediglich in Gruppe F+. Mit Fehlern bei der räumlichen Anpassung der unterschiedlichen Datensätze können diese Abweichungen nicht erklärt werden, da die Daten für die Finger einer Hand während desselben Meßdurchgangs erhoben wurden. Vielmehr sei daran erinnert, dass in Areal 1 oft mehrere Aktivierungsmaxima beobachtet wurden. Die Auswahl eines Maximums für die folgenden Analyseschritten erfolgte nicht aufgrund der erwarteten Somatotopie. Möglicherweise führten in Gruppe F+ die geringeren Distanzen zwischen den Repräsentationen der stimulierten Finger bei der Auswahl der relevanten Maxima eher zu Abweichungen. Unwahrscheinlich ist dagegen, dass den beobachteten Abweichungen reale Abweichungen bei der räumlichen Anord-

---

<sup>14</sup>Die Levene-Statistik suggeriert mit  $p = 0,19$  Varianzhomogenität in den nach Anzahl der angelegten Finger unterteilten Daten.

<sup>15</sup> $p = 0,81$ ; Levene-Statistik = 1,56,  $p = 0,25$ .

nung der Fingerrepräsentationen entsprechen (s. S. 85). Insgesamt scheint die Lokalisation der Fingerrepräsentationen mit fMRT und dem hier gewählten Auswertungsverfahren im Rahmen der räumlichen Auflösung zuverlässig zu sein.

**Zusammenfassung** Experiment 5 zeigt somit eine signifikante Verkleinerung des Handareals in Gruppe F+ im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Es bestand innerhalb der Gruppe F+ kein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der angelegten Finger und der Größe des Handareals. Die Repräsentationen der einzelnen Finger waren in Gruppe F+ ebenfalls verkleinert. Die Repräsentation des ulnaren Fingers der Gruppe F+ war zur Repräsentation des radialen Fingers und zur Repräsentation des Daumens der Kontrollgruppe verschoben.

## 2.3.9 Diskussion der Experimente 4 und 5

### 2.3.9.1 Methodenvergleich

Während die mittels MEG erhobenen Daten mit großer Wahrscheinlichkeit überwiegend Aktivierung aus Areal 3b widerspiegeln, erfolgte die Analyse der fMRT-Daten aufgrund von Aktivierung in Areal 1. Da neben den methodenimmanenten Unterschieden somit auch neuronale Aktivität aus unterschiedlichen Arealen ausgewertet wurde, ist ein direkter Vergleich zwischen den Befunden des MEG- und des fMRT-Experimentes schwierig. Andererseits wurden in früheren Arbeiten für die Areale 1 und 3b vergleichbare Reorganisationsprozesse beschrieben (Merzenich et al., 1983a,b). Die in Kap. 2.3 formulierten Hypothesen beziehen sich daher gleichermaßen auf die Areale 1 und 3b. Während also Abweichungen - z.B. hinsichtlich der Lokalisation von Quellen (MEG) und Durchblutungszunahmen (fMRT) - zwischen den Ergebnissen der Experimente 4 und 5 zu erwarten sind, sollten die Ergebnisse in Bezug auf die formulierten Hypothesen durchaus vergleichbar sein.

Die Frage, welche Methode sich als geeigneter erwiesen hat, um Reorganisationsprozesse im Handareal zu untersuchen, ist schwer zu beantworten. Angesichts der Zuverlässigkeit, mit der mittels MEG Quellen in Areal 3b lokalisiert werden konnten, überrascht das häufige Fehlen von Aktivierung in diesem Areal in den fMRT-Daten. Offensichtlich ist MEG die sensiblere Methode, um Aktivität in Areal 3b zu detektieren (vgl. Roberts & Rowley, 1997). Bezüglich der Präzision bei der Lokalisation von SI-Aktivität sieht es dagegen umgekehrt aus. Die MEG-Daten lassen eine somatotope Anordnung der Fingerrepräsentationen in der Kontrollgruppe nur bedingt und in Gruppe F+ nur auf Zufallsniveau erkennen. Im fMRT-Experiment ist dagegen in der Kontrollgruppe eine somatotope Anordnung für alle vollständigen Datenpaare gegeben.

Da es sich bei den Abweichungen in den MEG-Daten nicht um einen systematischen Effekt handelt, spiegeln diese mit großer Wahrscheinlichkeit und insbesondere vor dem Hintergrund der fMRT-Daten eher die Ungenauigkeiten

der Methode bei der Lokalisation neuronaler Aktivierung wider. Nur gelegentlich werden in MEG-Studien Abweichungen von der Somatotopie bei der Anordnung somatosensorischer Fingerrepräsentationen explizit berichtet (z.B. Baumgartner et al., 1991a). Meistens fehlen jedoch präzise Angaben zur relativen Lokalisation einzelner Quellen. Häufig werden nur Angaben zu den euklidischen Distanzen zwischen den SI-Quellen der stimulierten Finger gemacht. Selten ist in der Vergangenheit die Somatotopie des menschlichen Handareals bei denselben Probanden mit MEG und fMRT untersucht worden. Die beiden Experimente dieser Arbeit zur läSIONsbedingten Plastizität lassen dagegen einen Vergleich zu und verdeutlichen die Unsicherheit der MEG-Methode bei der präzisen Lokalisation neuronaler Aktivität in SI.

Vor diesem Hintergrund sind die Übereinstimmungen zwischen den Ergebnissen beider Experimente um so erstaunlicher. Mit beiden Methoden wird gezeigt, dass das Handareal in Gruppe F+ kleiner ist als in der Kontrollgruppe. Die euklidischen Distanzen zwischen den Repräsentationen des ulnaren und des radialen Fingers korrelieren für beide Methoden mit der Anzahl der Finger. Beide Methoden werfen zudem Zweifel bezüglich der Linearität dieses Zusammenhangs auf.

Hinsichtlich der Frage nach der Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen führen beide Methoden dagegen zu teilweise abweichenden Ergebnissen. Weder die MEG- noch die fMRT-Daten zeigen hinsichtlich der Repräsentationsgröße der einzelnen Finger Gruppenunterschiede.<sup>16</sup> Werden die Daten der Gruppe F+ jedoch nach der Anzahl der kontralateral angelegten Finger unterteilt, zeigen die fMRT-Daten, nicht aber die MEG-Daten, signifikant verkleinerte Fingerrepräsentationen bei Probanden mit 4 kontralateral angelegten Fingern. Dies wird im Zusammenhang mit Hypothese 14 im nächsten Abschnitt diskutiert.

### 2.3.9.2 Läsionsbedingte Plastizität bei Thalidomidgeschädigten?

**12. Hypothese** Die euklidischen Distanzen zwischen den somatosensorischen Repräsentationen der maximal entfernten Finger der kontralateralen Hand waren in der Kontrollgruppe signifikant größer als in Gruppe F+. Dieser Unterschied konnte mit beiden verwendeten Methoden und in den Subarealen 3b und 1 gezeigt werden. Die erste Hypothese wurde somit bestätigt.

**13. Hypothese** Mit beiden Verfahren wurde ein Zusammenhang zwischen der Größe des Handareals und der Anzahl der kontralateral angelegten Finger nachgewiesen. Dieser Zusammenhang spiegelt aber mit großer Wahrscheinlichkeit lediglich den bereits in Hypothese 12 postulierten Unterschied zwischen den Gruppen wider und ist unabhängig von der Anzahl der angelegten Finger innerhalb von Gruppe F+. Innerhalb der Gruppe F+ war der erwartete Zusammenhang weder in den MEG-Daten noch in den fMRT-Daten zu beobachten. Stattdessen war

---

<sup>16</sup>Für die MEG-Daten war die Amplitude als Indikator der Repräsentationsgröße jedoch nicht interpretierbar, s. S. 63.

die Verkleinerung bei vier kontralateral angelegten Fingern überproportional. Die Hypothese wird somit verworfen.

**14. Hypothese** Keine der beiden verwendeten Methoden zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Größe der einzelnen Fingerrepräsentationen zwischen den beiden Gruppen. Die Hypothese wird somit angenommen. Allerdings zeigten die fMRT-Daten signifikant kleinere Fingerrepräsentationen bei vier kontralateral angelegten Fingern im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn die Daten der Gruppe F+ nach der Anzahl der angelegten Finger unterteilt werden. Für zwei und drei kontralateral angelegte Finger unterschied sich die geschätzte Größe der Fingerrepräsentationen dagegen nicht. Dieser Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen spiegelt erneut die überproportionale Verkleinerung des Handareals bei vier kontralateral angelegten Fingern wieder.

**15. Hypothese** Die Fingerrepräsentationen waren nur für die fMRT-Daten der Kontrollgruppe zu 100% somatotop angeordnet. Da aber die MEG-Daten keinen klar gegenteiligen Trend erkennen ließen und ein solcher vor dem Hintergrund unseres derzeitigen Wissens auch als unwahrscheinlich gelten kann, ist davon auszugehen, dass die funktionellen Kernspindaten die Repräsentationslokalisationen und ihr Verhältnis zueinander im Rahmen der oben diskutierten Ungenauigkeit bei mehreren lokalen Maxima zuverlässig widerspiegeln. Abweichungen von der bekannten somatotopen Anordnung wurden für beide verwendeten Methoden gehäuft in Gruppe F+ beobachtet. Da die untersuchten Fingerrepräsentationen in dieser Gruppe näher beieinander liegen, spiegeln die Abweichungen mit großer Wahrscheinlichkeit lediglich die räumliche Ungenauigkeit bzw. die räumliche Auflösung der Verfahren wider. Die Hypothese wird daher angenommen.

Die Kernspindaten legen eine Verschiebung der Repräsentation des ulnaren Fingers der Gruppe F+ nach lateral, anterior und inferior nahe. Die Repräsentation des ulnaren Fingers ist somit zur Repräsentation des radialen Fingers der Gruppe F+ und des Daumens der Kontrollgruppe verschoben. Obwohl vorab keine Hypothesen bezüglich möglicher Verschiebungen formuliert wurden, überrascht dieser Befund. Es sei daran erinnert, dass die Finger der Probanden in der Gruppe F+ in systematischer Weise von radial nach ulnar fehlen. Bei vier angelegten Fingern fehlt immer der Daumen, bei drei angelegten Fingern fehlen immer Daumen und Zeigefinger u.s.w. Bei allen Probanden der Gruppe F+ ist somit ein Finger angelegt, der anatomisch dem kleinen Finger entspricht. Für die Repräsentation des ulnaren (kleinen) Fingers wurde daher keine Verschiebung erwartet. Vielmehr wäre eine Verschiebung der mittleren Repräsentation des radialen Fingers nach medial plausibel, da dieser bei den einzelnen Probanden den Fingern D2-D4 entspricht. Die Repräsentationen der mittleren Finger sind bei gesunden Probanden medial der Daumenrepräsentation lokalisiert.

Interessanterweise entspricht der ulnare Finger der Dysmelie-Probanden funktionell am ehesten dem Daumen gesunder Probanden (Sievert, 1965). So setzen die Probanden der Gruppe F+ überwiegend die ulnaren Finger für feinmotorische Tätigkeiten wie z.B. den Pinzettengriff ein (vgl. Kap. 2.1). Ob die beobachtete Verschiebung mit der Funktion des ulnaren Fingers kausal in Zusammenhang steht, kann aufgrund der vorliegenden Daten jedoch nicht beantwortet werden.

### **2.3.10 Zusammenfassung der Experimente 4 und 5**

Das Handareal ist bei den Probanden der Gruppe F+ gegenüber der Kontrollgruppe verkleinert. In der Kontrollgruppe sind die Fingerrepräsentationen somatotop angeordnet. In Gruppe F+ sind Abweichungen von der somatotopen Anordnung wahrscheinlich auf die begrenzte räumliche Auflösung der hier verwendeten Verfahren zurückzuführen. Es besteht innerhalb von Gruppe F+ kein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl angelegter Finger und der Verkleinerung des zugehörigen Handareals. Bei vier angelegten Fingern ist die Verkleinerung des Handareals gegenüber der Kontrollgruppe überproportional. Während die Fingerrepräsentationen bei zwei und drei angelegten Fingern gegenüber der Kontrollgruppe nicht verkleinert sind, ist dies bei vier angelegten Fingern der Fall.

Wahrscheinlich kann die verkleinerte Handrepräsentation in Gruppe F+ somit nicht ausschließlich auf die Anatomie der oberen Extremitäten im Sinne läSIONSbedingter Plastizität zurückgeführt werden. Offensichtlich spielt auch (anatomisch bedingte) gebrauchabhängige Plastizität bei der Erklärung der hier als „läSIONSbedingt“ beschriebenen Veränderungen eine Rolle. Der Einfluss von Läsion und Gebrauch auf die Hand- und Fußrepräsentationen der hier untersuchten Probanden wird in Kapitel 3 abschließend diskutiert.

