

ZUR PLASTIZITÄT NEURONALER NETZWERKE DURCH PERIPHERE REIZGEBUNG

Christian T. Haas

Institut für Sportwissenschaften, J.W. Goethe-Universität Frankfurt/Main,
Ginnheimer Landstr. 39, 60487 Frankfurt am Main

Zusammenfassung: Die Plastizität des menschlichen Nervensystems ermöglicht eine schnelle Anpassung an unterschiedliche Umweltbedingungen. Neuronale Umwandlungsprozesse sind neben dem Sport vor allem in der Rehabilitation von zentraler Bedeutung. Verschiedene neurowissenschaftliche Studien konnten zeigen, dass biopositive Anpassungsprozesse vor allem durch randomisierte oder stochastische periphere Reizgebung erreicht werden können, wobei der Grad der Stochastik einem Optimaltrend folgt. Aus in vitro Analysen lassen sich theta Wellen als geeignete Trägerfrequenz ableiten.

Summary: Plasticity of the human neural system enables quick adaptation to different environmental conditions. Apart from sportive training neural adaptations are of fundamental importance in rehabilitation. A huge variety of studies in the field of neuroscience found that biopositive reactions can be achieved using random or stochastic peripheral stimuli. However, it was also found that maximum response in the neural system results from an optimal degree of stochastic influence. In vitro studies identified theta waves being an ideal basic wave.

1 Neuronale Plastizität

Aus Sicht der Evolution ist die Überlebenswahrscheinlichkeit eines biologischen Systems umso größer, je besser es in der Lage ist, sich an unterschiedliche Umweltbedingungen anzupassen. Die ausgeprägte Adaptationsfähigkeit des Menschen ist vor allem durch die Plastizität des Nervensystems erklärbar. Dieses unterliegt beständigen Umbauprozessen auf multiplen biochemischen und strukturellen Ebenen. In Abhängigkeit von der Richtung der Umbauprozesse – biopositiv vs. bionegativ – ergeben sich unterschiedliche motorische Konsequenzen. So führt die wiederholte Durchführung von qualitativ ähnlichen Bewegungsabläufen (Training) nach einer gewissen Zeitspanne zu einer augenfälligen Veränderung der Bewegungssteuerung, im idealen Fall zu einer Verbesserung. Im Gegensatz dazu resultiert eine Reduktion wirksamer Trainingsreize in einem Verlernen motorischer Steuerungsprozesse. Die Basis beider Phänomene bilden plastische Veränderungen neuronaler Netzwerke.

Auf muskulärer Ebene können die Folgen einer Reduktion wirksamer Trainingsreize bereits nach 5 Stunden auf biochemischer Basis festgestellt werden. Erfolgt eine komplette Ausschaltung der Reizsetzung durch Immobilisation, lässt sich nach 7-14 Tagen eine reduzierte Proteinbiosynthese in Höhe von 50-60% nachweisen [3]. Anatomische Folgen sind u.a. erhebliche Atrophien, auf konditioneller Ebene lassen sich manifeste Maximalkraftverluste identifizieren. So fanden Koesterer et al. 44% Atrophie beim M. soleus und 30% beim M. gastrocnemius nach 14-tägiger Entlastung [12]. Der tonische Maximalkraftverlust

des M. triceps surae betrug 28%. Weitere Folgen können Veränderungen des Muskelfasertyps sein. Bei kompletter spinaler Transsektion sind Umwandlungsvorgänge des Muskelfasertyps von slow-twitch in fast-twitch gut dokumentiert [6, 17, 23]. Hiermit gehen Anpassungen der Schwellwerte des jeweils innervierenden Neurons einher. Problematisch ist dies u.a. deshalb, da geringe nervale Erregungen potentiell nicht überschwellig werden und somit keine muskuläre Kontraktion bewirken. Neben Einschränkungen in der Alltagsmotorik können hohe Erregungsschwellen bei verschiedenen neuronalen Krankheitsbildern und Traumata wie M. Parkinson, Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma nicht nur den Erfolg von Rehabilitationsprogrammen gefährden, sondern auch folgenschwere Co-Morbiditäten wie Osteoporose, Skoliose und Kardio-pulmonale Pathologien erzeugen.

