published in:
Motorische Therapie nach Schlaganfall. Hippocampus Verlag, pp 17-43
Dettmers C, Stephan KM (eds) 2011

1 Plastizität, motorisches Lernen und sensible Stimulation

H. R. Dinse, J. Ch. Kattenstroth, M. Tegenthoff, T. Kalisch

1.1 Einleitung

Wahrnehmung und Verhalten sind keine Konstanten, sondern unterliegen während des gesamten Lebens ständigen Veränderungen. Wichtige Faktoren, die Veränderungen begünstigen, sind Umwelt und Alter, aber auch Verletzungen und Krankheiten. Andere wichtige Einflüsse sind Gegebenheiten des alltäglichen Lebens wie beispielsweise berufliche Tätigkeiten und Lebensgewohnheiten. Intensives und langandauerndes Ausgesetztsein gegenüber sensorischen Inputs ist ein wesentlicher Faktor, der Gehirnorganisation nachhaltig verändert, mit entsprechenden Auswirkungen auf Wahrnehmung und Verhalten. Prominente Beispiele sind Musiker oder Blinde, die Braille lesen. Grundsätzlich sind in allen Fällen neuroplastische Prozesse dafür verantwortlich, dass Umweltfaktoren Verhalten verändern.

Der Königsweg, Gehirnveränderungen zu erzwingen und dadurch sensorische, motorische oder kognitive Leistungen zu verbessern, besteht in langandauerndem Training und Übung. Neuere Studien zeigen allerdings, dass zusätzlich zu den eben genannten Faktoren auch die Applikation passiver, sensorischer Stimulation in der Lage ist, vergleichbare, nachhaltige Gehirnveränderungen auszulösen, die von entsprechenden Veränderungen der sensorischen oder motorischen Leistungsfähigkeit begleitet werden. Dabei ist offensichtlich entscheidend, dass Stimulationsprotokolle verwendet werden, wie sie auch bei der Untersuchung synaptischer Plastizität Anwendung finden. Auf diese Weise eröffnen sich neue Wege für die Auslösung plastischer Prozesse beim Menschen und damit auch für die Intervention und Therapie zur Verbesserung sensomotorischer Defizite.

1.2 Lernen durch passive Stimulation

Die Grundlage neuroplastischer Prozesse bilden nachhaltige Veränderungen der synaptischen Übertragung. Seit vielen Jahren arbeiten wir daher daran, plastizitätsauslösende Protokolle zu entwickeln, die auf der Basis passiver sensorischer Stimulation in der Lage sind, plastische Gehirnreorganisationen beim Menschen hervorzurufen. Die zentrale Idee ist, unser Wissen über Neuroplastizität zum Design spezifischer Stimulationsprotokolle zu nutzen, die es dann erlauben, gezielt Wahrnehmung und Verhalten zu verändern. Der Begriff »passiv« soll dabei deutlich machen, dass der Proband

zeitlich strukturierter sensorischer Stimulation ausgesetzt ist, ohne diese aktiv zu beachten oder beachten zu müssen.

So haben wir vor einigen Jahren ein sogenanntes »Koaktivierungsprotokoll« eingeführt, das innerhalb von kurzer Zeit (Minuten bis Stunden) Lernprozesse im Gehirn gesunder junger Versuchspersonen induziert, was auf der Verhaltens- und Wahrnehmungsebene von einer Verbesserung sensomotorischer Leistung begleitet wird. Das Prinzip der Koaktivierung folgt der Idee des Hebb'schen Lernens (Hebb, 1949): Die Applikation taktiler »Koaktivierung« erzeugt im Gehirn synchrone neuronale Aktivität, die ihrerseits als eine wichtige Voraussetzung zur Auslösung plastischer Veränderungen betrachtet wird. In letzter Zeit haben wir alternative Protokolle entwickelt, die den Fokus eher auf die Frequenz der Stimulation als auf raumzeitliche, kooperative Prozesse legen. Beispiele dafür sind Protokolle mit intermittierender hochfrequenter Reizung (Ragert et al., 2008) oder mit der sogenannten »short interval paired-pulse«-Stimulation (Gatica Tossi & Dinse, 2008). Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass wie immer die Protokolle im Einzelnen aussehen, eine kurze Applikation passiver Stimulation aufgrund der gezielten Veränderung der Inputstatistik nachhaltige Verbesserungen perzeptueller und sensomotorischer Leistungen bewirkt. Wir gehen davon aus, dass dadurch »LTP-artige« (Langzeitpotenzierung) beziehungsweise »LTD-artige« (Langzeitdepression) Prozesse im Gehirn ausgelöst werden (Abb. 1.1).

In den letzten Jahren haben die Effizienz und Vielseitigkeit passiver sensorischer Stimulationsprotokolle mehr und mehr Beachtung gefunden und werden daher verstärkt zur Auslösung von Lern- und Plastizitätsprozessen eingesetzt. Dabei verwenden unterschiedliche Gruppen und Laboratorien verschiedene Bezeichnungen, wie beispielsweise »periphere Nervenstimulation« (Sawaki et al., 2006), »somatosensorische Stimulation« (Conforto et al., 2002) oder »exposure-based learning« (Gutnisky et al., 2009; Beste et al., 2011).

Im Folgenden fassen wir unsere Arbeiten zusammen, die das Ziel haben, die taktile Perzeption und das sensomotorische Verhalten bei jungen und alten Menschen, aber auch bei Patienten mit Schädigungen des sensomotorischen Systems, zu verbessern. Dabei verwenden wir den Begriff »Koaktivierung« für Studien, die den oben kurz erwähnten Hebb'schen Stimulationsansatz verwenden. Den Begriff »repetitive sensorische Stimulation« nutzen wir für alle Protokolle, die auf der Nutzung von Stimulationsfrequenzen und zeitlich strukturierten Stimulationsmustern beruhen. Der Begriff »passive Stimulation« wird als allgemeiner Überbegriff verwendet, der alle Formen von »exposure-based learning« umfasst.

1.3 Taktile und elektrische Stimulation

Abhängig von dem verwendeten Stimulationsprotokoll stimulieren wir entweder einen einzelnen Finger oder alle Finger einer Hand. Zur Applikation taktiler Koaktivierung oder taktiler repetitiver Stimulation wird ein kleiner, mechanischer Aktuator an der Fingerspitze befestigt. Dadurch werden die unter dem Stimulator liegenden Hautanteile in einem Bereich von ungefähr 1 cm² kutan stimuliert. Der Begriff der Koaktivierung leitet sich daher ab, dass dabei die rezeptiven Felder zeitgleich, also simultan aktiviert (=ko-aktiviert) werden (Abb. 1.2). In der anfänglich

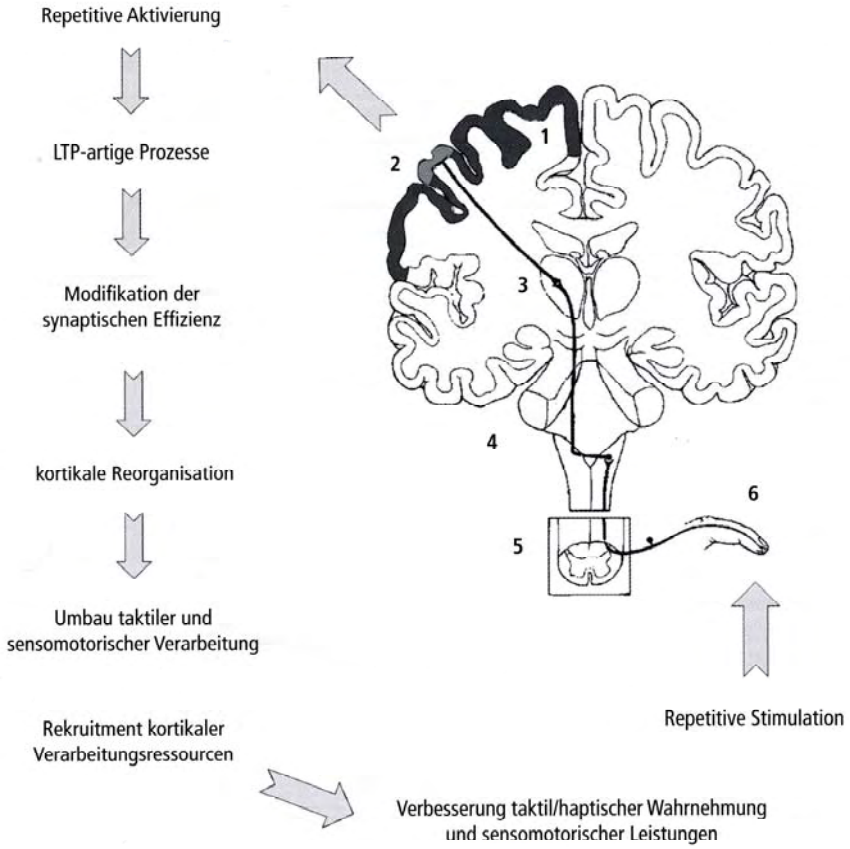


Abb. 1.1: Wirkungsschema der peripheren sensiblen Stimulation. Die Stimulation löst eine Kaskade von funktionellen Veränderungen des somatosensorischen Systems aus. Im Mittelpunkt steht dabei die Annahme, dass die Art der sensorischen Stimulation plastische Prozesse induziert, die ihrerseits zu Verhaltensänderungen führen. 1) Somatosensorischer Kortex (SI), 2) Fingerrepräsentation in SI, 3) Thalamus, 4) Hirnstamm, 5) Rückenmark, 6) Mechanorezeptoren der Finger.

verwendeten Version (Dinse et al., 2003; Godde et al., 2000; Pleger et al., 2001, 2003) wurde die Koaktivierung über drei Stunden appliziert. Die Stimulationssequenz bestand dabei aus einer zufälligen Abfolge von Pulsen (Poissonprozess), wobei die durchschnittliche Stimulationsfrequenz 1 Hz betrug und die Interstimulus-Intervalle zwischen 100 und 3.000 ms lagen. Aufgrund des Poissoncharakters der Verteilung liegt dabei der Hauptanteil der Stimulation auf kurzen Intervallen (etwa entsprechend 10 Hz). Die Pulsdauer für kutane Reizung betrug 10 ms. Die benötigten Pulsfolgen zur Ansteuerung der Aktuatoren wurden auf einem MP3-Player gespeichert (anfangs auf tragbaren Abspielgeräten für Audiokassetten), was die vollständige Bewegungsfreiheit der Probanden während der Koaktivierung gewährleistete. Laservibrations-

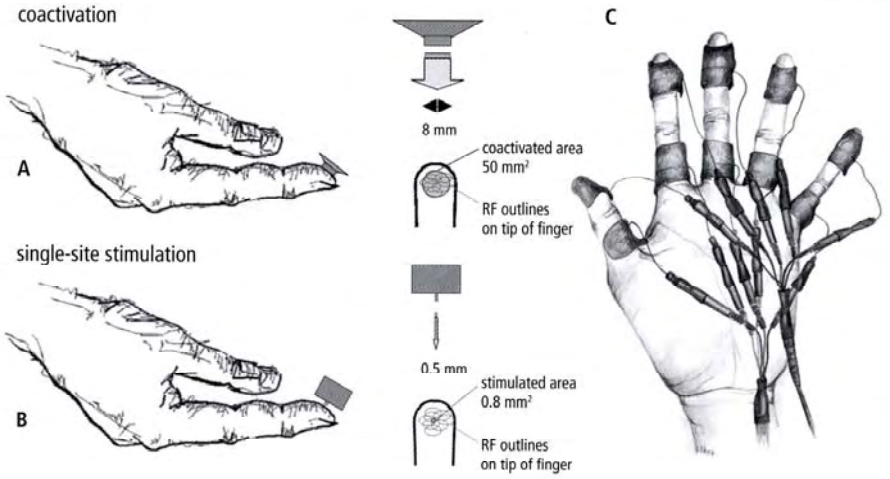


Abb. 1.2: Applikationsformen der peripheren sensiblen Stimulation. (A) Taktile Koaktivierung des Zeigefingers. Die Stimulation erfolgt über einen kleinen mechanischen Aktuator (Durchmesser 8 mm), der auf der Spitze des Fingers befestigt ist. Auf diese Weise werden alle unter dem Aktuator liegenden Mechanorezeptoren über eine Fläche von etwa 50 mm² simultan koaktiviert. (B) Punktförmige Stimulation. Stimulationsanordnung zum Nachweis der Notwendigkeit einer simultanen Koaktivierung. Im Gegensatz zu (A) wird nur ein kleiner, punktförmiger Hautbereich von weniger als 1 mm² stimuliert, die übrigen Stimulationsparameter sind identisch mit (A). (C) Schematische Darstellung einer elektrischen Stimulation aller fünf Finger. Die verwendeten Pulssequenzen werden mit Hilfe eines TENS-Stimulators als elektrische Pulse über selbstklebende Oberflächenelektroden auf das erste und dritte Fingersegment übertragen (Kathode proximal). Abhängig vom Protokoll wird die Stimulationsintensität auf das 1,5- bis 3-Fache der sensorischen Reizschwelle gesetzt. Im Gegensatz zur taktilen Stimulation werden auf diese Weise nicht die Rezeptoren der Haut, sondern die peripheren Nervenfasern aktiviert (Dinse et al., 2005).

messungen ergaben, dass der Hub der mechanischen Aktuatoren in diesen Experimenten zwischen 10 und 20 Mikrometer betrug (Dinse et al., 2006), während er in späteren Studien bei 100 Mikrometer lag (Ragert et al., 2008; Kalisch et al., 2007, 2008).

