

Gunnar Grimby, professor emeritus i rehabiliteringsmedicin (*Gunnar.Grimby@rehab.gu.se*)

Peter Eriksson, professor i neurobiologi, särskilt stamcells forskning, överläkare

Michael Nilsson, docent i neurobiologi, verksamhetschef; samtliga vid rehabiliteringsmedicin inriktning neuro, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Bengt Sjölund, professor i rehabiliteringsmedicin, överläkare, institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Neurobiologi ger vetenskaplig bas för modern rehabilitering

Rapport från ett internationellt symposium

|| Ett internationellt symposium »Neurobiological background to rehabilitation« anordnades i Göteborg 19–21 september 2002. De olika teman som avhandlades var hjärnans plasticitet, motorisk kontroll och spasticitet samt centralnervösa mekanismer för modulering av nociception och smärta. Symposiet anordnades av Journal of Rehabilitation Medicine i samarbete med de rehabiliteringsmedicinska avdelningarna vid Göteborgs och Umeå universitet. Bakgrunden till symposiet var att modern rehabilitering till betydande del vilar på neurobiologisk grund och att det finns ett behov av såväl forskning som vidareutbildning inom detta område. Symposiets syfte var att dels presentera några aktuella forskningsfält, dels vara ett led i den fortlöpande utbildningen inom ramen för den europeiska rehabiliteringsorganisationen.

Hjärnans plasticitet en förutsättning för rehabilitering

Allt fler nya resultat presenteras som tyder på att hjärnbarken är både funktionellt och strukturellt dynamisk. Hjärnbarkens funktionella topografi kan modifieras genom olika former av experimentell manipulation. Randolph Nudo, Kansas City, USA, beskrev att man i försök på apor visat att tidig och specifik träning har betydelse för reorganisation av den motoriska kortikala representationen efter skada [1]. Så kallad postlesionell beteendeträning tillsammans med motivationshöjande insatser ledde till att områden runt primära motorkortex till viss del tog över initialt förlorad representation. Detta förklarar sannolikt också den observerade förbättrade motoriska funktionen hos aporna. Trots att man i sena studier funnit strukturella och biokemiska förändringar i nervcellerna i de påverkade hjärnorna är dock de cellulära grunderna för denna reorganisation endast delvis kända.

Barbro Johansson, Lund, fortsatte diskussionen om hjärnans plasticitet. Tillsammans med sin forskargrupp har hon gjort intressanta upptäckter inom området miljöfaktors inverkan och betydelse för återkomst av funktion efter hjärnskada [2, 3]. Erfarenhetsmässigt vet vi att hos människor har personlighet, motivation och social och intellektuell förmåga

SAMMANFATTAT

Ett internationellt symposium har hållits på tema hjärnans plasticitet, motorisk kontroll och spasticitet samt centralnervösa mekanismer för smärtmodulering.

Hjärnbarken är både funktionellt och strukturellt dynamisk, vilket kan påvisas både vid spontan återhämtning och efter rehabiliteringsinsatser. En stimulerande miljö kan ha betydelse för detta.

»Constraint-induced therapy« har rönt stort intresse. Fler kontrollerade studier behövs, och en omfattande multicenterstudie pågår också i USA.

Växande kunskap om motorisk kontroll och uppkomst av spasticitet bildar underlag för kliniska behandlingsstrategier.

Kunskap om nervsystemets påverkan på smärtupplevelsen ökar behandlingsmöjligheterna vid långvarig smärta, bl a avseende den ökade känslighet för smärtstimuli och den bristande smärtinhibition som påvisats hos patienter med fibromyalgi.

stor betydelse för den funktionella återhämtningen efter en hjärnskada. Det är dock svårt att diskriminera mellan genetik och miljöpåverkan i humanstudier, varför olika djurmodeller i stället utvecklats. Djur som vistas i en stimulerande miljö har i upprepade studier visat sig prestera bättre i beteende- och minnestest. Sannolikt kan även inflytandet från en stimulerande miljö i synergi med träning av specifika funktioner, läkemedelsbehandling och, längre fram, måhända transplantation av stamceller leda till betydande funktionsförbättring.

Vikten av att individualisera rehabiliteringen betonades dock, eftersom områden som är stimulerande för den ena individen inte med automatik är det för den andra.

