

## **Massive Kortikale Reorganisation nach Sensorischer Deafferentation in Erwachsenen Makakenaffen**

T.Pons et al.

[...]

Nach extensiver Lang-Zeit-Deafferentation an Primaten wurde jedoch festgestellt, dass die Veränderungen der kortikalen Kartierung um eine Zehnerpotenz größer waren, als bisher beschrieben. Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer Neueinschätzung der oberen Grenzwerte zur kortikalen Reorganisation bei erwachsenen Primaten und der Mechanismen, die dafür verantwortlich sind.

Merzenich und Kollegen haben gezeigt, dass primäre kortikale sensorische Kartierungen bei erwachsenen Tieren, wie bei Jungtieren, zur Reorganisation nach verschiedenen peripheren Störungen fähig sind. Allerdings waren die bei Erwachsenen beobachteten Veränderungen im Vergleich zu Neugeborenen, bei denen komplette Kartierungen reorganisiert werden können, mit einer Obergrenze von 1 bis 2mm entlang der kortalen Oberfläche relativ klein. Obwohl die Entdeckung, dass beim erwachsenen Tier überhaupt Formbarkeit der primären sensorischen Kartierungen auftreten kann, unerwartet war, hatte der begrenzte Umfang der Veränderungen nahegelegt, dass sie auf die Projektionszonen einzelner Thalamokortikaler Axone beschränkt waren. Sowohl die Grenzen der Reorganisation als auch die dafür verantwortlichen Mechanismen müssen jetzt neu überdacht werden, weil neue Belege für Reorganisationen im Kortex erwachsenen Makaken gefunden wurden, die mindestens eine Zehnerpotenz als bisher angenommen ausfielen.

Taktil erzeugte neuronale Aktivität [...] aufgezeichnet im Bereich SI (5) bei vier [...] Affen, die Deafferentationen an oberen [...] drei unilateral und einer bilateral, [...] 12 Jahre vor der Aufzeichnungssitzung [...] Prozeduren erfolgten entsprechend [...] mit N.I.H. Richtlinien für die Pflege und [...] Versuchstiere (7). Elektrode [...] wurden etwa 0,75 [...] voneinander entfernt über die mediolaterale Erweiterung [...] kortikale Region, die von normalem Input abgeschnitten war und weniger dicht in Teilen [...] Kortex Kartierungen von Körperteilen [...] waren nicht betroffen von Deafferentation [...] Typischerweise haben Aktivität[...] alle 300 Nanometer Fortschritt in der Penetration der Elektrode.

Normalerweise sind die Kortalen Repräsentationen von Körperteilen [...] organisiert in hochgradig [...] Kartierungen.

Bei Makaken [...] ist die Repräsentation der oberen Gliedmaßen in SI [...] begrenzt durch die Repräsentation des [...] mittleren und das Gesicht lateral. [...] Region an der Grenze des Gesichts und [...] Repräsentationen, lokalisiert bei [...] an der Spitze des intraparietalen Sulcus [...] [...] Kartierung enthält die Repräsentation des [...] und des unteren Kiefers und die Kartierung der Hand enthält diejenige des Daumens. Die ganze

