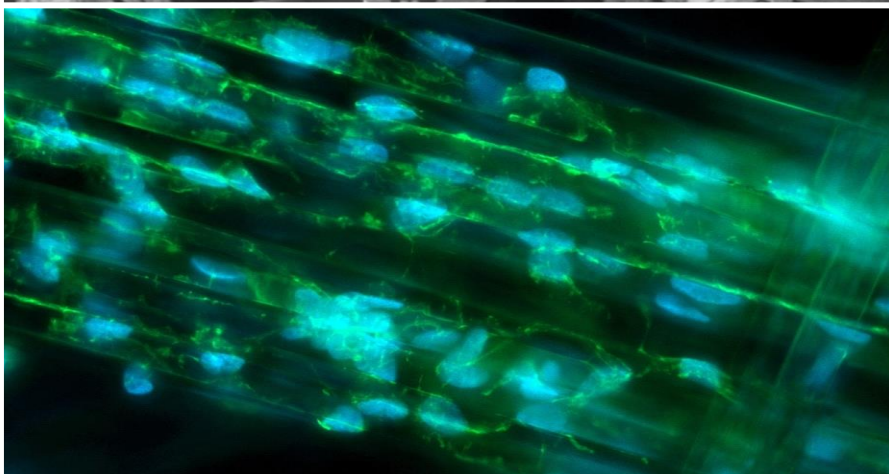
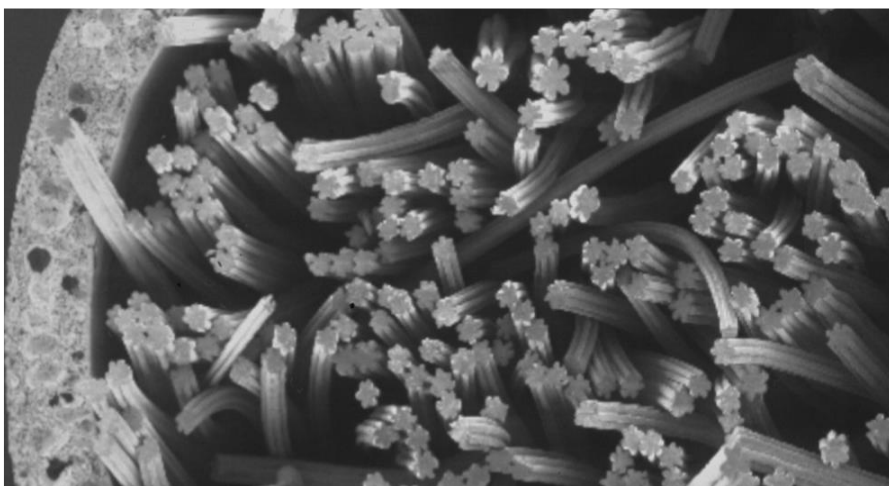


Biotechnologie und Gesundheit

Nervenleitschiene

Ausgewählte Projekte angewandter Forschung in Baden-Württemberg



Materialien zur Unterrichtsgestaltung

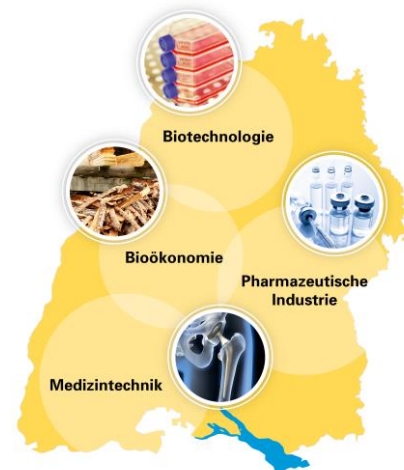


Vorwort

Prof. Dr. Ralf Kindervater

Geschäftsführer der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Mit der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH steht seit 2002 eine vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Wohnungsbau und dem Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst gemeinsam getragene Landesgesellschaft zur Verfügung, die den Standort Baden-Württemberg national und international vertritt. Wir sind gestartet mit der Begleitung und Betreuung der Biotechnologie als Schlüsseltechnologie. Im Jahr 2013 erfolgte eine Erweiterung unserer Zuständigkeit: Die „neue“ BIOPRO ist der zentrale Ansprechpartner für die Gesundheitsindustrie mit den Branchen Medizintechnik, Pharmazeutische Industrie und Biotechnologie und unterstützt den Aufbau einer Bioökonomie im Land. Wir stellen die kürzesten Verbindungen her zwischen Forschungseinrichtungen, Unternehmen und Netzwerken und begleiten Gründer auf dem Weg in ihr eigenes Unternehmen. Unser Ziel ist es, mit unserem Fachwissen Baden-Württemberg als herausragenden Standort weiterzuentwickeln und ein optimales Klima für Innovationen zu schaffen. Wir bewirken mit unserer Arbeit aber auch sehr konkret, dass wissenschaftliche Erkenntnisse schneller den Weg in die Wirtschaft finden.



