

# Valfria moment – Vetenskapligt arbete avseende T5, T10 (stryk under)

## FÖRSÄTTSBLAD (använd dator eller skrivmaskin)

---

### Student

Namn: Joakim Hertze

Personnr: -

Gatuadress: -

Postnr, Ort: -

Epost: joakim.hertze@mf.lu.se

Telefon: -

---

### Handledare

Namn, titel: -

Institution: -

Adress: -

Epost/telefon:

### Examinator

Namn, titel: -

Institution: -

Adress: -

Epost/telefon:

---

### Projekttitel

Hjärnplasticitet vid amputationsskador (Brain Plasticity and Amputations)

---

### Sammanfattning

**Background & Purpose** The possibility of restoring a lost hand is one of the most intriguing and novel aspects of modern medicine. In order to perform such a task intricate knowledge of the relationship between the hand and the brain is necessary. The purpose of this review is to investigate the changes that occur in the central sensorimotor pathways after an amputation, when a hand is restored, or replaced with prosthetics. Further discussion addresses the aetiology of phantom phenomena and the therapeutic possibilities of this new knowledge.

**Material & Method** Six literature searches were performed, with exclusion of articles of little relevance for this study. Further literature was selected from the references of the previously chosen articles.

**Results & Conclusions** It is widely accepted that plastic changes in the CNS follow denervation, but there is no consensus for how these changes are accomplished. It is likely that the somatotopy of the brain is a result of an equilibrium wherein excitatory and inhibitory synaptic interactions form the distinct borders between adjacent cortical areas. When some peripheral inputs are lost, the afferent-driven inhibitory interneurons are also abolished, resulting in a new equilibrium where surrounding cortical areas seem to have invaded the deafferented one. The reverse of these events seems to take place when restoring a lost limb. This remodelling of cortical areas probably accounts for phenomena such as “remapping”, while some sort of innate body schema probably is required to explain the actual existence of phantom limbs. This knowledge can be applied in a variety of therapeutic techniques, such as “sensory reeducation” and “constraint movement therapy”. It may also be possible to reduce phantom pain by using mirrors or pharmacological blockage of cortical reorganisation.

---

Härmed godkännes ovanstående students projektarbete, redovisning och opposition

..... den .... / .... ..

..... den .... / .... ..

.....  
Redovisningsansvarigs underskrift

.....  
Examinators underskrift

namnförtydligande/stämpel

namnförtydligande/stämpel

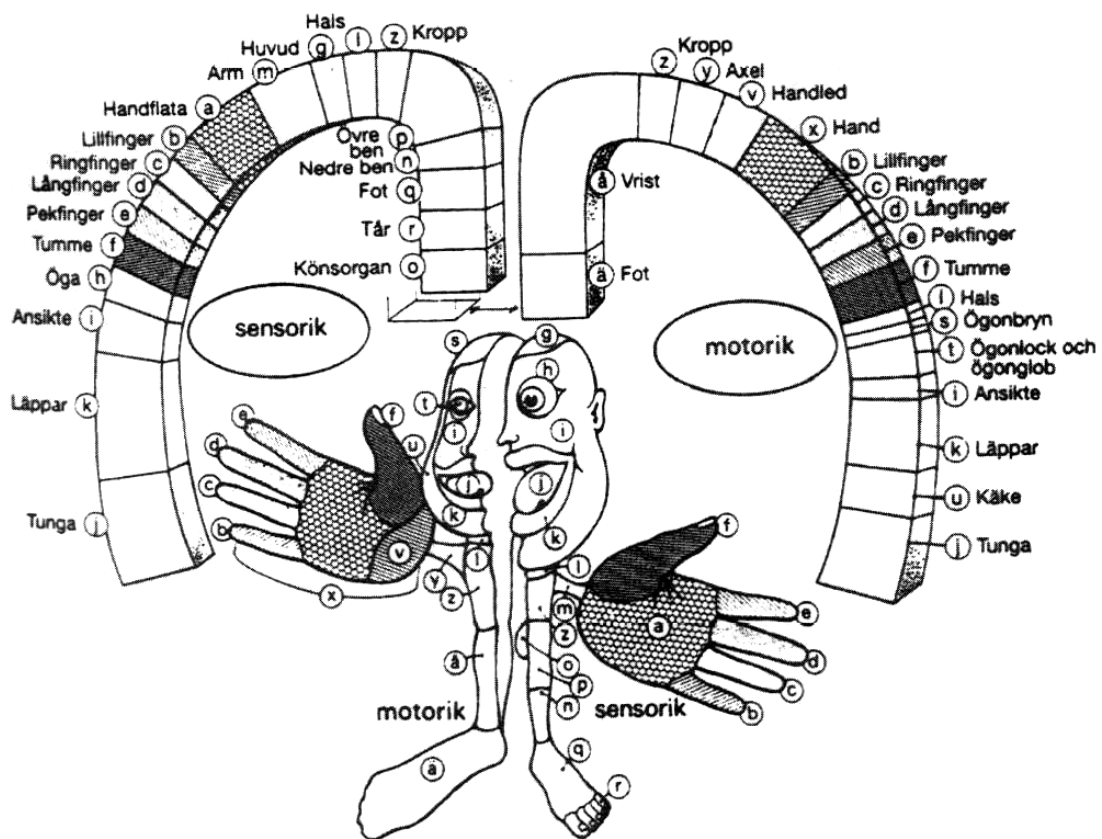
# Hjärnplasticitet vid amputationsskador

## 1. Inledning

Enligt ett gängse synsätt är det vår förmåga att opponera våra tummar som skiljer oss ifrån djuren. En konsekvens av detta blir att essensen av det mänskliga står att finna i våra händer. Det är tydligt att dessa kroppsdelar för oss är något mer än praktiska redskap. De kommunicerar våra önskningar och behov, förmedlar våra känslor och används som ett komplement till synen för att utforska vår omvärld. Handen har ibland beskrivits som en förlängning av hjärnan och den är verkligen massivt innerverad och förser ständigt och outtröttligt vårt centrala nervsystem med nödvändig information om situationer som omger oss. Det är därför inte svårt att inse att möjligheten att kunna ge en patient en förlorad hand åter ses som en av de stora milstolparna inom den medicinska utvecklingen. För att kunna göra detta krävs emellertid en omfattande kunskap om förhållandet mellan våra extremiteter och vår hjärna.

Somatosensoriska hjärnbarken, i parietalloberna omedelbart bakom centralfåran, är traditionellt sett strikt somatotopiskt organiserad i avgränsade hjärnområden helt hängivna till bestämda kontralaterala sensoriska områden. I denna Penfields homunculus<sup>1</sup> representeras således våra kroppsdelar i en bestämd och fix sekvens med nedre extremiteterna på hjärnhemisfärerna medialsidor och resten av kroppen draperad utmed konvexiteterna. Handens och ansiktets representationer, som är väsentliga för den vidare framställningen, ligger intill varandra med ansiktet mest inferiort<sup>2</sup> (se figur 1).

Den motoriska barken, i frontalloberna omedelbart framför centralfåran, har traditionellt beskrivits på ett liknande sätt, men denna syn har under senaste tiden kommit att ifrågasättas.<sup>3</sup> Det har rapporterats om studier där man visat att en viss rörelse kan utlösas från många olika punkter i hjärnbarken vid direkt stimulering. Dessa punkter är ofta åtskilda av flera millimeter bark som inte svarar på stimulering. Injektion av neurala markörer på apor har avslöjat dubbelriktade projektioner som kopplar samman områden inom motorkortex. Dessa observationer stämmer dåligt överens med en uppfattning av motoriska barken som anatomiskt ordnad efter kroppens delar, där det endast finns enkla kopplingar från ett diskret kortexområde till dess muskel. Istället växer det fram en bild av ett motorkortex som är funktionellt uppdelad efter kroppens rörelserepertoar. Enligt detta synsätt kontrolleras våra muskler inte av ett ensamt barkområde, utan av ett



Figur 1. Schematiserad bild av hur sensoriska och motoriska kortex traditionellt delas upp efter bestämda kontralaterala kroppsdelar. Figuren i mitten illustrerar kortexområdets inbördes proportioner. Från Lundborg, 1999.

nätverk av neuron som är distribuerade i hela den motoriska barken. Från dessa studier kan man också dra slutsatsen att projektioner från stora överlappande kortikala territorier konvergerar på enskilda muskler och att ett enskilt barkområde kan skicka impulser till flera olika muskler.