Repräsentation der oberen Gliedmaßen dehnt sich lateromedial über 10-14mm aus, von der lateralen Spitze des intraparietalen Sulcus bis zur lateralen Spitze des postzentralen Sulcus, wo normalerweise die Repräsentation des Rumpfes beginnt. Der Bereich des Kortex, der durch die Deafferentation vom normalen Input abgeschnitten war und den wir deafferentierte Zone nennen, beinhaltete die SI Kartierungen der Finger, der Handfläche, des Rests des oberen Gliedes, des Halses und des Hinterkopfes (Fig.2). Völlig überraschend zeigten unsere Aufzeichnungen, dass diese gesamte Zone auf Stimulation des Gesichts reagierte. Bei dem Tier aus Abbildung 2 konnten wir starke neuronale Reaktionen auf Lichtstimulationen des Gesichts an 124 Aufzeichnungsstellen, verteilt auf die gesamte deafferentierte Zone, erhalten. Weiter zeigte sich keine der getesteten Stellen als nicht ansprechbar. Fast identische Resultate wurden mit den drei anderen Tieren erzielt. Alle 320 in der deafferentierten Zone getesteten Stellen konnten über Stimulation des Gesichts aktiviert werden. Weitere 90 bzw. 51 Messstellen, lateral bzw. medial von der deafferentierten Zone entfernt, zeigten die erwartete normale Topographie von Gesicht und Rumpf (8,10). Somit stieß die mittlere Grenze der erweiterten Repräsentation des Gesichts in allen Fällen an die normale Repräsentation des Rumpfes. An keiner der Teststellen der erweiterten Gesichtskartierung gab es einen feststellbaren Anstieg des Reaktionsschwellenwertes im Vergleich zu einer normalen Gesichtskartierung; an beiden war eine leichte Ablenkung der Gesichtsbehaarung ausreichend, um heftige neuronale Reaktionen auszulösen.

Allerdings war nicht das gesamte Gesicht in der reorganisierten Region abgebildet. Eher war es so, dass die Stimulation eines relativ kleinen Bereichs zwischen dem Kinn und dem Unterkiefer die Neuronen in der deafferentierten Zone aktivierte. Gleichzeitig war das Muster der Reorganisation in diesem neuen Teil der Gesichtskartierung nicht zufällig, sondern hochgradig systematisch. In einer normalen Gesichtskartierung (Fig.1) wird die Mittellinie, in diesem Fall das Kinn, caudal [? -schwanz...] im Bereich 3b (an der Grenze zu Bereich 1 und 3b) abgebildet. Zunehmend seitlich liegende Bereiche des Gesichts, in diesem Fall die seitlichen Teile des Unterkiefers, dagegen, werden in zunehmend mehr rostralen [?schnabelförmig] Teilen von Bereichen 3b abgebildet (an der Grenze von 3b und 3a). Im Normalfall liegt die Repräsentation des Kinns in unmittelbarem Anschluss an die der Hand. Logischerweise sah es danach aus, dass jeder Punkt der Originalgrenzlinie zwischen Gesichts- und Handrepräsentation auf eine Länge von 10 bis 14mm zu einer Linie gestreckt war, der Größe der deafferentierten Zone. Daraus ergab sich die offensichtliche Vergrößerung der gesamten Kinn- und Unterkieferkartierung (wenigstens der Bereich 3b und 1 (5)) auf eine kortale Fläche von 10-14mm Länge, bis die erweiterte Gesichtsrepräsentation auf die normale Repräsentation des Rumpfes traf (11). Die Entdeckungen erweitern die bisher bekannten Obergrenzen für die Reorganisation bei erwachsenen Primaten um eine Potenz und lassen offen, ob die Obergrenzen möglicherweise noch höher liegen.

Welche Mechanismen stecken hinter solch massiven kortalen Veränderungen in erwachsenen Tieren? In früheren Studien zu den Auswirkungen peripherer Deafferentationen bei erwachsenen Primaten waren die Deafferentationen relativ begrenzt z.B. auf Teile der Hand oder auf das Gesichtsfeld. Die deafferentierte Zone wurde zur

