

Die Regeneration von Nerven und Rückenmark

Lars P. Klimaschewski

Was wir über
Mechanismen
und therapeutische
Ansätze wissen

SACHBUCH



Springer

Die Regeneration von Nerven und Rückenmark

Lars P. Klimaschewski

Die Regeneration von Nerven und Rückenmark

Was wir über Mechanismen und
therapeutische Ansätze wissen

 Springer

Lars P. Klimaschewski
Institut f. Neuroanatomie
Medizinische Universität Innsbruck
Innsbruck, Österreich

ISBN 978-3-662-66329-5 ISBN 978-3-662-66330-1 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-66330-1>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © SciePro / stock.adobe.com

Planung/Lektorat: Christine Lerche

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Einleitung

Jedes Jahr erleiden viele Menschen eine Nervenverletzung (in Europa ca. 14 pro 100.000 im Jahr). Dabei handelt es sich oft um jüngere und allgemein gesunde Personen. Läsionen peripherer Nerven treten rund 10-mal häufiger auf als Querschnittsverletzungen, die das Rückenmark mit einer Inzidenz von 1–3 pro 100.000 und Jahr betreffen. In beiden Fällen sind die Belastungen für die Betroffenen, aber auch die Kosten für Gesundheits- und Sozialsysteme durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit zumeist sehr hoch.

Es ist daher nicht nachzuvollziehen, dass die Mittel, die zur Entwicklung neuer Therapien bei peripheren Nervenschäden aufgebracht werden, nicht einmal ein Viertel der Summe ausmachen, die für die Erforschung von Verletzungen des Rückenmarks ausgegeben werden. Möglicherweise liegt dem Unterschied in der Aufmerksamkeit die verbreitete Vorstellung zugrunde, dass es nach einer Nervenverletzung – nicht aber nach einer Querschnittsläsion – zu einer Regeneration und damit zu einer Wiederherstellung der ursprünglichen Funktion kommt. Wie ich im Folgenden erläutern werde, ist diese Annahme aber nur eingeschränkt richtig, da bei rund 75 % der Patienten mit peripherer Nervenläsion nicht von einer vollständigen Erholung ausgegangen werden kann. Bei schweren Verletzungen tritt oft sogar gar keine Besserung ein.

Die Gründe hierfür liegen zum einen an den relativ weiten Wegen, die geschädigte Nervenfasern am Arm oder Bein zurücklegen müssen, um im Rahmen der Regeneration ihre Ziele an der Hand oder am Fuß wieder erreichen zu können. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Nervenverletzungen am Arm gehen zwei Jahre nach ihrem Unfall noch nicht wieder ihrer Arbeit nach, während dazu fast alle in der Lage sind, die eine Nervenverletzung direkt an der Hand erlitten haben. Bei Querschnittsverletzungen besteht demgegen-

über kaum eine Aussicht auf Heilung. Nach einer Verletzung kommt es zwar zu einem rudimentären Auswachsen der neuronalen Fortsätze, der Axone, dies reicht aber in der Regel jedoch nicht aus, um ausgefallene Funktionen wiederherzustellen.

In diesem Buch werde ich diskutieren, wie durchtrennte Nervenfasern rasch, spezifisch und über große Distanzen hinweg zu ihren Zielneuronen im zentralen Nervensystem bzw. zu den von ihnen versorgten Geweben in der Peripherie zurückgebracht werden könnten. Dabei habe ich versucht, den neuesten Stand der Forschung zu berücksichtigen. Weltweit arbeiten zahlreiche Arbeitsgruppen unter der Leitung führender Mediziner und Neurowissenschaftler an diesen Fragen. Ihre aktuellsten Publikationen werden hier vorgestellt und am Ende der jeweiligen Kapitel als weiterführende Literatur genannt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

Neben den anatomischen, zellulären und molekularen Grundlagen werde ich neben den bestehenden Therapien auch jene Verfahren vorstellen, die sich noch im experimentellen Stadium befinden, aber bald den Sprung in die Klinik schaffen könnten. Es handelt sich hierbei zum einen um Entwicklungen, die die biologische Nervenregeneration quantitativ und qualitativ verbessern, zum anderen aber auch um solche, welche auf technische Verfahren abzielen, die eine motorische und sensible Funktionalität wiederherstellen. Dafür werden neben innovativen pharmakologischen Ansätzen auch die Stammzelltransplantation, neuartige Biomaterialien und das sich rasch entwickelnde Feld der Bioprothetik erläutert. Die Bewegungsfreiheit und Autonomie von Patienten kann nämlich heute schon durch computergesteuerte Prothesen und Roboter, die sich teilweise mithilfe von Gehirnwellen kontrollieren lassen, entscheidend verbessert werden.

Im ersten Kapitel werde ich den Aufbau und die Regeneration peripherer Nerven schildern. Im zweiten Kapitel steht das zentrale Nervensystem im Vordergrund, insbesondere das Rückenmark und die Querschnittsläsion. Im dritten Kapitel wird genauer auf die Methodik der neurologischen Regenerationsforschung eingegangen und ein kritischer Blick auf das gesamte Forschungsfeld geworfen. Viele der an Versuchstieren erhobenen Befunde sind nämlich nicht reproduzierbar, d. h. die mit großem Aufwand entwickelten und als hoffnungsvoll angekündigten Therapien haben in klinischen Studien keinen positiven Effekt gezeigt. Ich werde versuchen, die Gründe hierfür zu erläutern und einen Ausblick zu geben, wie es – unter verbesserten Rahmenbedingungen – in der Zukunft mit der Regenerationsforschung weitergehen könnte.

Aus Praktikabilitätsgründen wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet, d. h., mit „Patient“, „Forscher“ oder „Arzt“ sind beide Ge-

schlechter gemeint. Das Buch richtet sich an medizinisch und neurowissenschaftlich interessierte Leser, die kein Expertenwissen zum Verständnis des Buches benötigen. Über das Schulwissen hinausgehende Fachbegriffe werden im Glossar erläutert. Die Schemata sind einfach gehalten und mithilfe kommerziell erhältlicher Vorlagen erstellt worden (www.motifolio.com). Besonders beachtenswerte klinische Studien werden in diesem Buch unter ihrer mit „NCT“ beginnenden Identifikationsnummer genannt und lassen sich auf www.clinicaltrials.gov einsehen.

