ETH zürich

ETH Library

The influence of physical activity on plastic processes within the injured spinal cord

Doctoral Thesis

Author(s):
Maier, Irin Constance

Publication date:
2008

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-005694173

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

DISS. ETH NO. 17930

The influence of physical activity on plastic processes within the injured spinal cord

A dissertation submitted to
ETH ZURICH

For the degree of
Doctor of Sciences

presented by

Irin Constance Maier

Diplom Biologin, Humbold Universität zu Berlin
25. Januar 1975
Germany

Accepted on the recommendation of

Prof.Dr. Martin E. Schwab

Prof. Dr. Joram Feldon

Dr. Michaela Thallmair

2008

SUMMARY

In 1928, Ramon y Cajal stated in his "Degeneration and Regeneration of the Nervous System" that the central adult nervous system (CNS) was "fixed and immutable" and that neurons in the adult mammalian spinal cord were incapable of anything more than very limited or abortive growth. Due to this limited capability of axons to regenerate, injuries to the adult spinal cord are particularly traumatic and lead to permanent functional impairments. Two decades of research have shed new light on the mechanisms involved in degeneration and tissue destruction, and new biological concepts and mechanisms were found that can account for the failure of CNS neurons to successfully regenerate their axons after injury. Over the last few years promising experimental interventions to overcome this regenerative failure have been reported. Chapter 1 summarizes crucial characteristics of mammalian spinal cord development and injury, current observations concerning limited axonal regrowth as well as promising experimental therapeutic approaches to overcome neurite growth inhibitory conditions.

Today Ramon y Cajal's old dogma of a 'fixed' neuronal set-up in the CNS is no longer tenable. Spontaneous, injury induced structural rearrangements of spared descending fibers and adaptations at the spinal level have been reported and contribute to spontaneous behavioral recovery observed after small lesions. Much recent work has focused on the identification and neutralization of factors in the adult CNS that restrict this spontaneous plasticity. Blocking Nogo-A, a myelin associated inhibitor of neurite growth, by monoclonal antibodies induces compensatory growth of descending motor tracts and almost full recovery of sensory as well as motor functions in animal models of spinal cord injury. Feasibility and effectiveness of anti-Nogo-A antibodies in human patients are currently investigated in a clinical trial.

Rehabilitative treadmill training is the only widely established and routinely used therapy for human spinal cord injury but only a few laboratories use elaborate animal models to assess the effect of specific training paradigms or analyze the underlying mechanisms. In Chapter 2 we show that forced forelimb use (constraint induced movement therapy, CIMT) in adult rats after unilateral corticospinal tract injury led to behavioral recovery of the impaired forelimb on a skilled forelimb task, paralleled by increased growth and synapse formation of midline crossing fibers originating from the intact, contralateral CST. We used DNA microarrays to identify key molecules in the denervated spinal cord that might play an important role in activity dependent plasticity.

Over the last 20 years of research it has become clear that no single therapeutic intervention will be sufficient to promote structural repair and functional recovery in the acutely and chronically injured

spinal cord. Spatially and temporally specific interventions are required in order to induce regeneration and guide regrowing fibers to appropriate targets. In Chapter 3 we combined anti-Nogo-A antibody treatment with forced limb use after unilateral corticospinal tract injury. Both treatments independently led to behavioral recovery of skilled forelimb function back to pre-injury levels but a synergistic effect of the combined treatment could not be observed.

In Chapter 4 we combined anti-Nogo-A antibody treatment and extensive treadmill training after a severe but incomplete lesion at the thoracic level. Both treatments alone improved functional recovery due to different specific modifications in stepping behavior suggesting that the plastic mechanisms underlying functional recovery associated with each treatment alone were different. The synchronous combination of both treatments did not show a synergistic but rather a detrimental effect, whereas delaying the start of training resulted in improved locomotor behavior.

A short summarizing discussion in Chapter 5 leads to a final conclusion and outlook.

ZUSAMMENFASSUNG

1928 führten Ramon y Cajals berühmte Untersuchungen zur Feinstruktur des Nervensystem zu der allgemeinen Schlussfolgerung, daß das Zentralnervensystem adulter Säugetiere aus einem starren, unveränderlichen Netzwerk besteht und Nervenzellen zu nicht viel mehr als beschränktem, unvollkommenem Wachstum in der Lage sind. Auf Grund dieses limitierten Wachstumsspotentials führt eine Verletzung des Rückenmarks zu oftmals verheerenden und lebenslangen Beeinträchtigungen sowohl sensorischer als auch motorischen Funktionen. Zwei Jahrzehnte intensiver Forschung haben unser Verständnis von den Mechansismen, die der Zerstörung und anschliessenden Degeneration des Nervengewebes zu Grunde liegen weitgehend verbessert. Es gibt heute eine Reihe von Erklärungen für das reduzierte Wachstumspotential adulter Nervenzellen als auch einige vielversprechende therapeutische Ansätze um dieses Problem zu überwinden. Kapitel 1 gibt eine detaillierte Übersicht über Teile der Entwicklung des zentralen Nervensystems, die schwerwiegenden Folgen einer Verletzung, die neusten wissenschaftlichen Erkenntnisse, die das verminderte Wachstumspotential zum Teil erklären, sowie über einige therapeutische Ansätze der letzten Jahre.

