

2 Theoretischer Hintergrund

Im folgenden Kapitel 2 werden für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung relevante neurowissenschaftliche empirische Forschungsergebnisse und theoretische Konzepte in ihrem historischen Kontext zusammenfassend dargestellt. Zunächst werden übersichtsweise die für die Fragestellung bedeutsamen psychologischen, physiologischen und neuroanatomischen Aspekte von Nociception und Schmerz (vgl. Kap. 2.1) und des Konzepts der corticalen Repräsentation unter dem Aspekt der corticalen Karten (vgl. Kap. 2.2) vorgestellt. Im anschließenden Kapitel 2.3 werden diese beiden Elemente unter dem Begriff der *Plastizität* zusammengeführt. Hierauf aufbauend werden in Kapitel 2.4 der Grundgedanke der vorliegenden Untersuchung dargestellt und in Kapitel 2.5 die korrespondierende Fragestellung entwickelt sowie die daraus hergeleiteten empirischen Hypothesen formuliert.

2.1 Nociception und Schmerz

Der psychologische Kontext der vorliegenden Arbeit ist das physische⁴ Schmerzempfinden. Schmerz ist ein häufiger und von Kindheit an bekannter, nachdrücklicher und ubiquitärer Sinneseindruck, der Merkmale wie Stärke, Dauer und Körperlokalisation mit anderen Sinneswahrnehmungen gemein hat. Im Unterschied zu diesen anderen Sinneswahrnehmungen wird Schmerz – durchaus in qualitativen und quantitativen Abstufungen – vorwiegend negativ bis aversiv bewertet. Da – in Kontrast zu beobachtbarem Verhalten – jedes individuelle (sensorische) Erleben als nicht-beobachtbar und mithin rein subjektiv gekennzeichnet ist, wird dies auch in Bezug auf Schmerz meist nur in entsprechend ausgerichteten Untersuchungen explizit herausgestellt. Auf die Bedeutung der Subjektivität der

4 Psychischer Schmerz ist – als metaphorische Sprechweise – hier nicht berücksichtigt (vgl. aber z. B.: Eisenberger, Lieberman & Williams, 2003; Eisenberger & Lieberman, 2004a; Eisenberger & Lieberman, 2004b; MacDonald & Leary, 2005; Tölle & Flor, 2006; Kross, Berman, Mischel, Smith & Wager, 2011; Spitzer, 2012; Iannetti, Salomons, Moayedi, Mouraux & Davis, 2013).

Schmerzwahrnehmung und des Schmerzerlebens aus theoretischer, methodischer und anwendungsbezogener Perspektive weisen beispielsweise Coghill, McHaffie und Yen (2003) hin. Vor dem Hintergrund der Bedeutung von Schmerz für Betroffene findet sich die Subjektivität des Schmerzerlebens auch aufgegriffen in der von der International Association for the Study of Pain (IASP) vorgeschlagenen Definition von Schmerz:

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Ernst, 1998)⁵.

Nociception ist der Bereich der Sinnesphysiologie, der sich auf noxische Reize bezieht. Das nociceptive System ist das ‚schmerzleitende‘ System. Explizit zu unterscheiden ist hierbei jedoch zwischen Nociception und Schmerz: Nociception bezeichnet die Aktivität der Nervenzellen des ‚schmerzleitenden‘ Systems, die schließlich zu Schmerz führen kann. Das heißt, Nociception ist auch ohne bewusstes Schmerzerleben möglich. Schmerz hingegen ist eine Erlebensqualität, die Bewusstsein verlangt (Schandry, 2011). Schmerz bzw. Schmerzerleben kann von weiteren physiologischen aber vor allem auch von – mehr oder weniger deklarationsfähigen – emotionalen, kognitiven, sozialen und kulturellen Momenten in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst bzw. überformt sein (Merskey & Bogduk, 1994; Treede, Apkarian, Bromm, Greenspan & Lenz, 2000; Tölle & Flor, 2006; Kröner-Herwig, 2011; Magerl & Treede, 2011; Moseley & Flor, 2012).

Die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes bezeichnet dessen Stärke, Dauer und Körperlokalisation. Daneben bezeichnet die affektiv-motivationale Komponente die emotionalen Reaktionen (v.a. unlustbetonte Gefühle / Leiden), die auf den Sinneseindruck Schmerz folgen. Zudem kann eine vegetative Komponente abgegrenzt werden, die sich auf bestimmte autonome / reflektorische physiologische Reaktionen (z. B. Blutdruck-Anstieg) im Rahmen des Schmerzgeschehens bezieht. Schließlich kann noch die motorische Komponente differenziert werden; diese manifestiert sich in unwillkürlichen und willkürlichen motorischen Reaktionen (z. B. Schutzreflex und Schmerzmimik), umfasst im weiteren Sinne aber auch andere Verhaltensäußerungen auf den Schmerz, z. B. Wehklagen oder

⁵ With kind permission from Springer Science+Business Media: Grundlagen der Schmerztherapie (Thomas Flöter), Anatomie, Pathologie und Physiologie des Schmerzes (Andreas Ernst), 1st edition, 1998, p. 20.

willkürliche Bewegungen, die aus der Schmerzbewertung resultieren (psychomotorische Komponente) (vgl. Abb. 1). Auftreten und Verhaltenskonsequenzen von Schmerz gelten in erster Näherung – in Folge akuter Gewebeschädigungen – als adaptiv, da sie den Schutz- und Vermeidungsreaktionen des Organismus einschließlich evtl. erforderlicher Regenerationszeiten dienlich sind (Birbaumer & Schmidt, 2010; Schandry, 2011; Ohara, Vita & Jasmina, 2005).

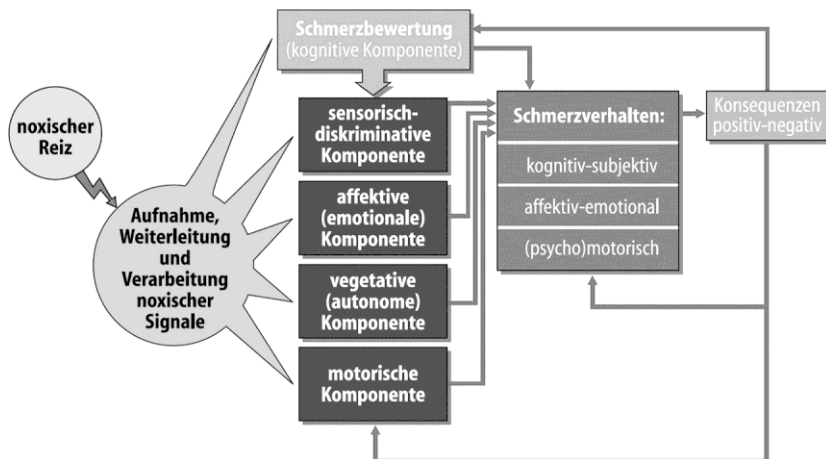


Abb. 1: Schematische Darstellung der durch noxische Signale aktivierten Komponenten des Schmerzes. (With kind permission from Springer Science+Business Media: Biologische Psychologie, 7th edition, Nozizeption und Schmerz, 2010, p. 344, Niels Birbaumer and Robert F. Schmidt, fig. 16.2.)

Die Weiterleitung von – auch noxischen – Reizen im Nervensystem verläuft über sog. Projektionsbahnen, auf deren Strecken auch schon eine erste Verarbeitung stattfindet. Die Projektionsbahnen somatosensorischer resp. nociceptiver Afferenzen beginnen in der Peripherie.

Die quasiunipolaren primären sensorisch afferenten Neurone erhalten ihren Input aus Rezeptoren und freien Nervenendigungen vorwiegend in Haut, Sehnen, Muskeln und Gelenken. Mechanosensorik beruht auf den von besonderen Zellen umhüllten Nervenendigungen afferenter Neurone, den Rezeptoren: Meissner-Körperchen und Haarfollikelrezeptoren, Merkel-Zellen und Tastscheiben, Pacini-Körperchen sowie Ruffini-Körperchen. Temperatur- und Chemosensibilität werden über freie Nervenendigungen (als Sensoren) vermittelt.

Nociceptoren sind freie Nervenendigungen, die spezifisch auf (potentiell) schädliche (noxische) Reize reagieren. Als Registratoren von Umweltreizen bestimmter Qualität und Quantität sind Nociceptoren keine Schmerzrezeptoren, so wie die retinale Absorption elektromagnetischer Strahlung bestimmter Frequenz nicht bereits Farbwahrnehmung ist. Von einem Reiz wird ein geeigneter Nociceptor, der auf diesen Reiz reagieren kann, aktiviert. Der Nociceptor setzt diesen Input in elektrochemische neuronale Prozesse um, die in einer Weiterleitung eines elektrischen Gradienten entlang des Rezeptornervs münden. Nach Weiterleitung und Verarbeitung können solche Reize zum Empfinden von Schmerz führen. Die Variabilität der für einen Nociceptor relevanten Stimulation reicht von Temperaturen über 45°C und unter 15°C über Gewebsdeformationen durch Druck oder Quetschungen, Ätzwirkung von Säuren und Laugen und Nadelstichen bis hin zu Entzündungsmediatoren (Schandry, 2011).

Nociceptive Afferenzen finden sich als nicht myelinisierte und dünn myelinisierte Nervenfasern, die im Peripheriegewebe in hochschwelligen freien Nervenendigungen auslaufen. Diese freien Nervenendigungen sind im Unterschied zu Mechanosensoren nicht von speziellen Zellen umhüllt, sondern stehen unmittelbar mit dem umgebenden Gewebe in Kontakt (Schandry, 2011; Hendry & Hsiao, 2008). Da nociceptive Axone in der Peripherie die Haut und Unterhaut mit relativ unspezialisierten freien Nervenendigungen versorgen, werden Nociceptoren nach den Leitungseigenschaften ihrer corticopedalen Axone unterschieden (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Merkmale nociceptiver Nervenfasertypen (Birbaumer & Schmidt, 2010)

Fasertyp	Nociceptor-Klassifikation	Myelinisierung	Leitgeschwindigkeit
A δ	Mechanisch	Schwach	5-30 m / s
A δ	Thermisch	Schwach	5-30 m / s
C	Polymodal (mechanische, thermale und chemische Reize)	Unmyelinisiert	0.5-2 m / s

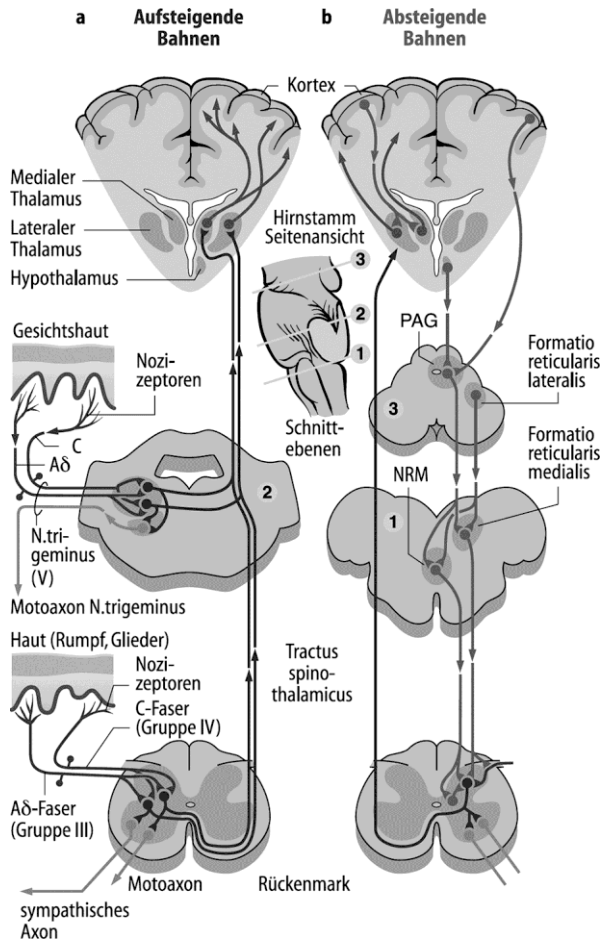
Über diese unterschiedlich aufgebauten und agierenden Nervenfasern projizieren primäre nociceptive Neurone nach Reiztransduktion zu den ersten Spinalneuronen für nociceptiven Input in Kerngruppen im dorsalen Hinterhorn des Rückenmarks (vgl. Abb. 2).

Primäre sensorische Neurone projizieren hingegen zu ersten Spinalneuronen im Ncl. cuneatus und Ncl. gracilis des Rückenmarks. Die sensorischen afferenten

Nervenfasern verlassen ihre spinale Kerngruppe der somatotopenen Nuclei cuneatus und gracilis in der Medulla oblongata (Hinterstrangbahn) über den Lemniscus medialis und Lemniscus trigeminalis; dabei kreuzen sie auf die contralaterale Seite des Rückenmarks auf der sie den Thalamus erreichen. Somatotopie bezeichnet hierbei eine Eigenschaft einiger subcorticaler Kerngruppen und corticaler Repräsentationsareale, die sensorischen Input aus den Körperbereichen aufnehmen: Räumlich benachbarte Körperareale (z.B. Unterarm und Ellenbogen) sind im Gehirn ebenfalls durch benachbarte Zellverbände repräsentiert (Schandry, 2011).

Die nociceptiven afferenten Nervenfasern verlassen ihre spinale Kerngruppe im dorsalen Hinterhorn des Rückenmarks (Vorderseitenstrangbahn) über den Tractus spinothalamicus / Tractus spinoreticularis und Tractus trigeminothalamicus; sie kreuzen dabei ebenfalls auf die contralaterale Seite des Rückenmarks entweder auf der Höhe des Eintrittssegments in das Rückenmark oder etwas oberhalb des Eintritts. Ein Teil der Vorderseitenstrangbahn erreicht über die Formatio reticularis den medialen Thalamus (Tractus spinoreticularis). Vom Mittelhirn an erreichen die übrigen Fasern in einer gemeinsamen Bahn den posterioren Kern des Thalamus und die somatotop organisierte somatosensorische ventrobasale thalamische Kerngruppe. Diese ventrobasale thalamische Kerngruppe sendet aus ihrem jeweiligen Kern für Kopf-Eingänge (Ncl. ventralis posteromedialis, VPM) und Körper-Eingänge (Ncl. ventralis posterolateralis, VPL) Bahnen auch zum primären somatosensorischen Cortex (SI). Der anterior zum VPL gelegene Ncl. ventralis posterior inferior (VPI) projiziert zum sekundären somatosensorischen Cortex (SII) im parietalen Operculum. Die Nuclei VPL, VPI und VPM sind an der Verarbeitung spinothalamisch afferenten thermalen und nociceptiven Inputs beteiligt. Vom Cortex selbst wiederum führen Efferenzen zu SII und Efferenzen zum Thalamus zurück, die dessen Funktionalität bei der Umschaltung seiner Afferenzen zum Cortex beeinflussen können (vgl. Abb. 2). Speziell nociceptive und thermale Reize aufnehmende thalamische Neurone finden sich im spinothalamisch affizierten Ncl. ventralis medialis pars posterior (VMpo), der in die dorsale Inselrinde projiziert (Schandry, 2011; Blomqvist, Zhang & Craig, 2000; Montes et al., 2005; Hendry & Hsiao, 2008).

Die Feststellung, dass Nociceptoren keine Schmerzrezeptoren sind und Schmerzerleben im Kontext cerebraler Verarbeitungsprozesse zu verstehen ist, findet sich gespiegelt in den sensorisch-diskriminativen (Ort, Art, Intensität) und den affektiv-quälenden (Angst, Trauer, Leiden) Verarbeitungskomponenten des Schmerzerlebens. Diese Unterscheidung entspricht einer möglichen Differenzierung in den weiterführenden Bahnen der A δ - und C-Fasern nach zentral. Diese Differenzierung im Tractus spinothalamicus ergibt sich aus der Lage der sekundären sensorischen spinothalamischen Neurone und ihren jeweiligen Bahnen.



Anmerkung: Die Einsatzfigur gibt in einer Seitenansicht des Hirnstamms die Lage der Hirnstamm-schnitte an: 1 = kranialer Rand der unteren Olive, 2 = Mitte des Pons, 3 = unteres Mesencephalon. PAG = periaquäduktal Graue (zentrales Höhlengrau); NRM = Nucleus raphe magnus

Abb. 2: Bahnen und Schaltstellen des zentralen nociceptiven Systems. (With kind permission from Springer Science+Business Media: Biologische Psychologie, 7th edition, Nozizeption und Schmerz, 2010, p. 352, Niels Birbaumer and Robert F. Schmidt, fig. 16.10a, b.)

