

# Wohl und Wehe der Hirnplastizität

Thomas Elbert, Konstanz

Lange Zeit war man der Meinung, dass die Verbindungen zwischen den Nervenzellen des Gehirns in der frühen Kindheit geformt werden und sodann fest „verdrahtet“ bleiben. In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass sich das Gehirn kontinuierlich selbst umorganisiert und dass die „Verdrahtungen“ plastisch sind. Auch noch im Gehirn des Erwachsenen formen sich ständig neue Verbindungen zwischen Nervenzellen. Es werden sogar neue Nervenzellen aktiviert, während alte Schaltstellen zerfallen können. Dies geschieht in Abhängigkeit von der jeweiligen Hirnaktivität. Man kann heute die Neuroplastizität sichtbar werden lassen und ihre Vor- und Nachteile im gesunden Zustand sowie bei Erkrankungen studieren. Der folgende Beitrag gibt hierin einen Einblick. Er legt dar, wie durch besseres Verstehen der beständigen Reorganisation des Gehirns Gesundheitsprozesse nach Hirnschädigung eingeleitet werden können, und schildert die Hoffnung auf Verständnis von Krankheitsbildern, die bisher ein Mysterium bildeten.

## Das Gehirn, ein dynamisch sich selbst organisierendes System

Die Zellen im Gehirn unterteilen sich in zwei große Klassen: Nervenzellen dienen der Informationsverarbeitung und -speicherung. Gliazellen versorgen und stützen die Neurone, halten das biochemische Milieu aufrecht, sind aber nach neueren Befunden auch am Informationsaustausch zwischen den Neuronen beteiligt. Dieser Informationsfluss bildet die Grundlage unseres Denkens, Handelns und Fühlens. Ein Neuron empfängt Impulse aus einem anderen Neuron über dessen Endigungen am Dendritenbaum oder am Soma und gibt seinerseits Impulse über Endigungen am Axon weiter, meist gleichzeitig an Tausenden von Schnittstellen zu anderen Neuronen. Diese Schnittstellen heißen *Synapsen* (vom griechischen

Wort für „Kontakt“). Die Impulsübertragung zwischen Neuronen ist plastisch, insbesondere sind die Synapsen in ihrer Mächtigkeit, aber auch ihrer Struktur und Anzahl veränderbar. Das Gehirn verändert dadurch den Informationsfluss beständig; in Sekundenbruchteilen kann das gleiche Eingangssignal ganz andere Wege in diesem sich beständig reorganisierenden verschlungenen Netzwerk finden. Dieses sich selbst organisierende, dynamische System gewinnt also fortwährend neue An- und Einsichten, selbst dann, wenn sich die eingehende Information wiederholt. Der Leser möge etwa den vorangehenden Satz mehrfach durchlesen und beobachten, wie verschieden sich doch jedesmal die Informationsverarbeitung des gleichen Satzes, die Gedankenwelt dabei gestalten kann.

Trotz der bis zu 100 Milliarden Nervenzellen im menschlichen Gehirn kann man sich leicht ausrechnen, dass ein Neuron von einem beliebigen zweiten Neuron meist nur wenige Synapsen entfernt sein kann. Nehmen wir einmal an, dass ein durchschnittliches Neuron 5000 nächste Nachbarn hat, dann besitzt es 25 Millionen übernächste Nachbarn, und schon nach drei Synapsen ergibt sich eine Zahl, die über den Milliarden Nervenzellen des menschlichen Gehirns liegt. Das bedeutet auch, dass viele Neurone spätestens nach drei Synapsen wiederum mit sich selbst verschaltet sein müssen. Das Gehirn und insbesondere die Großhirnrinde (Cortex) ist also ein Nervengeflecht mit vielen Verschaltungen und kurzen Verschaltungswegen.

Kommt an den axonalen Endigungen der Neurone ein Aktionspotential an, so setzt dessen elektrischer Impuls eine chemische Substanz frei, die über den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran wandert. Dort trifft dieser Neurotransmitter dann auf Stellen in der Membran, an die er sich leicht bindet, so genannte Rezeptoren. Die Verbindung Neurotransmit-

ter-Rezeptor löst spezifische Veränderungen im postsynaptischen Neuron aus. Werden hinreichend viele erregende Schaltstellen zu einer Zeit aktiviert, dann feuert das Neuron, d.h. es gibt Impulse an die nachgeschalteten Neurone weiter.



Prof. Dr. **Thomas Elbert**, geb. 1950 in Lindenberg/Allgäu. Studium der Mathematik, Physik (Diplom 1975) und Psychologie (Dissertation 1978) in München und Tübingen, Habilitation und Venia legendi in Psychologie 1986. 1975–1987 Wiss. Angestellter in Tübingen; 1987 Visiting Associate Professor, Pennsylvania State University, USA; 1987–1989 Gastwissenschaftler am Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford Univ. School of Medicine; 1990–1991 Hochschuldozent für Klinische Psychologie, Univ. Konstanz; 1991–1995 Universitätsprofessor und Leiter der Klinischen Forschergruppe für Biomagnetismus und Biosignalanalyse, Univ. Münster; seit 1995 Professor (C3) für Klinische Psychologie, Verhaltensneurowissenschaften und Biomagnetismus, Univ. Konstanz; z. Zt. Study for the Center of Emotion and Attention, Univ. Florida, Gainesville.

Forschungsschwerpunkte: Funktionelle Hirnkartierung, Beziehung ereignisbezogener Gehirnaktivität zu Kognition und Verhalten; neuronale Plastizität; Selbstregulation des Gehirns und Verhalten; Wechselwirkungen zwischen kardiovaskulärem und zentralnervösem System; nichtlineare Systeme in Psychophysiologie und Konsequenzen für die Biosignalanalyse; Folgen extremer Stresserfahrung auf Gehirn und Verhalten. Über 200 Publikationen.

Prof. Dr. Thomas Elbert  
Fachgruppe Psychologie  
Universität Konstanz  
Fach D23  
D-78457 Konstanz

*Cells that fire together  
wire together*

Das zeitliche Zusammentreffen verhaltensrelevanter Reize spielt die entscheidende Rolle bei der Ausprägung der Repräsentation der Umwelt im Gehirn, die sich in Form Hebb'scher Zellverbände bildet.

**Hebb'sches „Cell Assembly“:**

- enthält viele Neurone
- kann über weite Bereiche des Gehirns verteilt sein
- hat starke interne Konnektivität
- bildet sich durch häufige Koaktivierung der beteiligten Neurone
- zündet vollständig, sobald ein hinreichend großer Teil aktiviert wird
- einmal aktiviert, bleibt der Verband für eine kurze Zeit aktiv

Kurzzeitgedächtnis:  
reverberierende Aktivität  
in „Cell Assemblies“

Langzeitgedächtnis:  
LTP der Synapsen  
im „Cell Assembly“

Abb. 1: Hebb'sche Zellverbände formen sich aufgrund der Hebb'schen Regel, wonach zeitgleich feuernende Neurone ihre synaptische Verbindungen verstärken, während die Verbindung abgeschwächt wird, wenn das nachgeschaltete (postsynaptische) Neuron bereits vor dem präsynaptischen Neuron aktiv geworden ist. Der gleiche Eingang (links im Cell Assembly) kann durch veränderte Gewichtung zu anderen Ausgängen (helle Verbindung) führen.

Sensorische Eingangsfasern bilden nur ungefähr 1/1000 aller Verbindungswege im Gehirn. Die Mehrzahl der Neurone sind also Interneurone, die Verbindungen innerhalb des Gehirns herstellen. Jedes sensorische Signal, das den Cortex erreicht, erfährt somit eine mannigfache Verzweigung in viele Neurone, bevor es zu beobachtbarem, motorischem Verhalten führt. Der funktionelle Status dieses Netzwerkes in einem bestimmten Moment bestimmt also das Ergebnis viel mehr als der sensorische Eingang. Er bestimmt sogar, wie der Reiz wahrgenommen und in welchem Ausmaß er verarbeitet wird.