Charakteristisch für die Koaktivierung ist die Simultanität der Reizung innerhalb einer Hautfläche von etwa 1 cm². Um die Notwendigkeit dieser spezifischen Hebb'schen Eigenschaft und damit die einer zeitlich synchronen Stimulation zu zeigen, haben wir die Effekte der Koaktivierung mit einer Bedingung verglichen, die bei einer sogenannten Punktstimulation verwendet wurde. In dieser Situation wird im Gegensatz zur Koaktivierung nur ein kleiner, punktförmiger Hautbereich in der Größenordnung von weniger als 1 mm² stimuliert (Abb. 1.2), darüber hinaus waren Stimulationsmuster und Dauer gleich.

Zur Applikation elektrischer Koaktivierung oder elektrischer repetitiver Stimulation wurden die verwendeten Pulssequenzen mit Hilfe eines TENS-Stimulators als elektrische Pulse über selbstklebende Oberflächenelektroden auf die ersten und dritten Fingersegmente übertragen (Kathode proximal). Abhängig vom Protokoll wurde die Stimulationsintensität auf das 1,5- bis 3-Fache der sensorischen Reizschwelle gesetzt.

1.4 Erfassung der taktilen und sensomotorischen Leistungen

Der Tastsinn umfasst sehr unterschiedliche Qualitäten. Unter praktischen Gesichtspunkten heißt das, die Leistungen und Funktionen des Tastsinns auf messbare Variablen zu reduzieren. In unseren Studien sind wir von der Idee einer Hierarchie von Aufgaben, Anforderungen und Schwierigkeitsgraden ausgegangen, die sich hinsichtlich der Beteiligung von Proprioperzeption, motorischen Funktionen und dem Ausmaß kognitiver Anforderungen unterscheiden (Dinse et al., 2008).

Grundsätzlich gibt es viele Möglichkeiten, um die räumliche Diskriminationsleistung zu messen und zu quantifizieren, wie beispielsweise die räumliche Zwei-Punkt-Diskrimination, das Erkennen von Buchstaben oder das Erkennen von kleinen Unterbrechungen (gap detection) (Verga-Bermudez & Johnson, 2001; Johnson & Phillips, 1981). In der Regel verwenden wir die taktile Auflösungsfähigkeit (»acuity«-Tastschärfe) als Parameter, um taktile Wahrnehmungsprozesse zu beschreiben (Godde et al., 2000; Pleger et al., 2001, 2003; Dinse et al., 2003; Ragert et al., 2004a; Dinse et al., 2005), nutzen aber parallel (vor allem bei Patientenstudien) den sogenannten Grating-Orientierungs-Test (GOT).

Für die Wahl der Zwei-Punkt-Diskrimination zur Charakterisierung der taktilen Wahrnehmung spricht, dass sie einfach zu implementieren und leicht zu verwenden ist. Darüber hinaus erlaubt der Test Aussagen hinsichtlich Eigenschaften und Besonderheiten neuronaler Informationsverarbeitung. Dies ist wichtig für das Verständnis der Reorganisation des somatosensorischen kortikalen Systems und somit eine Voraussetzung für eine computergestützte Modellierung (Wilimzig et al., submitted; Dinse et al., 2008). Ein weiteres wichtiges Argument war, dass eine Abschätzung taktiler Leistung und taktiler Verarbeitung möglichst ohne Mitwirkung kognitiver Prozesse, wie beispielsweise visueller Vorstellung oder crossmodaler Verarbeitung, gewährleistet wird (Lacey et al., 2009; Zangaladze et al., 1999).

Um weitere Informationen über mögliche Änderungen der taktilen Wahrnehmung unabhängig von Tastschärfe und räumlicher Diskriminierung zu erhalten, verwenden wir weitere Tests wie beispielsweise die Messung der absoluten Berührungsschwelle mittels Frey-Filamenten (Bell-Krotoski et al., 1993). Zur Erfassung der Lokalisationsfähigkeit nutzen wir sogenannte Mislokalisationstests nahe der Berührungsschwelle, wodurch Lokalisierungsfehler möglich werden: Statt des stimulierten Fingers werden fälschlicherweise die Nachbarfinger als stimuliert empfunden (Braun, 2005; Kalisch et al., 2008).

Eine kognitiv anspruchsvollere Aufgabe ist die Fähigkeit, Objekte anhand ihrer haptischen Eigenschaften und Formen zu erkennen (haptische Objekterkennung). Dafür verwenden wir ein Set unbekannter, kubischer Objekte, die aus LEGO™-Steinen zu unterschiedlichen Objekten geformt sind. Die Versuchspersonen sind aufgefordert, diese ohne Hinzusehen nur durch Anfassen und Befühlen zu erkennen und richtig zuzuordnen (Dinse et al., 2005; Kalisch et al., 2008, 2010). Zur Erfassung feinmotorischer Leistung der Finger und Hände benutzen wir den Pegboard-Test (Kalisch et al., 2008, 2010), und zur Bestimmung der taktilen Reaktionszeit verwendeten wir eine visuell-taktile Vielfach-Reaktionszeitaufgabe (Kattenstroth et al., 2010).

1.5 Evaluation kortikaler Reorganisation

Um die Auswirkungen passiver Stimulation auf kortikaler Ebene zu erfassen, nutzen wir unterschiedliche Ansätze. Für die Kartierungen somatisch evozierter Potentiale (SSEP) verwenden wir Vielkanal-EEG-Messungen mit anschließender Quellenlokalisation (Pleger et al., 2001; Dinse et al., 2003). Dazu wird die Quelle der kortikalen Aktivität, die durch sensorische Stimulation hervorgerufen wird, durch einen Dipol modelliert und lokalisiert. Als Basis für die elektrische Quellenrekonstruktion nach elektrischer Stimulation des Zeigefingers nutzen wir die N20-Komponente (Negativität bei 20 ms) der evozierten Potentiale.

Als einen zweiten, komplementären methodischen Ansatz verwenden wir die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), bei der das sogenannte BOLD-Signal (blood oxygen level dependent) gemessen wird, das die enge Kopplung zwischen Metabolismus und neuronaler Aktivität nutzt. In beiden Fällen sind wir daran interessiert, die Position und Dimension der Fingerrepräsentation vor und nach passiver Stimulation zu bestimmen.

Seit einiger Zeit steht die Untersuchung exzitatorischer und inhibitorischer Effekte auf kortikale Erregbarkeit mittels Doppelpuls-Stimulationstechniken im Mittelpunkt vieler Studien (Allison, 1962; Höffken et al., 2007; Kujirai et al., 1993; Ragert et al., 2004b). Das Doppelpuls-Verhalten (paired pulse behavior) ist dadurch gekennzeichnet, dass bei kurzen Interstimulusintervallen (ISIs) bei gleicher Reizstärke die zweite Reizantwort signifikant kleiner ist als die erste. Um die Auswirkungen der passiven Stimulation auf die Erregbarkeit des primären somatosensorischen Kortex messen zu können, leiten wir somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) nach elektrischer Doppelpuls-Stimulation des Medianusnerven (ISI = 30 ms) ab. Zur Quantifizierung der kortikalen Erregbarkeit werden die Amplituden der N20-/P25-Komponenten der ersten und zweiten Reizantwort vor und nach repetitiver Stimulation analysiert. Als Maß für die Erregbarkeit dient der Quotient (A2/A1) aus der zweiten (A2) und der ersten (A1) Antwort.

Experimentelles Design

Ein typisches Experiment besteht aus mehreren Komponenten (Abb. 1.3): Als Erstes werden die Ausgangsleistung der perzeptuellen und/oder sensomotorischen Fähigkeiten sowie kortikale Parameter gemessen (Prä-Bedingung). Danach erfolgt die passive Stimulation, gefolgt von einer zweiten Untersuchung (Wiederholung der ersten Messungen), die der Quantifizierung der Effizienz der stimulationsinduzierten Veränderungen dient (Post-Bedingung). Zusätzliche Folgetests liefern Informationen über Stabilität und Dauer der induzierten Änderungen (Recovery-Bedingung, Follow-up).

1.6 Auswirkungen taktiler und elektrischer Koaktivierung auf gesunde junge Versuchspersonen

Verbesserung der taktilen Wahrnehmung und Reorganisation im somatosensorischen Kortex

Die typischen Auswirkungen der Koaktivierung auf die taktile Diskriminationsfähigkeit sind in Abbildung 1.3 dargestellt. Alle Versuchspersonen (VP) zeigen über mehrere Messzeitpunkte

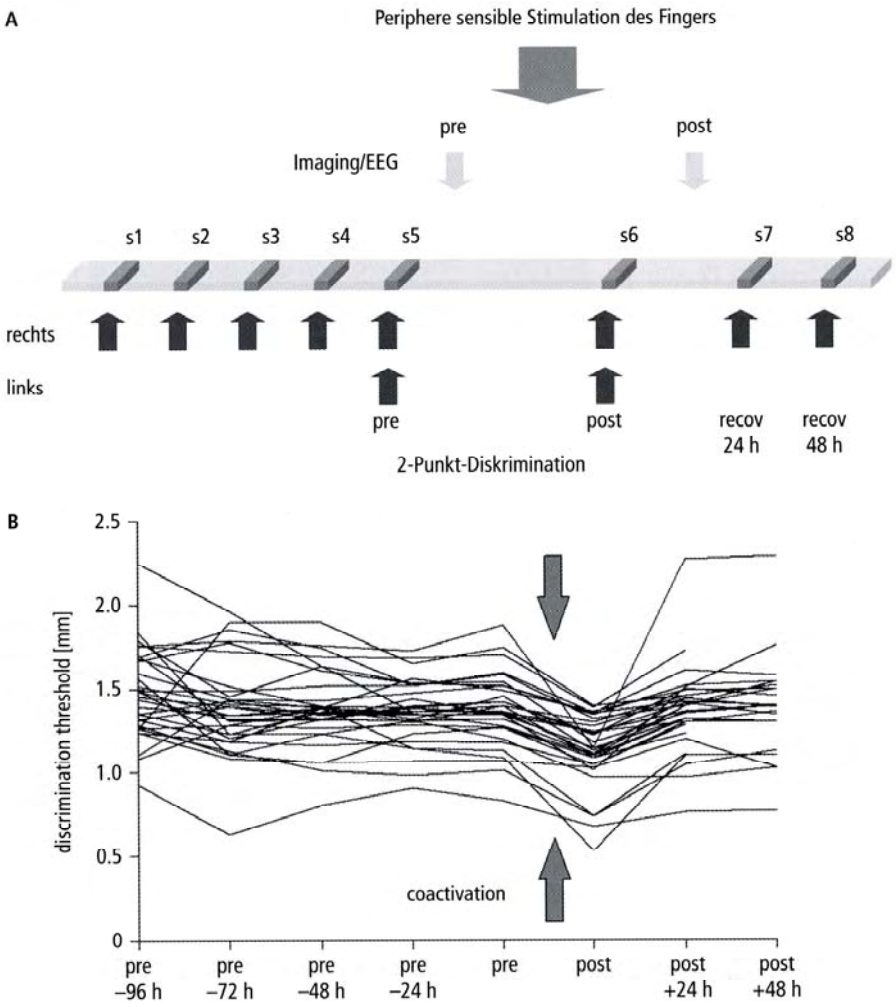


Abb. 1.3: A) Experimentelles Design. Ein typisches Experiment besteht aus mehreren Komponenten: Zunächst werden die Ausgangsleistung der perzeptuellen und/oder sensomotorischen Fähigkeiten sowie kortikale Parameter gemessen (Prä-Bedingung). Danach erfolgt die passive Stimulation, gefolgt von einer zweiten Untersuchung (Wiederholung der ersten Messungen), die der Quantifizierung der Effizienz der stimulationsinduzierten Veränderungen dient (Post-Bedingung). Zusätzliche Folgetests liefern Informationen über Stabilität und Dauer der induzierten Änderungen (Recovery-Bedingung, Follow-up). B) Auswirkungen der Koaktivierung auf die taktile Diskriminationsfähigkeit. Jede Linie zeigt die Diskriminationsschwellen einer VP über die Messzeitpunkte. Nach der Koaktivierung sind die Diskriminationsschwellen um etwa 15 % niedriger. Weitere Messungen nach 24 Stunden zeigen eine Erholung auf die initiale Diskriminationsfähigkeit (Godde et al., 1996).

eine stabile Performanz. Nach der Koaktivierung sind die Diskriminationsschwellen um etwa 15 % niedriger. Eine weitere Messung nach 24 Stunden zeigt eine Wiederherstellung der initialen Diskriminationsfähigkeit (Godde et al., 1996). Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass es möglich ist,

eine Verbesserung des menschlichen Tastsinnes allein durch einige Stunden passiver, aber zeitlich strukturierter Stimulation auszulösen.