Ursache der o.a. muskulären Konsequenzen sind Degenerationen neuronaler Netzwerke. Wird eine Nervenzelle über einen längeren Zeitraum nicht überschwellig aktiviert, so erzeugt ein genetischer Code einen „Programmed-Cell-Death“ (PCD) [2]. Im physiologischen Zustand - d.h. bei wiederholter Setzung wirksamer Trainingsreize – besteht eine ausreichende Aktivierung der Nervenzellen. Diese neuronale Aktivität führt an den Postsynapsen eines Neurons zur Freisetzung neurotropher Faktoren (NTF). Es wird angenommen, dass diese Substanzen den genetischen Code verändern und dabei sowohl einen PCD verhindern als auch zum Wachstum der Nervenzelle beitragen [4, 5, 7].

Im Gegensatz zum physiologischen Zustand sind verschiedene neurologische aber auch orthopädische Pathologien durch Einschränkungen in der willkürlichen muskulären Kontraktibilität und

eine damit verbundene neuronale Aktivität gekennzeichnet. In Konsequenz ergibt sich sowohl für die Neurorehabilitation als auch für das Bioengineering die Anforderungssituation, Verfahren zur Verfügung zu stellen, die eine ausreichende neuronale Reizsetzung auch bei paretischen Patienten sicherstellen.

2 Methoden Neuronaler Stimulation

Die häufige Einschränkung der willkürlichen muskulären Kontraktibilität bedingt eine Umgehung (Bypassing) willkürlicher Aktivierungsschleifen. Seit geraumer Zeit wird dies über den Einsatz elektrischer oder elektro-magnetischer Signale erreicht. Die physiologische wie auch die motorischen Effekte sind umfangreich beschrieben [14, 15, 22, 30]. Problematisch erscheint dabei allerdings der Aspekt, dass auch sensorische Integrationsvorgänge umgangen werden. Diesen wird in der Neurorehabilitation allerdings eine zentrale Bedeutung beigemessen. Insbesondere in der Rehabilitation von spinalen Läsionen wird angenommen, dass eine Wiederherstellung der Gehfähigkeit mit einer Erhöhung der afferenten Signalverarbeitungskapazität einhergeht [19, 20, 21]. Pearson argumentiert, dass eine hohe Korrelation zwischen Lokomotionsfähigkeit und Reflexfunktion, ausgelöst durch exterozeptive und propriozeptive Reizsetzung, besteht. Aus aktuellen tierexperimentellen Studien lässt sich ableiten, dass der propriozeptiven Signalverarbeitung im Bereich der Neurorehabilitation und -protektion eine zentrale Bedeutung zukommt. Chen und Mitarbeiter untersuchten die Auswirkungen einer genetischen Veränderung ($EG3^{-/-}$) von Mäusen auf deren Motorik [4]. Kennzeichnend dieser Mutation ist die Degeneration der Muskelspindeln, was innerhalb von kurzer Zeit zur Auslösung Parkinson-typischer Symptome wie Gangataxie oder Ruhetremor führt. Als Erklärung führen die Autoren eine pathologische reduzierte Freisetzung neurotropher Faktoren an, was mit kortikalen und subkortikalen Degenerationsvorgängen einhergeht. Andere Studien zeigten, dass sich neurotoxisch ausgelöste Neurodegenerationen durch Bewegungsstimulation erheblich reduzieren lassen [5, 26]. Der Grad der neuroprotektiven Wirkung durch Freisetzung neurotropher Faktoren scheint allerdings von der Reizkonfiguration abhängig zu sein. So konnten nach langsamen Bewegungsreizen, die mit geringen Ia-Afferenzen verbunden sind, auch nur geringe neurotrophe Effekte nachgewiesen werden, während ein Lauftraining zu deutlich höheren und nachhaltigeren neuronalen Wachstumsreizen führt. Allerdings unterliegt diese Trainingsform einigen Einschränkungen, da zahlreiche neurologische Patienten nicht oder nur sehr eingeschränkt lauffähig sind. Des Weiteren besteht meist ein schlechter Ausdauertrainingszustand, wodurch auch bei kurzen Trainingseinheiten kardiovaskuläre Stresssituationen hervorgerufen

werden können, die kontrainduziert für neurotrophe Effekte sind [8, 11].

