

DISS. ETH N° 21570

**Anatomical and functional reorganization of descending
motor tracts after unilateral stroke**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Nicolas Thomas Lindau

Diplom Biologe, Albert-Ludwigs Universität Freiburg

26.05.1983

Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Martin E. Schwab

Prof. Dr. Eric M. Rouiller

Prof. Dr. Markus Rudin

Prof. Dr. Andreas Luft

Zusammenfassung

Jedes Jahr erleiden weltweit mehr als 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall, wobei viele dieser Patienten lebenslang durch dieses Ereignis beeinträchtigt sind. Erstaunlicherweise ist unser Verständnis der Prozesse die nach einem Schlaganfall ablaufen, insbesondere auch die Frage wie das zentrale Nervensystem (ZNS) diesen Ausfall kompensiert und wie anatomische Plastizität die Erholung beeinflusst, immer noch sehr lückenhaft. In dieser Arbeit fassen wir unsere Erkenntnisse zusammen und zeigen neue tier-experimentelle Daten, wie sich das ZNS nach einem Schlaganfall durch plastische Reorganisation der absteigenden direkten und indirekten Fasertrakte an Läsionen adaptieren kann.

Im **ersten Kapitel** geben wir eine kurze historische Einordnung über das Verständnis des Schlaganfalls im Wandel der Zeit, verschaffen einen Überblick über die Ereignisse die nach einem Schlaganfall ablaufen und erklären grundlegende Konzepte wie sich das zentrale Nervensystem auf zellulärer und anatomischer Ebene an Verletzungen anpassen kann.

Wissenschaftler glaubten für lange Zeit, dass das zentrale Nervensystem höherer, erwachsener Wirbeltiere sehr stabil und unplastisch sei. Allgemein wurde akzeptiert, dass ZNS Neurone nach einer Läsion nicht regenerieren können. Dieses Dogma blockierte das Feld der Regenerationsforschung über Jahre, bis eine Reihe eleganter Experimente diese Betrachtungsweise grundlegend veränderte und das fundamentale Verständnis der axonalen Wachstumsinhibitoren begründete. Im **zweiten Kapitel** fassen wir die wichtigsten Erkenntnisse bezüglich der Entdeckung und Funktion von Wachstumsinhibitoren der letzten Jahrzehnte zusammen, beschreiben ihren Einfluss auf Regeneration und das Auswachsen und Sprossen von Fasern und diskutieren ihr Potenzial als mögliche Therapie nach Rückenmarksverletzung und Schlaganfall.

Eines der am besten charakterisierten wachstumsinhibitorischen Moleküle des ZNS ist das Protein Nogo-A. Im **dritten Kapitel** benutzten wir eine Antikörpertherapie gegen Nogo-A, um seinen Einfluss auf funktionelle Erholung und anatomische Plastizität nach grossem, unilateralem Schlaganfall des somatosensorischen Kortex bei erwachsenen Ratten zu untersuchen. Unser Hauptaugenmerk war die Untersuchung der Unterschiede zwischen spontaner und anti-Nogo-A induzierter somatotopischer Reorganisation der intakten Hemisphäre und ihres absteigenden Kortikospinaltrakts und deren Korrelation mit funktionaler Erholung. Wir konnten beobachten, dass Tiere die mit dem anti-Nogo-A Antikörper behandelt wurden eine bessere Erholung der Feinmotorik zeigten und dass diese Verbesserung begleitet wurde von einem massiven Auswachsen von Fasern des unlädierten Kortikospinaltraktes. Fasern wuchsen über die Mittellinie des Rückenmarks und knüpften neue Kontakte auf der lädierten Seite, wobei gleichzeitig ein Sprossen von bereits existierenden

ipsilateralen Fasern beobachtet werden konnte. Diese plastischen Veränderungen führten zu einer somatotopischen Reorganisation der unlädierten Hirnhemisphäre und der Bildung eines funktionellen, ipsilateral projizierenden Vorderpfotenareals.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass ohne eine weiterführende Behandlung nach einem grossen, unilateralen Schlaganfall des somatosensorischen Kortex die Feinmotorik permanent beeinträchtigt ist. Allerdings kann bei der allgemeinen Fortbewegung, dem Gleichgewicht, dem Wiedererlangen der Kraft und grobmotorischen Fähigkeiten ein hohes Mass an spontaner Erholung beobachtet werden. Neben dem direkt projizierenden Kortikospinaltrakt existieren weitere indirekt projizierende, absteigende Fasersysteme. Eines dieser Fasersysteme ist das Kortikobulbospinal-System welches die Körperhaltung, proximale Extremitätenbewegungen und die Steuerung flexionsbasierender distaler Segmente wie Ellbogen und Handgelenk beeinflusst. Im **vierten Kapitel** untersuchten wir deshalb Veränderungen der direkten und indirekten Konnektivität bezüglich der lädierten Seite und untersuchten deren Einfluss auf spontane funktionelle Erholung nach Schlaganfall. Wir beobachteten eine generelle Verstärkung der direkten kortikospinalen Projektionen, aber auch eine massive Verstärkung der indirekten kortikobulbospinalen Projektionen in chronisch erhaltenen Tieren. Besonders der kontralaterale vestibuläre Nucleus, der raphe Nucleus, spezifische Unternuclei des grosszelligen retikulären Nucleus beidseitig und des ipsilateralen ventralen medullären retikulären Nucleus reagierten höchst plastisch.