Um die Zusammenhänge zwischen lerninduzierten Veränderungen der Wahrnehmung und individuellen Veränderungen der Kortexorganisation zu untersuchen, haben wir bei ein und derselben Person sowohl perzeptuelle Leistung als auch kortikale Reorganisation durch die Kombination psychophysischer Tests und bildgebender Verfahren gemessen. Mit Hilfe von funktioneller Magnetresonanztomographie und elektrischer Quellenlokalisation konnten wir zeigen, dass die Koaktivierung zu einer spezifischen Vergrößerung der Repräsentation des koaktivierten Fingers im somatosensorischen Kortex führt (Abb. 1.4). Die beobachtete Vergrößerung der kortikalen Karten kann als Rekrutierung von Verarbeitungsressourcen betrachtet werden. Des Weiteren sind wir von der Annahme ausgegangen, dass die Veränderungen kortikaler Karten im kausalen Zusammenhang mit der veränderten Diskriminationsfähigkeit stehen. Wir haben daher die Hypothese aufgestellt, dass das Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der Veränderung der individuellen perzeptuellen Leistung korrelieren sollte. Lineare Korrelationsanalysen zeigen in der Tat einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vergrößerung kortikaler Fingerrepräsentationen und der parallelen Verbesserung in der Zwei-Punkt-Diskriminationsfähigkeit (Abb. 1.4). So zeigen Probanden mit nur geringer Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit auch nur geringe kortikale Reorganisation, umgekehrt VP mit der größten kortikalen Reorganisation auch die größte Verbesserung (Pleger et al., 2001, 2003; Dinse et al., 2003). Vergleichbare Ergebnisse zeigen Analysen der kortikalen Erregbarkeit: Nach Koaktivierung war die Doppelpuls-Suppression abgeschwächt, wobei der Grad der Suppression positiv mit dem individuellen Zuwachs der Wahrnehmungsleistung korreliert (Höffken et al., 2007).

Diese Arbeiten machen deutlich, dass Koaktivierung zu selektiver Reorganisation in somatosensorischen kortikalen Arealen führt. Darüber hinaus zeigen sie, dass Individuen, die nur wenig durch die passive Stimulation profitierten, auch durch nur geringe kortikale Reorganisation charakterisiert waren. Diese Beobachtungen sind ein starkes Argument dafür, dass interindividuelle Unterschiede im Lernerfolg, die typischerweise beobachtet werden, auf tatsächlichen Unterschieden in der individuellen Hirn-Reorganisation beruhen.

Pharmakologische Grundlagen und Mechanismen der Koaktivierung

Aufgrund zellulärer Plastizitätsstudien geht man heute davon aus, dass nur einige wenige grundlegende Mechanismen die synaptische Übertragung kontrollieren. So wird allgemein angenommen, dass der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor eine zentrale Rolle bei der Regulation synaptischer Plastizität spielt (Cotman et al., 1988; Lynch, 2004). Um zu zeigen, dass auch die Koaktivierung solchen plastizitätsvermittelnden Mechanismen unterliegt, haben wir die Abhängigkeit der Wirksamkeit der Koaktivierung von NMDA-Rezeptoren untersucht. Dazu wurde den VP eine einmalige Gabe von Memantin appliziert, einer Substanz, die selektiv NMDA-Rezeptoren blockiert (Parsons et al., 1999). In dieser placebokontrollierten Studie zeigte sich, dass Memantin das koaktiviert-induzierte Lernen vollständig blockiert, sowohl auf perzeptueller als

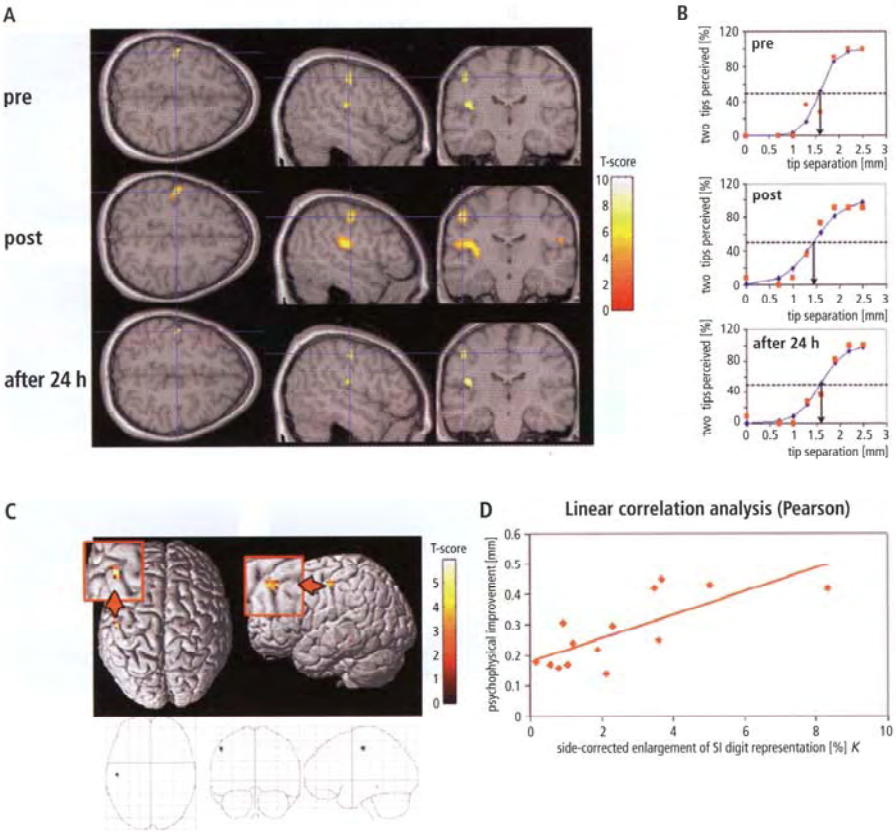


Abb. 1.4: Auswirkung der Koaktivierung auf Diskriminationsfähigkeit und kortikale Reorganisation. A) BOLD-Signale einer VP, gemessen prä, post und 24 h nach Koaktivierung im kontralateralen postzentralen Gyrus (SI) und im kontralateralen parietalen Operculum (SII), projiziert auf axiale (links), saggitale (Mitte) und koronare (rechts) T1-gewichtete und normalisierte MR-Schnitte nach elektrischer Stimulation des rechten, koaktivierten Zeigefingers. Der Vergleich der Prä- und Post-Aktivierungen zeigt erhöhte BOLD-Signale in SI und SII kontralateral zur koaktivierten Hand, die nach 24 h auf den Ausgangswert zurückgehen. B) Psychometrische Kurven, die die veränderte Diskriminationsfähigkeit nach Koaktivierung für die in A) gezeigte VP illustrieren (prä – oben, post – Mitte, nach 24 h – unten). Dargestellt sind richtige Antworten in Prozent (orange Quadrate) als Funktion der räumlichen Abstände sowie logistische Anpassungskurven (blaue Rauten). Eingezeichnet ist das Niveau für 50 % korrekte Antworten sowie die individuell resultierenden Schwellenwerte. C) Zusammenhang zwischen Veränderungen des BOLD-Signals und stimulationsinduzierter Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit. SPM-Korrelationsanalysen zeigen signifikante Korrelationen für SI im postzentralen Gyrus (siehe auch Ausschnittsvergrößerung), aber nicht für SII. D) Lineare (Pearson) Korrelationsanalyse zwischen individuellen perzeptuellen und kortikalen Änderungen in SI. Die Anzahl aktivierter Voxel (K = [rightpost - rightpre] – [leftpost – leftpre]) zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit den Änderungen der Prä-Post-Änderungen der Diskriminierungsschwellen ($r = 0{,}744$; $p = 0{,}002$) (Pleger et al., 2003).

auch auf kortikaler Ebene (Abb. 1.5, Dinse et al., 2003), was die anfängliche Hypothese bezüglich einer NMDA-Rezeptor-Abhängigkeit des koaktiviert-induzierten Lernens bestätigt.

Im Gegensatz zu Ansätzen, plastische Prozesse pharmakologisch zu blockieren, gibt es vergleichsweise wenige Möglichkeiten, kortikale Plastizität pharmakologisch zu verstärken. So

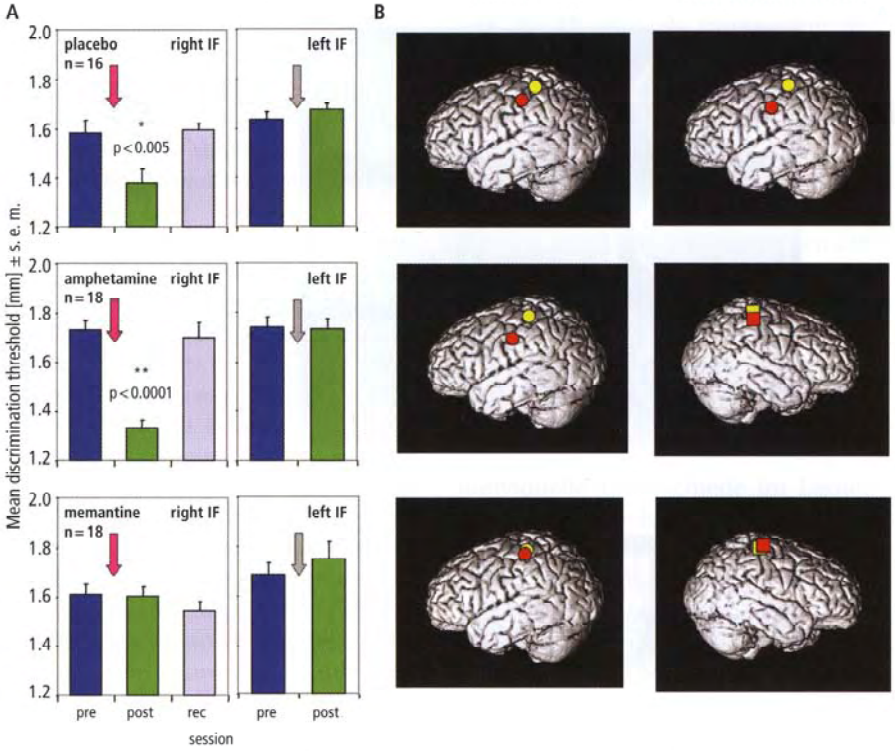


Abb. 1.5: Pharmakologische Beeinflussung von koaktivierungsinduzierten Veränderungen durch Memantin und Amphetamin. (A) Pharmakologische Modulationen der Veränderungen der Diskriminierungsleistung nach Koaktivierung des rechten Zeigefingers (Mittelwerte und mittlerer Fehler). Pfeile zeigen Zeitpunkt der dreistündigen Koaktivierung. Während Memantin-Gabe die lernbedingten Verbesserung blockiert, verdoppelt Amphetamin-Gabe die unter Placebo beobachteten Verbesserungen. Die unveränderten Schwellen der nicht stimulierten linken Hand deuten darauf hin, dass die applizierten Substanzen für sich keine Auswirkungen auf die Diskriminierungsleistungen hatten und keine unspezifischen Nebeneffekte bewirkten. B) Ergebnisse der elektrischen Quellenlokalisation nach elektrischer Stimulation des koaktivierten rechten (linke Spalte) und nicht stimulierten linken (rechte Spalte) Zeigefingers. Projektionen von »single equivalent N20-dipoles« auf individuell rekonstruierte 3-d-MR-Datensätze. Unter Placebobedingungen zeigt sich eine Verschiebung der Quelle in inferior-lateraler Richtung des postzentralen Gyrus, was zusammen mit der Erhöhung der Dipolstärke als Vergrößerung der Fingerrepräsentation interpretiert werden kann. Nach Memantin-Gabe ist die Dipolposition unverändert, während sie nach Amphetamin-Gabe im Vergleich zur Placebogruppe nahezu verdoppelt ist. Auf der nicht stimulierten Hemisphäre sind keine vergleichbaren Effekte zu beobachten (Dinse et al., 2003).

haben beispielsweise in-vitro-Experimente gezeigt, dass die Auslösung von Langzeitpotenzierung (LTP) durch adrenerge Substanzen moduliert wird. Für Amphetamin wurde gezeigt, dass regelmäßige Gaben die Funktionsrestoration nach Schlaganfällen und Aphasien unterstützen (Scheidtmann et al., 2001; Walker-Batson et al., 2001). Aus diesem Grund haben wir einmalige Gaben von Amphetamin (Angrist et al., 1987) genutzt, um Lernprozesse, die durch das Koaktivierungsprotokoll hervorgerufen wurden, zu verstärken. Unsere Daten zeigen, dass nach Amphetamin-Gabe die typischen Verän-

derungen nach Koaktivierung nahezu verdoppelt waren: sowohl die taktile Wahrnehmung als auch die kortikale Reorganisation betreffend (Dinse et al., 2003). Offensichtlich können die Prozesse, die der Koaktivierung zugrundeliegen, durch neuromodulatorische Systeme weiter verstärkt werden (Abb. 1.5).