# Kapitel 3

## Diskussion

Die Organisation des zerebralen Kortex ist nicht starr sondern einer beständigen Veränderung unterworfen. Die erfahrungsabhängige Reorganisation zerebraler Repräsentationen und Netzwerke wird als Grundlage lebenslangen Lernens betrachtet. Erfahrungen der frühesten Kindheit kommt dabei eine besondere Rolle zu, da die meisten synaptischen Verknüpfungen in dieser Zeit entstehen und aufgrund nachfolgender Erfahrungen entweder wieder zugrunde gehen oder aufrechterhalten werden (Kolb, 1995). Auch die Entstehung der somatosensorischen kortikalen Repräsentation ist nicht ausschließlich genetisch determiniert sondern erfahrungsabhängig modulierbar. Allerdings wurden zerebrale Reorganisationsprozesse des somatosensorischen Kortex bei Menschen mit angeborenen oder sehr früh erworbenen Gliedmaßenschädigungen bisher sehr selten untersucht (Montoya et al., 1997; Flor et al., 1998; Kamping et al., 2003). Die Arbeiten von Montoya et al. (1997) und Flor et al. (1998) zeigen erstaunlich geringe Veränderungen. Allerdings wurden reorganisationsbedingte Veränderungen aufgrund von kongenitalen Schädigungen in diesen Arbeiten gegenüber den sich massiv ausnehmenden Reorganisationsprozessen bei traumatischer Amputation mit Phantomschmerzen möglicherweise übersehen. Die Ursache und die genaue Art der kongenitalen Schädigung geht zudem aus den Arbeiten von Montoya et al., (1997) und Flor et al. (1998) nicht hervor. Eine Dysmelie der oberen Arme war in den späten 1950er und frühen 1960er Jahren eine aufgrund der Thalidomid-Katastrophe gehäuft auftretendes angeborenes Missbildungssyndrom. Die durch Thalidomid Geschädigten weisen typischerweise ein partielles bis komplettes Fehlen der Hände und Arme auf und stellen ein gutes Modell für die Untersuchung kortikaler Reorganisationsprozesse bei angeborener Schädigung mit homogener Ursache dar.

Bisher wurden Thalidomidgeschädigte ausschließlich im Rahmen von Fallstudien untersucht (Brugger et al., 2000; Konrad et al., 2001; Kamping et al., 2003). Die Arbeit von Brugger et al., 2000 zeigt massive Reorganisationsprozesse des primären somatosensorischen und motorischen Kortex bei einer Probandin mit lebhaften Phantomempfindungen. Da Phantomempfindungen bei angebore-

nen Schädigungen nur sehr selten beobachtet werden, sind diese Ergebnisse für die vorliegende Arbeit nicht richtungsweisend. Konrad et al. (2001) zeigten eine massive Vergrößerung der motorischen Repräsentation der Großzehe bei einem Probanden mit Amelie beider Arme. Kamping et al., (2003) untersuchten den somatosensorische Kortex bei einem Probanden mit kompletter Amelie beider Arme. Diese Arbeit zeigte eine Verschiebung der Großzehen- und der Gesichtsrepräsentation nach lateral bzw. medial.

In dieser Arbeit wurden drei Gruppen von Thalidomidgeschädigten untersucht. Bei zwei Gruppen waren die oberen Extremitäten in unterschiedlichem Maße geschädigt. Je nach Schädigungsgrad setzten diese Probanden zudem ihre Füße in unterschiedlichem Maße kompensatorisch im Alltag ein. Die Probanden der ersten Gruppe (F1) hatten zwei bis vier residuell angelegte Finger und unterschiedlich stark verkürzte Arme. Diese Gruppe war durch funktionell stark umschriebenen aber täglichen kompensatorischen Fußgebrauch gekennzeichnet. Die Probanden waren in der Lage, die meisten Tätigkeiten mit den Händen auszuführen; den Füßen kam dagegen nur eine unterstützende Funktion, z.B. beim Anziehen der Strümpfe und beim Aufheben von Gegenständen, zu. Bei den Probanden der zweiten Gruppe (F2) waren die oberen Extremitäten stark - bis zur kompletten Amelie beider Arme - geschädigt. Die zweite Gruppe war durch einen ausgeprägten und hochdifferenzierten kompensatorischen Gebrauch der Füße gekennzeichnet. Die dritte Gruppe war durch das Fehlen von Extremitätenschäden gekennzeichnet und diente in dieser Arbeit als Kontrollgruppe. Die Gruppen waren hinsichtlich zweier, für diese Untersuchung als wesentlich erachteter Merkmale, nämlich hinsichtlich der anatomischen Schädigung und des kompensatorischer Fußgebrauch, soweit homogen, dass interferentielle Aussagen auf Gruppenniveau zulässig erscheinen. Die Arbeit stellt somit mehr dar als eine Sammlung weiterer Fallstudien.

Studien bei traumatisch Amputierten haben gezeigt, dass das Vorhandensein von Phantomschmerzen erhebliche Auswirkungen auf zerebrale Reorganisationsprozesse haben kann (Flor et al., 1995; Lotze et al., 2001). So wurden vorwiegend bei Phantomschmerzen massive Verschiebungen des Gesichtsareals beobachtet. Brugger et al. (2000) berichten hingegen massive Veränderungen der sensomotorischen Repräsentationen auch bei nicht schmerzhaften Phantomerlebnissen einer kongenital geschädigten Probandin. Die Dokumentation von möglichen Phantomempfindungen ist deswegen bei der Untersuchung von Gliedmaßenschädigungen - seien sie kongenital oder erworben - eminent wichtig. Bei Konrad et al. (2001) und Kamping et al. (2003) fehlen leider Angaben zu möglichen Phantomempfindungen. Die hier vorgestellten Probanden verneinten jegliche Art von Phantomempfindungen.

Der funktionelle Gebrauch von Körperteilen hat ebenfalls Auswirkungen auf deren somatosensorische Repräsentation. Bei massiver Stimulation vergrößern sich die zugehörigen Repräsentationen (Jenkins et al., 1990; Recanzone et al., 1992; Elbert et al., 1995). Deswegen ist es wichtig zu dokumentieren, wie Glied-

maßengeschädigte die Schädigung durch den Gebrauch der nicht oder weniger geschädigten Gliedmaßen möglicherweise kompensieren. In früheren Arbeiten bei kongenital Geschädigten werden hierzu entweder keine (Montoya et al., 1997; Flor et al., 1998) oder wenig detaillierte (Konrad et al., 2001; Kamping et al., 2003) Angaben gemacht. Bei den Probanden dieser Arbeit wurden dagegen verschiedene Aspekte des kompensatorischen Fußgebrauchs im Alltag qualitativ erfaßt. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen des kompensatorischen Fußgebrauchs auf die Fähigkeit zur Reizlokalisation an den Zehen in einem Verhaltensexperiment untersucht und mögliche Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe quantifiziert.

Interessanterweise sind auch im Tierexperiment die Auswirkungen von angeborenen Extremitätenschäden auf die Organisation des somatosensorischen Kortex bei weitem nicht erschöpfend untersucht. Zwar gibt es eine Reihe von Experimenten, in denen Ratten zu unterschiedlichen Zeitpunkten prä- oder neonatal gliedmaßenamputiert wurden (Dawson & Killackey, 1987; Killackey & Dawson, 1989; Waters et al., 1990; Pearson et al., 1999). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind aber nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar. So stellen Jain et al. (2003) wichtige Unterschiede zwischen Ratten und Affen hinsichtlich der Reorganisationsprozesse nach Schädigung heraus. Auch werden beispielsweise im erwachsenen Tier nur bei Affen (Pons et al., 1991; Yang et al., 1994; Florence et al., 1995, 1998; Manger et al., 1996), nicht hingegen bei Ratten (Jain et al., 1995) Vergrößerungen der nicht deafferentierten Repräsentationen beobachtet. Am Affen sind Reorganisationsprozesse bei kongenitaler Schädigung wie beim Menschen bisher kaum untersucht. Eine Untersuchung von Jain et al. (2001), in der postnatal der Hinterstrang durchtrennt wurde, ist bislang nur in Abstractform veröffentlicht. Auch aus diesen Gründen stellt diese Arbeit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Reorganisationsprozesse im somatosensorischen Kortex des Menschen bei früh erworbener Schädigung dar.

Der Einfluss einer angeborenen Schädigung der oberen Extremitäten und des daraus resultierenden veränderten Hand- und Fußgebrauchs auf die Hand- und Fußrepräsentationen wird nun auf der Basis der Experimente 1-5 und im Hinblick auf die Literatur synoptisch diskutiert.

### **3.1 Plastizität des somatosensorischen Fußareals bei kompensatorischem Fußgebrauch**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Thalidomidgeschädigte zu untersuchen, die aufgrund von geschädigten oberen Extremitäten ihre Füße kompensatorisch einsetzen. Das motorische und das somatosensorische System sind stark vernetzt. Wichtige Fertigkeiten, wie z.B. die Exploration und Manipulation von Objekten, erfordern eine enge Interaktion beider Systeme (Binkofski et al., 1999;

Stoeckel et al., 2003). Von Weizsäcker (1940) bezeichnete die Einheit aus Exploration und Wahrnehmung eines Objektes als „Gestaltkreis“, der das mentale Konstrukt des Objektes ausmacht. Vermutlich erfordert der differenzierte Gebrauch der Finger oder Zehen, z.B. zur Objektmanipulation, auch die Möglichkeit, diese differenziert wahrzunehmen. Motorische Tätigkeiten erfolgen aber nicht nur unter somatosensorischer Kontrolle, sondern bedingen gleichzeitig auch bestimmte Stimulationsmuster. So werden die Fußzehen während der Fortbewegung zu Fuß überwiegend synchron stimuliert. Werden die Füße dagegen für feinmotorische Tätigkeiten eingesetzt, kann eine verstärkt asynchrone Stimulation der Zehen postuliert werden. Aufgrund dieser Überlegungen wurde bei den Probanden, die ihre Füße kompensatorisch einsetzen, sowohl eine verbesserte Reizlokalisierung an den Zehen als auch kortikale Reorganisationsprozesse im Fußareal erwartet.

Die Fähigkeit zur Lokalisation von taktilen Reizen an Zehen und Fingern wurde in Experiment 1 getestet. Tatsächlich machten die F2-Probanden, die ihre Füße hochdifferenziert und -frequent einsetzen, an den Zehen signifikant weniger Lokalisationsfehler als die Kontrollgruppe. Für die Probanden der F1-Gruppe bestätigte sich die Erwartung dagegen nicht. Um die Ausgangshypothese (differenzierter Fußgebrauch bedingt bessere Reizlokalisierung an den Zehen) trotz dieses Negativbefundes aufrechtzuerhalten, ist anzunehmen, dass der Fußgebrauch in der F1-Gruppe nicht differenziert genug sei, um eine Wahrnehmungsverbesserung gegenüber der Kontrollgruppe zu ermöglichen. Die Angaben zum Fußgebrauch unterstützen diese Annahme. Die F1-Probanden benutzen ihre Füße nur für sehr umschriebene Tätigkeiten (z.B. Strümpfe anziehen), die bei weitem nicht dasselbe Maß an Geschicklichkeit erfordern, wie die Tätigkeiten, die von den F2-Probanden mit den Füßen ausgeführt werden. Tatsächlich war die Gruppeneinteilung unter anderem aufgrund dieser Tatsache vorgenommen worden.

Interessanterweise entsprechen die Ergebnisse des Verhaltensexperiments sehr gut den Bildgebungsdaten aus den Experimenten 2 (MEG) und 3 (fMRT). Nur für die F2-Gruppe, nicht jedoch für die F1-Probanden, konnten ein vergrößertes Fußareal (Experiment 2) und eine vergrößerte Repräsentation der einzelnen Zehen (Experiment 3) nachgewiesen werden. Eine Vergrößerung der Zehenrepräsentationen war aufgrund des hochfrequenten Gebrauchs der Füße für feinmotorische Tätigkeiten analog zu vergrößerten Fingerrepräsentationen bei Musikern (Elbert et al., 1995) erwartet worden. Offensichtlich reicht der kompensatorische Gebrauch der Füße in der F1-Gruppe aber nicht aus, um zu einer nachweisbaren Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe zu führen. Zu bedenken ist allerdings, dass die Füße in der Kontroll- und in der F1-Gruppe überwiegend identisch (nämlich zur Fortbewegung) genutzt werden. Die Unterschiede nehmen sich gegenüber dieser Gemeinsamkeit eher gering aus. Die F1-Probanden dürften kaum mehr als wenige Minuten täglich mit dem Anziehen von Socken und dem Aufheben von Gegenständen verbringen. Musiker verbringen dagegen mehrere Stunden täglich mit intensivem Üben.

Trotzdem konnte in Experiment 1 ein Unterschied zwischen der Kontroll- und der F1-Gruppe nachgewiesen werden. Ein Vergleich der Fehlerverteilung zeigte, dass F1-Probanden am zweiten Zeh des dominanten Fußes weniger Fehler machen als Kontrollprobanden. Es wird daher vermutet, dass diesem Zeh, am ehesten in Interaktion mit dem großen Zeh, eine besondere Rolle bei der Ausführung der „Fußtätigkeiten“ zukommt. Um diese Hypothese überprüfen zu können, müsste die Ausführung der Fußtätigkeiten genauer erfaßt werden. Dies bleibt zukünftigen Studien vorbehalten. In Anbetracht der guten Übereinstimmung zwischen den Verhaltensdaten und den Bildgebungsdaten wäre es interessant, ob sich für D2 des dominanten Fußes bei den F1-Probanden eine vergrößerte Zehenrepräsentation nachweisen ließe. Die Repräsentation dieses Zehs wurde in den Bildgebungsexperimenten dieser Arbeit nicht untersucht.