Ein besonderer Dank geht an meine Kollegen Doychin Angelov, Barbara Hausott, Markus Höltje, Philipp Kindl, Rüdiger Schweigreiter, Filipp Sokolovski und Annegret Wehmeyer, die das Manuskript korrigiert haben. Weiterhin danke ich den studentischen Mitarbeitern Philipp Buchner, Ronja Lohmann, Jonathan Mayr und Amelie Zimmermann für ihre Anmerkungen. Besonders möchte ich Lena Salcher für die Überlassung ihrer Diplomarbeit über die Therapien von Nerven- und Rückenmarksverletzungen danken, die in Teilen in dieses Buch eingegangen ist. Für die Hilfe bei der Umsetzung sei Dr. Christine Lerche und Claudia Bauer vom Springer-Verlag wieder herzlichst gedankt. Schließlich möchte ich mich bei den zahlreichen Doktoranden und Diplomanden sowie wissenschaftlichen Fördergesellschaften in Österreich und Deutschland (FWF und DFG) bedanken, die mein Labor über die vergangenen drei Jahrzehnte unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Axonale Regeneration im peripheren Nervensystem	1
1.1	Anatomische Grundlagen	1
1.1.1	Histologie peripherer Nerven	11
1.2	Klinische Grundlagen	14
1.2.1	Einteilung und Diagnostik von Nervenverletzungen	16
1.3	Zellbiologische und molekulare Grundlagen	21
1.3.1	Die neuronale Antwort auf axonale Verletzung	23
1.3.2	Die zentrale Bedeutung der Glia für die axonale Regeneration	35
1.3.3	Periphere Nervenregeneration im Alter	40
1.3.4	Erfolgreiche Regeneration setzt axonale Degeneration voraus	42
1.3.5	Wachstumsfaktoren und Zytokine fördern die Regeneration	43
1.3.6	Drei Probleme: Wachstumshemmung, Verzweigung und Unspezifität	47
1.3.7	Intrinsisch-neuronale Mechanismen axonaler Regeneration	52
1.3.8	Bevorzugte Regeneration von Zielgeweben durch funktionell passende Axone	63
1.3.9	Wachstumsfaktoren werden differenziell exprimiert	66

X Inhaltsverzeichnis

1.4	Neuroplastizität im ZNS nach peripherer Nervenläsion	68
1.4.1	Kortikale Plastizität als Ursache chronischer Schmerzen	70
1.4.2	Mediatoren der Axotomie-induzierten Neuroplastizität im ZNS	74
1.5	Therapie der peripheren Nervenverletzung	75
1.5.1	Chirurgische Versorgung verletzter peripherer Nerven	76
1.5.2	Nervenüberbrückungen (Konduits)	78
1.5.3	Neurotrophe Faktoren	80
1.5.4	Pharmaka	82
1.5.5	Transplantation von Glia und Stammzellen	86
1.5.6	Stimulation verletzter Nerven und denervierter Muskulatur	88
1.5.7	Greifhilfssysteme und Bioprothesen	90
1.5.8	Moderne Rehabilitationsverfahren	94
1.5.9	Behandlung neuropathischer Schmerzen	95
	Weiterführende Literatur	97
2	Axonale Regeneration im zentralen Nervensystem	103
2.1	Anatomische Grundlagen	103
2.1.1	Mikroskopische Anatomie des Rückenmarks	105
2.2	Klinische Grundlagen	107
2.2.1	Einteilung und Symptomatik der Querschnittsverletzung	108
2.3	Zellbiologische und molekulare Grundlagen	113
2.3.1	Histopathologie der Rückenmarksverletzung	114
2.3.2	Unterschiede zwischen peripherer und zentraler Axonregeneration	118
2.3.3	Die neuronale Antwort auf eine Axotomie im ZNS	120
2.3.4	Transkriptionsfaktoren und epigenetische Regulatoren im verletzten ZNS	122
2.3.5	Einschränkung der axonalen ZNS-Regeneration im Alter	123
2.3.6	Extrinsische Hemmer axonaler Regeneration im ZNS	124

2.3.7	Wirkungsmechanismen extrazellulärer Wachstumshemmer	126
2.3.8	Ursachen der Blockade axonaler Regeneration im ZNS	128
2.3.9	Neuroplastische Veränderungen finden zeitlebens statt	130
2.4	Therapie der Querschnittsläsion	131
2.4.1	Vorgehen in der akuten und chronischen Phase einer Rückenmarksverletzung	133
2.4.2	Neurotrophe Faktoren	137
2.4.3	Neuroprotektive Pharmaka	143
2.4.4	Interferenz mit Inhibitoren axonaler Regeneration	144
2.4.5	Exogene Matrix und Biopolymere	147
2.4.6	Zelluläre Transplantate und Stammzellen	150
2.4.7	Elektrische und nichtelektrische Stimulation (Neuromodulation)	157
2.4.8	Bioprothesen	159
	Weiterführende Literatur	165
3	Axonale Regeneration im Nervensystem – Quo vadis?	171
3.1	Begriffliche Probleme	173
3.2	Die experimentellen Modelle zur Untersuchung axonaler Regeneration	174
3.3	Ethik und Sinnhaftigkeit der Tierversuche	178
3.4	Das Problem der Übertragbarkeit von Tierversuchen auf den Menschen	181
	Weiterführende Literatur	186
	Glossar	189
	Stichwortverzeichnis	209



1

Axonale Regeneration im peripheren Nervensystem

1.1 Anatomische Grundlagen

Das periphere Nervensystem (PNS) wird in ein somatisches (willkürliches) und ein autonomes (unwillkürliches) eingeteilt. Es handelt sich in erster Linie um die Nerven, die zu den Muskeln, in die Haut und zu den inneren Organen ziehen. Die dazugehörigen somatischen Nervenzellen (Neurone), die bewusste, willentlich beeinflussbare Vorgänge steuern, befinden sich noch innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS), welches aus dem Rückenmark und dem Gehirn besteht. Das Gehirn (Cerebrum) liegt im knöchernen Schädel und stellt die Steuerzentrale unseres Organismus dar. Das Rückenmark beginnt unterhalb des Schädels und wird durch die Wirbelsäule geschützt (Abb. 1.1).

