

## Einfluss von frühem Üben nach Hirnschädigung im Tierversuch

### Kozlowski et al 1996

*Aus dem Leserbrief von Th. Weiss und W.H.R. Mitlner 2001*

Gruppe: Tiere?

Ergebnisse: Immobilisation der betroffenen Seite für 15 Tage führt zu keinem zusätzlichen neuronalen Verlust und nur zu milden Verhaltensasymmetrien im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Die Immobilisation der nichtbetroffenen Seite und Übungen mit der betroffenen Seite ergeben deutliche neuronale Verluste und Verhaltensdefizite.

### Humm et al 1998

*Aus dem Leserbrief von Th. Weiss und W.H.R. Mitlner 2001*

Gruppe: 1 Gruppe unbehandelt

1 Gruppe Beginn am 8. Tag nach Schlaganfall mit forciertem Üben für die folgenden sieben Tage

Ergebnisse: schlechteres Rehabilitationsergebnis in der Gruppe mit forciertem Üben, wenn erst am 8. Tag begonnen wird für die nachfolgenden sieben Tage.

### Humm et al 1999

Tiere: Ratten

Läsion: Elektrolytische Läsion des Repräsentationsgebietes des Vorderbeines im Cortex

MK-801: Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptors, einem Glutamatrezeptor-Subtyp

Gruppen:

- Läsion + cast + MK-801
- Läsion + cast + vehicle
- Läsion + MK-801
- Läsion + vehicle
- Sham (Scheinoperation)

Ergebnisse:

Volumen restlichen Hirngewebes:

- Gabe von MK-801 während Casting verhindert gebrauchtsabhängige übertriebene Hirnschädigung.
- MK-801 ist nicht Grund für Sparen von Hirngewebe bei Läsion + MK-801.

Placing des Vorderbeines: MK-801 gibt keine Verbesserung der Erholung von Placing des Vorderbeines, Auch kein Effekt auf andere Tests (z.B. Landen)

Kommentar: Es scheint nicht belegt, dass die Gabe eines Glutamat-Antagonisten die Vergrößerung reduzieren kann bzw. dass ein vermehrtes Ausschütten von Glutamat für die Vergrößerung der Läsion verantwortlich ist.

*Aus dem Leserbrief von Th. Weiss und W.H.R. Mitlner*

"Wie gezeigt wurde, verursacht forciertes Üben einen zusätzlichen Anstieg von Glutamat, der die durch den Zelluntergang erhöhte Menge dieses Neurotransmitters weiter steigert "

### **Schallert et al 1997**

Beschreibender Artikel, gut verständlich

Gruppe: Ratten

Ergebnisse: Dendriten: "Überwachstum" der Dendriten auf der gegenüberliegenden Seite der Schädigung des FL-SMC gegenüber einer Kontrollgruppe mit Schein-Kontroll-Operation.

Microdialyse-Experimente zeigen, dass Verhaltens-Aktivitäten verbunden ist mit zunehmender Höhe an Glutamat in den angrenzenden Hirngebieten des FLSMC (Läsion) (*unpublizierte Daten: Bland, Gonzales und Schallert*) Der Neuroprotektive Effekt eines Antagonisten des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptors, einem Glutamatrezeptor-Subtyp: während der Zeit des Forced overuse wurde MK-801 gegeben und zeigte dramatisches Sparen an neuronalem Hirngewebe (Läsionsgrösse)

### **Humm et al 1997**

Tiere: Ratten

Läsion: Repräsentationsgebiet des Vorderbeines im Cortex (FL-SMC)

Gruppen: Cast wurde am ipsilateralen (nicht betroffenen) Vorderbein angebracht.

1. Läsion + kein Cast
  2. Läsion + früher Cast (erste 7 Tage)
  3. Läsion + später Cast (zweite 7 Tage)
  4. Läsion + 15 Tage Cast
  5. Sham + kein Cast
  6. Sham + früher Cast
  7. Sham + später Cast Normaler Käfig,
- Sham: nur Anästhesie  
Jede Ratte lebt in einem eigenen Plexiglaskäfig.

Ergebnisse: Forcierter Übergebrauch des betroffenen Vorderbeines in den ersten 7 Tagen nach Ereignis zeigen eine Vergrößerung der neuronalen Läsion und eine grössere behinderte Wiederherstellung der Funktion.

- Forcierter Übergebrauch des betroffenen Vorderbeines in den zweiten 7 Tagen nach Ereignis zeigen keinen signifikanten Effekt auf die Läsionsgrösse aber nichtsdestoweniger behindert mit der Wiederherstellung der Funktion.
- Kein signifikanter Unterschied im Volumen von übrig gebliebenem Gewebe zwischen Läsion + früher Cast und Läsion + 15 Tage Cast. Forcierter Übergebrauch für länger als 7 Tage bringt keine signifikante Vergrößerung des Verlustes.
- Es wurde kein signifikanter Unterschied im Volumen von übrig gebliebenem Gewebe gefunden zwischen den Gruppen Läsion + später Cast und Läsion + kein Cast.