Wir wissen nicht genau, wie viele Verbindungen aktiv werden müssen, um ein Neuron zu aktivieren, der Einfluss einer einzelnen Synapse ist aber bei weitem nicht ausreichend. Es muss synchrone Aktivität aus vielen Eingängen zeitgleich erfolgen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit paralleler Fehrerung in großen Gruppen von Neuronen (Übersicht bei [1]).

**Die Repräsentation der Umwelt im Gehirn**

Wie könnte man sich nun die Entstehung von Abbildern, Konzepten und Gestalten von Sinneseindrücken, oder generell, Informationsverarbeitung im Gehirn vorstellen? Man muss erwarten, dass Neurone, die einem bestimmten Objekt in der Außenwelt zugeordnet sind, gleichzeitig in möglicherweise schnellen „Bursts“ feuern. Die Verbindungen dieser Neurone untereinander, d.h. die Synapsen zwischen Mitgliedern dieses Zellverbandes, werden so dann besonders mächtig, denn werden ein prä- und postsynaptisches Neuron gleichzeitig aktiviert, so verändert sich die Stärke synaptischer Verbindung. Es gilt die Hebb'sche Regel: „Cells that fire together wire together“. Feuert zunächst das prä- und dann innerhalb von 100 Millisekunden das postsynaptische Neuron, so wird die verbindende Synapse mächtiger, d.h. künftig wird das präsynaptische Neuron, wenn es feuert, einen stärkeren Einfluss hervorrufen können, beispielsweise

eine erhöhte Depolarisation des postsynaptischen Neurons. Feuert dagegen das postsynaptische Neuron zu früh, also mindestens 10 Millisekunden vor dem präsynaptischen Neuron, so wird die Wirksamkeit der Synapse vermindert, es kommt nicht wie zuvor zur Long-Term Potentiation (LTP), sondern zur Long-Term Depression (LTD), also zu einer Abschwächung der Übertragungsmächtigkeit dieser Schnittstelle. Das zeitliche Zusammentreffen verhaltensrelevanter Reize spielt demnach die entscheidende Rolle bei der Ausprägung der Repräsentation der Umwelt im Gehirn. Schnelles, simultanes Feuern stärkt nach der Hebb'schen Regel einen reverberierenden Zellverband (cell assembly, Abb. 1), da sich Synapsen zwischen simultan feuernden Neuronen verstärken.

Wenn wir uns also etwa zweier unterschiedlicher Objekte gleichzeitig bewusst werden, muss vermieden werden, dass sich die Feuermuster der beiden Objektrepräsentationen vermischen. Eine solche Vermischung lässt sich tatsächlich nur bei extrem kurzen Darbietungszeiten (z. B. 20–30 Millisekunden) bemerken. Man nimmt nun an, dass eine Vermischung vermieden werden kann, wenn diejenigen Neurone, welche das eine Objekt verarbeiten, zwar phasengleich, aber mit anderer Frequenz feuern als diejenigen, welche zu einem anderen Objekt gehören. Die beiden Zellverbände feuern zwar während des gleichen Zeitintervalls, aber nicht synchron. Zwei „Oszillatoren“ mit unterschiedlicher Frequenz und beide zur gleichen Zeit aktiv, aber jeder nur in sich synchronisiert, das lässt sich gut am Beispiel vom Pony, das mit gleicher Geschwindigkeit neben einem großen Pferd galoppiert, vorstellen. Ein Zuhörer kann an der Abfolge der Geräusche festmachen, welche Huftritte vom einen und welche vom anderen Tier stammen. Die Beobachtbarkeit solcher Zellverbände (cell assembly) hängt davon ab, wie viele Neurone kohärent in einem Raumgebiet aktiviert werden. Bisher geben nur Simulations-

rechnungen Aufschluss, wie viele Neurone an einem Zellverband beteiligt sein könnten, schätzungsweise sind dies bis zu mehreren zehntausend, wobei in einem gegebenen Moment vielleicht auch nur 1/5 aller Neurone aktiviert sein könnten (man hört je nach Gangart des Pferdes nur ein oder zwei der vier Hufe gleichzeitig). Mehr als die zeitgleiche Aktivierung von 20 000 aktiven Neuronen eines Zellverbands ist also nicht zu erwarten. Diese Zahl liegt gerade noch im Bereich der Nachweisbarkeit mittels nicht-invasiver Magnetenzephalographie (MEG) oder mittels EEG.

### Die nichtinvasive Erfassung neuronaler Massenaktivität

Kommt ein erregender Impuls an einer Synapse an, so verändert er die Eigenschaften in der Membrandurchlässigkeit der postsynaptischen, also der nachgeschalteten Zelle. Die in der Folge aus- und eintretenden Ionen rufen auch außerhalb der Zelle Stromflüsse hervor, die an der Körperoberfläche abgegriffen werden können, z.B. im Elektroenzephalogramm (EEG).

Der extrazelluläre Stromfluss wird über einen intrazellulären Stromfluss geschlossen, der im Dendriten von der Synapse weg (erregend) oder zu ihr hin (hemmend) fließt. Jeder Stromfluss bzw. jede Wanderung elektrischer Ladungen ruft ein Magnetfeld hervor. Kommen Impulse an vielen erregenden Synapsen im Bereich der Dendriten an, so kommt es zu einer elektrischen Negativierung an der Cortexoberfläche, die über den Volumenstrom im EEG messbar wird. Die intrazellulär ausgelösten Ströme von den Dendriten zu den Somata produzieren ein Magnetfeld, das mit entsprechend sensitiven Detektoren als MEG (Magnetoenzephalogramm) sichtbar gemacht werden kann (Abb. 2). Die Volumenströme, die dem EEG zugrunde liegen, nehmen sehr komplexe Wege und Verteilungen, die Ortung ihrer Generatoren ist daher schwieriger als diejenige der magnetischen Aktivität, da sich die Ausbreitung der



Abb. 2: Nichtinvasive Ableitung der Hirnaktivität beim Menschen: Ableitung der extrazellulären Volumenströme im EEG (links) und der intrazellulären neuronalen Aktivität im MEG (rechts). Beim hochauflösenden EEG wird das elektrische Potenzial von 64–256 Elektroden auf der Schädeloberfläche abgeleitet. 148 hoch empfindliche Sensoren in einem Helm detektieren Magnetfelder, die von intrazellulären Strömen im Gehirn hervorgerufen werden. Aus der Verteilung der Magnetfelder an der Oberfläche wird der Ort des Generators ermittelt.

Magnetfelder für die verschiedenen Gewebsarten praktisch nicht unterscheidet (Übersicht bei [5]).

### Die funktionelle Organisation der Hirnrinde

Die Information aus den Rezeptoren in der Peripherie wird über eine Reihe von Schaltstationen entlang der unterschiedlichen sensorischen Bahnen in das gigantische Netzwerk der Hirnrinde geleitet. Für jede Sinnesmodalität gibt es dort, wo die Fasern den Cortex erreichen, Repräsentationsareale, deren Organisation in der Form einer geordneten Karte die räumliche Anordnung der Rezeptoren in der Peripherie widerspiegelt. So bilden schon die Kerne entlang der sensorischen Bahnen und schließlich die Cortexareale den visuellen Raum, die Körperoberfläche oder die Tonhöhe (Ort in der Cochlea) ab. Zwar entwickelt sich die Organisation dieser Karten auch aufgrund der angeborenen Anordnung der Bahnen von der Peripherie zu den Zielorten im

Gehirn, in der Ausgestaltung aber hängt sie von intrinsischen Mechanismen der Aufrechterhaltung oder Verstärkung synaptischer Wirksamkeit in diesen Nervenzellverbänden ab, also von den Erfahrungen, die der Organismus in der Auseinandersetzung mit der Umwelt macht.

Beispielsweise werden in der Regel zwei Rezeptoren, die auf derselben Fingerkuppe gelegen sind, viel häufiger zeitgleich aktiviert als zwei Rezeptoren auf zwei unterschiedlichen Fingern. Nach der Hebb'schen Regel führt dies im ersten Fall zu Verbindungen zwischen den Repräsentationen auf einer Fingerkuppe und zur Abgrenzung von denjenigen der anderen Fingerkuppe. Es prägen sich somit die einzelnen Finger als Repräsentationseinheiten im Gehirn aufgrund von Erfahrung aus. Die Veränderung des relativen Gewichts von Afferenzen, etwa durch Inaktivierung (Deafferentierung) oder Übererregung in einigen Verbindungen, kann zur Reorganisation dieser Karte führen.



