

Nachweis von Plastizität in der Rehabilitation

S. Triem, A. R. Luft

Klinische Neurorehabilitation, Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

Neuronale Plastizität ermöglicht es dem zentralen Nervensystem, durch Reorganisation kortikaler und subkortikaler Netzwerke Fähigkeiten zu erlernen und Defizite durch Hirnverletzungen auszugleichen. Neuronale Plastizität ist ein Mechanismus, der von neurologischen Rehabilitationstherapien gezielt genutzt werden kann. Verschiedene Studien zeigen, dass die Reorganisation des Kortex und subkortikaler Zentren durch wirksame Trainingsverfahren induziert wird. Die Funktionserholung nach Training korreliert mit dem Ausmaß der Reorganisation. Ein Verständnis der Plastizität hat schon jetzt praktische Konsequenzen für die Rehabilitation. In Zukunft wird es zur Entwicklung neuer und Verbesserung existierender Therapien beitragen.

Schlüsselwörter: Plastizität, Schlaganfall, Rehabilitation

Evidence for plasticity in neurorehabilitation

S. Triem, A. R. Luft

Abstract

Neuronal plasticity enables the central nervous system to reorganize its cortical and subcortical networks to learn novel skills and overcome deficits after brain injury. Neuronal plasticity is one mechanism that can be effectively utilized by rehabilitation therapies. Several studies show that such training therapies induce cortical and/or subcortical reorganization. The degree of plastic change correlates with functional improvements after training. Already now the understanding of plasticity has practical implications. In the future better basic knowledge will contribute to the development of novel therapeutic approaches and will help to optimize existing therapies.

Key words: plasticity, stroke, rehabilitation

© Hippocampus Verlag 2009

Einleitung

Mit einer Inzidenz von bis zu 250.000 Fällen pro Jahr allein in Deutschland nimmt der Schlaganfall Platz 3 der häufigsten Krankheitsbilder ein. Bei zunehmender Überalterung der Gesellschaft ist die Tendenz steigend. Die praktische Relevanz ist somit unbestritten.

Bleibende Behinderung nach Schlaganfällen zu verhindern oder zu bessern, ist nach wie vor eine der schwierigsten Aufgaben der Neurorehabilitation. Bei 80% der Patienten bedingt der Schlaganfall eine Hemiparese. Innerhalb von zwei bis sechs Monaten nach dem Ereignis erholen sich die Patienten zu einem unterschiedlichen Grad spontan. Dennoch bleiben trotz Unterstützung durch traditionelle Rehabilitation 50–95% der Patienten motorisch eingeschränkt [5]. Wichtigste Determinante dieser Erholung ist das Ausmaß des initialen Defizits [9] und der Besserung in der

Akutphase [18]. Unterschiedliche Studien legen nahe, dass Erholung mit einer Reorganisation der Netzwerke des zentralen Nervensystems assoziiert ist [1, 3]. Das Muster der neuronalen Rekrutierung hängt dabei von der Schwere der Behinderung [25], der Lokalisation der Läsion [12] und der Zeit seit Schlaganfall ab [4].

Mit dem Nachweis der Existenz von Plastizität im erwachsenen Gehirn (z. B. [19]) eröffnen sich für die Rehabilitation neue Möglichkeiten. Moderne Rehabilitationsmethoden versuchen, diese Plastizität gezielt zu fördern, sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium nach einem Insult. Klinisch relevante funktionelle Verbesserungen werden durchaus auch noch Jahre nach dem Schlaganfall erzielt [15, 26].

Das Erholungspotential hängt von verschiedenen Faktoren ab. Das Ausmaß der Schädigung – sei es durch den initialen Insult, sei es durch diffuse vaskuläre oder andersartige

Hirnverletzung –, die Verteilung und Größe der Läsionen, das Zeitintervall zwischen Schlaganfall und Training, die Motivation des Patienten und soziale Faktoren bestimmen in entscheidendem Maße den Trainingserfolg.