Repräsentation der anderen sensorischen Oberflächen an ihrer mittleren und seitlichen Begrenzung, wobei diese sich zur Mitte der deafferentierten Zone hin ausbreiteten. Weiter war hier die Übernahme der deafferentierten Zone durch neue sensorische Inputs häufig unvollständig: kleinere Gewebeinseln blieben für den gesamten Körper unansprechbar. Aufgrund dieser Untersuchungsmerkmale und der räumlich begrenzten Ausdehnung der Reorganisation, die sich allgemein um 1 bis 2mm bewegte, war es naheliegend, das „Auffüllen“ der Kartierung mit der mediolateralen Arborisation [? Baumbildung/-wachstum?] einzelner thalamokortikaler Axone zu erklären, die sich auch im Rahmen von 1bis2mm bewegt. Aufgrund der räumlichen Ausdehnung dieses baumartigen Wachstums, konnten Neuronen an jeder beliebigen kortikalen Stelle überlappende thalamische Projektionen von zwei verschiedenen Axon-Population erhalten, von denen eine die dominante, die andere eine danebenliegende, nicht-dominante Hautregion repräsentierte. Wenn dem so war, würde der Verlust des ersteren die neuronale Aktivierung des zweiten ermöglichen, entweder unmittelbar vor oder nach einer Verzögerung. Obwohl ein solcher Mechanismus für die vorher beschriebenen begrenzten Veränderungen auslösen könnte, wäre er unzureichend, um die weitläufige Reorganisation, wie sie beschrieben wird zu erklären. Eine alternative Möglichkeit ist, dass bereits existierende Inputs von Gesichtsrepräsentationen in kortikalen Arealen außerhalb von SI die deafferentierte Zone aktivieren. Eine solche Möglichkeit scheint zunächst recht weit hergeholt. Allerdings sind alle Verknüpfungen dieser Areale mit SI zwischen somatotopikal [?] passenden Repräsentationen, ein Umstand, der die Reorganisation in gleicher Weise beschränken sollte, wie die somatotopikal verknüpften thalamokortikalen Projektionen. Haben die Reorganisationen, die wir fanden, ausschließlich auf kortikalem Niveau stattgefunden, dann ist das Sprießen neuer Projektionen über die deafferentierte Zone die einzige Alternative zum unmittelbaren oder verzögerten Aufdecken bereits vorhandener thalamokortikaler oder kortikaler Projektionen. Allerdings gibt es bis heute noch keine Belege selbst für begrenztes Sprießen sensorischer Enden in den Neokortex nach peripheren Nervensystemverletzungen bei erwachsenen Säugetieren. Diese Betrachtungen führen uns zu dem Schluss, dass die Masse an funktionaler Reorganisation, den wir beobachtet haben, die Spiegelung von Veränderungen war, die zunächst subkortikal stattgefunden hatte und dann einfach in den Kortex weitergegeben worden ist. Kartierungen von Körperregionen sind im Stammhirn in wesentlich kleineren Bereichen repräsentiert, als im Thalamus, um im Thalamus als im Kortex und dies spiegelt die breitangelegte Divergenz entlang den Verbindungspfaden zwischen Stammhirn, Thalamus und Kortex. In der Konsequenz hätte eine Reorganisation über eine relativ kleine Strecke auf Stammhirn- oder Thalamus-Niveau auf der Ebene des Kortex erheblich weiträumigere Veränderungen zur Folge. Es folgt, dass, wenn alle Projektionen zu oder von Stammhirn-Zellkernen, die bisher das Gesicht repräsentierten, mit allen oder fast allen der Stammhirn- oder Thalamuszellen, die bisher die obere Gliedmaße repräsentiert hatten, Synapsen gebildet hätten, die gesamte Repräsentation der oberen Gliedmaße im Kortex zur Repräsentation des Gesichts geworden wäre. Axonales Sprießen [?] nach der Deafferentation wurde darüber hinaus im Rückenmark beobachtet. Solche Veränderungen sind deshalb auch in höheren

subkortikalen Ebenen recht plausibel.

Unsere Entdeckungen zur weiträumigen Reorganisation nach peripherer Deafferentation werfen viele zusätzliche Fragen auf. Zum Beispiel: Warum wurde die deafferentierte Zone nicht von einer Repräsentation des Rumpfs, statt vom Gesicht in belegt (21)? Wurde in der erweiterten Gesichtsrepräsentation taktile Wahrnehmung vermittelt und konnte sie als Ersatz für die 'normale' Repräsentation erhalten? Wurde die neuronale Aktivität in der erweiterten Repräsentation an die höheren Strukturen der kortikalen und subkortikalen Stationen weitergegeben?

Die Antworten auf diese Fragen zu Mechanismus und Funktion könnten dabei helfen, die immense Fähigkeit des erwachsenen Nervensystems zur Reorganisation für therapeutische Zwecke nutzbar zu machen.