

Paraplegieforschung: Grundlagen für neue therapeutische Interventionen

V. Dietz

Grundlagen des Fortschritts

Ludwig Guttmann, der nach England emigrierte Neurologe aus Breslau, schaffte vor fast 60 Jahren die Grundlagen der modernen Paraplegiologie, indem er die Klinik mit der Forschung verband. Trotz vieler verbliebener Probleme führten kleine Fortschritte in vielen Bereichen zum Erfolg einer inzwischen fast normalen Lebenserwartung und hohen Lebensqualität für die Betroffenen. Es gilt auch heute noch: Lediglich eine enge Verknüpfung von Klinik und Forschung führt zu Fortschritten in der Paraplegiologie. Dieser Fortschritt vollzieht sich selten in spektakulären Erfolgen, sondern in vielen kleinen Verbesserungen. Eine erfolgreiche Forschung benötigt, wie generell in der Medizin, ein entsprechendes Umfeld, das Kommunikation und Kooperation zwischen Wissenschaftsinstitutionen nicht nur zulässt, sondern fördert. Während die Grundlagenwissenschaft zu bahnbrechenden Erkenntnissen bezüglich Plastizität und Regeneration des zentralen Nervensystems gelangte, kam es im Bereich der Neurorehabilitation und speziell der Paraplegiologie über viele Jahre nur zu wenigen Innovationen. Erst zu Beginn der 90er Jahre wurde die Forschung im Bereich der Neurorehabilitation, besonders die Kooperation zwischen spezialisierten Kliniken und Grundlagenwissenschaft, sowohl in Deutschland wie in der Schweiz, mit Schwerpunktprogrammen gefördert.

Kooperative klinische Forschung

Eine patientenorientierte Forschung ist eine der wesentlichen Aufgaben einer Universitätsklinik, so auch die von ParaCare, dem Paraplegikerzentrum der Universitätsklinik Balgrist in Zürich. Mit ETH, Universität und deren neurowissenschaftlichem Zentrum bietet sich seit Jahren ein optimales Umfeld für eine erfolgreiche Forschung. Diese brachte deutliche Verbesserungen von Hand-, Gang- und Blasenfunktionen, die querschnittgelähmten Patienten zugute kamen. Die wichtigste Frage nach einer akuten Querschnittlähmung ist die nach der Prognose: Was wird aus den gelähmten Funktionen? Wird das Gehen wieder möglich werden? Können die Hände im Alltag wieder eingesetzt werden?

Prognostische Faktoren und Rehabilitationsplanung

Die Beantwortung dieser Fragen sind nicht nur wichtig für den Patienten und seine Angehörigen, sondern auch für eine optimale **Rehabilitationsplanung** und die Auswahl der bestmöglichen Therapie. In den letzten Jahren haben Untersuchungen in unserer Klinik gezeigt, dass es möglich ist schon sehr früh, das heisst 1–2 Wochen nach dem Unfall, mit Hilfe neurophysiologischer Untersuchungen eine verlässliche Prognose zu geben [1, 2, zur Übersicht: 3]. Mit diesen Untersuchungen kann die verbliebene Leitfähigkeit von Rückenmarksbahnen nach einem Unfall mit Rückenmarkschädigung beurteilt werden. Mit den motorisch-evozierten Potentialen (MEP) werden die vom Gehirn zum Rückenmark absteigenden Bahnen und mit den somato-sensorisch evozierten Potentialen (SSEP) die von der Peripherie aufsteigenden Bahnen zum Gehirn erfasst.