3 Stochastische Resonanz-Stimulation

Neben der o.a. Verwendung elektrischer Signale kann ein neuromuskuläres Bypassing auch über mechanische Reizsetzung erreicht werden. So ist seit den 60er Jahren des 20. Jh. bekannt, dass durch die Übertragung mechanischer Schwingungsreize muskuläre Reflexkontraktionen ausgelöst werden können [9]. Die Berücksichtigung der sensorischen Integration ist somit gewährleistet.

Für die funktionale und strukturelle Anpassung des Nervensystems ist die Art des Schwingungsreizes von zentraler Bedeutung. Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass harmonische Schwingungsreize zwar kurzfristig zu einer erhöhten neuronalen und muskulären Aktivität führen können, mittelfristig stellt sich allerdings eine monotoniebedingte Habituation und eine damit einhergehende Reduktion der neuronalen Aktivität ein [9]. Eine Umgehung dieser bionegativen Effekte ist durch die Nutzung randomisierter oder stochastischer Reizkonfigurationen möglich. Im Bereich der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung sind die neuronalen Effekte der „Stochastic Resonance“ (SR) umfangreich beschrieben. Im Gegensatz zu einem harmonischen Signal führt eine SR Reizsetzung zu einer besseren Leistungsfähigkeit sensorischer Verarbeitungsvorgänge: *“Stochastic resonance is a phenomenon in which the performance of certain non-linear detectors can be enhanced by the addition of appropriate levels of random noise”* [27, S. 79]. In einem weiteren Schritt wird angenommen, dass SR ein Grundprinzip bei der Evolution des Nervensystems darstellt und somit neuronale Steuerungsprozesse generell beeinflusst [29]: *“This means that, quite counterintuitively, signal noise can reduce the uncertainty in regulated processes”* [18, S. 7148]. Da die Verarbeitung sensorischer Signale bei diversen neuronalen Krankheitsbildern pathologisch verändert ist, wurde das Prinzip der stochastischen oder randomisierten Reizgebung mehrfach therapeutisch evaluiert. Liu und Mitarbeiter zeigten, dass die Wahrnehmungsfähigkeit von älteren Personen, Schlaganfall- und Neuropathie-Patienten bei stochastischer Reizgebung - im Vergleich zu einer harmonischen - um 16-34% erhöht ist [13]. Die Autoren schlussfolgern, dass durch die Optimierung der sensorischen Signalverarbeitung posturale Störungen und daraus resultierende Co-Morbiditäten reduziert werden können. Tanaka und Co-Autoren wendeten das SR Prinzip auf das Knochenwachstum an [25]. Während durch niederfrequente Sinuswellen Knochenwachstumsprozesse in Gang gesetzt

werden konnten, führte hochvariabler mechanischer Noise (0-50 Hz) zu keinen Effekten. Bei Kombination beider Signale konnten allerdings beachtliche Wachstumsvorgänge festgestellt werden, die die hypertrophen Effekte der Sinuswellen um das 4-fache übertrafen.

Haas et al. überprüften die motorischen Effekte randomisierter mechanischer Theta-Signale bei M. Parkinson. Nach fünf einminütigen Serien zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der Gesamtsymptomatik in Höhe von 17%, bei einzelnen Symptomen wie Tremor und Rigor konnten 25 bzw. 24 % Verbesserung identifiziert werden [10]. Turbanski et al. fanden in biomechanischen Analysen eine vergleichbare Optimierung in der posturalen Kontrolle [28]. Erklärbar sind diese Effekte vor allem auf zwei Ebenen. Der stochastische Charakter der applizierten Reize beinhaltet eine geringe Antizipierbarkeit und aus Sicht der Informationstheorie einen hohen Grad an Neuigkeit. Schulz konnte in umfangreichen Tierexperimenten nachweisen, dass derartige Anforderungssituationen einen starken Reiz für das dopaminerge System darstellen, welchem wiederum eine zentrale Stellung bei motorischen Steuerungs- und Lernprozessen zukommt. Bei M. Parkinson ist dieses Neurotransmittersystem pathologisch hypoaktiv. Durch die Projektion in frontale kortikale Areale können ebenfalls verminderte Aktivierungen u.a. in der Supplementär-Motorischen-Area (SMA) festgestellt werden. Nelson und Co-Autoren zeigten humanexperimentell, dass sich durch die Applikation randomisierter Vibrationen hohe SMA Aktivierungen hervorrufen lassen. Denkbar wäre dabei, dass hierdurch defizitäre Aktivierungen ausgeglichen und pathologische Bewegungsmuster optimiert werden [16].