Die bisherige Zusammenfassung unserer Studien belegt, dass koaktiviert-induziertes Lernen und die damit verbundenen kortikalen Veränderungen durch grundlegende synaptische Plastizitäts-Mechanismen kontrolliert werden und durch Applikation spezifischer Pharmaka weiter verstärkt werden können. Insbesondere letzteres eröffnet die Möglichkeit einer systematischen Untersuchung von »cognitive neuroenhancement«, was in letzter Zeit auch ausführlich in den Medien diskutiert wird (Franke & Lieb, 2010; Maher, 2008).

1.7 Verwendung zeitlicher Muster für Stimulationsprotokolle

Basierend auf zellulären Plastizitätsstudien sind auch Phänomene wie Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) der synaptischen Übertragung beschrieben worden, die heute als grundlegende Mechanismen aktivitätsabhängiger Änderungen synaptischer Verbindungen angesehen werden (Malenka & Bear, 2004; Bliss & Collingridge, 1993; Nicoll & Malenka, 1995). Um beispielsweise LTP in Gehirnschnitten auszulösen, wird typischerweise eine intermittierende, hochfrequente Stimulation (HFS, 10 Hz oder höher) verwendet, während LTD zuverlässig durch niedrigfrequente Reizung (LFS) in einem Bereich um 1 Hz ausgelöst werden kann.

Der Ansatz der passiven Stimulation bietet den Vorteil, dass die zeitliche Abfolge der Stimulation vollständig kontrolliert werden kann – etwa im Gegensatz zu trainingsbasiertem Lernen, wo insbesondere im Bereich der Sensomotorik die Art und Zahl kutaner Reize nur schwer abschätzbar ist. Aus diesem Grund ist passive Stimulation ideal geeignet, um systematisch die Voraussetzungen zu untersuchen, die der Auslösung perzeptueller und kortikaler Veränderungen durch synaptische Stimulationsprotokolle zugrundeliegen.

Zunächst haben wir typische Stimulationsprotokolle, die für Studien an Gehirnschnitten verwendet werden, in taktile hoch- oder niedrigfrequente Reizfolgen (tHFS und tLFS) übersetzt, um auf diese Weise Veränderungen der taktilen Wahrnehmung auszulösen. tHFS bestand aus kurzen Pulsfolgen von jeweils 1 s Dauer, in denen die Einzelpulse mit 20 Hz appliziert wurden, das Intervall zwischen den Pulsfolgen betrug jeweils 5 s. tLFS bestand aus einer Serie von Einzelpulsen, die mit 1 Hz appliziert wurden (Abb. 1.6). tHFS und tLFS wurden jeweils für 20 Minuten auf die Spitze des rechten Zeigefingers mit Hilfe eines kleinen Aktuators (Durchmesser 8 mm) übertragen (Ragert et al., 2008).

Der Vergleich der taktilen Diskriminationsfähigkeit vor und nach tHFS zeigte, dass bereits 20 Minuten einer hochfrequenten Stimulation ausreichen, um die Diskriminationsschwelle signifikant zu erniedrigen. Umgekehrt führte tLFS im gleichen Zeitraum zu einer Beeinträchtigung der Diskriminationsfähigkeit des stimulierten Fingers. Während sich die Erhöhung der Diskriminationsschwelle 24 Stunden nach tLFS auf die Ausgangswerte erholte, war die Diskriminationsfähigkeit 24 h nach tHFS noch signifikant verändert und kehrte erst im Verlauf von Tagen

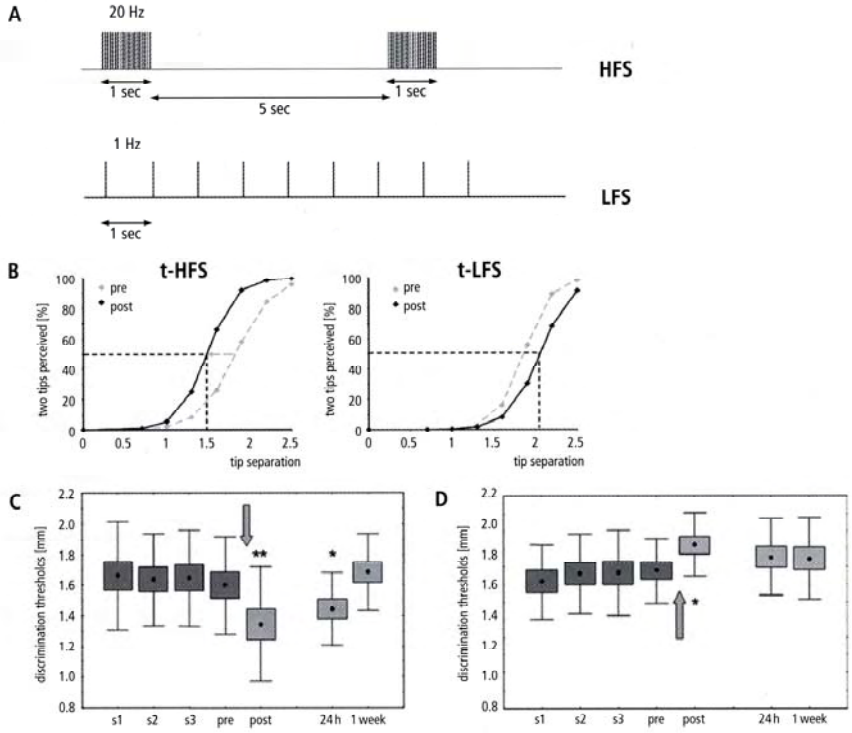


Abb. 1.6: Effekte von LTP- und LTD-artigen Stimulationsprotokollen. A) Darstellung der zeitlichen Muster für intermittierende hochfrequente (HFS) und niederfrequente (LFS) Stimulation. B) Psychometrische Kurven repräsentativer VP, die die Veränderungen (prä = grau, post = schwarz) nach 20-minütiger Applikation von HFS und LFS auf die räumliche Diskriminationsschwelle zeigen. Dargestellt sind richtige Antworten in Prozent als Funktion der räumlichen Abstände mit logistischen Anpassungskurven sowie das Niveau für 50 % korrekte Antworten und die individuell resultierenden Schwellenwerte. Während nach HFS niedrigere Schwellen zu beobachten waren, sind diese nach LFS erhöht. (C) Diskriminationsschwellen für zwei Gruppen von VP, deren rechter Zeigefinger mit HFS (n = 14, links) bzw. mit LFS (n = 13, rechts) stimuliert wurden. Punkte geben die Mittelwerte an, Kästen zeigen die mittleren Fehler und die Balken Standardabweichungen. Der Zeitpunkt der 20-minütigen Stimulation ist durch Pfeile markiert. Nach HFS sind die Schwellen signifikant erniedrigt. Diese Verbesserung war auch noch 24 h nach der Stimulation, wenn auch abgeschwächt, nachweisbar. Zum nächsten Beobachtungszeitpunkt waren die Schwellen wieder auf den Ausgangswert vor der Stimulation zurückgegangen. Im Gegensatz dazu war die Diskriminationsfähigkeit nach LFS verschlechtert, sie ging aber nach 24 h auf den Ausgangswert zurück (Ragert et al., 2008).

auf die Ausgangswerte zurück (Abb. 1.6, Ragert et al., 2008).

Um zu zeigen, dass diese »LTP-« und »LTD-artigen« taktilen Stimulationsprotokolle auch die kortikale Verarbeitung systematisch verändern, haben wir die oben näher beschriebenen SEP-Ableitungen nach Doppelpuls-Stimulation des N. medianus vor und nach tHFS und tLFS kombiniert. Dabei zeigten sich ebenfalls bidirektionale Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit. So führte tHFS zu verringerter und tLFS zu verstärkter Doppelpuls-Suppression (Gatica Tossi & Dinse, 2008). Diese Ergebnisse zeigen, dass die

kurze Applikation (< 30 min) von Stimulationsprotokollen, die denen der zellulär verwendeten LTP- und LTD-Studien analog sind, verhaltensrelevante und dauerhafte, frequenzabhängige und bidirektionale Veränderungen der menschlichen Wahrnehmung und kortikalen Erregbarkeit hervorruft.

1.8 Einfluss passiver Stimulation auf das gesamte Spektrum taktiler Wahrnehmung und sensomotorischen Verhaltens

Ein zentraler Aspekt passiver Stimulation besteht darin, dass Verbesserungen des Verhaltens und der Wahrnehmung nicht durch Training einer bestimmten Aufgabe erzeugt werden, sondern durch die gezielte Modifikation synaptischer Übertragung in neuronalen Netzwerken. Vor diesem Hintergrund haben wir die Hypothese aufgestellt, dass passive Stimulation alle neuronalen Prozesse umgestaltet, die mit taktiler, haptischer und sensomotorischer Informationsverarbeitung zu tun haben. Eine sich direkt daraus ergebende Vorhersage ist die, dass passive Stimulation nicht nur die taktile Diskriminationsfähigkeit verändert, die in den bisherigen Studien im Mittelpunkt der Untersuchungen stand. Um die Hypothese weiter zu überprüfen, haben wir in umfangreichen Studien weitere taktile, haptische und sensomotorische Fähigkeiten auf ihre Veränderbarkeit durch passive Stimulation getestet. Diese Studien bestätigten, dass passive Stimulation in der Lage ist, taktile, haptische und sensomotorische Fähigkeiten grundsätzlich zu verändern. So fanden wir verbesserte Leistungen für die taktile Diskriminationsfähigkeit, entweder basierend auf 2-Punkt- oder Grating-Diskrimination, Frequenz-Diskrimination (Dash & Dinse, 2006), Punkt-Muster-Diskrimination (nicht publizierte Daten), haptischer Objektwahrnehmung (Dinse et al., 2005, Kalisch et al., 2008), Reaktionszeiten und Geschwindigkeit von Entscheidungsprozessen (Wilimzig et al., submitted) bis hin zu sensomotorischem Verhalten wie beispielsweise dem »Pegboard« (Kalisch et al., 2008, 2010).

Dieses breite Spektrum positiver Effekte auf den gesamten Bereich des Tastsinns und der Sensomotorik macht den Einsatz passiver Stimulationsprotokolle naturgemäß besonders geeignet für Therapie und Intervention nach Hirnschädigungen.

1.9 Passive Stimulation als Intervention zur Verbesserung von Wahrnehmung und Sensomotorik

Gesunde alte Menschen

Alterungsprozesse bewirken nachhaltige Umformungen auf allen Ebenen von Gehirnstrukturen und -funktionen, die mit einer Abnahme mentaler und körperlicher Fähigkeiten verbunden sind (Hof & Mobbs, 2001). Allerdings haben Untersuchungen der letzten Jahre deutlich gemacht, dass altersbedingte Veränderungen nicht nur Konsequenzen degenerativer Prozesse, sondern eine komplexe Mischung aus plastischen, adaptiven und kompensatorischen Mechanismen darstellen. Damit ist auch deutlich geworden, dass Neuroplastizität bis ins hohe Alter hinein wirksam ist (Godde et al., 2002; Dinse, 2006; Mahncke et al., 2006). Berücksichtigt man die derzeitigen demographischen Veränderungen in den Industrienationen, dann wird die Not-

wendigkeit deutlich, Alterungsprozesse noch besser zu verstehen, um die Aufrechterhaltung eines unabhängigen Lebensstils bis ins hohe Alter zu gewährleisten. So sind beispielsweise Maßnahmen wie Training, Sport und sensorische Anreize, die neuroplastische Prozesse stimulieren, eine Grundvoraussetzung, um Gesundheit und Unabhängigkeit über die ganze Lebensspanne hinweg zu erhalten.

Grundsätzlich verschlechtern sich im Alter alle an der Wahrnehmung beteiligten Prozesse. Brillen und Hörgeräte sind heutzutage die üblichen Hilfsmittel für ältere Leute. Interessanterweise gibt es für das Tasten und Fühlen im Gegensatz zum Sehen und Hören keine Hilfsmittel, stattdessen finden dramatische altersbedingte Verschlechterungen des Tastsinnes unbemerkt statt. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass es in diesem Bereich keine Situationen wie Zeitunglesen oder den Erwerb eines Führerscheins gibt, die solche Verschlechterungen sofort aufzeigen würden. Die Folge ist, dass der Tastsinn und seine zentrale Rolle für das Bewältigen des Alltagslebens massiv unterschätzt wird. Üblicherweise erfolgen altersbedingte Veränderungen der Wahrnehmung sehr langsam über viele Jahre. Dadurch haben ältere Menschen die Gelegenheit, sich schrittweise an den Verlust der enormen Leistungsfähigkeit des Tastsinns zu gewöhnen und zu versuchen, beispielsweise durch die Ausbildung von Verhaltensstrategien, die stärker auf visuelle Kontrolle und Inspektion setzen, zu kompensieren.