Die gute Übereinstimmung zwischen den Verhaltens- und den Bildgebungsdaten suggeriert, dass der starke kompensatorische Fußgebrauch der F2-Probanden für Tätigkeiten wie Schreiben, Essen, Stricken, Tippen etc. sowohl für die verbesserte Reizlokalisation als auch für die vergrößerte kortikale Fußrepräsentation ursächlich ist. Während die verbesserte Reizlokalisation an den Zehen kaum alternativ erklärt werden kann, könnte die vergrößerte Fußrepräsentation aber auch auf ein verkleinertes Handareal zurückgeführt werden. In der Tat war das Handareal bei Thalidomidgeschädigten mit Schädigung der oberen Extremitäten (Gruppe F+)<sup>1</sup> verkleinert. Flor et al. (1998) berichten von einer Verschiebung der Großzehenrepräsentation von durchschnittlich 7 mm kontralateral zu einem kongenitalen, unilateralen Armschaden (N = 2). Kompensatorischer Fußgebrauch ist bei unilateralen Armschäden sehr unwahrscheinlich. Vermutlich kann die Verschiebung der Großzehenrepräsentation somit nicht auf gebrauchsbhängige Reorganisationsprozesse zurückgeführt werden. Die Größenordnung der Verschiebung (7 mm) entspricht etwa der Vergrößerung des Fußareals bei den F2-Probanden gegenüber der Kontrollgruppe in Experiment 2 (ca. 11 bzw. 7 mm, je nach Auswertestrategie). Leider geht aus der Arbeit von Flor et al. (1998) nicht hervor, in welche Richtung die Verschiebung der Großzehenrepräsentation beobachtet wurde.<sup>2</sup> Es ist durchaus möglich, dass die Verschiebung von 7 mm lediglich Messungenauigkeiten des MEGs widerspiegelt. Tatsächlich war die Lokalisation der Großzehenrepräsentation zwischen den Hemisphären in der Studie von Flor et al. (1998) nicht signifikant unterschiedlich.

Darüber hinaus konnte die Verkleinerung des Handareals und die Vergrößerung des Fußareals in dieser Arbeit nicht bei identischen, sondern bei unterschiedlichen Probanden beobachtet werden. Denn für die Probanden, die eine Vergrößerung der Fußrepräsentation zeigten, konnte die Größe der Handrepräsentation

---

<sup>1</sup>Diese Gruppe entsprach überwiegend der F1-Gruppe. Die Gruppe F+ wurde allerdings um eine Probandin der F2-Gruppe ergänzt, deren Schädigung die Untersuchung der Handrepräsentation zuließ.

<sup>2</sup>Nur eine konsistente Verschiebung der Großzehenrepräsentation nach lateral würde für plastische Reorganisationsprozesse aufgrund der Handschädigung sprechen.

tation aufgrund der fehlenden Hände - mit Ausnahme der rechten Seite einer Probandin - nicht bestimmt werden. Die Verkleinerung der Handrepräsentation wurde dagegen für die Gruppe F+ gezeigt. Diese Probanden waren mit den F1-Probanden zu ca. 90% identisch. Bei den Probanden, die eine Verkleinerung des Handareals zeigten, konnte somit keine Vergrößerung des Fußareals nachgewiesen werden. Obwohl eine Vergrößerung des Fußareals aufgrund einer Verkleinerung des Handareals für Gruppe F2 nicht ausgeschlossen werden kann, ist dies durch das Fehlen eines solchen Zusammenhangs in Gruppe F1 eher unwahrscheinlich.

Für eine unzweifelhafte Klärung müssten Probanden mit hochfrequentem, feinmotorischem Fußgebrauch ohne begleitende Schädigung der oberen Extremitäten untersucht werden. Dies stellt aber nur eine theoretische Möglichkeit dar. In der Praxis werden derartige Probanden kaum verfügbar sein. Allerdings steht die Interpretation der Vergrößerung des Fußareals im Sinne gebrauchtsabhängiger Plastizität im Einklang mit trainingsbedingten Vergrößerungen des Handareals bei Affen und Menschen ohne begleitende periphere Läsionen (Jenkins et al., 1990, Recanzone et al., 1992, Elbert et al., 1995).

Für diese Interpretation spricht weiterhin, dass Flor et al. (1998) bei zwei kongenital, aber unilateral geschädigten Probanden *ohne* kompensatorischen Fußgebrauch keine signifikante Verschiebung der Großzehenrepräsentation zeigen konnten. Die Vergrößerung des Fußareals der F2-Probanden um 7-11 mm korrespondiert gut mit einer Verschiebung der Fußrepräsentation um ca. 7-8 mm, die von Kamping et al. (2003) bei einem Probanden mit kompletter Amelie beider Arme und kompensatorischem Fußgebrauch berichtet wird.

Verglichen mit einer weiteren Fallstudie an einem ebenfalls vergleichbaren Probanden fällt die in dieser Arbeit beobachtete und von Kamping et al. (2003) berichtete Vergrößerung bzw. Verschiebung dagegen eher gering aus: Konrad et al. (2001) untersuchten ebenfalls einen thalidomidgeschädigten Probanden mit kompletter Amelie beider Arme. Dieser zeigte bei Flexion der rechten Großzehe eine „Koaktivierung der lateralen motorischen Areale“.<sup>3</sup> Weder die Probanden der F1- noch der F2-Gruppe zeigten in dieser Arbeit zusätzliche Aktivierung lateraler somatosensorischer Areale. Allerdings handelt es sich bei Konrad et al. (2001) um Aktivierungen des motorischen und nicht des somatosensorischen Kortex. Motorische Areale wurden in dieser Arbeit nicht untersucht.

Die Probanden der F2-Gruppe zeigten jedoch bei Stimulation der Zehen des dominanten Fußes zusätzliche Aktivierung im intraparietalen Sulcus.<sup>4</sup> Die funktionelle Bedeutung dieser Aktivierung kann mit den hier verwendeten Verfahren nicht geklärt werden. Diese kann nur mit interferentiellen Methoden, wie z.B. der transkranielle Magnetstimulation (TMS), untersucht werden (z.B. Walsh & Cooney, 2000; Johansen-Berg et al., 2002). So zeigten z.B. Zangaladze et al. (1999),

---

<sup>3</sup>Das genaue Ausmaß der Aktivierung kann aufgrund dieser Angabe nur geschätzt werden.

<sup>4</sup>Die ausgedehnten Aktivierungen bei Großzehenflexion werden von Konrad et al. (2001) ebenfalls für die vermutlich dominante Seite berichtet. Die linke, vermutlich nicht dominante Seite wurde vermutlich nicht untersucht.

dass eine taktile Diskriminationsaufgabe durch TMS des visuellen Kortex gestört werden kann. Auf diese Weise konnten sie nachweisen, dass visuelle Areale nicht ohne jegliche funktionelle Relevanz koaktiviert werden, sondern maßgeblich an der Bearbeitung der taktilen Diskriminationsaufgabe beteiligt sind. TMS böte somit die Möglichkeit, die funktionelle Relevanz der Aktivierung im intraparietalen Sulcus, z.B. für verschiedene somatosensorische Diskriminationsaufgaben, zu untersuchen. Es bleibt die Frage, ob die hier untersuchten Probanden der F2-Gruppe bei Zehenbewegungen - analog zu der Fallstudie von Konrad et al. (2001) - zusätzlich zu medialen auch lateral gelegene primär motorische Areale aktivieren. Dies würde eine interessante Dissoziation zwischen Reorganisationsprozessen im primären somatosensorischen und im motorischen Kortex darstellen.

Insgesamt stehen die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich gebrauchtsabhängiger Plastizität im somatosensorischen Fußareal in guter Übereinstimmung mit den erwähnten Studien. Die Experimente 1-3 zeigen gebrauchtsabhängige Veränderungen der Fußfunktion und Fußrepräsentation für Probanden, die ihre Füße intensiv und hoch differenziert im Alltag einsetzen. Sowohl die Fußrepräsentation als Ganzes als auch die Repräsentationen der untersuchten Zehen (D1 und D5) dieser Probanden waren gegenüber einer Kontrollgruppe vergrößert. Außerdem war die Reizlokalisation an den Zehen gegenüber der Kontrollgruppe deutlich verbessert. Dies wird als klarer Hinweis darauf gedeutet, dass die einzelnen Zehenrepräsentationen bei diesen Probanden stärker separiert sind als bei Probanden, die ihre Zehen weniger differenziert einsetzen. Bei einer weiteren Gruppe, die ihre Füße nur für wenige umschriebene Tätigkeiten mit niedriger Frequenz einsetzt, konnte dagegen weder eine Vergrößerung des Fußareals noch eine verbesserte Reizlokalisation nachgewiesen werden.

## **3.2 Plastizität des somatosensorischen Handareals bei kongenital fehlenden Fingern**

Die häufigste Folge einer Thalidomid-Embryopathie ist das Dismelie-Syndrom der oberen Extremitäten, bei dem Arme und Hände in systematischer Weise geschädigt sind (Henkel & Willert, 1969). Bei einem nur schwach ausgeprägten Dismelie-Syndrom fehlt der Daumen, und die Arme sind unverkürzt. Je stärker das Dismelie-Syndrom ausgeprägt ist, desto mehr Finger fehlen und desto stärker sind die Arme verkürzt. Eine komplette Amelie beider Arme stellt die stärkste Ausprägung eines Dismelie-Syndroms der oberen Extremitäten dar. Die Finger fehlen in systematischer Reihenfolge von radial nach ulnar. Auch die Hände sind verändert: Der Handteller ist analog zur Anzahl fehlender Finger verkleinert (s. Abbildung 2.1, S. 28). Die Größe der somatosensorischen Handrepräsentation kann somit über die Entfernung zwischen den Repräsentationen der am weite-

sten radial und ulnar gelegenen Finger geschätzt werden.<sup>5</sup> Probanden mit einem Dymelie-Syndrom der oberen Extremitäten und mindestens zwei angelegten Fingern an mindestens einer Hand bildeten in dieser Arbeit die Gruppe F+. Für diese Probanden wurde analog zur verkleinerten Hand eine verkleinerte Handrepräsentation erwartet.

In der Tat konnte mit den Experimenten 4 (MEG) und 5 (fMRT) nachgewiesen werden, dass das Handareal der Dymelie-Probanden gegenüber einer Kontrollgruppe verkleinert ist. Die Größe der Handrepräsentation bei kongenital fehlenden Fingern ist bisher weder im Affenexperiment noch beim Menschen untersucht worden. Werden beim erwachsenen Affen Finger amputiert, findet keine Verkleinerung des Handareals statt (Merzenich et al., 1984; Merzenich & Jenkins, 1993). Stattdessen vergrößern sich die Repräsentationen der unmittelbar benachbarten Finger. Die Repräsentationen der benachbarten Finger nahmen in den von Merzenich & Jenkins (1993) berichteten Experimenten den durch die Amputation deafferentierten Kortex komplett ein. Auch eine künstlich erzeugte Syndaktylie führt bei erwachsenen Affen nicht zu einer Verkleinerung des Handareals (Allard et al., 1991). Mogilner et al. (1993) berichten dagegen ein verkleinertes Handareal bei zwei Patienten mit angeborener Syndaktylie. Es liegt nahe, den Unterschied zwischen den Arbeiten von Merzenich et al. (1984) und Allard et al. (1991) auf der einen Seite und von Mogilner et al. (1993) und dieser Arbeit auf der anderen Seite mit den unterschiedlichen Zeitpunkten der Schädigung (im Erwachsenenalter erworben vs. angeboren) zu erklären.

Allerdings fallen bei genauerer Betrachtung neben dem Zeitpunkt der Schädigung noch zwei weitere systematische Unterschiede zwischen den Experimenten von Merzenich et al. (1984) und Allard et al. (1991) einerseits und den Untersuchungen von Mogilner et al. (1993) und den Experimenten dieser Arbeit andererseits ins Auge: Zum einen handelt es sich bei Merzenich et al. (1984) und Allard et al. (1991) um Affenexperimente, während in dieser Arbeit und von Mogilner et al. (1993) Menschen untersucht wurden. Bislang fehlt ein systematischer Vergleich der Reorganisationsprozesse im somatosensorischen Kortex bei Affen und Menschen. Ein direkter Vergleich erscheint auch schwierig, weil in der Regel unterschiedliche Methoden zur Untersuchung von Affen und Menschen eingesetzt werden. Während beim Affen direkte kortikale Ableitungen gemacht werden können, ist dies beim Menschen nur in Ausnahmesituationen (z.B. im Zusammenhang mit einem neurochirurgischen Eingriff, am erkrankten (!) Gehirn) möglich. Üblicherweise werden Plastizitätsprozesse im somatosensorischen Kortex des Menschen daher mit den derzeit verfügbaren, nicht invasiven bildgebenden Verfahren untersucht. Diese geben aber nur indirekt Auskunft über die Lokalisation und insbesondere die Ausdehnung somatosensorischer Repräsentationen. Denn im fMRT wird nicht die neuronale Aktivierung selbst sondern die damit verbundene Hämodynamik gemessen. Die Ausdehnung einer hämodynamischen Antwort

---

<sup>5</sup>Unter Annahme einer somatotopen Anordnung.

ist zudem schwellenabhängig und somit arbiträr. Bei der Lokalisation von mittels MEG gemessener Aktivierung stellt sich hingegen das inverse Problem. Und die Ausdehnung neurophysiologischer Signale kann nur über die Amplitude geschätzt werden, die stark von Signal/Rausch-Verhältnis beeinflusst wird. In der Regel sprechen die bei Affen und Menschen beobachteten Reorganisationsprozesse jedoch für ähnliche Reorganisationsprinzipien im somatosensorischen Kortex. Es ist daher unwahrscheinlich, dass sich die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen dieser Arbeit und vorangegangenen Affenexperimenten auf unterschiedliche Reorganisationsprozesse bei Affen und Menschen zurückführen lassen.