Sekundäre sensorische Neurone in der oberflächlichen Lamina I des dorsalen Hinterhorns werden vorwiegend durch C-Fasern innerviert und auch durch A δ -Fasern; sie können deshalb als spezifisch nociceptiv bezeichnet werden. Im Tractus spinothalamicus lateralis verläuft diese mediale Bahn über den medialen Thalamus zum anterioren cingulären Cortex und zur rostralen Insula und gilt als Beitrag zur Repräsentation der affektiv-quälenden Komponente im nociceptiven Verarbeitungsprozess. Nociceptive Neurone im medialen Bahnsystem weisen große rezeptive Felder auf. Sekundäre sensorische Neurone in den tiefer liegenden Laminae IV und V des dorsalen Hinterhorns werden vorwiegend durch A δ -Fasern innerviert, die z. T. auch mechanosensorischen Input von A β -Fasern erhalten, weshalb sie als wide-dynamic-range(WDR-)Neurone bezeichnet werden. Im Tractus spinothalamicus anterior verläuft diese laterale Bahn über den lateralen Thalamus zum primären somatosensorischen Cortex (SI) und zum sekundären somatosensorischen Cortex (SII). Diese laterale Bahn gilt als Repräsentation der sensorisch-diskriminativen Komponente im nociceptiven Verarbeitungsprozess. Die nociceptiven Neurone des lateralen Bahnsystems zwischen ventrolateralem Thalamus und SI (sensorisch-diskriminative Analyse) sind somatotop angeordnet und zeigen für eine präzise Reiz-Lokalisierung hilfreiche kleine rezeptive Felder (Birbaumer & Schmidt, 2010; Schaible & Schmidt, 2007; Hendry & Hsiao, 2008; Fein, 2012).

Neben einer vegetativen und motorischen Komponente lassen sich in Abhängigkeit von den Zielgebieten der Projektionen vom dorsalen Hinterhorn zum Cortex vereinfachend eine sensorisch-diskriminative, eine affektiv-motivationale und eine kognitiv-evaluative Komponente bei der Entstehung eines Schmerzerlebens unterscheiden.

Nociceptive Reizverarbeitung zeigt sich u. a. mit Aktivität in verschiedenen cerebralen Arealen als schmerzverarbeitendem Netzwerk korreliert, das auch als sog. Schmerz-Matrix in der Diskussion steht (Melzack, 2005; Flor, 2002; Iannetti & Mouraux, 2010; Tracey, 2008; Flor, 2014; Butler & Moseley, 2003). In Tabelle 3 werden die Befunde verschiedener Autoren hierzu zusammengefasst.

Tab. 2: An der Verarbeitung nociceptiven Inputs beteiligte Bereiche des Nervensystems (Henry, Chiodo & Yang 2011; Flor, 2014, Schandry, 2011; May, 2006)

Schmerzmatrix-Areal	Funktion
Primärer somatosensorischer Cortex Sekundärer somatosensorischer Cortex Lateraler Thalamus Posteriorer insulärer Cortex	speziell sensorisch-diskriminative Verarbeitung
Frontale Cortexbereiche inkl. anteriorer cingulärer Cortex (ACC)	speziell kognitive Verarbeitung / Bewertung
Anteriorer cingulärer Cortex (ACC) Amygdala Periaquäduktale Grau Anteriorer insulärer Cortex Nucleus accumbens Ventrolateraler orbitofrontaler Cortex	speziell motivational-affektive Verarbeitung
Dorsolateraler präfrontaler Cortex Thalamus Kleinhirn Hypothalamus	bisher nicht eindeutig geklärt

Da schmerzbezogene Phänomene auch über ihre unterscheidbaren Komponenten des Erlebens (vgl. Tab. 2) hinaus in ihrer Anatomie und Pathogenese grundlegend gegeneinander abgegrenzt werden können, bietet Tabelle 3 eine Übersicht zu den Gesichtspunkten einer Klassifikation.

Tab. 3: Schmerzklassifikationen (Birbaumer & Schmidt, 2010)

Klassifikations-Gesichtspunkt	Schmerz-Kategorien und Merkmale
Entstehungsort	– Somatischer Schmerz: Oberflächenschmerz der Haut (z. B. durch Nadelstich) und Tiefenschmerz der Muskeln, Sehnen, Knochen, Gelenke und des Bindegewebes (z. B. Muskelkrämpfe) – Visceraler Schmerz: Schmerz, ausgehend von den inneren Organen (z. B. Koliken)
Pathogenese	– Nociceptor-Schmerz: Physiologischer Nociceptorschmerz als Warnsignal bei akuter Einwirkung noxischer Signale, um Gewebsschädigung durch eine meist reflexhaft ablaufende motorische Reaktion zu vermeiden und pathologischer Nociceptorschmerz im Rahmen von Gewebsschädigungen oder Entzündungen (z. B. Ruheschmerz, Hyperalgesie und / oder Allodynie) – Neuropathischer Schmerz durch eine nicht-inflammatorische Dysfunktion des peripheren oder zentralen Nervensystems ohne Nociceptorstimulation
Zeitdauer	– Akuter Schmerz (begrenzte Dauer, gut lokalisierbar, reizintensitätsabhängig, Warn- und Alarmfunktion) – Chronischer Schmerz (Dauerschmerz oder stetig in gleicher Intensität wiederkehrend, meist schlecht lokalisierbar, teils reizintensitätsunabhängig, Alarm- / Warnfunktion nicht mehr gegeben und somit oft eigenständiges Krankheitsbild)

2.2 Corticale Repräsentation

Die entscheidenden neuroanatomischen Grundlagen zur Untersuchung corticaler Plastizität wurden von Wilder Penfield erarbeitet. Penfield führte als Chirurg Untersuchungen an eröffneten Gehirnen wacher Patienten mittels elektrischer Reizung über Elektroden durch. Diese Untersuchungen erbrachten eine Datensammlung, die eine erste funktionelle Kartierung des menschlichen Cortex ermöglichte. Penfields Untersuchungen sollten bei neurochirurgischen Eingriffen Hirnläsionen und damit Leistungseinbußen bei den lokal anästhesierten, wachen und somit kommunikationsfähigen Patienten vermeiden helfen. Am primären somatosensorischen Cortex (SI) / Gyrus postcentralis der Patienten zeigten diese Untersuchungen lokale Konzentrationen von Reizpunkten, die spezifische Empfindungen hervorrufen konnten. In vergleichbarer Weise konnten am primären motorischen Cortex (MI) auf die Motorik bezogene Phänomene der zugehörigen Körperregionen hervorgerufen werden. MI und SI wurden dabei als teilweise überlappend und

interagierend registriert (Penfield & Boldrey, 1937; Penfield, 1958). Eine systematische Kartierung der neuroanatomischen somatotopen Organisation des in der vorliegenden Untersuchung im Vordergrund stehenden SI ergab – interindividuell variable – corticale Flächenbereiche, die mit der Verarbeitung sensorischer Informationen aus den contralateralen einzelnen Körperregionen in Zusammenhang stehen. Somatotopie bezeichnet die mit den körperlichen Verhältnissen stimmige räumliche Position der corticalen Repräsentationsfelder, sodass z. B. in SI die Felder für Fuß und Zehen oder Arm und Hand – genau wie in der Peripherie – nebeneinander liegen (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2009; vgl. Abb. 3).

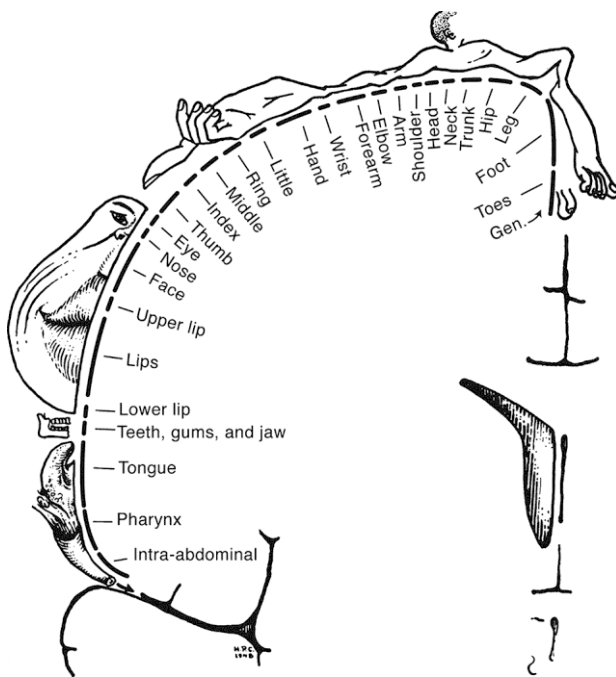


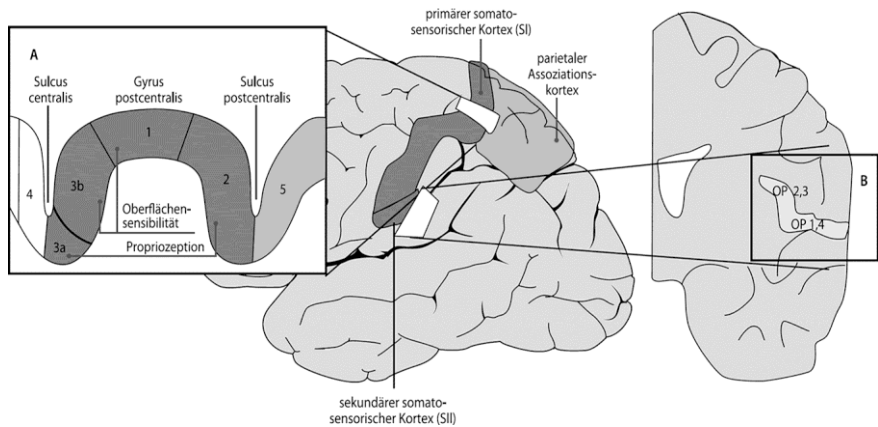
Abb. 3: Projektionskartierung des primären somatosensorischen Cortex. (From Penfield/Rasmussen. THE CEREBRAL CORTEX OF MAN. © 1950 Gale, a part of Cengage Learning, Inc. Reproduced by permission. www.cengage/permissions.)

Die Zuweisbarkeit aller Körperregionen zu einem bestimmten somatosensorischen Cortexareal legt es nahe, – zumindest in Bezug auf Menschen – metaphorisch von einem ‚Männlein‘ oder ‚Menschlein‘ (lat. homunculus) im Kopf zu sprechen. Die Repräsentation der einzelnen Körperregionen ist von der Menge ihrer nervösen Afferenzen in ihre jeweiligen corticalen Projektionsflächen abhängig, wobei die Repräsentationsareale umso größer sind, je mehr afferente Fasern zu ihnen projizieren. Werden die jeweiligen corticalen Projektionsflächen grafisch umgesetzt in die jeweiligen Körperteile, ergibt sich der entsprechend bedeutungsperspektivisch verzerrte Homunkulus mit seinen typischen, wenig naturgetreuen Körperproportionen.

Die Größe jedes Körperteilbilds entspricht der relativen Fläche desjenigen Cortexbereichs im primären somatosensorischen Cortex (SI), der auf sensorische Stimulation dieses Körperteils reagiert. Dabei ist die Größe dieser Fläche mit der Sensibilität des betreffenden Körperteils positiv korreliert, d. h. je größer ein Repräsentationsareal ist, desto sensibler ist die Wahrnehmung im korrespondierenden Körperteil. Als fiktive dreidimensionale Gestalt ist die Funktion des Homunkulus eine rein darstellende (Penfield & Boldrey, 1937; Kolb & Wishaw, 2011; Rösler, 2011; Treede, 2010). In der gleichen Arbeit von 1937 weisen Penfield und Boldrey darauf hin, dass die Repräsentationsareale nicht gegeneinander abgegrenzt, sondern überlagernd angeordnet sind. Diese teilweisen Überlappungen der Repräsentationsfelder betreffen nicht nur die Repräsentationsareale einzelner Körperteile im primären somatosensorischen Cortex (SI) resp. im primären motorischen Cortex (MI), sondern auch zwischen SI und MI.

Mit modernen Bildgebungsverfahren wurden die Befunde von Penfield und Boldrey (1937) bestätigt (Simões, Mertens, Forss, Jousmäki, Lütkenhöner & Hari, 2001; Meier, Aflalo, Kastner & Graziano, 2008; Takai, Brown & Liotti, 2010). Müllbacher (2011) ergänzt diese Befunde um die Vermutung, dass eine solcherlei teilweise überlappende Repräsentation funktional einer verbesserten Abstimmungsmöglichkeit gleichkommen könne im Interesse der Koordination feiner, komplexer Bewegungsabläufe. Zudem könne sie die Reorganisation im Rahmen von Lernprozessen erleichtern, wenn z. B. die Integration sensibler Informationen von nicht direkt benachbarten Punkten der Körperoberfläche erforderlich sei.

Die Ergebnisse Penfields sind grundlegend für das Verständnis der Neuroanatomie des Gehirns und seiner Funktionsweisen und konnten mit feineren Elektroden noch detaillierter ausgearbeitet werden. Kolb und Wishaw (2011) weisen besonders auf den Bericht von Jon Kaas (1987) hin, dass sich auf SI in Längsrichtung vier Areale (3a, 3b, 1 und 2) unterscheiden lassen, von denen jedes eine vollständige Repräsentation der Körperoberfläche bereitstellt und auf unterschiedliche somatosensorische Eingänge reagiert (vgl. auch Kaas, Nelson, Sur, Lin & Merzenich, 1979; Treede, 2010). Die Abbildung 4 verdeutlicht die damit eingeführte Differenzierung.



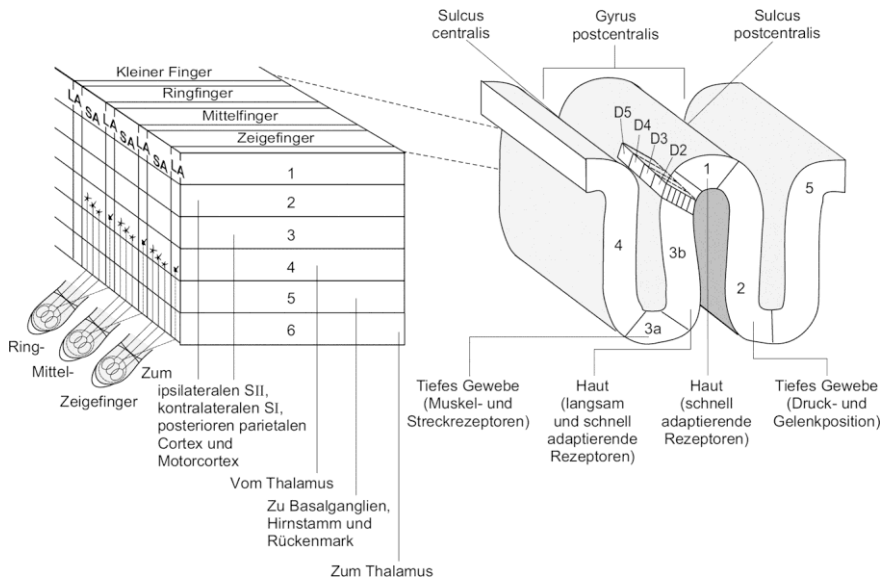
Anmerkung: A = Sagittalschnitt durch den primären somatosensorischen Cortex mit den Arealen 3a, 3b, 1 und 2; B = Koronarschnitt durch den sekundären somatosensorischen Cortex mit den Arealen OP1-OP4; weitere somatosensorische Areale befinden sich im parietalen Assoziationskortex

Abb. 4: Somatosensorische Areale der menschlichen Großhirnrinde. (With kind permission from Springer Science+Business Media: Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie (Robert F. Schmidt and Florian Lang), 31th edition, Das somatosensorische System (Rolf-Detlef Treede), 2010, p. 281, fig. 14.7a, b.)

Das somatotop Organisationsprinzip beispielsweise des primären somatosensorischen Cortex (SI) und auch entsprechend vorgeschalteter Thalamuskern findet eine Analogie in anderen sensorischen Modalitäten. So wird das frequenzbezogene Organisationsprinzip der Gehör-Repräsentation im primären auditorischen Cortex (AI) als tonotop, und das die Bildprojektion auf der Retina betreffende Organisationsprinzip der Bild-Repräsentation des primären visuellen Cortex (VI) als retinotop bezeichnet. Im Kontext von Nociception und Schmerz ist für die vorliegende Untersuchung der primäre somatosensorische Cortex (SI) mit seiner somatotopen Organisation der relevante Bezugspunkt.