Kräfte bündeln - Innovationen lenken

Baden-Württemberg ist ein starker Standort der Gesundheitsindustrie. Die zahlreichen Unternehmen der Medizintechnik, der Pharmazeutischen Industrie und der Biotechnologie bilden einen Kernbereich der baden-württembergischen Wirtschaft. Wir untermauern dies mit Daten und Fakten und tragen dazu bei, die führende Position des Landes national und international deutlich zu machen.

In einer Bioökonomie dienen nachwachsende Rohstoffe als Basis zum Beispiel für Chemikalien, Kunststoffe und Energie. Wichtige Verfahren zur Umsetzung von Biomasse in Zwischenprodukte kommen aus der Biotechnologie/Biologie. Wir sensibilisieren Unternehmen für die wirtschaftlichen Chancen in diesem Bereich und engagieren uns für die Etablierung einer Bioökonomie in Baden-Württemberg.

„Wenn Sie nicht über die Zukunft nachdenken, werden Sie keine haben“ lautet ein Sprichwort. Die Zukunft der Biotechnologie gründet sich auf motivierte und qualifizierte Nachwuchswissenschaftler. Daher engagiert sich die BIOPRO Baden-Württemberg aktiv auf dem Gebiet der Nachwuchsförderung. Damit eine solche Förderung und Wissensvermittlung erfolgreich ist, muss sie früh ansetzen. In Baden-Württemberg wird dies durch 31 Biotechnologische Gymnasien und eine Reihe von Initiativen im Umfeld der allgemeinbildenden Schulen gesichert. Seit 2008 werden die besten Absolventen im Profulfach Biotechnologie an den beruflichen Gymnasien biotechnologischer Richtung in Baden-Württemberg mit dem MTZ®-BIOPRO Schülerpreis ausgezeichnet.



Gruppenfoto mit den MTZ® -Schülerpreisträgern 2016 und dem Vorstand der MTZ®stiftung (Foto: BIOPRO)

Der Wissenszuwachs in Gesundheitsindustrie und Bioökonomie ist enorm und für Laien nicht immer verständlich. Daher übernehmen wir die Rolle eines Dolmetschers und bieten Übersichtsvorträge zu Innovationen aus Medizintechnik, Biotechnologie, pharmazeutischer Forschung und Bioökonomie für Schulklassen ab Klasse 9 an. Wir geben in unseren Vorträgen einen Einblick in ausgewählte Projekte aus der Forschung in Baden-Württemberg und zeigen anhand von Beispielen, welche Entwicklungen sich in den letzten Jahren ergeben haben. Mithilfe von Materialproben und Projektbeispielen wird den Schülern ein Eindruck vom Themengebiet vermittelt.

Materialien zur Unterrichtsgestaltung

In den Unterrichtsmaterialien werden aktuelle Forschungsprojekte aus Baden-Württemberg für die Integration in den Unterricht aufbereitet. Der aktuelle Forschungsbezug im Bereich Biotechnologie und Gesundheit sowie Biotechnologie und Bioökonomie in Verknüpfung mit klassischen Unterrichtsthemen kann daher das Interesse der Schüler im Bereich NWT verstärken und vertiefen. Die Materialien zur Unterrichtsgestaltung werden zum Thema „Biokunststoffe“ sowie zu den Themen „Peripheres Nervensystem“ und „Ersatz für Tierversuche“ angeboten.