Abb. 3: Homunkulus. In der Hinterwand der Zentralfurche ist die Körperoberfläche in Form einer geordneten Karte repräsentiert. Mechanische Stimulationen verschiedener Hautregionen (Schlüsselbein, Finger, Lippe) führt nach etwa 50–60 ms zu einer deutlichen neuronalen Aktivierung von in der Zentralfurche liegenden Hirnregionen. Diese kann mittels MEG gemessen und, wie dargestellt, lokalisiert werden. Die Pfeile, die dem aus dem Magnetresonanztomogramm konstruierten Cortexausschnitt überlagert sind, geben die Richtung des neuronalen Stroms an, ihre Füße den Ort [5, 16].

Im Folgenden soll nun eine solche erworbene Veränderung corticaler Organisation in Folge von verändertem afferenten Einstrom, oder von Hirnläsionen anhand des somatosensorischen Systems exemplarisch erörtert werden. Die somatosensorische Organisation wird in Abbildung 3 illustriert.

**Erfahrung verändert die funktionelle Organisation der Hirnrinde**

Wie bereits dargelegt, ändert sich die Wirksamkeit synaptischer Verbindungen in Abhängigkeit der zeitlichen Feuermuster der Neurone, zwischen denen diese Verbindungen liegen. LTP/LTD kann

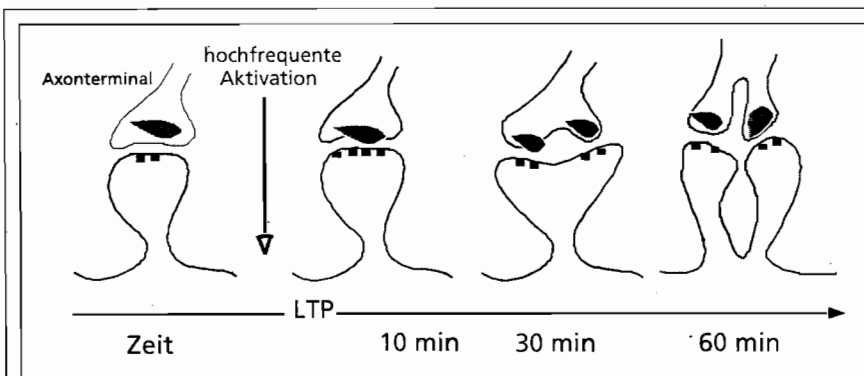


Abb. 4: Synaptische Plastizität. Innerhalb von 10 Minuten nach Induktion von LTP bedingt die Signalvermittlung eine Aktivierung weiterer Rezeptoren. Die Oberfläche des „Spines“ vergrößert sich dazu. Innerhalb einer Stunde verwandelt sich die ausgedehnte Membranfläche in Synapsen mit mehrfachen Spines (zwei oder mehr Spines bilden dann Kontakt mit dem präsynaptischen „Button“). Retrograde Kommunikation ruft entsprechende präsynaptische Veränderungen hervor, sodass zuletzt die Zahl der Synapsen erhöht wird (aus [15]).

innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde induziert werden. In der Folge kann sich die Kontaktstelle zwischen zwei Neuronen, häufig ein so genanntes Spine, innerhalb von Minuten bis Stunden morphologisch verändern, ja sich sogar in mehrere Spines aufspalten (Abb. 4). Erfahrung führt also auch zur Neubildung von Synapsen und Spines, sowie in der Folge zur erhöhten Dichte von Spines und dem Wachstum von längeren Dendriten und Axonen. Vermehrte neuronale Aktivität in einem Gebiet erfordert damit die vermehrte Aktivität von den diese Neurone unterstützenden Gliazellen und bedingt veränderten Stoffwechsel. Die Bildung von kleinen Blutgefäßen, die Angiogenese, wird in der Folge induziert. Bei anhaltender neuronaler Aktivität in einem Gebiet sind diese Änderungen nicht mehr nur mikroskopisch. Sie führen zu einer makroskopischen Umorganisation in der funktionellen Architektur bis in den Zentimeter-Bereich und sogar zu morphologischen Veränderungen bis in den Millimeter-Bereich hinein. Schließlich wissen wir auch seit jüngerer Zeit, dass selbst im adulten Gehirn noch neue Neurone, die sich aus Stammzellen heraus entwickeln, integriert werden können. So wurden z.B. Stammzellen im Neocortex erwachsener Säuger nachgewiesen, die sich nicht nur in Neurone entwickeln können, sondern sogar in der Lage sind, zerstörte cortico-thalamische Verbindungen neu zu etablieren. Dies weist auf eine bisher kaum für möglich gehaltene Kapazität unbekanntem Ausmaßes, für den neuronalen Ersatz und die funktionelle Reparatur im Gehirn Erwachsener hin.

**Funktionelle corticale Reorganisation**

*Expansion: Vermehrter und verhaltensrelevanter Gebrauch eines Gliedes, oder Stimulation eines sensorischen Bereiches, führt (i) zu einer Expansion der zugehörigen Repräsentation und (ii) zu einer Veränderung des der Wahrnehmung zugrunde liegenden Apparates.*

Die Erkenntnis, dass die Orga-

nisation der Hirnrinde ständigen Veränderungen bis in die makroskopisch messbare Funktionsaufteilung unterliegt, fußt auf einer Serie von klassischen tierexperimentellen Arbeiten, die insbesondere Merzenich und Mitarbeiter in den achtziger und neunziger Jahren durchführten. Diese Aussagen lassen sich in ähnlicher Form beim Menschen belegen. Ein erstes Beispiel für Veränderungen der corticalen Organisation der somatosensorischen Hirnrinde, in der Folge vermehrter und verhaltensrelevanter Stimulation, lieferten unsere Untersuchungen an Gitarristen, Violin- und Cellospielern [9]. Diesen Musikern ist gemein, dass sie regelmäßig, motiviert und gezielt Fingerübungen unter hoher Motivation durchführen. Die Fingerkuppen der linken Hand werden häufig intensiv gegen die Saiten gepresst, während die Finger der rechten Hand, die den Bogen bewegen, weniger Stimulation erfahren. Würden sich vermehrte Stimulation und Gebrauch in einer veränderten Organisation nachweisen lassen? In der Tat ergibt die Rekonstruktion der Fingerrepräsentationen der linken verglichen mit der rechten Hand innerhalb der Streicher, sowie verglichen mit Nichtmusikern, eine signifikante Ausdehnung des Repräsentationsareals der linken Fingerregionen (Abb. 5).

Musiker stimulieren aber nicht nur ihre Finger vermehrt, sie verarbeiten auch häufiger Töne ihres Instruments, gleichfalls mit hoher Motivation. Was für die somatosensorische Modalität gilt, die Ausdehnung der häufig stimulierten Areale, gilt auch für akustische Verarbeitung. Entsprechend konnten Christo Pantev und Mitarbeiter [21] nachweisen, dass Reaktionen auf Instrumentaltöne dann größer ausfallen, wenn das Instrument von der untersuchten Person gespielt wird; Töne aus anderen Instrumenten hingegen führen zu kleineren Reaktionsamplituden.