Under lång tid var det en central sanning inom den medicinska professionen att den mänskliga hjärnan väsentligen var oföränderlig, "hard-wired", när den väl utvecklats färdigt.<sup>4-6</sup> Denna uppfattning har under de senaste 10-20 åren alltmer kommit att omprövas, då man upptäckt att somatosensoriska kortex hos apor förändras vid perifer denervation.<sup>7,8</sup> Detta blev början till en ny paradigm inom neurovetenskapen, där hjärnan allt mer kom att framstå som ett formbart ting, ständigt redo att modifiera sig efter omgivningens krav<sup>9</sup>. Ett annat ord för förmågan att formas är "plastisk" och man talar därför i dessa sammanhang om "hjärnplasticitet".

Det har framförts åsikter om att den symptomatiska förbättring som sker efter den akuta fasen av en cerebrovaskulär infarkt eller blödning till viss del har sin grund i att hjärnan omfördelar sina resurser och anpassar sig.<sup>3</sup> Fellokalisering av känselstimuli, vilket är ett vanligt fenomen vid reinnervering efter en perifer nervskada, kan även det till viss del vara ett resultat av en pågående förändringsprocess i CNS och inte bara en effekt av en omogen afferent impulstrafik.<sup>10</sup>

Ett fenomen som gått från att vara medicinsk kuriositet till ett hett debattämne i ljuset av teorierna om hjärnplasticitet är de fantomlemmar som ofta uppstår efter amputationer<sup>11</sup> eller andra deafferentieringar.<sup>12</sup> Trots att man har förlorat exempelvis sin hand kan man ändå känna den och i vissa fall även viljemässigt röra på den. I många fall har man även smärtsamma förnimmelser ifrån den förlorade kroppsdel, något som betitlats fantomsmärta.

Syftet med denna litteraturstudie är att försöka besvara följande frågeställningar: (i) Vad händer akut respektive långsiktigt i de sensoriska och motoriska projektionerna i CNS vid en amputationsskada av en hand? (ii) Hur uppstår fantomfenomen och fantomsmärta? (iii) Vad händer med de sensoriska och motoriska projektionerna i CNS vid replantation/transplantation av en hand, respektive när man använder en protes? (iv) Hur kan dessa kunskaper tillämpas i behandlingen av amputationsskador?

## 2. Material och metod

Som verktyg för att initialt finna relevant litteratur användes PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). Följande sökningar utfördes: (i) söksträng: "phantom AND hand AND brain", begränsad till artiklar på engelska som inte är äldre än tio år (ii) söksträng: "hand AND amputation AND brain", begränsad till artiklar på engelska som inte är äldre än fem år (iii) söksträng: "hand AND (allograft OR reimplant) AND brain", begränsad till artiklar på engelska som inte är äldre än fem år (iv) söksträng: "brain plasticity AND (transplant OR replant)", begränsad till artiklar på engelska som inte är äldre än tio år (v) söksträng: "prosthesis AND (reorganization OR plasticity)", begränsad till artiklar på engelska som inte är äldre än tio år (vi) söksträng: "amputation AND plasticity AND therapy", begränsad till artiklar på engelska som inte är äldre än tio år.

I sökning (i) hittades 43 artiklar, varav 26 valdes ut. I sökning (ii) respektive (iii) hittades 26 respektive 5 artiklar. Här valdes 22 respektive två artiklar ut. I sökning (iv) hittades 83 artiklar, varav två valdes ut. I sökning (v) och (vi) hittades 70 respektive 25 artiklar varav en valdes ut ifrån vardera. Urvalet baserades på relevansen för de frågeställningar som presenterats, såsom den kunde bedömas utifrån artiklarnas titlar och i osäkra fall abstracts.

Den vidare litteraturinhämtningen baserades på relevanta artiklar hämtade ifrån referenslistor i de artiklar som ovan redovisats.

### 3. Resultat och diskussion

#### 3.1 Sensoriska förändringar

I studier utförda på apor har man visat att en amputation, eller nervdelning, ger upphov till att de neuron som bearbetade information ifrån det förlorade hudområdet i stället aktiveras av impulser ifrån intilliggande hudområden<sup>13</sup>. Man såg även att de receptiva fälten på kvarvarande hudpartier hade minskat i storlek i korrelation till en expansion av de kortexområden som svarade för dem. Undersökningsmässigt visade detta sig som att intilliggande barkområden ”invaderade” det deafferentierade området.<sup>14,15</sup>

När man kliniskt undersökte människor med amputationer av övre extremiteter upptäckte man att den sensoriska upplösningen i huden på amputationsstumpen var högre, mätt som en ökad tvåpunktsdiskrimination.<sup>16</sup> Man såg även att känselsensationer kunde utlösas i den saknade lemman genom att beröra hudpartier, dels på själva amputationsstumpen, men även vissa områden av ansiktet ipsilateralt till amputationsskadan. Det kunde dessutom visas att specifika områden i ansiktet utlöste sensationer i specifika områden på fantomen och att denna somatotopiska koppling var konstant över tid. Man benämnde detta ”facial remapping”.<sup>5,17,18</sup> Det är ett fenomen som sedermera har verifierats i ett flertal studier och patientfall<sup>6,19-21</sup>, men som bara tycks förekomma i mindre än fem procent av alla med amputationsskador.<sup>16</sup> I ett arbete fann Ramachandran et al. dessutom att känselupplevelser kunde projiceras från den friska handen till fantomhanden<sup>17</sup> och de har även beskrivit ett patientfall där de projicerade känselsensationerna var modalitetsspecifika.<sup>5</sup> Halligan et al. har rapporterat om ytterligare en dimension av utlösta fantomfenomen där en patients tidigare hypoestesi i två fingrar var bevarad i fantomhanden efter amputation.<sup>6</sup>

Ett flertal studier har publicerats där man med hjälp av MEG (magnetencefalografi), funktionell MR, SEF (sensory evoked fields) eller motsvarande har visat att det i analogi med djurstudier sker en omorganisation av primära somatosensoriska kortex hos människor med en denerverad övre eller undre extremitet, så tillvida att omgivande barkområden tar över funktionen av det deafferentierade barkområdet. I undersökningarna uppmättes detta som att zoner med intakt innervering tycktes ha närmat sig varandra.<sup>20,22-27</sup> Efter en handamputation har det även visats att den del av somatosensoriska kortex som försörjer den intakta handen expanderar, sannolikt som en följd av ökad användning.<sup>25</sup>

### 3.2 Motoriska förändringar

I analogi med förändringarna i det sensoriska systemet har man vid amputationer och andra deafferentieringar även sett förändringar i motoriska kortex. I ett flertal studier och patientfall har man visat en ökad storlek av det barkområde som innerverar muskler proximalt om amputationsstumpen<sup>28</sup>, samt att det barkområde som normalt innerverar den saknade handen nu istället innerverar muskler proximalt om denna.<sup>29-32</sup>

Ersland et al. har beskrivit ett fall där en patient med en amputerad hand aktiverade motorkortex kontralateralt till skadan när han föreställde sig att han rörde på fingrarna. Denna aktivering var homolog, om än med viss latens, till den man såg vid rörelse av fingrarna på den intakta handen. Det har emellertid under förra året även publicerats åtminstone ett patientfall där ingen aktivering av primära motorkortex kontralateralt till amputationen sågs, men väl en aktivering av premotorkortex och parietallober bilateralt.<sup>33</sup> Till en viss del kan dessa skillnader bero på att försöken ej var helt jämförbara, då den först nämnda försökspersonen hade en traumatisk amputation med fantomsmärta, medan den senare var en smärtfri kongenital aplastiker. Den senare försökspersonen utförde dessutom mer komplexa rörelser vid undersökningstillfället. Liknande skillnader har observerats i en annan studie.<sup>11</sup>

### 3.3 Kan fenomenen förklaras?

Den ökning av tvåpunktsdiskrimination som ses på amputationsstumpen är sannolikt ett resultat av att kvarvarande hud kan ägnas ett större kortexområde, med mindre receptiva fält som följd.<sup>14,15</sup> Moore et al. har emellertid fört fram en alternativ förklaring till detta fenomen. I en studie utförd på fullt friska frivilliga fann man att förmågan att exakt kunna lokalisera applicerade taktila stimulus ökade när man koncentrerade sig på ett

mindre hudområde. Då en amputation medför att ett mindre hudområde finns kvar att rikta sin uppmärksamhet mot menar författarna att denna "cortical focusing" kan förklara en ökad tvåpunktsdiskrimination utan att kortikal omorganisation behövs.<sup>34</sup> Vad de inte tar hänsyn till är att det sannolikt har förekommit en tillfällig omorganisering i hjärnbarken även hos dessa frivilliga på basen av att de ägnade sig åt en liten hudyta, vilket noterats i andra arbeten.<sup>35</sup>