Stamceller ger nya terapeutiska möjligheter

Peter Eriksson, Göteborg, redovisade hur de senaste årens forskning har visat att hjärnan har en tidigare okänd dimension avseende läkningsförmåga och plasticitet. Förekomsten av stamceller i hjärnan har förändrat synen på skador och sjukdomar i hjärnan. Vi vet numera att hjärnan kontinuerligt nybildar nervceller [4]. Nybildningen är omfattande och pågår framför allt i hippocampus, som fungerar som en relästation för inkommande minnen och intryck. Här avgörs om ett minne eller intryck skall långtidslagras eller inte. Effektiviteten i denna process styrs bl a av aktiviteten i närliggande strukturer, t ex amygdala. Nya rön tyder också på att mängden nybildade nervceller påverkar minnets effektivitet.

Stamceller kan användas principiellt med olika terapeutiska strategier. Ett sätt är att aktivera hjärnans egna stamceller på platsen för en skada [5]. Ett annat är att utnyttja stamceller som odlats för transplantation. Det har nyligen visats att miljöer har avsevärda effekter på stamcellerna i hippocampus. Mängden nybildade nervceller i denna struktur har visats öka till det dubbla hos försöksdjur som vistas i stimulerande miljö. Hos dessa försöksdjur kan man också mäta en ökad förmåga till minne och inlärning. För vissa sjukdomar testas om transplantation av stamceller kan ersätta nervceller, t ex vid degenerativa sjukdomar i hjärnan som Parkinsons sjukdom. Vid Sahlgrenska Akademien pågår ett program för etablering av embryonala stamceller, och där finns en av världens största banker för embryonala stamceller.

Genom ökad kunskap om hjärnans plasticitet och läkningsförmåga ges också möjlighet att utveckla nya behand-

lings- och rehabiliteringsstrategier. I samband med detta växer också behovet av att objektivt kunna utvärdera och kartlägga effekterna av sådan behandling. Steven Wolf, Atlanta, USA, diskuterade vikten av metodutveckling vid transkraniell magnetstimulering (TMS). Denna teknik används bl a för att studera reorganisation i hjärnbarken efter t ex slaganfall.

Erfarenheter av constraint-induced therapy

»Constraint-induced (C-I) therapy«, dvs en metod där man tvingar fram en användning av den svagare sidan genom att förhindra eller begränsa användningen av den starkare sidan, har rönt stort intresse under de senaste decennierna. Edward Taubs studier på apor som genomgått dorsal rizotomi och som fick träna med den icke-afficerade armen immobiliserad gav incitament till kliniska studier. Studier på människa med hemipares har genomförts i hans grupp [6, 7], av Wolf och medarbetare och av fler grupper i USA och Europa. Resultat, tyvärr ofta på små patientmaterial, har visat positiva effekter och tecken på reorganisation i motoriska hjärnbarken i samband med träning. Principiellt är dessa fynd av stort intresse. Avsikten är att motverka vad som benämns »learned non-use« av den paretiska armen.

Från klinisk synpunkt är det dock en brist att det endast finns få kontrollerade studier, vilket framkom i diskussionen och genom ett inlägg av Johanna van der Lee, Amsterdam. Hon påpekade att det endast finns fyra randomiserade studier, varav en med någorlunda tillfredsställande storlek på patientmaterialet. Vid beräkning av effektstorlek kunde man inte påvisa någon statistiskt signifikant skillnad mellan interventions- och kontrollgrupperna. I den egna studien [8] påvisade van der Lee och medarbetare en bestående förbättring av den motoriska funktionen i den afficerade handen, medan ökad användning av den paretiska armen var övergående. Behovet

av kontrollerade kliniska studier är stort för denna metodik – med intressant teoretiskt och djurexperimentellt underlag – innan den sprids till större allmän användning. I diskussionen framkom även att det finns problem med att särskilja den specifika effekten av C-I-terapi från den »specifika« effekten av den stora mängd funktionellt inriktad aktivitet som också ingår i behandlingsprogrammen. Det påpekades att det kan vara olikheter i mängden träning som gett varierande resultat i de olika studierna.

Förståelse för bakgrunden till cerebral pares

Hans Forssberg, Stockholm, beskrev motoriska förändringar vid skador på centrala nervsystemet hos bl a barn med cerebral pares. Han påpekade betydelsen av förlust eller försenad utveckling av sensorimotoriska kontrollmekanismer, som vid dyskoordination och pares. Barn med cerebral pares uppvisar avvikelser i grepp-lyftfunktionen, som blir dissocierad. Exempel gavs på hur test av denna funktion kan utnyttjas för att förstå hur koordinationen utvecklas och påverkas av träning [9]. Forskning för att identifiera kortikala nätverk och olika hjärnområdens betydelse för olika funktionella brister väntas få betydelse för diagnostik och rehabilitering.

