

Neue Aspekte in der Neurorehabilitation nach Schlaganfällen

Zuerst umfassendes Training, später konkretes Verbesserungsziel definieren

Jonas A. Hosp, Simone Triem und Andreas R. Luft

Neuroplastizität erlaubt es dem Gehirn, durch Schlaganfälle entstandene Defizite zu kompensieren. Plastische Veränderungen können auch durch Neurorehabilitation gezielt induziert werden. Ein Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ermöglicht es, bestehende Therapieverfahren zu optimieren und wichtige Aussagen über den besten Zeitpunkt und die optimale Intensität einer Rehabilitationsbehandlung zu treffen. Aber auch Aspekte jenseits der Neuroplastizität sollten berücksichtigt werden. Ein Ausdauertraining parallel zur gezielten Therapie des Defizits kann durch positive Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren das Rezidivrisiko von Schlaganfällen vermindern.

Die Letalität in der Akutphase nach einem Schlaganfall konnte durch Fortschritte in der Erstversorgung wie der Etablierung von Stroke Units und der Thrombolyse-therapie deutlich reduziert werden. Dennoch leiden weiterhin 50 bis 95 Prozent der Schlaganfallpatienten lebenslang an motorischen Defiziten unterschiedlichen Schweregrads bis hin zur Pflegebedürftigkeit (1). Aufgrund der Behinderung und Einschränkung der Beweglichkeit kommt es häufig zu Dekonditionierung, Verlust an Muskelsubstanz sowie zu einer Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit und Fitness. Die Folgen sind unter anderem eine Verschlechterung der Glukosetoleranz und ein Anstieg der Blutdruckwerte, was die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Sekundärprophylaxe erschwert und die Wahrscheinlichkeit eines Reinsults erhöht. Zur Durchbrechung dieses Teufelskreises und zur Verbesserung residueller Defizite nach einem Schlaganfall ist eine spezifische und effiziente Neurorehabilitation die einzige momentan verfügbare Therapieoption.

Neuroplastizität ist die Basis funktionell relevanter Erholung

Der funktionellen Verbesserung im Spontanverlauf und während einer Rehabilitationstherapie liegt eine umfassende Reorganisation der kortikalen und subkortikalen Netzwerke der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre zugrunde. Diese Reorganisation, die auch als *neuronaler Plastizität* be-

zeichnet wird, ermöglicht die Adaptation der Fähigkeiten und Leistungen des Gehirns an veränderte innere oder äussere Umstände. Innere Umstände sind zum Beispiel der Verlust funktionstragender Hirnregionen im Rahmen eines Schlaganfalls.

Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden (2, 3), dass in der akuten und subakuten Phase nach einem ischämischen Insult im motorischen Kortex (≤ 4 Wochen

nach Ereignis) durch die Aussprossung neuer Axonkollateralen eine substanzielle Reorganisation der benachbarten kortikalen Areale (*Periinfarkt-Kortex*), aber auch der über weite Strecken projizierenden kortiko-kortikalen Fasertrakte stattfindet, die den Motorkortex mit anderen funktionell bedeutsamen motorischen Zentren verbindet (z.B. supplementärmotorische Areale der ipsi- und kontraläsionalen Hemisphäre). Ein Rehabilitationstraining in dieser frühen Phase kann diesen Reorganisationsprozess im positiven Sinn beeinflussen (4): Bei Primaten kommt es nach einem ischämischen Insult im Handareal des motorischen Kortex zur deutlichen Verkleinerung der kortikalen Handrepräsentation, die weit über die geschädigte Region hinausgeht und auch intakte Kortexanteile betrifft. Durch ein rehabilitatives Training der kontraläsionalen Hand kann diese Schrumpfung verhindert werden. Die trainierten Tiere zeigten tendenziell eine bessere Erholung der Handfunktion im weiteren Verlauf wie auch eine geringere Ausbildung dysfunktionaler muskulärer Bewegungssynergismen in der geschädigten Hand.

Auch beim Menschen zeigen sich in fMRI-Studien (funktionelle Magnetresonanztomografie) Hinweise auf eine plastische Reorganisation neuronaler Netzwerke im Spontanverlauf nach einem Insult (5, 6). Dabei waren das Ausmass und das Muster einer

«Je früher ein Rehabilitationstraining nach einem Insult beginnt, desto grössere funktionelle Verbesserungen lassen sich erreichen.»

solchen Neuorganisation eng mit der klinisch feststellbaren Erholung korreliert. Auch rehabilitative Therapien induzieren plastische Vorgänge in ipsi- und kontraläsionalen Hirnregionen (7, 8).

Relevanz der Neuroplastizität für die Praxis

Die Ergebnisse der Grundlagenforschung legen nahe, dass die Neuroplastizität ein wich-

tiger Mechanismus ist, über den sich das Gehirn, spontan oder unterstützt durch rehabilitative Therapien, von einem durch eine fokale Läsion bedingten Funktionsverlust erholen kann. Dieses Wissen kann man nutzen, um Rehabilitationstherapien zu modifizieren und effektiver zu gestalten.