Die genannten Untersuchungen an Musikern haben auch gezeigt, dass die corticale Plastizität im Kindesalter etwa doppelt so groß aus-

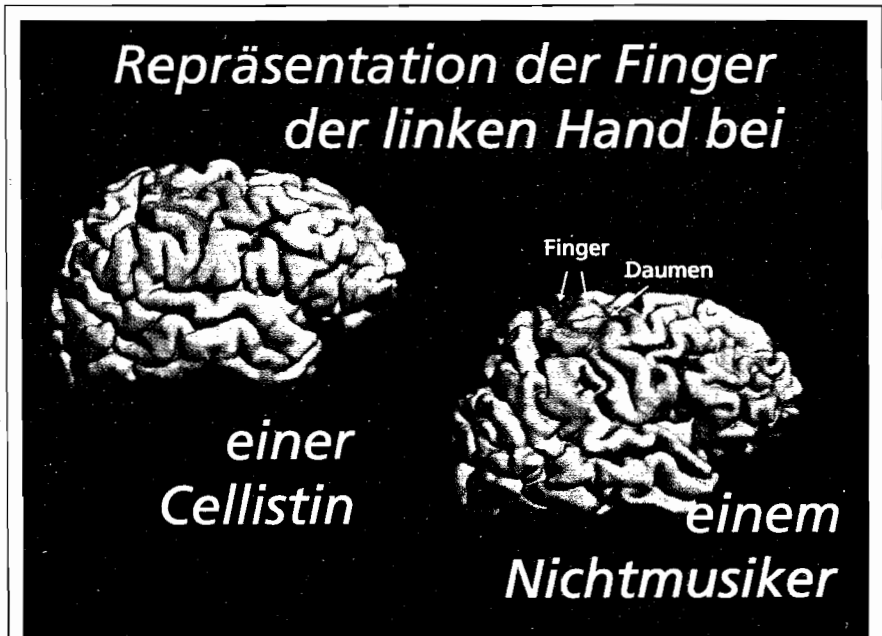


Abb. 5: Trainingsinduzierte corticale Reorganisation. Mittels Magnetresonanztomographie kann zunächst die Hirnrinde (rechts die des Autors, links die einer Musikerin) rekonstruiert werden. Dann wird auf der corticalen Oberfläche die neuronale Reaktion auf Berührungsreize mittels MEG geortet (magnetische Quellenlokalisation). Bei Berührungsreizen an den Fingern zeigt sich nach ca. 50 ms eine deutliche Reaktion in der Hinterwand der Zentralfurche. Die von den Fingern der linken Hand besetzte Region ist bei Streichern (links) deutlich ausgeprägter als bei Nichtmusikern (rechts).

fällt wie bei Personen, die erst spät ein Instrument erlernen [8]. Unerwartet deutlich war jedoch der Nachweis, dass auch beim Erwachsenen noch massive plastische Veränderungen möglich sind.

Wie schnell können sich solche plastischen Veränderungen vollziehen? Eine Untersuchung von Brigitte Rockstroh und Mitarbeitern [24] ergab, dass corticale Reorganisation beim Menschen überraschenderweise bereits innerhalb von einer Reihe aufeinander folgender Trainingstage induzierbar ist, sofern die Übung massiert und verhaltensrelevant erfolgt (Abb. 6). Noch erstaunlicher als die übungsbedingte Expansion der stimulierten Finger war die Beobachtung, dass in der Zeit der Übung mit einer Hand auch die Repräsentation der anderen, passiven Hand verändert wurde. Abbildung 6 illustriert, wie sich die corticale Reaktionsamplitude derjenigen Hand, die über Tage hinweg nicht eingesetzt wurde, um bis zu 25% vermindern kann. Wir können diese Beobachtung mit dem im folgenden Abschnitt beschriebenen Phänomen erklären:

*Invasion: Verminderter Gebrauch oder Deafferenzierung führt zur Invasion aus benachbarten Gebieten (der Karte) in das Repräsentationsareal: „Was rastet, das rostet.“*

Verminderter Gebrauch oder im Extremfall gar Amputation führt zu vermindertem Einstrom und damit zu verminderter Aktivierung des entsprechenden corticalen Repräsentationsgebiets. Dieses von sensorischem Einstrom abgeschnittene Areal bleibt aber nicht inaktiv, sondern beteiligt sich alsbald an der Informationsverarbeitung benachbarter Gebiete. Es kommt quasi zur Invasion in die ehemalige Handregion aus den von beiden Seiten angrenzenden Gebieten. Bei Armamputation beispielsweise wandern Schulter- und Gesichtsregion in das „frei gewordene“ Areal (Abb. 3). Das bedeutet, dass taktile Stimulation im Gesicht oder an der Schulter bei arm-amputierten Personen nicht nur Neurone der Gesichts- bzw. Schulterregion aktiviert, sondern auch diejenige corticale Region, die vormals den nun deafferenzierten Arm repräsentierte (Abb. 7). In ei-

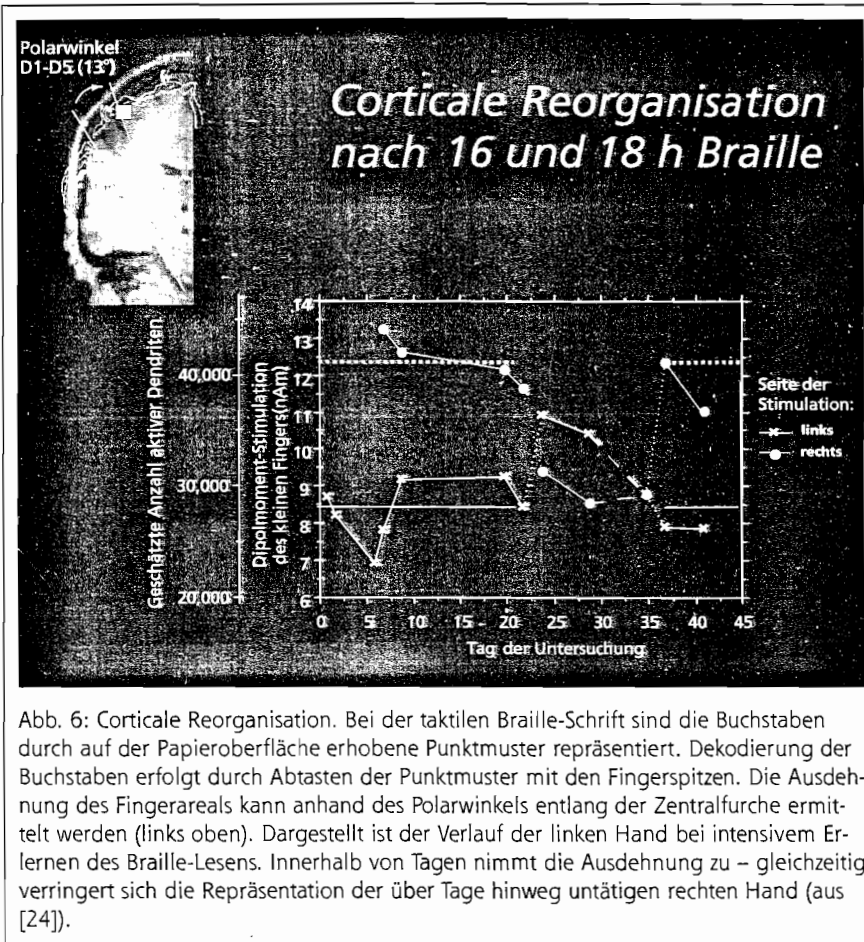


Abb. 6: Corticale Reorganisation. Bei der taktilen Braille-Schrift sind die Buchstaben durch auf der Papieroberfläche erhobene Punktmuster repräsentiert. Dekodierung der Buchstaben erfolgt durch Abtasten der Punktmuster mit den Fingerspitzen. Die Ausdehnung des Fingerareals kann anhand des Polarwinkels entlang der Zentralfurche ermittelt werden (links oben). Dargestellt ist der Verlauf der linken Hand bei intensivem Erlernen des Braille-Lesens. Innerhalb von Tagen nimmt die Ausdehnung zu – gleichzeitig verringert sich die Repräsentation der über Tage hinweg untätigen rechten Hand (aus [24]).

ner Reihe von Studien am Menschen konnten wir in Zusammenarbeit mit Herta Flor belegen, dass die Invasion mit dem Ausmaß pathologischer Symptome in engem Zusammenhang steht; insbesondere mit Phantomschmerz [13] und in der auditorischen Modalität auch mit Tinnitus [19]. Nach Amputation ergeben sich dabei parallele Veränderungen der corticalen Karte sowohl für die somatosensorische wie für die motorische Hirnrinde.

