

NeuroGeriatric 2010; 7 (2–3): 70–72

Experimentelle Grundlagen der Neurorehabilitation

M. Lippert-Grüner

ANR Bonn; Medizinische Fakultät der Universität zu Köln

Zusammenfassung

Die Erkenntnisse über die Grundlagen von Lernprozessen, basierend auf den Mechanismen der zentralnervösen Plastizität, bilden die Grundsteine der rehabilitativen Förderung von Patienten nach einer erworbenen Hirnschädigung, in der das Wiedererlangen/Wiedererlernen verlorengegangener bzw. das Neuerlernen kompensatorischer Fähigkeiten zu den vorrangigen Therapiezielen zählt.

In zahlreichen sowohl experimentellen als auch klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Trainingsmaßnahmen zu einer Veränderung der neuroanatomischen Struktur des Gehirns führen. Eine Erkenntnis, die die Basis für alle in der Rehabilitation zum Einsatz kommenden Therapieverfahren bildet. Sowohl Maßnahmen, die einen »erzwungenen« Nichtgebrauch der betroffenen Extremitäten mit sich bringen als auch ein exzessives Training unmittelbar nach dem Eintritt der Hirnschädigung wirken sich bekanntlich negativ auf die funktionelle Erholung aus.

Leider existieren bis zum heutigen Tag nur sehr wenige rehabilitationswissenschaftliche Untersuchungen, die sich mit diesen Fragen beschäftigen, die jedoch als Voraussetzung für die Neu- und Weiterentwicklung von zur Anwendung kommenden Therapieverfahren unerlässlich sind.

Schlüsselwörter: Lernprozesse, Rehabilitation, Plastizität, Regeneration

© Hippocampus Verlag 2010

Einleitung

Frühe Erfahrungen und Interaktion mit der Umgebung steuern Wachstum und Verbindung von Nervenzellen. Unter Lernen verstehen wir eine relativ überdauernde Verhaltensänderung auf der Grundlage von Erfahrungen bzw. den Erwerb eines neuen Verhaltens, das bisher im Verhaltensrepertoire des Organismus nicht vorkam [3].

Die schnelle Adaptation des Verhaltens an eine sich verändernde Umwelt stellt einen Selektionsvorteil dar, der im Laufe der Evolution zur Entstehung von Nervenzellen und Nervensystemen führte [3]. Das Lernen ist die Wissensakquisition, aufgrund derer sich das Gehirn ein Modell der Umwelt aufbaut, das als Berechnungsgrundlage für vorausschauende Handlungen dient. Lernprozesse sind als Ausdruck der Plastizität des zentralen Nervensystems zu werten, aber nicht jeder plastische Prozess bedeutet Lernen [3]. Voraussetzung für jede Art von Lernen ist nicht nur die genetische Steuerung der Reifung synaptischer Verbindungen, sondern vor allem auch die Ausbildung spezifischer synaptischer Verbindungen unter dem Einfluss früher Umweltauseinandersetzung. Neuronale Wachstumsvorgänge stellen die Grobverbindungen im Nervensystem her [3]. Die Entwicklung von geordneten Verhaltensweisen und Wahrnehmungen hängt aber von der frühen adäquaten Stimulation des jeweiligen neuronalen Systems in einer

kritischen Periode ab [3]. Dies konnte in Untersuchungen gezeigt werden, in denen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor oder nach der Geburt sensorische Kanäle oder motorische Aktivitäten selektiv depriviert (von jedem äußeren Einfluss isoliert) wurden. Erfolgte die Deprivation in einer kritischen Periode, so bildeten sich die synaptischen Verbindungen für eine bestimmte Funktion nicht aus, und das dazugehörige Verhalten konnte auch später nicht mehr erlernt werden [3].