Das Rückenmark ist über die beidseits austretenden Nerven mit dem PNS verbunden. Die langen Fortsätze der somatischen Nervenzellen, die Axone, sind für die somatomotorische Innervation zuständig, also für die Ansteuerung der bewusst kontrollierbaren Skelettmuskulatur über die peripheren Nerven. Die somatosensible Innervation erfolgt demgegenüber durch Nervenzellen, die sich in kleinen Gruppen, den Ganglien, außerhalb des ZNS befinden. Sie leiten Reize aus der Muskulatur, von der Körperoberfläche und den Schleimhäuten der Organe weiter an das ZNS. Es handelt sich insbesondere um die Spinalganglien im Bereich der Wirbellöcher und um das Trigemini-Ganglion an der Schädelbasis, das der Weiterleitung von Empfindungen aus dem Gesichtsbereich über den 5. Hirnnerven, dem Nervus trigeminus, dient. In ihnen liegen pseudounipolare sensible Nervenzellen, welche zwar nur über

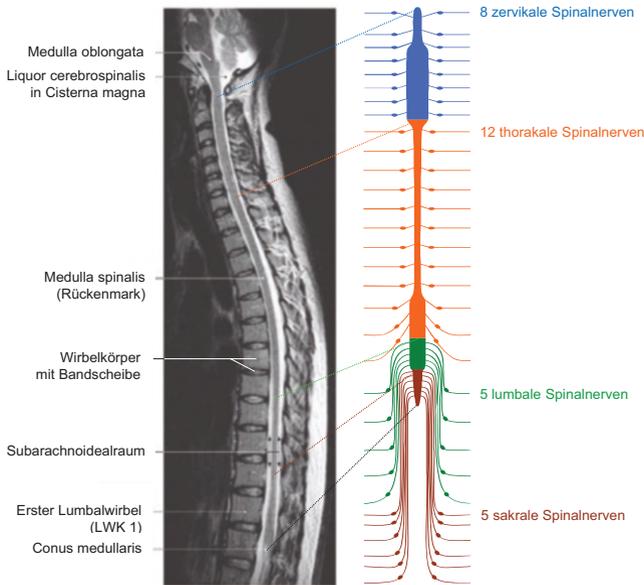


Abb. 1.1 Seitliche Darstellung des Rückenmarks in der Wirbelsäule (MRT-T2-gewichtete Aufnahme, Abb. 4.87 aus Tillmann, Atlas der Anatomie des Menschen, Springer 2016). Das Farbschema rechts zeigt die vier Abschnitte (zervikales, thorakales, lumbales und sakrales Rückenmark) mit den dazugehörigen Nervenwurzeln bzw. Spinalnerven und ihren jeweiligen Beginn im MRT-Bild. Der Conus medullaris bezeichnet das kaudale Ende des Rückenmarks. Darunter finden sich die schon zum peripheren Nervensystem gehörenden langen Wurzeln der lumbosakralen Rückenmarks-segmente (grün und braun)

ein Axon (und keine Dendriten) verfügen, aber aus bipolaren Zellen (mit je einem Axon und einem Dendriten) in der Entwicklung hervorgegangen sind (Abb. 1.2). Deren elektrische Aktivität wird auf ein zweites Neuron im Rückenmark bzw. im Hirnstamm synaptisch „umgeschaltet“, also über Ausschüttung von Neurotransmittern auf die nächste Nervenzelle weitergegeben.

Die im Rückenmark und in Nerven verlaufenden Axone werden auch als Nervenfasern bezeichnet. Dieser Begriff ist etwas problematisch, da Nervenfasern mit Muskelfasern oder Bindegewebsfasern verwechselt werden können. Synonym wird daher auch der Begriff Neurit gebraucht. Genau genommen handelt es sich bei Nervenfasern bzw. Neuriten um Axone mitsamt ihrer Markscheide, welche auch als Myelinscheide bezeichnet wird (Abb. 1.2). Dabei handelt es sich um eine Lipidschicht (Myelin), die der elektrischen Isolation und Verringerung der Membrankapazität dient. Sie besteht aus mehreren Lagen von Zellmembranen, die nicht vom Axon selbst, sondern von Gliazellen gebildet werden, die im peripheren Nervensystem nach dem Anatomen

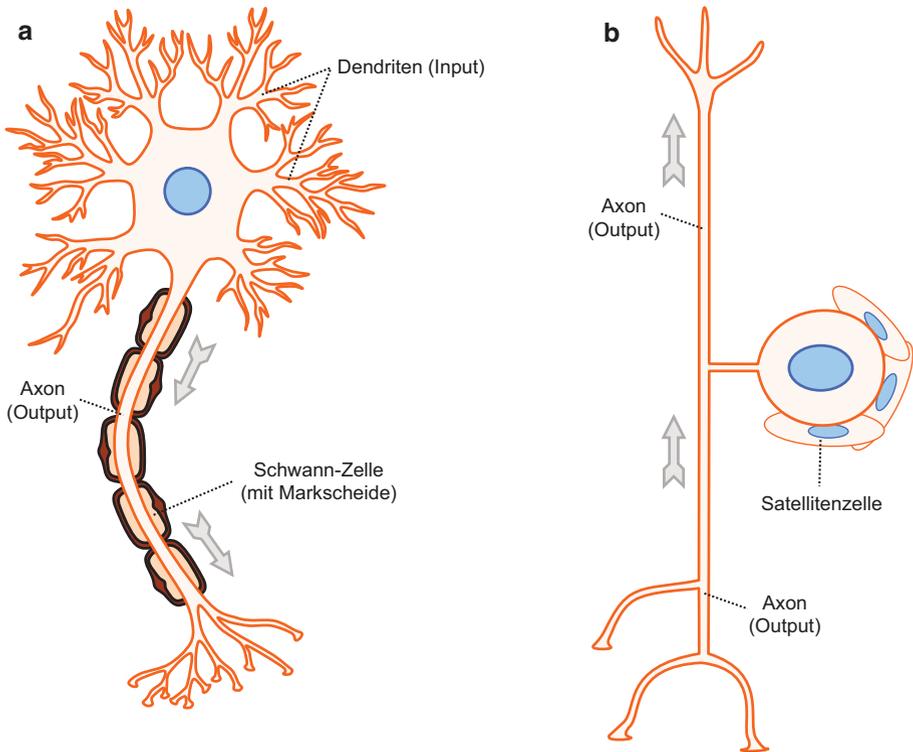


Abb. 1.2 Grundsätzlicher zellulärer Aufbau eines multipolaren, motorischen Neurons mit einem bemerkten Axon (a) sowie eines unipolaren, sensiblen Neurons mit einem unbemerkten Axon (b). Eine multipolare Nervenzelle weist mehrere Dendriten auf, wohingegen eine unipolare Nervenzelle nur über ein Axon, aber keine Dendriten verfügt. Die sensiblen Neurone werden auch als „pseudounipolar“ bezeichnet, da sie aus einer bipolaren Zelle (mit je einem Axon und einem Dendriten) hervorgegangen sind. Ihre Zellkörper, die Perikaryen, liegen in Ganglien und sind von Satellitenzellen umgeben. Die Pfeile geben die Richtung der Informationsweiterleitung an (motorisch-efferent zur Muskulatur bzw. sensibel-afferent zum Rückenmark hin)

und Physiologen Theodor Schwann (1810–1882) benannt sind. Die Markscheide ist von großer Bedeutung für die Leitfähigkeit von Axonen, da sie die schnelle, sog. saltatorische Erregungsleitung ermöglicht (Abb. 1.3). Im ZNS heißen die Markscheiden-bildenden Zellen Oligodendrozyten. Sie stellen zusammen mit den Astrozyten (Sternzellen) die Makroglia dar. Als Mikroglia bezeichnet man die immunkompetenten Zellen in Gehirn und Rückenmark.