Handfunktion

Sind die SSEP der Armnerven relativ gut erhalten, kommt es bei über 80% der Patienten zu einer Aktivhand, die im Alltag eingesetzt werden kann. Sind diese Potentiale dagegen erheblich reduziert und verlangsamt oder erloschen, so kommt es lediglich noch bei 10% zu einer einsetzbaren Handfunktion. Elektrophysiologische Untersuchungen erlauben auch frühzeitig die Frage zu beantworten, ob mit Hilfe der funktionellen Elektrostimulation (FES) die gestörte **Handfunktion** verbessert und trainiert werden kann (Abb. 1). Bei dieser im ParaCare zusammen mit dem Institut für Automatik der ETHZ weiter entwickelten Methode werden die gelähmten Muskeln durch elektrische Reize zur Kontraktion gebracht. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass durch den Einsatz der FES-Methode nicht nur die Greiffunktion unterstützt, sondern auch trainiert werden kann, so dass sich im Verlauf der Rehabilitation eine weitere Stimulation der gelähmten Muskeln erübrigt [zur Übersicht: 4]. Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass das Training von Funktionen mehr Erfolg hat als das früher üblichere Training einzelner Muskeln, bzw. Muskelgruppen.

ParaCare, Paraplegikerzentrum
der Universitätsklinik Balgrist,
Zürich

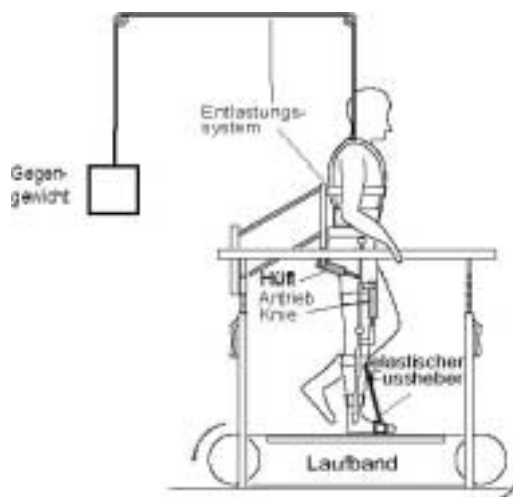
Korrespondenz:
Prof. Dr. V. Dietz FRCP
ParaCare
Universitätsklinik Balgrist
Forchstrasse 340
CH-8008 Zürich

Abbildung 1.

Tetraplegischer Patient, dessen Greiffunktion durch eine funktionelle elektrische Stimulation der zentral gelähmten Unterarmmuskeln unterstützt wird.

**Abbildung 2.**

Schematische Zeichnung eines Patienten beim Lokomotionstraining durch den Lokomat. Der Patient ist teilweise von seinem Körpergewicht über ein Gurtsystem entlastet.



Gangfunktion

Dies gilt auch für die **Gangfunktion** bei Patienten mit Rückenmarkläsion. Die Registrierung der SSEP von Beinerven kann schon früh Hinweise über die später sich entwickelnde Gehfähigkeit ergeben. Sind die SSEP in den ersten 2 Wochen nach dem Unfall erloschen, so kommt es praktisch bei keinem Patienten zu einer Gehfähigkeit. Sind sie pathologisch verändert oder normal, so erlangen $\frac{3}{4}$ der Patienten wieder zumindest eine teilweise Gehfähigkeit.

All diese Patienten profitieren von einem **Lokomotionstraining**, das in den letzten Jahren im ParaCare weiter entwickelt wurde [5, zur Übersicht: 6]. Dieser neuere Behandlungsansatz beruht auf dem Wissen, dass das Rückenmark nicht nur aus Leitungsbahnen besteht, sondern selbst Nervenzellverbände besitzt, die komplexe Bewegungen, wie das Gehen, produzieren können. Umfangreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass diese Rückenmarkszentren trainiert werden können und inkomplett gelähmte Patienten für ihre Gehfähigkeit profitieren. Dieses Training erfolgt unter Gewichtsentslastung des Körpers und auf einem sich bewegenden Laufband. Meist müssen am Anfang des Trainings noch die Beinbewegungen der Patienten durch Physiotherapeuten unterstützt werden. Diese Arbeit ist aufwendig, ergonomisch ungünstig für die Therapeuten und es erfordert viel Erfahrung, diese Bewegungen optimal zu unterstützen.

Dies hat eine Begrenzung der Trainingszeiten zur Folge.