Kommentar: Ein forciertes Üben in den ersten 7 Tagen führt zu einer Vergrößerung der Läsion, nicht aber ein forciertes Training nach dem 7. Tag. Das forcierte Üben bestand darin, dass das gesunde Vorderbein eingebunden wurde. Die Tiere waren somit gezwungen, sich mit den Hinterbeinen und dem gelähmten Vorderbein fortzubewegen.

### **Risedal et al 1999**

Gruppe: Tiere

Läsion: Abbindung der A. Cerebri media, (vergleichsweise kleiner Infarkt)

Intensität: mildes Training von 1 h pro Tag

Gruppen Gruppe Standard: Standard-Käfig

Gruppe Früh: Beginn 24 h nach Stroke in „angereicherter“ Umgebung und 1h pro Tag zusätzliches Training

Gruppe Spät: Beginn 7 Tage nach Stroke in „angereicherter“ Umgebung und 1h pro Tag zusätzliches Training

Angereicherte Umgebung: grösserer Käfig, ausgekleidet mit horizontalen und geneigte Brettern und Ausrüstung mit Dingen z.B. Kette, einem schwingenden Brett, Holzblöcken

Trainingsprogramm: 5 Tage die Woche: dreimal die Woche überqueren einer rotierenden Stange, hängen an einem Seil und Gleichgewicht halten auf einer geneigten Fläche, weitere Suchaufgaben in gestalteter Umgebung

Ergebnisse: Signifikant grösserer Verlust an kortikalem Gewebe bei einem Trainingsbeginn 24 Stunden nach Schlaganfall gegenüber den beiden anderen Gruppen.

Stangen-Test: Die Gruppe „früh“ und „spät zeigen signifikant bessere Ergebnisse im Stangen Test nach 2 und 4 Wochen gegenüber der Gruppe Standard. Stange rotiert nach links bzw. nach rechts. Bewertet wird mit einem Score von 0 – 6 (0 = nicht fähig, fällt runter, 6 = optimal, Ratten überqueren die Stange ohne mit dem Fuss auszurutschen)

Leg-Placement-Score war in allen Gruppen gleich,

Wasser-Irrgarten-Test: Die Früh-Gruppe fand am ersten Tag die Plattform schneller und in einer kürzeren Strecke als die anderen Gruppen. An den anderen Tagen war kein Unterschied festzustellen.

Erklärungen: Das bessere Outcome der Früh-Trainings-Gruppe gegenüber der Standard-Gruppe kann auf die kompensatorischen Adaptionen der kontralateralen Hemisphäre zurückgeführt werden. Verlust an kortikalem Gewebe durch Glutamat und Untergang der an die Läsion angrenzenden Gewebe.

Eintritt in eine angereicherte Umgebung (grösserer Käfig, Möglichkeiten für mehr Aktivitäten) 24 – 30 Stunden nach Schlaganfall geben ein signifikant verbessertes Outcome und kein verändertes Infarktvolumen (*Ohlsson / Johansson 1995, Grabowski et al 1995, Johansson / Ohlsson 1996*).

Bei Tieren, die in einer angereicherten Umgebung leben, ist die Korrelation zwischen Läsionsgrösse und funktionellem Outcome gering (*Ohlsson und Johansson 1995, Grabovski et al 1995*)

Diskussion: Verlust an cortikalem Gewebe in früher Gruppe grösser gegenüber der Standard und spät-Gruppe. Funktionelle Verbesserung (v.a. Stangentest) in der Früh- und Spät Gruppe besser als in der Standard-Gruppe.

Kommentar: Die Läsion in dieser Studie entspricht im Vergleich zu anderen Tierversuchen am ehesten dem Vorkommen eines Ischämischen Insultes bei Menschen. Ein zusätzliches Üben in den ersten sieben Tagen führt zu einer Vergrösserung der Läsion. Trotzdem zeigten die Tiere bei funktionellen Tests bessere Resultate. Ein zusätzliches Üben nach dem siebten Tag hingegen führt nicht zu einer Vergrösserung der Läsion.

### **Bland et al 2000**

Tiere: Ratten

Läsion: Abbindung (45 min) der A. Cerebri media und beider A. carotis communis!