Unser Gehirn wird in drei Teile gegliedert: Großhirn (Cerebrum), Kleinhirn (Cerebellum) und Hirnstamm (Truncus cerebri). Der Hirnstamm ist wie das Rückenmark mit dem PNS verbunden. Die ein- und austretenden Axone verlaufen in Nerven, welche als Hirnnerven bezeichnet werden. Der zuvor

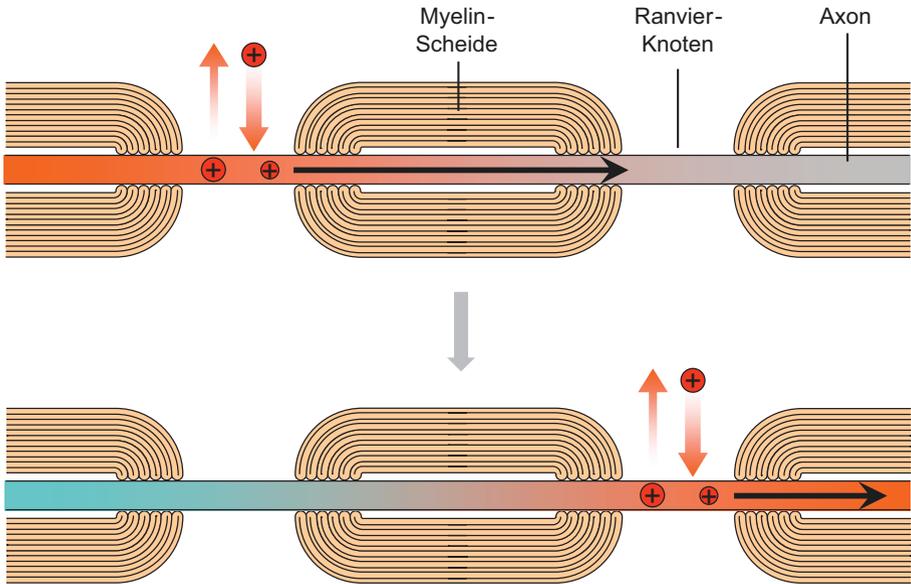


Abb. 1.3 Schematische Darstellung der Markscheide, die von Gliazellen (Schwann-Zellen im PNS und Oligodendrozyten im ZNS) gebildet wird. Es handelt sich um mehrere Lagen von Plasmamembranen, die sich dem Axon eng anlegen. Dadurch „springt“ die elektrische Erregungsleitung von einem Ranvier-Schnürring zum nächsten. Es kommt hier also zu einer lokalen Depolarisation der Membran (angedeutet durch die positiven Ladungen) und nicht zu einer kontinuierlichen Weiterleitung des Signals (in Richtung der schwarzen Pfeile), die mit einer entsprechend reduzierten Leitungsgeschwindigkeit einhergehen würde

genannte Nervus trigeminus ist der fünfte von insgesamt zwölf Hirnnerven (Abb. 1.4). Der erste und zweite Hirnnerv leiten sensorische Afferenzen vom Geruchs- und Sehorgan, also Signale aus den Riechzellen der Nase und aus der Netzhaut des Auges. Sie werden zum ZNS gerechnet. Die Hirnnerven mit den Nummern III bis XII stellen demgegenüber periphere Nerven dar. Drei Hirnnerven üben die motorische Kontrolle über unsere Augenbewegungen aus (III, IV und VI), einer steuert die Kaumuskulatur (V) und der VII. unsere Mimik. Der Nervus trigeminus (Hirnnerv V) schickt daneben sensible Reize aus der Haut und den Schleimhäuten des Kopfbereichs in den Hirnstamm. Sie verlaufen – wie viele andere Afferenzen im Hirnstamm auch – weiter zum Zwischenhirn (Thalamus) und dann zur Gehirnrinde, dem Cortex cerebri, und werden uns dort als Empfindungen bewusst. Der VIII. Hirnnerv leitet die sensorischen Informationen aus dem Hör- und Gleichgewichtsorgan an das Gehirn weiter. Der IX. und X. Hirnnerv werden großteils dem viszeralen Nervensystem zugeordnet und innervieren unsere inneren Organe. Der XI. Hirnnerv bewegt Schulter und Hals und der XII. innerviert die Zunge.