Ramachandran förklarar remappingfenomenet med utgångspunkt i den traditionella sensoriska homunculus<sup>1</sup> som delar upp den primära somatosensoriska barken. Han menar att om ett område förlorar sin kontakt med periferin och angränsade barkområden tar över impulstrafiken till detta område så kan man förvänta sig att perifera stimuli som utlöser känselsensationer i dessa angränsande områden även kommer att ge en känselupplevelse i den saknade kroppsdel. Om handen saknas kommer alltså beröring av ansikte och proximal arm att ge illusionen av att bli berörd även på handen, vilket har bekräftats i studier.<sup>5,18</sup> Det har dock visats att kortikal omorganisation kan ske utan att fenomenet med remapping uppstår, vilket betyder att även andra mekanismer måste vara inblandade.<sup>22</sup>

Vad är det egentligen som sker när zoner i kortex tas över av angränsande områden? I djurstudier är det beskrivet att det barkområde som deafferentieras först tystnar, för att sedan invaderas av intilliggande barkområden, vilka tar över dess plats.<sup>15</sup> Det har i litteraturen beskrivits fantomer som uppkommit inom 24 timmar efter en amputation<sup>36</sup> och det har dessutom visats att lokalbedövning kan ge omedelbara förändringar i neurala receptiva fält, som endast varar en kort stund.<sup>37</sup> Detta tidsspann talar emot att det enbart skulle vara frågan om bildning av nya synapser, utan gör det mer troligt att det initialt skulle röra sig om en "avtäckning" av tidigare funktionellt tysta, redan existerande, signalvägar.<sup>38</sup>

Weiss et al. föreslår, på basen av tidigare studier, att det finns åtminstone tre stadier i den kortikala omorganisationen efter amputationer: (i) En omedelbar "avtäckning" av neurala nätverk på grund av bortfall av den inhibition som hjälper till att skapa distinkta avgränsningar mellan somatosensoriska representationer (ii) En längre period (veckor till månader) där berövade barkområden börjar uttrycka nya topografiskt organiserade fält, kanske på grund av kortikokortikal sprouting (iii) Ytterligare användarberoende omformning som resulterar i mer distinkta receptiva fält.<sup>10</sup>

I studier där man stimulerat afferenta nerver proximalt om amputationsskadan har man funnit att det utlöst känselsensationer som förlagts till nervens ursprungliga receptiva fält. Detta visar att de neuron som "invaderats" ändå väsentligen behåller sin ursprungliga perceptuella funktion.<sup>15,39</sup> I analogi med detta har man sett att den kontralaterala inhibition som normalt råder mellan homologa delar i hjärnhalvornas motoriska kortex finns kvar efter en amputation, vilket man tolkat som att även de motoriska neuronerna inte kan ha förlorat alltför mycket av sin ursprungliga funktion.<sup>29</sup> Att barkområden funktionellt behåller sin ursprungliga perceptuella "mening" är i själva verket en förutsättning för att fenomenet med fantomlemmar skall kunna uppstå. Om ett område som representerade handen skulle ersättas av neuron som representerar armen skulle förutsättningen för att kunna känna en hand ha gått förlorad.<sup>36</sup>

Hur kan dessa fynd sammanföras till en modell? Ett sätt är att se somatosensoriska kortex somatotopiska uppbyggnad som ett resultat av en dynamisk och kompetitiv balans mellan inhibitoriska och excitoriska neurala interaktioner<sup>3,14,15,40</sup>, sannolikt bestående av GABAerga mekanismer<sup>41,42</sup> respektive förändringar i synapseffektivitet medierat av natrium- eller kalcium-kanalproteiner.<sup>43</sup> När denna balans rubbas, t.ex. genom att vissa signaler ifrån periferin slocknar, såsom vid en amputation, kan inte längre de afferentdrivna toniskt inhibitoriska interneuronerna drivas, varpå den resulterande excitoriska övervikten leder till att en ny dynamisk jämvikt omedelbart inställer sig. I denna nya jämviktssituation har intilliggande kortexområden "invaderat" det deafferentierade.

Om dessa nya förhållanden består översätts det funktionella jämviktläget till mer varaktiga förändringar, sannolikt med hjälp av Hebbianska mekanismer som involverar aktivering av NMDA-receptorer.<sup>9,40</sup> Man har funnit stöd för detta i studier som visar att NMDA-receptorblockerare förhindrar långsiktig kortikal omorganisering, men inte den omedelbara.<sup>44</sup> Den långsiktiga omorganisationen kan även kräva närvaron av acetylcholin<sup>45,46</sup>, kanske för att kortikala neuron skall kunna bli tillräckligt polariserade för att tillåta en aktivering av NMDA-receptorer.<sup>44</sup> Bestående omorganiseringar underhålls sedan sannolikt även av frisättandet av neurotrofiner, som leder till ytterligare synaptisk tillväxt och neurala omkopplingar.<sup>40</sup>

Vad beträffar mekanismerna för motorisk plasticitet så tycks de vara mer bristfälligt undersökta i litteraturen. Sannolikt är de av väsentligen samma typ som de som verkar inom somatosensoriska kortex.



### 3.4 Sker omorganisationen enbart i hjärnbarken?

I en studie fann Knecht et al. att fellokaliseringar inte bara kunde utlösas från punkter ipsilateralt till amputationsstumpen, utan även kontralateralt.<sup>47</sup> I analogi med detta har man även visat på en aktivering av motorkortex kontralateralt till amputationen både vid rörelse av amputationsstumpen och den intakta armen.<sup>48</sup> Från detta drar man slutsatsen att den allmänt erkända kortikala omorganisationen kontralateralt till amputationen är en indikator på mer vittbredda plastiska förändringar i bilaterala kortikala projektioner.

Studier gjorda på apor har också visat att det inte är enbart i hjärnbarken som omorganisationer sker efter deafferentiering. Efter amputation av en hand såg man att nya receptiva fält inte bara hade uppstått i somatosensoriska cortex, utan också i den ventroposteriora kärnan i talamus. Denna kärna, som normalt tar emot impulser från handen aktiverades nu istället av impulser från ansikte och kvarvarande arm och vidarebefordrade dessa till area 3b i sensoriska hjärnbarken.<sup>49</sup> I en något tidigare studie hade man, genom att injicera en markör i kinden på apor som fått handen amputerad eller fått en lesion i ryggmärgen, kunnat visa att förändringar skedde ännu längre ner i den sensoriska kedjan. I kontrollerna återfann man vid histologisk undersökning markören i ganglion Grasserii, men i aporna med deafferentiering dessutom i nucleus cuneatus.<sup>50</sup>

Sammantaget föreslår dessa studier hur små förändringar i perifer innervation kan ge upphov till omfattande kortikal omorganisation genom att enstaka nya synapser till nucleus cuneatus ger upphov till en aktivering av ett större antal neuron i ventroposteriora kärnan i talamus, som i sin tur projicerar till ännu fler neuron i somatosensoriska cortex. Således kan små förändringar genom denna förstärkning få ett betydande genomslag.<sup>49,50</sup> Enligt diskussionen ovan torde denna föreslagna mekanism, som enligt författarna bygger på nya synapser, ej direkt kunna förklara de omedelbara kortikala omorganisationer som observerats efter deafferentiering. Det är emellertid sannolikt att även de initiala förändringarna i funktionella signalvägar kan utnyttja en liknande metod för förstärkning.