Kortikale Plastizität

Eine Reihe von Studien weisen auf die Existenz kortikaler Plastizität hin. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die BATRAC-Therapie (bilaterales Armtraining mit rhythmischen akustischen Signalen) mit einer Standardphysiotherapie nach Bobath verglichen [11]. Das Training erfolgte eine Stunde pro Tag, dreimal pro Woche über einen Zeitraum von sechs Wochen. Zwei Wochen vor und nach Abschluss der Intervention wurde der Erfolg mittels Messung der Hirnaktivierung in der funktionellen Kernspintomographie während Ausführung von Ellenbogenbewegungen gemessen, um aus einer Veränderung der Aktivierungsmuster Hinweise auf Plastizität zu ziehen. Bei den Patienten der Interventionsgruppe konnte bilateral im prämotorischen Cortex und im ipsiläsionalen Cerebellum eine Steigerung der Hirnaktivierung in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen werden (Abb. 1). Allerdings zeigten drei BATRAC-Patienten keine fMRT-Veränderungen. Diese Patienten verbesserten

auch nicht ihren Fugl-Meyer-Wert als Maß für die Bewegungseinschränkung des Armes. Diese Ergebnisse legten nahe, dass bilaterales Armtraining kortikale Areale in der geschädigten und nicht geschädigten Hemisphäre rekrutiert und diese Rekrutierung mit der Erholung korreliert.

Mittels transkranieller Magnetstimulation konnten *Liepert et al.* eine Amplitudenzunahme der motorischen Potentiale (evoziert durch Stimulation der läsierten Hemisphäre) nach *constraint induced movement therapy* (CIMT) beobachten [10]. Auch die fMRT zeigt eine Zunahme der Aktivierung in der geschädigten Hemisphäre nach der CIMT als Hinweise auf kortikale Reorganisationsprozesse [21, 23].

Subkortikale Plastizität

Nicht nur im cerebralen Cortex, sondern auch in subkortikalen Arealen finden sich Hinweise auf plastische Vorgänge induziert durch rehabilitative Therapien.

Der Schlaganfall führt bei ca. 50% der Patienten zu einer Verminderung der Mobilität durch Beeinträchtigung des Gehens. Die Patienten geraten durch ihre eingeschränkte Mobilität in einen Teufelskreis der Dekonditionierung. Immobilität fördert Dekonditionierung, Sarkopenie und metabolisches Syndrom, welche wiederum das zerebrovaskuläre Risiko für weitere Schlaganfälle mit einhergehenden Beeinträchtigungen erhöhen. Diesen Teufelskreis zu durchbrechen, ist ein Ziel der Laufbandtherapie, die sowohl Gehen, als auch die cardiorespiratorische Fitness verbessert [15].

Das Gehen stellt eine komplexe sensomotorische Funktion dar, die durch Integration kortikaler, subkortikaler und spinaler Netzwerke kontrolliert wird. Um zu klären, ob Plastizität und, wenn ja, in welchen Hirnregionen, als Mechanismus für die Laufband-vermittelte Erholung des Gehens verantwortlich ist, haben wir in einer randomisierten Studie die Veränderungen der Hirnaktivität vor und nach Laufband- oder Kontrolltherapie (Streckübungen) bei Schlaganfallpatienten mit chronischer Behinderung (>6 Monate nach Insult) untersucht. Der Nutzen der Therapie in Bezug auf Fitness und Ganggeschwindigkeit konnte bestätigt werden. Die Laufbandgruppe zeigte mit 51% eine signifikante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit und mit 18% der kardiovaskulären Fitness. Die fMRT ergab eine Erhöhung der Aktivierung im ipsilateralen, kontraläsionalen Kleinhirn um 72% und im Mesencephalon um 18% in der Laufband-, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Daneben fanden sich auch Aktivitätszunahmen in sensomotorischen kortikalen Arealen und dem Gyrus supramarginalis in beiden Hemisphären, die jedoch weit geringer ausgeprägt waren. Die Aktivitätszunahme im Kleinhirn korrelierte mit der Zunahme der Ganggeschwindigkeit auf dem Laufband. Laufbandtraining rekrutiert also vermutlich Netzwerke zwischen Kleinhirn und Mittelhirn, die die Schädigung des motorischen Cortex oder seiner absteigenden Bahnen teilweise kompensieren können und damit das Gehen verbessern.