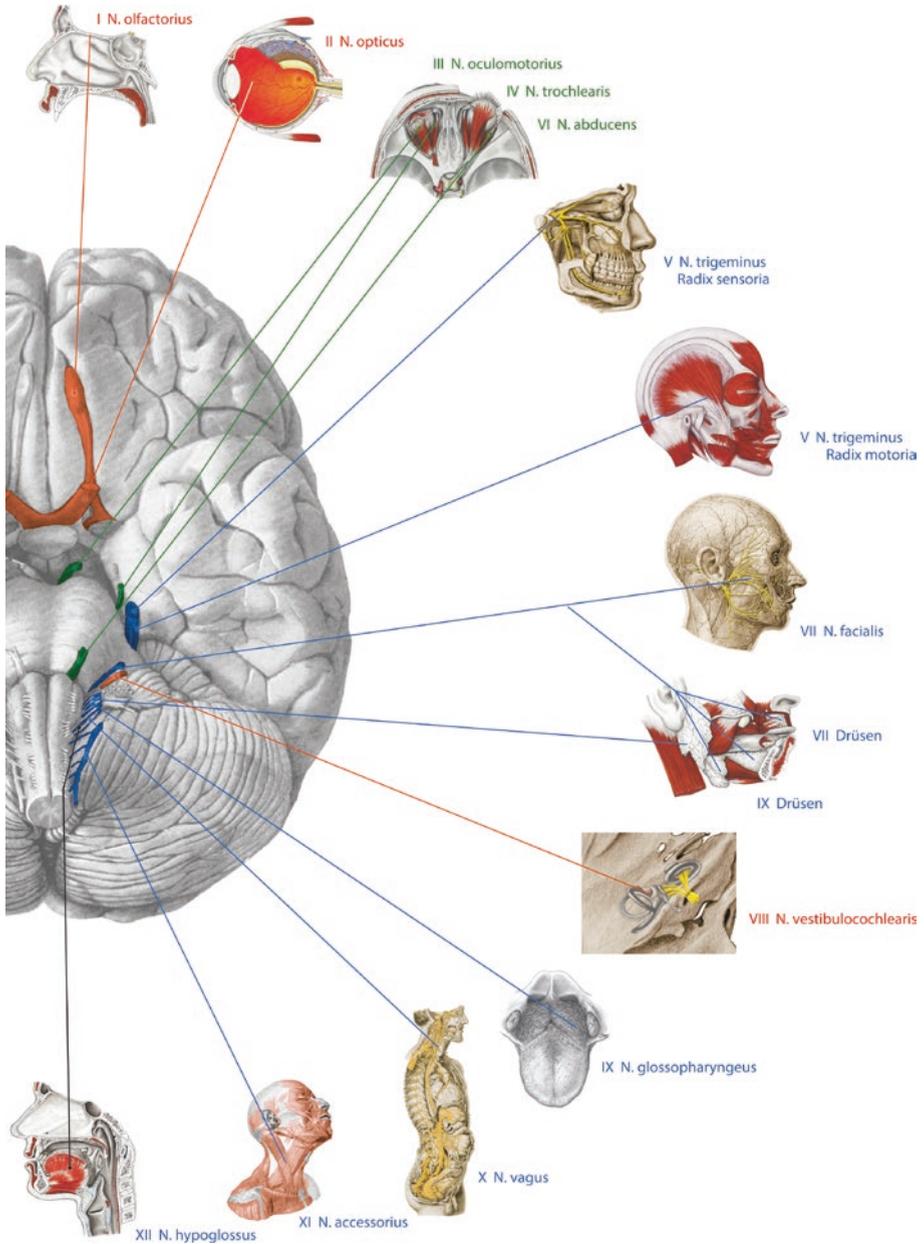


Abb. 1.4 Die Austrittsstellen der 12 Hirnnerven (I–XII) an der Basis des Gehirns (Blick von unten) und Darstellung ihrer jeweiligen Versorgungsgebiete (modifizierte Abb. 1.12 aus Atlas der Anatomie des Menschen, Tillmann, Springer 2016)

Wenn sensible Nerven bewusst werdende Empfindungen leiten bzw. motorische Fasern bewusst angesteuert werden, werden sie als somatisch bezeichnet. Demgegenüber ist das viszerale Nervensystem, welches auch autonomes oder vegetatives Nervensystem genannt wird, für die unbewusste Innervation von inneren Organen, Drüsen und Blutgefäßen verantwortlich (in beide Richtungen, also afferent zum ZNS hin oder efferent vom ZNS weg). Die von den äußeren und inneren Oberflächen des Körpers ausgehenden Schmerz- und Berührungseize gelangen demnach über somatosensible Nerven in das Rückenmark und in den Hirnstamm, von wo aus sie zum Cortex weitergeleitet werden. Sie verlaufen zusammen mit den somatomotorischen und autonomen (viszerosensiblen und viszeromotorischen) Fasern in den Spinalnerven, die jeweils einem Rückenmarkssegment zugeordnet sind und die Verbindung zwischen Rückenmark und peripheren Nerven herstellen (Abb. 1.5).

Neben den Schmerz-, Temperatur- und Berührungsempfindungen wird die Information über unsere Muskel- und Gelenkstellung, auch als Propriozeption (Eigenwahrnehmung) oder Tiefensensibilität bezeichnet, zum somatischen Nervensystem gerechnet (Abb. 1.6). Bei geschlossenen Augen können wir sagen, ob beispielsweise unser Knie gebeugt oder gestreckt ist, wir „spüren“ es. Ein großer Teil dieses Systems läuft allerdings unbewusst ab und erlaubt es uns damit beispielsweise, an einer Kletterwand vorwärtszukommen, ohne jede Bewegung im Einzelnen planen und kontrollieren zu müssen. Die hierfür erforderlichen neuronalen Aktivitäten werden großteils im Kleinhirn in der hinteren Schädelgrube verarbeitet. Andererseits gibt es aber auch die bewusst werdende Viszerosensibilität, z. B. in Form diffuser, nicht genau lokalisierbarer Bauch- oder Brustschmerzen. Wenn diese eine rasche Verhaltensänderung notwendig machen, müssen sie den Cortex cerebri erreichen. Derartige Empfindungen aus unseren Organen werden daher über einige sensible Neurone in den Spinalganglien (ca. 5 %) zum Rückenmark und dann weiter zum Gehirn geleitet.

Die Spinalnervenäste innervieren den Hals, unsere Extremitäten und den Rumpf. Anatomisch werden die Verbindungen aus Spinalnerven und den zum Zielgebiet ziehenden peripheren Nerven als Plexusnerven bezeichnet. Es gibt einen Plexus für die obere Extremität (Plexus brachialis, Abb. 1.7), einen für die untere Extremität (Plexus lumbosacralis) und im Halsbereich den Plexus cervicalis. Die aus den vorderen Ästen der Spinalnerven hervorgehenden Interkostalnerven bilden keinen Plexus (mit Ausnahme von Th1 und Th12), sondern verlaufen unabhängig voneinander in den jeweiligen Zwischenrippenräumen nach ventral, d. h. zur Bauchwand hin (zum Rücken hin heißt dorsal).