*Fusion und Differenzierung: Zeitsynchrone, verhaltensrelevante Stimulation von zwei Rezeptorbereichen (z.B. zwei Fingern) bedingt eine Fusion der zugehörigen Repräsentationen, asynchrone Reizung führt zur Aufspaltung und Differenzierung der Repräsentationsstruktur*

Das Modell nutzungsbedingter corticaler Reorganisation wurde an weiteren Humanuntersuchungen belegt. Ein interessantes Modell bieten Leser der Blindenschrift. Braille-Lesen stimuliert die Fingerspitzen

der Lesefinger intensiv und zielgerichtet, wobei blinde Personen unterschiedliche Lesegewohnheiten entwickeln. Häufig erfolgt das Lesen durch Abtasten mit dem Zeigefinger (Einfinger-Lesen), seltener durch das simultane Abtasten mit jeweils drei Fingern einer Hand (Mehrfinger-Lesen).

In einer Untersuchung an erblindeten und sehenden Personen rekonstruierten wir [25, 26] die Organisation der Handareale beider Hände. Nach der Regel der nutzungs- und stimulationsbedingten Ausdehnung der Repräsentationsareale konnten wir eine größere Ausdehnung der Repräsentationsareale der Finger bei der Gruppe erblindeter im Vergleich zu der Gruppe sehender Kontrollpersonen erwarten. Interessanterweise war zudem auch die Abfolge der Repräsentationsareale der einzelnen Finger bei den Mehrfinger-Lesern häufig wie durcheinander gewürfelt und „verschmiert“.

Mehrfinger-Lesen bedingt dauer-

hafte, intensive und zeitgleiche Stimulation der Fingerspitzen der „Lese“-Finger und entsprechend synchrone Aktivierung der entsprechenden Repräsentationsareale dieser Finger. Gleichzeitige Aktivierung fördert nach der skizzierten Hebb'schen Regel die Verbindung zwischen den Repräsentationen der einzelnen Finger zu einem integrierten neuronalen Zellverband. Dieses Netzwerk wird später dann bei Aktivierung nur eines Teils (etwa der taktilen Stimulation nur eines Fingers) insgesamt aktiviert. Dieses Prinzip erklärt die disorganisierte homunkuläre Organisation der Handareale blinder Mehrfinger-Leser.

Bei Einfinger-Lesern dagegen unterstützte der ähnlich intensive afferente Input in das Repräsentationsareal des Zeigefingers die „normale“ homunkuläre Organisation. Diese Umstrukturierung im informationsverarbeitenden Apparat ist nicht ohne Konsequenz für die Wahrnehmung auch anderer taktiler Reize. Als perzeptives Korrelat der ausgedehnten Repräsentationsareale der Hand (Distanz der Repräsentationsareale von Daumen und kleinem Finger) bei Einfinger-Lesern fanden wir gegenüber sehenden Probanden höhere Sensitivität der Fingerspitzen, quantifizierbar anhand einer niedrigeren Schwelle zur Diskrimination von zwei dicht nebeneinander applizierten taktilen Reizen (Zwei-Punkt-Schwelle).

Aber auch die zuvor skizzierte Disorganisation der Repräsentationsareale der Hand bei Mehrfinger-Lesern kommt in einem perzeptiven Korrelat zum Ausdruck, nämlich in einer erhöhten Zahl von Fehllokalisationen. Werden die einzelnen Fingerspitzen in randomisierter Abfolge mit einem leichten, schwelennahen Berührungsreiz stimuliert, so können Einfinger-Leser ohne Fehler den jeweils berührten Finger benennen, während Mehrfinger-Leser, die eine Verschmierung der Repräsentationsareale einzelner Finger aufweisen, diese Berührungsreize „misslokalisieren“, d. h. sie benennen den Reiz an Fingern wahrgenommen zu ha-

ben, die tatsächlich nicht stimuliert wurden. Trotz diesem „Wehe“ der Plastizität steht hier das „Wohl“ im Vordergrund, da die synchrone Aktivierung der Repräsentationsareale der Lesefinger zum gleichzeitigen Dekodieren mehrerer Buchstaben und ganzer Worte durch das simultane Abtasten mit benachbarten Fingern führt und somit schnelleres Lesen fördert.

### Das Modell der fokalen Dystonie der Hand

In anderen Fällen kann aber das „Wehe“ der Hirnplastizität dominieren, so etwa bei einer mysteriösen Erkrankung, die als fokale Dystonie bezeichnet wird. Die Symptome einer fokalen Dystonie der Hand äußern sich in fehlender Koordination der Hand- und Finger-muskulatur. Bei Personen, die häufig kräftige Fingerbewegungen durchführen, führt dies zu Krämpfen, wenn verzweifelt versucht wird, die Finger getrennt zu bewegen. Eine bekannte Form ist der so genannte Schreibkrampf, eine andere erleiden Konzert- und Berufsmusiker, die jahrzehntelang vielstündige Fingerübungen durchführen. Nicht selten steht an dem Beginn der Erkrankung eine deutliche Überbeanspruchung oder Verletzung der Hand. Häufig versuchen Musiker in frühen Stadien der Erkrankung, diese durch intensiveres Üben zu überwinden, was dann aber zu einer Verschlimmerung des Zustandes und zu kompensatorischen Bewegungen anderer Finger führt. Die meisten der bisher erprobten und eingesetzten Behandlungen der fokalen Dystonie der Hand erweisen sich langfristig als unwirksam.

Musizieren bei Konzert- und Berufsmusikern bedeutet intensives Üben mit verhaltensrelevanten kraftvollen und schnellen Bewegungs- und Wahrnehmungssequenzen, also Bedingungen, die geeignet sind, corticale Reorganisation hervorzurufen. Dabei sollte die intensive und simultane afferente Stimulation bei Dystonikern – ähnlich wie bei den im vorhergehenden Ab-

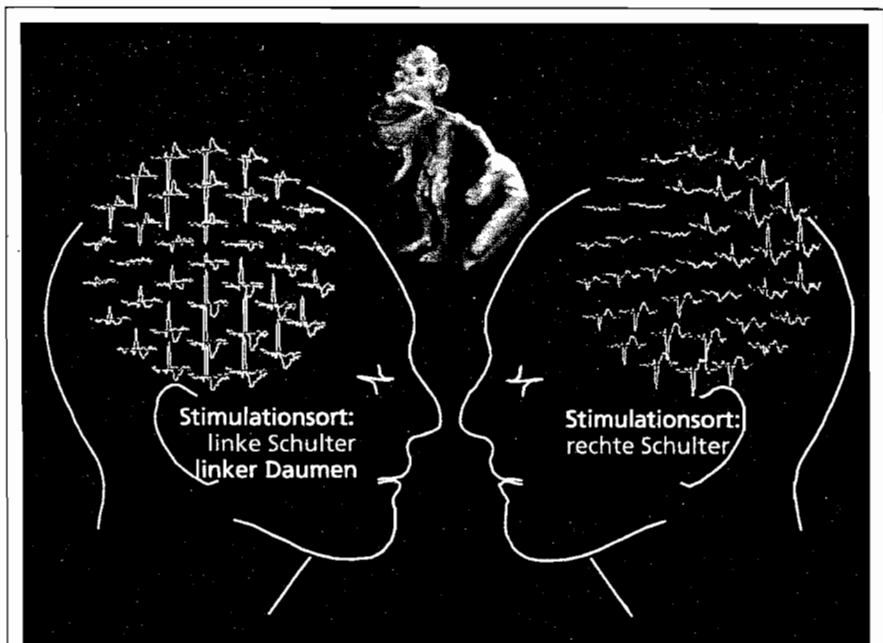


Abb. 7: Armamputation. Die Stimulation an der Schulter führt in der Regel zu nur kleinen Ausschlägen im Magnetoenzephalogramm (MEG), die Reizung des Daumens dagegen zu hohen, da der Daumen eine größere Rezeptordichte und ein wesentlich größeres Repräsentationsareal besitzt als die gleiche Fläche Haut der Schulter (Verhältnisse im sog. Homunkulus Mitte oben). Entsprechend ergeben sich keine Reaktion bei Stimulation der linken Körperhälfte (rechte Hirnhemisphäre reagiert bei Stimulation der linken Körperseite) eines Patienten, dessen rechte Hand amputiert worden war, und eine abnorm deutlich ausgeprägte Aktivierung im rechten Schulterbereich [7, 10].

schnitt geschilderten Mehrfinger-Blindenschriftlesern – in einer Verschmierung der homunkulären Organisation der Hand bzw. einer Überlagerung der Repräsentationsareale einzelner Finger resultieren, die bei gesunden Musikern nicht zu beobachten ist. Genau dies konnten wir mittels neuromagnetischer Quell-Lokalisation für das somatosensorische Repräsentationsareal bestätigen [6]. Dieser Befund lässt sich auch mittels hochauflösendem EEG (Abb. 8) und mittels fMRI für die motorischen Repräsentationen bestätigen.