Zusammenfassend konnten wir nach einem unilateralem Schlaganfall des sensomotorischen Kortex in erwachsenen Nagern eine Vielzahl von plastischen Reorganisationen, ausgelöst durch anatomische Veränderungen der absteigenden Systeme, beobachten. Diese anatomischen Veränderungen beeinflussten die funktionelle Erholung, basierend auf ihrer Lokalisation/Funktion im zentralen Nervensystem. Behandlungen wie eine anti-Nogo-A Antikörpertherapie, können den Verlauf der Erholung positiv beeinflussen, indem sie die wachstumshemmenden Eigenschaften des erwachsenen ZNS reduzieren. Dies ermöglicht plastische Veränderungen in Arealen, die keine oder nur eine geringe spontane Plastizität zeigen. Diese Ergebnisse demonstrieren das immense Potenzial des adulten Nervensystems für funktionelle Erholung nach Schlaganfall, induziert durch anatomische Reorganisation von kortikalen und subkortikalen Arealen und ihrer absteigenden Fasertrakte.

Summary

Stroke is one of the leading causes of persistent disability worldwide, affecting more than 15 million people each year. Nevertheless, our understanding of the processes that happen after stroke, especially how the central nervous system (CNS) can compensate for this injury and how anatomical plasticity influences recovery, are far from been complete. In this thesis we summarize our investigations regarding the potential of the adult CNS to adapt to a stroke lesion by plastic reorganization of direct and indirect descending fibre tracts.

In **chapter one**, we provide a general overview of the events that follow a stroke lesion, give a short perspective of the historical understanding of stroke and explain basic concepts how the central nervous system can adapt on a cellular and anatomical level after injury.

For a long time, researchers thought that the mature central nervous system of higher vertebrates is highly unplastic and it was generally accepted that adult CNS neurons do not regenerate after lesion. This dogma blocked the field of regeneration research for many years, before a series of elegant experiments changed this perspective and led to the understanding of the key concept of neurite outgrowth inhibitors. In the **second chapter** we summarize the main findings of the last decades regarding the discovery and function of growth inhibitors and their influence on fibre outgrowth/sprouting, and discuss their potential as possible treatments for spinal cord injury and stroke.

One of the best characterized inhibitory molecules expressed by the CNS is the protein Nogo-A. In the **third chapter** we used an antibody therapy against Nogo-A to investigate its influence on functional recovery and anatomical plasticity after unilateral hemispheric stroke to the sensory-motor cortex in adult rats. Our main focus was to study the difference between spontaneous and anti-Nogo-A induced somatotopic reorganization of the unlesioned hemisphere and its descending corticospinal tract (CST) and to correlate this to the functional recovery observed after lesion. We observed that animals treated with anti-Nogo-A had an improved recovery of fine motor skills compared to control antibody treated animals. This improvement was paralleled by a massive outgrowth of the spared CST, with fibres re-crossing over the spinal cord midline and sprouting of pre-existing ipsilaterally projecting fibres. These plastic changes led to a somatotopic reorganization of the unlesioned hemisphere, where a functionally meaningful, ipsilaterally projecting forelimb area was formed.

Our results showed that without further treatment fine motor control is permanently affected after a large unilateral stroke to the sensory motor cortex. Nevertheless, good spontaneous recovery can be observed in general locomotion, balance, strength and gross movements. Besides the directly

projecting corticospinal tract, other indirect descending systems exist. One of these tract systems is the cortico-bulbo-spinal system, which is known to be involved in postural control, proximal limb movements and flexion-based movements of distal limb segments like elbow and wrist. In **chapter four** we analysed changes of direct and indirect connectivity to the denervated side of the spinal cord and investigated their contribution to spontaneous functional recovery after stroke. Our results demonstrated a general strengthening of direct cortico-spinal outputs, as well as a massive strengthening of indirect cortico-bulbo-spinal outputs to the denervated side for chronically recovered stroke animals. Especially the contralesional lateral vestibular nucleus, the raphe nucleus, specific sub-nuclei of the Gigantocellular Reticular Nucleus bilaterally and the ipsilesional ventral medullary reticular nucleus reacted in a highly plastic manner.

In summary, plastic reorganization on a cortical and subcortical level can be observed after a unilateral hemispheric stroke to the sensory-motor cortex and is caused by anatomical changes of descending systems. These anatomical changes can positively influence the functional recovery, based on the specific location/function of the plastic CNS region. Treatments like an anti-Nogo-A therapy influence the outcome after stroke by overcoming the growth inhibitory properties of the adult CNS, allowing increased plasticity of areas which otherwise do not or only little respond spontaneously. Taken together, these results demonstrate the potential for functional recovery induced through anatomical reorganization of cortical and subcortical regions and their descending fiber tracts in the adult central nervous system after stroke.