Heute, nur 50 Jahre nach Ramon y Cajals dogmatische Ansicht über die Unveränderlichkeit des adulten Zentralnervensystems, sind seine Aussagen schon lange nicht mehr wissenschaftlich vertretbar. Die Reorganisation verletzter und intakter absteigender Bahnen sowie intraspinaler Schaltkreise wurde mehrfach beobachtet und man nimmt an, daß diese zur spontanen, funktionellen Erholung beiträgt wie sie nach inkompletten Verletzungen des Rückenmarks immer wieder beobachtet werden kann.

Die Wissenschaft konzentriert sich heute zu einem grossen Teil auf die Identifizierung und Neutralisierung derjenigen Faktoren, die die Plastizität im adulten Zentralnervensystem limitieren. Ein Beispiel dafür ist Nogo-A, ein Molekül, das man unter anderem in der isolierenden Myelinschicht findet und das das Auswachsen von Nervenfasern hemmt. In verschiedenen Tiermodellen konnte aufgezeigt werden, daß eine Neutralisierung von Nogo-A mit Hilfe spezifischer Antikörper das Wachstumspotenzial von verletzten Nervenfasern beträchtlich steigert und gleichzeitig zu einer substantiellen funktionalen Erholung führt. Die Anwendbarkeit und Wirkung dieser Antikörper zur Behandlung rückenmarksverletzter Patienten wird im Moment in einer internationalen klinischen Studie getestet.

Bis heute ist das Laufbandtraining die einzige therapeutische Behandlung, die in der Klinik nach einer Verletzung des Rückenmarks routinemässig und erfolgreich eingesetzt wird. Die Effizienz dieser Behandlung und die Mechanismen, die ihrem Erfolg zu Grunde liegen, werden jedoch bis jetzt nur vereinzelt an adäquaten Tiermodellen untersucht. Kapitel 2 beschreibt den positiven Einfluss von

„forced limb use", einer Rehabilitationstherapie für Arm und Hand, auch bekannt unter dem Namen „constraint induced movement therapy (CIMS)" in adulten Ratten nach einer einseitigen Verletzung der Kortikospinalbahn auf Höhe der Medulla oblongata. Diese Intervention führte zu einer verbesserten Feinmotorik des beeinträchtigten Vorderbeins und parallel dazu zu einem verstärkten Auswachsen sowie Synapsenbildung des intakten, kontralateralen Kotikospinaltrakts im denervierten Rückenmark. DNA microarrays geben Aufschluss über die Rolle spezifischer Moleküle, die an diesen aktivitätsabhängen plastischen Prozessen beteiligt sind.

Die letzten zwanzig Jahre haben allerdings deutlich gezeigt, daß eine einzelne Therapie nicht ausreichen wird um ein ausreichendes Mass an Regeneration und funktioneller Verbesserung nach akuter oder auch chronischer Querschnittslähmung zu erreichen. Es werden verschiedene, zeitlich und räumlich genau aufeinander abgestimmte Interventionen nötig sein um eine robuste neuronale Regeneration zu induzieren und ein Auswachsen der Nervenfasern zu den richtigen Zielgebiete zu ermöglichen.

In Kapitel 3 kombinieren wir „forced limb use" nach einseitiger Verletzung der Kortikospinalbahn mit anti-Nogo-A Antikörper Behandlung. Jede der beiden Behandlungen für sich führte zu signifikant verbesserter Funktionserholung des verletzten Vorderbeins. Die Untersuchung bezüglich eines synergistischen Effekts beider Behandlungen war deshalb schwierig.

Wir kombinieren in Kapitel 4 die anti-Nogo-A Antikörper Behandlung nach einer grossen inkompletten Läsion auf thorakaler Ebene mit intensivem Laufbandtraining. Unsere Ergebnisse zeigen erneut, daß jede der beide Behandlungen für sich die funtionelle Erholung signifikant verbessert. Präzise kinematische Untersuchungen des Laufverhaltens sowie anatomische Untersuchungen zeigen jedoch auch, daß jede der Behandlungen zum Erlernen stark unterschiedlicher Bewegungsmuster führt und von unterschiedlichen plastischen Veränderungen im verletzten Rückenmark begleitet wird. Die Kombination von Antikörperbehandlung und Laufbandtraining belegt von Neuem, daß beide Behandlungen zusammen keinen positiven Effekt, sondern - im Gegenteil - nachteilige Auswirkung auf die funktionell Erholung haben. Wurde das Laufbandtraining jedoch zeitlich verschoben und erst nach der Beendung der Antikörperbehandlung begonnen, kam es zu einer funktionellen Verbesserung.
Eine kurze, zusammenfassende Diskussion in Kapitel 5 führt zum Ausblick auf weitere Projekte.