

### **3. DIE KORTIKALE REORGANISATION UND IHR ZUSAMMENHANG MIT DEAFFERENZIERUNGSSCHMERZEN**

Während man früher das adulte Nervensystem als ein fixes, unveränderliches System fest verknüpfter Neuronengruppen ansah, führte die Beobachtung von oft verblüffenden Funktionserholungen nach Gehirnläsionen zum beschreibenden und sicher auch spekulativ-erklärenden Begriff der „neuronalen Plastizität“. Mittlerweile sind durch invasive und nichtinvasive Untersuchungen an Tier und Mensch einige der zugrundeliegenden Mechanismen dieser Reorganisationsfähigkeit aufgedeckt, und es ist unbestritten, dass diese Plastizität eine grundlegende Eigenschaft des Nervensystems ist. Plastizität umfasst kurzfristig-reversible und langfristig-irreversible Veränderungen der Impulsverarbeitung. Dadurch können sich funktionelle Hirnkarten umorganisieren und veränderte Wahrnehmungen hervorrufen (Knecht & Ringelstein, 1999). Reorganisationsprozesse konnten im sensorischen und motorischen Kortex des Menschen nachgewiesen werden. Sie sind die Basis für Funktionserholung nach Läsionen des Nervensystems und die Grundlage für Lernvorgänge. Kortikalen Reorganisationsvorgängen wird aber auch eine ursächliche Bedeutung für Misslokationen oder Deafferenzierungsschmerzen zugeschrieben (Flor et al., 1995, 1998; Knecht & Ringelstein, 1999; Grüsser et al., 2001)

#### **3.1 Mechanismen der neuronalen Plastizität**

Die zugrundeliegenden Mechanismen der neuronalen Plastizität sind wahrscheinlich miteinander verzahnte Prozesse, die über kurzfristige reversible zu langfristigen, konsolidierten Veränderungen führen (Dykes, 1997; Knecht & Ringelstein, 1999).

Zu den konsolidierten, morphologischen Veränderungen zählt die axonale Aussprossung, welche sich bisher im Gehirn erwachsener Menschen nur schwer nachweisen ließ. Der Prozess, auch als reaktive Synaptogenese (Sprouting) bezeichnet, beschreibt die Entwicklung neuer synaptischer Verbindungen im Sinne eines Wiederherstellungsprozesses nach Läsionen des Nervensystems (Knecht & Ringelstein, 1999). Diese wurden bisher z.B. im visuellen Kortex der Katze (Darian-Smith & Gilbert, 1994) und beim Menschen auf spinaler Ebene im Zusammenhang mit peripheren Nervenläsionen nachgewiesen (Florence & Kaas, 1995).

Zu den Mechanismen, die eine schnelle Plastizität vermitteln, gehört die Demaskierung latenter Projektionen, bzw. Aktivierung unterschwelliger Synapsen sowie die Modulation prä- und postsynaptischer Effizienz im Sinne einer *Long-Term-Potentiation (LTP)* und *Long-Term-Depression (LTD)*. Diese Prozesse können parallel oder nacheinander ablaufen (Rioult-Pedotti & Donoghue, 2003; Knecht & Ringelstein, 1999; Chen et al., 1998a).

Die Demaskierung unterschwelliger Synapsen beruht auf der Annahme, dass im adulten Gehirn zahlreiche kollaterale und divergente Projektionen existieren, die unter ungestörten Bedingungen auf der Ebene der Wahrnehmung oder des Verhaltens gehemmt oder still sind und erst durch eine Störung z.B. nach Deafferenzierung „demaskiert“ werden. So kann es zu einer funktionellen Invasion benachbarter Projektionen in das deafferenzierte Areal kommen (Jacobs & Donoghue, 1991; Knecht & Ringelstein, 1999; Weiss et al., 2000). Dabei spielt wahrscheinlich eine Disinhibition durch einen Ausfall der GABA-vermittelten Umfeldhemmung eine Rolle. GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn, sein Fehlen kann latent exzitatorische Synapsen aktiv werden lassen und zu einer kurzfristigen kortikalen Reorganisation führen (Jacobs & Donoghue, 1991; Chen et al., 1998a; Welker et al., 1989; Ziemann et al., 1998).

Beim Modell der Long-Term-Potentiation (LTP) und Long-Term-Depression (LTD) führen wiederholte Aktivierungsmuster an den Synapsen zu einer Veränderung ihrer synaptischen Effizienz. So können Kontakte zu anderen spezifischen Neuronen und damit die Funktion kortikaler Netzwerke auf lange Sicht verändert werden (Bliss & Lomo, 1973; Dykes, 1997; Knecht & Ringelstein, 1999; Lundborg, 2000). Das Ergebnis können Veränderungen der Höhe von Erregungsschwellen sowie der Form und des Ortes rezeptiver Felder sein, die eine Reorganisation kortikaler Repräsentation bewirken. Langandauernde LTP bzw. LTD kann durch externe Stimulation aber auch durch Verletzung von Nervenaxonen (z.B. Deafferenzierung nach Amputation) induziert werden (Lundborg, 2000; Hess & Donoghue, 1996)

Das Prinzip der LTP ist auch als „Hebbsche Regel“ als Grundlage von Lern- und Gedächtnisprozessen postuliert worden: Wenn das Axon des Neurons A dicht genug an Neuron B ist und wiederholt oder konstant dieses erregt, dann erhöht sich die Effektivität des Neurons A, das Neuron B zu erregen, entweder durch Wachstumsprozesse oder metabolische Veränderungen in einem oder beiden Neuronen (Hebb, 1949).

Bei der LTP wird die Verstärkung synaptischer Gewichtung durch synchron eintreffende Impulse ausgelöst. Hochfrequente Impulsserien, die in kleinen Neuronengruppen synchron produziert werden setzen an LTP-fähigen Synapsen präsynaptisch den Neurotransmitter Glutamat frei, welcher sich dann an zwei Klassen von postsynaptischen Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren und non-NMDA-Rezeptoren) bindet. Die NMDA-Rezeptoren sind im Ruhezustand durch Magnesiumionen blockiert und werden nur durch die synchrone Entladung vieler präsynaptischer Neurone adäquat depolarisiert. Der dadurch ausgelöste Calcium-Einstrom initiiert die Verbesserung der synaptischen Transmission durch Aktivierung verschiedener Proteinkinasen. Die Aufrechterhaltung von LTP hängt danach wahrscheinlich von einer Erhöhung der

präsynaptischen Transmitterfreisetzung ab. ( Malenka & Nicoll, 1999; Castro-Alamancos et al., 1995; Hess & Donoghue, 1996)

Long-Term-Depression (LTD) kann durch repetitive Stimulation mit niedrigen Frequenzen ausgelöst werden und führt zu einer langanhaltenden Reduktion der synaptischen Transmission (Hess & Donoghue, 1996; Rioult-Pedotti & Donoghue, 2003).

Da die Depolarisation für die Induktion einer LTP im adulten Kortex nicht ausreichend ist, muss dort erst ein permissiver Zustand durch die lokale Reduktion der GABA-vermittelten Inhibition hergestellt werden. Daneben spielen cholinerge Transmitter (Azetylcholin, Norepinephrin) eine synergistische Rolle bei der Fazilitierung kortikaler Plastizität (Juliano et al., 1991; Dykes, 1997; Hess & Donoghue, 1996).