Även andra arbeten har gett liknade resultat<sup>51,52</sup> och slutsatserna ifrån dessa djurstudier, åtminstone vad beträffar omorganisering i talamus, tycks gå att överföra på människor.<sup>53-55</sup>

### 3.5 Smärta, uppmärksamhet och omorganisering

Man har visat att det är möjligt att inducera kortikala förändringar hos somliga, genom att introducera ett smärtsamt stimulus i handen. Detta observerades som en projektion av efterföljande känselupplevelser från läppen till handen.<sup>56</sup> Denna slutsats får stöd i studier där mildrandet av fantomsmärta, med hjälp av regional anestesi eller opioider, gav en minskning av kortikal omorganisering.<sup>57,58</sup>

Sörös et al. visade att en injektion av capsaicin i thenarområdet av handen ledde till en MEG-verifierad omorganisation av det primära somatosensoriska kortex hos samtliga sex försökspersoner som ingick i studien. Denna omorganisation karakteriserades av en spatial förflyttning, men inte en expansion av barkområden.<sup>59</sup> En brist i denna studie var att designen inte tillät att man kunde utesluta att dessa förändringar berodde på att försökspersonernas uppmärksamhet fokuserades på den smärtande handen. Denna variabel kunde emellertid uteslutas i en andra studie, där inducerad smärta i det fjärde och femte fingret gav upphov till en fördröjd omorganisation i den primära somatosensoriska kortex som varade i flera minuter efter det att stimuleringen upphört. Förändringar av liknade slag sågs även när försökspersonerna endast fokuserade sin uppmärksamhet på fjärde och femte fingret, men denna kom omedelbart, var mindre uttalad och försvann så snart försökspersonen inte längre koncentrerade sig på fingrarna. Författarna konkluderar därför att spatial uppmärksamhet och smärta orsakar kortikal omorganisation med olika mekanismer.<sup>35</sup>

### 3.6 Fantomfenomen

Det är sedan länge accepterat att fantomsmärtor och andra fantomupplevelser inte enbart kan bero på perifera mekanismer. Detta då de kan uppträda utan påvisbar patologi i amputationsstumpen, samt att de uppträder även i frånvaro av nervskador, exempelvis hos kongenitala aplastiker.<sup>60</sup> Kan dock de centrala mekanismer som diskuterats ovan användas för att förklara dessa fenomen?

#### 3.6.1 Remapping

Ramachandran et al. menar att fantomupplevelser är en konsekvens av att intelligande barkområden tar över deafferentierade barkområden genom avtäckandet av existerande signalvägar. Impulser ifrån dessa områden, antingen spontana urladdningar eller sådana som uppstår på grund av sensoriska stimulus, kommer då att misstolkas som kommande från den förlorade lemman och resultatet blir att man känner en kroppsdel som inte

längre existerar.<sup>5</sup> Denna hypotes får stöd i ett rapporterat patientfall där lesion av n. trigeminus ger upphov till en somatotopisk karta över ansiktet på handen.<sup>61</sup> I linje med denna teori kan fantomsmärtor till viss del förklaras som resultatet av en ”kortslutning” av afferenta signalvägar, där oskyldiga taktila stimuli av misstag kopplas till smärtområden i somatosensoriska kortext.<sup>62</sup>

Vad remapping-hypotesen inte förklarar är varför endast en liten del av alla med amputationer upplever fenomenet med överförda känselsensationer. Ramachandran et al. spekulerar själva i att någon form av kompensatorisk mekanism i högre kortikala områden i många fall eliminerar de onormala sinnesintrycken.<sup>17</sup> Det finns dock beskrivet fall där patienter med kongenitala aplasier först i vuxen ålder utvecklar fantomlemmar, vilket talar emot att kortikal omorganisation i somatosensoriska hjärnbarken ensam kan förklara fantomfenomenet.<sup>63</sup>

Flor et al. har i en studie funnit att icke-smärtsamma fantomsensationer, utlösta av taktila stimuli, är relaterade till en ökad aktivitet i posteriora parietala kortext och i primära somatosensoriska kortext, men inte till en omorganisation i primära somatosensoriska kortext. Man fann även en minskad aktivitet i sekundära somatosensoriska kortext. Detta stöder inte Ramachandrans hypotes, utan för istället fram posteriora parietala kortext som inblandat i bildandet av vår kroppsbild.<sup>11</sup> Denna uppfattning får stöd även i en annan studie.<sup>48</sup>

I detta sammanhang har det rapporterats om ytterligare ett intressant fenomen hos individer med amputerade lemmar. Medan somliga upplever att de kan röra sina fantomer viljemässigt upplever andra att den saknade lemmen är förlamad. Ofta är den då låst i en obehaglig och onaturlig position, vilket kliniskt tolkas som fantomsmärtor. Ramachandran et al. visade att om en person med en sådan fantom sätter sina händer i en låda med en speglade skiljevägg, så att han kan se spegelbilden av sin kvarvarande hand på den amputerade handens plats, kan han plötsligt viljemässigt röra den saknade lemmen och släppa den smärtande positionen. Effekten kvarstod endast så länge försökspersonen fortsatte att se spegelbilden. Författarna tolkar dessa fynd som att den upplevt förlamade fantomen kanske har uppstått genom ”inlärda paralyser”, där avsaknad av visuell och sensorisk feedback vid upplevd viljemässig rörelse av handen har programmerat hjärnan till att anta att lemmen är förlamad. Genom att introducera en virtuell version av den saknade handen har man således återfört en kanal för feedback och förlamningen släpper.

Hur uppstår då illusionen av att röra en hand som inte längre existerar? Ramachandran et al. postulerar att detta är en effekt av att de områden i motorkortex som normalt innerverar den nu amputerade handen fortfarande sänder impulser, såväl till "handen" som till cerebellum och områden i parietalloberna som normalt övervakar motorkommandon och jämför de med utförda rörelser. Det finns naturligtvis inga utförda rörelser att jämföra med, men illusionen uppstår ändå.<sup>17</sup> Enligt diskussionen ovan skulle emellertid deafferentierade områden i motorkortex funktionellt tas över av intilliggande områden och därmed skulle grundpremissen för detta resonemang vara falsk.

### 3.6.2 CIS

Harris bygger i en artikel<sup>64</sup> vidare på den teori som presenterats ovan genom att föreslå att fantomsmärta uppstår som ett resultat av obalans mellan motoriska intentioner, proprioception och syn i ett litet område i dorsolaterala prefrontala kortext i den icke-dominanta storhjärnhemisfären. Existensen av ett sådant område, vilket döpts till CIS (centre monitoring incongruence of sensation), var tidigare postulerat av Ramachandran<sup>65</sup> och sedermera verifierat genom neuroimaging<sup>66</sup>.

CIS har visats vara mycket känsligt för unilateral vestibulär stimulering<sup>65,67</sup> och Harris drar i sitt resonemang paralleller till den yrsel vi upplever vid obalans mellan syn och proprioception. Möjligheten att "låsa upp" smärtsamt förlamade fantomer med hjälp av speglar<sup>17</sup> stöder denna hypotes, liksom den lindring av liknade fenomen som kall kalorisk spolning ger.<sup>67</sup> Det faktum att fantomsmärta även kan uppstå i tomrummet efter en borttagen urinblåsa, eller ändtarm<sup>12</sup>, där man av naturliga skäl aldrig har haft någon möjlighet att få visuell feedback kan emellertid inte förklaras av denna teori.

### 3.6.3 Neurala kretsar

Gallager et al. inskränker i en artikel remapping-hypotesen till att förklara de fantomfenomen som består i överförda känselsensationer, medan man för fram en kompletterande teori för att förklara själva existensen av fantomlemmar. Denna teori, framförallt framtagen för aplastiska fantomer hos människor födda utan en kroppsdel, bygger på att det existerar ett neuralt nätverk för inbyggda motoriska program som ansvarar för de koordinationsmönster mellan hand och mun, som enligt författarna observeras hos nyfödda, samt i studier utförda på apor. Om dessa inbyggda neurala nätverk verkligen existerar betyder det att det kommer att finnas en neural representation av en hand även om den fysiska lemmen aldrig utvecklas, eller går förlorad. Varje gång detta inbyggda pro-

gram spelas upp kommer känslan av handen att uppstå. Vidare menar författarna att hjärnan hos ett foster och en nyfödd är så mycket mer formbar än hos vuxna vilket ger större möjligheter för den felaktiga neurala kretsen att justeras. Detta skulle förklara varför fantomfenomen är ovanligare hos människor med aplasier än de med amputationer i vuxen ålder.<sup>68</sup> Detta kan kanske även i viss mån förklara resultaten i en annan studie där man hos fem människor med kongenitala aplasier inte kunnat påvisa någon kortikal omorganisering.<sup>69</sup>

Brist på direkt testning gör att man tills vidare även måste tolka denna hypotes som ett strikt teoretiskt byggnadsverk. Till skillnad från remapping-hypotesen förmår den förklara hur fantomlemmar kan existera utan att överförda känselsensationer kan utlösas, men erbjuder ingen förklaring till fantomsmärtors etiologi.