Hervorzuheben ist dagegen, dass bei Merzenich et al. (1984) und Allard et al. (1991) mittlere Finger amputiert bzw. künstlich verbunden wurden. Bei den Probanden, die in dieser Arbeit untersucht wurden, fehlten dagegen - wie oben mehrfach betont - randständige Finger: entweder nur der Daumen, Daumen und Zeigefinger, oder Daumen, Zeige- und Mittelfinger. Bei den beiden von Mogilner et al. (1993) untersuchten Patienten mit angeborener Syndaktylie waren in einem Fall die Finger D2-D5 zusammengewachsen. In dem anderen Fall lag eine komplexe Fehlbildung der Hand vor, die auch den kleinen Finger einschloss. Auch bei diesen Patienten waren somit Randfinger und nicht ausschließlich mittlere Finger betroffen. Die Größe des Handareals kann beim Menschen über die Distanz zwischen den Repräsentationen der Randfinger bestimmt werden. Unter der Annahme, dass sich die Lokalisationen der Fingerrepräsentationen durch Amputation, sei diese kongenital oder erworben, nicht verändert, wird das Handareal vermutlich unverändert erscheinen, wenn mittlere Finger amputiert werden. Es wird dagegen verkleinert erscheinen, wenn Randfinger amputiert werden. Denn die Größe des Handareals würde dann nicht mehr über die Finger D1 und D5, sondern über die jeweils verbliebenen Finger bestimmt.

Es ist durchaus denkbar, dass die Amputation von Randfingern auch beim Erwachsenen (ob Mensch oder Affe) zu einer Verkleinerung des Handareals führt. Es scheint aber auch eine Ausdehnung der Repräsentation des benachbarten Fingers in den deafferentierten Kortex eines Randfingers denkbar. Durch die Vergrößerung der benachbarten Fingerrepräsentation erschiene das Handareal dann in seiner Größe unverändert. Weder tierexperimentell noch für den Menschen gibt es bisher Untersuchungen, die hierüber Aufschluss gäben.

Die vorliegende Arbeit lässt dagegen eine Aussage für Probanden zu, bei denen ein bis mehrere Finger kongenital fehlen. Demnach verteilen sich die Repräsentationen der einzelnen Finger in diesem Fall nicht auf ein in seiner Größe unverändertes Handareal, unabhängig von der Anzahl angelegter Finger. In diesem Fall müßte das Handareal bei den Dismelie-Probanden gegenüber den Kontrollprobanden in seiner Größe unverändert sein. Vielmehr war das Handareal bei den Probanden der Gruppe F+ signifikant verkleinert. Es wird vermutet, dass die Handrepräsentation bei diesen Probanden seit der frühesten Entwicklung kleiner ist als bei nicht geschädigten Probanden.

Die bisher ausgeführten Überlegungen legen eine proportionale Verkleinerung des Handareals je nach Anzahl der kongenital fehlenden Finger nahe. Darüber hinaus wurde erwartet, dass die Repräsentationen der angelegten Finger analog zu den entsprechenden Fingern nicht geschädigter Probanden lokalisiert sind. Weder das eine noch das andere konnte in dieser Arbeit gezeigt werden. Stattdessen war das Handareal kontralateral zu vier angelegten Fingern überproportional verkleinert. Ein Zusammenhang der Größe des Handareals mit der Anzahl kontralateral angelegter Finger konnte innerhalb der Gruppe F+ nicht festgestellt werden. Stattdessen erschien das Handareal innerhalb der Gruppe F+ unabhängig von der Anzahl kontralateral angelegter Finger bei allen Probanden gleichermaßen gegenüber der Kontrollgruppe verkleinert. Darüber hinaus war die Repräsentation des kleinen Fingers in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich lokalisiert. Sowohl die Repräsentation des kleinen Fingers als auch die Repräsentation des maximal radialen Fingers waren zur Daumenrepräsentation gesunder Kontrollprobanden verschoben.

Offensichtlich spielen neben der Anzahl angelegter Finger auch noch andere Faktoren eine Rolle für die verkleinerte Handrepräsentation bei den Dysmelie-Probanden. So ist das Handareal bei den untersuchten Probanden möglicherweise durch einen verminderten Gebrauch der Finger im Sinne gebrauchsbabhängiger Plastizität verkleinert. Denn obwohl die Probanden der Gruppe F+ (mit Ausnahme der Probandin F2-1) angaben, die meisten Tätigkeiten des täglichen Lebens mit ihren Händen auszuführen, ist von Unterschieden hinsichtlich der Elaboriertheit und Frequenz feinmotorischer Tätigkeiten zwischen den Gruppen auszugehen. So gaben z.B. viele Probanden der Gruppe F+ im Interview an, zum Tippen an einer Tastatur lediglich den ulnaren, lateralen Finger beider Hände zu benutzen. Bei Amputation oder künstlicher Syndaktylie mittlerer Finger sind vergleichbare Einschränkungen dagegen nicht zu erwarten, wohl aber bei komplexen Felbildungen der Hand, wie sie für die Probanden von Mogilner et al. (1993) berichtet wurden. Es kann somit vermutet werden, dass die unterschiedlichen Ergebnisse von Merzenich et al., (1984) und Allard et al. (1991) einerseits und von Mogilner et al. (1993) und dieser Arbeit andererseits auf die unterschiedlichen funktionellen Beeinträchtigungen der geschädigten Affen, bzw. Probanden zurückzuführen sind.

Interessanterweise waren die Probanden der Gruppe F+ unabhängig von der Anzahl der angelegten Finger in ähnlicher Weise funktionell eingeschränkt. Insbesondere bei vier angelegten Fingern sind die Handgelenke durch den stärker verkürzten Radiusstrahl nach innen gestellt (s. Abbildung 2.1, S. 28). Durch die Drehung des Handgelenks sind somit insbesondere die radialen Finger der Hand stark in ihrer Funktion eingeschränkt. Dies könnte das Fehlen eines systematischen Zusammenhangs zwischen der Anzahl angelegter Finger und der Größe des Handareals erklären. Stattdessen war das Handareal unabhängig von der Anzahl kontralateral angelegter Finger bei allen Probanden gleichermaßen verkleinert. Bei allen untersuchten Probanden mit Dysmelie der oberen Extremitäten

fehlte außerdem mindestens der Daumen. Dem Daumen kommt aber üblicherweise für sämtliche manuelle Tätigkeiten einschließlich der Objektmanipulation eine dominante Rolle zu, da nur er mit allen übrigen Fingern interagieren kann (Kunesch et al., 1989; Seitz et al., 1991). Bei den Probanden mit einem Dymelie-Syndrom übernimmt der ulnare Finger die Funktion des Daumes (Sievert, 1965). Ein Pinzettengriff des ulnaren Fingers ist jedoch nur mit dem benachbarten Finger möglich, nicht hingegen mit den verbleibenden Fingern. Die Dymelie-Probanden nutzen somit überwiegend die Finger D4 und D5, während den Fingern D2 und D3, soweit angelegt, nur eine untergeordnete Rolle zukommt. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Dymelie-Probanden in Experiment 1 eine nahezu perfekte Reizlokalisation an allen angelegten Fingern zeigten. Die Verkleinerung der Handrepräsentation und die funktionellen Einschränkungen führen also offensichtlich nicht zu einer Verschmelzung der einzelnen Fingerrepräsentationen.

Die zentrale Rolle des ulnaren Fingers für die Objektmanipulation bei den Dymelie-Probanden könnte am ehesten auch die Verschiebung seiner somatosensorischen Repräsentation nach lateral erklären: Der kleine Finger der Dymelie-Probanden entspricht funktionell dem Daumen gesunder Kontrollprobanden. Die Funktionalität der Hand ist bei diesen Probanden umgedreht. Auch sind die lateralen Finger bei einem Dymelie-Syndrom häufig kräftiger ausgebildet und beweglicher als die übrigen Finger, soweit angelegt (s. Abbildung 2.1, S. 28). Vor diesem Hintergrund würde auch eine komplette Umkehr der Somatotopie nicht überraschen. Eine solche konnte allerdings nicht systematisch beobachtet werden. Gelegentliche Abweichungen von der erwarteten Somatotopie in der Dymelie-Gruppe waren konnten nicht von methodischen Einschränkungen getrennt werden.

### 3.3 Plastizität des somatosensorischen Kortex

Abschließend ist zu diskutieren, welche Funktion dem Teil des somatosensorischen Kortex zukommt, der aufgrund der Verkleinerung der Handrepräsentation nicht mehr von der Hand belegt wird. Eine Vergrößerung der angrenzenden Repräsentationen ist denkbar. Bei gesunden Probanden grenzt lateral die Gesichtsrepräsentation an die Repräsentation des Daumens. Eine Vergrößerung des Gesichtsareals aufgrund einer verkleinerten Handrepräsentation erscheint aber unwahrscheinlich, da das Handareal nicht nach medial verschoben ist. Stattdessen entspricht die Lokalisation der Repräsentation des radialen Fingers der Lokalisation der Daumenrepräsentation nicht Geschädigter. Medial grenzt üblicherweise die Armrepräsentation an die Repräsentation des kleinen Fingers. Eine Vergrößerung der Armrepräsentation ist bei Probanden mit einem Dymelie-Syndrom der oberen Extremitäten aber auch unwahrscheinlich, weil die Arme der Betroffenen ebenfalls geschädigt und in unterschiedlichem Maße verkürzt sind.

Am ehesten ist bei diesen Probanden - aufgrund des kompensatorischen Fußgebrauchs - eine vergrößerte Fußrepräsentation zu erwarten. Es stellt sich sogar die Frage, inwieweit ein vergrößertes Fußareal nicht sogar ursächlich an der Verkleinerung der Handrepräsentation beteiligt sein könnte. Die Fußrepräsentation könnte vergrößert und die zwischen Hand und Fußrepräsentation liegenden Repräsentationen (Bein, Rumpf, Arm) dadurch nach lateral verschoben sein. Der Fußgebrauch war in Gruppe F+ mit Ausnahme einer Probandin sehr homogen. Ebenso homogen erscheint die Verkleinerung des Handareals. Eine Verschiebung der (in dieser Arbeit nicht untersuchten) Bein-, Rumpf- und Armrepräsentationen nach lateral würden für diese Hypothese sprechen. Die hier vorgestellten Daten sprechen aber gegen einen solchen Zusammenhang. Denn für den überwiegenden Teil der Gruppe F+ (90%) konnte in den Experimenten 2 und 3 eine Vergrößerung des Fußareals nicht nachgewiesen werden.

Allerdings ist es möglich, dass eine Vergrößerung des Fußareals in Gruppe F1 lediglich mit den verwendeten Verfahren nicht gezeigt werden konnte. Um einen Zusammenhang zwischen einem - möglicherweise - vergrößerten Fußareal und dem verkleinerten Handareal auszuschließen, wären Probanden mit einem Dismelie-Syndrom zu untersuchen, die ihre Füße nicht kompensatorisch einsetzen und auch nie eingesetzt haben. Tatsächlich hatten einige Thalidomidgeschädigte mit Dismelie-Syndrom der oberen Extremitäten im explorativen Interview angegeben, ihre Füße nicht kompensatorisch zu gebrauchen. Allerdings waren in der Regel auch diese Betroffenen als Kinder zum Gebrauch der Füße angehalten worden und gaben an, mit den Füße nach wie vor geschickt zu sein. Da dies möglicherweise ausreicht, um kortikale Repräsentationen im Sinne gebrauchsbhängiger Plastizität zu beeinflussen, wurden diese Betroffenen im Rahmen der hier vorgestellten Studie nicht untersucht.

Die beiden Probanden mit kongenitalen Syndaktylien, die von Mogilner et al. (1993) untersucht wurden, haben ihre Füße dagegen vermutlich zu keinem Zeitpunkt kompensatorisch eingesetzt, da die Störung nur unilateral ausgebildet war. Auch bei diesen Probanden wurde jedoch ein verkleinertes Handareal beobachtet.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten ist es somit unwahrscheinlich, dass ein vergrößertes Fußareal an der Verkleinerung des Handareals ursächlich beteiligt ist. Noch unwahrscheinlicher ist es, dass sich das verkleinerte Handareal ausschließlich auf eine Vergrößerung der Fußrepräsentation zurückführen läßt.

Im Anbetracht eines in seiner Größe normal erscheinenden Fußareals und einer möglicherweise verkleinerten Armrepräsentation stellt sich die Frage, ob im somatosensorischen Kortex durch die Verkleinerung der Handrepräsentation ein Areal entstanden sein könnte, das afferent nicht angesprochen werden kann. Dieses Phänomen ist aus Tierexperimenten als *silent area* bekannt (s. Kapitel 1, Abschnitt 1.2.1). Stumme Areale wurden im Tierexperiment im deafferentierten Kortex beobachtet. Allerdings wurden die afferent nicht ansprechbaren Areale nach einem längeren Zeitraum doch von anderen, angrenzend repräsentierten Körperteilen innerviert (Pons et al., 1991; Florence et al., 1998). Dies gilt mögli-

cherweise jedoch nur für im Erwachsenenalter geschädigte Affen. Aus einem Bericht von Jain et al. (2001) geht hervor, dass bei einem neonatal geschädigten Affen ein stummes Areal auch noch Jahre nach der Schädigung nachgewiesen werden kann. Im Menschen ist es mit den derzeit verfügbaren Methoden nur invasiv möglich, ein afferent nicht ansprechbares Areal zweifelsfrei nachzuweisen. Denn dies würde voraussetzen, dass nicht nur die Lokalisation, sondern auch die Ausdehnung einer Repräsentation zweifelsfrei bestimmt werden könnte. Die genaue Ausdehnung von neuronaler Aktivierung kann aber weder in MEG- noch in fMRT-Experimenten schwellenunabhängig bestimmt werden. Die Frage nach der Funktion des deafferentierten Kortex stellt sich übrigens auch für traumatisch Amputierte ohne Phantomschmerzen. Bei diesen Probanden konnten eine Verschiebungen und/oder Vergrößerung der angrenzenden Repräsentationen nicht nachgewiesen werden. Leider wird diese Frage in den einschlägigen Arbeiten (Flor et al., 1995, 1998, 2000; Montoya et al., 1997; Lotze et al., 2000) nicht diskutiert.