Motorisk kontroll och spasticitetsbehandling

Forskning om komponenterna i den spinala patofysiologin, som underlag för att utveckla olika terapiformer, presenterades av Hans Hultborn, Köpenhamn. Han underströk att ett platåfenomen i motorneuronens membranpotential, beroende av serotoninerg innervation, är ansvarigt för dessa cellers ökade retbarhet vid spasticitet. Kunskap om de spinala gångmönstren [10] har haft en stimulerande effekt på den kliniska forskningen kring gångträning för ryggmärgsskadade, där gångträning med kroppsviktsavlastning visat sig ha positiva effekter [10]. Studier vid hemipares har gett något varierande resultat [11, 12], troligen beroende på olika träningsmodeller för kontrollgruppen men även beroende på skillnader i tidpunkt i efterföljandet efter insjuknandet.

Michael Barnes, Newcastle upon Tyne, och Anthony Ward, Stoke on Trent, beskrev erfarenheter av spasticitetsbehandling. Att blockera ökad muskeltonus genom injicering av botulinumtoxin är en etablerad metod på många rehabiliteringscentrum, och betydande dokumentation finns om dess effekter och användningspotential med minst ett tjugotal bra randomiserade studier [13]. Behandlingen måste emellertid alltid kombineras med andra terapeutiska åtgärder. Den exakta rollen för botulinumtoxin, speciellt användningen av toxin typ B, är ännu inte klarlagd, och fortsatta studier behövs.

Nervsystemet kan påverka smärtupplevelsen

I symposiet berördes också nervsystemets möjligheter att påverka smärtupplevelsen. Herta Flor, Mannheim, beskrev reorganisering i hjärnbarken vid fantomsmärta efter amputation av övre extremiteten hos människa. Med både TMS för motoriska system och avbildning av elektriska fältkällor för somato-sensoriska system har hennes grupp kunnat påvisa en efter amputation medialförskjutning av ansiktets och ansiktsmuskulernas sensoriska respektive motoriska representation på cerebrala kortex mot de områden som normalt representerar handen [14]. Fantomsmärtans svårighetsgrad tycktes också vara relaterad till graden av kortikal invasion i det deafferenterade området. Studierna visade således en tydlig plasticitet i hjärnan efter förlust av normalt neuronalt inflöde och en motorisk reorganisation, sannolikt sekundär därtill.

Att ryggmärgens hantering av nociceptiva signaler inte är statisk visade Jens Schouenborg, Lund. Han har i sin djurexperimentella forskning funnit en modulär organisation av de spinala smärtskyddsreflexerna [15] och klarlagt att stimuli

under nyföddhetsperioden detaljerat programmerar dessa avväjningsreflexer. En övergående plasticitet har därmed betydelse för deras utformning. Nyare epidemiologiska studier har bekräftat att smärta nedom skadenivån hos patienter med ryggmärgsskada är ett stort problem. Xiao-Jun Xu från Hud-dinge har tillsammans med framför allt Jing-Xia Hao utvecklat djurexperimentella modeller för att förstå och farmakologiskt kunna behandla dessa tillstånd, bl a med antiepileptika och NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorblockerande läkemedel [16].

Sensoriska signaler från bukväggen tycks kunna påverkas i ryggmärgen av nociceptiva signaler från t ex ett visceralt organ. Maria Adèle Giamberardino, Chieti, Italien, har påvisat förändringar i såväl somatisk smärtkänslighet som annan visceral nociception hos djur och människa [17, 18]. Till exempel utlöser hos råttan en konstgjord uretärsten muskulär hyperalgesi i den sneda bukmuskulaturen på samma sida. Denna hyperalgesi förstärks av samtidig experimentell endometriosis, en viscerovisceral hyperalgesi som kan dämpas av NSAID.

Fibromyalgi är ett utbrett smärttillstånd med många kliniska aspekter. I den avslutande föreläsningen diskuterades nestorn inom området, Karl G Henriksson, Linköping, den centralt ökade känsligheten för smärtstimuli och den bristande smärtinhibitionen [19, 20] hos dessa patienter som utgångspunkt för möjliga interventionsåtgärder.