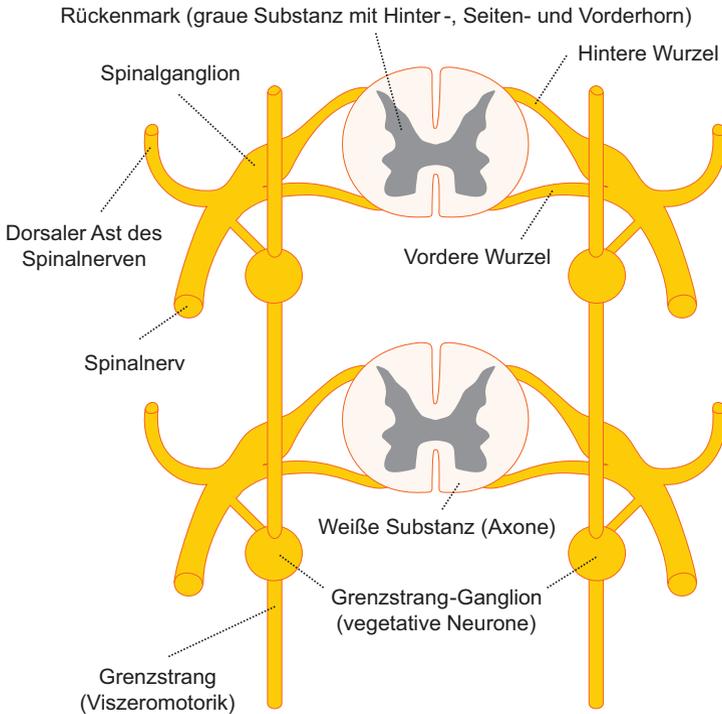


Abb. 1.5 Verbindungen des PNS mit dem Rückenmark, welches zusammen mit dem Gehirn das ZNS bildet. Die Spinalnerven bilden sich aus den vorderen und hinteren Rückenmarkswurzeln und haben Verbindungen zum vegetativen Nervensystem über den Grenzstrang, der zum Sympathikus gerechnet wird. Er enthält postganglionäre Neurone (präganglionäre Nervenzellen liegen im Seitenhorn des Rückenmarks). In der hinteren Wurzel (Radix dorsalis) liegt das Spinalganglion mit seinen sensiblen Neuronen. Die hinteren Äste der Spinalnerven (Rami dorsales) versorgen die Wirbelsäule, die Rückenmuskulatur und die Haut am Rücken

- Aus C1-C4 kommen die Nerven des Plexus cervicalis für Hals und Zwerchfell.
- Aus C5-Th1 kommen die Nerven des Plexus brachialis für Arm, Schulter und Brust.
- Aus Th12-S5 kommen die Nerven des Plexus lumbosacralis für Bein, Bauchwand und Becken.

In Bezug auf die sensible Versorgung der Haut ist es wichtig zu wissen, dass ein Spinalnerv mit seinen Ästen und den von ihm versorgten Haut- und Muskelarealen einen gemeinsamen embryologischen Ursprung in der Entwicklung hat. Obwohl sie sich überlappen, lassen sich diese sensiblen Areale

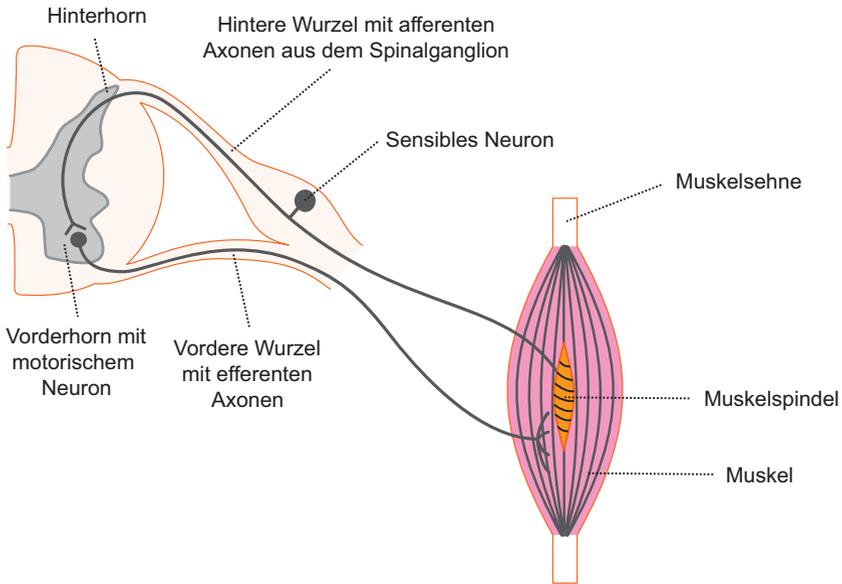


Abb. 1.6 Der monosynaptische Eigenreflex besteht aus zwei Neuronen: Das im Spinalganglion lokalisierte, tiefensensible (propriozeptive) Neuron registriert die Zunahme der Muskellänge über einen Rezeptor, die Muskelspindel, und leitet den Impuls direkt weiter an ein motorisches Neuron im Vorderhorn des Rückenmarks, das denselben Muskel innerviert und damit zu einer Kontraktion führt. Es arbeitet also der Dehnung des Muskels entgegen und hält somit die Muskellänge konstant

auf der Haut voneinander abgrenzen und werden als Dermatome bezeichnet (Abb. 1.8). Unsere Körperoberfläche, der Kopf eingeschlossen, wird daher über einen definierten Spinal- oder Hirnnervenstamm versorgt, aus dem einzelne periphere Nerven hervorgehen und der ein definiertes Hautareal sensibel innerviert.

Im Unterschied zum somatischen Nervensystem, welches auf die Interaktion des Körpers mit der äußeren Umgebung ausgerichtet ist, steuert unser viszerales Nervensystem die Aktivität der inneren Organe. Es steht nicht unter willkürlicher, bewusster Kontrolle durch die Hirnrinde, sondern lässt viele elementare und überlebenswichtige Funktionen selbstständig (autonom) ablaufen. Genauso wie im somatischen Nervensystem gibt es daher im viszeralen Nervensystem periphere und zentrale Anteile, die efferente, vom ZNS zu den Zielorganen verlaufende (viszeromotorische) oder afferente, von den Zielorganen zurück zum ZNS verlaufende Verbindungen (viszerosensible) Axone aufweisen.

Im Rahmen der Viszeromotorik unterscheiden wir einen sympathischen und einen parasympathischen Anteil (Abb. 1.9). Außerdem werden die