Nervenleitschiene

Franka Schermutzki und Sven Gemballa, neu bearbeitet von Dr. Ariane Pott

Einleitung	5
Aufbau und Funktionsweise des Nervensystems:	5
Zelluläre Ebene	5
Organ-Ebene: Das Nervensystem – Zentrum und Peripherie.....	5
Gewebeebene: Nervengewebe – Was ist ein Nerv?	6
Verletzung von Nervengewebe: Ausfallerscheinungen und Regeneration	7
Ursachen von Verletzungen und ihre typischen Symptome	7
Reaktionen von Nervengewebe auf Schädigung.....	7
Regeneration von Nervengewebe: erfolgreiche Regeneration	8
Probleme bei der Regeneration von Nervengewebe: erfolglose Regeneration	9
Neurochirurgische Therapiemöglichkeiten: Von der einfachen Nervennaht bis zur intelligenten	
Neuroprothese	9
Etablierte Therapiemöglichkeiten bei Nervenverletzungen	9
Zukunftsvision zur Therapie von Nervenverletzungen	10
Glossar	12
Literatur	14
Weiterführende Links zum Thema (Stand November 2016)	14
Integration des Themas in den Unterricht.....	15

Nervenleitschiene

Franka Schermutzki und Sven Gemballa, neu bearbeitet von Dr. Ariane Pott

Wie Nerven wieder ihren Weg finden

Einleitung

Etwa zwei Prozent der Neuerkrankungen pro Jahr betreffen Schädigungen an den peripheren [Nerven](#). Betroffen sind meist jüngere Patienten (mittleres Alter: 32-35 Jahre). Die Schädigungen im peripheren Nervensystem, wie zum Beispiel Nervendurchtrennungen, führen bei den Betroffenen zu erheblichen Lebenseinschränkungen. So können Läsionen peripherer Nerven einen Verlust von Gefühl oder Motorik in der Körperperipherie (zum Beispiel Hand, Finger) hervorrufen. (1)

Im Gegensatz zu den meisten anderen Gewebsverletzungen sind die Beeinträchtigungen infolge von Nervenverletzungen oft nur schwer heilbar, da eine **Regeneration** von Nervengewebe durch verschiedene Umstände behindert wird.

Einerseits finden die vom Stumpf eines durchtrennten Nervs neu aussprossenden Nervenzellfortsätze (Axone) ihren Weg zum Erfolgsorgan nicht, andererseits werden sie insbesondere im zentralen Nervensystem zusätzlich durch inhibierende Substanzen am Wachstum gehindert. **Intelligente Neuroprothesen**, die so genannten **Nervenleitschienen**, sollen zukünftig Abhilfe schaffen: Mikrokanäle in den Nervenleitschienen weisen den auswachsenden Axonen den Weg.

Aufbau und Funktionsweise des Nervensystems:

Zelluläre Ebene

Das Nervensystem erfüllt hochkomplexe und vielfältige Aufgaben der Koordination. Diese funktionelle Komplexität wird allerdings nur von wenigen strukturellen Grundelementen getragen: Im Wesentlichen besteht das Nervensystem aus zwei **Zelltypen**, den **Neuronen** (Nervenzellen) und den **Gliazellen** (Stützzellen). Diese werden von Blutgefäßen und Bindegewebelementen begleitet (2).

Neurone leiten als elektrische Potenziale codierte Informationen entlang der Kommunikationswege des Nervensystems fort. Ein Neuron besteht aus drei Einheiten. Der relativ große Zellkörper (Soma, Peri-

karyon) enthält den Zellkern und die Zellorganellen. Im Zellkörper werden die von den Dendriten, also den Zellfortsätzen der Nervenzellen, einlaufenden Informationen integriert und zu einer auslaufenden Information umgewandelt. Diese wird über das Axon weitergeleitet. Axone können sehr lang sein. Die Zellkörper der Neurone des Ischiassnervs liegen zum Beispiel im unteren Teil der Wirbelsäule; die Axone dieser Neurone ziehen über die Distanz von mehr als einem Meter in die Beine und Füße und kontrollieren dort die Muskelkontraktion.

Gliazellen (Stützzellen) sind weit häufiger als Neurone. Sie füllen den vom Neuronennetz freigelassenen Raum aus und bilden so für das Neuronennetz eine Art Stützgerüst mit isolierender, schützender und ernährender Funktion. Darüber hinaus metabolisieren Gliazellen zum Beispiel [Wachstumsfaktoren](#), Ionen und Transmitter und spielen bei Abwehrvorgängen eine wichtige Rolle. Je nach Ort im Nervengewebe variiert das Verhältnis von Gliazellen zu Neuronen stark (1:1 bis 1:10). Gliazellen behalten, anders als Nervenzellen, ihre Teilungsfähigkeit während des ganzen Lebens bei. Sie sind fähig, sich schnellstens an veränderte Situationen anzupassen, in frei werdende Räume einzuwachsen und nach Schädigungen Narben im Nervengewebe zu bilden.