Die Experimente 4 und 5 zeigen bei Probanden mit einem Dymelie-Syndrom der oberen Extremitäten ein verkleinertes Handareal. Die Daten legen nahe, dass die Hände nicht ausschließlich aufgrund der kongenitalen Schädigung und Größenreduktion verkleinert repräsentiert werden. Die Verkleinerung der peripheren Oberfläche kann die Größe der Handrepräsentation nicht allein erklären, weil die Verkleinerung der Handrepräsentation nicht proportional zum Grad der Schädigung (der Anzahl fehlender Finger) war. Es wird daher vermutet, dass gebrauchsunabhängige Reorganisationsprozesse mindestens ebenso sehr zu der Verkleinerung des Handareals beigetragen haben. Denn die Betroffenen sind in ihrer Handfunktion, unabhängig von der Anzahl angelegter Finger, stark eingeschränkt. Es ist sogar nicht auszuschließen, dass die Verkleinerung des Handareals ausschließlich gebrauchsunabhängige Plastizitätsprozesse widerspiegelt. Das verkleinerte Handareal kann dagegen nicht ursächlich auf ein vergrößertes Fußareal zurückgeführt werden. Die Verkleinerung des Handareals führt möglicherweise zum Verbleib eines stummen Areals. Bisher sind stumme Areale nach peripheren Läsionen noch nicht überzeugend demonstriert worden. Zur Erhärtung dieser Hypothese wäre es daher lohnenswert, auch die an das Handareal angrenzenden Gesichts- und Armrepräsentationen zu untersuchen.

# Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, gebrauchtsabhängige und läsionsbedingte Plastizitätsprozesse im primären somatosensorischen Kortex bei Probanden mit einem Dismelie-Syndrom der oberen Extremitäten zu untersuchen. Alle untersuchten Dismelie-Probanden setzten aufgrund der bilateral ausgeprägten Schädigung ihre Füße kompensatorisch im Alltag ein. Es wurde erwartet, dass dies zu einer verbesserten Reizlokalisation an den Zehen führt, die in einem Verhaltensexperiment nachweisbar ist (Experiment 1). Ferner wurden vergrößerte somatosensorische Fuß- und Zehenrepräsentationen als Ausdruck gebrauchtsabhängiger Reorganisationsprozesse erwartet. Das somatosensorische Fußareal wurde für diese Fragestellung mittels MEG und fMRT untersucht (Experimente 2 und 3). Die Probanden wurden hierfür in zwei Untergruppen eingeteilt: In der ersten Gruppe (F1) war die Handfunktion für beide Hände erhalten; den Füßen kam in dieser Gruppe nur eine unterstützende Funktion zu. Die zweite Gruppe (F2) war stärker geschädigt. Bei diesen Probanden war die Handfunktion stark gestört, bzw. Hände waren nicht angelegt; die Füße hatten bei diesen Probanden die Funktion der Hände übernommen. Aufgrund dieser Unterschiede wurde erwartet, dass die Verbesserung der Reizlokalisation in Gruppe F2 stärker ausgeprägt ist als in Gruppe F1. Außerdem wurde erwartet, dass Fuß- und Zehenrepräsentationen in Gruppe F2 stärker vergrößert sind als in Gruppe F1. Beide Gruppen wurden darüber hinaus mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- In Gruppe F1 war die Reizlokalisation an den Zehen nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verbessert.
- Die Zehenrepräsentationen waren in Gruppe F1 nicht größer als in der Kontrollgruppe.
- Das Fußareal war in Gruppe F1 gegenüber der Kontrollgruppe nicht vergrößert.
- In Gruppe F2 war die Reizlokalisation sowohl gegenüber der Kontrollgruppe und als auch gegenüber Gruppe F1 signifikant verbessert.
- Die Zehenrepräsentationen waren in Gruppe F2 signifikant größer als in der Kontrollgruppe und in Gruppe F1.
- Das Fußareal war in Gruppe F2 gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vergrößert.

Gebrauchsabhängige Reorganisationsprozesse konnten somit nur für diejenigen Probanden nachgewiesen werden, bei denen die Füße die Funktion der Hände vollständig übernommen hatten. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Zehenrepräsentationen bei diesen Probanden funktionell stärker voneinander abgegrenzt sind. Der kompensatorische Fußgebrauch führt außerdem zu größeren Repräsentationen sowohl des Fußes als auch der einzelnen Zehen. Wenn den Füßen lediglich eine unterstützende Funktion zukommt, konnten mit den verwendeten Verfahren dagegen keine Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Das Dymelie-Syndrom war bei den Probanden unterschiedlich stark ausgeprägt. Proportional zur Anzahl der fehlenden Finger wurde aufgrund der angeborenen Malformation eine Verkleinerung des somatosensorischen Handareals, nicht hingegen der einzelnen Fingerrepräsentationen erwartet. Diese Hypothese wurde mit MEG und fMRT (Experimente 4 und 5) mit folgendem Ergebnis untersucht:

- Das Handareal war in der Dymelie-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe verkleinert.
- Die Verkleinerung war nicht proportional zur Anzahl der residuell angelegten Finger.
- Das Handareal war für alle Dymelie-Probanden nahezu gleichermaßen verkleinert.
- Die Fingerrepräsentationen waren gegenüber der Kontrollgruppe nicht verkleinert.
- Die Repräsentation des kleinen Fingers der Dymelie-Probanden war lateral verschoben.

Es kann bezweifelt werden, dass die Verkleinerung des Handareals ausschließlich läSIONSbedingt ist. Die Probanden waren nämlich durch die Schädigung funktionell stark in der Handfunktion eingeschränkt. Es wird daher vermutet, dass die Verkleinerung des Handareals auch gebrauchSabhängig erfolgte. Auch die Verschiebung der Kleinfingerrepräsentation zur Daumenrepräsentation der Kontrollgruppe deutet darauf hin, dass funktionellen Aspekten bei der Organisation des primären somatosensorischen Kortex eine wichtige Rolle zukommt.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals systematisch zerebrale Plastizität des somatosensorischen Kortex bei angeborenen Schädigungen der oberen Extremitäten. Die beschriebenen Veränderungen können auf gebrauchSabhängige Reorganisationsprozesse zurückgeführt werden. Sie sind mit Befunden bei traumatisch Amputierten vereinbar. Sowohl für kongenital als auch für traumatisch Geschädigte stellt sich weiterhin die Frage, ob im primären somatosensorischen Kortex ein dauerhaft stummes Areal entsteht.

# Literaturverzeichnis

- Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/fMRI and PET. *Crit Rev Neurobiol* 9: 229-309.
- Allard T, Clark SA, Jenkins WM, Merzenich MM (1991) Reorganization of somatosensory area 3b representations in adult owl monkeys after digital syndactyly. *J Neurophysiol* 66: 1048-1058.
- Allison T, McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD (1989) Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating long-latency activity. *J Neurophysiol* 62: 711-722.
- Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ (1991) Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain* 114: 2465-2503.
- Amunts K, Schlaug G, Jäncke L, Steinmetz H, Schleicher A, Dabringhaus A, Zilles K (1997) Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Hum Brain Map* 5: 206-215.
- Backes WH, Mess WH, van Kranen-Mastenbroek V, Reulen JP (2000) Somatosensory cortex responses to median nerve stimulation: fMRI effects of current amplitude and selective attention. *Clin Neurophysiol* 111: 1738-1744.
- Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M (2000) Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 55: 1869-1873.
- Baumgartner C, Doppelbauer A, Deecke L, Barth DS, Zeitlhofer J, Lindinger G, Sutherling WW (1991a) Neuromagnetic investigation of somatotopy of human hand somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 87: 641-648.
- Baumgartner C, Doppelbauer A, Sutherling WW, Zeitlhofer J, Lindinger G, Lind C, Deecke L (1991b) Human somatosensory cortical finger representation as studied by combined neuromagnetic and neuroelectric measurements. *Neurosci Lett* 134: 103-108.
- Beling J, Wolfe GA, Allen KA, Boyle JM (1998) Lower extremity preference during gross and fine motor skills performed in sitting and standing postures. *J Orthop Sports Phys Ther* 28: 400-404.

- Bell-Krotoski JA, Fess EE, Figarola JH, Hiltz D (1995) Threshold detection and Semmes-Weinstein monofilaments. *J Hand Ther* 8: 155-162.
- Bell-Krotoski JA, Buford WL, Jr. (1997) The force/time relationship of clinically used sensory testing instruments. *J Hand Ther* 10: 297-309.
- Biermann K, Schmitz F, Witte OW, Konczak J, Freund HJ, Schnitzler A (1998) Interaction of finger representation in the human first somatosensory cortex: a neuro-magnetic study. *Neurosci Lett* 251: 13-16.
- Binkofski F, Buccino G, Posse S, Seitz RJ, Rizzolatti G, Freund H (1999) A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur J Neurosci* 11: 3276-3286.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H (1997) Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 17: 5503-5508.
- Borsook D, Becerra L, Fishman S, Edwards A, Jennings CL, Stojanovic M, Papinicolas L, Ramachandran VS, Gonzalez RG, Breiter H (1998) Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport* 9: 1013-1017.
- Boschert J, Deecke L (1986) Handedness, footedness and finger and toe movement-related cerebral potentials. *Hum Neurobiol* 5: 235-243.
- Brasil-Neto JP, Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Cammarota A, Amassian VE, Cracco R, Maccabee P, Cracco J, Hallett M, Cohen LG (1993) Rapid modulation of human cortical motor outputs following ischaemic nerve block. *Brain* 116: 511-525.
- Braun C, Schweizer R, Elbert T, Birbaumer N, Taub E (2000) Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci* 20: 446-450.
- Brodmann K (1909) Vergleichende Lokalisation der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig.
- Brugger P, Kollias SS, Muri RM, Crelier G, Hepp-Reymond MC, Regard M (2000) Beyond re-membering: phantom sensations of congenitally absent limbs. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6167-6172.

- Buchner H, Reinartz U, Waberski TD, Gobbele R, Noppeney U, Scherg M (1999) Sustained attention modulates the immediate effect of de-afferentation on the cortical representation of the digits: source localization of somatosensory evoked potentials in humans. *Neurosci Lett* 260: 57-60.
- Calford MB (1995) Mechanisms of learning, memory, and plasticity in adult somatosensory cortex. In: McGaugh JL, Weinberger NM, Lynch G (Hrsg) *Brain and memory. Modulation and mediation of neuroplasticity*. Oxford University Press, New York, S. 239-249.
- Catalan M, Ishii K, Honda M, Hallett M (1998) Finger somatotopy in the human primary somatosensory cortex: A PET study. *Neuroimage* 7: S409.
- Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS (1991) The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29: 63-71.
- Clark SA, Allard T, Jenkins WM, Merzenich MM (1988) Receptive fields in the body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. *Nature* 332: 444-445.
- Cohen MS (1996) Rapid MRI and functional applications. In: Toga AW, Mazziotta JC (Hrsg) *Brain mapping. The methods*. Academic Press, San Diego, S. 223-255.
- Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catala MD, Hallett M (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389: 180-183.
- Craig JC (1993) Anomalous sensations following prolonged tactile stimulation. *Neuropsychologia* 31: 277-291.
- Cruikshank SJ, Weinberger NM (1996) Evidence for the Hebbian hypothesis in experience-dependent physiological plasticity of neocortex: a critical review. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 191-228.
- Dawson DR, Killackey HP (1987) The organization and mutability of the forepaw and hindpaw representations in the somatosensory cortex of the neonatal rat. *J Comp Neurol* 256: 246-256.
- Donoghue JP, Sanes JN (1996) Substrates and mechanisms for learning in motor cortex. In: Bloedel JR, Wise S (Hrsg) *Acquisition of motor behaviour in vertebrates*. MIT Press, Cambridge, MA, S. 364-386.

- Druschky K, Kaltenhäuser M, Hummel C, Druschky A, Huk WJ, Stefan H, Neundörfer B (2000) Alteration of the somatosensory cortical map in peripheral mononeuropathy due to carpal tunnel syndrome. *Neuroreport* 11: 3925-3930.
- Dyck PJ, Schultz PW, O'Brien PC (1972) Quantitation of touch-pressure sensation. *Arch Neurol* 26: 465-473.
- Edelman GM (1987) *Neural Darwinism: the theory of neuronal group selection*. Basic Books, New York.
- Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5: 2593-2597.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270: 305-307.
- Elbert T, Sterr A, Flor H, Rockstroh B, Knecht S, Pantev C, Wienbruch C, Taub E (1997) Input-increase and input-decrease types of cortical reorganization after upper extremity amputation in humans. *Exp Brain Res* 117: 161-164.
- Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Taub E (1998) Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport* 9: 3571-3575.
- Faggin BM, Nguyen KT, Nicoletti MA (1997) Immediate and simultaneous sensory reorganization at cortical and subcortical levels of the somatosensory system. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 9428-9433.
- Fang PC, Jain N, Kaas JH (2002) Few intrinsic connections cross the hand-face border of area 3b of New World monkeys. *J Comp Neurol* 454: 310-319.
- Fein D (1987) Systematic misidentification of toes in normal adults. *Neuropsychologia* 25: 293-294 Flor H (2003) Remapping somatosensory cortex after injury. In: Siegel AM, Andersen RA, Freund H-J, Spencer DD (Hrsg) *The parietal lobes*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 195-204.
- Flor, H (2003) Remapping somatosensory cortex after injury. In: Siegel AM, Andersen RA, Freund H-J, Spencer DD (Hrsg) *The parietal lobes*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 195-204.

- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375: 482-484.
- Flor H, Elbert T, Mühlnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E (1998) Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 119: 205-212.
- Florence SL, Kaas JH (1995) Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 15: 8083-8095.
- Florence SL, Taub HB, Kaas JH (1998) Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys. *Science* 282: 1117-1121.
- Forss N, Salmelin R, Hari R (1994a) Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92: 510-517.
- Forss N, Hari R, Salmelin R, Ahonen A, Hämäläinen M, Kajola M, Knuutila J, Simola J (1994b) Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation. *Exp Brain Res* 99: 309-315.
- Francis ST, Kelly EF, Bowtell R, Dunseath WJ, Folger SE, McGlone F (2000) fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *Neuroimage* 11: 188-202.
- Gardner E, O’Rahilly R (1976) Letter: Neural crest, limb development, and thalidomide embryopathy. *Lancet* 1: 635-637.
- Garraghty PE, Hanes DP, Florence SL, Kaas JH (1994) Pattern of peripheral deafferentation predicts reorganizational limits in adult primate somatosensory cortex. *Somatosens Mot Res* 11: 109-117.
- Gelnar PA, Krauss BR, Szeverenyi NM, Apkarian AV (1998) Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study. *Neuroimage* 7: 261-283.
- Geyer S, Schleicher A, Zilles K (1999) Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 10: 63-83.
- Gilmore EC, Herrup K (1997) Cortical development: layers of complexity. *Curr Biol* 7: R231-234.

- Gizewski ER, Gasser T, de Greiff A, Boehm A, Forsting M (2003) Cross-modal plasticity for sensory and motor activation patterns in blind subjects. *Neuroimage* 19: 968-975.
- Godde B, Stauffenberg B, Spengler F, Dinse HR (2000) Tactile coactivation-induced changes in spatial discrimination performance. *J Neurosci* 20: 1597-1604.
- Godde B, Ehrhardt J, Braun C (2003) Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex. *Neuroreport* 14: 543-546.
- Goldman AS (1980) Critical periods of prenatal toxic insults. In: Schwarz RH (Hrsg) *Drug and Chemical Risks to the Fetus and Newborn*. Liss, New York, S. 9-31.
- Gordon G (1966) The mechanism of thalidomide deformities correlated with the pathogenic effects of prolonged dosage in adults. *Dev Med Child Neurol* 8: 761-767.
- Gordon GC (1978) Thalidomide and cranial nerve abnormalities. *Br Med J* 1: 237.
- Grüsser SM, Winter C, Schaefer M, Fritzsche K, Benhidjeb T, Tunn P, Schlag PM, Flor H (2001) Perceptual phenomena after unilateral arm amputation: a pre-post-surgical comparison. *Neurosci Lett* 302: 13-16.
- Hagen MC, Pardo JV (2002) PET studies of somatosensory processing of light touch. *Behav Brain Res* 135: 133-140.
- Hämäläinen H, Hiltunen J, Titievskaja I (2000) fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention. *Neuroreport* 11: 1673-1676.
- Hämäläinen MS (1995) Functional localization based on measurements with a whole-head magnetometer system. *Brain Topogr* 7: 283-289.
- Hämäläinen MS, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa O (1993) Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 65: 413-497.
- Hari R, Forss N (1999) Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1145-1154.

- Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V (1993) Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci* 5: 724-734.
- Hari R, Nagamine T, Nishitani N, Mikuni N, Sato T, Tarkiainen A, Shibasaki H (1996) Time-varying activation of different cytoarchitectonic areas of the human SI cortex after tibial nerve stimulation. *Neuroimage* 4: 111-118.
- Hauke H, Weicker H (1965) Thalidomid-Embryopathie: V. Die Nierenfehlbildungen. *Dtsch Med Wochenschr* 90: 2200-2204.
- Heinze H-J, Münte TF (1992) Neuronale Mechanismen kognitiver Prozesse: Der elektrophysiologische Ansatz. *Zeitschr Med Psych* 1: 58-76.
- Henkel L, Willert HG (1969) Dymelia. A classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs. *J Bone Joint Surg Br* 51: 399-414.
- Hodge CJ, Jr., Huckins SC, Szeverenyi NM, Fonte MM, Dubroff JG, Davuluri K (1998) Patterns of lateral sensory cortical activation determined using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 89: 769-779.
- Hodzic A, Veit R, Karim AA, Erb M, Godde B (2004) Improvement and decline in tactile discrimination behavior after cortical plasticity induced by passive tactile coactivation. *J Neurosci* 24: 442-446.
- Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Statist* 6: 65-70.
- Huttunen J (1997) Does the P35m SEF deflection really come from the motor cortex? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104: 101-102.
- Ibanez V, Deiber MP, Sadato N, Toro C, Grissom J, Woods RP, Mazziotta JC, Hallett M (1995) Effects of stimulus rate on regional cerebral blood flow after median nerve stimulation. *Brain* 118: 1339-1351.
- Ishibashi H, Morioka T, Nishio S, Shigeto H, Yamamoto T, Fukui M (2001) Magnetoencephalographic investigation of somatosensory homunculus in patients with peri-Rolandic tumors. *Neurol Res* 23: 29-38.
- Iwamura Y (1998) Hierarchical somatosensory processing. *Curr Opin Neurobiol* 8: 522-528.

- Iwamura Y, Tanaka M, Hikosaka O (1980) Overlapping representation of fingers in the somatosensory cortex (area 2) of the conscious monkey. *Brain Res* 197: 516-520.
- Iwamura Y, Tanaka M, Sakamoto M, Hikosaka O (1993) Rostrocaudal gradients in the neuronal receptive field complexity in the finger region of the alert monkey's postcentral gyrus. *Exp Brain Res* 92: 360-368.
- Jacobs KM, Donoghue JP (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 251: 944-947.
- Jain N, Florence SL, Kaas JH (1995) Limits of plasticity in somatosensory cortex of adult rats: hindlimb cortex is not reactivated after dorsal column section. *J Neurophysiol* 73: 1537-1546.
- Jain N, Catania KC, Kaas JH (1998) A histologically visible representation of the fingers and palm in primate area 3b and its immutability following long-term deafferentations. *Cereb Cortex* 8: 227-236.
- Jain N, Qi HX, Collins CE, Lyon DL, Kaas JH (2001) Reorganization of somatosensory cortical area 3b following early postnatal dorsal column lesions in macaque monkeys. *Soc Neurosci Abstr* 27: 396.391.
- Jain N, Diener PS, Coq JO, Kaas JH (2003) Patterned activity via spinal dorsal quadrant inputs is necessary for the formation of organized somatosensory maps. *J Neurosci* 23: 10321-10330.
- Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E (1990) Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63: 82-104.
- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P (1983) Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain* 17: 243-256.
- Johansen-Berg H, Christensen V, Woolrich M, Matthews PM (2000) Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport* 11: 1237-1241.
- Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM (2002) The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 14518-14523.

- Johansson RS, Vallbo AB (1980) Spatial properties of the population of mechanoreceptive units in the glabrous skin of the human hand. *Brain Res* 184: 353-366.
- Jones EG, Pons TP (1998) Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science* 282: 1121-1125.
- Jousmaki V, Hari R (1999) Somatosensory evoked fields to large-area vibrotactile stimuli. *Clin Neurophysiol* 110: 905-909.
- Kaas JH (1995) The plasticity of sensory representations in adult primates. In: McGaugh JL, Weinberger NM, Lynch G (Hrsg) *Brain and memory. Modulation and mediation of neuroplasticity*. Oxford University Press, New York, S. 206-221.
- Kaas JH (1999) Is most of neural plasticity in the thalamus cortical? *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7622-7623.
- Kaas JH, Collins CE (2003) Anatomic and functional reorganization of somatosensory cortex in mature primates after peripheral nerve and spinal cord injury. In: Siegel AM, Andersen RA, Freund H-J, Spencer DD (Hrsg) *The parietal lobes*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S. 87-96.
- Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM (1979) Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* 204: 521-523.
- Kaas JH, Florence SL, Jain N (1999) Subcortical contributions to massive cortical reorganizations. *Neuron* 22: 657-660.
- Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K, Nakamura A (2000) The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 61: 495-523.
- Kamping S, Imai T, Lütkenhöner B, Knecht S (2003) Cortical reorganisation and phantom pain: An exception to the rule. *Neuroimage* 19: S1474.
- Kaukoranta E, Hamalainen M, Sarvas J, Hari R (1986) Mixed and sensory nerve stimulations activate different cytoarchitectonic areas in the human primary somatosensory cortex SI. Neuromagnetic recordings and statistical considerations. *Exp Brain Res* 63: 60-66.

- Kawamura T, Nakasato N, Seki K, Kanno A, Fujita S, Fujiwara S, Yoshimoto T (1996) Neuromagnetic evidence of pre- and post-central cortical sources of somatosensory evoked responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 44-50.
- Kennedy PM, Inglis JT (2002) Distribution and behaviour of glabrous cutaneous receptors in the human foot sole. *J Physiol* 538: 995-1002.
- Kew JJ, Ridding MC, Rothwell JC, Passingham RE, Leigh PN, Sooriakumaran S, Frackowiak RS, Brooks DJ (1994) Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J Neurophysiol* 72: 2517-2524.
- Killackey HP, Dawson DR (1989) Expansion of the central hindpaw representation following fetal forelimb removal in the rat. *Eur J Neurosci* 1: 210-221.
- Knecht S, Ringelstein EB (1999) Neuronale Plastizität am Beispiel des somatosensorischen Systems. *Nervenarzt* 70: 889-898.
- Knecht S, Henningsen H, Hohling C, Elbert T, Flor H, Pantev C, Taub E (1998) Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 121: 717-724.
- Kolb B (1995) Brain plasticity and behaviour. Lawrence Erlbaum associates, Mahwah, New Jersey.
- Krause T, Kurth R, Ruben J, Schwiemann J, Villringer K, Deuchert M, Moosmann M, Brandt S, Wolf K, Curio G, Villringer A (2001) Representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex depends on electrical stimulus intensity: an fMRI study. *Brain Res* 899: 36-46.
- Krupa DJ, Ghazanfar AA, Nicolelis MA (1999) Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 8200-8205.
- Kunesch E, Binkofski F, Freund HJ (1989) Invariant temporal characteristics of manipulative hand movements. *Exp Brain Res* 78: 539-546.
- Kurth R, Villringer K, Curio G, Wolf KJ, Krause T, Repenthin J, Schwiemann J, Deuchert M, Villringer A (2000) fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex. *Neuroreport* 11: 1487-1491.

- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5675-5679.
- Lederman SJ, Klatzky RL (1987) Hand movements: a window into haptic object recognition. *Cognit Psychol* 19: 342-368.
- Lenz W (1962) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* I: 45.
- Lenz W (1980) Forms and causes of human malformations. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 28: 99-104.
- Lenz W (1988) A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38: 203-215.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP (1995) Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 382-386.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157.
- Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N (2001) Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* 124: 2268-2277.
- Maldjian JA, Gottschalk A, Patel RS, Detre JA, Alsop DC (1999) The sensory somatotopic map of the human hand demonstrated at 4 Tesla. *Neuroimage* 10: 55-62.
- Manger PR, Woods TM, Jones EG (1996) Plasticity of the somatosensory cortical map in macaque monkeys after chronic partial amputation of a digit. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 263: 933-939.
- Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, Jones SJ, Kakigi R, Matsuoka S, Nuwer M, Rossini PM, Shibasaki H (1999) Somatosensory evoked potentials. In: Deuschl G, Eisen A (Hrsg) *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. Elsevier, Amsterdam, S. 79-90.
- McBride WG (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* II: 1358.

- McCredie J (1975) The pathogenesis of congenital malformations. *Aust Radiol* 19: 348-355.
- McFie J, Robertson J (1973) Psychological test results of children with Thalidomide deformities. *Dev Med Child Neurol* 15: 719-727.
- McGonigle D, Aston P, Joseph O, Frackowiak R (1998) Somatotopy of vibrotactile stimulation in SI: An fMRI study. *Neuroimage* 7: S405.
- Melzack R, Israel R, Lacroix R, Schultz G (1997) Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain* 120: 1603-1620.
- Merzenich M (1998) Long-term change of mind. *Science* 282: 1062-1063.
- Merzenich MM, Jenkins WM (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: 89-104.
- Merzenich MM, Kaas JH, Sur M, Lin CS (1978) Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in SSI in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol* 181: 41-73.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D (1983a) Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 8: 33-55.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ (1983b) Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 10: 639-665.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM (1984) Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 224: 591-605.
- Mogilner A, Grossman JA, Ribary U, Joliot M, Volkman J, Rapaport D, Beasley RW, Llinas RR (1993) Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3593-3597.

- Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Topfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N (1998) The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 10: 1095-1102.
- Münte TF, Altenmüller E, Jäncke L (2002) The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat Rev Neurosci* 3: 473-478.
- Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R (1998) Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *Neuroimage* 7: 377-386.
- Namerow NS, Scwabassi RJ, Enns NF (1974) Somatosensory responses to stimulus trains: normative data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37: 11-21.
- Nessel E, Suwelack K (1967) Otoneurologische Studien der Gesichtsnervlähmung bei Thalidomidysplasie. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 189: 98-112.
- Nicolelis MA, Lin RC, Woodward DJ, Chapin JK (1993) Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature* 361: 533-536.
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM (1996) Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16: 785-807.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9868-9872.
- Okada YC, Tanenbaum R, Williamson SJ, Kaufman L (1984) Somatotopic organization of the human somatosensory cortex revealed by neuromagnetic measurements. *Exp Brain Res* 56: 197-205.
- Pantev C, Oostenveld R, Engelien A, Ross B, Roberts LE, Hoke M (1998) Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature* 392: 811-814.
- Pascual-Leone A, Torres F (1993) Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116: 39-52.
- Pauling L, Coryell C (1936) The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbon monooxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 22: 210-216.