Zeitpunkt der Neurorehabilitation

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ein Rehabilitationstraining in der frühen Phase (< 4 Wochen nach Ereigniseintritt) die natürlich ablaufenden Reorganisationsprozesse im Gehirn positiv beeinflussen kann (4). Je früher nach einem Insult ein Training angesetzt wurde, desto grösser war die funktionelle Verbesserung, die erzielt werden konnte (9). Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, dass das Muster von Hirnaktivität und neuronaler Rekrutierung in fMRI-Untersuchungen bei Schlaganfallpatienten sich in Abhängigkeit der Zeitspanne nach einem Insult verändert (10, 11). Obwohl diese Daten die Notwendigkeit eines möglichst frühen Rehabilitationsbeginns nahelegen, kann man aus den bisherigen klinischen Studien – zumindest für die Armrehabilitation – nur indirekte Evidenz ziehen (12). Das liegt daran, dass keine Studie vorliegt, die das Outcome von Schlaganfallpatienten mit einer Armparese bei einem frühen vs. späteren Therapiebeginn vergleicht. Dennoch empfehlen die meisten Leitlinien zur Neurorehabilitation einen Therapiebeginn zum frühestmöglichen Zeitpunkt, sobald der klinische Zustand des Patienten dies zulässt.

Trotz der besonderen Bedeutung der Frühphase sollte nicht ausser Acht gelassen werden, dass auch Patienten in der chronischen Phase auch noch Jahre nach einem Insult von einer neurorehabilitativen Therapie profitieren (8, 13, 14, 15). In der Frühphase sollte ein möglichst intensives und umfassendes Training der betroffenen Extremität angestrebt werden (z.B. Kraft- und Koordinationstraining). In der chronischen Phase empfiehlt es sich hingegen, ein konkretes Verbesserungsziel zu definieren (z.B. besserer Einsatz der paretischen Hand bei den Verrichtungen des täglichen Lebens) und gezielt zu bearbeiten.

Trainingsintensität

Eine Rehabilitationstherapie muss eine bestimmte Intensitätsschwelle übersteigen, um langfristig effektiv zu sein (16). Diese Schwelle definiert sich über die Verwendbarkeit des in der Rehabilitation Gelernten im Alltag. Wird die Schwelle nicht erreicht,

so führt zum Beispiel der Nichtgebrauch einer Extremität zu einer zusätzlichen Funktionsverschlechterung. Ist die Therapie hingegen ausreichend dosiert und tritt eine alltagsrelevante funktionelle Verbesserung ein, können negative Anpassungsphänomene durch Nichtgebrauch (15) verhindert werden. Der Patient wird die betroffene Extremität im Alltag vermehrt einsetzen und hat die Möglichkeit, sich dadurch auch ohne eine weitergehende spezifische Rehabilitationstherapie weiter zu verbessern.

Dieser im Modell postulierte Dosisseffekt zeigt sich auch in der klinischen Praxis. Nach einer Metaanalyse der vorliegenden Studien zur Rehabilitation von Armparesen bei Schlaganfallpatienten im subakuten Stadium (12) wird ein spezifisches Armtraining von mindestens 30 Minuten während 5 Tagen in der Woche über 4 bis 20 Wochen empfohlen, um eine Funktionsverbesserung zu erreichen.

Prädiktoren für den Erfolg einer Neurorehabilitation

Für die plastische Reorganisation der zerebralen Netzwerke nach einem Insult spielen vor allen Dingen die Lokalisation der Läsion (17), die Zeitspanne seit Ereigniseintritt (10) und das Ausmass der Behinderung (11) eine wichtige Rolle. Derzeit liegen aber keine Studien vor, die eine genaue Prognose über den Erfolg einer Rehabilitationstherapie in Abhängigkeit dieser Faktoren erlauben würden. Ebenso wenig fehlt das Wissen, welche Form der Rehabilitationstherapie für welches Schädigungsmuster die geeignetste wäre. Grundsätzlich sind das Ausmass des initialen Defizits (18) und die Besserung in der Akutphase (19) die wichtigsten Determinanten für das langfristige Outcome von Schlaganfallpatienten. Darüber hinaus gibt es keine prospektiven Studien, die schon in der Akutphase eines Schlaganfalls eine pro-

ses Registers werden alle Patienten mit zerebrovaskulärem Insult ab einem bestimmten Ausmass der Symptomatik erfasst und in regelmässigen Abständen über 5 Jahre kontrolliert. Untersucht wird unter anderem die Entwicklung des motorischen Defizits, der neuropsychologischen Faktoren und auch der apparativen Diagnostik (MRI des Schädels, Laborwerte etc.). Ein wichtiges Ziel wird es sein, den Einfluss von neurorehabilitativen Therapien, denen sich die Patienten im Verlauf unterziehen, auf oben genannte Parameter zu untersuchen.