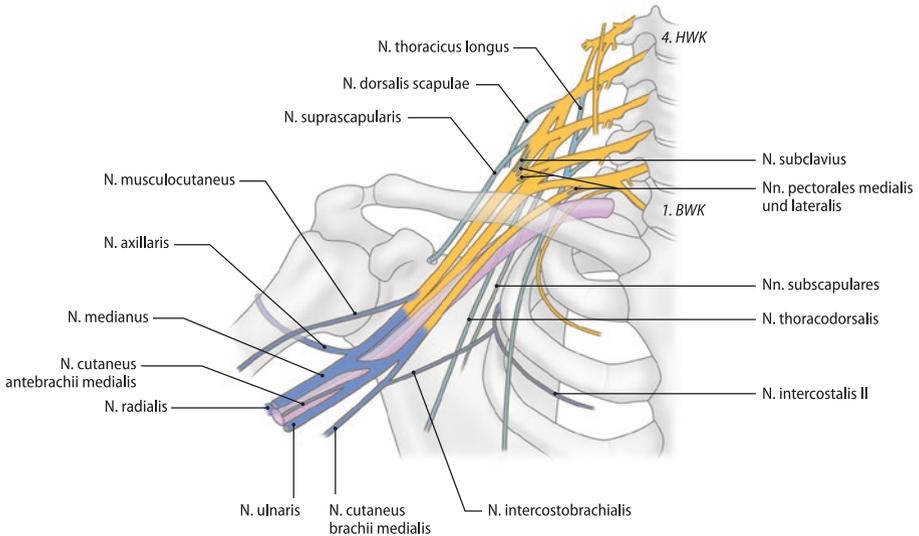


Abb. 1.7 Der anatomische Aufbau des Plexus brachialis zur nervalen Versorgung der oberen Extremität. Die Nervenstränge (Trunci) und Nervenstränge (Fasciculi) sind gelb dargestellt, die Nerven des oberhalb des Schlüsselbeins abgehenden Anteils (pars supraclavicularis) hellblau und der unterhalb verlaufende Anteil (pars infraclavicularis) dunkelblau. Die Plexusnerven bilden sich aus den vorderen Ästen der Spinalnerven, in diesem Fall aus den Rückenmarkssegmenten C5 bis Th1 (modifizierte Abb. 4.152 aus Zilles, Tillmann, Springer 2010)

Nervenzellen und -fasern innerhalb unseres Magen-Darm-Traktes als enterisches Nervensystem bezeichnet, das mit Hirnstamm und Rückenmark in seiner Gesamtlänge verbunden ist. Es bildet ein eigenständiges Nervensystem und enthält ungefähr so viele Neurone wie das Rückenmark. Ein Teil dieser enterischen Neurone sendet auch afferente Signale zurück zu den vegetativen Ganglien, welche ebenso wie die Spinalganglien als Ansammlungen von Nervenzellen im PNS definiert werden. Sie kontrollieren zusammen mit dem X. Hirnnerven (Nervus vagus) die Aktivität des enterischen Nervensystems.

Der Sympathikus ist mit dem thorakolumbalen Rückenmark verbunden, wohingegen der Parasympathikus vom Hirnstamm und vom sakralen Rückenmark angesteuert wird. Der Sympathikus stellt die Organfunktionen von Ruhe auf Leistung um (*fight or flight*), der Parasympathikus spielt demgegenüber bei Verdauungs- und Erholungsvorgängen eine wichtige Rolle (*rest and digest*). Es ist wichtig zu wissen, dass Leitungsbögen des viszeralen Nervensystems im Unterschied zum somatischen Nervensystem nicht nur aus einem Neuron, das vom ZNS zur Zielstruktur zieht, bestehen, sondern aus einer Verbindung von zwei Neuronen. Dabei liegt der Zellkörper des ersten (prä-

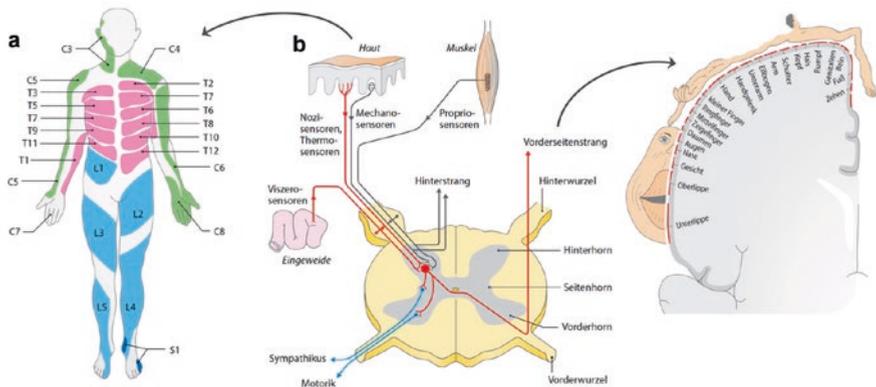


Abb. 1.8 Verschaltung der somatosensorischen Bahnen im Rückenmark und Weiterleitung über den Hirnstamm in die Gehirnrinde (Cortex cerebri). Afferente (sensible) Nervenfasern aus der Haut, dem Bewegungsapparat und aus Eingeweiden treten durch die Hinterwurzel ins Rückenmark ein und bilden erregende Synapsen mit einem Neuron (rot) im Hinterhorn. Dabei kommt es zur Konvergenz unterschiedlicher Typen von Afferenzen (viszerale und somatische) auf ein und dasselbe Neuron. Die im Vorderseitenstrang aufsteigenden Bahnen (rot) leiten Schmerz- und Temperaturempfindungen, die in den Hintersträngen laufenden Axone die Mechanosensibilität (Berührung, Druck, Vibration, bewusst werdende Propriozeption). Die auf viszero- und somatomotorische Neurone im Seiten- bzw. Vorderhorn umgeschalteten spinalen Reflexe (blau) verlassen das Rückenmark über die vordere (ventrale) Wurzel. Die Haut wird in sich überlappende Dermatome gegliedert, die dem Versorgungsgebiet einzelner Hinterwurzeln entsprechen (wegen der starken Überlappung ist für jede Körperseite nur eine Hälfte der Dermatome eingezeichnet). Der „sensorische Homunkulus“ zeigt die somatotopische Ordnung der Empfindungen im Cortex cerebri (im Gyrus postcentralis) an. Die Zahl von Neuronen in der Hirnrinde ist proportional zum räumlichen Auflösungsvermögen des Tastsinns in der jeweiligen Körperregion (modifizierte Abb. 50.4 und 50.5 aus Schmidt, Lang, Heckmann, Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, Springer Verlag 2010)

ganglionären) Neurons im Rückenmark oder im Hirnstamm, der Zellkörper des zweiten (postganglionären) Neurons in einem Ganglion (Abb. 1.9).

