

Experimentelle Grundlagen der Neurorehabilitation

M. Lippert-Grüner, Bonn

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. 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 auf die funktionelle Erholung negativ 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.

Einleitung

Frühe Erfahrungen und Interaktion mit der Umgebung steuern Wachstum und Verbindung von Nervenzellen. Unter Lernen verstehen wir den

Erwerb eines neuen Verhaltens bzw. eine relativ überdauernde Verhaltensänderung auf der Grundlage von Erfahrungen, das bisher im Verhaltensrepertoire des Organismus nicht vorkam [2].

Das Lernen ist die Wissensakquisition, aufgrund derer sich das Gehirn ein Modell der Umwelt aufbaut, das als Berechnungsgrundlage für vorausschauende Handlungen dient [2].

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 [2]. Die Entwicklung von geordneten Verhaltensweisen und Wahrnehmungen hängt von der frühen adäquaten Stimulation des jeweiligen neuronalen Systems in einer kritischen Periode ab. 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 [2].

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 [2, 12, 14]. Tiere, die in einer stimulierenden Umgebung aufwuchsen, hatten dickere und schwerere Kortexe, 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

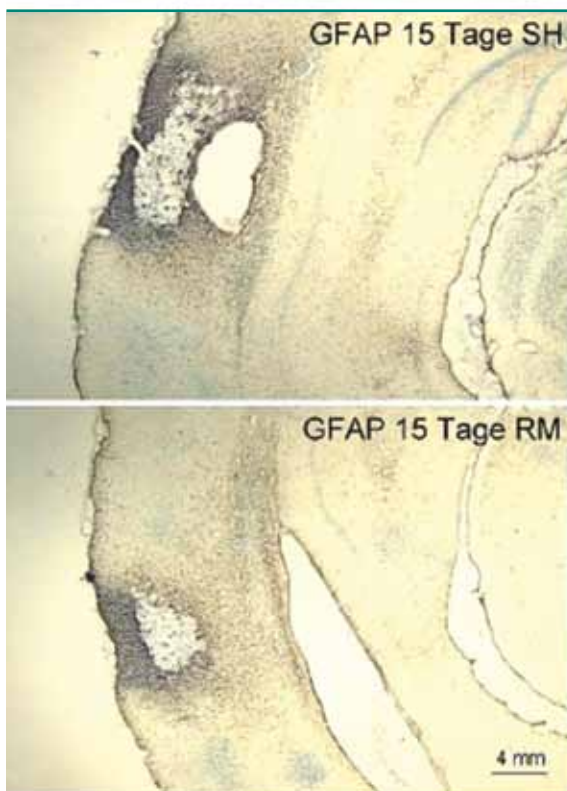


Abb. 1: Photographische Dokumentation der Läsionsgröße und der GFAP-Immunoreaktivität 15 Tage nach experimentellem Schädelhirntrauma (SH= standard housing Gruppe, RM = Gruppe mit Rehabilitationsmodell); Quelle [13]

durch das Lernen vor allem stumme und gehemmte synaptische Verbindungen demaskiert und seltener neue Verbindungen hergestellt werden. Auf anatomischer Ebene lassen sich ebenfalls aktivitätsabhängige Änderungen auch an den Modifikationen somatotopischer, tonotoper, visueller Karten im Gehirn ablesen [2].

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. 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 [4, 7, 10]. 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 Geschicklichkeitstraining zu Veränderungen spezifischer Hirnareale, größeren dendritischen Feldern, einer Zunahme der Dendritenlänge in der Area V des sen-

somotorischen Kortex, ebenso wie zu einer Zunahme der Synapsen pro Neuron und der Steigerung der Synapsenzahl und Angiogenese im zerebellären Kortex [4, 7, 10]. 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, 3].

Große Bedeutung für die Rehabilitationsmedizin erlangten die Arbeiten von Nudo und Xerri [15, 19], 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 [12, 14] 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 [3, 16], wobei angenommen werden muss, dass für den Erfolg dieser Förderung ein enges zeitliches Fenster besteht, in dem das Gehirn eine hohe Sensitivität gegenüber solchen Trainingsmaß-

Literatur:

1. N, Wang, H, Nudo RJ. Delayed rehabilitative training following a small ischemic infarct in nonhuman primate primary motor cortex (MI). *Soc Neurosci* 2001; 27: 931-934.
2. Bierbaumer N, Schmidt RF. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt-Scheible (Hrsg). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2001, 435-454.
3. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of Rehabilitative Experience Declines with after Focal Ischemic Brain Injury. *The Journal of Neuroscience* February 2004; 24 (5): 1245-1254.
4. 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.
5. 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.
6. 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* 200x; 31: 1144-1152.
7. Greenough WT, Volkmar FR. Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. *Exp Neurol* 1973; 40: 491-504.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Kozlowski DA, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J Neurosci* 1996; 16: 4776-4786.
12. Lippert-Gruener M, Maegele 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.
13. Maegele M, Lippert-Grüner M*, Ester-Bode Th, Garbe J, Bouillon B, Neugebauer E, Klug N, Neiss W, Angelov D (*M. Maegele und 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* 200x; 21: 2406-2418.
14. Maegele 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.
15. Nudo R, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1000-1019.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.

Korrespondenzadresse:

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

Neurol Rehabil 2012; 18 (2): 92-94
© Hippocampus Verlag 2012

nahmen aufweist [16]. Aus diesem Grunde 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 auf die funktionelle Erholung negativ auswirken [5, 6, 8, 9, 11, 17, 18].

Leider existieren bis zum heutigen Tag nur sehr wenige reha-

bilitationswissenschaftliche Untersuchungen, die sich 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.

PREISE

Sobek Forschungspreis und Sobek Nachwuchspreis 2012 ausgeschrieben

Auch in diesem Jahr zeichnet die Roman, Marga und Mareille Sobek Stiftung Wissenschaftler aus, die richtungsweisende Leistungen im Bereich der Erforschung der Multiplen Sklerose erbracht haben. Ausgelobt werden 2012 der mit 100.000 € dotierte Sobek Forschungspreis sowie der mit 10.000 € Preisgeld ausgestattete Sobek Nachwuchspreis.

Der Sobek Forschungspreis honoriert Forschungsarbeiten im Bereich der Multiplen Sklerose und der dazugehörigen Grundlagenforschung, die von Wissenschaftlern an Hochschulen oder außeruniversitären Einrichtungen entwickelt wurden. Mit der Auszeichnung sollen wegweisende wissenschaftliche Leistungen auch im internationalen Rahmen eine Würdigung finden. Dabei kann es sich sowohl um wissenschaftliche Einzelleistungen als auch um die Gesamtleistung eines Forscherteams handeln.

Der Sobek Nachwuchspreis dient der Förderung junger Nachwuchswissenschaftler, die auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose und benachbarter Wissenschaften herausragende Leistungen gezeigt haben. Die Forschungsarbeiten dürfen dabei auch im internationalen Rahmen abgeschlossen worden sein. Als einzige Entscheidungskriterien für die Preisvergabe zählen die Qualität und Exzellenz der Forschungsleistung, die in Einzel- oder Teamarbeit entstanden sein kann.

Das Vorschlagsrecht haben die Fachvertreter der biomedizinischen Fakultäten der Hochschulen, die Hochschulen selbst und die außerhochschulischen Forschungseinrichtungen, soweit sie sich mit Multiple-Sklerose-Forschung oder der dazugehörigen Grundlagenforschung beschäftigen, die wissenschaftlichen Organisationen und die gemeinnützigen Multiple-Sklerose-Fachverbände mit ständigem wissenschaftlichen Beirat und der bisherige Preisträger. Der Vorschlag muss bis zum **31.05.2012** bei der

Roman, Marga und Mareille Sobek Stiftung
Meisenweg 15
71272 Renningen

eingegangen sein. Vorgeschlagen werden können sowohl in Deutschland als auch im Ausland tätige Forscher. Eigenbewerbungen sind nicht möglich. Der Antrag sollte einen tabellarischen Lebenslauf, eine Vorlage der Einzelleistung oder eine Liste der zehn wichtigsten wissenschaftlichen Publikationen und sonstiger herausragender wissenschaftlicher Leistungen sowie eine einseitige Stellungnahme des Vorschlagenden enthalten.

Die Preise werden am **30.11.2012** im Rahmen eines Festaktes im Weißen Saal des Neuen Schlosses Stuttgart vom Wissenschaftsminister des Landes Baden Württemberg verliehen. Über die Vergabe des Forschungspreises entscheidet ein Auswahlausschuss. Vorsitzender des Ausschusses ist Herr Prof. Dr. med. Klaus V. Toyka, Vorstandsmitglied des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft.

Quelle: Roman, Marga und Mareille Sobek Stiftung