Man unterscheidet drei Typen von Gliazellen: [Astrozyten](#), [Oligodendrozyten](#)/Schwann-Zellen und [Mikrogliazellen](#). Besonders die **Schwann-Zellen** sind sehr bekannt. Sie umhüllen die Axone vieler Neuronen im peripheren Nervensystem und bilden so eine isolierende Hülle, die [Myelinscheide](#). Neben diesen markhaltigen Nervenfasern gibt es auch marklose Nervenfasern. Hier sind die Axone in Vertiefungen der Schwann-Zellen eingelagert, aber ohne Markscheide.

Organ-Ebene: Das Nervensystem – Zentrum und Peripherie

Das Nervensystem ist ein hochkomplexes Organ aus zahlreichen Einzelkomponenten. Seine Organisation lässt sich am besten verstehen, wenn man es in funktionelle Untereinheiten aufgliedert. Auf der höchsten funktionellen Ebene unterscheidet man zwischen dem **zentralen** und dem **peripheren** Nervensystem (ZNS

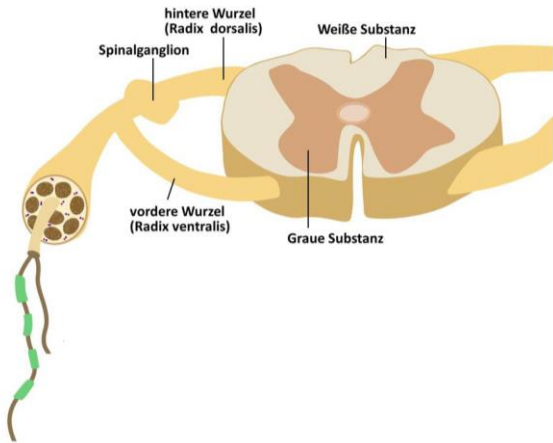


Abbildung 1: Spinalnerv und Spinalnervwurzeln. Die ventrale und dorsale Wurzel bildet zusammen den Spinalnerv. (Foto: BalintRadu / Fotolia, bearbeitet durch Dr. Ariane Pott)

und PNS). Das PNS sammelt Sinnesinformationen aus der Peripherie und sendet diese in das ZNS, welches diese Informationen verrechnet. Ergebnis dieses Verrechnungsprozesses sind ausgehende Signale, die vom ZNS an das PNS weitergegeben und von diesem zu den Erfolgsorganen (Muskel- und Drüsenzellen) fortgeleitet werden (2).

Das **Zentralnervensystem** besteht aus Gehirn und Rückenmark. Das Rückenmark tritt am Hinterhauptsloch aus dem Gehirn aus und verläuft im Neuralkanal der Wirbelsäule bis in die Steißregion. Entlang dieser Strecke gewinnt dieser Teil des ZNS an jedem Wirbelsegment Anschluss an das PNS. Hier treten afferente, sensorische Nervenbahnen des PNS in das Rückenmark ein (an der sogenannten hinteren, dorsalen Wurzel eines Wirbels), während efferente Nervenbahnen des PNS austreten (an der sogenannten vorderen, ventralen Wurzel eines Wirbels). Die Verschaltungen der PNS-Nervenbahnen mit denen des Rückenmarks erfolgen dabei im inneren, schmetterlingsförmigen Bereich, der sogenannten grauen Substanz. Diese enthält die Zellkörper der efferenten PNS-Bahnen sowie diejenigen der Rückenmarksbahnen. Im Gegensatz dazu verlaufen in der äußeren, weißen Substanz des Rückenmarks nur Axone von ab- und aufsteigenden Nervenbahnen (Abb. 1). Diese Nervenbahnen des Rückenmarks, die aufgrund ihrer Myelinschicht eine charakteristische weißliche Farbe haben, vermitteln Informationen zu und von den übergeordneten Zentren des Gehirns. Das Gehirn sammelt dadurch die Informationen aus der Peripherie und steuert letztendlich die Aktionen in der Peripherie. Nur einige einfache und schnelle Reflexe werden komplett im Rückenmark verrechnet und bilden

daher eine Ausnahme (zum Beispiel Knie-Sehnen-Reflex).