Lernprozesse als Ausdruck der zerebralen Plastizität

In tierexperimentellen Studien, in denen Tiere unterschiedlicher Altersstufen einerseits in einer angereicherten, stimulierenden Umgebung gehalten wurden (»enriched environment«) und andererseits in einer reizarmen, eintönigen Umgebung (»impoverished environmental conditions«), konnte gezeigt werden, dass Lernen und Erfahrung zu einer Vielzahl spezifischer und unspezifischer makroskopisch-anatomischer, histologischer und molekularer Änderungen führt [3, 14, 16]. Tiere, die in einer stimulierenden Umgebung aufwuchsen, hatten dickere und schwerere Kortizes, eine erhöhte Anzahl dendritischer Fortsätze und dendritischer Spines, erhöhte Transmittersyntheseraten, Vergrößerungen von Zellkörpern und Zellkernen sowie eine Zunahme der Anzahl und Aktivität von Gliazellen (Abb. 1).

Eine Untersuchung der histologischen Struktur der kortikalen Dendrite zeigte zudem, dass viele Verbindungen zwischen präsynaptischem und postsynaptischem Neuron bereits vor der eigentlichen Lernbedingung bestehen, sodass durch das Lernen vor allem stumme und gehemmte synaptische Verbindungen demaskiert und seltener neue Verbindungen hergestellt werden. Auf anatomischer Ebene lassen sich aktivitätsabhängige Änderungen auch an den Modifikationen somatotopischer, tonotoper, visueller Karten im Gehirn ablesen [3].

Die Erkenntnisse über die Grundlagen von Lernprozessen, basierend auf den Mechanismen der zentralnervösen Plastizität, bilden die Grundsteine der rehabilitativen Förderung von Patienten nach einer erworbenen Hirnschädigung, in der das Wiedererlangen/Wiedererlernen verlorengangener bzw. das Neuerlernen kompensatorischer Fähigkeiten zu den vorrangigen Therapiezielen zählt [2, 12]. Selbst für das Überleben von Nervenzellen, die infolge der Schädigung eine Funktionsstörung erlitten oder die ihre gewohnten Verbindungen im neuronalen Netzwerk verloren haben, stellt die aktivitätsabhängige Zufuhr von Nervenwachstumsfaktoren wie dem NFG einen entscheidenden Überlebensfaktor dar. Eine Annahme, die zu der Hypothese führt, dass der übungsspezifischen Aktivierung der Nervenzellnetzwerke im Rahmen der rehabilitativen Förderung möglicherweise sogar eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben werden kann.

Trainingsmaßnahmen und Hirnplastizität

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Trainingsmaßnahmen zu einer Veränderung der neuroanatomischen Struktur des Gehirns führen [5, 8, 11, 17]. Eine Erkenntnis, die die Basis für alle in der Rehabilitation zum Einsatz kommenden Therapieverfahren bildet. Die Art der modulierenden Aktivität scheint hierbei von großer Bedeutung zu sein. So führt zum Beispiel das motorische Lernen im Rahmen eines Geschicklichkeitstrainings zu Veränderungen spezifischer Hirnareale, größeren dendritischen Feldern, einer Zunahme der Dendritenlänge in der Area V des sensomotorischen Kortex sowie zu einer Zunahme der Synapsen pro Neuron und der Steigerung der Synapsenzahl und Angiogenese im zerebellären Kortex [5, 8, 11]. Olfaktorisches Lernen ist mit der Zunahme der Fortsatz(spine)-Dichte im Kortex piriformis verbunden, das Phänomen der LTP induziert Veränderungen in der Morphologie der Dendriten, einen Anstieg der dendritischen Fortsatzdichte und Veränderungen im Bereich der Synapsen [1, 4].

Große Bedeutung für die Rehabilitationsmedizin erlangten die Arbeiten von *Nudo* und *Xerri* [18, 23], die zeigen konnten, dass das Fehlen einer rehabilitativen Förderung nach einer kleinen ischämischen Schädigung im Bereich des für die Innervation der Hand zuständigen motorischen Kortex zu ausgeprägten, für das Wiedererlangen der Funktion nachteiligen Veränderungen der kortikalen Repräsentationsfelder führte, denen durch eine gezielte rehabilitative Förderung entgegengewirkt werden konnte. Als erwiesen gilt zudem,

dass bereits ein mentales Training motorischer Aufgaben plastische Veränderungen des Gehirns induzieren kann.