Neben der somatotopen Feingliederung von SI in mehrere Homunkuli (vgl. Abb. 4) zeigt sich dort auch eine senkrecht zu den horizontalen Feldern der Cortexoberfläche verlaufende Strukturierung in Säulen, die den Input spezifischer Rezeptoren und rezeptiver Felder aufnehmen und verarbeiten (Handwerker, 2006; Lang & Lang, 2007; Schünke, Schulte & Schumacher, 2009; Schandry, 2011).

Mountcastle (1957) führte mit einer Messelektrode, die er in verschiedenen Positionen auf einer Linie senkrecht zur Cortexoberfläche platzierte, Untersuchungen zur Funktionsweise corticaler Säulen in verschiedenen Gehirnbereichen durch. Während der Untersuchungen des SI-Bereichs konnte er feststellen, dass einzelne corticale Säulen offenbar Informationen aus demselben sensiblen Bereich an der Körperoberfläche verarbeiteten (vgl. Abb. 5).



Anmerkung: Die verschiedenen Schnitte erhalten ihre Informationen von unterschiedlichen Rezeptortypen (LA = langsam adaptierend, SA = schnell adaptierend) und projizieren ihrerseits die Informationen zu spezifischen Strukturen des Gehirns

Abb. 5: Somatotopie und Säulenbildung im primären somatosensorischen Cortex (SI). (With kind permission from Springer Science+Business Media: Gehirn und Verhalten - Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie, 1th edition, Monika Pritzel, Matthias Brand, Hans J. Markowitsch, Somatosensorisches System und Schmerz, 2009, p. 323, fig. 10.13.)

Nociceptiver Input erreicht spezielle nociceptive Neurone im primären somatosensorischen Cortex (SI), die von Neuronen anderer Sinnesmodalitäten allerdings

nicht eindeutig abgrenzbar sind, sondern punktuell verteilt liegen (Mancini, Haggard, Iannetti, Longo & Sereno, 2012; Ulfig, 2008; Carlson, 2004; Carlson, 2013; Schaible & Schmidt, 2007; Treede, 2010; Montes et al., 2005; Hendry & Hsiao, 2008; Iannetti & Mouraux, 2010).

Die aktuelle Befundlage der Forschung der letzten 25 Jahre ist sowohl vereinbar mit der Vorstellung eines nociceptiven Homunkulus im Sinne Penfields (Omori et al., 2013) als auch mit der Vorstellung, dass Nociception ein Teil der Somatosensorik ist, mit Ähnlichkeiten zu deren mechanosensibler Verarbeitung und Weiterleitung. Der Unterschied besteht in den speziellen Chemo-, Thermo- und Mechano-Nociceptoren, deren Afferenzen über eigene Nervenbahnen zum Cortex geführt werden. Dort werden die nociceptiven Reize an für diesen Input ausgelegten Neuronen aufgenommen und final weiterverarbeitet. Schmerz als bewusstes Erleben realisiert sich über corticale Beteiligung. Das Wesentliche an der ‚normalen‘, nicht-pathologischen Nociception ist die so realisierte Warn- und Alarmfunktion des Schmerzerlebens für den Organismus. Im Unterschied zu den übrigen sensorischen Modalitäten, die körperexterne Objekte zum Gegenstand haben, ist es beim Schmerz der Körper selbst, der im Fokus der Wahrnehmung steht (Pritzel, Brand & Markowitsch, 2009; vgl. auch Vierck, Whitsel, Favorov, Brown & Tommerdahl, 2013; Ploner, Schmitz, Freund & Schnitzler, 2000; Omori et al., 2013; Haggard, Iannetti & Longo, 2013). Apkarian, Bushnell, Treede und Zubieta (2005) stellen fest:

The nociceptive system is now recognized as a sensory system in its own right, from primary afferents to multiple brain areas. Pain experience is strongly modulated by interactions of ascending and descending pathways (Apkarian et al., 2005)⁶.

In Bezug auf die Stellung des primären somatosensorischen Cortex (SI) im gesamten Schmerznetzwerk (vgl. Kap. 2.1 und Abb. 6) wird vor allem dessen sensorisch-diskriminative Beitragskomponente in der nociceptiven Verarbeitung hervorgehoben. Kong et al. (2013) fanden in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen variabler Interaktion nociceptiv reagibler SI-Bereiche (functional connectivity) und variierenden berichteten Schmerzintensitäten. Sie kommen zu dem Schluss, dass sich in diesem Befund die Rolle von SI bei der Überwachung der Schmerzintensität widerspiegeln (vgl. auch Timmermann, Ploner, Haucke,

6 With kind permission from John Wiley & Sons, Inc.: European Journal of Pain, Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease, volume 9, 2005, p. 463,A. Vania Apkarian, M. Catherine Bushnell, Rolf-Detlef Treede and Jon-Kar Zubieta.

Schmitz, Baltissen & Schnitzler, 2001). Alternativ sprechen Quiton, Masri, Thompson und Keller (2010) von einem *Kodieren der Reizintensität* durch SI.

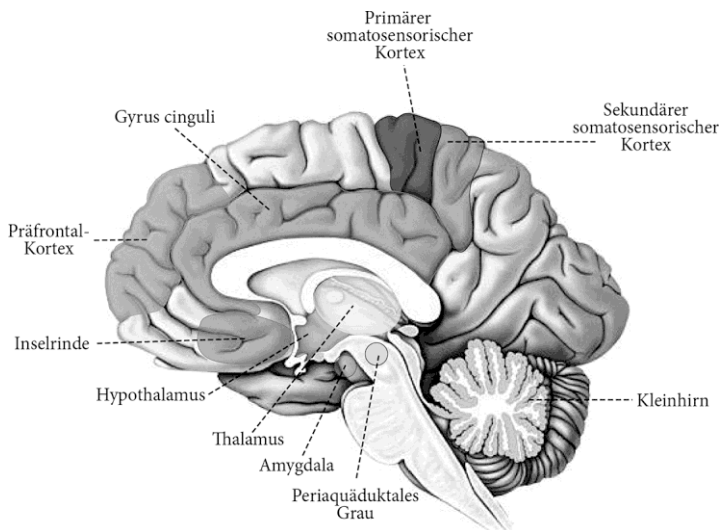


Abb. 6: Schmerzverarbeitende cerebrale Strukturen. (Mit freundlicher Genehmigung von Julius Beltz GmbH & Co. KG: Biologische Psychologie, 3. Auflage, Schmerz, 2011, S. 298, Rainer Schandry, Abb. 16.4.)

Über die vielfach bestätigte somatotope Organisation des primären somatosensorischen Cortex (SI), die recht präzise ausgemessenen somatotopen Areale für taktile Stimulation und eine eher großflächige nociceptive Somatotopie von SI hinaus, berichten Mancini et al. (2012) eine bis auf einen einzelnen Finger genau aufgelöste nociceptive Somatotopie in SI. In dieser Studie von Mancini et al. (2012) erwiesen sich die nociceptive und die taktile Somatotopie als kongruent. Methodisch-technisch gibt die Studie von Mancini et al. (2012) ein Beispiel für das Anforderungsniveau der Frage nach nociceptiver Repräsentation in SI.

Zusammenfassend erlaubt die aktuelle Forschungslage davon auszugehen, dass SI maßgeblich daran beteiligt ist, nociceptiven Input im Hinblick auf sensorisch-diskriminative Informationsanteile zu verarbeiten. Unter Beachtung der Unterscheidung von Nociception und Schmerz wird nociceptiver Input in und zwischen mehreren Kern- und Cortex-Bereichen verarbeitet, zu denen SI-Anteile,

aber auch z. B. Anteile des limbischen Systems gezählt werden. Die dann als solche zwar alle am Phänomen des Erlebens und Empfindens von Schmerz beteiligten Anteile des Nervensystems sind allerdings nicht jeweils als schmerzspezifisch zu verstehen.

2.3 Neuronale Plastizität

In den vorhergehenden Kapiteln 2.1 und 2.2 wurde der empirische Wissensbestand zu neurophysiologischen Hintergründen von Nociception und Schmerz bzw. corticaler Repräsentation referiert. Beide Bereiche gehen gemeinsam ein in die der Fragestellung der vorliegenden Untersuchung zugrundeliegende theoretische Annahme, dass schmerzinduzierte Veränderungen im primären somatosensorischen Cortex (SI) durch sensorische Stimulation cortical benachbart repräsentierter Körperareale verringert werden können (vgl. Kap. 2.4). Diese Annahme schließt die im Folgenden zu klärenden Bezüge zu neuroplastischen Phänomen mit ein. Nach einer wissenschaftsgeschichtlichen Einordnung (vgl. Kap. 2.3.1) werden in Kapitel 2.3.2 das Konzept, in Kapitel 2.3.3 die physiologische Basis und in Kapitel 2.3.4 Phänomenbereiche neuronaler Plastizität dargestellt.

2.3.1 Wissenschaftsgeschichtlicher Kontext neuronaler Plastizität

Im Vergleich mit einem sich entwickelnden und verändernden kindlichen und jugendlichen Gehirn nimmt die dazu kontrastierende Vorstellung an, dass das menschliche Gehirn mit Abschluss der Adoleszenz in eindeutigen, festen Strukturen mit ebensolchen fest angelegten Verbindungen über die Lebensspanne unverändert bestehen bleibe (LeDoux, 2002; Flor, 2002; Flor, 1993; Kandel & Squire, 2000; Pritzel et al., 2009). Diese Vorstellung ist teils motiviert durch Bezugnahme darauf, dass Gehirnzellen sich nicht teilen und regenerieren können wie z. B. Hautzellen. Sofern diese Vorstellung trotz früher experimenteller Befunde und Erfahrungen mit Lernen, Gedächtnis und Erholung nach Läsionen vertreten wurde, kann sie als eine Referenz betrachtet werden an ein mechanistisch und eindeutig determiniert gedachtes Uhrwerkmodell der Natur. Vergleichsweise finden sich diese impliziten Vorannahmen auch in der Nachfolge der Phrenologie im Verständnis von Gall und dem cytoarchitektonisch begründeten Konzept der Brodman-Areale im Lokalisationsmodell der Hirnfunktionen resp. der kognitiven

menschlichen Fähigkeiten. In aktuellen fächerübergreifenden Diskussionen könnten vor dem Hintergrund neuronaler Plastizität für die in heutiger Zeit in Diskussionen eingebrachte Computermetaphorik für Gehirnfunktionen deren problematische Aspekte akzentuiert herausgearbeitet werden (Rösler, 2011); ebenso Bedeutsamkeit gewinnen kann neuronale Plastizität auch in den noch zu beantwortenden Fragen zur Klärung des Begriffs der Willensfreiheit.

Praktisch in Frage gestellt werden kann die Allgemeingültigkeit von vereinfachenden theoretischen Annahmen, wenn zur empirischen Überprüfung konkreter Hypothesen erforderliche (elektro-)technische Lösungen zur Verfügung stehen. Für Beobachtung und Registrierung, die den Anforderungen der Fragestellungen angemessen ist, bedarf es z. B. geeigneter Mikroskope, sensitiver EEG, Möglichkeiten zu Zeitlupen- / Zeitrafferaufnahmen und bildhaften Darstellungsverfahren wie PET, fMRT, MEG sowie nichtinvasiver resp. berührungsfreier Stimulationsmöglichkeiten wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder Laser.

Neuronale Plastizität wird verstanden im Sinne definierter lebenslanger Variabilität in Funktionen und Strukturen des Gehirns wie z. B. angesichts offensichtlicher Phänomene des Lernens und der Gedächtnisbildung. Das Studium der Phänomene und Mechanismen neuronaler Plastizität konnte in den letzten Jahrzehnten über plausible Vermutungen hinaus einen umfangreichen Bestand empirischer Befunde erbringen (Rösler, 2011; Müllbacher, 2011); als wünschenswert erscheint dessen noch zu erarbeitende grundlegende Systematisierung (Stein, 2007).

Die 1873 von Alexander Bain formulierte Vorstellung über die cerebralen Grundlagen kognitiver Leistungen zielte bereits auf Prozesse struktureller Plastizität:

For every act of memory, every exercise of bodily aptitude, every habit, recollection, train of ideas, there is a specific grouping or coordination of sensations and movements, by virtue of specific growths in the cell junctions (Bain, 1873, S. 91).

Vielerorts wird allerdings William James (1890) als derjenige benannt, der zuerst die Möglichkeit struktureller Veränderbarkeit neuronaler Bahnen in Zusammenhang mit der Ausbildung von Gewohnheiten ausdrücklich unter der Bezeichnung *Plastizität* erwog. James stellte wichtige Zusammenhänge heraus zwischen Umweltanpassung, Verhaltenseigentümlichkeiten und Gehirnzuständen, deren wechselseitiger Beeinflussbarkeit und einem Gleichgewicht zwischen Stabilität und Wandelbarkeit; er argumentierte dabei im Kontext philosophischer Reflexionen über die Eigenarten der Materie.

Im Jahr 1894, referierte Santiago R. y Cajal in einer Vorlesung physiologische Schlussfolgerungen aus seinen histologischen Befunden, dass Nervenzellen einzeln darstellbare Gebilde seien, die mit ihren Fortsätzen andere Neuronen berührten und dass sich diese Kontakte veränderten und vermehrten. Im weiteren Verlauf seiner eigenen Forschungen führte er dieses Phänomen auf die Möglichkeit einer grundlegenden Plastizität der Neuronen zurück, und brachte es in Zusammenhang mit Lernen und Übung, wenngleich er selbst kein überzeugter Vertreter neuronaler Veränderbarkeit in ausgereiften Nervensystemen war. So konnte er diese Leistungen erklären, ohne dass dazu die empirisch nicht begründbare Annahme einer Teilung / Vermehrung der Nervenzellen erforderlich gewesen wäre (vgl. auch Stein, 2007; Berlucchi & Buchtel, 2009; López-Munoz, Alamo & Rubio, 2008; De Carlos & Borrell, 2007; Cowan & Kandel, 2001; Zielinski, 2006; LeDoux, 2002; Rosenzweig, 1996; Stahnisch & Nitsch, 2002; Schwartz & Begley, 2002).

Berlucchi (2002) wiederum schreibt die Einführung des Begriffs *Plastizität* in die Neurowissenschaften Ernesto Lugaro zu. In Ausweitung einer von Eugenio Tanzi 1893 formulierten Inter-Neuronen-Hypothese von Lernen und Gedächtnis nahm Lugaro 1906 chemisch gesteuerte Neuronenverbindungen an, deren Neubildungen plastische Phänomene wie Reifung, Lernen und Ausgleichsleistungen erklären könnten. Erst Sherrington bezeichnete 1897 diese Neuronenverbindungen als Synapsen (Rosenzweig, 1996).

Dem polnischen Neurophysiologen Jerzy Konorski (1948) wird die erste Verwendung des Begriffs *neuronale Plastizität* zugeschrieben (Zernicki, 1989). Diese bestimmte er in neurophysiologisch orientierter Ausarbeitung der Theorien Pavlovs über einen corticalen Zusammenhang zwischen Lernen und synaptischen Veränderungen resp. zwischen dauerhaften neuronalen Veränderungen und Informationsverarbeitung (vgl. auch LeDoux, 2002; Rosenzweig, 1996; Jäncke, 2013).

Ein Jahr nach Konorski formulierte Donald Hebb (1949) seinen Vorschlag, dass sich die Stärke resp. Effizienz einer bestimmten Synapse gebrauchts- bzw. aktivitätsabhängig ändern könne, mit der Konsequenz der Ausbildung sog. Hebb'scher Zellverbände mit gemeinsamer, synchroner Aktivität. Konorski und Hebb erklärten derart die Veränderbarkeit des Gehirns in Folge von Erfahrung und Übung in vergleichbarer Weise (Berlucchi & Buchtel, 2009; Rosenzweig, 1996).