Die Bahnen des **peripheren Nervensystems** haben mit ihren sensorischen (afferenten) Nervenbahnen und ihren motorischen (efferenten) Nervenbahnen an jedem Wirbel Anschluss an das Rückenmark. Diese in der Nähe der Wirbelsäule dicken Nervenstämme verästeln sich zur Peripherie hin immer feiner. Der Ischiassnerv (Nervus ischiaticus) beispielsweise führt alle Neurone, die die Muskeln des Fußes bedienen, und stellt damit den längsten Nerv des menschlichen Körpers dar. Den langen Weg bis in die Endäste des Fußes machen jedoch nur die wenigsten Anteile des Nervs mit. Andere Anteile, wie etwa die Bahnen des Ischiassnervs, die den Oberschenkelbeuger innervieren, enden weit vorher. Ein peripherer Nerv stellt also immer einen Verbund aus Leitungsbahnen dar, die sich spitzenwärts fein verästeln. Der Begriff Nerv beschreibt daher nicht wie die Begriffe Axon oder Neuron die zelluläre Ebene, sondern bezeichnet die makroskopisch sichtbare Erscheinungsform des Nervengewebes.

Gewebsebene: Nervengewebe – Was ist ein Nerv?

Nervengewebe ist ein „Mischgewebe“ aus verschiedenen Zelltypen und extrazellulären Komponenten. Zur Erfüllung seiner eigentlichen Funktion - der Erregungsleitung - bedarf es natürlich der Anwesenheit der Nervenzellen und der Gliazellen mit den bereits erwähnten Schwann-Zellen als dominierendem Zelltyp. Daneben spielen allerdings schützende zelluläre und faserige Bindegewebelemente sowie versorgende

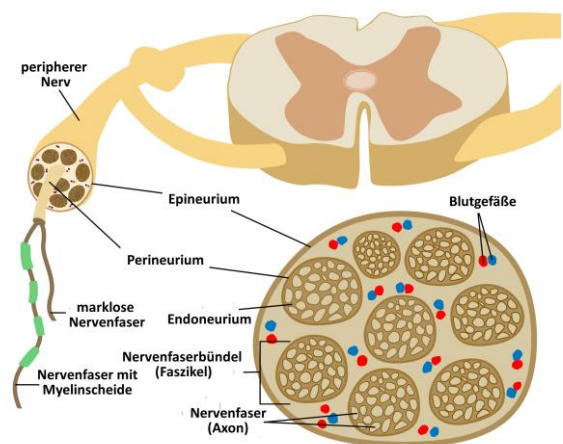


Abbildung 2: Aufbau eines peripheren Nervs (Foto: BalintRadu / Fotolia, bearbeitet durch Dr. Ariane Pott)

Elemente eine wichtige Rolle. Abb. 2 zeigt den Aufbau eines peripheren Nervs bis hinunter auf das bereits bekannte Niveau des Neurons mit Myelinscheide (3).

Ein Nerv besteht aus mehreren Bündeln von Nervenfasern (Faszikeln). Dieses Bündel ist von einer äußeren Schicht, dem Epineurium, umgeben. Es besteht aus längsgerichteten Kollagenfasern in leicht gewellter Anordnung. Das Epineurium spielt für die mechanischen Eigenschaften der Nerven eine wichtige Rolle (z.B. Dehnbarkeit und Elastizität). Innerhalb des Epineuriums findet man eine variierende Anzahl von primären Nervenfaserbündeln (Abb. 2).

Ein Nervenfaserbündel ist seinerseits umhüllt von einer bindegewebigen Hüllschicht, dem Perineurium. In den Primärfaserbündeln finden sich die Axone. Diese bilden die Hauptelemente des Primärfaserbündels. Die Axone der Primärfaserbündel sind ebenfalls leicht gewellt und tragen so zur wichtigen Dehnbarkeit des Nervs bei. Entsprechend der Anzahl an Axonen können die einzelnen Primärfaserbündel von sehr unterschiedlicher Dicke sein.

Zwischen den Axonen befindet sich lockeres Bindegewebe, das als Endoneurium bezeichnet wird. Der Raum zwischen den Primärfaserbündeln ist von fettreichem Bindegewebe erfüllt. Daneben finden sich auch kleine Blutgefäße, die sich durch das Perineurium hindurch bis in die Primärfaserbündel verzweigen und diese versorgen.