En liknande teori har lanserats av Brugger et al. som för fram neurala nätverk ägnade åt härmandet av observerade rörelser som ansvariga för existensen av fantomlemmar.<sup>33</sup> Stöd för existensen av dessa neurala nätverk hämtar författarna ifrån rapporterade studier och observationer utförda på såväl apor som människor.

### **3.6.4 Neuromatrix**

En föregångare till de teorier om neurala kretsar, som presenterats ovan, är Melzacks hypotes om ett "neuromatrix", som förgrenar sig genom vår hjärna.<sup>12</sup> Denna diffusa struktur postuleras vara ett genetiskt nedärvt system av neuron, som formas av våra somatosensoriska upplevelser, för att sätta en individkaraktäristisk "neurosignatur" på alla nervimpulser som flödar igenom det och på sätt ger upphov till vår kroppsbild. Denna kroppsbild finns kvar även efter en amputation och skapar illusionen av en kroppsdel som inte längre finns. När detta aktiva neuromatrix inte längre får möjlighet att ta emot signaler ifrån den saknade lemmen produceras ett abnormt signaturmönster, vilket upplevs som fantomsmärta.

Inte heller denna teori förmår förklara varför bara vissa upplever fantomfenomen och neuromatrix postulerade diffusa utbredning gör dessutom dess existens praktiskt taget omöjlig att testa. Det har dessutom beskrivits fall i litteraturen där fantomfenomen och smärtor omedelbart upphört efter fokala hjärnlesioner, vilket undergräver Melzacks hypotes.<sup>70</sup>

### 3.7 Replantationer, transplantationer och proteser

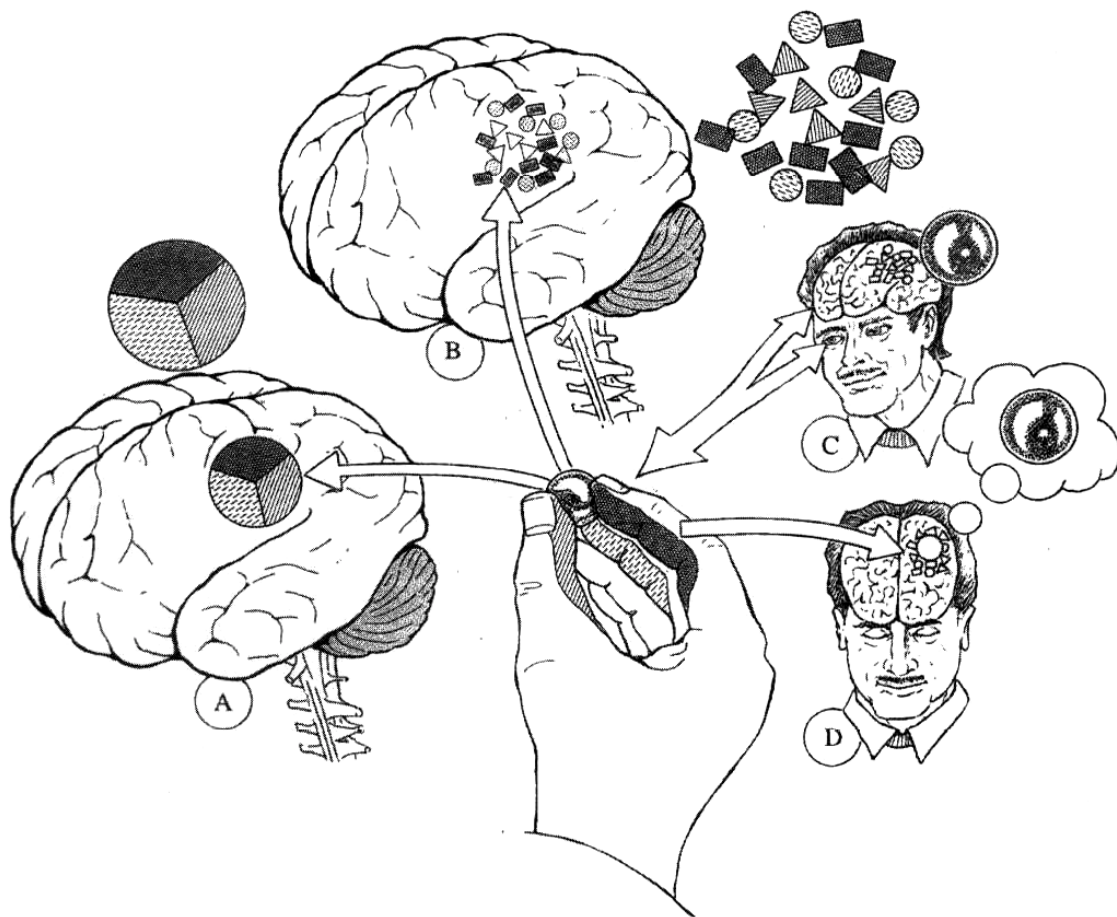
De kunskaper man insamlat om amputationers och andra nervskadors effekter på hjärnbarken bör kunna överföras till mer komplexa situationer, såsom replantationer och transplantationer av förlorade kroppsdelar. Vid förlusten av en hand sätter omedelbart de mekanismer som ovan diskuterats igång och skapar en funktionell omorganisation av hjärnans resurser, där den deafferentierade barken istället utnyttjas av intilliggande områden. Som tidigare diskuterats behåller emellertid det avskurna barkområdet latent sin ursprungliga funktion och kan återgå till sina ursprungliga uppgifter vid en reinnervering.

Problemet vid replantationer av händer är att det är frågan om synnerligen komplexa situationer, där nerver blivit delade och det inte alltid är möjligt att återställa den ursprungliga nervanatomien. Vid transplantationer av händer tillkommer dessutom en immunologisk problematik, som ligger utanför ramarna för denna framställning.

Det är i sig ett känt faktum att avslitna och avskurna nerver, där Schwanncellskidan har förlorat sin kontinuitet och axonbildningen har lätt för att gå i fel riktning, läker mindre troget de ursprungliga förhållandena jämfört med krosskador.<sup>71</sup> Till detta kommer att man ibland av omständigheterna är tvingad att sy olika nerver till varandra. Detta betyder att det inte räcker med att hjärnbarken återtar sin ursprungliga funktion, utan ytterligare en funktionell omorganisation måste ske som ett resultat av den förändrade perifera innervationen. Ett patientfall, där hjärnan undersökts med funktionell MR före och efter en bilateral handtransplantation, indikerar dock att sensorimotoriska kortextycks kunna återta en väsentligen normal somatotopi efter reinnervering.<sup>72</sup> Här hade man dock sannolikt i hög grad lyckats att efterlikna ursprungliga anatomiska förhållanden.

Det har noterats att den kortikala omorganisationen vid reinnervation blir mer omfattande ju större våld som görs på den ursprungliga innervationen.<sup>10</sup> Detta leder till en situation i hjärnan där de ursprungliga projektmönstren blandas och den somatotopiska barken funktionellt bryts upp till öar som speglar den förvirrade ordningen i inkommande nervimpulser ifrån den nya periferin.<sup>73,74</sup>

Förmågan att på nytt lära sig att sätta samman känselintryck till en meningsfull helhet har visats vara högst hos barn under 5-10 år, samt unga vuxna som närmar sig de trettio. Detta överensstämmer med det man har sett när förmågan till att lära ett nytt språk har undersökts<sup>75</sup> och man har även noterat liknande tendenser i djurstudier.<sup>76</sup> I



Figur 2. Principer för "sensory reeducation" efter en nervskada. (a) Normal representation av ett runt föremål i somatosensoriska cortex. (b) Den normala representationen har efter en nervregeneration brutits upp till en kaotisk bild. (c, d) Genom träning kan visuella och taktila intryck kombineras och på så sätt hjälpa hjärnan att på nytt tolka känselintryck till en meningsfull helhet. Från Lundborg, 1999.

övriga åldersgrupper tycks återhämtningen vara begränsad, även om prognosen kan förbättras genom en process av "sensory reeducation", där den drabbade personen får se och taktilt undersöka föremål av ökande svårighetsgrad<sup>77-79</sup> (se figur 2).