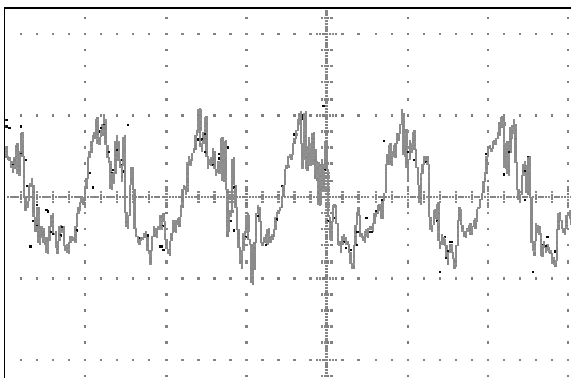


Abb. 1: Exemplarische Darstellung der Applikation randomisierter mechanischer Stimuli bei M. Parkinson. Neben der Trägerfrequenz, die idealer Weise im theta Bereich liegt, sind stochastische Einflüsse zwischen 25 und 45 Hz kennzeichnend.

Die Funktionalität von theta Wellen wurde auch in in vitro Untersuchungen analysiert. Hier zeigte sich, dass variable elektrische Reize (theta-burst) im Vergleich zu harmonischen Reizkonfigurationen (5Hz) mit rund 10-mal höheren Ausschüttungen von BDNF (brain-derived neurotrophic factor) verbunden sind [1]. Diese Resultate sind insofern bedeutsam, da eine vermehrte Freisetzung neurotropher Faktoren eine neuroprotektive Funktion aufweist und somit – wie Tierexperimente zeigen – die Progression neurodegenerativer Krankheitsbilder erheblich abschwächen kann. Andere Autoren gehen davon aus, dass derartige Funktionsmechanismen insbesondere bei der Rehabilitation von Neurotraumata eine zentrale Bedeutung zukommt [7].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch externe Reize nachhaltige und funktional bedeutsame Anpassungen in neuronalen Netzen erreicht werden können. Zentral bedeutsam erscheint eine ausreichend variable bzw. stochastische Reizgebung, um Habituationseffekte zu vermeiden.

Literatur:

- [1] **Balkowiec, A., Katz, D.A. (2002)** Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. *J Neurosci*, 22: 10399-10407
- [2] **Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2001)** *Neuroscience - Exploring the Brain*, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
- [3] **Booth, F.W., Criswell, D.S. (1997)** Molecular events underlying Skeletal muscle atrophy and the development of effective countermeasures. *Int J Sports Med* 18, Suppl 4: S265-S269
- [4] **Chen, H.-H., Toutelotte, W.G., Frank, E. (2002)** Muscle Spindle-Derived Neurotrophin 3 regulates synaptic connectivity between Muscle Sensory and Motor Neurons. *J Neurosci*, 22: 3512-3519.
- [5] **Cohen, A.D., Tillerson, J.L., Smith, A.D., Schallert, T., Zigmond, M.J. (2003)** neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. *J Neurochemistry* 2003; 85: 299-305.
- [6] **Dupont-Versteegden, E.E., Houle, J.D., Gurley, C.M., Peterson, C.A. (1998)** Early changes in muscle fiber size and gene expression in response to spinal cord transection and exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 275: C1124-C1133.
- [7] **Gómez-Pinilla, F., Ying, Z., Roy, R.R. Molteni, R., Edgerton, V.R. (2002)** Voluntary Exercise Induces a BDNF-Mediated Mechanism That Promotes Neuroplasticity *J Neurophysiol*, 88: 2187 – 2195