Wie ist diese Missorganisation entstanden? Bei schnellem Klavier- oder Gitarrenspiel ist der Neuro-nenverband des einen Fingers noch aktiv, da wird schon der nächste Finger in Bewegung gesetzt. Das kritische Zeitintervall ist nicht genau bekannt, dürfte aber bei nur wenigen Bewegungen pro Sekunde liegen. Am Beginn einer Übung erfolgen Koppelungen der entsprechenden Netzwerke in nur geringem Ausmaß. Aktivierung einer bestimmten Bewegung führt damit

zur Voraktivierung und letztlich zur schnelleren Aktivierung der nun folgenden Sequenz – das Wohl der Plastizität erlaubt die schnellen Bewegungsabfolgen. Aber Plastizität kann dann katastrophal sein, wenn die Kopplung so stark wird, dass es bei Aktivierung des einen Fingers automatisch und rasch zur Aktivierung des sensomotorischen Netzwerkes des anderen Fingers kommt – das Wehe der Plastizität tritt ein, wenn durch zu intensives Üben, häufig bei gleichzeitig vorliegender Verletzung oder verkrampter Handhaltung, die Grenzen natürlicher Variation überschritten werden.

Wenn eine entsprechende Verhaltensweise sowohl die corticale Abnormalität als auch die Handdystonie bedingt, sollte es möglich sein, durch geeignetes Verhaltenstraining auch beide Entwicklungen wieder umzukehren. Genau dies konnten wir bei professionellen Musikern mit lange bestehender fokaler Dystonie der Hand belegen. Alle Patienten hatten eine Reihe von erfolglosen Therapieversuchen

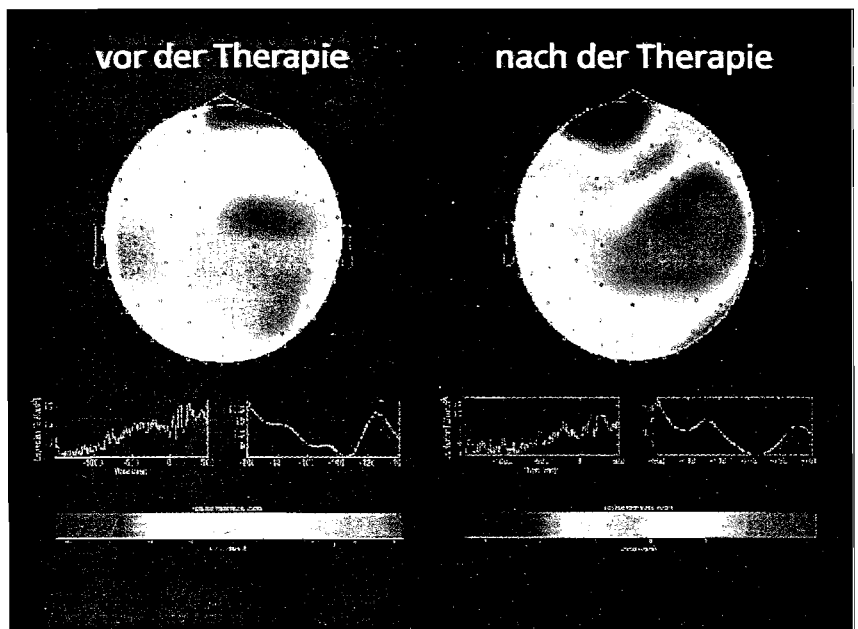


Abb. 8: Bereitschaftspotenzial bei fokaler Dystonie der Hand. Etwa 1,5–0,5 Sekunden vor Beginn einer Willkürbewegung wird in EEG und MEG die Bereitschaft zur Ausführung der Bewegung sichtbar. Auf der linken Seite legt die Analyse der Quellstromdichte eine breite Verschmierung der Aktivität vor der Bewegung des dystonen Ringfingers nahe, ein abnormes Muster, das aber für Patienten mit fokaler Dystonie typisch ist. Nach der im Text erläuterten Therapie von Candia et al. [3] kommt es zur Fokussierung und Normalisierung der Quellstromverteilung (rechte Seite).

hinter sich [3, 4]. Victor Candias Therapie beinhaltet ein Trainingsprotokoll, in dem Bewegungssequenzen mit den betroffenen Fingern wiederholt ausgeführt werden, und distinkte und getrennte afferente Stimulation über die Fixierung kompensatorischer Finger mittels einer Schiene erreicht wird. Die betroffenen Musiker führen die Übungen unter Supervision des Therapeuten über mehrere Stunden am Tag, an fünf bis zehn Tagen innerhalb von zwei Wochen durch. Danach werden die Übungen unter weiterer Fixierung eines jeweils einzelnen (kompensatorischen, aber nicht-dystonen) Fingers zu Hause für etwa eine Stunde am Tag fortgesetzt.

Die Behandlungserfolge, gemessen anhand subjektiver Einschätzung der Leistungsgüte sowie anhand objektiver Messung der koordinierten Bewegung benachbarter Finger, bestätigten unsere Therapieüberlegungen, welche aus den Erkenntnissen zur funktionalen corticalen Reorganisation entwickelt wurden, für die trainierten Pianisten und Gitarristen. Darüber

hinaus belegen Veränderungen in den sensomotorischen Netzwerken der betroffenen Finger, dass das Training corticale Reorganisation induziert. Abbildung 8 illustriert dies anhand der Veränderungen des Bereitschaftspotenzials, einer Reaktion motorischer Netzwerke, die repetitiven Willkürbewegungen vorausgeht. Verbesserungen waren mitunter so deutlich, dass Musiker das anspruchsvolle berufliche Konzertieren wieder aufnehmen konnten, das sie zuvor hatten aufgeben müssen.

**Corticale Selbstorganisation – top-down und bottom-up**

Alternativ zu Mechanismen corticaler Reorganisation könnte man annehmen, dass sich eine mikroskopische Umorganisation entlang der sensorischen Bahnen, in den nachgeschalteten corticalen Arealen, makroskopisch auswirken könnte („bottom-up“). Systematische Untersuchungen auf den verschiedenen Ebenen konnten dies als einzige Erklärung jedoch ausschließen. In einer eleganten Unter-

suchung demonstrierten Ergenzinger und Mitarbeiter [11], dass sich die thalamische Organisation deutlich verändert, wenn die efferenten Fasern vom Cortex hinunter zum Thalamus ausgeschaltet werden. Demnach wird die Reorganisation auf früheren Schaltstationen entlang der sensorischen Bahnen entscheidend über „top-down“-Prozesse beeinflusst. Die funktionelle Organisation einer Ebene wird im Wechselspiel mit den vor- und nachgeschalteten Repräsentationen realisiert. Dabei dominiert corticale Organisation wohl aus zwei Gründen: Sie ist umfassender strukturiert und erlaubt, aufgrund der im Cortex ausgeprägten lateralen Hemmung, die feinste Auflösung der rezeptiven Felder. Wie schon erwähnt, verlaufen zehnmal mehr Fasern vom Cortex zum Thalamus als umgekehrt vom Thalamus, zum Cortex projizieren. Dadurch kann die Feinstruktur der corticalen Organisation auch die funktionelle Organisation auf thalamischer Ebene mitbestimmen.