Weiss et al. testade i en studie hur fantomsmärtor påverkades av användandet av proteser. Designen bestod i en försöksgrupp där de ingående fick bära en mekanisk Sauerbruch protes, vilken tillåter stor användning av den drabbade lemmen, och en kontrollgrupp som bar kosmetiska proteser, med liten möjlighet till användning av lemmen. Man fann då en statistiskt signifikant reduktion av fantomsmärtor i försöksgruppen, men inte i kontrollgruppen.<sup>80</sup> Författarna spekulerar i att denna effekt kan komma av en användarberoende "afferent-increase" typ av kortikal omorganisering, som reverserat den vanliga "afferent-decrease" typen som uppstår efter deafferentiering och vars stor-

lek har visats korrelera till mängden av fantomsmärta.<sup>57,81</sup> Dessa fynd bekräftas i en annan studie.<sup>82</sup>

### 3.8 Terapeutiska tillämpningar

En direkt konsekvens av hjärnans plastiska förmåga är att det finns hopp om förbättring av handens funktioner även efter svåra traumorna. Genom att förstå hur hjärnan reagerar och anpassar sig till perifera nervskador kan vi på ett bättre sätt utforma program för rehabilitering och träning. Ett exempel på ett sådant program är "sensory reeducation", vilket beskrivits ovan.

Från forskning inom stroke-rehabilitering kommer ytterligare en terapiform som sannolikt utnyttjar kortikal omorganisering. Taub et al.<sup>83</sup> sammanfattar denna metod, kallad "constraint-induced (CI) movement therapy" som ett sätt att träna upp användningen av kroppsdelar med nedsatt rörlighet, t.ex. efter en stroke. Detta görs genom att rörligheten i den friska lemmen begränsas med olika medel, samtidigt som ett omfattande träningsprogram genomförs med den drabbade kroppsdelens under två till tre veckors tid. Man har då märkt att patienterna får en ökad förmåga att använda sin drabbade lem, åtminstone upp till två år efter behandlingen.

Mekanismen för denna kliniska effekt tros ligga på två plan: (i) Genom betingningsmekanismer slutar en person att använda sin sämre fungerande arm efter en svår skada, men genom att begränsa rörligheten i den friska kan denna betingning utsläckas. (ii) Genom att personen i större utsträckning rör och tränar den drabbade lemmen kommer innerverande kontralaterala kortexområden att omorganiseras och öka i storlek. Det senare, menar författarna, har bekräftats i ett antal neuroradiologiska och neurofunktionella studier.

Denna metod har hittills mest använts inom stroke-rehabilitering, men innehåller tankegångar som eventuellt kan överföras till rehabilitering efter replantation/transplantation av händer, samt för att förebygga fantomsmärtor.<sup>80</sup>

Wiech et al. slår fast att det, trots förbättringar inom neurofysiologiska undersökningsmetoder, fortfarande är svårt att utvärdera hur pass bra man kirurgiskt lyckats återställa perifer nervanatomi. Genom sin studie drar de slutsatsen att MEG kan vara en pålitlig och icke-invasiv metod att utvärdera den pågående reinnervationen, då denna direkt avspeglas i graden av kortikal omorganisation.<sup>10</sup>



Ramachandran et al. har genom sitt arbete<sup>17,18</sup> visat att en del patienter med svåra fantomsmärtor går att hjälpa med hjälp av speglar på ett sätt som ovan diskuterats. Det bör dock poängteras att smärtan i dessa försök endast gav vika under den tid patienten fick se den virtuella versionen av sin hand. Det rapporteras emellertid om ett patientfall där femton minuters daglig användning av spegellådan under tre veckors tid följdes av att fantomarmen försvann och tog smärtan i armbågen med sig. Patientens hand satt därefter fast direkt på stumpen och han kunde även röra den viljemässigt.<sup>17</sup> Det skulle emellertid vara välkommet med större randomiserade studier som testar denna terapeutiska möjlighet innan man eventuellt inför den i klinisk praxis.

Som tidigare nämnts har Harris publicerat en hypotes som i korta ordalag går ut på att fantomsmärta uppstår som resultat av en obalans mellan motoriska intentioner, proprioception och syn i ett kortikalt centra som även gör oss yra när våra vestibulära intryck inte stämmer med syn eller proprioception. Som en konsekvens av denna hypotes framförs idén om att farmaka mot åksjuka i så fall skulle kunna fungera som profylax mot fantomsmärta.<sup>64</sup> Denna hypotes återstår att testas mer direkt.

Det har beskrivits ett stark samband mellan fantomsmärta och graden av kortikal omorganisering.<sup>57,81</sup> Detta skulle innebära att det vore möjligt att förhindra uppkomsten av fantomsmärtor genom att förhindra de plastiska förändringarna i hjärnan, till exempel genom farmakologisk blockad av glutamat-receptorer.<sup>4</sup> Detta har verifierats i en studie.<sup>84</sup>

### 3.9 Slutsatser

När man sammanfattar det aktuella kunskapsläget är det tydligt det sker en omorganisation av hjärnbarkens informationsarkitektur när den utsätts för deafferentiering, även om man är mindre ense om hur denna detta går till. I ljuset av publicerade studier förefaller det som om åtminstone den somatosensoriska barkens skarpa somatotopiska indelning är resultatet av en funktionell balans, där signalvägar sträcker sig över stora områden, men där de starkaste impulserna ifrån periferin har förmåga att undertrycka omgivande svagare signaler, sannolikt genom inhibitoriska GABAerga neuron. När den starka signalvägen ifrån periferin går under, t.ex. vid en amputation, kan inte heller de inhibitoriska interneuronen drivas med resultatet att de intilliggande signalvägarna funktionellt kan ta över detta territorium. Om man återför

den förlorade kroppsdelens reverseras dessa förändringar till något, som i det ideala fallet, liknar ursprungliga kortikala förhållanden. Man tycks även kunna åstadkomma liknande resultat genom användandet av mekaniska proteser.

Möjligheterna att få absoluta belägg för denna bild är emellertid begränsade hos människor, då de undersökningstekniker vi idag har tillgång till i stor utsträckning är funktionella och vi inte har möjlighet till neurohistologiska undersökningar. Det gör det även svårt att veta i vilken utsträckning detaljer funna i djurstudier går att överföra på människor.

En välkänd hypotes om fantomlemmars mekanismer bygger på nyss nämnda teori om kortikala effekter av en deafferentiering. Denna "remapping-hypotes" kan inte fullt ut förklara den generella existensen av en fantom, men kan dock kompletteras med teorier om inbyggda neurala kretsar som vid aktivering ger upphov till en illusion av den saknade kroppsdelens. Dessa saknar i dagsläget övertygande direkta bevis och ytterligare studier vore därför välkomna för att kunna avslöja de faktiska mekanismerna bakom fantomers uppkomst.

Kunskaper ifrån studier av nervavskärningsskador och amputationer torde kunna extrapoleras till situationer då man återför en hand. Det rör sig då om en situation med multipla komplicerade avskärningsskador som måste läkas, och som med största sannolikhet bryter upp gamla innerveringsmönster och tvingar hjärnan till en omfattande kortikal omorganisation av sensoriska och motoriska kortext. Detta kan hjälpas på traven med tekniker såsom "sensory reeducation".

Även andra terapeutiska tekniker har förts fram i ljuset av kortikal omorganisering. Exempel på sådana är behandling av fantomsmärta med hjälp av speglar, kalorisk spolning, samt "constraint-induced movement therapy". Kanske kan även förhindrandet av kortikal omorganisering, t.ex. med hjälp av farmakologisk blockad av glutamatreceptorer, förebygga uppkomsten av fantomsmärtor.

En genomgående brist i de studier som här diskuterats är att de är utförda på tämligen små patientpopulationer, ibland till och med enstaka patienter, vilket får till följd att individuella variationer får ett stort genomslag. Detta är sannolikt en orsak till den inkongruens som råder inom vissa delar av det diskuterade kunskapsområdet. Man skulle därför vilja se ett antal studier utförda på ett större patientmaterial för att nå

någon form av enighet, som man kan bygga vidare på i strävan efter att avslöja mekanismerna bakom vår hjärnas formbara förmåga.

Denna litteraturgenomgång är långt ifrån fullständig. En grundläggande brist är att litteratursökningar endast är genomförda i PubMed och att sökresultaten begränsats på en subjektiv bas, vilket säkerligen har fått till följd att en del artiklar har missats. Vad beträffar fantomsmärtors etiologi har här endast fokuserats på centrala mekanismer, medan det naturligtvis även finns en rad perifera mekanismer föreslagna i litteraturen. Trots detta torde denna framställning utgöra en adekvat översikt av det aktuella kunskapsnivån inom området hjärnplasticitet och amputationer.