Dem umfangreichen theoretischen Fundus, auf den Hebb (1949) schließlich schon zurückgreifen konnte, waren allerdings auch schon rund 160 Jahre früher erste empirische Befunde zu einer plastischen Veränderung anderer Art vorausgegangen. 1793 führte Michele Malacarne einen mehrjährigen Tierversuch mit Zweigruppenplan durch, mit dem er der Frage nachging, ob geistige Übung das Gehirn zum Wachstum anrege. Dabei wurde jeweils eines von stets in Paaren ausgewählten Tieren, wie zwei Hunde aus einem Wurf, zwei Vögel aus einem Gelege,

intensiv trainiert, das andere nicht. Nach einigen Jahren tötete Malacarne die Tiere, seziierte sie, verglich bei jedem Paar die Gehirne und fand das Kleinhirn beim trainierten Tier stärker gefaltet.

Bei weiteren Untersuchungen zu dieser Frage erwies sich die Gehirnmasse allerdings konsequent weniger variabel als die Größe anderer Organe und unabhängig vom Körpergewicht, was die Haltung beförderte, die Anatomie des Gehirns reagiere insgesamt nicht sensibel auf Erfahrung resp. Übung (Rosenzweig, 1996).

Für das bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts in der wissenschaftlichen Psychologie zentrale Paradigma des Behaviorismus diagnostiziert Doidge (2007) ein Desinteresse an Fragen der Gehirnstruktur mit der Konsequenz, dass Behavioristen ihren Fokus ausschließlich auf Phänomene der Verhaltensplastizität gerichtet, sich jedoch nicht mit jenen der Neuroplastizität auseinandergesetzt hätten.

2.3.2 *Konzept neuronaler resp. corticaler Plastizität*

Unbesehen möglicher Gründe für die nicht immer in Einklang zu bringenden Zuweisungen verschiedener Forscher zur Einführung des Wortgebrauchs *neuronaler Plastizität*, dienen diese Zuweisungen nicht unbedingt der Klarheit über die Eindeutigkeit des Begriffs. Ein Ergebnis der im Verlauf von Jahrzehnten durchgeführten Studien ist eine schwer zu überschauende und zu ordnende Vielfalt von Beispielen für je als Plastizität des Gehirns bezeichnete Phänomene. Die Studien sind teils (tier-)experimenteller, teils klinischer Herkunft und stammen aus unterschiedlichen Fachbereichen der Medizin und Psychologie. Der in solchen Studien in einer ersten Annäherung geradezu selbstverständlich anmutende Begriff der *Plastizität*, d. h. Veränderbarkeit, erweist sich im näheren Umgang als sperrig und nicht recht greifbar. Shaw und McEachern (2001) urteilen, dass der Forschungsbereich der Neuroplastizität sich unentschieden in der Schwebe halte zwischen einerseits dem Bedürfnis nach einer Arbeitsdefinition und einem umfassenden Rahmenkonzept sowie andererseits der eigenen Vielfältigkeit, die nur allgemeinste Konzepte ermögliche.

Hinter diesem Befund steht als beteiligte Ursache wohl, dass das mit dem gleichen Wort transportierte Konzept nicht fachübergreifend einheitlich festgelegt ist und zudem von Genetik bis Verhalten unterschiedliche Analyseebenen besetzen kann (Will, Dalrymple-Alford, Wolff & Cassel 2008a). So kann es aus neurowissenschaftlicher und neurophysiologischer Perspektive eine wenig dienliche Einschränkung sein, wenn z. B. *Neuroplastizität* ohne Vorbehalte auf die Effekte

neuer Erfahrungen eingeschränkt wird, oder nähere Bestimmungen unkommentiert gewechselt resp. vertauscht werden, wie z. B. bei Acharya, Shukla, Mahajan & Diwan (2012), die Neuroplastizität mit durch Erfahrung induzierter Plastizität des Gehirns insgesamt, des Cortex im Speziellen sowie corticaler Reorganisation gleichsetzen.

Ein distinktes Konzept neuronaler Plastizität erforderte letztlich einen eindeutigen Anwendungsbereich des Wortgebrauchs, die Abgrenzung zu benachbarten Begriffen und die – methodisch, funktional und gegenstandsanalytisch – begründete Angabe der Mechanismen, die mit diesem Konzept angesprochen werden.

Der Referenzbereich des Wortes *Neuroplastizität* umspannt eine Vielzahl von Untersuchungsdesigns, experimentellen Paradigmen und Human- sowie Tier-Modellen. Zugleich bezeichnet Neuroplastizität...

- verhaltensbezogene Phänomene,
- neuronale Mechanismen wie corticale Umkartierung, Neurogenese, axonales Sprossen, synaptische Plastizität (Langzeitpotenzierung, Langzeitdepression),
- kognitive und allgemein psychische Leistungsmerkmale wie u. a. Lernen, Aufmerksamkeit und Gedächtnis,
- Funktionsabläufe in Entwicklung und Altern,
- Auslöser wie Erfahrung, sensorische Stimulation, (chronische, akute, subakute) Schmerzen oder chemische Substanzen,
- Rekonvaleszenz resp. Reorganisation nach Krankheit und / oder Verletzung und
- positiv resp. negativ zu bewertende Konsequenzen, wie förderliche Systemanpassungen einerseits und zum anderen aber auch und zugleich z. B. Apoptose und Atrophie im Nervensystem.

Alle diese Aspekte können in ihren jeweiligen Differenzierungen, mit ihren unterschiedlichen Effekten und in verschiedenen Kombinationen als neuronale Plastizität bzw. Manifestationen von neuronaler Plastizität bezeichnet werden (Stein, 2007; vgl. auch Shaw & McEachern, 2001; Sagi, Tavor, Hofstetter, Tzur-Moryosef, Blumenfeld-Katzir & Assaf, 2012; Raz & Lindenberger, 2013; Holman & Villers-Sidani, 2014).

Um einem Verständnis der neuronalen Prozesse bei z. B. Übung, Stimulation, Läsion oder Regeneration mit dem Begriff der Plastizität etwas hinzuzufügen, wäre eine jeweils systematische Einordnung für eine einzelne Untersuchung hilfreich. Dem pragmatischen Argument ist schwerlich zu widersprechen, dass das Nervensystem zum Guten wie zum Schlechten leiste, was es leisten könne, sodass

sich läSIONsbedingte Beeinträchtigungen verringern können, andere – z. B. nociceptive – Prozesse eine Verschlimmerung bewirken, und Übung, Training, Stimulation oder Rehabilitation nicht nur verhaltensbezogene sondern auch nachweisbare neuronale Effekte zeigen. Wenn Plastizität sich allerdings – im gesunden wie im verletzten Nervensystem – so vielfältig manifestieren, also jede neuronale Gewebeveränderung als plastizitätsbedingt bezeichnet werden kann, ist nicht mehr entscheidbar, welches Phänomen nicht (mehr) dazu gehören soll; damit würde der Begriff *Plastizität* kategorial obsolet und ggf. nur als eine Metapher für die Überwindung lokalisationalistischer Forschungsgeschichte verwendet (Stein, 2007; Shaw & McEachern, 2001).

Lövdén, Lindenberger, Schaefer, Bäckmann und Schmiedek (2010) schlagen deshalb im Rahmen weiterer Klärungsbemühungen in Übereinstimmung mit Will et al. (2008a) u. a. eine hilfreiche Unterscheidung vor zwischen *plasticity* und *flexibility*: So bezeichne Flexibilität die momentane individuelle kognitive Leistungsfähigkeit und adulte Plastizität das Ausmaß der Fähigkeit – von hier aus – mögliche Veränderungen zu realisieren. Diese Veränderungen seien angetrieben durch ein dauerhaftes zu Lasten der individuellen Voraussetzungen gehendes Ungleichgewicht im Verhältnis zu Umweltanforderungen. Cerebrale Reaktionen auf und Anpassungen an Umweltveränderungen repräsentierten so gesehen nicht schon selbst Plastizität sondern Erfahrungen im eigentlichen Sinne auf der Grundlage gegebener Möglichkeiten und den Ausgangspunkt für Plastizität (vgl. Lövdén et al., 2010; Will, Dalrymple-Alford, Wolff & Cassel, 2008b; vgl. auch Berlucchi & Buchtel, 2009; Shaw & McEachern, 2001; Taskey, 2001).

Plastizität kann in verschiedenen verhaltensbezogenen und physiologischen Bereichen spezifiziert werden. Im neurowissenschaftlichen Kontext dominiert der enger gefasste Begriff der *neuronalen Plastizität*. Neuronale Plastizität beschreibt ein sich in unterschiedlichen Phänomenen manifestierendes Potential des Nervensystems, sich über die gesamte Lebenszeit des Organismus auf unterschiedlichen Ebenen in Relation zu verschiedensten jeweiligen Beanspruchungen in Funktionsabläufen und Morphologie seiner Organisation dauerhaft zu verändern (Sagi et al., 2012; Holman & Villers-Sidani, 2014). So verstandene Plastizität realisiert sich auf der Grundlage physiologischer Vorgaben in der Ausstattung des Nervensystems, was die schon im Alltag zu machende Erfahrung begründet, dass das Gehirn resp. das Nervensystem offenbar nicht grenzenlos plastisch, d. h. veränderbar und anpassungsfähig ist (Stiles, 2000; Thomas, 2003).

Für Dinse und Merzenich (2002) beschreibt Plastizität nach Abschluss der ontogenetischen Entwicklung (*postontogenetic*) die Fähigkeit ausgereifter Gehirne, sich an Veränderungen des eigenen inneren und des äußeren Milieus anzupassen. Hierbei liege es nahe, zwischen zwei Bezugspunkten von Plastizität zu unterscheiden: Zum einen könnten plastische Veränderungen durch Verletzungen

des Gehirns induziert sein, worunter corticale Reorganisation nach zentralen oder peripheren Läsionen zu fassen sei. Diese Reorganisation betreffe sowohl kompensatorische Prozesse bei Ausfall von Funktionen als auch deren Wiederherstellung zum prälesionalen Zustand. Zum anderen könnten – dann als gebrauchsbabhängig bezeichnete – plastische Veränderungen durch Training und Lernen induziert sein. Diese Veränderungen liefen parallel zum Erwerb von Fähigkeiten in Wahrnehmung und Motorik. Da aber beispielsweise in Folge von Amputationen und Deafferenzierung umfassende Gebrauchsmuster vollständig verändert würden, komme es dem damit vorliegenden Sachverhalt näher, von *verletzungsinduzierter* und *nicht-verletzungsinduzierter* Plastizität zu sprechen. Ob und inwieweit diese beiden Formen von Plastizität auf unterschiedlichen oder geteilten Mechanismen beruhen, stehe noch in Diskussion.

Die entsprechenden Leistungs- resp. Bewältigungsmöglichkeiten stellt das Nervensystem bereit; seine Fähigkeit, sich im Rahmen seiner physiologischen Möglichkeiten auf bestimmte innere und äußere Anforderungen / Veränderungen einzustellen und sich ggf. anzupassen, erfasst der Begriff der neuronalen Plastizität. Derart umfasst neuronale Plastizität zugleich auch Grundlagen von Lernprozessen, geht aber nicht in ihnen auf. Ausgehend von synaptischer Plastizität als grundlegendem anatomischen und physiologischen Prinzip neuroplastischer Prozesse insgesamt (Elbert & Rockstroh, 2012) erklärt LeDoux (2002) hierzu, dass es, angesichts dieser Ubiquität synaptischer Plastizität in Gehirnsystemen nahe liege, anzunehmen, dass die meisten von ihnen Gedächtnissysteme seien. Er halte es allerdings für angemessener, davon auszugehen, dass die Fähigkeit zur Veränderung durch Erfahrung – unabhängig von ihrer jeweiligen spezifischen Funktion – ein Merkmal vieler Gehirnsysteme sei. Diese Gehirnsysteme seien in den meisten Fällen keine Speichereinheiten mit der Hauptfunktion, Plastizität zu zeigen, sondern erfüllten je spezielle Funktionen der Reizaufnahme, Informationsverarbeitung sowie Verhaltens- und Bewegungssteuerung. Plastizität sei dabei eine Eigenschaft dieser Systeme, die die Möglichkeiten zur Erfüllung dieser Funktionen verbessere (vgl. auch Pascual-Leone, Amedi, Fregni & Merabet, 2005). Vergleichsweise spricht auch Schandry (2011)⁷ von der

[...] Tatsache, dass neuronale Verbindungen ‚lernfähig‘ sind. Dies heißt, dass das Neuron oder die einzelne Synapse von vorangegangenen Ereignissen funktionelle Veränderungen zeigt oder sogar morphologische Umgestaltungen aufweist.

⁷ Mit freundlicher Genehmigung von Julius Beltz GmbH & Co. KG: Biologische Psychologie, 3. Auflage, Das Gehirn, 2011, S. 159, Rainer Schandry.

Da diese Veränderungen an und von Synapsen und Nervenzellen naturgemäß keine singulären und je ausschließlich auf sich selbst eingrenzenden Ereignisse darstellen können, sondern in einem Netzwerk geschehen und von einem solchen abhängig sind, können sie auch ganze Hirnareale betreffen. Plastische Phänomene dieser räumlich ausgreifenden Art in der corticalen grauen Substanz werden mit *corticaler Reorganisation* angesprochen, die Schandry (2011)⁸ als „kortikale Plastizität im engeren Sinne“ bezeichnet, während Müllbacher (2011) Reorganisation mit neuronaler Plastizität gleichsetzt. Corticale Reorganisation bezeichnet die Möglichkeit corticaler Netzwerke, ihre Gestalt und Ausdehnung großflächig, d. h. über mehrere synaptische Verbindungen und corticale Säulen hinweg strukturell zu verändern (Eysel, 2009; Schandry, 2011; Elbert & Rockstroh, 2012; Gebhart & Schmidt, 2013). Diese adaptive Morphologie verändert in einem betreffenden Cortexbereich dessen funktionalen Prozessstatus und damit auch das mit diesem korrelierende subjektive Erleben (Schandry, 2011). Merzenich (2013) bestimmt Plastizität des Gehirns als physikalischen Prozess, der im corticalen Bereich Phänomene der Schrumpfung bzw. Ausweitung grauer Substanz zeige, ebenso eine Stärkung und Verfeinerung bzw. Schwächung und Zerstörung neuronaler Verbindungen, wobei solche Veränderungen zu verbesserten Fähigkeiten wie einem neuen Tanzschritt führen könnten oder einer Verschlechterung von Fähigkeiten wie einem vergessenen Namen.

So können auch mit Verarbeitung nociceptiver Reize korrelierte Phänomene sensorischer corticaler Reorganisation im Kontext neuronaler Plastizität beschrieben werden und repräsentieren für Doidge – unter Betonung von Phantomschmerz – sogar die ‚dunkle Seite‘ neuronaler Plastizität (Doidge, 2007). Diese negativen Aspekte corticaler Reorganisation träten angesichts erwarteter und vermeintlich kontrollierbarer positiver Effekte von neuronaler Plastizität (z. B. Rehabilitation, Training, Übung oder mentale Stabilisierung) allzu leicht in den Hintergrund (Doidge, 2007; Pascual-Leone et al., 2005; Raz & Lindenberger, 2013).

8 Mit freundlicher Genehmigung von Julius Beltz GmbH & Co. KG: Biologische Psychologie, 3. Auflage, Das Gehirn, 2011, S. 159, Rainer Schandry.

2.3.3 *Physiologische Basis neuronaler resp. corticaler Plastizität*

Im vorhergehenden Kapitel 2.3.2 waren bereits als Referenzbereich von Neuroplastizität überblicksartig verschiedene Prozesselemente und funktionale Bestandteile des Nervensystems angesprochen worden. Spezifischer konnten bislang eine Reihe physiologischer Mechanismen im Zusammenhang mit neuronaler Plastizität identifiziert werden (Elbert & Rockstroh, 2012):

- Langzeitpotenzierung (LTP) resp. Langzeitdepression (LTD), die die synaptische Effektivität bei der Weiterleitung von Nervenimpulsen beeinflussen,
- Bildung von Synapsen und Spines (Dornfortsätzen) mit der Folge erhöhten Flächenbesatzes auf Axonen resp. Dendriten,
- axonales Sprouting (Aussprossen von Nervenfasern) im Zentralnervensystem mit der Folge längerer und verzweigterer Axone und Dendriten, was einer Vergrößerung der Oberfläche des betreffenden Neurons gleichkommt,
- Unmasking (Demaskierung) bislang von einem Prozess nicht genutzter Neuronen und Verbindungen, die gleichsam neu rekrutiert werden,
- Neurogenese und Integration neuer Neuronen in das Gehirn,
- erhöhte Aktivität von Neuroglia (Astrozyten) und angepasster Stoffwechsel durch ausgeweitete Blutversorgung (Angiogenese).