Als modellhafte Vorstellungshilfe für einen Nerv eignet sich ein herkömmliches Elektrokabel. Von einer äußeren dicken Isolierschicht (Epineurium) eingehüllt, führt es in seinem Inneren eine Reihe von Kupferdrähten. Diese sind ihrerseits von einer Isolierschicht (Perineurium) umhüllt. Ein Kupferdraht (Primärfaserbündel) setzt sich wiederum aus einer Vielzahl von sehr feinen Kupferfasern zusammen, die die einzelnen Axone repräsentieren. Die Myelinscheiden der Axone sowie Blutgefäße, Bindegewebe und Fettzellen zwischen dem Perineurium sind in diesem vereinfachten Modell nicht repräsentiert. Auch ein funktioneller Aspekt ist in diesem „Kabelmodell“ repräsentiert: Die Isolierung der einzelnen Kupferdrähte (Primärfaserbündel) ermöglicht innerhalb eines Nervs einen unabhängigen Informationstransport zu verschiedenen Zielgeweben.

Verletzung von Nervengewebe: Ausfallserscheinungen und Regeneration

Ursachen von Verletzungen und ihre typischen Symptome

Nervenverletzungen haben typischerweise zwei Ursachen: Rückenmarksverletzungen treten meist infolge von Verkehrsunfällen auf (> 50 % aller Fälle; z. B. Scherung, Hyperflexion von Wirbeln oder Wirbelkörperbruch), während Schnitt- oder Stichverletzungen häufig die Ursache für die Verletzung peripherer Nerven sind.

Bei Verletzungen an **peripheren Nerven** unterscheidet man zwischen Minus- und Plusssymptomen (4). Bei Minussymptomen handelt es sich einerseits um sensorische Ausfallserscheinungen, wie Ausfälle der Sensibilität von Haut und Schleimhäuten, Minderung der Temperaturempfindung, verminderte Reaktion auf Schmerzreize, Störungen des Lagesinns (betreffen Dehnungs- und Gelenkrezeptoren), andererseits um muskuläre Ausfallserscheinungen bis hin zum totalen Funktionsverlust der innervierten Muskulatur. Plusssymptome äußern sich zum Beispiel in Schmerzempfindungen, Kribbeln, Brennen, ein Gefühl, das dem Einschlafen der Beine vergleichbar ist („Nadelstiche“).

Bei Verletzungen **zentraler Nerven** (Rückenmarksverletzungen) kann es zu einer partiellen (inkompletten) oder einer kompletten Querschnittslähmung kommen (5). Je nach Ort der Läsion (Durchtrennung von Nervensträngen) entstehen unterschiedliche Bilder der Querschnittslähmung. Grundsätzlich sind diejenigen Organfunktionen beeinträchtigt, deren Nerven unterhalb der Läsionsstelle aus dem Rückenmark treten. Neben Läsionen können auch Quetschungen oder Komprimierungen des Rückenmarks zu Ausfallserscheinungen führen.

Reaktionen von Nervengewebe auf Schädigung

Schädigungen des Nervengewebes sind, verglichen mit der Schädigung zahlreicher anderer Gewebe, deshalb folgenschwer, weil ausgereifte Nervenzellen das Teilungsvermögen eingebüßt haben. Eine ausgefallene Nervenzelle kann somit nicht ersetzt werden. Ob eine geschädigte Nervenzelle abstirbt oder regeneriert, ist abhängig von der Schwere der Schädigung und von der Stelle am Neuron, die betroffen ist. Man unter-

scheidet Schädigungen am kernhaltigen Zellkörper und am Axon.

Schädigungen des Zellkörpers sind folgeschwer. Der Zellkörper ist das **trophische** (ernährende) und steuernde Zentrum des Neurons; deshalb wirkt sich seine Schädigung immer auch auf sämtliche Zellfortsätze aus. Ist die Schädigung so schwer, dass es zum Untergang des Zellkörpers kommt, degenerieren in der Folge auch sämtliche Dendriten, das Axon und die dem betroffenen Neuron zugehörigen synaptischen Endigungen. Eine Regeneration dieser Zelle ist nicht mehr möglich. Schädigungen an der grauen Substanz des Rückenmarks sind somit nicht reparabel.