- Pearson PP, Li CX, Waters RS (1999) Effects of large-scale limb deafferentation on the morphological and physiological organization of the forepaw barrel subfield (FBS) in somatosensory cortex (SI) in adult and neonatal rats. *Exp Brain Res* 128: 315-331.
- Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60: 389-443.
- Penfield W, Rasmussen T (1950) The cerebral cortex of man. In. Macmillan, New York.
- Penfield W, Jasper J (1954) Epilepsy and the functional anatomy of the brain. Little Brown and Co, Boston.
- Phelps PD, Roland PE (1977) Thalidomide and cranial nerve abnormalities. *Br Med J* 2: 1672.
- Pleger B, Dinse HR, Ragert P, Schwenkreis P, Malin JP, Tegenthoff M (2001) Shifts in cortical representations predict human discrimination improvement. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 12255-12260.
- Poeck K (1964) Phantoms following amputation in early childhood and in congenital absence of limbs. *Cortex* 1: 269-275.
- Pollok B, Moll M, Schmitz F, Müller K, Schnitzler A (2002) Rapid mapping of finger representations in human primary somatosensory cortex applying neuromagnetic steady-state responses. *Neuroreport* 13: 235-238.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M (1991) Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 252: 1857-1860.
- Powell TP, Mountcastle VB (1959) Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull Johns Hopkins Hosp* 105: 133-162.
- Pringle M, Fiddes DO (1970) The challenge of thalidomide. Longmans, London.
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M (1992) Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science* 258: 1159-1160.

- Rath F (1966) Triphalangie des Daumens als Manifestation der Thalidomidembryopathie. *Wien Klin Wochenschr* 78: 181-183.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR (1992) Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol* 67: 1031-1056.
- Rennert OM (1975) Drug-induced somatic alterations. *Clin Obstet Gynecol* 18: 185-198.
- Repenthin J, Villringer K, Kurth R, Curio G, Schwiemann J, Wolf KJ, Villringer A (1998) Frequency dependence of fMRI signal intensity changes during somatosensory stimulation of single finger. *Neuroimage* 7: S395.
- Roberts TP, Rowley HA (1997) Mapping of the sensorimotor cortex: functional MR and magnetic source imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 871-880.
- Roberts TP, Disbrow EA, Roberts HC, Rowley HA (2000) Quantification and reproducibility of tracking cortical extent of activation by use of functional MR imaging and magnetoencephalography. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1377-1387.
- Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P, Paqualetti P (2001) Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *Neuroimage* 14: 474-485.
- Ruffing L (1977) Evaluation of thalidomide children. In: Bergsma D (Hrsg) *Morphogenesis and Malformation of the Limb*. Liss, New York, S. 287-300.
- Rüsseler J, Altenmüller E, Nager W, Kohlmetz C, Münte TF (2001) Event-related brain potentials to sound omissions differ in musicians and non-musicians. *Neurosci Lett* 308: 33-36.
- Saadah ES, Melzack R (1994) Phantom limb experiences in congenital limb-deficient adults. *Cortex* 30: 479-485.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G, Hallett M (1996) Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380: 526-528.

- Sakai K, Watanabe E, Onodera Y, Itagaki H, Yamamoto E, Koizumi H, Miyashita Y (1995) Functional mapping of the human somatosensory cortex with echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 33: 736-743.
- Scherg M (1990) Fundamentals of dipole source potential analysis. In: Grandori F, Hoke M, Romani GL (Hrsg) Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Karger, Basel, S. 40-69.
- Schlaug G, Jancke L, Huang Y, Steinmetz H (1995) In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science* 267: 699-701.
- Schnitzler A, Seitz RJ, Freund H-J (2000) The somatosensory system. In: Toga AW, Mazziotta JC (Hrsg) Brain mapping: the systems. Academic Press, San Diego, S. 291-329.
- Schönenberg H (1971) . Mißbildungssyndrome und Harnorgane. *Z Urol Nephrol* 64: 61-73.
- Schweizer R, Braun C, Fromm C, Wilms A, Birbaumer N (2001) The distribution of mislocalizations across fingers demonstrates training-induced neuroplastic changes in somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 139: 435-442.
- Schweizer R, Maier M, Braun C, Birbaumer N (2000) Distribution of mislocalizations of tactile stimuli on the fingers of the human hand. *Somatosens Mot Res* 17: 309-316.
- Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S (1991) Somatosensory Discrimination of Shape: Tactile Exploration and Cerebral Activation. *Eur J Neurosci* 3: 481-492.
- Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ (1995) Large-scale plasticity of the human motor cortex. *Neuroreport* 6: 742-744.
- Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ (1998) Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 55: 1081-1088.
- Sherman RA, Sherman CJ, Parker L (1984) Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain* 18: 83-95.
- Siegel S, Castellan NJ (1988) Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2. Aufl. McGraw-Hill, Singapur.

- Sievert G (1965) Das motorischen Verhalten von Kindern mit angeborenen Gliedma-  
benschädigungen. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 14: 193-197.
- Singh M (1990) Systematic tactile error of judgment in finger-toe correspondance. *Per-  
cept Mot Skills* 71: 835-838.
- Smithells RW (1973) Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J* 1: 269-  
272.
- Sörös P, Knecht S, Imai T, Gürtler S, Lütkenhöner B, Ringelstein EB, Henningsen H  
(1999) Cortical asymmetries of the human somatosensory hand representation in  
right- and left-handers. *Neurosci Lett* 271: 89-92.
- Sterr A, Muller MM, Elbert T, Rockstroh B, Pantev C, Taub E (1998) Perceptual cor-  
relates of changes in cortical representation of fingers in blind multifinger Braille  
readers. *J Neurosci* 18: 4417-4423.
- Stippich C, Hofmann R, Kapfer D, Hempel E, Heiland S, Jansen O, Sartor K (1999)  
Somatotopic mapping of the human primary somatosensory cortex by fully auto-  
mated tactile stimulation using functional magnetic resonance imaging. *Neurosci  
Lett* 277: 25-28.
- Stoeckel MC, Weder B, Binkofski F, Buccino G, Shah NJ, Seitz RJ (2003) A fronto-  
parietal circuit for tactile object discrimination: an event-related fMRI study.  
*Neuroimage* 19: 1103-1114.
- Sutherling WW, Levesque MF, Baumgartner C (1992) Cortical sensory representation  
of the human hand: size of finger regions and nonoverlapping digit somatotopy.  
*Neurology* 42: 1020-1028.
- Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thie-  
me, Stuttgart.
- Tecchio F, Rossini PM, Pizzella V, Cassetta E, Pasqualetti P, Romani GL (1998) A  
neuromagnetic normative data set for hemispheric sensory hand cortical repre-  
sentations and their interhemispheric differences. *Brain Res Brain Res Protoc* 2:  
306-314.
- Tiihonen J, Hari R, Hamalainen M (1989) Early deflections of cerebral magnetic re-  
sponses to median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74:  
290-296.

- van der Loos H, Dörfl J (1978) Does the skin tell the somatosensory cortex how to construct a map of the periphery. *Neurosci Lett* 7: 23-30.
- Vanni S, Rockstroh B, Hari R (1996) Cortical sources of human short-latency somatosensory evoked fields to median and ulnar nerve stimuli. *Brain Res* 737: 25-33.
- Vogt C, Vogt O (1919) Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol* 25: 279-461.
- von Weizsäcker V (1940) *Der Gestaltkreis*. Thieme, Stuttgart.
- Voyvodic JT (1996) Cell death in cortical development: How much? Why? So what? *Neuron* 16: 693-696.
- Wall PD (1977) The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 278: 361-372.
- Walsh V, Cowey A (2000) Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 1: 73-79.
- Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM (1995) Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378: 71-75.
- Waters RS, McCandlish CA, Cooper NG (1990) Early development of SI cortical barrel subfield representation of forelimb in normal and deafferented neonatal rat as delineated by peroxidase conjugated lectin, peanut agglutinin (PNA). *Exp Brain Res* 81: 234-240.
- Weder B, Knorr U, Herzog H, Nebeling B, Kleinschmidt A, Huang Y, Steinmetz H, Freund HJ, Seitz RJ (1994) Tactile exploration of shape after subcortical ischaemic infarction studied with PET. *Brain* 117: 593-605.
- Wegener K, Forss N, Salenius S, Weiller C (1998) Temporal order of activation of human SI and SII cortices to median nerve stimulation. *Neuroimage* 7: S394.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS (1992) Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 31: 463-472.

- Weinstein S, Sersen EA, Vetter RJ (1964) Phantoms and somatic sensation in cases of congenital aplasia. *Cortex* 1: 276-290.
- Weiss T, Miltner WH, Huonker R, Friedel R, Schmidt I, Taub E (2000) Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Exp Brain Res* 134: 199-203.
- Welge-Lussen L (1971) Thalidomidembryopathie mit eigentümlichen Augenveränderungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 158: 372-378.
- Wiedemann HR (1962) Derzeitiges Wissen über Exogenese von Missbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen. *Med Welt* 24: 1343-1349.
- Wikström H, Huttunen J, Korvenoja A, Virtanen J, Salonen O, Aronen H, Ilmoniemi RJ (1996) Effects of interstimulus interval on somatosensory evoked magnetic fields (SEFs): a hypothesis concerning SEF generation at the primary sensorimotor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 479-487.
- Woolsey CN, Marshall WH, Bard P (1942) Representation of cutaneous tactile sensibility in cerebral cortex of monkeys as indicated by evoked potentials. *Bull John Hopkins Hosp* 70: 399-441.
- Woolsey CN, Walker AN, Erickson TC (1949) Somatic afferent representation in the cerebral cortex of man. In: *Proc 4th Int Congr of Neurology*, S. 70-71.
- Woolsey CN, Erickson TC, Gilson WE (1979) Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J Neurosurg* 51: 476-506.
- Wu CW, Kaas JH (2002) The effects of long-standing limb loss on anatomical reorganization of the somatosensory afferents in the brainstem and spinal cord. *Somatosens Mot Res* 19: 153-163.
- Xerri C, Merzenich MM, Jenkins W, Santucci S (1999) Representational plasticity in cortical area 3b paralleling tactual-motor skill acquisition in adult monkeys. *Cereb Cortex* 9: 264-276.
- Yang TT, Gallen CC, Schwartz BJ, Bloom FE (1993) Noninvasive somatosensory homunculus mapping in humans by using a large-array biomagnetometer. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 3098-3102.

- Yang TT, Gallen CC, Ramachandran VS, Cobb S, Schwartz BJ, Bloom FE (1994) Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport* 5: 701-704.
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P (1997) Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120: 141-157.
- Zangaladze A, Epstein CM, Grafton ST, Sathian K (1999) Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation. *Nature* 401: 587-590.

# Anhang A

## Probanden

Fragebogen  
zum Gebrauch der Füße

1. Wofür setzen Sie Ihre Füße ein (abgesehen von Fortbewegung)?
2. Seit wann benutzen Sie Ihre Füße (z.B. Schon „immer“, seit der Grundschule, erst im Erwachsenenalter)?
3. Wie oft benutzen Sie Ihre Füße (z.B. täglich, einmal pro Woche, einmal pro Jahr)?
4. Wie kamen Sie dazu, Ihre Füße zu benutzen (z.B. spontan oder angeleitet durch eine Lehrerin, einen Physiotherapeuten etc.)?
5. Falls Sie nicht beide Füße gleichermaßen benutzen, teilen Sie uns bitte mit, worin die Unterschiede bestehen.
6. Könnten Sie auf den Gebrauch Ihrer Füße verzichten (abgesehen von Fortbewegung)?

zum Gebrauch der Hände

1. Wofür setzen Sie Ihre Hände ein?
2. Gibt es Seitenunterschiede? Wenn ja, worin bestehen diese?
3. Könnten Sie auf den Gebrauch Ihrer Hände verzichten (Wenn nein, in welchen Situationen nicht)?

Tabelle A.1: Schädigung durch Contergan\*

VP	Schädigung
K-1	Daumenschaden zweigliedrig zweiseitig (fehlender Abductor pollicis brevis), Schulterschaden, Hüftschaden, leichter Unterarmschaden einseitig, Wirbelsäulenschaden
K-2	Taubheit einseitig, Schädigung der Ohrmuschel einseitig, Augenmuskellähmung einseitig, Wirbelsäulenschaden
K-3	Schwerhörigkeit zweiseitig, Schädigung der Ohrmuschel beidseits, Augenmuskellähmung einseitig
K-4	Daumenschaden dreigliedrig zweiseitig (fehlender Apductor pollicis brevis), Schwerhörigkeit zweiseitig, Nasenschade, Hüftschaden, Wirbelsäulenschaden
K-5	Schwerhörigkeit zweiseitig, Schädigung der Ohrmuscheln zweiseitig
K-6	Schwerhörigkeit einseitig, Schädigung der Ohrmuschel einseitig, Augenmuskellähmung einseitig
K-7	Schwerhörigkeit zweiseitig, Schädigung der Ohrmuscheln zweiseitig, Augenmuskellähmung einseitig, Fascialislähmung einseitig, Kiefer-schaden, Wirbelsäulenschaden, Nierenschaden
K-8	Daumenschaden dreigliedrig zweiseitig, Langfingerschaden einseitig, Gelenkschaden der oberen und unteren Extremitäten beidseits, Hüftschaden
K-9	keine Schädigung durch Contergan bekannt
K-10	keine Schädigung durch Contergan bekannt
K-11	keine Schädigung durch Contergan bekannt
F1-1	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig, Schwerhörigkeit zweiseitig, Nierenschaden einseitig, Hüftschaden
F1-2	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig, Hüftdysplasie, Knieschaden zweiseitig, rechtes Bein verkürzt
F1-3	Daumenaplasie zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig
F1-4	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig, Taubheit zweiseitig, Schädigung der Ohrschuscheln beidseits, Augenmuskellähmung einseitig, Fascialislähmung einseitig, Nierenschaden, Hüftschaden
F1-5	Daumenaplasie zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig, Wirbelsäulenschaden
F1-6	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden, Hüftdysplasie, Wirbelsäulenschaden, Herzfehler, gynäkologische Fehlbildung
<i>Fortsetzung auf der nächsten Seite</i>	