Dem Nervensystem wird eine mehr oder weniger schnelle resp. dauerhafte Anpassung an sich verändernde interne und externe Rahmenbedingungen an diesen Ansatzpunkten für plastische Prozesse ermöglicht (Elbert & Rockstroh, 2012); es handelt sich um in ihrem Umfang heuristisch abgrenzbare Bereiche strukturbildender Elemente, an denen neuronale Plastizität im Nervensystem stattfindet. Zum einen sind dies funktionale Veränderungen von und an Synapsen (synaptische Plastizität), deren Wirkprinzip von D. O. Hebb (1949) formuliert wurde. Derartige Veränderungen kommen in Phänomenen der posttetanischen Potenzierung, LTP, LTD und der Bildung von Zellverbänden zum Ausdruck (Elbert & Rockstroh, 2012). Hier können sowohl die Stärke resp. Effektivität der synaptischen Übertragung auf unterschiedliche Weise reaktiv variieren als auch Anzahl und Aufbau der Synapsen selbst und z. B. die Spine-Dichte sowie die Gliaaktivität. Zum anderen bezeichnet strukturelle oder morphologische Plastizität einen über eine Steigerung der synaptischen Effizienz hinausgehenden Wandel von Axonen und Dendriten (wie z. B. Ein- und Auswachsen) sowie langfristige Veränderungen von Synapsen (Kliegel, Zinke & Hering, 2012; Elbert & Rockstroh, 2012). Sie umfasst aber auch – die in der vorliegenden Untersuchung nicht weiter berücksichtigten – Fälle von

Neurogenese im ausgereiften Nervensystem (Altman, 1962), für die bis dato die subventriculäre Zone, der Gyrus dentatus des Hippocampus und die subcorticale weiße Substanz identifiziert werden konnten (Alvarez-Buylla & García-Verdugo, 2002; Abrous, Koehl & Moal, 2005; Nunes et al., 2003; Eriksson et al., 1998). Corticale Strukturen scheinen hiervon jedoch nur in minimalem Ausmaß betroffen zu sein (Gould & Gross, 2002; Bhardwaj et al. 2006; Liebau, 2010; Feliciano & Bordey, 2013; Rösler, 2011). Angesichts positiver erwarteter Effekte von gezielt induzierter Neurogenese bei Hirnläsionen weist Connor (2012) auf zu berücksichtigende problematische Aspekte letztlich nicht kontrollierbarer Prozesse hin. Bei fehlerhafter Implementation könne gezielt induzierte Neurogenese beispielsweise epileptische Foci und – bei befördertem Zellwachstum – die Entwicklung von Tumoren befürchten lassen.

Der Schwerpunkt der Fragestellung der vorliegenden Untersuchung (vgl. Kapitel 2.5) liegt auf physiologischen Mechanismen und Phänomenbereichen neuronaler Plastizität, die mit corticaler Reorganisation in Zusammenhang stehen. Eine diesbezüglich von der Forschung in den Mittelpunkt gestellte Prozessgruppe ist die synaptische Plastizität.

Die Mehrzahl physiologisch nachvollziehbarer Beschreibungen synaptischer Plastizität folgt der von D. O. Hebb (1949) formulierten Regel

Wenn ein Axon des Neurons A das Neuron B erregt und wiederholt oder anhaltend das Feuern, d. h. die überschwellige Erregung von Neuron B bewirkt, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht (Birbaumer & Schmidt, 2010) ⁹.

In popularisierter Form wird diese Aussage verknappt auf die Formel „Neurons that fire together wire together“ (Birbaumer & Schmidt, 2010)⁸. Für die Beschreibung cerebraler Funktionen ist die Erklärung synaptischer Plastizität grundlegend.

Cajal hatte 1906 die Hypothese aufgestellt, dass Gedächtnis nicht durch neue Neuronen, sondern durch die Verbindung zwischen existierenden Neuronen gebildet werde. Diese Verbindungen könnten auch gestärkt werden, wodurch die durch sie vermittelte Übertragung an Effektivität gewinne. Hebb (1949) nahm darüber hinaus an, Zellen bildeten auch neue Verbindungen, um die Effektivität ihrer Übertragung zu verbessern.

Durch neue technische Entwicklungen konnte Terje Lømo in der Folge dieser theoretischen Erwägungen 1966 einen Prozess entdecken, der nach wie vor ein

⁹ With kind permission from Springer Science+Business Media: Biologische Psychologie, 7th edition, Plastizität, Lernen und Gedächtnis, 2010, p. 631, Niels Birbaumer and Robert F. Schmidt.

zentraler Gegenstand der Forschung ist: Bei physiologischen Experimenten zu der nicht dauerhaften Form synaptischer Plastizität der Frequenzpotenzierung im Gyrus dentatus der Hippocampusformation stellte er fest, dass ein einzelner Impuls elektrischer Stimulation des Tractus perforans ein excitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) im Gyrus dentatus hervorrief. Vor allem induziert eine kurze hochfrequente Salve von Stimulation eine langandauernde Vergrößerung des EPSP, die als Langzeitpotenzierung (long-term potentiation (LTP)) bezeichnet wird (Lømo, 2003; Bear & Malenka, 1994; Bailey, Giustetto, Huang, Hawkins & Kandel, 2000; Andersen, 2003). Bliss und Lømo veröffentlichten 1973 entsprechende Untersuchungsergebnisse zu Phänomen der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression (LTD) im Hippocampus des Kaninchens.

LTP und LTD werden besonders am hippocampalen CA1-Areal und Gyrus dentatus untersucht und beispielhaft diskutiert, können aber im gesamten Nervensystem aufgezeigt werden und stellen für synaptische Plastizität physiologische Grundlagenprozesse dar. Für derartige grundlegende Prozesse ist der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor von besonderer funktionaler Bedeutung. Diese glutamaterge excitatorische Transmission vermittelnde Rezeptorklasse kontrolliert die Öffnung von Calcium-Kanälen in Abhängigkeit von vorausgegangener Rezeptorlokaler Membrandepolarisation. Das heißt, erst wenn eine – beispielsweise von einem dendritischen Spike induzierte – Vordepolarisierung und die Aktivierung des NMDA-Rezeptors durch präsynaptisch freigesetztes Glutamat sich zeitlich überschneiden, kann der mit dem Rezeptor kolokalisierte Ionenkanal infolge spezifischer Rezeptorinterner Prozesse permeabel werden für zweifach positiv geladene Calciumionen (Ca^{2+}). Ca^{2+} kann daraufhin in die Zelle einströmen. Durch den Ca^{2+} -Einstrom werden intrazellulär verschiedene calcium-abhängige enzymatische Mechanismen aktiviert, die u. a. schließlich dazu führen, dass α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropion-Säure (AMPA)-Rezeptoren synthetisiert und in die Membran des dendritischen Spines eingebaut werden. AMPA-Rezeptoren dominieren unter Normalbedingungen die glutamaterge excitatorische Transmission. Durch das Einfügen von AMPA-Rezeptoren in die postsynaptische Membran werden die Reaktionsbereitschaft und die Stärke der Reaktion auf präsynaptisch freigesetztes Glutamat erhöht. Diese Erhöhung der synaptischen Stärke ist verbunden mit Strukturveränderungen dendritischer Spines und der Ausbildung neuer Spines und neuer Synapsen. Dabei bezeichnet die synaptische Stärke das Ausmaß der postsynaptischen Reaktion auf präsynaptisch einlaufende Aktionspotentiale. Neben diesen postsynaptischen Änderungen wird im NMDA-Rezeptor-Modell weiterhin angenommen, dass infolge des in die postsynaptische Zelle eingetretenen Ca^{2+} auf dem Weg über NO-Synthase Stickoxyd (NO) synthetisiert wird. NO diffundiert als retrograder Messenger aus der Postsynapse und regt in

der Präsynapse wiederum die Glutamatfreisetzung an. Schließlich ist für strukturelle plastische Veränderungen wesentlich, dass eine stabile, lang anhaltende Langzeitpotenzierung (LTP) Proteinsynthese erfordert.

Diese Besonderheiten des NMDA-Rezeptors im Blick auf die Induktion von LTP machen die Bedeutung dieses Rezeptortyps aus für Prozesse synaptischer Plastizität als Fähigkeit neuronaler Verbände zur adaptiven Umgestaltung. Diese ist im Organismus z. B. in Phänomenen des (nicht-)assoziativen Lernens repräsentiert oder im klinischen Kontext der Nociception durch sekundäre Hyperalgesie oder chronische Schmerzsyndrome (Woolf, 2011; Bailey et al., 2000; Birbaumer & Schmidt, 2010; Carlson, 2013).

Ein klinisch besonders salientes Merkmal ist die potentiell destruktive Wirkung glutamaterger Transmission am NMDA-Rezeptor. Da Glutamat sich als wesentlicher excitatorischer Neurotransmitter im gesamten zentralen Nervensystem findet, vermittelt es am jeweiligen Ort eine entsprechend erforderliche spezifische Wirkung. Neben einer physiologischen Funktion der exzitatorischen Transmission und der plastischen Steigerung synaptischer Effizienz wird dem glutamatergen NMDA-Rezeptor insbesondere der wenigstens ebenso bedeutsame pathophysiologische Effekt der Excitotoxizität zugeschrieben. Vor allem in Konsequenz von Läsionen des Nervensystems wie z. B. bei Schlaganfällen, perinataler Hypoxie oder bei neurodegenerativen Erkrankungen kommt es zu einem dauerhaften Überangebot extrazellulären Glutamats und zu einer Dauererregung der postsynaptischen Nervenzelle mit der Folge eines extremen Calciumeinstroms. Im Vordergrund steht hierbei die Vermittlung über NMDA-Rezeptoren, aber auch die Beteiligung von AMPA-Rezeptor-Varianten wird diskutiert (Tang & Xing, 2013). Die durch Calcium in den Zellen induzierten Prozesse führen in dieser Überschussituation zu einer Reaktionskaskade, die letztlich im Absterben von Nervenzellen resultieren kann, was zu einem nicht unwesentlichen Anteil zum jeweiligen Krankheitsbild beiträgt (Birbaumer & Schmidt, 2010; Banich & Compton, 2011; Freissmuth, 2012; Sattler & Tymianski, 2001; Sattler & Tymianski, 2000; Sattler, Xiong, Lu, MacDonald & Tymianski, 2000; Dong, Wang & Qin, 2009; Zhou, Hollern, Liao, Andrechek & Wang, 2013; Petrenko & Shimoji, 2001).

2.3.4 Phänomenbereiche neuronaler resp. corticaler Plastizität

In Kapitel 2.3.1 ist bereits die Übereinstimmung der zu ihrer Zeit fortschrittlichen und weitreichenden Überlegungen von J. Konorski (1948) und D. O. Hebb (1949) herausgestellt worden. Eine konsequente Erforschung neuroplastischer Phänomene setzte allerdings erst rund 25 Jahre später ein (Rosenzweig, 1996; Stein,

2007; Jäncke, 2013). Dies betrifft zum einen die physiologisch zugrundeliegenden Prozesse, zu denen im vorhergehenden Kapitel 2.3.3 ein Überblick gegeben wurde. Zum anderen betrifft dies aber auch die systematische Exploration klinisch-therapeutisch relevanter Befunde und Phänomene, die sich insbesondere im Bereich der neuroplastischen Prozesse corticaler Reorganisation verdichten.

In Kapitel 1 ist corticale Reorganisation vorab bestimmt worden als eine „[...] Veränderung in der Strukturierung, Form oder Lage einer Kortexregion, die einer bestimmten sensorischen oder motorischen Funktion zugeordnet ist“ (Elbert & Rockstroh, 2012)¹⁰. Neben dieser eher formalen Festlegung folgt aus einer Funktionsbetrachtung die Bestimmung corticaler Reorganisation als nicht grundsätzlich irreversibler Wandel der Art und Weise, in der Neurone des Cortex, beispielsweise im primären somatosensorischen Cortex (SI), auf Input reagieren. Die Folge davon ist, dass sich das neuronale Aktivitätsmuster, d. h. die Repräsentation, die mit einem bestimmten Reiz verbunden ist, mit der Zeit ändert (Moseley, 2006).

Messtechnisch realisiert wird die Registrierung entsprechender Variationen mittels verschiedener – insbesondere bildgebender – Verfahren, wie z. B.

- magnetischer Quellenlokalisation (MSI) (vgl. z. B. Elbert et al., 1997),
- Groblokalisation ermöglichender transkranieller Magnetstimulation (TMS) (vgl. z. B. Karl, Birbaumer, Lutzenberger, Cohen & Flor, 2001),
- funktionaler Magnetresonanztomographie (fMRI) (vgl. z. B. Liebau, 2010),
- Elektroenzephalografie (EEG) (vgl. z. B. Dinse & Tegenthoff, 2013),
- Magnetenzephalografie (MEG) (vgl. z. B. Elbert et al., 1994 und 1997),
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (vgl. z. B. Sadato et al., 1996),
- Mikroelektrodenkartierung (vgl. z. B. Penfield & Boldrey, 1937; Merzenich, Nelson, Stryker, Cynader, Schoppmann & Zook, 1984),
- somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) (vgl. z. B. Pascual-Leone & Torres, 1993) oder
- voxelbasierter Morphometrie (VBM) (vgl. z. B. Liebau, 2010).

Der gegenwärtige Bestand empirischer Ergebnisse, der zu corticaler Reorganisation erarbeitet werden konnte, ist umfangreich, divers und vielschichtig und verdankt sich in weiten Teilen tierexperimenteller Methodik, aber auch klinischen

10 With kind permission from Springer Science+Business Media: Kognitive Neurowissenschaften (Hans-Otto Karnath and Peter Thier) Kortikale Reorganisation (Thomas Elbert and Brigitte Rockstroh), 3rd edition, 2012, p. 723.

Beobachtungen und Untersuchungen an – von entsprechenden Störungen betroffenen – Menschen. Die Befunde zu gehirnmorphologischen und verhaltensbezogenen Veränderungen, die mit den dargestellten neurophysiologischen Prozessen in Zusammenhang gebracht werden können, reichen von Übung und physiologisch funktionalen Anpassungen über pathologische Ausfälle in Nervensystem und Verhalten bis hin zu Rehabilitation und Kompensation von Läsionen.

Elbert und Rockstroh (2012) systematisieren corticale Reorganisation danach, ob es in betreffenden Lokalisationen läsionsinduziert zu einem *input-decrease*, oder – in Folge verhaltensrelevanter Stimulation – zu einem *input-increase* kommt. In Konsequenz von z. B. Amputation / Deafferenzierung oder Insult stelle sich infolge fehlenden oder lähmungsbedingt verringerten Gebrauchs ein sensorischer resp. motorischer *input-decrease* ein. Ein solcher *input-decrease* führe zu corticaler Reorganisation, die als Reduktion der entsprechenden corticalen Repräsentationsareale messbar sei. Dazu gehöre auch eine Ausweitung der Repräsentationsareale der ggf. nach Amputation verbliebenen Gliedmaße infolge deren kompensatorischen Mehrgebrauchs (vgl. auch Elbert et al., 1997). Speziell Deafferenzierung zeigt sich dabei korreliert mit dem Auftreten von Phantomschmerzen (vgl. Flor, 2013; Ramachandran, Rogers-Ramachandran & Stewart, 1992). Vermehrter Gebrauch hingegen – z. B. bei Training / Übung von Fertigkeiten oder Stimulation von sensorischen Wahrnehmungsleistungen – sei mit einem *input-increase* verbunden, der mit einer entsprechenden Ausweitung (Expansion) corticaler Repräsentationsareale und einer Schärfung rezeptiver Felder der angesprochenen Neuronenpopulation einhergehe. Dies entspreche auf Verhaltensebene einer gesteigerten Sensibilität (Elbert & Rockstroh, 2012).