Um die Möglichkeiten auf diesem Gebiet zu verbessern, wurde in den letzten 4 Jahren ein **Lokomat**, d.h. eine roboterunterstützte Trainingshilfe, im ParaCare entwickelt (Abb. 2). Diese Entwicklung erfolgte in Kooperation mit dem Institut für Automatik der ETHZ und den Firmen Hocoma und Woodway. Seit $1\frac{1}{2}$ Jahren können damit Patienten trainiert werden [7]. Es sind dadurch längere Trainingszeiten möglich als bei manuellem Training. Die nächsten Schritte der Entwicklung betreffen eine optimale adaptive Regelung, die die individuell notwendige Unterstützung der Bewegung gibt. Ausserdem wird in Zusammenarbeit mit anderen Neurorehabilitationszentren die Roboterunterstützung an Patienten mit Halbseitenschwäche adaptiert. Diese Neuentwicklung hat zwischenzeitlich verschiedene Wissenschafts- und Wirtschaftspreise erhalten.

Weitere Funktionsbereiche

Eine Verbesserung der Blasenkontrolle, eines der grössten Probleme und Risiken Querschnittgelähmter, konnte auf elegante Weise erreicht werden: Durch Verminderung der Übererregbarkeit von Schliess- und Blasenwandmuskeln durch Botulinum-Toxin-Injektion, eine neue Therapie, die aus der Zusammenarbeit mit der Urologischen Universitätsklinik entstand, können operative Eingriffe (Sphinkterotomie) und die Einnahme von Medikamenten mit unangenehmen Nebenwirkungen (Anticholinergika) häufig vermieden werden [8]. Eine Untersuchung zusammen mit dem Institut für Biomechanik der ETH zeigte einen starken Knochenabbau der Beine in den ersten Wochen nach einer Rückenmarkläsion, der möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen bei Stürzen aus dem Rollstuhl führt [9]. Zusammen mit der Orthopädischen Universitätsklinik Heidelberg erfolgte die Entwicklung eines «aktiven Stehbretts», das neben einer Verbesserung der Kreislauffunktion helfen soll, diesen Abbau zu vermindern. Weitere Forschungsprojekte mit therapeutisch richtungweisenden Ergebnissen betreffen unter anderem die gestörte Kreislaufsituation, den spastischen Muskeltonus [zur Übersicht: 10]

und die Risiken einer Syringomyelie-Entwicklung. Es sind kleine Fortschritte, die als gesamtes die Situation Querschnittgelähmter verbessern.

Grundlagenforschung und Klinik

Für die Zukunft geht es darum, den Schwerbetroffenen, die noch nicht von den neuen Trainingsmethoden profitieren, eine Perspektive zu geben. Die Entwicklungen in der Forschung, **Regeneration im Rückenmark** auszulösen, sind im Tierversuch weit gediehen. Es ist zu erwarten, dass die Effekte der Regenerationsauslösung beim Menschen ähnlich wie bei der Ratte sein werden. Diese Untersuchungen haben auch gezeigt, dass lediglich etwa 15% funktionsfähiger Rückenmarkfasern ausreichen, um eine Gehfunktion zu ermöglichen. Bis zum Zeitpunkt einer möglichen Behandlung beim Menschen, kommen der klinischen Forschung wichtige Aufgaben zu. Mit systematischen elektrophysiologischen Untersuchungen konnte erstmals gezeigt werden, wie die verbliebene Leitfähigkeit des Rückenmarks nach Trauma quantitativ erfasst werden kann. Dadurch sind prognostische Aussagen über die spontane Erholungsfähigkeit des Rückenmarks möglich. Somit kann künftig der Effekt jeder neuen Therapie auf die Rückenmarkfunktion objektiviert werden.

Auch eine weitere Frage, nämlich inwieweit die Ergebnisse der Regenerationsauslösung bei der Ratte auf den Menschen übertragbar sind, konnte im Rahmen eines gemeinsamen Nationalfondsprojektes von Paraplegikerzentrum und dem Hirnforschungsinstitut zwischenzeitlich gelöst werden. Eine umfangreiche, vergleichende Studie, die die Erfassung von Gangfähigkeit, elektrophysiologische Messungen und Röntgenuntersuchungen (MRI) umfasste, hat gezeigt, dass das Modell der Ratte durchaus auf den querschnittgelähmten Patienten übertragbar ist [11].