Bezüglich der taktilen Wahrnehmung herrscht Übereinstimmung darüber, dass der Tastsinn während des Alterns schlechter wird, unabhängig davon, welche Technik zur Messung der Güte des Tastsinns verwendet wird (Dinse et al., 2006; Stevens & Choo, 1996; Woodward, 1993). Auch nimmt die Tastqualität für manche Bereiche des Körpers stärker ab als für andere. So liegt die altersbedingte Verschlechterung der Diskriminationsfähigkeit des großen Zehs bei etwa 400 % verglichen mit der mittleren Abnahme von etwa 130 % der Fingerspitze (Stevens & Choo, 1996).

Nachdem wir in vielen Studien zeigen konnten, dass bei jungen Probanden die taktile Diskriminationsfähigkeit durch passive Stimulation verbessert werden kann, haben wir diesen Ansatz bei gesunden älteren Menschen (65 bis 89 Jahre) als alternative Intervention eingesetzt, um altersbedingte Verschlechterungen des Tastsinns aufzuhalten bzw. abzumildern. Dabei stand die Frage im Mittelpunkt, ob passive Stimulation auch bei älteren Individuen wirksam ist (Dinse et al., 2006). Dazu nutzten wir das gleiche Koaktivierungsprotokoll, das in vorherigen Studien bei jungen VP verwendet wurde. Vor der Koaktivierung war die Diskriminationsleistung der Versuchsteilnehmer über 60 Jahre deutlich schlechter als die der Teilnehmer, die jünger als 60 Jahre waren. Nach der Koaktivierung verschwand dieser Unterschied: Die Diskriminationsleistung der älteren Versuchsteilnehmer erreichte die durchschnittliche Leistung der Teilnehmer im Alter von 47 bis 59 Jahren (Abb. 1.7). Diese Befunde zeigen, dass die altersbedingte Abnahme einer taktilen Wahrnehmungsleistung nicht irreversibel ist, sondern durch spezifische Stimulationsprotokolle verbessert werden kann (Dinse et al., 2006). Interessanterweise zeigten sich bei den Teilnehmern mit besonders schlechten Diskriminationsleistungen die stärksten Verbesserungen nach der Koaktivierung, während Teilnehmer mit vergleichsweise geringen altersbedingten Verschlechterungen auch

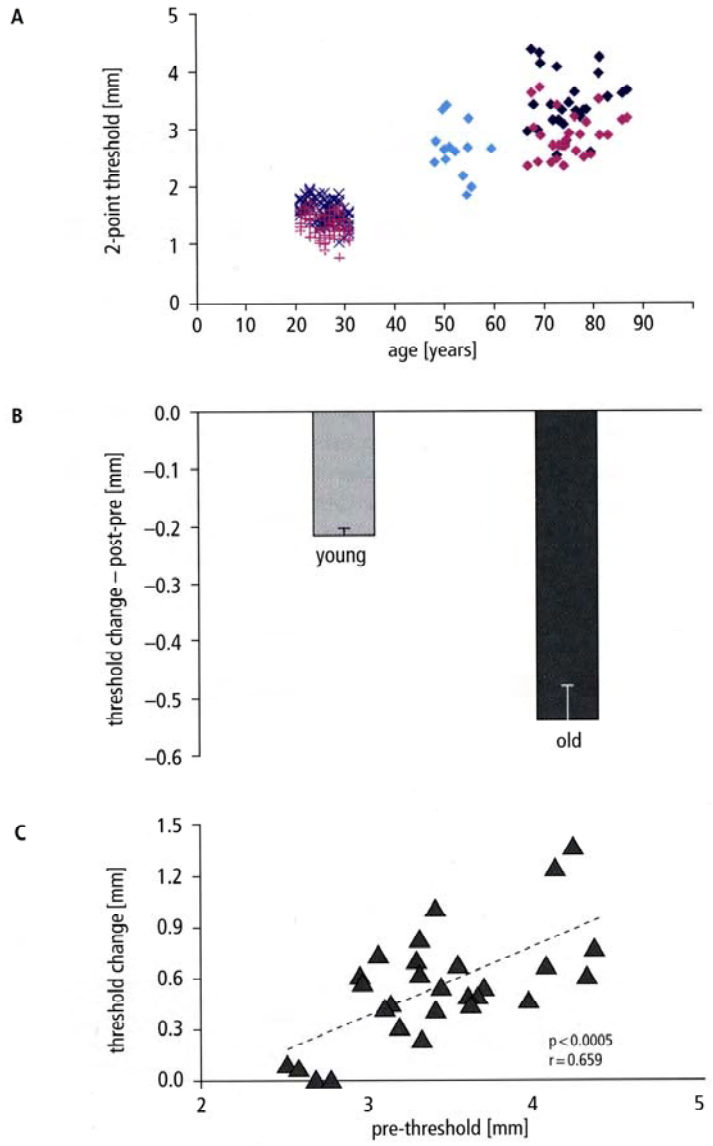


Abb. 1.7: Auswirkungen der taktilen Koaktivierung auf altersbedingte Verschlechterungen der Diskriminationsfähigkeit älterer Menschen. A) Taktile räumliche Diskriminationsschwellen als Funktion des Alters (n = 120). Nach Koaktivierung (hellgraue Symbole) waren die Schwellen sowohl in jungen als auch in älteren VP erniedrigt. Dadurch erreichen die Diskriminationsschwellen in der Gruppe der 65- bis 90-Jährigen die Werte, die typischerweise in der Gruppe der 50-Jährigen zu finden sind. B) Vergleich der koaktivierungsinduzierten Verbesserung in der Gruppe der jungen und der älteren VP (mittlere Differenzen post-prä ± mittlerer Fehler). Die Verbesserungen sind in der Gruppe der älteren Teilnehmer deutlich größer. C) Zusammenhang zwischen den Schwellenwerten unter Prä-Bedingungen und der koaktivierungsbedingten Verbesserung (post-prä). Die lineare Korrelationsanalyse (Pearson) zeigt, dass die Teilnehmer mit der schlechtesten Ausgangslage am meisten von der Stimulation profitierten (Dinse et al., 2006).

nur mäßige Veränderungen aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass ältere Individuen mit starken Störungen der taktilen Wahrnehmung am meisten von der Stimulationsbehandlung profitieren (Abb. 1.7).

Der Einsatz von repetitiver Stimulation (LTP-artige Protokolle, HFS) bei älteren Teilnehmern bestätigte die Befunde bezüglich einer sehr breiten Palette positiver Effekte, die an jungen VP beobachtet worden war. So verbesserte sich neben taktiler Diskriminationsfähigkeit auch die Fähigkeit zur haptischen Objekterkennung sowie die Geschicklichkeit von Fingern und Händen, letzteres gemessen mit Hilfe des »Pegboard« (Kalisch et al., 2008). Kürzlich konnten wir zeigen, dass die wiederholte Applikation repetitiver Stimulation über mehrere Wochen zu einer Stabilisierung der oben genannten taktilen und sensomotorischen Verbesserung für eine Dauer von zwei Wochen oder mehr führt. Dies eröffnet eine wichtige Möglichkeit, die positiven Effekte der passiven Stimulation zu stabilisieren und zu erhalten (Kalisch et al., 2010).

Unsere Arbeiten mit älteren Menschen zeigen sehr deutlich, dass trotz der Akkumulation degenerativer Prozesse die typische Abnahme der taktilen und sensomotorischen Leistung nicht unvermeidlich ist, sondern durch adäquate Stimulationsprotokolle behandelbar ist.

Schlaganfallpatienten

Nach einem Schlaganfall können massive sensomotorische Beeinträchtigungen auftreten, die trotz vorhandener rehabilitativer Behandlungen weitreichende physische, psychologische, finanzielle und soziale Auswirkungen haben. Beeinträchtigungen der Willkürmotorik und der Somatosensorik gehören zu den häufigsten Folgen des Schlaganfalls, wobei die Auswirkungen auf obere und untere Extremitäten vergleichbar sind. Es herrscht heute Einigkeit darüber, dass die Unversehrtheit des somatosensorischen Inputs nicht nur für die taktile Wahrnehmung, sondern auch für die sensomotorische Leistung von entscheidender Bedeutung ist. Der Verlust sensorischer Fähigkeiten der oberen Extremitäten, insbesondere der Hand, verstärkt die Komplikationen, die Hand trotz möglicher Erholung motorischer Funktionen für allgemeine Alltagstätigkeiten zu nutzen. Demzufolge werden die bisherigen Erkenntnisse zur Effektivität von Standardtherapieverfahren im Rahmen der Leistungswiederherstellung von Patienten kontrovers diskutiert. Insbesondere für die oberen Extremitäten konnte bislang nur ein bedingter Zusammenhang zwischen dem Umfang therapeutischer Intervention und der daraus resultierenden Leistungssteigerung festgestellt werden (Kwakkel et al., 2004). Betroffene Patienten gaben jedoch in Befragungen an, dass gerade die eingeschränkte Arm-/Handfunktion maßgeblich zu Beeinträchtigungen im Alltag beiträgt (Broeks et al., 1999). Dies stimmt mit Einschätzungen älterer Studien überein, wonach sich das Ausmaß eines schlaganfallbedingten sensorischen Defizits umgekehrt proportional zum Erfolg der Therapiemaßnahme verhält und diese verlängert (Kusoffsky et al., 1982).

Grundsätzlich nutzen alle auf neuroplastischen Prinzipien basierende Rehabilitationsmaßnahmen nach Schlaganfällen aufgabenspezifisches Training in Verbindung mit erheblichem Übungsaufwand, um Plastizitätsprozesse auszulösen und damit sensomotorische Funktionen zu verbessern (Taub et al., 2002). Da viele Patienten an eingeschränkter Mobilität leiden, sind diese Therapieansätze oft

nur bedingt zu realisieren. Aus diesem Grund ist die Entwicklung zusätzlicher beziehungsweise alternativer Ansätze notwendig, die konventionelle Trainingsprozeduren ergänzen, verstärken oder sogar ersetzen können. Daher wurden in den letzten Jahren viele Anstrengungen unternommen, die Wirksamkeit und Realisierbarkeit zusätzlicher Rehabilitationsmaßnahmen zu untersuchen und zu erproben (Sawaki et al.; 2006; Wu et al., 2006; Hummel & Cohen, 2006).

Im Kontext dieses Kapitels sind insbesondere solche Maßnahmen interessant, die zur Wiederherstellung von Arm- und Handfunktionen elektrische Stimulationsverfahren nutzen – sei es zusätzlich oder an Stelle aktiver Trainingseinheiten. Dabei unterscheidet man die funktionelle (FES) und die therapeutische Elektrostimulation (TES). Letztere wird wiederum nach ihren technischen und konzeptionellen Charakteristika in neuromuskuläre Elektrostimulation, EMG-getriggerte Elektrostimulation, Positions-Feedback-Stimulationstraining oder transkutane elektrische Nervenstimulation unterteilt. Positive Effekte nach therapeutischer Elektrostimulation zeigten sich beispielsweise in der Reduktion von Spasmen (Alfieri, 1982), in der Steigerung der Muskelkraft (Conforto et al., 2002), in der Leistungssteigerung für den Jebsen-Taylor-Handfunktiontest (Wu et al., 2006), in der Erhöhung der Bewegungsgeschwindigkeit (Koesler et al., 2009) und in der Erweiterung des Bewegungsradius (Pandyan et al., 1997). Dabei wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass direkte Projektionen zwischen SI und MI die anatomische Grundlage für den Einfluss der sensorischen Elektrostimulation auf Reorganisationsprozesse im Motorkortex darstellen (Wu et al., 2005; Aasanuma, 1981).

Da bislang keine verbindlichen Festlegungen für die Applikation und die Stimulationsparameter existieren (de Kroon et al., 2002), ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit dieser Ansätze nur bedingt möglich. So zeigt eine Durchsicht der relevanten Literatur, dass die Dauer einer Stimulationssitzung zwischen 20 Minuten und zwei Stunden pro Tag variieren kann, während die Gesamtdauer der Intervention von einer einmaligen Stimulationssitzung bis zu über mehrmaligen Sitzungen innerhalb eines Zeitraums von mehreren Wochen wiederholter Applikationen reicht. In den meisten Fällen werden repetitive Pulsfolgen mit Frequenzen zwischen 1 Hz und 100 Hz verwendet, wobei höhere Frequenzen öfter Verwendung finden.

Vor dem Hintergrund unserer oben dargestellten Studien an gesunden jungen und älteren Versuchsteilnehmern, die substantielle Verbesserungen der taktilen, haptischen und sensomotorischen Leistungsfähigkeit zeigen, konnten wir davon ausgehen, dass passive Stimulationsprotokolle auch bei Schlaganfallpatienten positive Auswirkungen haben. Wir haben daher in Kooperation mit verschiedenen Rehabilitationskliniken mehrere Studien initiiert, die Machbarkeit und Effektivität passiver Stimulation als Intervention unter Langzeitbedingungen sowohl an subakuten als auch an chronischen Patienten untersuchen.