Letztlich bestimmt die corticale funktionelle Organisation, wie Information bereits auf vorgeschalteten Ebenen aufbereitet und strukturiert wird. Wenn man so will, bestimmt die Hirnrinde, wie eingehende Information schon auf den ersten Schaltstationen bewertet werden soll. Was wir wahrnehmen, hängt demnach nicht nur von den eingehenden Reizen, sondern insbesondere von der vorliegenden corticalen Organisation, der Selbstorganisation des Gehirns, ab – Rashomon ist also auch im Homunkulus.

**Vom Wehe zum Wohl: die Entwicklung von neurorehabilitativen Verfahren**

Aufgrund dieser Wechselwirkungen kann nicht verwundern, dass nicht nur periphere, sondern auch zentralnervöse Läsionen eine Veränderung in der funktionellen Hirnorganisation auf allen verschiedenen Ebenen bedingen. Nach einer Hirnverletzung folgt einem anfänglichen Defizit in Verhaltens-

weisen, Wahrnehmung oder kognitiven Fertigkeiten häufig eine spontane Erholung. Mit der Entwicklung nicht-invasiver Verfahren wie der magnetischen Quellenlokalisation und der transkraniellen Magnetstimulation ließ sich nachweisen, dass corticale Reorganisation und Verhaltensplastizität entscheidenden Mechanismen der Erholung nach Hirnverletzungen darstellen. Wir können nun die Erkenntnisse über diese Zusammenhänge nutzen, um eine verbesserte Wiederherstellung der durch die Hirnverletzung verloren gegangenen Funktionen zu erreichen.

In der Tat liegen nun Studien vor, die eine Nutzung dieser Erkenntnisse für Hemiplegie, Aphasie, fokale Dystonie, aber auch chronischen und Phantomschmerz belegen (Übersicht bei [28]). Ein grundlegendes Paradigma ist dabei die so genannte Constraint-Induced Therapie, deren Grundelemente von Taub et al. [29] entwickelt worden sind. Mit dem „Constraint“-Element wird die kompensatorische Reaktion verhindert, also etwa der Einsatz des intakten Arms anstelle des betroffenen Arms bei Hemiplegie oder die Verwendung von Zeichen anstelle von Sprache bei Aphasie [23]. Andererseits wird die wiederzuerlangende Fertigkeit in kleinen Schritten nach dem Shaping-Prinzip trainiert: Der Patient wird zunächst für einen kleinen Fortschritt belohnt. Wurde eine einfache Fähigkeit wiedererlangt, wird das Erreichen des nächstschwierigen Schrittes trainiert und sozial verstärkt. Tier- und humanexperimentelle Studien [14, 20] belegen, dass sich die damit erzielte Erholung, hier bei Hemiplegie, über corticale Reorganisation erklären lässt.

Nach diesem Modell ergeben sich verschiedene Einsatzbereiche: Kinder mit spezifischen Sprachstörungen [17, 27], deren zugrunde liegende Entwicklungsplastizität noch wenig erforscht ist [8], die Rehabilitation nach Rückenmarksverletzungen [2] oder die Regenerierung von neuronalem Hirngewebe aus Stammzellen. Allen diesen neuen rehabilitativen Strategien ist

Tabelle 1: Regeln corticaler Reorganisation

- Vermehrter Gebrauch eines Gliedes oder vermehrte verhaltensrelevante Stimulation eines sensorischen Bereichs führt zu einer Expansion der zugehörigen corticalen Repräsentation, d. h., mehr neuronale Elemente beteiligen sich an der Verarbeitung. In der Folge werden auch andere Reize als diejenigen der trainierten Aufgabe oder Stimulation in nun anderer Form verarbeitet, wenn dabei die gleichen Rezeptoren stimuliert werden. Die Maschinerie, welche alle Information aus diesen Rezeptoren verarbeitet, hat sich selbst verändert.
- Deafferenzierung oder verminderter Gebrauch bedingt Invasion von Repräsentationsbereichen, die auf der Karte benachbart dazu liegen. Verzerrungen in dieser Organisation sind oft mit unangenehmen Begleiterscheinungen verbunden, wie die Beispiele Phantomschmerz oder Tinnitus belegen.
- Zeitsynchrone, verhaltensrelevante Stimulation von zwei Regionen (z. B. zwei Fingern) bedingt eine Fusion der Repräsentationen (in diesem Beispiel eine Verschmelzung der beiden Fingerrepräsentationen). Zeitlich korrelierte Aktivitäten formen corticale Repräsentationen.
- Häufige asynchrone Reizung zweier Rezeptorengelände bedingt Trennung der zugehörigen Repräsentationen (dadurch entstehen z. B. getrennte Fingerareale oder kategoriale Lautwahrnehmung).
- Veränderungen in den corticalen Karten erfolgen nur, wenn die Reizverarbeitung mit hoher Motivation bzw. verhaltensrelevant erfolgt.
- Corticale Reorganisation kann durch intensive Übung erreicht werden, bei der über mehrere Stunden am Tag an aufeinander folgenden Tagen trainiert wird.
- Eine Hirnverletzung ruft corticale Reorganisation in zur Läsion benachbarten Gebieten hervor. So erfolgt nach Schlaganfall eine Veränderung in der Organisation der intakten Gebiete. Ähnlich können Hirnfunktionsstörungen oder -verletzungen Reorganisation nach sich ziehen, wobei diese adaptiv oder katastrophal sein kann.

gemeinsam, dass sie (1) aus Grundlagenforschungen der Verhaltens- und Neurowissenschaften heraus entwickelt wurden, (2) Verfahren zur Verhaltensmodifikation beinhalten, oft in Kombination mit anderen Techniken oder (3) die Verhaltenstechniken zur gezielten Modifikation von Veränderungen in der neuronalen Organisation eingesetzt werden. Vieles dabei ist nicht vollständig neu, aber die Effizienz und die theoretische Grundlage, mit der die Verfahren nun eingesetzt werden, haben eine neue Qualität erreicht.

Die in diesem und im vorletzten Abschnitt vorgestellten therapeutischen Entwicklungen sind Teil eines paradigmatischen Wandels, der sich auf dem Gebiet der Neurorehabilitation andeutet, wobei nun Fortschritte in den Neuro- und Verhaltenswissenschaften dazu genutzt werden, neue Techniken im Bereich der Rehabilitation und Behandlung neuropsychologischer Störungen zu entwickeln [28].

## Zusammenfassung

Die Repräsentationen sensorischer Eingänge in der Hirnrinde spiegeln in der geordneten Form einer Karte die räumliche Anordnung der Rezeptoren in der Peripherie wieder. So bilden die Kerne entlang der sensorischen Bahnen und schließlich die Cortexareale das Abbild auf der Retina, die Körperoberfläche oder die Tonhöhe (Ort in der Cochlea) ab. Die Organisation dieser Karten hängt in hohem Maße von intrinsischen Mechanismen der Aufrechterhaltung oder Verstärkung synaptischer Wirksamkeit in diesen Nervenzellverbänden ab. Veränderung des relativen Gewichts des Informationsflusses in einem Bereich der corticalen Karte, etwa durch Inaktivierung (Deafferenzierung), aber auch durch vermehrte Stimulation in einigen Verbindungen führt dann zur Reorganisation der Karte, wenn dieser Einstrom verhaltensrelevant ist. Diese Vorstellung wurde in den 80er-Jahren in der Folge tierexperimenteller Studien von Merzenich et al. [18] entwickelt. Pons und Mitarbeiter beobachteten bei Affen



Abb. 9: Fokale Dystonie der Hand. Beispiel eines professionellen Pianisten mit fokaler Dystonie der Hand (oben links): beim Spiel mit der linken Hand verkrampft sich der Mittelfinger, Ring- und kleiner Finger rollen sich unwillkürlich so stark ein, dass nur noch auf den Knöcheln gespielt werden kann. Diese Problematik, die bei diesem Musiker 34 Jahre bestanden hatte, ließ sich innerhalb von 8 Trainingstagen fast in den Normbereich reduzieren (Abb. rechts).

eine ausgedehnte Reorganisation der Repräsentationsareale im Brodman-Areal 3b nach langjähriger Deafferenzierung (Amputation des Armes zwölf Jahre zuvor): Neurone der „deafferenzierten“ Areale von Hand und Arm reagierten nun auf Eingänge in benachbarte Repräsentationsarealen, etwa nach Stimulation des Gesichts. Diese „Invasion“ benachbarter Repräsentationsareale umfasste bis zu 1 cm in der Hirnrinde. Elbert et al. [7] beobachteten das gleiche Phänomen mittels magnetischer Quellenlokalisation erstmals bei Menschen. Die Verschiebungen in dem ausgedehnteren Cortex des Menschen erwiesen sich bei Armamputierten entsprechend vergrößert und betrug mehrere Zentimeter. Sprossung des Dendritenbaumes oder der Axonendigungen als einzigen Ursprung der Reorganisation zu betrachten, reichte als Erklärung des Phänomens nicht mehr aus. Vielmehr war eine Veränderung in den Gewichtungen weit verzweigter neuronaler Verbindungen, d. h. eine makroskopische corticale Reorganisation, anzunehmen.