In eigenen Untersuchungen [14, 16] konnten wir zeigen, dass durch eine Haltung der Tiere nach experimentell erzeugtem Schädelhirntrauma im Rehabilitationsmodell mit einem Angebot an kognitiven sowie sensomotorischen Trainingsmöglichkeiten die Ausdehnung der Hirnläsion im Vergleich zu Tieren, die ohne Trainingsangebote gehalten wurden, signifikant kleiner war (Abb. 1).

Die rehabilitative Förderung im Sinne des motorischen Lernens bewirkt auch einen Anstieg neurotrophischer Faktoren und unterstützt dadurch zusätzlich die zerebrale Regeneration und Plastizität [4, 17, 19, 22], wobei angenommen werden muss, dass für den Erfolg dieser Förderung ein enges zeitliches Fenster besteht, in dem das Gehirn eine hohe Sensitivität gegenüber solchen Trainingsmaßnahmen aufweist [19]. Aus diesem Grund gehört die gezielte individuelle Anpassung der Trainingsmaßnahmen hinsichtlich ihrer Art und Intensität gerade in der Behandlung von schwer hirngeschädigten Patienten zu den wesentlichen Voraussetzungen für den Erfolg der Behandlung. Sowohl Maßnahmen, die einen »erzwungenen« Nichtgebrauch der betroffenen Extremitäten mit sich bringen als auch ein exzessives Training unmittelbar nach dem Eintritt der Hirnschädigung können sich bekanntlich negativ auf die funktionelle Erholung auswirken [6, 7, 9, 10, 13, 20, 21]. Leider existieren bis zum heutigen Tag nur sehr wenige rehabilitationswissenschaftliche Untersuchungen, die sich

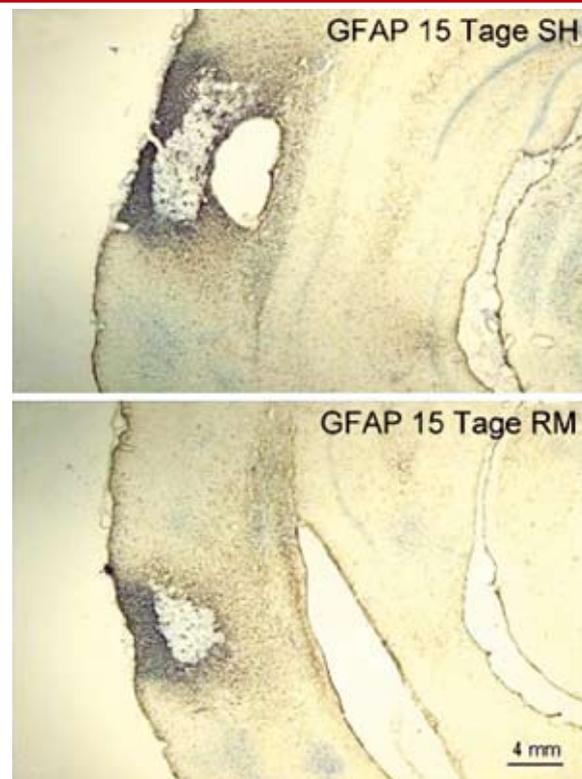


Abb. 1. Fotografische Dokumentation der Läsionsgröße und der GFAP-Immunoreaktivität 15 Tage nach experimentellem Schädelhirntrauma (SH = standard housing Gruppe, RM = Gruppe mit Rehabilitationsmodell)

mit diesen Fragen beschäftigen, die jedoch als Voraussetzung für die Neu- und Weiterentwicklung von zur Anwendung kommenden Therapieverfahren unerlässlich sind. Zukünftige Untersuchungen auf dem Gebiet der experimentellen Neurorehabilitation sind notwendig, um einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise der zum Einsatz kommenden Therapieverfahren zu gewinnen, sowohl unter dem oben genannten Gesichtspunkt der Weiterentwicklung innovativer Behandlungsansätze als auch, um mögliche negative Auswirkungen der therapeutischen Interventionen frühzeitig erkennen zu können.