Zur Stimulation verwendeten wir intermittierende hochfrequente elektrische Pulsfolgen (Abb. 1.6), die auf alle Finger der betroffenen Hand appliziert werden. In allen Fällen erfolgte eine tägliche Stimulation über einen Zeitraum von mehreren Wochen, da dadurch sowohl Stärke als auch Persistenz der Effekte erhöht werden (Kalisch et al., 2010). In einigen Studien erfolgte die Stimulation mit Hilfe von Klebe-

elektroden, die an den Fingern der betroffenen Hand befestigt wurden. In neueren Studien verwenden wir einen speziellen Stimulationshandschuh mit eingearbeiteten Elektroden, was das Anlegen der Elektroden vereinfacht und die damit verbundenen Vorbereitungen erheblich verkürzt. In allen Fällen besteht die zentrale Idee darin, durch die Stimulation plastische Prozesse in der unmittelbaren und weiteren Umgebung der vom Schlaganfall betroffenen Hirnbereiche auszulösen, um dadurch die Funktionsrestauration in betroffenen Bereichen zu beschleunigen und in nicht direkt betroffenen Gebieten Kompensationsprozesse zu unterstützen und zu verstärken.

Eine noch nicht abgeschlossene Studie an einer Gruppe subakuter Schlaganfallpatienten hat das Ziel, die Effizienz dieses Verfahrens im Rahmen der klinischen Rehabilitation zu untersuchen (Alter 55 bis 76 Jahre). Die behandelten Patienten hatten entweder einen links- oder rechtsseitigen Medialnfarkt, der in der Regel zwischen zwei und sechs Wochen zurücklag. In allen Fällen lagen unterschiedlich starke sensomotorische Beeinträchtigungen der oberen Extremität vor. Die repetitive Stimulation erfolgte täglich (40 min/Tag, fünf Tage pro Woche) über einen Zeitraum von zwei Wochen. Zusätzlich zu der repetitiven Stimulation erfolgte eine normale Physiotherapie, aber kein spezielles ergotherapeutisches Armtraining. Im Vergleich zur Ausgangssituation waren nach der Stimulation basale taktile Fähigkeiten wie beispielweise Tastschwelle und Diskriminierungsfähigkeiten deutlich verbessert. Darüber hinaus waren sensomotorische Leistungen (ermittelt über Pegboard- und Moberg-Tests) signifikant verbessert. Follow-up-Messungen nach drei Monaten zeigten, dass die nach Beendigung der Stimulation gefundenen positiven Effekte entweder unverändert blieben oder sich sogar weiter verbesserten (Dinse et al., 2008b).

In einer weiteren Studie haben wir untersucht, inwieweit diese positiven Auswirkungen auch bei chronischen Schlaganfallpatienten eintreten (Alter 57 bis 67 Jahre). Die untersuchten Patienten hatten entweder einen links- oder rechtsseitigen Medialnfarkt, der zwischen sechs und 36 Monaten zurücklag. Die Patienten zeigten sensomotorische Beeinträchtigungen der oberen Extremität (Fugl-Meyer-Assessment zwischen 56 und 60 Punkte). Die repetitive Stimulation erfolgte ebenfalls täglich (90 min/Tag, vier Tage pro Woche) über einen Zeitraum von sechs Wochen. Nach Beendigung der Stimulationsphase waren Tastschwelle und Diskriminierungsfähigkeiten verbessert. In dieser Studie wurden neben der Pegboard-Performanz auch haptische Objekterkennung, Handtapping sowie ausgewählte Alltagsaufgaben (Wolf Motor Function Test) untersucht. In all diesen Bereichen fanden wir zum Teil sehr deutliche Verbesserungen, wobei in dieser Patientengruppe interindividuelle Unterschiede sehr stark waren (Abb. 1.8). Darüber hinaus beobachteten wir, dass manche Teilnehmer sehr spezifische Verbesserungen zeigten; so waren bei ihnen einzelne Aufgaben und Tests deutlich verbessert, während andere nur wenig Veränderungen zeigten. Vergleichbar zu den Ergebnissen der Gruppe der subakuten Patienten blieben auch im Follow-up nach vier Wochen die Verbesserungen bestehen oder waren sogar weiter erhöht (Smith et al., 2009).

Der besondere Vorteil der repetitiven Stimulation liegt in seiner passiven Natur: Sie erfordert keine aktive Teilnahme oder besondere Aufmerksamkeit der Teilnehmer. Es ist daher möglich, repetitive Stimulation wäh-

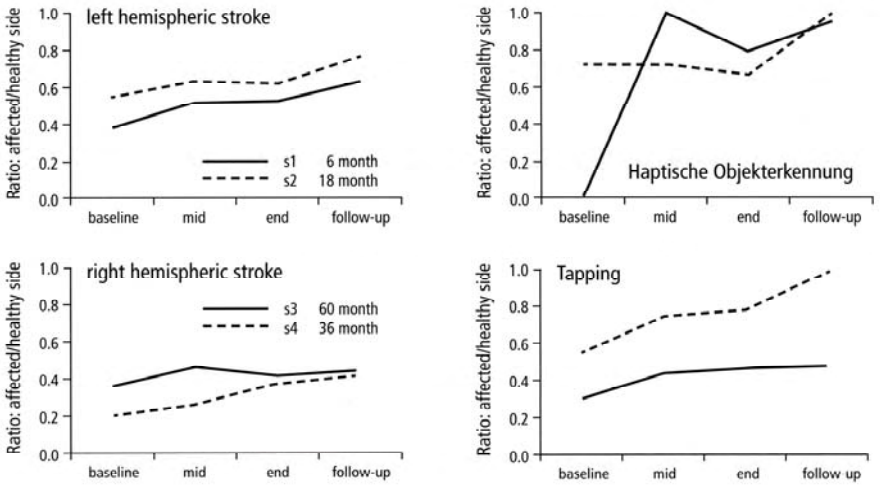


Abb. 1.8: Zeitgang der Leistungsfähigkeit der oberen Extremität (Hand/Arm) bei vier chronischen Schlaganfallpatienten mit links- bzw. rechtsseitigem Mediainfarkt. Die Zeiten nach Infarkt sind angegeben. Dargestellt ist das Verhältnis der Performanz der betroffenen zur gesunden Seite. Ein Verhältnis von 1 bedeutet identische Performanz beider Seiten. Getestet wurden Tastschwellen, räumliches Diskriminierungsschwellen, Tapping, haptische Objekterkennung, Pegboard sowie 4 Aufgaben aus dem »Wolf Motor Function Test« zu jeweils vier Zeitpunkten: vor der Behandlung (baseline), während der Behandlung (mid), nach der Behandlung (end) und 4 Wochen danach (follow-up). Linke Spalte: gemittelte Performanz aller Tests, rechte Spalte: Veränderungen der Leistungsfähigkeit für haptische Objekterkennung sowie Tapping. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Infarkts finden sich deutliche bis mäßige Verbesserungen, wobei manche Tests überdurchschnittliche Verbesserungen zeigen, während andere nur geringe Veränderungen zeigen (Smith et al., 2009).

rend anderer Tätigkeiten und Beschäftigungen wie beispielsweise Spazierengehen, Fernsehen oder Lesen anzuwenden, was die Akzeptanz dieses Verfahrens naturgemäß insgesamt erhöht und niedrige Abbruchraten zur Folge hat. Wir haben daher in Einzelfallstudien begonnen, Patienten über lange Zeiträume (> 1 Jahr) zu behandeln, bei denen der Infarkt im Einzelfall mehr als zehn Jahre zurücklag. In allen Fällen wurde die repetitive Stimulation auf einer regelmäßigen Basis (45 bis 60 min/Tag, fünf oder sechs Tage/Woche) zu Hause beim teilnehmenden Patienten angewendet. Zur Übertragung der Stimulationsmuster kamen computergestützte, kommerzielle Geräte zum Einsatz, die auch Zeit und Dauer der Stimulationssitzungen überwachten. Bisher haben wir Patienten über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren behandelt. In fast allen Fällen konnten wir deutliche positive Auswirkungen auf die taktile, haptische und sensomotorische Leistungsfähigkeit beobachten. Allerdings kann im Einzelfall mehrere Monate tägliche Stimulation notwendig sein, bis Verbesserungen erkennbar werden, die sich dann über weitere Monate der Stimulation weiter verstärken und manifestieren (Abb. 1.9) (Kalisch et al. 2009a, 2010).

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die positiven Auswirkungen der repetitiven Stimulation sowohl bei subakuten als auch bei chronischen Patienten persistieren, wenn

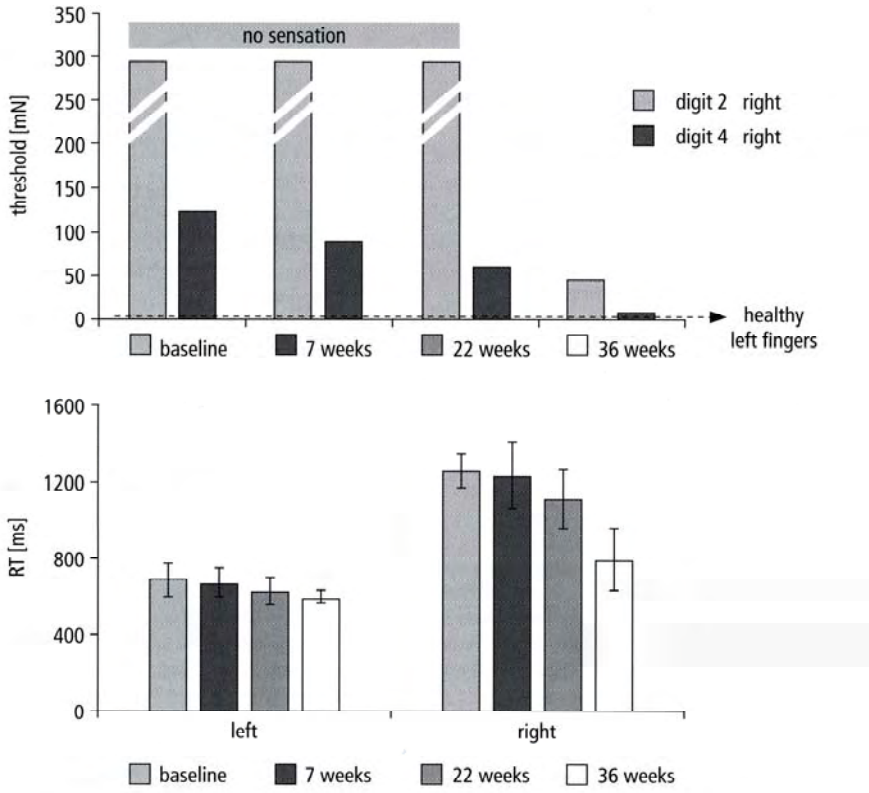


Abb. 1.9: Auswirkungen einer Langzeitbehandlung einer Patientin nach Thalamusinfarkt (Post-Infarkt 10 Jahre) am Beispiel der Tastschwelle und Reaktionszeiten. Die Baseline zeigt jeweils die Performanz vor Beginn der Stimulation. Die Zahl der Wochen bezieht sich auf die Zeit der Stimulation (5 Tage pro Woche, jeweils 60 Minuten/Tag). Die Stimulation erfolgte elektrisch auf allen fünf Fingern der betroffenen Hand unter Verwendung des HFS-Protokolls (Ragert et al., 2008). A) Zeitverlauf der Tastschwelle (in mN) für zwei Finger der betroffenen Hand. In den ersten 22 Wochen waren für den Zeigefinger (digit 2) keine Schwellen messbar. Für beide Finger findet man eine deutliche Erniedrigung der Tastschwellen, allerdings erst nach langer regelmäßiger Applikation der Stimulation. Die Schwellenwerte der Finger der gesunden Hand sind durch die gestrichelte Linie angegeben. B) Reaktionszeiten der gesunden und betroffenen Hand in einer Vielfach-Wahl-Reaktionszeitaufgabe (Mittelwerte ± mittlerer Fehler jeweils aller Finger einer Hand). Auch für diese Aufgabe findet man deutliche Verbesserungen und eine Annäherung an die Performanz der gesunden Hand erst nach 33 Wochen Behandlungsdauer.

die Stimulation über einen längeren Zeitraum von mehreren Wochen regelmäßig angewendet wird. Darüber hinaus finden wir bei chronischen Langzeitpatienten positive Effekte, die sich nach mehreren Monaten der Behandlung einstellen. Aus diesen Gründen halten wir das Prinzip der repetitiven sensorischen Stimulation für besonders geeignet, taktile und sensomotorische Leistungen zu verbessern. Ein besonderer Vorteil, neben dem Aspekt geringer Kosten, dürfte dabei die hohe Compliance sein, die sich aus der Möglichkeit ergibt, die Stimulation zu Hause über lange Zeit anzuwenden. Gerade dieser Gesichtspunkt spielt bei der Behandlung chronischer Patienten eine wich-

tige Rolle (Dinse et al., 2005; Kalisch et al., 2009ab, 2010).

