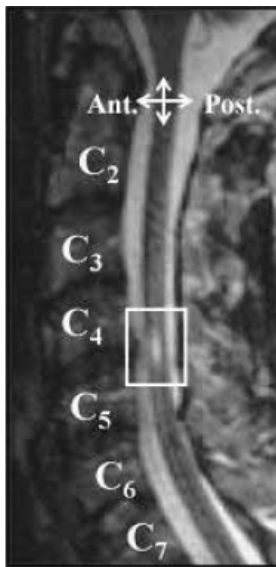


Neurorestaurative Prinzipien der Rehabilitation

Daniel Becker, M.D. und John W. McDonald, M.D., Ph.D.

Das International Center for Spinal Cord Injury, Kennedy Krieger Institute und die Abteilungen für Neurologie, Physikalische und Rehabilitative Medizin an der Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore (USA)

Die Ausrichtung der Neurorehabilitation unterliegt gegenwärtig einem Wandel. Wurde bisher der Schwerpunkt auf die soziale Rehabilitation gelegt, so ist das Ziel heute immer mehr die lebenslange Wiederherstellung durch Regeneration. Traditionell wurde Rehabilitation fast ausschließlich mit der akuten Phase einer Erkrankung in Verbindung gebracht. Die Rehabilitationsmaßnahmen, die Menschen mit chronischer Schädigung des Rückenmarks zur Verfügung standen, waren sehr begrenzt. Heute sind wir zuversichtlich, über Methoden und Techniken zu verfügen, die ein Höchstmaß an funktioneller Wiederherstellung ermöglichen. Sie lassen sich auf alle Erkrankungen und Störungen des Nervensystems anwenden. Denn mögen die Mechanismen der Schädigung auch sehr unterschiedlich sein, so ist ihr Endergebnis doch ähnlich.



Folgendes Beispiel kann das Problem verdeutlichen. Die Abbildung zeigt ein T2-MRT eines Patienten, der sich vor über 20 Jahren eine zervikale Verletzung des Rückenmarks durch Trauma zuzog. Eine Rückenmarksschädigung durch transverse Myelitis kann ganz ähnlich aussehen. Das Endergebnis ist stets das Gleiche: das Rückenmark schwillt an, darauf folgt ein sekundärer Infarkt. Das Gewebe des Rückenmarks stirbt in der Regel von innen heraus ab und nur die äußere Gewebewand bleibt stehen. Das ist der Teil, durch den die Fasern zu und von allen Teilen des Körpers verlaufen. Mit Ausnahme bestimmter Bereiche im Nacken ist es möglich, den gesamten mittleren Bereich des Rückenmarks einzubüßen und trotzdem eine nahezu normale Funktion zu bewahren. Der Grund dafür ist, dass die Nerven, die vom Rückenmark auf einer bestimmten Höhe austreten, ihren Ursprung auf mindestens drei verschiedenen Höhen des Rückenmarks haben. Die Person, deren MRT hier abgebildet ist, bestreitet heute wieder Triathlons, nachdem

sie jahrelang vollständig gelähmt gewesen ist. Das beweist, dass es nicht nötig ist, das ganze Nervensystem zu heilen oder zu reparieren. Nicht im Entferntesten! Wahrscheinlich sind nicht mehr als 5 - 10% der Verbindungen nötig, damit Menschen laufen und gehen können.¹

Bis vor ein paar Jahren dachte man, eine schwere vollständige Rückenmarksverletzung bedinge zwangsmäßig eine schlechte Prognose. Das ist heute nicht mehr so. Was hat sich geändert? Wir haben verbesserte Bildgebungsverfahren. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (abgekürzt DTI von engl. *diffusion tensor imaging*) im MRT ist z. B. in der Lage, die Axone (Fortsätze der Nervenzellen) zu identifizieren, die eine Rückenmarksverletzung überbrücken und eine Aufstellung dieser Axone zu erstellen.