#### **4. Sammanfattning**

Möjligheten att ge en patient en förlorad hand tillbaka är idag en medicinsk verklighet, men för att åstadkomma detta krävs en detaljerad förståelse för hur hjärnans uppbyggnad förhåller sig till våra kroppsdelar.

I normala fall svarar bestämda områden av hjärnbarken för bestämda delar av kroppen, men man har sett att detta förändras i situationer där signalerna in till centrala nervsystemet förändras, t.ex. efter en amputation. Det ter sig som om det barkområde som svarade för handen invaderas av intilliggande barkområden, men ändå har förmågan att omedelbart återta sina ursprungliga uppgifter om nervskadan läks eller man återför kroppsdelens ifråga. Även om man inte är överens om hur detta sker så tycks det som om förändringarna beror på en rubbad balans mellan de aktiverande och hämmande krafter som normalt bestämmer hjärnbarkens funktionella uppdelning. Dessa förändringar kan sannolikt förklara en del av de fantomfenomen som kan ses efter amputationer, framför allt illusionen av att bli berörd på den saknade kroppsdelens. För att förklara själva existensen av fantomlemmar behövs emellertid kompletterande hypoteser, vilka till dags dato är bristfälligt undersökta i studier.

Kunskapen om hur hjärnan reagerar på olika typer av nervskador kan utnyttjas i olika rehabiliteringsprogram och eventuellt också för att mildra de fantomsmärtor som ofta uppstår efter en amputation.

## 5. Litteraturreferenser

1. Penfield W & Boldrey E. Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Brain* 1937;60: 389-443
2. Lundborg G. *Handkirugi-Skador, Sjukdomar, Diagnostik Och Behandling*. (Studentlitteratur, Lund, 1999).
3. Rossini P M & Pauri F. Neuromagnetic Integrated Methods Tracking Human Brain Mechanisms of Sensorimotor Areas 'Plastic' Reorganisation. *Brain Research Reviews* 2000;33: 131-154
4. Lundborg G. Brain Plasticity and Hand Surgery: An Overview. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)* 2000;25B: 242-252
5. Ramachandran V S, Stewart M & Rogers-Ramachandran D C. Perceptual Correlates of Massive Cortical Reorganization. *NeuroReport* 1992;3: 583-586
6. Halligan P W, Marshall J C, Wade D T, Davey J & Morrison D. Thumb in Cheek? Sensory Reorganization and Perceptual Plasticity after Limb Amputation. *NeuroReport* 1993;4: 233-236
7. Qi H, Stepniewska I & Kaas J H. Reorganization of Primary Motor Cortex in Adult Macaque Monkeys with Long-Standing Amputations. *The Journal of Neurophysiology* 2000;84: 2133-2147
8. Manger P R, Woods T M & Jones E G. Plasticity of the Somatosensory Cortical Map in Macaque Monkeys after Chronical Partial Amputation of a Digit. *Proc. R. Soc. Lond.* 1996;263: 993-939
9. Buonomani D V & Merzenich M M. Cortical Plasticity: From Synapses to Maps. *Annu Rev Neurosci* 1998;21: 149-186
10. Wiech K et al. Cortical Reorganization after Digit-to-Hand Replantation. *J Neurosurg* 2000;93: 876-883
11. Flor H et al. A Neural Substrate for Nonpainful Phantom Limb Phenomena. *NeuroReport* 2000;11: 1407-1411
12. Melzack R. Phantom Limbs and the Concept of Neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990;13: 88-92
13. Pons T P, Preston E & Garraghty A K. Massive Cortical Reorganization after Sensory Deafferentation in Adult Macaques. *Science, Wash* 1991;252: 1857-1860
14. Merzenich M M et al. Somatosensory Cortical Map Changes Following Digit Amputation in Adult Monkeys. *J Comp Neurol* 1984;224: 591-605
15. Merzenich M M et al. Topographic Reorganization of Somatosensory Cortical Areas 3b and 1 in Adult Monkeys Following Restricted Deafferentation. *Neuroscience* 1983;8: 33-55
16. Moore C E G & Schady W. Investigation of the Functional Correlates of Reorganization within the Human Somatosensory Cortex. *Brain* 2000;123: 1883-1895
17. Ramachandran V S & Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in Phantom Limbs Induced with Mirrors. *Proc. R. Soc. Lond.* 1996;263: 377-386
18. Ramachandran V S & Rogers-Ramachandran D. Phantom Limbs and Neural Plasticity. *Arch Neurol* 2000;57: 317-320
19. Halligan P W, Marshall J C & Wade D T. Sensory Disorganization and Perceptual Plasticity after Limb Amputation: A Follow-up Study. *NeuroReport* 1994;5: 1341-1345
20. Kew J J M et al. Abnormal Access of Axial Vibrotactile Input to Deafferented Somatosensory Cortex in Human Upper Limb Amputees. *The Journal of Neurophysiology* 1997;77:

21. Aglioti S A, Bonazzi A & Cortese F. Phantom Lower Limb as a Perceptual Marker for Neural Plasticity in the Mature Human Brain. *Proc R Soc Lond* 1994;255: 273-278
22. Elbert T et al. Extensive Reorganization of the Somatosensory Cortex in Adult Humans after Nervous System Injury. *NeuroReport* 1994;5: 2593-2597
23. Weiss T et al. Reorganization of the Somatosensory Cortex after Amputation of the Index Finger. *NeuroReport* 1998;9: 213-216
24. Weiss T et al. Rapid Functional Plasticity of the Somatosensory Cortex after Finger Amputation. *Exp Brain res* 2000;134: 199-203
25. Elbert T et al. Input-Increase and Input-Decrease Types of Cortical Reorganization after Upper Extremity Amputation in Humans. *Exp Brain Res* 1997;117: 161-164
26. Druschky K et al. Alteration of the Somatosensory Cortical Map in Peripheral Mononeuropathy Due to Carpal Tunnel Syndrome. *NeuroReport* 2000;11: 3925-3930
27. Perani D et al. Remodeling of Sensorimotor Maps in Paraplegia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study after a Surgical Nerve Transfer. *Neuroscience Letters* 2001;303: 62-66
28. Rörich S, Meyer B-U, Niehaus L & Brandt S A. Long-Term Reorganization of Motor Cortex Outputs after Arm Amputation. *Neurology* 1999;53: 106-111
29. Rörich S & -U M B. Residual Function in Motor Cortex Contralateral to Amputated Hand. *Neurology* 2000;54: 984-987
30. Ojemann J G & Silbergeld D L. Cortical Stimulation Mapping of Phantom Limb Rolandic Cortex. *J Neurosurg* 1995;82: 641-644
31. Dettmers C et al. Abnormal Motor Cortex Organization Contralateral to Early Upper Limb Amputation in Humans. *Neuroscience Letters* 1999;263: 41-44
32. Cohen L G, Bandinelli S, Findley T W & Hallett M. Motor Reorganization after Upper Limb Amputation in Man. *Brain* 1991;114: 615-627
33. Brugger P et al. Beyond Re-Membering: Phantom Sensations of Congenitally Absent Limbs. *Proc. Natl. Sci. USA* 2000;97: 6167-6172
34. Moore C E, Partner A & Sedgwick E M. Cortical Focusing Is an Alternative Explanation for Improved Sensory Acuity on an Amputation Stump. *Neurosci Lett* 1999;270: 185-187
35. Buchner H et al. Differential Effects of Pain and Spatial Attention on Digit Representation in the Human Primary Somatosensory Cortex. *NeuroReport* 2000;11: 1289-1296
36. Doetsch G S. Progressive Changes in Cutaneous Trigger Zones for Sensation Referred to a Phantom Hand: A Case Report and Review with Implications for Cortical Reorganization. *Somatosensory & Motor Research* 1997;14: 6-16
37. Rossini P M, Martino G & Narici L. Short-Term Brain 'Plasticity' in Humans: Transient Finger Representation Changes in Sensory Cortex Somatotopy Following Ischemic Anesthesia. *Brain Research* 1994;642: 169-177
38. Borsook D et al. Acute Plasticity in the Human Somatosensory Cortex Following Amputation. *NeuroReport* 1998;9: 1013-1017
39. Schady W, Braune S, Watson S, Torebjörk H E & Schmidt R. Responsiveness of the Somatosensory System after Nerve Injury and Amputation in the Human Hand. *Ann Neurol* 1994;36: 68-75