1.10 Stabilität, Zeitverlauf und Stärke der Effekte passiver Stimulation

Um die Stabilität der Effekte der passiven Stimulation einschätzen zu können, ist es hilfreich, diese mit der Stabilität und Persistenz taktiler Leistungsfähigkeit bei gesunden Individuen unter Alltagsbedingungen zu vergleichen. Versuchspersonen, deren Hände und Finger durch einen Gipsverband weitgehend immobilisiert waren, zeigten innerhalb von ein bis zwei Wochen eine deutliche Verschlechterung der taktilen Diskriminationsfähigkeit (Lissek et al., 2009). Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass unter Alltagsbedingungen taktile Leistungen ohne anhaltende Übung und Benutzung nicht aufrechterhalten werden können.

Wird die passive Stimulation einmalig für kurze Zeit angewendet, sind positive Effekte abhängig von dem verwendeten Stimulationsprotokoll für maximal 24 Stunden nachweisbar (für eine detaillierte Diskussion über die Stabilität der Effekte passiver Stimulation siehe Kalisch et al., 2008). Wird beispielsweise ein hochfrequentes Protokoll 30 Minuten lang appliziert, überdauert die Phase der taktilen Wahrnehmungsverbesserung die Zeit, die zur Auslösung benötigt wurde, um etwa den Faktor 50. Eine Grundvoraussetzung, passive Stimulation zur Intervention einsetzen zu können, ist eine langanhaltende Aufrechterhaltung der induzierten Effekte. Die wiederholte Anwendung passiver Stimulation erlaubt eine erhebliche zeitliche Stabilisierung. So blieb bei älteren Individuen nach einer vierwöchigen Anwendung mit zwei Stimulationen pro Woche (für jeweils 60 min) der Zuwachs an haptischer und motorischer Leistungsfähigkeit für mindestens zwei Wochen nach Beendigung der Stimulationsphase stabil (Kalisch et al., 2010). Die Ergebnisse der Messungen bei Schlaganfallpatienten drei Monate nach Beendigung der Stimulationsphase zeigen ebenfalls, dass die positiven Effekte über diesen Zeitraum bestehen bleiben. Insgesamt deutet dies darauf hin, dass wiederholte Applikation passiver Stimulation besonders wirksam ist, um dauerhafte Verbesserungen zu stabilisieren.

Die Stärke der nach passiver Stimulation beobachteten Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit liegt je nach Stimulationsprotokoll zwischen 10 und 20 % (Dinse et al., 2005). Ohne weitere Vergleiche bleibt zunächst unklar, wie relevant diese Verbesserungen sind. Die Frage ist somit, inwieweit trainingsbasierte Verbesserungen sensorischer Fähigkeiten in ihrem Ausmaß mit solchen vergleichbar sind, die durch kurze Perioden passiver Stimulation ausgelöst werden können. Um dies abschätzen zu können, haben wir Änderungen der Diskriminationsfähigkeit, die durch unterschiedliche Protokolle passiver Stimulation in einem Zeitraum von wenigen Stunden bis Minuten ausgelöst wurden, mit solchen verglichen, die bei Musikern oder Blinden nach jahrelangem Training resultieren. Überraschenderweise lagen die Änderungen der Diskriminationsfähigkeit bei Pianisten (Ragert et al., 2004a), Geigern (unveröffentlichte Daten) oder blinden Individuen, die Braille lesen (Heinisch et al., 2006), in einer vergleichbaren Größenordnung wie solche, die nach kurzen Phasen passiver Stimulation beobachtet wurden (Dinse et al., 2005).

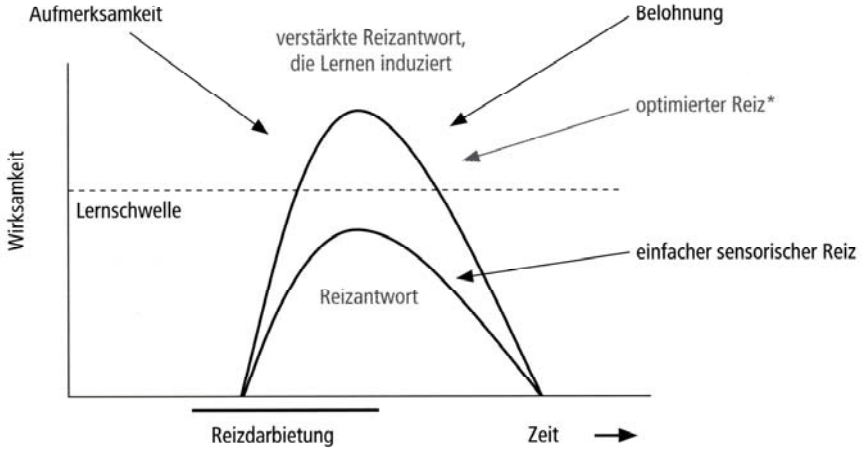
1.11 Mechanismen passiver Stimulation

Aufgrund unserer bisherigen Untersuchungen über Effizienz und Effektivität passiver Stimulation gehen wir davon aus, dass durch die Stimulation synaptische Plastizitätsprozesse in den Gehirngebieten ausgelöst werden, die die stimulierten Hautbereiche repräsentieren. So interpretieren wir die durch die Stimulation ausgelösten Vergrößerungen kortikaler Karten als eine Rekrutierung von Verarbeitungsressourcen.

Um die Effektivität der passiven Stimulation zu erklären, haben wir ein Modell vorgeschlagen, in dem ein durch sensorische Stimulation erzeugter Input dann zu Lernvorgängen führt, wenn die vom Input ausgelösten Antworten eine »Lernschwelle« überschreiten (Seitz & Dinse, 2007). Antworten, die durch normale Inputs erzeugt werden, sind zunächst nicht in der Lage, Lernen auszulösen. Faktoren, die Inputs »optimieren« und daher bei trainingsbasiertem Lernen eine entsprechend große Rolle spielen, sind Aufmerksamkeit, Belohnung, Motivation oder Feedback, die dafür sorgen, dass sensorische Inputs Lernvorgänge auslösen. Darüber hinaus nehmen wir weitere Faktoren an, die die zeitliche Struktur des Inputs betreffen. Dadurch erhalten alle Stimulationsprotokolle eine besondere Bedeutung, die auch zur Auslösung synaptischer Plastizität verwendet werden: Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass sie hochfrequente und/oder burstartige Inputfolgen verwenden. Zusätzlich dürfte auch die Quantität der Stimulation eine Rolle spielen, also die Dauer und die Anzahl der verwendeten Stimuli. Insgesamt führt dies dazu, dass sensorische Inputs verstärkt werden, die normalerweise zu gering sind, um die Lernschwelle zu überschreiten (Abb. 1.10).

Unter Trainingsbedingungen spielen – wie oben genannt – Motivation, Belohnung und Aufmerksamkeit eine fördernde Rolle – Faktoren, die alle durch neuromodulatorische Systeme wie das dopaminerge (Belohnung) oder das cholinerge (Aufmerksamkeit) System vermittelt werden. Interessanterweise unterliegen die Auswirkungen der passiven Stimulation ebenfalls der Kontrolle neuromodulativer Systeme (siehe »Pharmakologische Basis der Koaktivierung«). Während die Applikation von Amphetaminen die Effekte der passiven Stimulation verstärkt (Dinse et al., 2003), führt die Applikation von Scopolamin, welches den muskarinischen Anteil des cholinergen Systems blockiert, zu einer Elimination der durch passive Stimulation induzierten Effekte (Bliem et al., 2008).

Um die immer wieder beobachteten positiven Effekte auf die sensomotorische Leistungsfähigkeit zu verstehen, gehen wir davon aus, dass die sensorische Stimulation über die zahlreichen anatomischen inter- und intrakortikalen Projektionen direkt das motorische System beeinflussen kann (Wu & Kaas, 2002; Asanuma, 1981). So führte in fMRT-Studien periphere Elektrostimulation nicht nur zu einer Aktivitätserhöhung im primären somatosensorischen Kortex (Pleger et al., 2003; Wu et al., 2005; Golaszewski et al., 2004), sondern auch im primären Motorkortex, wo die kortikalen Effekte auch noch nach Beendigung der Stimulation nachweisbar waren (Wu et al., 2005; Golaszewski et al., 2004). Alternativ und/oder zusätzlich ist es vorstellbar, dass die allgemeine Verbesserung des Tastempfindens, die durch passive Stimulation induziert wird, indirekt zu einer Verbesserung der motorischen und auch propriozeptiven Leistung beiträgt.



*optimiert = # Reize, Frequenz, Zeitstruktur, raumzeitliche Muster

Abb. 1.10: Schematisches Modell der Faktoren, die Lernprozesse begünstigen. Sensorische Stimulation führt dann zu Lernvorgängen, wenn die vom Input ausgelösten Antworten eine »Lernschwelle« überschreiten. Antworten, die durch normale Inputs erzeugt werden, sind zunächst nicht in der Lage, Lernen auszulösen. Faktoren, die Inputs »optimieren« und dafür sorgen, dass Lernvorgänge ausgelöst werden, sind Aufmerksamkeit und Belohnung, die bei trainingsbasiertem Lernen eine zentrale Rolle spielen. Darüber hinaus können alle Faktoren, die die zeitliche Struktur des Inputs betreffen, Inputs optimieren, was beispielsweise für hochfrequente und/oder burstartige Inputfolgen gilt (Seitz & Dinse, 2007).

Weitere Untersuchungen sind nötig, um ein bemerkenswertes Phänomen besser verstehen zu können: Elektrische Stimulation der Haut der Finger und damit aller dort liegenden afferenten Nervenbahnen führt zu einer unspezifischen Aktivierung des somatosensorischen Kortex. Trotzdem führt dies nicht zu unorganisierten Zuständen in den beteiligten kortikalen Netzwerken, sondern im Gegenteil zu einem neuen, ebenfalls hochorganisierten Zustand, dessen Relevanz sich in einer Verbesserung der Wahrnehmung und des Verhaltens ausdrückt. Zur Zeit ist nicht klar, welche Eigenschaften es kortikalen Netzwerken ermöglichen, neue, stabile und strukturierte Zustände einzunehmen, die zu besserer Leistung führen.

Die Rolle neurotrophischer Faktoren

Tierversuche haben gezeigt, dass BDNF (brain-derived neurotrophic factor) und andere Nervenwachstumsfaktoren bei der Kontrolle und Aufrechterhaltung synaptischer Verbindungen und bei der Steuerung von Neuroplastizität eine fundamentale Rolle spielen (Neeper et al., 1995). Der Hintergrund dafür sind Stressreaktionen der Zellen, die milde Stressresistenz-Gene und Nervenwachstumsfaktoren hochregulieren (Mattson, 2008). Interessanterweise sind unter den Faktoren, die milden Stress hervorrufen, physische Aktivität, kognitive Herausforderungen und sensorische Stimulation (Mattson, 2008; Eberhard et al., 2006). Es ist daher vorstellbar, dass

durch passive Stimulation, besonders bei Anwendungen über längere Zeit, neurotrophische Faktoren hochreguliert werden. Wir gehen daher davon aus, dass die auffällig vielfältigen und weitreichenden Verbesserungen taktiler und sensomotorischer Leistung u. a. auch durch neurotrophische Faktoren vermittelt werden. In diesem Sinne könnten die während der Stimulation hochregulierten Neurotrophine als eine Art Metakontrolle synaptischer Plastizität fungieren.

1.12 Handelt es sich bei den Auswirkungen passiver Stimulation um »Lernen«?

Wir haben in diesem Kapitel die Effekte der passiven Stimulation als »Lernprozesse« beschrieben. Argumente dafür waren zunächst empirische Daten, denen zufolge die Effekte der passiven Stimulation von NMDA-Rezeptor-Aktivierung abhängig sind (Dinse et al., 2003), was dafür spricht, dass die Effekte durch grundlegende Mechanismen synaptischer Plastizität reguliert werden und die passive Stimulation zu einer Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit führt (Höffken et al., 2007). Zusammengenommen spricht dies dafür, dass passive Stimulation die synaptische Effektivität und die synaptische Übertragung verändert: Beide Beobachtungen entsprechen grundlegenden Prozessen, die »Lernen« zugrundeliegen.

Aus einer etwas allgemeineren und psychologischen Sicht ist Lernen als Erwerb von neuem Wissen, Verhalten, Fähigkeiten, Inhalten, Vorlieben oder als Verstehen definiert und besteht oft aus einer Neubewertung unterschiedlicher Informationen. Menschliches Lernen erfolgt als Teil der Ausbildung, der persönlichen Entwicklung und Übung. Es erfolgt zielorientiert und wird durch Motivation gefördert. Dies macht deutlich, dass der Begriff »Lernen« sehr breit definiert ist und nicht nur auf Alltagssituationen wie das schulische Lernen beschränkt bleibt. Unter der Annahme einer so allgemein angelegten Definition können unserer Meinung nach die Folgen der passiven Stimulation als »Lernen« aufgefasst werden.