Im Rahmen der Laufbandstudie konnten *Ivey et al.* [8] zeigen, dass das Laufbandtraining den Diabetes mellitus Typ II bessert. Mehr als die Hälfte der Patienten (58%) ver-

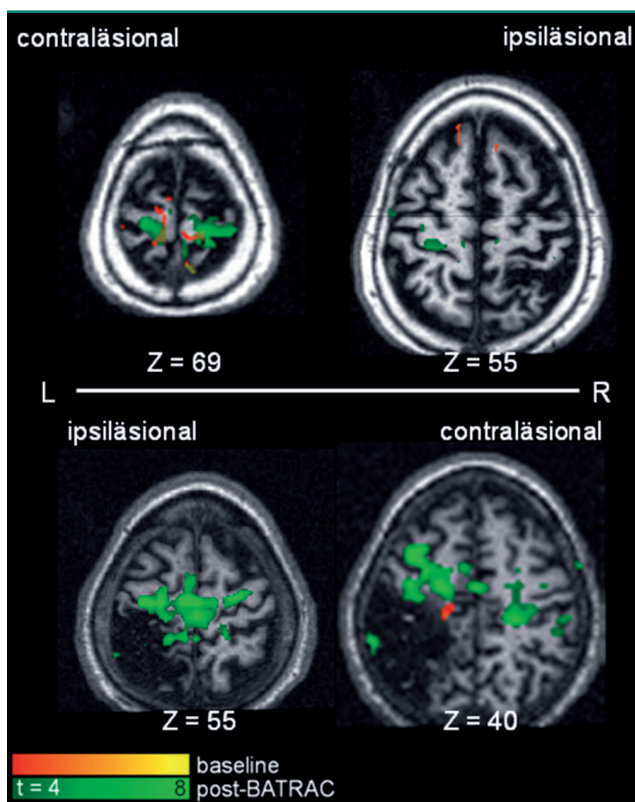


Abb. 1: Zwei Patienten, die vor und nach BATRAC-Trainingstherapie in der fMRT gemessen wurden. Nach BATRAC (grün) ist die Aktivierung während einer einfachen Ellenbogenbewegung des paretischen Armes deutlich verstärkt. Erhöhte Aktivierung findet sich vor allem in den Regionen um den Infarkt und in den motorischen und prämotorischen Arealen beider Hemisphären.

besserten sich in der Diabeteskategorie (normal, Prädiabetes, Diabetes). Die Insulinausschüttung im oralen Glucosetoleranztest war nach Training um 25 %, die Serumglucose um 14 % reduziert.

Miyai und Kollegen [17] konnten zeigen, dass ein zwei-monatiges konventionelles Rehabilitationsprogramm bei Patienten im subakuten Stadium (im Schnitt drei Monate nach Insult) auch die kortikalen Aktivierungsmuster verändert. Vor Therapie war der Cortex der intakten Hemisphäre während des Gehens auf dem Laufband (gemessen mit *Near Infrared Spectroscopy*) überaktiv. Nach Therapie und Verbesserung des Gehens war die kortikale Aktivierung symmetrischer. In der lädierten Hemisphäre nahm vor allem die Aktivität im prämotorischen Cortex zu.

Haben diese Erkenntnisse Folgen für die Praxis?

Neuronale Plastizität spielt bei therapievermittelten Erholungsprozessen zerebraler Funktionen sicherlich eine große Rolle. Die Hoffnung ist gerechtfertigt, über ein Verständnis der Plastizität, neue Therapieansätze zu entwickeln und bestehende Therapien zu optimieren. Plastizität kann aber nicht einziger Mechanismus sein. Es gibt muskuläre, cardiorespiratorische, psychodynamische und soziale Faktoren und Mechanismen, die wichtig sind und die man gezielt therapeutisch nutzen kann.