Literatur

- Barbay S, Plautz EP, Friel KM, Frost SB, Stowe AM, Dancause N, Wang, H, Nudo RJ. Delayed rehabilitative training following a small ischemic infarct in nonhuman primate primary motor cortex (M1). *Soc Neurosci* 2001; 27: 931-934.
- Bertram M, Brandt T. Early neurological-neurosurgical rehabilitation. Current state = Neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation. Eine aktuelle Bestandsaufnahme. *Der Nervenarzt* 2007; 78 (10): 1160-1174.
- Bierbaumer N, Schmidt RF. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF, Schaible H-G (Hrsg). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2001, 435-454.
- Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of Rehabilitative Experience Declines with after Focal Ischemic Brain Injury. *The Journal of Neuroscience* 2004; 24 (5): 1245-1254.
- Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WR. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5568-5572.
- Bland ST, Pillai RN, Aronowski J, Grotta JC, Schallert T. Early overuse and disuse of the affected forelimb after moderately severe intraluminal suture occlusion of the middle cerebral artery in rats. *Behav Brain Res* 2001; 126: 33-41.
- Bland ST, Schallert T, Strong R, Aronowski J, Grotta JC, Feeney DM. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats: Functional and anatomic outcome. *Stroke* 2000; 31: 1144-1152.
- Greenough WT, Volkmar FR. Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. *Exp Neurol* 1973; 40: 491-504.
- Humm JL, Kozlowski DA, Bland ST, James DC, Schallert T. Progressive expansion of brain injury by extreme behavioral pressure: Is glutamate involved? *Exp Neurol* 1999; 157: 349-358.
- Humm JL, Kozlowski DA, James DC, Gotts JE, Schallert T. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res* 1998; 783: 286-292.
- Keller A, Arissian K, Asanuma H. Synaptic proliferation in the motor cortex of adult cats after long-term thalamic stimulation. *Journal of neurophysiology* 1992; 68 (1): 295-308.
- Kleim J, Jones T. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR* 2008; 51 (1): 225-239.
- Kozlowski DA, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci*. 1996; 16: 4776-4786.
- Lippert-Grüner M, Mägele M, Garbe J, Angelov DN. Late effects of enriched environment (EE) plus multimodal early onset stimulation (MEOS) after traumatic brain injury in rats: ongoing improvement of neuromotor function despite sustained volume of the CNS-lesion. *Exp Neurol* 2007; 203: 82-94.
- Mägele M, Lippert-Grüner M*, Ester-Bode Th, Garbe J, Bouillon B, Neugebauer E, Klug N, Neiss W, Angelov D (*M. Mägele and M. Lippert-Grüner contributed equally and share first authorship). Multimodal early onset stimulation combined with Enriched Environment is associated with reduced CNS scar formation and enhanced Reversal of neuromotor dysfunction after traumatic brain injury in rats. *European Journal of Neuroscience* 200; 21: 2406-2418.
- Mägele M, Lippert-Grüner M, Ester-Bode Th, Garbe J, Bouillon B, Neugebauer E, Klug N, Neiss W, Doychin N, Angelov D. Reduced neuromotor and cognitive dysfunction in an enriched environment combined with multimodal early onset stimulation after traumatic brain injury in rats. *J of Neurotrauma*, 2005; 22 (7): 772-782.
- Nelles G. Schlaganfall. Motorische Rehabilitation nach Schlaganfall. Die neuronale Plastizität nutzen. *Info Neurologie & Psychiatrie* 2007; 9 (2): 29.
- Nudo R, Plautz E J, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 2001; 24:1000-1019.
- Puurunen K, Koistinaho J, Sirviö J, Jolkonen J, Sivenius J. Enriched-environment housing increases neuronal Fos-Staining in the dentate gyrus after a water maze spatial learning task. *Neuropharmacology* 2001; 40 (3): 440-447.
- Risedal A, Mattsson B, Dahlqvist P, Nordborg C, Olsson T, Johansson BB. Environmental influences on functional outcome after a cortical infarct in the rat. *Brain research bulletin* 2002; 58 (3): 315-321.
- Risedal A, Zeng J, Johansson B. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 997-1003.
- Wang W, Collinger J, Perez M, Tyler-Kabara E, Cohen L, Birbaumer N, Brose S, Schwartz A, Boninger M, Weber D. Neural interface technology for rehabilitation: exploiting and promoting neuroplasticity. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 2010; 21 (1): 157-178.
- Xerri C, Marzenich MM, Peterson BE, Jenkins WM. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J. Neurophys* 1998; 79: 2119-2148.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med. M. Lippert-Grüner
ANR-Bonn
Graurheindorferstr. 149a
53117 Bonn
E-Mail: lippertgruener@web.de