\*Auf Grundlage der Feststellungsbescheide und Eigenaussagen zusammengestellt

Tabelle A.1: Schädigung durch Contergan –Fortsetzung

VP	Schädigung
F1-7	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig
F1-8	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig
F1-9	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- Unterarmschaden zweiseitig
F1-10	Daumenaplasie zweiseitig, Langfingerschaden zweiseitig, Ober- und Unterarmschaden zweiseitig
F2-1	Daumenaplasie zweiseitig, Aplasie des 2. und 3. Fingers zweiseitig, Aplasie des 4. Fingers einseitig, Ober- und Unterarmschaden einseitig, Phokomelie der oberen Extremität einseitig, Wirbelsäulenschaden
F2-2	Amelie der oberen Extremität zweiseitig, Schwerhörigkeit zweiseitig, Hüftschaden, Wirbelsäulenschaden
F2-3	Amelie der oberen Extremität einseitig, Phokomelie der oberen Extremität einseitig

Tabelle A.2: Antworten und ihre Häufigkeiten auf die Fragen des Fragebogens zum Gebrauch der Füße in den Gruppen F1 und F2

	Gruppe F1 (N = 10)	Gruppe F2 (N = 3)
ad 1	Strümpfeanziehen (7 x) Strümpfeausziehen (8 x) Aufheben von Gegenständen (9 x) Öffnen von (angelehnten) Türen (2 x) für den Toilettengang (1 x) Ausziehen der Hose (1 x)	Kochen, Malen, Handarbeit (Stricken, Sticken, Nähen) Essen, Trinken, Putzen, Körperpflege Tippen, Rauchen (beispielhaft)
ad 2	seit frühester Kindheit (6 x) seit dem Kindergarten (2 x) seit der Grundschule (2 x)	seit frühester Kindheit (3 x)
ad 3	täglich (9 x) wöchentlich (1 x)	täglich (3x)
ad 4	spontan (6 x) Physiotherapeut (1 x) Kindergärtnerin (1 x) andere Kinder (1 x) Lehrerin (1 x)	spontan (3x)
ad 5	rechts dominant (6 x) links dominant (2 x) keine Seitenunterschiede (2 x)	rechts dominant (2 x) links dominant (1 x)
ad 6	nein (9 x) ja (1 x)	nein (3 x)

Items s.o.

Tabelle A.3: Antworten und ihre Häufigkeiten auf die Fragen des Fragebogens zum Gebrauch der Hände in den Gruppen F1 und F2

	Gruppe F1 (N = 10)	Gruppe F2 (N = 3)
ad 1	alle Tätigkeiten des täglichen Lebens (10 x)	Tragen von Stiften und leichten Gegenständen (F2-3) Schreiben, Essen (gelegentlich), Tragen leichter Gegenstände, Anziehen, Aufschließen von Türen (F2-1)
ad 2	je nach Händigkeit	
ad 3	nein (10 x)	ja (2 x) nein (1x)

Items s.o.

Tabelle A.4: Anzahl der Finger, Händigkeit und Fußdominanz in den Gruppen der Fußballer (F1) und Fußballerinnen (F2)

VP	Anzahl der Finger		Händigkeit	Fußdominanz
	rechts	links		
F1-1	2	3	rechts	rechts
F1-2	3	3	rechts	links
F1-3	4	4	links	links
F1-4	3	3	rechts	rechts
F1-5	4	4	rechts	rechts
F1-6	3	2	rechts	rechts
F1-7	4	3	rechts	rechts
F1-8	3	3	rechts	rechts
F1-9	4	4	rechts	keine
F1-10	3	2	rechts	keine
F2-1	2	1	rechts	links
F2-2	0	0	–	rechts
F2-3	0	0	links	rechts

# Anhang B

## Experiment 1 (Verhaltensexperiment)

Tabelle B.1:  $p$ -Werte für die Einzelvergleiche zwischen den Zehen eines Fußes in der Kontrollgruppe und in Gruppe F1

Vergleich	Kontrollgruppe		Gruppe F1	
	dom	ndom	dom	ndom
1 vs. 2	0,1	0,048	0,06	0,007
1 vs. 3	0,007	0,02	0,01	0,008
1 vs. 4	0,08	0,004	0,009	0,009
1 vs. 5	0,5	1	0,048	0,5
2 vs. 3	0,59	0,96	0,016	0,52
2 vs. 4	0,48	0,79	0,01	0,81
2 vs. 5	0,008	0,009	0,14	0,18
3 vs. 4	0,97	1	0,51	1
3 vs. 5	0,009	0,01	0,04	0,03
4 vs. 5	0,01	0,028	0,014	0,01

$p$ -Werte für Vergleiche der mittleren Zehen (D2 - D4) und der Randzehen (D1 und D5) untereinander basieren auf zweiseitigen Tests, Vergleiche zwischen den mittleren und den Randzehen basieren auf einseitigen Tests. Alle  $p$ -Werte sind für die dominante und nicht dominante Seite separat sequentiell Bonferroni-korrigiert.

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite.

Tabelle B.2:  $p$ -Werte für den Vergleich der Fehleranzahl insgesamt zwischen den drei Gruppen, getrennt nach dominanter und nicht dominanter Seite

Vergleich	dom	ndom
K vs F1	0,84	0,81
K vs F2	0,017	0,014
F1 vs F2	0,003	0,003

Alle  $p$ -Werte basieren auf einseitigen Tests.

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite, K = Kontrollgruppe.

Tabelle B.3:  $p$ -Werte für die Einzelvergleiche der einzelnen Zehen zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe F1

Vergleich	dom	ndom
1	1	1
2	<0,002	1
3	0,84	1
4	0,06	1
5	0,12	1

Alle  $p$ -Werte basieren auf zweiseitigen Tests und sind für die dominante und nicht dominante Seite separat sequentiell Bonferroni-korrigiert; dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

# Anhang C

## Experiment 2 (MEG - FüÙe)

Tabelle C.1: Mittlere Stimulationsintensitäten an den stimulierten Zehen der Kontroll-, F1 und F2 Gruppe während des MEG-Experiments.

	Stimulationsintensität (V)			
	dom		ndom	
	D1	D5	D1	D5
Kontrollgruppe	53,6 (10,6)	59,9 (14,8)	54,2 (7,9)	57,5 (15,7)
F1 Gruppe	54,4 (16,)	57,8 (17,0)	60,4 (18,4)	58,1 (20,6)
F2 Gruppe	66 (5,3)	77,7 (10,1)	72,3 (18,2)	78 (19,5)

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

Tabelle C.2:  $p$ -Werte (asymptotisch) für Unterschiede der Stimulationsintensitäten an den stimulierten Zehen zwischen der Kontroll-, F1 und F2 (Kruskal-Wallis-Test).

	dom		ndom	
	D1	D5	D1	D5
p	0,47	0,31	0,09	0,08

dom = dominante Seite,  
ndom = nicht dominante Seite

Tabelle C.3: Häufigkeiten der verschiedenen Dipollokalisierungen in den drei Gruppen kumuliert über die vier stimulierten Zehen.

Stimulationsort	SI k	SII k	SII i	PPC k	Rauschen
Kontrollgruppe	54	2	1	2	2
F1 Gruppe	44	2	–	8	3
F2 Gruppe	19	–	–	1	–

SI = primärer somatosensorischer Kortex, SII = sekundärer somatosensorischer Kortex, k = kontralateral zur Stimulationsseite, i = ipsilateral zur Stimulationsseite, PPC = posteriorer parietaler Kortex.

Tabelle C.4:  $p$ -Werte (unkorrigiert, zweiseitig) für Unterschiede hinsichtlich der Aufklärungsgüte und der Latenzen bei Stimulation von D1 und D5 des dominanten bzw. nicht dominanten Fußes zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test)

	D1 dom	D5 dom	D1 ndom	D5 ndom
Aufklärungsgüte	0,44	0,88	0,36	0,98
Latenz	0,15	0,1	0,98	0,7

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

Tabelle C.5:  $p$ -Werte (einseitig) für Gruppenunterschiede (Paarvergleiche) hinsichtlich der Amplitudenhöhe bei Stimulation von D1 und D5 des dominanten bzw. nicht dominanten Fußes (Mann-Whitney Test)

	D1 dom	D5 dom	D1 ndom	D5 ndom
F1 vs. K	0,96	0,93	0,84	0,72
F2 vs. K	0,64	0,81	0,67	0,67
F2 vs. F1	0,21	0,39	0,32	0,78

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite, K = Kontrollgruppe

Tabelle C.6:  $p$ -Werte (einseitig) für Gruppenunterschiede (Paarvergleiche) hinsichtlich der Distanz zwischen den D1- und D5-Repräsentationen des dominanten bzw. nicht dominanten Fußes (Mann-Whitney-Test)

	gepoolt	dom	ndom
F1 vs K	0,20	0,55	0,14
F2 vs. K	0,19	0,04	0,24
F2 vs. F1	0,19	0,07	0,32

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

# Anhang D

## Experiment 3 (fMRT - Füße)

Tabelle D.1: Mittlere Stimulationsintensitäten an den stimulierten Zehen der Kontroll-, F1 und F2 Gruppe während des fMRT-Experiments

	Stimulationsintensität (mA)			
	dom		ndom	
	D1	D5	D1	D5
Kontrollgruppe	6,2 (0,7)	5,5 (1,3)	5,6 (1,9)	4,8 (1,3)
F1 Gruppe	5,8 (1,2)	5,1 (1,1)	6,3 (1,4)	5,5 (1,4)
F2 Gruppe	7,3 (1,1)	6,3 (1,4)	6,7 (1,4)	6,1 (0,7)

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

Tabelle D.2:  $p$ -Werte (asymptotisch) für Unterschiede der Stimulationsintensitäten an den stimulierten Zehen zwischen der Kontroll-, F1 und F2 Gruppe während des fMRT-Experiments (Kruskal-Wallis-Test)

	dom		ndom	
	D1	D5	D1	D5
p	0,2	0,24	0,51	0,19

Alle  $p$ -Werte basieren auf zweiseitigen Tests. dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite.

# Anhang E

## Experiment 4 (MEG - Hände)

Tabelle E.1: Mittlere Stimulationsintensitäten an den stimulierten Fingern der Kontroll- und F+ Gruppe während des MEG-Experiments

	Stimulationsintensität (V)			
	dom		ndom	
	DR	DL	DR	DL
Kontrollgruppe	15,4 (3,7)	15,3 (4)	15,3 (3,7)	15,6 (4,7)
F+ Gruppe	15,8 (3,9)	17,8 (8,2)	14,2 (2,8)	15,3 (4,7)

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

Tabelle E.2:  $p$ -Werte für Unterschiede der Stimulationsintensitäten an den stimulierten Fingern zwischen der Kontroll- und der F+ Gruppe während des MEG-Experiments (Mann-Whitney-Test)

	dom		ndom	
	DR	DL	DR	DL
K vs F+	0,9	0,49	0,53	0,82

Alle  $p$ -Werte basieren auf zweiseitigen Tests. Dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite, K = Kontrollgruppe.

Tabelle E.3: Häufigkeiten der verschiedenen Dipollokalisierungen in den zwei Gruppenkumuliert über alle stimulierten Finger

Stimulationsort	SI k	SI i	SII k	SII i	PPC k	Rauschen
Kontrollgruppe	61	7	7	–	6	6
F+ Gruppe	50	2	8	1	15	3

SI = primärer somatosensorischer Kortex, SII = sekundärer somatosensorischer Kortex, k = kontralateral zur Stimulationsseite, i = ipsilateral zur Stimulationsseite, PPC = posteriorer parietaler Kortex

Tabelle E.4:  $p$ -Werte (unkorrigiert, zweiseitig) für Unterschiede hinsichtlich der Aufklärungsgüte und der Amplituden bei Stimulation von DR und DL der dominanten bzw. nicht dominanten Hand zwischen der Kontroll- und der F+ Gruppe (Mann-Whitney-Test)

	DR dom	DL dom	DR ndom	DL ndom
Aufklärungsgüte	0,81	0,33	0,04	0,06
Amplitude	0,45	0,63	0,72	0,65

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

Tabelle E.5:  $p$ -Werte (unkorrigiert, einseitig) für Unterschiede hinsichtlich der Antwortlatenz bei Stimulation von DR und DL der dominanten bzw. nicht dominanten Hand zwischen der Kontroll- und der F+ Gruppe (Mann-Whitney Test)

	DR dom	DL dom	DR ndom	DL ndom
K vs. F+	0,06	0,02	0,001	0,005

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite, K = Kontrollgruppe

# Anhang F

## Experiment 5 (fMRT - Hände)

Tabelle F.1: Mittlere Stimulationsintensitäten an den stimulierten Fingern der Kontroll- und F+ Gruppe während des fMRT-Experiments

	Stimulationsintensität (mA)			
	dom		ndom	
	D1	D5	D1	D5
Kontrollgruppe	1,5 (0,4)	1,4 (0,3)	1,4 (0,3)	1,7 (0,4)
F+ Gruppe	1,6 (0,6)	1,9 (0,7)	1,5 (0,4)	1,7 (0,7)

dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite

Tabelle F.2:  $p$ -Werte für Unterschiede der Stimulationsintensitäten an den stimulierten Fingern zwischen der Kontroll- und der F+ Gruppe (Mann-Witney-Test)

Vergleich	dom		ndom	
	DR	DL	DR	DL
K vs F+	0,62	0,11	0,32	1

Alle  $p$ -Werte basieren auf zweiseitigen Tests. dom = dominante Seite, ndom = nicht dominante Seite.