In einem Review referiert Recanzone (2000) vergleichbare Befunde seiner Forschungsgruppe aus den 1990er Jahren, die ein sensorisches und ein auditorisches Frequenzdiskriminationstraining mit erwachsenen Affen durchführte. Im Ergebnis zeigten sich die sensorischen resp. auditorischen Repräsentationsareale der trainierten Hand resp. des entsprechenden Frequenzfeldes ausgeweitet und die rezeptiven Felder geschärft. Bereits 1990 führten Jenkins, Merzenich, Ochs, Allard und Guíc-Robles eine Studie mit erwachsenen, gesunden Affen durch. Sie berichteten, dass verhaltensbezogene Manipulationen in Form aufgabenbezogener intensiver Reizung eines umschriebenen Hautbereichs der Finger mit lokalen Veränderungen der entsprechenden Repräsentationsfelder im primären somatosensorischen Cortex (SI) korrelierten. Diese lokalen Veränderungen waren mittels Mikroelektroden erfasst worden. Die Forscher schlossen, dass nach Wochen des Trainings Zunahmen in Genauigkeit und Sensibilität der Tiere bei Aufgabendurchführungen auf diese Veränderungen bezogen werden müssten. Sowohl für ihre eigene als auch für entsprechende Studien anderer Forscher nehmen sie an,

dass es für diese Art Befunde eindeutige Nachweise für physiologische Veränderungen auf neuronaler Ebene geben müsse, die solche Verbesserungen in Sensorik und Motorik erklären könnten (Jenkins et al., 1990).

Tierexperimente belegen durchgängig, dass sich einerseits bei motorischer und perzeptiver Übung die dabei angesprochenen corticalen Repräsentationen vergrößern und andererseits afferente Deprivation mittels Amputation, Versteifung, Ruhigstellung oder Zusammenbinden von Körpergliedern zu einer ‚Übernahme‘ durch benachbarte Felder resp. zu Überlappung betreffender Cortexareale führt (Elbert et al., 1997; Kaas, 2000; Buonomano & Merzenich, 1998; LeDoux, 2002; Schandry, 2011; Rösler, 2011; Pritzel et al., 2009). So führt nach Amputation eines Armes bei einem Affen die corticale Reorganisation im primären somatosensorischen Cortex (SI) zu einer Invasion des deafferenzierten Handareals durch die umgebenden Cortexareale. In der Folge kann eine Reizung des Gesichts, welches cortical benachbart zum Handareal repräsentiert ist, auch Neurone des von der Hand deafferenzierten Areals affizieren. Eine entsprechende Umkartierung konnten z. B. Karl et al. (2001) auch für das primäre motorische Areal (MI) zeigen (vgl. auch Recanzone, 2000). Eine bereits 1984 von Merzenich et al. durchgeführte Untersuchung mit Affen erbrachte intensive hiermit kongruente Prozesse nach Amputationen von Fingern. Die Bereichsgrenzen des durch die Amputation deafferenzierten Cortexbereichs wurden von den Repräsentationsarealen eines verbliebenen Fingers überschritten bis der angrenzende Repräsentationsbereich eines anderen verbliebenen Fingers erreicht war. Merzenich et al. (1984) interpretieren diesen Prozess als auch bei intakter Peripherie üblichen dynamischen Wettbewerb der Afferenzen um Repräsentation. Dieses Verständnis aufgreifend fasst Kaas (2000) zusammen, dass die normale corticale Repräsentation sich als dynamisches Gleichgewicht realisiere.

Pons, Garraghty, Ommaya, Kaas, Taub und Mishkin (1991) berichten über invasive corticale Reorganisation nach Deafferenzierung bei Affen, die sich über mehrere Zentimeter erstreckte; Elbert et al. (1994) fanden vergleichbare Ergebnisse bei Menschen nach Armamputationen. Elbert et al. (1997) konnten demonstrieren, dass beständige verhaltensrelevante sensorische Stimulation bei Affen in Zusammenhang mit Ausweitung der corticalen Repräsentation des stimulierten Körperbereichs gebracht werden konnte und dass sich dergleichen gebrauchsbhängige Reorganisation auch bei Menschen finde. Huse, Larbig, Birbaumer und Flor (2001) referieren, dass im Tiermodell aufgezeigt werden konnte, dass langandauernde und / oder intensive Schmerzzustände, z. B. bei Entzündungen sowohl eine Sensibilisierung spinaler Neurone als auch eine Vergrößerung des Repräsentationsareals des schmerzenden Körperteils in Thalamus und Cortex nach sich ziehen. Insbesondere referiert z. B. Higo (2014) in einem kritischen Review tierexperimentelle Befunde – von mit Affen und Nagetieren durchgeführten Studien –

zur Effektivität von unterstützenden rehabilitativen Trainings für die funktionale motorische Erholung vorderer Extremitäten / der Hand nach Läsionen im primären motorischen Cortex (MI).

Die Literatur zu Studien an Menschen berichtet kohärent, dass beispielsweise Amputationen sowohl mit Verlagerungen des entsprechenden Repräsentationsbereichs im primären somatosensorischen Cortex (SI) – teils über mehrere Zentimeter – in Zusammenhang stehen (Elbert, 2004; Flor et al., 1995; Florence, Jain & Kaas, 1997), als auch, dass diese Verlagerungen mit dem Auftreten von Phantomschmerzen positiv korreliert sind (Flor et al., 1995; Flor, 2002; Makin, Scholz, Filippini, Slater, Tracey & Johansen-Berg, 2013; Flor, 2013). Elbert et al. (1994) berichten, dass die Stimulationen von Kinn und Wange nach Amputation eines Arms bei einem Patienten Empfindungen im Phantomglied evozierten, was die Autoren unmittelbar im Zusammenhang sehen mit den im Tierversuch beobachtbaren Phänomenen der Verschiebung von Repräsentationsarealen nach Deafferenzierungen.

Phantomschmerzminderung konnten Lotze, Grodd, Birbaumer, Erb, Huse und Flor (1999) in der Folge von Stimulation des Stumpfes, wie sie beispielsweise bei myoelektrischen Prothesen auftritt, erzielen. Im Jahr 2001 berichten Huse et al., dass eine nicht-schmerzhaft aber deutlich spürbare und über zwei Wochen dreimal täglich für eine Stunde applizierte asynchrone Reizung des Armstumpfes und der ipsilateralen Lippe bei fünf Patienten zu einer Vergrößerung des Unterlippenareals und zu verbesserten Diskriminationsleitungen führte. Ein ebenfalls intensives Diskriminationstraining über zwei Wochen und 90 Minuten täglich verbesserte die Diskriminationsleistung der Probanden und erbrachte 60% Phantomschmerzminderung; die Reorganisationseffekte konnten um 1,5 cm zurückgedrängt werden (Huse et al., 2001).

Unbesehen der weiterhin offenen Frage, über welche physiologischen Prozesse sich das Erleben von Phantomschmerz de facto entwickeln kann, markieren die Artikel von Makin et al. (2013) und Flor (2013) eine veränderte Blickrichtung bei der Bewertung von diesbezüglichen Korrelationen: Die Vorstellung einer Fehlanpassung auf dem Wege plastischer Prozesse (maladaptive plasticity) vermutet Phantomschmerz zentral verursacht und präferiert aufgrund des engen korrelativen Zusammenhangs zwischen Schrumpfung der zur amputierten Extremität gehörenden corticalen Repräsentationsfelder im primären somatosensorischen Cortex (SI) und dem Ausmaß des Phantomschmerzerlebens die Verursachungsrichtung, die von maladaptiver Plastizität zu Phantomschmerz führt. Diese Schwerpunktsetzung ignoriert nicht die fehlende Klarheit, ob und in welchem Ausmaß maladaptive zentrale Plastizität Ursache, Folge oder Begleiterscheinung von Phantomschmerz ist (Flor, 2008); zumal nociceptive Affizierung als evtl. entscheidender Faktor bei der Aktivierung latenter Synapsen selbst schon corticale

Repräsentation beeinflussen kann (Sörös et al., 2001). Makin et al. (2013) sehen hingegen in den Ergebnissen ihrer Studie klare Hinweise, dass die Deafferenzierung durch input-decrease zu einer Verringerung der Repräsentation führe, die Fortdauer des Schmerzes bei Amputierten allerdings zu einem ausgeprägteren Erhalt des Repräsentationsareals des deafferenzierten Körperteils beitrage. Damit ist zwar das Korrelationsproblem letztlich nur variiert, wohl eröffnet sich aber evtl. die Perspektive alternativer Ansätze oder auch die Entdeckung methodischer Artefakte.

Bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz zeigte sich in einer Studie von Flor, Braun, Elbert und Birbaumer (1997) eine linear mit der Chronizität des Schmerzes korrelierte Verschiebung der Rückenrepräsentation im primären somatosensorischen Cortex (SI) in Richtung der Repräsentationsareale von Fuß und Bein. Dies lässt eine Analogie zwischen morphologischen Veränderungen aufgrund von permanentem noxischem Input und den Effekten verhaltensrelevanter Stimulation im Tierexperiment auf die corticale Organisation erkennen (Jenkins et al., 1990). May und Apkarian (2012) führen explizit die Perspektive ein, Übungs- / Trainings-Input und nociceptiven Input in Bezug auf corticale Reorganisation zumindest heuristisch als gleichwertig anzusehen. Auch Sörös et al. (2001) sehen deutliche Hinweise, dass somatosensorische corticale Reorganisation nicht zuletzt durch nociceptiven Input induziert und aufrechterhalten wird. Dies ist besonders bedeutsam in der Hinsicht, dass größere Repräsentationsareale ausgeprägtere Sensibilität in der Peripherie implizieren (Huse et al., 2001; Elbert & Rockstroh, 2012), oder allgemeiner, dass verbesserte periphere Wahrnehmung mit Veränderungen in der Gehirnorganisation zusammenhängt (Dinse & Tegtendorf, 2013).

Bei motorischem Training konnte auch bei Menschen beobachtet werden, dass bereits eine niedrige Übungsdauer und -intensität zur Feinmotorik der Finger, wie bei Musikern, mit einer Erhöhung der mittels MRT gemessenen Aktivität der corticalen Repräsentationsareale korrelierte (Elbert, Pantev, Wienbruch, Rockstroh & Taub, 1995; Elbert et al., 1997; Recanzone, 2000). Spezielle Ergebnisse zu auditorischer Repräsentation berichten z. B. Pantev, Oostenveld, Engelien, Ross, Roberts und Hoke (1998) und zu somatosensorischer Fingerrepräsentation bei Musikern z. B. Pantev, Engelien, Candia und Elbert (2001).

Nutzungsabhängige corticale Reorganisation konnte ebenfalls bei einem Vergleich von erblindeten 2-Finger-Braille-Lesern, 1-Finger-Braille-Lesern und normalsichtigen im Braille-Lesen ungeübten Probanden demonstriert werden. Verglichen mit den Nicht-Braille-Lesern zeigte sich bei Braille-Lesern eine Ausweitung der Fingerareale im primären somatosensorischen Cortex (SI). Bei 2-Finger-Braille-Lesern ergab sich – verglichen mit 1-Finger-Braille-Lesern – zudem

eine Überlagerung der Fingerrepräsentationsareale in SI, die auf synchrone Affizierung zurückgeführt werden kann. Der ökonomische Zugewinn für das Lesetempo bei 2-Finger-Braille-Lesern hatte aber auch die Konsequenz, dass bei sensorischen Diskriminationstests diesen Probanden häufiger Fehler bei der Beurteilung unterliefen, welcher ihrer Lesefinger gereizt worden sei (Sterr, Müller, Elbert, Rockstroh, Pantev & Taub, 1998; Elbert & Rockstroh, 2012). Die afferente Induktion plastischer Veränderungen corticaler Repräsentationsareale beeinflusste mithin wiederum selbst deutlich die subjektive sensorische Wahrnehmung peripherer Affizierung. Dass überlagerte und teils degenerierte SI-Hand- resp. SI-Fingerrepräsentationen auch differenziert werden können, gelang Mogilner et al. (1993) an zwei Probanden nach operativer Behebung von deren angeborener Syndactylie aufzuweisen.

In diesem Kontext funktionaler corticaler Reorganisation betrifft ein ebenfalls klinisch-therapeutischer Aspekt die als Tinnitus bezeichneten Varianten peripher nicht stimulierter Hör- / Geräuschempfindungen. Geläufige Therapieansätze zur Tinnitusbehandlung sind zunächst vorwiegend symptomatisch ausgerichtet, da ein Verständnis der verursachenden und aufrechterhaltenden Mechanismen fehlt (Okamoto, Stracke, Stoll & Pantev, 2009). Seit den 1970er Jahren ist bei Tieren und seit den 1980er Jahren bei Menschen die tonotope Organisation des auditorischen Cortex bekannt (Pantev et al., 1995; vgl. auch Kap. 2.2). Mittlerweile konnten Fehlanpassungen dieser frequenzbezogenen auditorisch-corticalen Karte als möglicher physiologischer Hintergrund von Tinnitusphänomenen ausgemacht werden (Eggermont & Roberts, 2004; Eggermont, 2006; Saunders, 2007). Speziell zeigte sich diese Karte unter Tinnitusbedingungen mehr oder weniger ausgeprägt verschoben (Mühlnickel, Elbert, Taub & Flor, 1998) und die zur Tinnitus-Frequenz gehörige Aktivität des auditorischen Cortex erwies sich als übersteigert und auf die ‚Aufdringlichkeit‘ des Ohrgeräusches bezogen (Diesch, Struve, Rupp, Ritter, Hülse & Flor, 2004). Vor diesem Hintergrund berichten Okamoto et al. (2009) über erfolgreiche kausale Tinnitus-Therapie, die sich am Konzept der corticalen Reorganisation orientiert. Die empfundene Lautstärke des Tinitustones konnte effizient verringert werden durch Herausfiltern patientenspezifischer Tinnitusfrequenzen aus Musikstücken, deren verbleibende Frequenzen mithin nur noch die Frequenzrepräsentationen im auditorischen Cortex affizieren konnten, die nicht der Tinnitusfrequenz entsprachen. Durch das Hören dieser Musikstücke seitens der betroffenen Patienten bestand im Sinne des Konzepts corticaler Reorganisation (vgl. auch Pantev et al., 2014) mithin die Möglichkeit, die dem Tinnitus entsprechende fehlangepasste Reorganisation im auditorischen Cortex rückgängig zu machen (vgl. auch Pape, Paraskevopoulos, Bruchmann, Wollbrink, Rudack & Pantev, 2014).

Klinisch-therapeutische und experimentelle Kontexte übergreifend werden für die gezielte gebrauchts- resp. aktivitätsabhängige Induktion corticaler Reorganisation bestimmte förderliche Bedingungen angenommen. Um über somatosensorische Stimulation eine Veränderung corticaler Repräsentation und rezeptiver Felder zu erreichen, werden Verhaltensrelevanz und Motivation (Jenkins et al., 1990; Kilgard & Merzenich, 1998; Bao, Chan & Merzenich, 2001; Pantev et al., 1998) sowie langfristige und intensive Übung (Sterr, Elbert, Berthold, Kolbel, Rockstroh & Taub, 2002) als relevante Aktivitäts-Merkmale seitens der Betroffenen resp. der Probanden erachtet (vgl. auch Elbert & Rockstroh, 2012). Braun, Schweizer, Elbert, Birbaumer und Taub (2000), Braun, Haug, Wiech, Birbaumer, Elbert und Roberts (2002) sowie Elbert und Rockstroh (2012) unterscheiden von als substantiell bewerteter corticaler Veränderung solche Effekte, die durch kurzfristige Verlagerungen von Aufmerksamkeit resp. durch bestimmte Aufgabenmerkmale erklärt werden können.

Im klinischen Kontext beschreiben Dinse und Tegenthoff (2013) einen von der Annahme gebrauchts- resp. aktivitätsabhängiger Induktion corticaler Reorganisation abweichenden Weg der passiven sensorischen Stimulation. Gemäß den Autoren liege die Möglichkeit, durch direkte – elektrische oder taktile – sensorische Stimulation bei Probanden unmittelbar plastische Reorganisationsprozesse induzieren zu können, insofern nahe, als LTP- und LTD-abhängige Hebb-Prozesse eine elektrophysiologische Basis hätten. Ohne eigene aktive Tätigkeit / Mitarbeit eines Probanden müsse sich demnach z. B. dessen Tastsinn verbessern lassen. Plausibilität gewinnt dieser Ansatz dadurch, dass LTP- resp. LTD-Prozesse als Effekte elektrophysiologischer Reizexperimente entdeckt wurden (vgl. Kap. 2.3.3). Die corticalen Korrelate erzielter sensibler Veränderungen konnten mittels EEG-Quellenlokalisation als Vergrößerung der Repräsentationsareale betreffender Körperbereiche identifiziert werden. Die Autoren berichten, dass bei jüngeren gesunden Probanden eine passive repetitive elektrische Stimulation eines Fingers (20 Hz alle 5 Sekunden) die Diskriminationsleistung des stimulierten Fingers signifikant verbesserte, nicht aber die des unstimulierten Fingers der anderen Hand. Wurde diese Behandlung wiederholt durchgeführt, blieben die Effekte auf stabilem Niveau über mehrere Wochen erhalten. Zudem verbesserte sich durch die repetitive Fingerstimulation die taktile Sensibilität und damit zusammenhängend zeigten sich die corticalen Fingerareale vergrößert, was Dinse und Tegenthoff (2013) auf die Rekrutierung neuer Ressourcen zurückführten. Wurden unter dem gleichen Procedure Probanden behandelt, die älter als 60 Jahre alt waren, glichen sich ihre Diskriminationsleistungen denen der jünger als 60 Jahre alten Vergleichsgruppe an. Als speziell bedeutsam bewerten Dinse und Tegenthoff (2013) die positiven Effekte bei Schlaganfallpatienten. Bei Patienten, deren Schlaganfall

teils über 10 Jahre zurücklag, konnten nach einer Behandlung von 45 bis 60 Minuten pro Tag an fünf Tagen pro Woche über mehr als ein Jahr im Bereich taktiler, haptischer und sensomotorischer Leistungen deutliche positive Effekte registriert werden. Bei einer größeren Gruppe von Patienten, deren Schlaganfall zwei bis drei Wochen zurücklag, konnte die zwei bis drei Wochen dauernde subakute Behandlung mittels passiver Stimulation besonders im Bereich der Sensorik und Propriozeption deutliche Effekte erzielen. Dinse und Tegenthoff (2013) weisen auf die Grenze hin, dass kein pre-stroke Status, aber sehr wohl deutliche Milderung der Symptome erreicht werden kann.