Corticale Reorganisation wird immer ausgelöst, wenn es zur ver-

änderten Balance im neuronalen Einstrom kommt. Entsprechend führt nicht nur die Deafferenzierung zur Invasion, sondern umgekehrt auch vermehrter Gebrauch zur Vergrößerung von Repräsentationsarealen der zugeordneten Rezeptoren bzw. des zugeordneten Gliedes bei gleichzeitiger Verkleinerung der rezeptiven Felder der Neurone in diesen Arealen. Beim Menschen wurde dies erstmals von Elbert et al. [9] für Musiker nachgewiesen, die häufig bestimmte Fingerübungen ausführen: die Repräsentationen der Fingerkuppen der linken Hand von Violinisten und Spielern anderer Saiteninstrumente sind deutlich vergrößert.

Neuroplastizität kann adaptiv sein, aber – wie jedes nicht-lineare System – auch in einer Katastrophe münden. So verschiedene Erkrankungen wie die fokale Dystonie der Hand, Phantomschmerz, Tinnitus, Dyslexie, aber auch psychiatrische Erkrankungen wie die posttraumatische Belastungsstörung und Autismus sowie Folgen von Hirnverletzungen zeugen davon, wie Hirnplastizität eine ungünstige Rolle spielen kann. Oftmals steht am Be-

ginn eine relativ kleine zentrale oder periphere Verletzung, welche in der Folge eine dramatische Umorganisation des Gehirns in Gang bringen kann, mit letztlich viel fataleren Folgen als das ursprüngliche Defizit. Immer dort aber, wo Reorganisations-Prozesse einen ungünstigen oder gar katastrophalen Einfluss nehmen, kann dieser durch entsprechend relevantes Verhaltenstraining rückgängig gemacht und korrigiert werden.

## Literatur

- [1] Braitenberg und Schüz (1991) *Anatomy of the Cortex*. Springer-Verlag
- [2] Bizzi, E., Tzesch, M., Saltiel, P., d'Avella, A. (2000). New Perspectives on spinal motor systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 101–108.
- [3] Candia, V., Elbert, T., Altenmüller, E., Rau, H., Schäfer, T., Taub, E. (1999) A constraint-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *The Lancet*, 353: 1–2.
- [4] Candia, V., Elbert, T., Altenmüller, E., Rau, H., Schäfer, T., Rockstroh, B., Taub, E. (2001) A treatment for focal hand dystonia of pianists and guitarists based on Constraint-Induced movement therapy (in press).
- [5] Elbert, T. (1998). Neuromagnetism. In W. Andrä & H. Novak (Eds.), *Magnetism in medicine* (pp. 190–262). J. Wiley & Sons.
- [6] Elbert, T., Candia, C., Altenmüller, E., Rau, H., Sterr, A., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. (1998). Alterations of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *NeuroReport*, 9: 3571–3575.
- [7] 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.
- [8] Elbert, T., Heim, S., Rockstroh, B. (2001) Neural plasticity and development. In: Nelson, C., Luciana, M. (Eds.) *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (in press).
- [9] Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., Taub, E. (1995). Increased use of the left hand in string players associated with increased cortical representation of the fingers. *Science*, 220, 21–23.
- [10] 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. *Experimental Brain Research*, 117, 161–164.
- [11] Ergenzinger, E. R., Glasier, M. M., Hahn, J., O. Pons, T. P. (1998) Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nature Neuroscience*, 1, 226–229.
- [12] Flor, H., Elbert, T. (1998). Maladaptive consequences of cortical reorganization in humans. *NeuroScience News*, 1(5), 4–11.
- [13] Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlates of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482–484.
- [14] Liepert, J., Bauder, H., Miltner, W. H. R., Taub, E., Weiller, C. (2000) Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 31:1210–1216.
- [15] Lüscher, C., Nicoll, R. A., Malenka, R. C., Müller, D. (2000) Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nature Neuroscience*, 3, 545–550.
- [16] Lütkenhöner, B., Menninghaus, E., Steinsträter, O., Wienbruch, C., Gießler, H. M., Elbert, T. (1995). Neuromagnetic source analysis using magnetic resonance images for the construction of source and volume conductor model. *Brain Topography*, 7, 291–299.
- [17] Merzenich, M. M., Jenkins, W. M., Johnston, P., Schreiner, C., Miller, S. L., Tallal, P. (1996). Temporal processing deficits of language-learning impaired children ameliorated by training. *Science*, 271, 77–80.
- [18] Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., Zook, J. M. (1984). Somatosensory Cortical Map Changes Following Digit Amputation in Adult Monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 224, 591–605.
- [19] Mühlnickel, W., Elbert, T., Taub, E., Flor, H. (1998). Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 95, 10340–10343.
- [20] Nudo, R. J., Wise, B. M., SiFuentes, F., Milliken, G. W. (1996) Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272: 1791–1794.
- [21] Pantev, C., Oostenveld, R., Engelien, A., Ross, B., Roberts, L. E., Hoke, M. (1998). Increased auditory cortical representations in musicians. *Nature*, 392, 811–14.
- [22] Pons, T. P., Garraghty, P. E., Ommaya, A. K., Kaas, J. H., Taub, E., Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252, 1857–1860.
- [23] Pulvermüller, F., Genkinger, B., Elbert, T., Mohr, B., Rockstroh, B., Taub, E. (2001) Constraint-Induced therapy of chronic aphasia following stroke. (in press).
- [24] Rockstroh, B., Vanni, S., Elbert, T., Hari, R. (1996) Extensive somatosensory stimulation alters somatosensory evoked fields. In: Aine, C., Okada, Y., Stroink, G., Swithenby, S., Wood, C. (Eds.), *Advances in Biomagnetism Research: Biomag96*, Springer-Verlag, New York, p. 848–851.
- [25] Sterr, A., Müller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. (1998a). Changed perception in Braille-readers. *Nature*, 381, 134–135.
- [26] Sterr, A., Müller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. (1998b) Perceptual correlates of changes in cortical representation of fingers in blind multi-finger readers. *Journal of Neuroscience*, 18 (11), 4417–4423.
- [27] Tallal, P., Miller, S. L., Bedi, G., Byma, G., Wang, X., Nagarajan, S. S., Schreiner, C., Jenkins, W. M., Merzenich, M. M. (1996). Language comprehension in language learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*, 271, 81–84.
- [28] Taub, E., Urswatte, G., Elbert, T. (2001) Stroke rehabilitation and the functional significance of cortical reorganization for behavior and perception. *American Psychologist* (in press).
- [29] Taub, E., Miller, N. E., Novack, T. A., Cook, E. W., Fleming, W. C., Nepomuceno, C. S., Connell, J. S., Crago, J. E. (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74, 347–354.

#### Dank

Die Arbeiten wurden mithilfe von Förderungen durch DFG und Volkswagenstiftung möglich und entstanden in Diskussion und Zusammenarbeit insbesondere mit Christoph Braun, Victor Candia, Sabine Heim, Herta Flor, Markus Jungböfer, Andreas Keil, Bernd Lütkenhöner, Michael Merzenich, Christof Pantev, Friedemann Pulvermüller, Brigitte Rockstroh, Maggie Schauer, Annette Sterr, Edward Taub und Christian Wienbruch.