Welche Schlussfolgerungen für die Praxis kann man schon jetzt aus dem Wissen um die therapieinduzierte Plastizität des Gehirns ziehen? Ein theoretisches Modell, das den Einfluss plastischer Mechanismen auf die Funktionserholung modelliert, gibt hierzu Hinweise [6]. Nichtgebrauch z. B. des Armes führt zu negativen Anpassungsvorgängen, die die Armfunktion verschlechtern – dies wurde in Tierversuchen gezeigt [24]. Training kann diese Anpassungsphänomene in die positive Richtung wenden. Aber nur wenn das Training eine funktionelle Besserung bringt, die der Patient im Alltag einsetzen kann und dies auch tut, kann eine posttherapeutische Verschlechterung durch erneute Nicht- oder Minderbenutzung des Armes verhindert werden. Durch den vermehrten Einsatz im Alltag hat der Patient auch die Chance, sich ohne spezifische Therapie weiter zu bessern. Man muss so lange und so intensiv therapieren, bis sich ein Alltagsseffekt einstellt. Den muss man natürlich mit Messmethoden erfassen können. Solche Messmethoden können einfache Fragebögen oder tragbare technische Geräte zur Bewegungsmessung sein. Entwicklungen sind hier notwendig.

Literatur

1. Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke*. 2003; 34: 1553-1566.
2. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist* 2003 Feb; 9(1): 64-75.
3. Cramer SC, Bastings EP. Mapping clinically relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 842-851.
4. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*. 2002; 33: 1610-1617.

5. Gresham GE, Kelly-Hayes M et al. Survival and functional status 20 or more years after first stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1998; 29(4): 793-797.
6. Han CE, Arbib MA et al. Stroke rehabilitation reaches a threshold. *PLoS Comput Biol*. 2008 Aug 22; 4(8): e1000133.
7. Humm JL. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res*. 1998 Feb 9; 783(2): 286-292.
8. Ivey FM, Ryan AS et al. Treadmill aerobic training improves glucose tolerance and indices of insulin sensitivity in disabled stroke survivors: a preliminary report. *Stroke*. 2007 Oct; 38(10): 2752-2758.
9. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Neurologic and functional recovery: the Copenhagen Stroke Study. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 1999; 10: 887-906.
10. Liepert J, Bauder H et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*. 2000 Jun; 31(6): 1210-1216.
11. Luft AR, McCombe-Waller S et al. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Oct 20; 292(15): 1853-1861.
12. Luft AR, Waller S, Forrester L. Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage*. 2004; 21: 924-935.
13. Luft AR. *Cleveland Clin J Med* 2008, 75: 83.
14. Luft AR. Treadmill exercise activates subcortical neural networks and improves walking after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2008 Dec; 39(12): 3341-3350.
15. Macko RF, Ivey FM et al. Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2005; 36(10): 2206-2211.
16. Masur H. Neurologische Rehabilitation nach Schlaganfall. Die Neuroplastizität kann gefördert werden. *Schweizer Zeitschrift für Neurologie und Psychiatrie*. 2005; 1: 47-49.
17. Miyai I, Yagura H et al. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after stroke. *Stroke* 2003; 34(12): 2866-2870.
18. Nam HS, Lee KY et al. Prediction of long-term outcome by percent improvement after the first day of thrombolytic treatment in stroke patients. *J Neurol Sci* 2009; 281(1-2): 69-73.
19. Nudo RJ, Wise BM et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996 Jun 21; 272(5269): 1791-1794.
20. Ohab JJ. Poststroke neurogenesis: emerging principles of migration and localization of immature neurons. *Neuroscientist* 2008 Aug; 14(4): 369-380.
21. Schaechter JD, Kraft E et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2002; 16(4): 326-338.
22. Schmidt RA. *Motor Control and Learning: A behavioral Emphasis*. Champaign (Illinois): Human Kinetics 2005.
23. Sheng B, Lin M. A longitudinal study of functional magnetic resonance imaging in upper-limb hemiplegia after stroke treated with constraint-induced movement therapy. *Brain Inj* 2009; 23(1): 65-70.
24. Taub E, Miller NE et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74(4): 347-354.
25. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain*. 2003; 126: 1430-1448.
26. Whittall J, McCombe WS et al. Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke. *Stroke* 2000; 31(10): 2390-2395.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Simone Triem
Klinische Neurorehabilitation, Neurologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstr. 26
CH-8091 Zürich
E-Mail: Simone.Triem@usz.ch