Intervention: Ausschliesslicher Gebrauch eines Vorderbeines während 10 Tagen durch Cast am anderen Vorderbein

Gruppen:

- MCAO + kein Cast
- MCAO + contra (Cast am betroffenen Vorderbein)
- MCAO + ipsi (Cast am nichtbetroffenen Vorderbein)
- Sham (Scheinoperation)

Ergebnisse: Die Gruppe ipsi zeigt schlechtere Ergebnisse in sensomotorischen Aufgaben als die anderen drei Gruppen. Ausserdem zeigte dieselbe Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant grössere Infarktvolumen.

- Infarktvolumen war in der Gruppe MCAO + ipsi signifikant grösser als in der Sham-Gruppe. Die anderen Gruppen waren nicht signifikant gegenüber der Sham-Gruppe.
- Alle MCAO-Gruppen hatten kleinere Cortex-Volumen als die Sham-Gruppe
- Früher ausschliesslicher Gebrauch reduziert % erfolgreiches Placing des betroffenen Vorderbeines gegenüber anderen Gruppen
- Fussfehler beim Überqueren eines Gitters: Alle MCAO hatten signifikant höheren Fussfehler gegenüber Sham,
- Früher ausschliesslicher Gebrauch erhöht Impairment
- Keine MCAO auch nicht früher Übergebrauch hatte signifikanten Effekt auf die Latenz zum Auffinden einer Plattform durch Schwimmen. Alle lernten, die Plattform zu finden.
- Keine MCAO auch nicht früher Übergebrauch hatte signifikanten Effekt auf verwendete Zeit im Zielquadrat

Erklärungen:

- Noch unklar, Hypertermie bei forciertem Übergebrauch?
- MK-801 vermindert die gebrauchsbabhängige Vergrösserung der Läsion
- "Ein anderer Mechanismus als das übermässige Ausschütten von Glutamat in den extraxellulären Raum könnte verantwortlich sein, weil forcierter ausschliesslicher Gebrauch durch Einbinden nicht zu einem erhöhten Glutamat-Niveau geführt hat bei Messungen in Vivo Microdialyse."
- Zytotoxische Wirkung von Glutamat in Zellkulturen nachgewiesen (siehe Referenz)

Kommentar: Vergleichsweise grosse Läsion. Früher ausschliesslicher Gebrauch erhöht Impairment und reduziert die funktionellen Fähigkeiten.

### **Wall et al 1971**

Tiere: Ratten  
Läsion: Stereotaktische Deafferenzierung des VPL  
(ventraler posteriorer Nucleus des Thalamus)  
1.-2. Tag: keine Veränderungen  
3. Tag: 2 von 3 Ratten zeigen Ausweitung des Repräsentationsgebietes, aber ohne Invasion  
4. Tag: ein Tier zeigt Ausweitung und rostrale Invasion, eine zweite zeigt keinen Wechsel  
7. Tag: Tiere zeigen gleiches volles Bild wie jene nach 3 Wochen  
→ Neubildung beginnt nach 3 Tagen und ist nach 1-3 Wochen abgeschlossen

Kommentar: Die Neuroplastizität bei Ratten nach dem dritten Tag nach Läsion bis zum 21. Tag am grössten zu sein.

### **Referenzen**

- Bland, S.T., Schallert, T., Strong, R., Aronowski, J., Grotta, J.C., Feeney, D.M.. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats; functional and anatomic outcome, *Stroke* 31 (2000). S. 1144-1152
- Humm, J.L., Kozlowski, D.A., Bland, S.T., James, D.C., Schallert, T.: Use-dependent exaggeration of brain injury: Is glutamate involved? *Exp. Neurol.* 157 (1999) S. 349-358
- Humm, J.L., Kozlowski, D.A., Gotts, J.E., Schallert, T.: Use dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res.* 783 (1998) S. 286-2932
- Jenrich W.: Leserbrief Betr.: Motorisches Lernen - neuere Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die motorische Rehabilitation; Weiss, Th., W.H.R. Miltner; Herft 4/2001, S. 578 ff; *Z.f.Physiotherapeuten* 53 (2001) 7
- Kozlowski, D.A., James, D.C., Schallert, T.; Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor Cortex Lesions, 1996
- Risedal A., Zeng, J.S., Johansson, B.B.. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 19 (1999) S. 997-1003
- Schallert, T., Kozlowski, D.A., Humm, J.L., Cocke, R.R.: Use dependent structural events in recovery of function. *Ad. Neurol.* 73 (1997). S. 229-238
- Wall P.D., Egger M.D.: Formation of New Connexions in Adult Rat Brains after Partial Deafferentation: *Nature Vole* 232 August 20 1971, 542-545
- Weiss Th., W.H.R. Miltner: Entgegnung auf Leserbrief von Jenrich W.: *Z.f.Physiotherapeuten* 53 (2001) 7