Englische Originalfassung:

Becker D., McDonald, JW, **Neurorestorative Principles of Rehabilitation**. *Transverse Myelitis Association Journal* 2010; Vol. 4; 12-16

Ebenso war es bisher ein primäres Ziel der restaurativen Therapie, zu versuchen, den Hohlraum zu füllen, der sich nach einer Verletzung im Rückenmark bildet. Heute wissen wir, dass auch nach einer Verletzung mehr als genug Gewebe übrig bleibt und es nicht wirklich nötig ist, diese Lücke zu füllen. In den meisten Fällen bleiben Verbindungen über die Verletzung hinweg bestehen, funktionieren aber nicht korrekt. Es fehlt ihnen die richtige Isolierung, das Myelin, und daher verursachen sie Kurzschlüsse. Das ist genau das, was normalerweise bei TM oder MS passiert. Die Wissenschaftler versuchen daher, ein Nachwachsen der Myelinhülle, eine "Remyelinisierung", zu erreichen. Das kann durch Transplantation, Stimulation endogener Stammzellen oder Zugabe von Wachstumsfaktoren erfolgen.

Der Erfolg aller drei Techniken hängt von Aktivität ab. Wir sind davon überzeugt, dass der Rückgang an Aktivität eine bestimmende Rolle bei chronischen Rückenmarksverletzungen spielt. Das Nervensystem braucht dauernde Aktivität um zu wachsen und um die erforderlichen Verbindungen ausbilden zu können. Die allerwichtigste Strategie besteht, in unserer Meinung, daher aus einer **Optimierung der spontanen Regeneration**. Es ist wichtig, dass Patienten ihre eigene körperliche Gesundheit bestmöglich optimieren, um eine funktionale Wiederherstellung zu erreichen. Eine Organverpflanzung in ein Nervensystem, das durch Aktivitätsmangel langsam aber stetig geschwächt wurde, hat wahrscheinlich keine großen Aussichten auf Erfolg.

Das Konzept aktivitätsbasierter Wiederherstellungstherapien (abgekürzt ABRT, aus engl. *activity-based restorative therapies*) gründet sich auf die Hypothese, dass die Nervenaktivität nicht nur für die bloße Aufrechterhaltung des Nervensystems von kritischer Bedeutung ist, sondern ebenso auch die Regeneration und Wiedererlangung von Funktionsfähigkeit unterstützt. Nach einer Rückenmarksverletzung geht die Aktivität unterhalb der Ebene, an der sich die Verletzung zugetragen hat, dramatisch zurück. Findet dieser Aktivitätsrückgang in einem Nervensystem statt, das sich noch in der Entwicklung befindet, so leidet die Entwicklung darunter dramatisch. Wichtige Mechanismen der Zellentwicklung, Migration, Wegsuche, Zellschicksalsbestimmung und Myelinisierung hängen davon ab. Experimente an Tieren haben gezeigt, dass funktionelle Elektrostimulation (FES) die Wiederherstellung nach einer Rückenmarksverletzung deutlich verbessern kann.² Die Vermehrung und das Überleben der Zellen im Rückenmarksbereich wurde stimuliert, während zusätzliche Aktivität in einem normalen Bereich keinerlei Unterschied auslöste. FES hat auch die neurale Differenzierung embryonischer Stammzellen verbessert, indem die Ausdifferenzierung von Oligodendrozyten und Astrozyten hin zu Neuronen verschoben wurde.³ Die Myelinisierung von Oligodendrozyten kann durch verstärkte Nervenaktivität ebenfalls verbessert werden.⁴

Einige der traditionellen Interventionen, wie die Anwendung von Baclofen, ein Medikament, das üblicherweise gegen Spastizität verwendet wird, wirken sich hingegen möglicherweise negativ auf die spontane Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit aus. Wir konnten nachweisen, dass die Anwendung von Baclofen die Wiedererlangung der Funktionsfähigkeit nicht nur hemmt, sondern sogar verschlechtert.⁵