1.13 Zusammenfassung

Unsere langjährigen Arbeiten über die Effekte und Effizienz der passiven Stimulation im taktil-sensomotorischen Bereich zeigen, dass durch sensorische Stimulation Wahrnehmung und Verhalten verbessert werden können. Damit sensorische Stimulation in diesem Sinne wirksam ist, muss sie allerdings solche Eigenschaften besitzen, wie sie für zelluläre Stimulationsprotokolle beschrieben wurden, um synaptische Plastizität auszulösen. Unter dieser Voraussetzung ist es möglich, einfach und schnell in menschliches Verhalten einzugreifen und dieses gezielt zu verändern. Wir glauben daher, dass die Dauerhaftigkeit der ausgelösten Veränderungen, die Einfachheit der Anwendung und die große Bandbreite der erzielten Effekte passive Stimulation zu einer idealen Ergänzung in der Intervention und Therapie von Gehirnschäden machen.

Literatur

1. Alfieri V. Electrical treatment of spasticity. Reflex tonic activity in hemiplegic patients and selected specific electrostimulation. Scand J Rehabil Med 1982; 14: 177-182.
2. Allison T. Recovery functions of somatosensory evoked responses in man. Electroencephal Clin Neurophys 1962; 14: 331-343.
3. Angrist B, Corwin J, Bartlik B, Cooper T. Early pharmacokinetics and clinical effects of oral D-amphetamine in normal subjects. Biol Psychiat 1987; 22: 1357-1368.
4. Asanuma H. Functional role of sensory inputs to the motor cortex. Prog Neurobiol 1981; 16: 241-262.
5. Bell-Krotoski J, Weinstein S, Weinstein C. Testing sensibility, including touch-pressure, two-point discrimination, point localization, and vibration. J Hand Ther 1993; 6: 114-123.
6. Beste C, Wascher, Güntürkün O, Dinse HR. Improvement and impairment of visually guided behavior through LTP- and LTD-like exposure-based visual learning. Current Biology 2011; doi:10.1016/j.cub.2011.03.065.
7. Bliem B, Tegenthoff M, Dinse HR. Cholinergic gating of improvement of tactile acuity induced by peripheral tactile stimulation. Neurosci Letters 2008; 434: 129-132.
8. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361: 31-39.
9. Braun C. Objective measurement of tactile mislocalization. IEEE Trans Biomed Engin 2005; 52: 728-735.
10. Brocks JG, Lankhorst GJ, Rumping K, Prevo AJ. The long-term outcome of arm function after stroke: results of a follow-up study. Disabil Rehabil 1999; 21: 357-364.
11. Conforto AB, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Increase in hand muscle strength of stroke patients after somatosensory stimulation. Ann Neurol 2002; 51: 122-125.
12. Cotman CW, Monaghan DT, Ganong AH. Excitatory Amino Acid neurotransmission: NMDA receptors and Hebb-type synaptic plasticity. Ann Rev Neurosci 1988; 11: 61-80.
13. Dash D, Dinse HR. Modifiability of tactile frequency discrimination. Soc Neurosci 2006; 53.1/N9.
14. de Kroon JR, van der Lee JH, IJzerman MJ, Lankhorst GJ. Therapeutic electrical stimulation to improve motor control and functional abilities of the upper extremity after stroke: a systematic review. Clin Rehabil 2002; 16: 350-360.
15. Dinse HR. Cortical reorganization in the aging brain. Prog Brain Res 2006; 157: 57-80.
16. Dinse HR, Bohland J, Kalisch, Kraemer M, Freund E, Beeser E, Hömberg V, Stephan KM. Repetitive sensory stimulation training in stroke. European Journal of Neurology 2008b: 15: 400.
17. Dinse HR, Kalisch T, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Tegenthoff M. Improving human haptic performance in normal and impaired human populations through unattended activation-based learning. Trans Appl Percep 2005; 2: 71-88.
18. Dinse HR, Kleibel N, Kalisch T, Ragert P, Wilimzig C, Tegenthoff M. Tactile coactivation resets age-related decline of human tactile discrimination. Ann Neurol 2006; 60: 88-94.
19. Dinse HR, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Tegenthoff M. Pharmacological modulation of perceptual learning and associated cortical reorganization. Science 2003; 301: 91-94.
20. Dinse HR, Wilimzig C, Kalisch T. Learning in haptic perception. In: Grunwald M (Hrsg). Human Haptic Perception – Basics and Applications. Birkhäuser 2008a, 165-182.
21. Eberhardt KA, Irintchev A, Al-Majed AA, Simova O, Brushart TM, Gordon T, Schachner M. BDNF/TrkB signaling regulates HNK-1 carbohydrate expression in regenerating motor nerves and promotes functional recovery after peripheral nerve repair. Exp Neurol 2006; 198: 500-510.
22. Franke AG, Lieb K. Pharmacological neuroenhancement and brain doping: Chances and risks. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2010; 53: 853-859.
23. Gatica Tossi MA, Dinse HR. Biderectional plastic changes of tactile perception and somatosensory cortex excitability induced by peripheral short-interval paired stimulation. Soc Neurosci 2008; 177.1/PP6.

24. Godde B, Berkefeld T, David-Jürgens M, Dinse HR. Age-related changes in primary somatosensory cortex of rats: evidence for parallel degenerative and plastic-adaptive processes. Neurosci Biobehav Rev 2002; 26: 743-752.
25. Godde B, Spengler G, Dinse HR. Associative pairing of tactile stimulation induces somatosensory cortical reorganization in rats and humans. Neuroreport 1996; 8: 281-285.
26. Godde B, Stauffenberg B, Spengler F, Dinse HR. Tactile coactivation induced changes in spatial discrimination performance. J Neurosci 2000; 20: 1597-1604.
27. Golaszewski SM, Siedentopf CM, Koppelstaetter F, Rhomberg P, Guendisch GM, Schlager A, Gallasch E, Eisner W, Felber SR, Mottaghy FM. Modulatory effects on human sensorimotor cortex by whole-hand afferent electrical stimulation. Neurology 2004; 62: 2262-2269.
28. Gutnisky DA, Hansen BJ, Iliescu BF, Dragoi V. Attention alters visual plasticity during exposure-based learning. Current Biol 2009; 19: 555-560.
29. Hebb DO. The Organization Of Behaviour. Wiley, New York 1949.
30. Heinisch C, Kalisch T, Dinse HR. Tactile and learning abilities in early and late blind subjects. Soc Neurosci 2006; A018.16.
31. Hoeffken O, Veit M, Knossalla F, Lissek S, Bliem B, Ragert P, Dinse HR, Tegenthoff M. Sustained increase of somatosensory cortex excitability by tactile coactivation studied by paired median nerve stimulation in humans correlates with perceptual gain. J Physiol 2007; 584: 463-471.
32. Hof PR, Mobbs CV. Functional Neurobiology of Aging. Academic Press, San Diego 2001.
33. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? Lancet Neurol 2006; 5: 708-712.
34. Johnson KO, Phillips JR. Tactile spatial resolution. I. Two-point discrimination, gap detection, grating resolution, and letter recognition. J Neurophysiol 1981; 46: 1177-1192.
35. Kalisch T, Kattenstroth JC, Tegenthoff M, Dinse HR. Repetitive electric stimulation as an intervention to enhance sensorimotor functions in long-term chronic stroke patients. Soc Neurosci 2009a; 769.3/DD44.
36. Kalisch T, Tegenthoff M, Dinse HR. Differential effects of synchronous and asynchronous multifinger coactivation on human tactile performance. BMC Neurosci 2007; 8: 58.
37. Kalisch T, Tegenthoff M, Dinse HR. Improvement of sensorimotor functions in old age by passive sensory stimulation. Clin Inter Aging 2008; 3: 673-690.
38. Kalisch T, Tegenthoff M, Dinse HR. Repetitive electric stimulation for several weeks elicits enduring improvement of sensorimotor performance in seniors. Neural Plasticity 2010; 690531.
39. Kalisch T, Tegenthoff M, Dinse HR. Sensory stimulation therapy. Front Neurosci 2009b; 3: 96-97.
40. Kattenstroth JC, Kolankowska I, Kalisch T, Dinse HR. Superior sensory, motor, and cognitive performance in elderly individuals with multi-year dancing activities. Front Ag Neurosci 2010; 2: 31.
41. Koesler IB, Dafotakis M, Ameli M, Fink GR, Nowak DA. Electrical somatosensory stimulation improves movement kinematics of the affected hand following stroke. J Neurol Neurosurg Psychiat 2009; 80: 614-619.
42. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol 1993; 471: 501-519.
43. Kusoffsky A, Wadell I, Nilsson BY. The relationship between sensory impairment and motor recovery in patients with hemiplegia. Scand J Rehabil Med 1982; 14: 27-32.
44. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, Miller K, Lincoln N, Partridge C, Wellwood I, Langhorne P. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. Stroke 2004; 35: 2529-2539.
45. Lacey S, Tal N, Amedi A, Sathian K. A putative model of multisensory object representation. Brain Topog 2009; 21: 269-274.
46. Lissek S, Wilimzig C, Stude P, Pleger B, Kalisch T, Maier C, Peters SA, Nicolas V, Tegenthoff M, Dinse HR. Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps. Current Biol 2009; 19: 837-842.
47. Lynch MA. Long-Term Potentiation And Memory. Physiol Rev 2004; 84: 87-136.
48. Maher B. Poll results: look who's doping. Nature 2008; 452: 674-675.

49. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific basis for a novel intervention. Prog Brain Res 2006; 157: 81-109.
50. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron 2004; 44: 5-21.
51. Mattson M. Hormesis defined. Age Res Rev 2008; 7: 1-7.
52. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. Nature 1995; 373: 109.
53. Nicoll RA, Malenka RC. Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1995; 377: 115-118.
54. Pandyan AD, Granat MH, Stott DJ. Effects of electrical stimulation on flexion contractures in the hemiplegic wrist. Clin Rehabil 1997; 11: 123-130.
55. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. Neuropharm 1999; 38: 735-767.
56. Pleger B, Dinse HR, Ragert P, Schwenkreis P, Malin JP, Tegenthoff M. Shifts in cortical representations predict human discrimination improvement. Proc Nat Acad Sci 2001; 98: 12255-12260.
57. Pleger B, Foerster AF, Ragert P, Dinse HR, Schwenkreis P, Malin JP, Nicolas V, Tegenthoff M. Functional imaging of perceptual learning in human primary and secondary somatosensory cortex. Neuron 2003; 40: 643-653.
58. Ragert P, Becker M, Tegenthoff M, Pleger B, Dinse HR. Sustained increase of somatosensory cortex (SI) excitability by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) studied by paired median nerve stimulation. Neurosci Letters 2004b; 356: 91-94.
59. Ragert P, Kalisch T, Bliem B, Franzkowiak S, Dinse HR. Differential effects in human tactile discrimination behavior evoked by tactile high- and low-frequency stimulation. BMC Neurosci 2008; 9: 9.
60. Ragert P, Schmidt A, Altenmüller E, Dinse HR. Superior tactile performance and learning in professional pianists: Evidence for meta-plasticity in musicians, Eur J Neurosci 2004a; 19: 473-478.
61. Sawaki L, Wu CW, Kaelin-Lang A, Cohen LG. Effects of somatosensory stimulation on use-dependent plasticity in chronic stroke. Stroke 2006; 37: 246-247.
62. Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. Lancet 2001; 358: 787-790.
63. Seitz A, Dinse HR. A common framework for perceptual learning. Current Opin Neurobiol 2007; 17: 1-6.
64. Smith PS, Dinse HR, Kalisch T, Johnson M, Walker-Batson D. Effects of repetitive electrical stimulation to treat sensory loss in persons poststroke. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90: 2108-2111.
65. Stevens JC, Choo KK. Spatial acuity of the body surface over the life span. Somato Motor Res 1996; 13: 153-166.
66. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. Nature Rev Neurosci 2002; 3: 228-236.
67. Vega-Bermudez F, Johnson KO. Differences in spatial acuity between digits. Neurol 2001; 56: 1389-1391.
68. Walker Batson D, Curtis S, Natarajan R, Ford J, Dronkers N, Salmeron E, Lai J, Unwin DH. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. Stroke 2001; 32: 2093-2098.
69. Wilimzig C, Ragert P, Dinse HR. Cortical topography of intracortical inhibition explains speed of decision making. Submitted.
70. Woodward KL. The relationship between skin compliance, age, gender, and tactile discriminative thresholds in humans. Somato Mot Res 1993; 10: 63-67.
71. Wu CW, Kaas JH. The effects of long-standing limb loss on anatomical reorganization of the somatosensory afferents in the brainstem and spinal cord. Somatos Mot Res 2002; 19: 153-163.
72. Wu CW, Seo HJ, Cohen LG. Influence of electric somatosensory stimulation on paretic-hand function in chronic stroke. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87: 351-357.
73. Wu CW, van Gelderen P, Hanakawa T, Yaseen Z, Cohen LG. Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. Neuroimage 2005; 27: 872-884.
74. Zangaladze A, Epstein CM, Grafton ST, Sathian K. Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation. Nature 1999; 401: 587-590.