1. Mitteldeutscher Schmerzttag 2010



Foto: www.fotolia.de/Sandro Götze

26.–27. November 2010
The Westin Bellevue Dresden

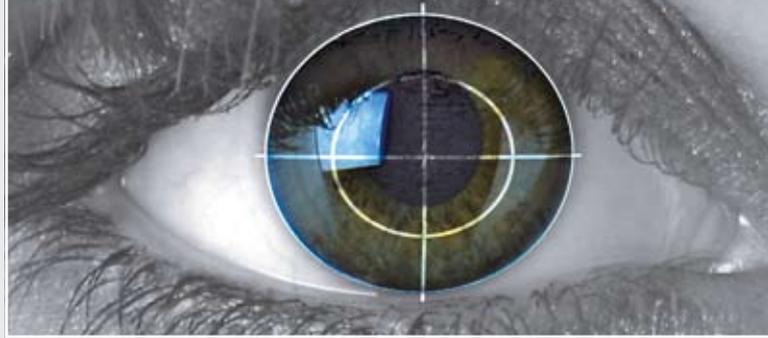
Hausarzt und Spezialist – gemeinsam gegen den Schmerz

Schwerpunktthemen und Workshops

- Chronischer Kopfschmerz in der Praxis
- Das schmerzende Knie
- Veränderungen der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung im Alter
- Schmerz und Depression
- Schmerz – Würde – Alter
- Weiterbildung algesiologische Fachassistenz
- Weiterbildungen für Praxispersonal (Schmerztherapie, Notfallseminar)



6. GEMEINSAMES SYMPOSIUM



DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR VERKEHRSMEDIZIN E.V. (DGVM) UND DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR VERKEHRSPSYCHOLOGIE E.V. (DGVP)

„TAGESSCHLÄFRIGKEIT – GEFAHREN UND KONSEQUENZEN FÜR DEN STRASSENVERKEHR“

SCHWERPUNKTTHEMEN

- SCHLÄFRIGKEIT ALS UNFALLURSACHE (NATIONALE UND INTERNATIONALE DATEN, RISIKOFAKTOREN)
- VERFAHREN ZUR DETEKTION VON SCHLÄFRIGKEIT UND EINGESCHRÄNKTER LEISTUNGSFÄHIGKEIT (BEGUTACHTUNG UND REHABILITATION)
- ERKRANKUNGEN MIT ERHÖHTER TAGESSCHLÄFRIGKEIT
- MÖGLICHKEITEN DER PRÄVENTION SCHLÄFRIGKEITSBEDINGTER VERKEHRСУNFÄLLE
- FAHRERASSISTENZSYSTEME – MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN
- FREIE THEMEN

1. BIS 2. OKTOBER 2010



PROGRAMM UNTER WWW.CONVENTUS.DE/VERKEHR2010