Jenkins et al. (1990) hingegen fanden keine signifikante Vergrößerung von Repräsentationsarealen bei Affen, wenn sich das Stimulationsobjekt nicht bewegte und deshalb die Aufgabe evtl. weniger Aufmerksamkeit erforderte. Huse et al., (2001) resümieren, dass sich für passive Stimulation hier kein Effekt habe zeigen lassen. Um schließlich zu urteilen, dass die von Dinse und Tegenthoff (2013) berichteten positiven Befunde ihrer Untersuchungen zu passiver Stimulation in einem aussagekräftigen Sinne nicht vereinbar seien mit diesen Ergebnissen von Jenkins et al (1990), müsste eine differenzierte und substanzielle Vergleichbarkeit dieser beiden Arbeiten gegeben sein. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wird nicht davon ausgegangen, dass eine Interpretation des Berichts von Jenkins et al. (1990) im Sinne von „[...] [p]assive Stimulation hingegen hatte keinen Effekt“ (Huse et al., 2001)¹¹ für die Beurteilung der Arbeit von Dinse und Tegenthoff (2013) relevant ist.

Die Bedeutung der Befunde zu corticaler Plastizität liegt in der möglichen und bereits realisierten aktiven und gezielten klinischen Nutzung relevanter Prozesse für therapeutische Interventionen, Rehabilitation und Stabilisierung in jedem Lebensalter. Das Ziel hierbei ist eine Wiederherstellung beeinträchtigter Funktionen resp. pathologische corticale Reorganisation rückgängig machen zu können über trainingsinduzierte Reorganisation. Befunde entsprechender Studien deuten z. B. für Hemiparese, Aphasie, fokale Dystonie, für langanhaltende Schmerzzustände und Phantomschmerz auf eine Wirksamkeit dieses Ansatzes hin (Bach-y-Rita, 2006; Baltes, 1990; Taub, Uswatte & Pidikiti, 1999; Taub, Uswatte & Elbert, 2002; Flor, 1993, 2002, 2014; Flor & Diers, 2009; Moseley & Flor, 2012; Pantev et al., 2001; Foell, Bekrater-Bodmann, Diers & Flor, 2013; Piazza,

11 With kind permission from Springer Science+Business Media: Der Schmerz, Kortikale Reorganisation und Schmerz, volume 15(2), 2001, p. 131, Ellena Huse, Wolfgang Larbig, Niels Birbaumer and Herta Flor.

Brand & Escolano, 2014; Aranceta-Garza et al., 2014; vgl. auch Elbert & Rockstroh, 2012). Besondere Aufmerksamkeit zuteil wird auch der – z. B. gedächtnis-bezogenen – mentalen Leistungsstabilisierung im vor allem fortgeschrittenen Alter (Erickson et al., 2011). Speziell anlässlich dieser Studie von Erickson et al. (2011) weisen Coen, Lawlor und Kenny (2011) allerdings auf Berichts- und Methodenschwächen in diesem Bereich hin. Im Fokus sich an corticaler (Re-)Organisation orientierender erfolgreicher Therapieansätze stehen auch konkrete sensorische Ausfälle wie z. B. corticale Skotome, deren Ausbreitung im Tierversuch erfolgreich zurückgedrängt werden konnte (Eysel & Schweigart, 1999).

Zum Abschluss dieses Kapitels seien erneut aufgegriffen und derart betont die evtl. auch auf neuroplastische Prozesse wie z. B. corticale Reorganisation zurückführbaren Phänomene – teilweiser – Selbsterholung von Gehirnsubstanz und damit verbundenen Fähigkeiten und somatosensorischen Wahrnehmungsleistungen nach einer Hirnläsion (Elbert & Rockstroh, 2012; Elbert, 2004). Elbert et al. (1995) schlagen vor, dass der mögliche Beitrag corticaler Reorganisation zur Funktionserhaltung nach Verletzungen des zentralen Nervensystems ein Zufallsergebnis sein könnte, dass sich gleichsam als Nebenfunktion aus den Mechanismen ergibt, die die unverzichtbaren plastischen Prozesse von Lernen, physischem Wachstum und Anpassung an Umweltanforderungen realisieren. Geht man davon aus, dass neuronale Funktionsprinzipien bei graduell unterschiedlich ausgeprägter spontaner Selbsterholung – z. B. nach corticalen Läsionen – prinzipiell vergleichbar sein können mit induzierten plastischen Reorganisationsprozessen, beleuchtet dies zumindest die Möglichkeiten klinischer Rehabilitationsprogramme, die sich an Prinzipien corticaler Organisation und Reorganisation orientieren (Elbert & Heim, 2001; Dinse & Tegenthoff, 2013).

2.4 Nociception, Schmerz und corticale Reorganisation

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sind speziell therapeutisch relevante Aspekte corticaler Reorganisation bei akuten und subakuten Schmerzzuständen. Im Bereich von Nociception und Schmerzerleben können mit Prozessmodellen corticaler Plastizität resp. Reorganisation unterschiedliche akute, subakute und chronische Schmerzphänomene erklärt und mit daraus hergeleiteten Maßnahmen vielerorts erfolgreich behandelt werden (vgl. Kap. 2.3.4).

Die Konzepte von akutem, subakutem und chronischem Schmerz, die den geläufigen Definitionen von Schmerzzuständen zugrundeliegen, beziehen sich auf ätiologische Vorstellungen zu Ursache und Vorhersagbarkeit, die der rein formalen zeitlichen Einteilung klinischen Inhalt verleiht. Die vorliegende Untersuchung

geht bei der Verwendung der Schmerzkategorien akut, subakut und chronisch von folgenden Auffassungen aus (Merskey & Bogduk, 1994; King, 2013; Schmidt & Willis, 2013):

- *Akuter Schmerz* ist zurückführbar auf eine herrschende oder drohende Gewebsschädigung und hat max. sechs Wochen Dauer. Akuter Schmerz wird insofern unmittelbar auf Gesundheit resp. Verletzung bezogen, als er mit Ende der Heilung / Wiederherstellung selbstständig endet. Akuter Schmerz ist gewöhnlich unmittelbar auf eine Beteiligung primärer peripherer nociceptiver Neurone beziehbar.
- *Subakuter Schmerz* ist zurückführbar auf eine intermittierende oder länger andauernde herrschende Gewebsschädigung, hat zwischen sechs Wochen und drei Monaten Dauer und stellt als länger andauernder akuter Schmerz eine Untergruppe akuten Schmerzes dar.
- *Chronischer Schmerz* hält länger als drei Monate ununterbrochen an. Gelegentlich ist auch eine zeitliche Grenzbestimmung von sechs Monaten in Gebrauch. Zum einen ist der Grundgedanke, dass chronischer Schmerz schlicht länger andauert als ein üblicher bekannter Krankheits- resp. Verletzungsverlauf dauert, aufgrund von z. B. zu schwerer Verletzung, fortbestehender Neuverletzung und / oder ungeeigneter Intervention. D. h. chronischer Schmerz kann durch beständige oder wiederholte Nociceptorreizung induziert werden, wie z. B. in Fällen von Krebserkrankungen oder bei entzündlichen Prozessen wie Arthritis. Eine weitere mögliche Ursache chronischer Schmerzzustände können Verletzungen von Nerven unmittelbar selbst sein, mit der Folge peripheren bzw. zentralen neuropathischen Schmerzes. Andererseits ist chronischer Schmerz nur selten mit einer Ursache in Zusammenhang zu bringen und kann kaum scharf im Körper lokalisiert werden und wird entsprechend auch nur unwahrscheinlich selbstständig durch natürliche Heilungsprozesse nachlassen oder gar zur Gänze remittieren.

Im Blick auf die Bewertung und Einordnung von Studienergebnissen und deren Nutzung für weiterführende Schlussfolgerungen und die Entwicklung von Hypothesen zeigt vor allem die Verwendung des Begriffs *chronischer Schmerz* einen Bedarf an studienspezifischer Erläuterung, beispielhaft durchgeführt von May und Apkarian (2012). Speziell der Kommentar von May (2012) lässt vermuten, dass eine umfassende und differenzierte Befundaufarbeitung, die in metaanalytischem Kontext Studienparameter, Stichprobenparameter und Studienergebnisse abgleicht, der Einordenbarkeit von Studienergebnissen dienlich sein könnte.

Hinsichtlich der Effekte corticaler Plastizität und Reorganisation aufgrund nociceptiven Inputs existieren einige teils widersprüchliche Befunde. Diese Widersprüchlichkeit ist einerseits auf unterschiedliche und / oder inhomogene Stichproben – vor allem hinsichtlich des Alters und der Krankenvorgeschichte der Probanden – zurückführbar (Kong et al., 2013). Zum anderen kann sie auf eine uneinheitliche Verwendung der Begriffe *akuter*, *subakuter* und *chronischer Schmerz* abgebildet werden.

Von einem Teil der Autoren wird der Begriff *chronischer Schmerz* im Sinne von *Schmerz, der länger als drei oder sechs Monate andauert* verwendet, von anderen, um ein eigenständiges Krankheitsbild zu beschreiben, welches dadurch charakterisiert werden kann, dass weder nociceptiver Input noch eine neuronale Schädigung zugrunde liegt (vgl. auch Tab. 3). Die Unterscheidung dieser beiden Begriffsverwendungen kann auf Befunde unterscheidbarer corticaler Reorganisationsphänomene zurückgeführt werden, je nachdem ob ein langwieriger pathologischer Schädigungsprozess zugrunde liegt oder ob es sich um ein eigenständiges schmerzbezogenes Krankheitsbild handelt, dem kein entsprechender peripherer Input mehr zugrunde liegt. Im Falle chronischen Schmerzes als eigenständigem Krankheitsbild referieren May (2009) und Teutsch, Herken, Bingel, Schoell und May (2008) übereinstimmend eine Abnahme grauer Substanz in verschiedenen Gehirnbereichen; auch Hierlmeier (2012) führt entsprechende Befunde an. May (2012) resümiert gar als verblüffend, dass chronische Schmerzpatienten zwar einen konstanten Schmerz erleiden würden, jedoch eben *nicht* eine Zunahme an grauer Substanz in somatosensorischen Arealen aufwiesen. May und Apkarian (2012) merken an, dass die Mehrzahl der Befunde, die sich auf chronische Schmerzzustände beziehen, auf eine Verringerung grauer Substanz in Bereichen außerhalb des somatosensorischen Cortex weise, obwohl mehrfach aufgezeigt worden sei, dass Übung mit Zunahme grauer Substanz in den für die Aufgabenbewältigung relevanten Bereichen verbunden sei. May und Apkarian (2012) führen hierbei implizit die Perspektive ein, Übungs- / Trainings-Input und nociceptiven Input in Bezug auf corticale Reorganisation zumindest heuristisch als gleichwertig anzusehen. Als Gründe für die Abnahme grauer Substanz kämen eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit des betreffenden Körperbereichs, die Einnahme von Schonhaltungen und die Vermeidung von Reizen und der nicht vorhandene noxische Input in Frage (vgl. auch Teutsch et al., 2008). Da die Patienten aber zweifelsfrei konstant Schmerz erlebten, müsse dessen Generator unabhängig von afferentem noxischem Input ausschließlich im Gehirn selbst liegen. Im Unterschied zu persistierendem nociceptiven oder auch neuropathischem Schmerz handle es sich bei chronischem Schmerz nicht um den Effekt einer fortlaufenden Stimulation nociceptiver Nervenbahnen, sondern um eine eigenständige Erkan-

kung (May, 2009). Wenngleich schließlich die meisten Studienergebnisse nahelegen, dass corticale Strukturveränderungen stetem Schmerz folgen, lassen die vorliegenden Daten keine valide begründete Entscheidung über Ursache und Wirkung zu (May & Apkarian, 2012).

Im Unterschied zu Nociceptorschmerz, bei dem Nociceptoren erregt werden, entsteht *neuropathischer Schmerz* ohne Nociceptorerregung und mithin ohne noxischen / sensorischen Input, sondern aufgrund einer Schädigung eines Nervs selbst. Bei der Verringerung grauer Substanz, die sich bei neuropathischen Schmerzkrankheitsbildern findet (DaSilva, Becerra, Pendse, Chizh, Tully & Borsook, 2008; Hierlmeier, 2012; Blatow et al., 2009; Kong et al., 2013; Obermann et al., 2013), könnte es sich offenbar so verhalten, dass starker neuronaler Input in Folge der direkten Nervenschädigung via excitatorischer glutamaterger Transmission über NMDA-Rezeptoren excitotoxisch wirkt (Dong, Wang & Qin, 2009; Lorigados, Orozco, Morales, Estupiñán, García & Rocha, 2013; Carlson, 2013). Manche Autoren interpretieren die Verringerung grauer Substanz in solchen Fällen als Merkmal eines adaptiven Schutzmechanismus, da eine Verringerung der entsprechenden corticalen Repräsentation mit einer verminderten (Schmerz-)Wahrnehmung bzw. einer erhöhten Wahrnehmungsschwelle einhergehe (Hierlmeier, 2012; Obermann et al., 2013). Als Schutzmechanismus interpretieren auch Blatow et al. (2009) ihre Befunde verminderter Aktivität im somatosensorischen Cortex bei Patienten mit Trigeminusneuralgie. Folgt man der Zufalls-Perspektive von Elbert et al. (1995) (vgl. Kap. 2.3.4), ließe sich als entsprechend sparsamere Theorie auch ein solcher ‚schützend‘ wirkender Effekt als zufälliges Zwischenergebnis der Selbststeuerungsprozesse organischer, speziell neuronaler Zellverbände einordnen.

Kong et al. (2013) verglichen Studien, bei denen von zwei Gruppen mit chronic low back pain (cLBP) eine Gruppe eine Verminderung und eine andere Gruppe, zu der auch ihre eigene Studienstichprobe gehörte, eine Zunahme grauer Substanz im primären somatosensorischen Cortex (SI) erbrachte. Sie erklären diesen Befund mit der Annahme, dass diese Unterschiede in den Ergebnissen subgruppenspezifische Unterschiede der cLBP-Population reflektieren: Eine Subgruppe litt an krankhaften Veränderungen der Bandscheiben – was einer neuropathischen Ätiologie entspricht – und wies entsprechend eine Verringerung der somatosensorischen grauen Substanz auf. Die andere Subgruppe setzte sich aus unspezifischen cLBP-Patienten zusammen, die nicht an einer Bandscheiben-Schmerzsymptomatik litten (Kong et al., 2013).

Zusammenfassend gibt es mithin verschiedene Hinweise darauf, dass corticale Reorganisation offenbar durch permanenten nociceptiven resp. neuropathischen Input induziert werden kann und zumindest nicht in jedem Fall die Ursache langfristig bestehender Schmerzzustände ist (Makin et al., 2013; Sörös et al.,

2001). Ein solches nociceptives Verursachungsprinzip wird auch dadurch nahegelegt, dass mit Rückgang des Schmerzes eine selbstständige Remission der Reorganisationsphänomene zu verzeichnen ist, auch wenn bislang experimentelle Daten zur Validierung dieser Annahme fehlen (Rodríguez-Raecke, Niemeier, Ihle, Ruether & May, 2009; May, 2009; May, 2012).