40. Nicolelis M A. Dynamic and Distributed Somatosensory Representations as the Substrate of Cortical and Subcortical Plasticity. *Sem Neurosci* 1997;9: 24-33
41. Welker E, Soriano E, Dorfl J & Van der Loos H. Plasticity in the Barrel Cortex of the Adult Mouse: Transient Increase of Gad-Immunoreactivity Following Sensory Stimulation. *Exp Brain Res* 1989;78: 659-664
42. Garraghty P E, LaChica E A & Kaas J H. Injury-Induced Reorganization of Somatosensory Cortex Is Accompanied by Reductions in Gaba Staining. *Somatosens Mot Res* 1991;8: 347-354
43. Ziemann U, Hallett M & Cohen L G. Mechanisms of Deafferentation-Induced Plasticity in Human Motor Cortex. *J Neurosci* 1998;18: 7000-7007
44. Garraghty P E & Muja N. Nmda Receptors and Plasticity in Adult Primate Somatosensory Cortex. *Journal of Comparative Neurology* 1996;367: 19-26
45. Avendano C, Ubriaco D, Dykes R W & Descarries L. Decrease and Long-Term Recovery of Choline Acetyltransferase Immunoreactivity in Adult Cat Somatosensory Cortex after Peripheral Nerve Transection. *J Comp Neurol* 1995;354: 321-332
46. Webster H H, Hanisch U-K, Dykes R W & Biesold D. Basal Forebrain Lesions with or without Reserpine Injection Inhibition Cortical Reorganization in Rat Hindpaw Primary Somatosensory Cortex Following Sciatic Nerve Section. *Somatosens Mot Res* 1991;8: 327-346
47. Knecht S et al. Cortical Reorganization in Human Amputees and Mislocalization of Painful Stimuli to the Phantom Limb. *Neuroscience Letters* 1995;201: 262-264
48. Kew J J et al. Reorganization of Cortical Blood Flow and Transcranial Magnetic Stimulation Maps in Human Subjects after Upper Limb Amputation. *J Neurophysiol* 1994;72: 2517-2524
49. Florence S L, Hackett T A & Strata F. Thalamic and Cortical Contributions to Neural Plasticity after Limb Amputation. *The Journal of Neurophysiology* 2000;83: 3154-3159
50. Jain N, L F S, Qi H & Kaas J H. Growth of New Brainstem Connections in Adult Monkeys with Massive Sensory Loss. *Proc Natl Sci USA* 2000;97: 5546-5550
51. Pettit M J & Schwark H D. Receptive Field Reorganization in Dorsal Column Nuclei During Temporal Denervation. *Science* 1993;262: 2054-2056
52. Jones E G & Pons T P. Thalamic and Brainstem Contribution to Large-Scale Plasticity of Primate Somatosensory Cortex. *Science* 1998;282: 1121-1125
53. Davis K D et al. Phantom Sensations Generated by Thalamic Microstimulation. *Nature* 1998;391: 385-387
54. Lenz F A et al. Characteristics of Somatotopic Organization and Spontaneous Neuronal Activity in the Region of the Thalamic Principal Sensory Nucleus in Patients with Spinal Cord Transection. *J Neurophysiol* 1994;72: 1570-1587
55. Lenz F A, Garonzik I M, Zirh T A & Dougherty P M. Neuronal Activity in the Region of the Halamic Principal Sensory Nucleus (Ventralis Caudalis) in Patients with Pain Following Amputations. *Neuroscience* 1998;86: 1065-1081
56. Knecht S et al. Phantom Sensations Following Acute Pain. *Pain* 1998;77: 209-213
57. Birbaumer N et al. Effects of Regional Anesthesia on Phantom Limb Pain Are Mirrored in Changes in Cortical Reorganization. *J Neurosci* 1997;17: 5503-5508

58. Huse E, Larbig W, Flor H & Birbaumer N. The Effect of Opioids on Phantom Limb Pain and Cortical Reorganization. *Pain* 2001;90: 47-55
59. Sörös P et al. Functional Reorganization of the Human Primary Somatosensory Cortex after Acute Pain Demonstrated by Magnetoencephalography. *Neuroscience Letters* 2001;298: 195-198
60. Hill A. Phantom Limb Pain: A Review of the Literature on Attributes and Potential Mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999;17: 125-142
61. Clarke S, Regli L, Janzer R C, Assal G & de Tribolet N. Phantom Face: Conscious Correlate of Neural Reorganization after Removal of Primary Sensory Neurones. *NeuroReport* 1996;7: 2853-2857
62. Ramachandran V S. Behavioral and Meg Correlates of Neural Plasticity in the Adult Human Brain. *Proc natn Acad Sci USA* 1993;90: 10413-10420
63. Saadah E S M & Melzack R. Phantom Limb Experiences in Congenital Limb-Deficient Adults. *Cortex* 1994;30: 479-485
64. Harris J. Cortical Origin of Pathological Pain. *Lancet* 1999;354: 1464-1466
65. Ramachandran V S. Anosognosia in Parietal Lobe Syndrome. *Conscious Cogn* 1995;4: 22-51
66. Fink G R, Marshall J C & W H P. The Neural Consequences of Conflict between Intention and the Senses. *Brain* 1999;122: 497-512
67. Bisiach E, Rusconi M L & Vallar G. Remission of Somatoparaphrenic Delusion through Vestibular Stimulation. *Neuropsychologia* 1991;29: 1029-1031
68. Gallagher S, Butterworth G E, Lew A & Cole J. Hand-Mouth Coordination, Congenital Absence of Limb, and Evidence for Innate Body Schemas. *Brain and Cognition* 1998;38: 53-65
69. Montoya P et al. The Cortical Somatotopic Map and Phantom Phenomena in Subjects with Congenital Limb Atrophy and Traumatic Amputees with Phantom Limb Pain. *European Journal of Neuroscience* 1998;10: 1095-1102
70. Canavero S. Dynamic Reverberation. A Unified Mechanism for Central and Phantom Pain. *Med Hypotheses* 1994;42: 203-207
71. Lundborg G. Peripheral Nerve Injuries: Pathophysiology and Strategies for Treatment. *Journal of Hand Therapy* 1993;
72. Giraux P, Sirigu A, Schneider F & Dubernard J M. Cortical Reorganization in Motor Cortex after Graft of Both Hands. *Nat Neurosci* 2001;4: 691-692
73. Wall J T et al. Functional Reorganization in Somatosensory Cortical Areas 3b and 1 of Adult Monkeys after Median Nerve Repair: Possible Relationships to Sensory Recovery in Humans. *J Neurosci* 1986;6: 218-233
74. Florence S L, Garraghty P E, Wall J T & Kaas J H. Sensory Afferent Projections and Area 3b Somatotopy Following Median Nerve Cut and Repair in Macaque Monkeys. *Cerebral Cortex* 1994;4: 391-407
75. Lundborg G & Rosén B. Sensory Relearning after Nerve Repair. *Lancet* 2001;358: 809-810
76. Florence S L et al. Central Reorganization of Sensory Pathways Following Peripheral Nerve Regeneration in Fetal Monkeys. *Nature* 1996;381: 69-71

77. Dellsen A L. *Evaluation of Sensibility and Reeducation of Sensation in the Hand*. (Williams and Wilkins, Baltimore, 1981).
78. Wynn Parry C B & Salter M. Sensory Re-Education after Median Nerve Lesions. *Hand* 1976;8: 250-257
79. Imai H, Tajima T & Natsumi Y. Successful Reeducation of Functional Sensibility after Median Nerve Repair at the Wrist. *Journal of Hand Surgery* 1991;16A: 60-65
80. Weiss T, Miltner W H R, Adler T, Brückner L & Taub E. Decrease in Phantom Limb Pain Associated with Prosthesis-Induced Increased Use of an Amputation Stump in Humans. *Neurosci Lett* 1999;272: 131-134
81. Flor H, Elbert T & Knecht S. Phantom Limb Pain as a Perceptual Correlate of Cortical Reorganization Following Arm Amputation. *Nature* 1995;375: 482-484
82. Lotze M et al. Does Use of a Myoelectric Prosthesis Prevent Cortical Reorganization and Phantom Limb Pain? *Nat Neurosci* 1999;2: 501-502
83. Taub E, Uswatte G & Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: A New Family of Techniques with Broad Application to Physical Rehabilitation--a Clinical Review. *J Rehabil Res Dev* 1999;36: 237-251
84. Nikolajsen L, Hansen P O & Jensen T S. Oral Ketamine Therapy in the Treatment of Postamputation Stump Pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997;41: 427-429