Sowohl das prä- als auch das postganglionäre Axon kann bei inneren Verletzungen in Mitleidenschaft gezogen werden, sodass die Organsteuerung ausfällt. Aber auch die viszerosensiblen Axone sind von Bedeutung, da das ZNS auf Signale aus unseren inneren Organen angewiesen ist, um sie steuern zu können. Das vegetative Nervensystem reguliert beispielsweise die Weite von Blutgefäßen und ist damit entscheidend für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Die hierfür verantwortlichen Ganglien mit ihren viszeromotorischen Neuronen befinden sich neben der Wirbelsäule in einer Kette aus jeweils 22 Ganglien, die als linker und rechter Grenzstrang (Truncus sympathicus) bezeichnet werden. Von dort projizieren die Axone direkt zu den Zielorganen (neben den Blutgefäßen

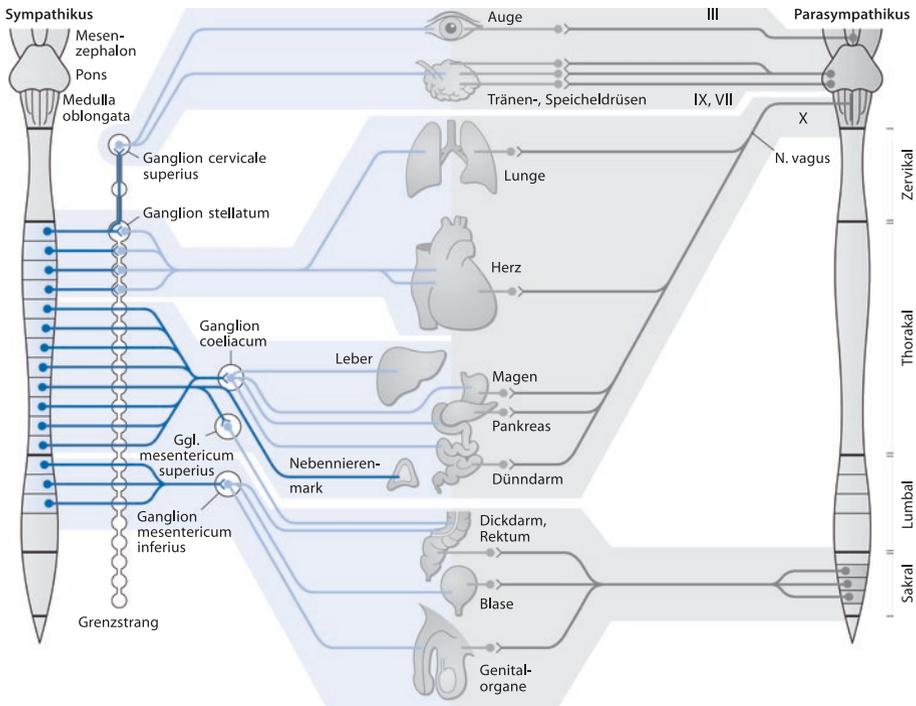


Abb. 1.9 Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems. Dunkelblaue (links) und dunkelgraue Linien (rechts) zeigen die in Hirnstamm und Rückenmark gelegenen prä-ganglionären Neurone des Sympathikus (links) und Parasympathikus (rechts) an (Abb. 1.50 aus Poeck, Hacke, Neurologie, Springer 2006)

auch zu Drüsen und zu der glatten Muskulatur der inneren Organe). Parasympathische Ganglien liegen demgegenüber relativ nah am Organ (z. B. am Herzen, an der Lunge oder an der Harnblasenwand). Sie versorgen die Organe daher über ein im Vergleich zum Sympathikus kurzes, zweites Axon.

1.1.1 Histologie peripherer Nerven

Wie vorher erläutert, sind die in einem peripheren Nerven verlaufenden Axone funktionell also entweder als somatosensibel, somatomotorisch, viszerosensibel oder viszeromotorisch einzuordnen. Bei den für die Kopfsinne (Riechen, Schmecken, Sehen, Hören und Gleichgewicht) zuständigen Hirnnerven sprechen wir auch von sensorischen Nerven, da diese (bis auf den viszerosensiblen Geschmackssinn) keiner dieser vier klassischen Funktionen zuzuordnen sind.

Die im peripheren Nervensystem verlaufenden Axone sind fast immer von Glia umgeben. Jedes Axon im peripheren Nervensystem wird also von einer Schwann-Zelle begleitet (mit Ausnahme der terminalen Aufzweigungen). Schwann-Zellen bilden aber nicht immer eine Markscheide. Beispielsweise sind die dünnen, sensiblen sog. C-Fasern nicht myelinisiert und leiten daher die elektrische Erregung langsamer. A- und B-Fasern stellen demgegenüber bemerkte, schnell leitende Axone dar. Diese Klassifikation geht auf Erlanger und Gasser zurück, die die Nervenfasern nach dem Grad ihrer Myelinisierung, dem Durchmesser des Axons und der axonalen Leitungsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials eingeteilt haben.

Myelin besteht aus mehreren Lagen von Zellmembranen, die durch vorwachsene Fortsätze der Schwann-Zellen entstehen (Abb. 1.3). Diese umrunden bei der Markscheidenbildung mehrfach das Axon und hinterlassen dabei nur ihre eigenen Plasmamembranen, sodass eine fettreiche Isolationsschicht zurückbleibt. Das Ausmaß dieser Myelinisierung hängt von der Axondicke ab. Ist das Axon dünn (etwa 1 μm im Durchmesser), wird die umgebende Schwann-Zelle das Axon nicht myelinisieren. Sie wird dann nach dem deutschen Neurologen Robert Remak (1815–1865) auch Remak-Zelle genannt. Mehrere dünne Axone, die von einer einzigen Schwann-Zelle umgeben sind, werden auch als Remak-Bündel bezeichnet (Abb. 1.10). Dagegen produzieren myelinisierende Schwann-Zellen eine Markscheide immer nur um jeweils ein Axon.

Wenn eine Schwann-Zelle eine Markscheide bildet, ist diese in ihrer Dicke immer dem Axondurchmesser proportional und 500 bis 2000 μm lang. Damit wird ein langes, myelinisiertes Axon, das vom Rückenmark bis zum Fuß zieht, von bis zu 1000 hintereinander angeordneten Schwann-Zellen ummantelt. Zwischen den einzelnen Schwann-Zellen bleibt das Axon für einige Mikrometer frei von Myelin. Diese Stelle wird als Ranvier-Schnürring oder auch als Knoten (Nodus) bezeichnet (Abb. 1.3). Von diesem kurzen, etwas verdickten und mit vielen Natrium-Ionenkanälen in der Membran ausgestatteten Axonabschnitt „springt“ die Erregung, das Aktionspotenzial, zum nächsten Knoten, bis es am Axonende angekommen ist. Dazwischen befindet sich der erwähnte, bis zu 2 mm lange internodale Abschnitt. Die Markscheide dient also der beschleunigten Weiterleitung der Aktionspotenziale entlang eines Axons zum Zielgebiet.

Außerdem finden sich in Nerven Blutgefäße und Bindegewebszellen, die Fibroblasten (Abb. 1.10). Sie stellen das Endoneurium her, einen mechanischen Schutz für Nervenfasern, der auch bei der Regeneration eine wichtige Rolle spielt (siehe unten). Eine größere Gruppe von Nervenfasern innerhalb eines Nerven wird als Faszikel bezeichnet. Dieser ist von Perineurium umgeben, welches sich aus einer äußeren fibrösen Schicht (pars fibrosa) und einer