Durch die Verabreichung von Baclofen bei Tieren mit Rückenmarksverletzungen konnten wir nachweisen, dass deren Erholung in der Folge drastisch beeinträchtigt war. Als wir begannen, chronisch verletzte Tiere mit Baclofen zu behandeln, verloren die Tiere ihre Funktionsfähigkeit. Dieses Defizit verblieb sogar noch nach dem Absetzen des Medikaments. Das impliziert, dass eine Baclofen-Behandlung unter diesen Umständen nicht notwendigerweise eine gute Sache ist. Wir sind der Ansicht, dass Aktivität besser gegen Spastizität wirkt als jedes Medikament.

In unserem Behandlungszentrum setzen wir ein FES-Fahrrad ein, um die Tätigkeit der Nerven anzuregen. Das Fahrrad ist sehr leicht zu verwenden und kann auch bei den Patienten zu Hause eingesetzt werden. Die Patienten können auch den eigenen Rollstuhl verwenden und alle Anschlüsse problemlos selbst vornehmen. Am Anfang sind die Muskeln in der Regel schwach. Durch fortgesetztes Training werden sie stärker, dadurch werden andere Einstellungen nötig. Das Trainingsprogramm zu verändern wird dem Patienten ebenfalls so einfach wie möglich gemacht.

Der Grundgedanke von ABRT ist, dass die Bewegung des Radfahrens die Beinmuskeln stimuliert. Die Kontraktion der Muskeln bewirkt eine Nervenaktivierung im Rückenmark, die einen zentralen Mustergenerator (abgekürzt CPG, aus engl. *central pattern generator*) auslöst. Dieser CPG gleicht einem Minicomputer im Rückenmark, der das Programm für das Gehen kennt. Wenn er aktiviert wird, sendet er Aktivitätssalven das Rückenmark hinauf. Die Aktivität ist in der Regel nicht in der Lage, den verletzten Bereich zu überqueren. Was jedoch mit der Zeit passiert, ist, dass die gestiegene Aktivität den Wuchs der Axone begünstigt und die Remyelinisierung jener Verbindungen fördert, die bereits bestehen, aber nicht korrekt funktionieren. Außerdem setzt die Aktivität Wachstumsfaktoren frei. Zusätzlich zur Regeneration des zentralen Nervensystems verbessert das ABRT den allgemeinen Gesundheitszustand und reduziert Komplikationen. Paralyisierte Menschen haben einen noch größeren Bedarf an Training, weil sie sich einfach nicht bewegen können. Bei diesen Patienten hat körperliche Aktivität den Vorteil, zusätzlich zu den bereits genannten, eine größere Muskelmasse zu bewirken, die Knochendichte zu erhalten, die Blutzirkulation zu verbessern, und damit die Komplikationen zu verringern, die aus diesen Gründen bei dieser Patientengruppe häufig auftauchen.

Zu Beginn verstanden wir die Mechanismen nicht, die diese positiven Veränderungen auslösten. In einer prospektiven Kohortenanalyse haben wir die Vorteile untersucht, die drei Stunden FES-Radfahren in der Woche bewirken. Die körperlichen Vorteile waren enorm. Nach einer Rückenmarkverletzung schrumpft die Muskelmasse und wird durch Fettgewebe ersetzt, wodurch die Größe des Körperteils zunächst gleich erscheint. Der Verlust der Muskelmasse verursacht frühzeitigen Diabetes, das zusätzliche Fett bewirkt einen Rückgang des HDL (engl. *High Density Lipoprotein*) –Cholesterins und es resultiert ein gesteigertes Herz-Kreislauf-Risiko.