- [8] **Gosselink K.L., Roy R.R., Zong H., Grindeland R.E., Bignee A.J., Edgerton V.R. (2004)** Vibration-induced activation of muscle afferents modulates bioassayable growth hormone release. *J Appl. Physiol*, 96: 2097-2102
- [9] **Haas C.T., Turbanski S., Kaiser I., Schmidtbleicher D. (2004a)** Biomechanische und physiologische Effekte mechanischer Schwingungsreize beim Menschen. *Dt Zeitsch Sportmed*; 2: 34-43.
- [10] **Haas C.T., Turbanski S., Kaiser I., Schmidtbleicher D. (2004b)** Influences of whole-body-vibration on symptom structure in PD. *J Neurol, Supplement 3*: 18, 56
- [11] **Hutchison, K.J., Gomez-Pinilla, F., Crowe, M.J., Ying, Z., Basso, D.M. (2004)** Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain*, 127: 1403 - 1414
- [12] **Koesterer T. J., Dodd S. L., Powers S. (2002)** Increased antioxidant capacity does not attenuate muscle atrophy caused by unweighting. *J Appl Physiol* 93: 1959–1965
- [13] **Liu W., Lipsitz L.A., Montero-Odasso M., et al. (2002)** Noise-Enhanced Vibrotactile Sensitivity in Older Adults, Patients With Stroke, and Patients With Diabetic Neuropathy *Arch Phys Med Rehabil* 83, 171-176
- [14] **Marqueste T., Alliez J.-R., Alluin O., Jammes Y., Decherchi P. (2004)** Neuromuscular rehabilitation by treadmill running or electrical stimulation after peripheral nerve injury and repair. *J Appl Physiol*, 96: 1988 - 1995.
- [15] **Morrissey M.C., Brewster C.E., Shields C.L., Brown M. Jr., (1985)** The effects of electrical stimulation on the quadriceps during postoperative knee immobilization. *Am. J. Sports Med.*, 13: 40 - 45.
- [16] **Nelson AJ, Staines WR, McIlroy WE (2004)** Tactile stimulus predictability modulates activity in a tactile-motor cortical network. *Exp Brain Res*, 154, 22-32
- [17] **Otis, J.S., Roy, R.R., Edgerton, V.R., Talmadge, R.J (2004)** Adaptations in metabolic capacity of rat soleus after paralysis. *J Appl Physiol*. 96: 584 – 596
- [18] **Paulsson J., Berg O.G., Ehrenberg M. (2000)** Stochastic focusing: Fluctuation-enhanced sensitivity of intracellular regulation *PNAS* 97, 7148-7153
- [19] **Pearson (2000a)** Plasticity of neural network in the spinal cord. Modifications in response to altered sensory input. *Prog Brain Res* 128: 61-70
- [20] **Pearson KG (2000b)** Neural Adaptation in the generation of rhythmic behaviour. *Annu Rev Physiol*, 62: 723–53
- [21] **Pearson (2001)** Could enhanced reflex function contribute to improving locomotion after spinal cord repair? *J Physiol*, 533.1: 75-81
- [22] **Powell J., Pandyan A.D., Granat M., Cameron M., Stott D.J. (1999)** Electrical Stimulation of Wrist Extensors in Poststroke Hemiplegia *Stroke*, 30: 1384 - 1389.
- [23] **Roy, R.R., Baldwin, K.M., Edgerton, V.R. (1991)** The plasticity of skeletal muscle: effects of neuromuscular activity. *Exerc Sport Sci Rev* 19: 269-312
- [24] **Schultz W (1998)** Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophys.*, 80: 1-27
- [25] **Tanaka S.M., Alam I., Turner C.H. (2002)** Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading. *FASEB Journal*
- [26] **Tillerson, J.L., Cohen, A.D., Caudle, W.M., Zigmund, M.J., Schallert, T., Miller, G.W. (2002)** Forced Nonuse in Unilateral Parkinsonian Rats Exacerbates Injury. *J Neurosci*; 22: 6790-6799.
- [27] **Tougaard J (2002)** Signal detection theory, detectability and stochastic resonance effects *Biol Cybern* 87 (2002) 79-90
- [28] **Turbanski S., Haas C.T., Schmidtbleicher D. (2005)** Effects of random whole-body-vibration on postural stability in Parkinson's Disease *Research in Sports Medicine*, in press
- [29] **Ward L.W., Neiman A., Moss F. (2002)** Stochastic resonance in psychophysics and in animal behavior. *Biol Cybern* 87, 91-101
- [30] **Yan T., Hui-Chan C. W. Y., Li L. S. W. (2005)** Functional Electrical Stimulation Improves Motor Recovery of the Lower Extremity and Walking Ability of Subjects With First Acute Stroke: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stroke*, 36: 80 - 85.