Ausblick

Dies eröffnet in naher Zukunft neue Möglichkeiten zur Therapie der traumatischen Querschnittlähmung des Menschen. Die Auslösung von Regeneration könnte wichtiger Teil der Behandlung mit dem Ziel einer Funktionsverbesserung werden. Ziel eines neu gestarteten Projektes ist es, eine klinische Basis für den Einsatz derartiger neuer interventioneller Therapien zu schaffen. Es geht darum, mit Hilfe kombinierter klinischer und technischer Massnahmen die Rückenmarkfunktion bei Patienten mit Querschnittlähmung schon früh nach dem Unfall qualitativ und quantitativ zu erfassen. Dies ist notwendig, um die Effekte einer neuen medikamentösen oder physikalischen Therapie beurteilen zu können. Um eine breite Basis für diese Voraussetzungen zu schaffen, die möglichst viele Patienten umfasst, haben sich vier europäische Paraplegikerzentren (Paris, Nijmegen, Heidelberg, Zürich) unter der Koordination von Zürich zu einer engen klinischen und wissenschaftlichen Kooperation zusammengeschlossen. Ziel ist es, gleiche standardisierte Techniken zu etablieren und neue zu schaffen, um die Effekte neuer Behandlungsstrategien an einer grösseren Anzahl von Patienten mit Rückenmarkläsion zu erfassen. In diese Zusammenarbeit eingebunden sind zudem die Forschungsabteilung der Neuroradiologie und das Hirnforschungsinstitut in Zürich, das mit seinen bahnbrechenden Arbeiten die Grundlagen der Rückenmarkregeneration und daraus neue Therapieansätze bei der Ratte entwickelt hat. Das Projekt wird durch das Internationale Forschungsinstitut für Paraplegiologie in Zürich finanziert.

Erstmalig finden sich vier, auf die Behandlung und Rehabilitation von Patienten mit Rückenmarkschädigung spezialisierte europäische Zentren zusammen, um die Grundlagen für neue Therapien zu schaffen. In enger Zusammenarbeit mit der Grundlagenforschung und der Neuroradiologie in Zürich soll es möglich werden, die Voraussetzungen für eine neue Phase der Behandlung von Rückenmarkverletzten einzuleiten.

Literatur

- 1 Curt A, Dietz V. Traumatic cervical spinal cord injury: Relation between somatosensory evoked potentials, neurological deficit and hand function. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:48-53.
- 2 Curt A, Dietz V. Ambulatory capacity in spinal cord injury: Significance of ASIA protocol and SSEP recordings in predicting outcome. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:39-43.
- 3 Curt A, Dietz V. Electrophysiological recordings in patients with spinal cord injury: Significance for predicting outcome. *Spinal Cord* 1999;37: 157-65 (Review).
- 4 Popovic MR, Curt A, Keller T, Dietz V. Functional electrical stimulation for grasping and walking: Indications and limitations. *Spinal Cord* 2001; 39:403-12 (Review)
- 5 Dietz V, Wirz M, Colombo G, Curt A. Locomotor capacity and recovery of spinal cord function in paraplegic patients. A clinical and electrophysiological evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109: 140-53.
- 6 Dietz V (2000) Locomotion in patients with spinal cord injury. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 2000;12: 163-90.

- 7 Colombo G, Wirz M, Dietz V. Driven gait orthosis for improvement of locomotor training in paraplegic patients. *Spinal Cord* 2001;39:252-5.
- 8 Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Botulinum-A toxin injections to treat neurogenic incontinence in spinal cord injured patients. *N Engl J Med* 2000;342:665.
- 9 Frey P, de Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by quantitative computed tomography. *Spinal Cord* 2000;38:26-32.
- 10 Dietz V. Spastic movement disorder. *Spinal Cord* 2000;38:389-93 (Review).
- 11 Metz G, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab M, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: A comparative study to human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2000;17:1-17.