Englische Originalfassung:

Becker D, McDonald JW, **Neurorestorative Principles of Rehabilitation**. *Transverse Myelitis Association Journal* 2010; Vol. 4; 12-16

An einer Gruppe von 60 Patienten, die mindestens zwei Jahre zuvor eine Rückenmarksverletzung erlitten hatten, konnten wir zeigen, dass das Radfahren auf einem FES-System zu einem 50%-igen Fettrückgang und zur Verdoppelung der Muskelmasse führt. 70% der Patienten in dieser Gruppe erlangten wesentliche neurologische Funktionen wieder.⁶ Beim verbleibenden Anteil von 30% trat zwar keine Funktionsverbesserung auf, aber auch keine -verschlechterung. Unter den Patienten der Kontrollgruppe, die keine Behandlung bekam, verschlechterte sich die Funktionsfähigkeit um durchschnittlich 11 Punkte der ASIA-Skala (von der *American Spinal Injury Association* festgelegte Skala zur Bewertung der Schwere der Rückenmarksverletzung). Bei den 70%, die sich erholt haben, verbesserte sich die Funktionsfähigkeit durchschnittlich um 40 Punkte auf ihrer ASIA-Skala. Zur besseren Einordnung: Dieser Wert liegt höher als die Verbesserung, die durch Verabreichung von Steroiden in der Akutphase erreicht wird. Zusätzlich konnten 50% der Patienten in der behandelten Gruppe das Baclofen absetzen; 90% konnten die Einnahme von Baclofen reduzieren oder bei der Behandlung der Spastizität von einer Polytherapie zu einer Monotherapie wechseln. Insgesamt war es uns möglich, körperlichen Zerfall umzukehren, Muskelmasse und -kraft zu steigern und Spastizität zu reduzieren. Es war uns möglich, Komplikationen zu reduzieren, die Funktionsfähigkeit zu verbessern und eine Erholung der Nervenfunktion zu erreichen.

Wir meinen, dass es heute wirklich Hoffnung gibt. Wir glauben, dass die alten Zeiten vorbei sind, als es bei einer schwere Rückenmarksverletzung schon heißen konnte, „Ihr Leben ist vorbei, gewöhnen Sie sich schon mal an einen Rollstuhl“. Im Moment sind Behandlungen für chronische neurologische Erkrankungen noch rar. Doch es kann gut sein, dass zu den ersten unter ihnen die wiederherstellenden Therapien auf der Grundlage von Aktivität gehören werden.

Literaturangaben:

1. Blight AR, **Cellular morphology of chronic spinal cord injury in the cat: analysis of myelinated axons by line-sampling**, in *Neuroscience*, 1983;10:521-543.
2. Demerens C, Stankoff B, Logak M et al., **Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity**, in *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; 93; 9887-9892.
3. Becker D, Grill WM, McDonald JW, **Functional electrical stimulation helps replenish neural cells in the adult CNS after spinal cord injury**, in American Academy of Neurology 55th Annual Meeting 2003. Ref Type: Abstract

Englische Originalfassung:

Becker D, McDonald JW, **Neurorestorative Principles of Rehabilitation**. *Transverse Myelitis Association Journal* 2010; Vol. 4; 12-16

4. Li Q, Liu S, Gary D, McDonald JW, **Baclofen reduces motor function in the chronically contused adult rat spinal cord and reduces proliferation and differentiation of stem cells. An in vivo and in vitro study**, in Society for Neuroscience 36th Annual Meeting 2006. Ref Type: Abstract
5. Becker D, Martinez, CO, McDonald JW, **Functional electrical stimulation enhances neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cells in chronic spinal cord injury**, in American Neurological Association 130th Annual Meeting 2005. Ref Type: Abstract
6. McDonald JW, Sadowsky CL, Strohl AG, Commean, PK, Wingert JR, Eby, SA, Damiano, DL, Bae, KT, **A cohort study of activity based restorative therapy (RT): Physical and functional recovery in chronic spinal cord injury**, in American Neurological Association 130th Annual Meeting 2005. Ref Type: Abstract

Englische Originalfassung:

Becker D, McDonald JW, **Neurorestorative Principles of Rehabilitation**. *Transverse Myelitis Association Journal* 2010; Vol. 4; 12-16