Neurorehabilitation jenseits der Neuroplastizität

Der letztendliche Erfolg einer Neurorehabilitation hängt von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren ab:

- ◆ der Motivation des Patienten
- ◆ der Unterstützung durch dessen soziales Umfeld
- ◆ dem Auftreten von depressiven Episoden im Zuge des Insults sowie
- ◆ dem Vorhandensein weiterer Komorbiditäten.

Ein weiterer wesentlicher Faktor auch im Hinblick auf die zerebrovaskuläre Sekundärprävention ist die allgemeine körperliche Fitness. Im Vergleich zu gesunden Altersgenossen ist die körperliche Belastbarkeit (gemessen als maximaler Sauerstoffverbrauch unter Belastung) bei Schlaganfallpatienten deutlich reduziert (20). Zudem besteht bei > 50 Prozent der Schlaganfallpatienten ohne manifesten Diabetes mellitus eine subklinische Störung der Glukosetoleranz (21). Die motorische Behinderung nach einem schweren Insult geht nicht nur mit einer motorischen Inaktivität des Patienten einher, im paretischen Muskel kommt es auch durch inflammatorische Prozesse zu tiefgreifenden biochemischen und morphologischen Ver-

Ein Ausdauertraining sollte neben der spezifischen neurorehabilitativen Therapie unbedingt durchgeführt werden.

änderungen, welche eine periphere Insulinresistenz erhöhen (22). Durch ein aerobes Laufbandtraining konnte bei Schlaganfallpatienten mit einer Beinparese nicht nur die körperliche Fitness und die Laufgeschwindigkeit verbessert (20), sondern auch eine deutliche Reduktion der Insulinausschüttung und der Serumglukosespiegel erreicht werden (23). Es ist daher von grosser Bedeutung, neben einer spezifischen neurorehabi-

litationstherapie ein Ausdauertraining durchzuführen, um die körperliche Fitness zu verbessern und die Insulinresistenz zu senken.

litativen Therapie auch ein Ausdauertraining im Therapiekonzept zu berücksichtigen. Auf diese Weise ist es möglich, die Mobilität des Patienten zu erhöhen, das kardiovaskuläre Risikoprofil zu verbessern und somit weiteren zerebro- oder kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen. ♦



Dr. med. Jonas A. Hosp (Bild links)
Assistenzarzt
Neurologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich

Med. Pract. Simone Triem
Assistenzärztin
Adresse wie oben

Prof. Dr. med. Andreas R. Luft (Bild rechts)
Leitender Oberarzt am Universitätsspital
Zürich (Adresse wie oben)
Ärztlicher Leiter des Zentrums
für ambulante Rehabilitation (ZAR)
Lengghalde 6, 8008 Zürich

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Kelly-Hayes M, Robertson JT, Broderick JP, Duncan PW, Hershey LA, Roth EJ, Thies WH, Trombly CA: The American Heart Association Stroke Outcome Classification: executive summary. *Circulation*. 1998; 97(24): 2474-2478.

2. Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina EV, Stowe AM, Nudo RJ: Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci*. 2005; 25(44): 10167-10179.

3. Carmichael ST: Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol*. 2006; 59(5): 735-742.

4. Nudo RJ: Plasticity. *NeuroRx*. 2006; 3(4): 420-427.

5. Cramer SC, Bastings EP: Mapping clinically relevant plasticity after stroke. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 842-851.

6. Calautti C, Baron JC: Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke*. 2003; 34: 1553-1566.

7. 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.

8. Luft AR: Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Oct 20; 292(15): 1853-1861.

9. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D: Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci*. 2004; 24(5): 1245-1254.

10. 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.

11. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS: Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain*. 2003; 126: 1430-1448.

12. Platz T, Roschka S: Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall. *Neurol Rehabil*. 2009; 15(2): 81-100.

13. 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.

14. Liepert J, Miltner WHR, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C: Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett*. 1998; 250: 5-8.

15. Taub E, Miller N, Novack T, Cook E, Fleming W, Nepomuceno C, Connell J, Crago J: Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993; 74: 347-354.

16. Han CE, Arbib MA et al.: Stroke rehabilitation reaches a threshold. *PLoS Comput Biol*. 2008; 4(8): e1000133.

17. Luft AR, Waller S et al.: Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage*. 2004; 21(3): 924-935.

18. 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.

19. 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.

20. Globas C, Macko RF, Luft AR: Role of walking-exercise therapy after stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Aug; 7(8): 905-910.

21. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC, Horwitz RJ: Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology*. 2003; 60: 1447-1451.

22. Hafer-Macko CE, Ryan AS, Ivey FM, Macko RF: Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies. *J Rehabil Res Dev*. 2008; 45(2): 261-272.

23. Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, Goldberg AP, Macko RF: 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.