Konklusion

Symposiet visade tydligt att behandlingsmetodikerna inom den moderna rehabiliteringen står på en alltmer vetenskaplig grund, även om behovet av kontrollerade studier av olika behandlingsåtgärder och rehabiliteringsprogram fortfarande är mycket stort. Genom ökad samverkan mellan rent experimentell forskning, tillämpad grundforskning samt klinisk forskning och verksamhet kan förbättrade möjligheter skapas för att tillvarata de resultat som utvecklingen inom neurobiologin kan tillföra rehabiliteringen. Förutsättningar för detta finns, inte minst i vårt land.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Samtliga författare var arrangörer för symposiet.

Referenser

1. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996;16:785-807.
2. Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. *The Willis Lecture*. *Stroke* 2000;31:223-31.
3. Johansson BB, Ohlsson AL. Environment, social interaction and physical activity as determinants of functional outcome after a cortical infarction in the rat. *Exp Neurol* 1996;139:322-7.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;11:1313-7.
5. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* 2002;110:429-41.
6. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW 3rd, Fleming WC, Neppomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:347-54.
7. Taub E, Wolf SL. Constraint induced movement techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients. *Top Stroke Rehabil* 1997;3:38-61.
8. Van der Lee J, Waagenaar R, Lankhorst G, Vogelaar TW, Deville WL, Bouter LM. Forced use in chronic stroke patients: results from a single blind randomized clinical trial. *Stroke* 1999;30:2369-75.
9. Forssberg H, Eliasson AC, Redon-Zouitenn C, Mercuri E, Dubowitz

- L. Impaired grip-lift synergy in children with unilateral brain lesion. *Brain* 1999;122:1157-68.
10. Barbeau H, Pépin A, Norman KE, Ladouceur M, Leroux A. Walking after spinal cord injury: Control and recovery. *Neuroscientist* 1998;4:14-24.
 11. Visiittin M, Barbeau H, Korner-Bitensky N, Mayo NE. A new approach to retrain gait in stroke patients through body weight support and treadmill stimulation. *Stroke* 1998;29:1122-8.
 12. Nilsson L, Carlsson J, Danielsson A, Fugl-Meyer A, Hellström K, Kristensen L, et al. Walking training of patients with hemiparesis at an early stage after stroke: a comparison of walking training on a treadmill with body weight support and walking training on the ground. *Clin Rehabil* 2001;15:515-27.
 13. Moore AP. Botulinum toxin A for spasticity in adults. What is the evidence? *Eur J Neurol* 2002;9(Suppl 1):42-7.
 14. Anke K, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci* 2001;21:3609-18.
 15. Schouenborg J, Weng HR, Holmberg H. Modular organization of spinal nociceptive reflexes: a new hypothesis. *NIPS* 1994;9:261-5.
 16. Hao JX, Xu XJ. Treatment of a chronic allodynia-like response in spinally injured rats: effects of systemically administered excitatory amino acid receptor antagonists. *Pain* 1996;66:279-85.
 17. Giamberardino MA, Berkely KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain* 1997;71:187-97.
 18. Giamberardino MA, Berkely KJ, Affaitati G, Lerza R, Centurione L, Lapenna D, et al. Influence of endometriosis on pain behaviours and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculosis in female rats. *Pain* 2002;95:247-57.
 19. Buskila D, Naumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskel Pain* 2002;10:261-7.
 20. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1136-8.

SUMMARY

Neurobiology provides a scientific foundation for rehabilitation

Gunnar Grimby, Peter Eriksson, Michael Nilsson, Bengt Sjölund

Läkartidningen 2003;100:2052-5

The increasing knowledge regarding central nervous function and plasticity is of great importance for modern rehabilitation. In a recent symposium, the themes covered were brain plasticity, motor control, spasticity and pain modulation. It was demonstrated that the cortex is dynamic with respect to structure as well as function, which can be observed both spontaneously and after rehabilitation interventions. An enriched environment has been proven to be of great importance for regeneration and plasticity in the central nervous system. This is also clear regarding activation and survival of the neural stem cells. »Constraint-induced therapy« has aroused considerable interest but controlled studies are needed for evaluation. The increasing knowledge regarding motor control and spasticity gives a valuable platform for clinical interventions. Knowledge about modulation of pain signals within the central nervous system will increase the therapeutic possibilities at long-standing pain, for example, concerning increased sensitivity and impaired inhibition.

Correspondence: Gunnar Grimby, Rehabilitationmedicine, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden (gunnar.grimby@rehab.gu.se)