In Kapitel 2.3.4 sind bereits die Möglichkeiten therapeutischer und schmerztherapeutischer, rehabilitativer resp. trainingsbezogener Einflussnahme auf corticale (Re-)Organisation zusammenfassend referiert worden. Die meisten Studien, deren Befunde für die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung von Relevanz sind, rekurrieren entweder auf tierexperimentelle (Läsions- resp. Trainings-)Paradigmen oder auf klinische Humanstichproben, die eine bestimmte Schmerzätiologie auszeichnet. Eine weitere Klasse von Untersuchungen, die auf menschliche Probanden rekuriert, sind Trainingsstudien, die entweder auf Effekte kompensatorischen Trainings – wie im Falle von Amputation / Deafferenzierung oder Schlaganfall – oder Effekte leistungsbezogenen Trainings fokussieren.

Ein dritter im Kontext der vorliegenden Untersuchung relevanter Befundbereich betrifft das Potential akuten und subakuten Nociceptorschmerzes, corticale Reorganisationsprozesse zu initiieren. Diesbezüglich weisen Teutsch et al. (2008) darauf hin, dass die übungsabhängige Plastizität des Nervensystems eine entscheidende Bedeutung bei der Bewertung der Zusammenhänge zwischen corticalen Reorganisationsprozessen und Nociception hat. Auch May und Apkarian (2012) bewerten die Perspektive, Übungs- resp. Trainings-Input und nociceptiven Input in Bezug auf corticale Reorganisation als heuristisch gleichwertig anzusehen, als hilfreich. Studien, die auf schmerzgesunde Probanden Bezug nehmen und optimaler Weise in einem Prä-Post- oder ggf. in einem A-B-A-Design verhaltensbezogene und / oder physiologische Effekte sensorisch-nociceptiven Inputs in den Blick nehmen, sind allerdings selten: Sörös et al. (2001) injizierten schmerzgesunden Probanden 0,1%ige Capsaicin-Lösung in den Daumenballenmuskel. Im MEG fand sich in Folge des starken akuten nociceptiven Inputs eine schnell einsetzende Verschiebung corticaler Repräsentationsareale im Handbereich. Teutsch et al. (2008) konnten bei einer Stichprobe Schmerzgesunder zeigen, dass sich eine tägliche 20-minütige thermonociceptive Stimulation über acht Tage in einer substantiellen Zunahme grauer Substanz im contralateralen somatosensorischen Cortex, im mittleren cingulären Cortex und Lobus parietalis spiegelt; bei einer Katamnese nach einem Jahr konnten diese Veränderungen nicht mehr nachgewiesen werden. Die registrierten Veränderungen sind nociceptiver Transmission und Schmerzwahrnehmung zuschreibbar und korrespondieren mit den Ergebnissen von Studien, die neuronale Plastizität als Ergebnis von Übung und Lernen untersuchen (vgl. auch May & Apkarian, 2012). Vor allem konnte ein A-B-A-Versuchsplan

die Plausibilität eines corticalen Effekts des nociceptiven Treatments herausstellen. Teutsch et al. (2008) bilanzieren, dass ihre Untersuchung aufzeigen konnte, dass wiederholter Schmerz die Hirnstruktur – reiz- resp. trainingsabhängig – verändern kann, und dass sich diese Veränderungen mit der Rücknahme des nociceptiven Inputs resp. mit der Schmerzremission zurückbilden.

In Bezug auf die Befunde, denen gemäß eine Ausweitung eines entsprechenden Repräsentationsareals assoziiert ist mit einer teils deutlich sensibleren Wahrnehmung im korrespondierenden Körperareal, und der Umkehrung, dass eine Verringerung der Größe eines Repräsentationsareals mit entsprechender peripherer Sensibilitätsminderung korreliert ist (May, 2012; Elbert & Rockstroh, 2012; Elbert et al., 1995; Sterr et al., 1998; vgl. Kap. 2.3.4), geht die vorliegende Untersuchung von der Annahme aus, dass durch akuten resp. subakuten nociceptiven Input, als überschwelliger Subqualität sensorischen Inputs (Basbaum & Jessel, 2000), plastische Veränderungen im Sinne einer Expansion corticaler sensorischer Repräsentationsareale im primären somatosensorischen Cortex (SI) induziert werden. Diese Veränderungen können selbst wiederum die subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität im Sinne einer Steigerung beeinflussen. Das heißt, Schmerz als Sinneserfahrung ist in der Lage, neuronale Funktionen und Strukturen differentiell zu verändern (Moseley, 2006; Teutsch et al., 2008).

Auf der Grundlage bisheriger Forschungsergebnisse zum Zusammenhang zwischen nociceptivem Input, Schmerzempfindung und corticaler Reorganisation vor allem im primären somatosensorischen Cortex (SI) wird im Rahmen der vorliegenden Untersuchung in einem zweiten Schritt angenommen, dass das nociceptiv induzierte Ausmaß an invasiver funktioneller Reorganisation und das damit korrelierende Schmerzempfinden durch ein multisensorisches Stimulationstraining – als experimentell induzierte Gegeninvasion – vermindert werden kann. Verfahrenstechnisch bedeutet dies, eine Gegeninvasion experimentell zu induzieren, um die nociceptiv induzierte Ausweitung wieder zu revidieren.

SI steht als Referenz der theoretischen Vorannahmen zur Einordnung / Erklärung experimenteller Ergebnisse im Vordergrund der vorliegenden Untersuchung. Dies wird damit begründet, dass auf die nociceptive sensorisch-diskriminative Komponente, d. h. die wahrgenommene Schmerzintensität, fokussiert wird, die als anatomisch in SI realisiert aufgefasst wird, und die als eine abhängige Variable über Abfrage bei den Probanden operationalisiert wurde (vgl. Kap. 3.2.2.2).

2.5 Fragestellung und Hypothesen

Ausgehend von der in den Kapiteln 2.3.4 und 2.4 dargestellten und reflektierten Befundlage und den theoretischen Annahmen zu den Zusammenhängen zwischen Nociception, Schmerz und corticaler Reorganisation wird die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung in Konsequenz dieser Befund- und Theorielage konkretisiert.

Konstanter nociceptiver Input kann analog zu peripherer verhaltensrelevanter sensorischer Stimulation zu einer Expansion korrespondierender corticaler Repräsentationsareale im primären somatosensorischen Cortex (SI) führen (Huse et al., 2001; vgl. auch Kap. 2.3.4 und 2.4). Gemäß des Organisationsprinzips des primären somatosensorischen Cortex (SI) ist eine Ausweitung eines entsprechenden Repräsentationsareals wiederum assoziiert mit einer teils deutlich sensibleren Wahrnehmung im korrespondierenden Körperbereich; eine Verringerung der Größe eines Repräsentationsareals geht vice versa mit peripherer Sensibilitätsminderung einher (May, 2012; Elbert & Rockstroh, 2012; Elbert et al., 1995; Sterr et al., 1998; vgl. auch Kap. 2.2). Ausgehend von der zuvor formulierten Annahme, dass durch akuten resp. subakuten nociceptiven Input eine Expansion corticaler Repräsentationsareale in SI induziert werde, wird daher weiter erwartet, dass diese Ausweitung wiederum die subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität steigern und somit das Schmerzerleben negativ beeinflussen kann (vgl. Kap. 2.3.3, 2.3.4 und 2.4).

Da nicht nur nociceptiver sondern auch somatosensorischer Input in der Lage ist, Expansion corticaler Repräsentationsareale zu induzieren, ist auch vermehrter Input durch z. B. Training oder Stimulation sensorischer Wahrnehmungsmodi mit einem input-increase verbunden, der einhergeht mit vergleichbarer Ausweitung corticaler Repräsentationsareale und Schärfung rezeptiver Felder der angesprochenen Neuronenpopulation (Elbert & Rockstroh, 2012). Angesichts des rehabilitativen Erfolgs somatosensorischer und sensomotorischer Interventionen wie z. B. der constraint-induced therapy sensu Taub (Taub et al., 1999), den in corticaler Repräsentation deutlich reflektierten Trainingseffekten somatosensorischer Reizung (Pantev et al., 2001; Schaefer, Flor, Heinze & Rotte, 2005), der passiven (elektrischen) Stimulation sensu Dinse und Tegenthoff (2013) und der nachweislich das Schmerzempfinden verringernenden Wirkung somatosensorisch und sensomotorisch orientierter Therapieansätze (Flor, Denke, Schäfer & Grüsser, 2001; Latifpour, Grenner & Sjö Dahl, 2009; Moseley & Wiech, 2009) wurde in der vorliegenden Untersuchung angenommen, dass ein sechswöchiges multirezeptives sensorisches Stimulationstraining der zum Repräsentationsareal der schmerzenden Körperregion cortical benachbart repräsentierten Körperareale zu einer Ausweitung dieser benachbarten Repräsentationsareale führt und somit im Resultat

eine Verringerung der Ausweitung des Repräsentationsareals der schmerzenden Körperregion bedingt. Eine Verringerung der mitgeteilten subjektiven Schmerzintensität der an der vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Probanden wurde hierbei als durch die Annahmen begründeter Indikator der intendierten corticalen Veränderungen gewählt (vgl. Kap. 3.2.2.2).

Leidet ein Proband beispielsweise an Schmerzen im rechten Ellenbogen, wurde in der vorliegenden Untersuchung angenommen, dass der vom Ellenbogen ausgehende nociceptive Input zu einer Ausweitung des contralateralen Ellenbogenrepräsentationsareals im primären somatosensorischen Cortex (SI) führt. Diese Ausweitung geschieht im Sinne einer Invasion der Repräsentation des Ellenbogens in die benachbarten Repräsentationsareale des Unterarms und Oberarms (vgl. Abb. 7).

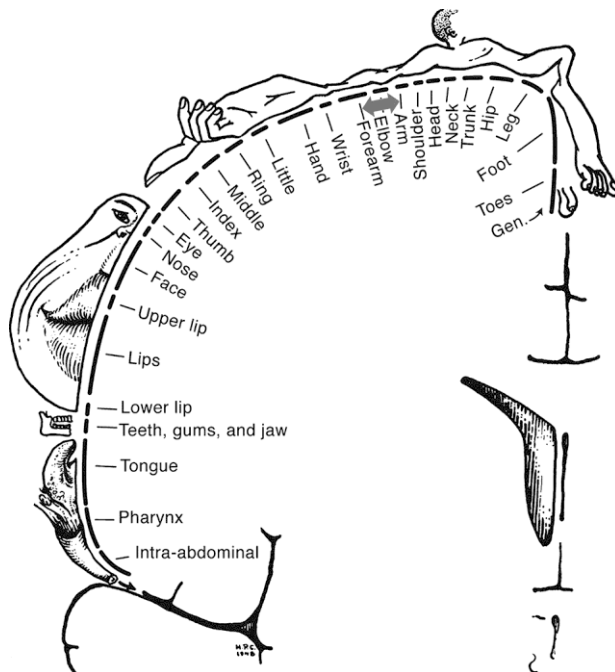


Abb. 7: Beispielhafte Darstellung der angenommenen Ausweitung (grauer Doppelpfeil) eines corticalen Repräsentationsareals im primären somatosensorischen Cortex. (From Penfield/Rasmussen. THE CEREBRAL CORTEX OF MAN. © 1950 Gale, a part of Cengage Learning, Inc. Reproduced by permission. www.cengage.com/permissions.)

Erhalten nun diese beiden zum Schmerzgebiet benachbarten Körperregionen vermehrten sensorischen Input durch das multirezeptive sensorische Stimulationstraining, so wird annahmenkonform erwartet, dass ebenso dieser Input zu einer entsprechenden Ausweitung im Sinne einer Invasion in die benachbarten Repräsentationsareale führt, mithin auch in das Ellenbogenrepräsentationsareal (vgl. Abb. 8).

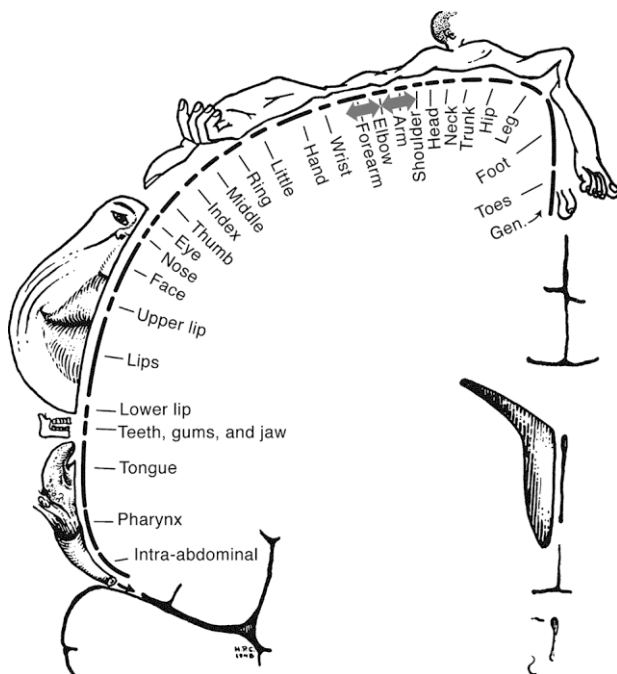


Abb. 8: Beispielhafte Darstellung des angenommenen Trainingseffekts (graue Doppelpfeile) auf ein corticales Repräsentationsareal im primären somatosensorischen Cortex. (From Penfield/Rasmussen. THE CEREBRAL CORTEX OF MAN. © 1950 Gale, a part of Cengage Learning, Inc. Reproduced by permission. www.cengage.com/permissions.)

Der Effekt, der durch das multirezeptive sensorische Training intendiert wird, kann im Resultat als ‚Zurückdrängen‘ des ausgeweiteten Ellenbogenrepräsentationsareals in Richtung seiner ursprünglichen Größe angenommen werden, sodass

sich eine möglicherweise sensiblere Schmerzwahrnehmung in Konsequenz seiner Ausweitung normalisieren kann.

Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung lautet mithin: Kann ein sechswöchiges multirezeptives sensorisches Stimulationstraining der zur corticalen Repräsentation des schmerzenden Körperbereichs in SI benachbart repräsentierten Körperareale zu einer Verringerung der mitgeteilten Schmerzintensität sowie zu einer positiven Beeinflussung des Schmerzerlebens der an der vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Probanden beitragen?

Um diese Fragestellung der vorliegenden Untersuchung zu beantworten, wurde sie in die nachfolgend formulierten überprüfbaren empirischen Hypothesen umgesetzt (vgl. Kap. 3.1., 3.1.1. und 3.1.2):

1. Durch ein über sechs Wochen täglich für ca. 20 Minuten durchgeführtes sensorisches Stimulationstraining an den zum Repräsentationsareal der schmerzenden Körperregion cortical benachbart repräsentierten Körperarealen (UV_{1.1}) wird die subjektiv wahrgenommene Schmerzintensität (Schmerzwahrnehmung, AV₁) signifikant reduziert – im Vergleich zu einem sensorischen Stimulationstraining an unsystematisch variierten Körperregionen (UV_{1.2}). Dieser positive Effekt tritt unabhängig davon auf, ob das Training durch die Versuchsleitung in einer speziell ausgestatteten Praxis (UV_{2.1}) oder durch eine selbstgewählte andere Person (z. B. Partner) beim Probanden zuhause (UV_{2.2}) durchgeführt wird.
2. Durch ein über sechs Wochen täglich für ca. 20 Minuten durchgeführtes sensorisches Stimulationstraining an den zum Repräsentationsareal der schmerzenden Körperregion cortical benachbart repräsentierten Körperarealen (UV_{1.1}) wird das Schmerzerleben (AV₂) signifikant positiv beeinflusst – im Vergleich zu einem sensorischen Stimulationstraining an unsystematisch variierten Körperregionen (UV_{1.2}). Dieser positive Effekt tritt unabhängig davon auf, ob das Training durch die Versuchsleitung in einer speziell ausgestatteten Praxis (UV_{2.1}) oder durch eine selbstgewählte andere Person (z. B. Partner) beim Probanden zuhause (UV_{2.2}) durchgeführt wird.

Neuroplastizität und Schmerz

Multisensorische Stimulation als Therapieverfahren bei
(sub-)akutem Schmerz

Welter, V.D.E.

2016, VIII, 147 S. 11 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-13530-0