Bei **Schädigungen des Axons** hingegen kann es zur Regeneration der Nervenzelle kommen. Bei einer Durchtrennung verliert das Axon sofort die Fähigkeit zur Reizleitung. Der abgetrennte distale Teil des Axons degeneriert in jedem Fall. Der proximale Teil mit Verbindung zum Zellkörper kann unter gewissen Bedingungen den distalen, abgetrennten Teil des Axons regenerieren. Dies ist umso wahrscheinlicher, je weiter die Läsionsstelle vom Zellkörper entfernt ist. Bei der Regeneration spielen nicht nur der proximale Stumpf der Nervenzelle, sondern auch die umliegenden Gliazellen beziehungsweise Schwann-Zellen eine entscheidende Rolle. Axonregenerationen können bei peripheren Nerven und unter Umständen auch in der weißen Substanz des Rückenmarks gelingen (Abb. 1).

Regeneration von Nervengewebe: erfolgreiche Regeneration

Durchtrennte Nervenfasern verlieren sofort die Fähigkeit der Reizweiterleitung. Hat eine Nervenzelle des peripheren Nervensystems die Schädigung oder Durchtrennung ihres Axons dennoch überlebt, so setzt zunächst ein Degenerationsprozess ein, der unter gewissen Bedingungen zu einer erfolgreichen Regeneration mit einhergehender Reinnervation des betroffenen Organs führen kann (3). Diese Art der Degeneration ist nach dem Physiologen August Volney Waller benannt, der den Vorgang bereits 1850 erstmals beschrieb (Waller-Degeneration).

Im Verlauf der **Degeneration** kommt es distal der Läsionsstelle zunächst zu einem Abbau der Myelinscheide. Dabei entstehen Einzelfragmente, die sogenannten Myelinovoide oder Markballen. Der weitere Abbau der Markscheide findet innerhalb der Schwann-Zellen statt. Die Zellen werden umorganisiert und von Makrophagen zu Lipidkügelchen abgebaut. Zeitgleich zerfällt das abgetrennte Stück des Axons. Die Schädigungen rufen auch Veränderungen des Zellkörpers hervor. Während der sogenannten

Chromatolyse ist im Zellkörper eine erhöhte Syntheserate von Proteinen zu verzeichnen (10).

Für die neu auswachsenden Axone ist das Vorhandensein von **Leitstrukturen**, die das aussprossende Axon in die richtige Richtung leiten, sehr wichtig. Etwa 2-4 Tage nach der Schädigung beginnen die Schwann-Zellen zu proliferieren. Sie bilden die sogenannten **Bünger-Bänder** aus, an denen entlang sich das auswachsende Axon bis zum Erfolgsorgan „vortasten“ kann. Bünger-Bänder werden von sich teilenden Schwann-Zellen gebildet, die bandförmig angeordnet das Endoneurium des ursprünglichen Nervenfaserkannals füllen. Durch Produktion von Nervenfaserswachstumsfaktoren, Zelladhäsionsmolekülen und anderen trophischen Faktoren bilden Schwann-Zellen einen idealen Wachstumsuntergrund. Während des Wachstums (1-4 mm pro Tag) wird das noch dünne Axon bereits von Schwann-Zellen mit einer zunächst dünnen Markscheide versehen.

Ein erfolgreicher **Regenerationsprozess** führt schließlich zur Reinnervation des Erfolgsorgans. Bei der beginnenden Regeneration einer Nervenzelle bilden sich am proximalen Ende des Axons Axonstümpfe, die man als Wachstumskegel bezeichnet. Aus den Wachstumskegeln sprosst eine Anzahl dünner Fortsätze aus, die in verschiedener Richtung in das umgebende Gewebe einwachsen. Viele dieser „sich vortastenden“ Sprossen gehen wieder zugrunde. Von den einwachsenden Axonsprossen bleibt letzten Endes jeweils nur einer erhalten, nämlich derjenige, der im Idealfall das Erfolgsorgan erreicht.

Sobald es zur Reinnervation des Zielgewebes kommt, wandelt sich der Wachstumskegel in präsynaptische Endkolben um. Nach beendetem Längenwachstum werden Faser und Markscheide im Verlaufe eines einige Monate dauernden Reifungsprozesses dicker. Der gesamte Regenerationsablauf nimmt eine Zeit von 3 bis 6 Monaten ein, wobei sowohl kürzere als auch viel längere Zeiten in Betracht kommen. Die Dauer ist vor allem abhängig von der Zeitspanne, in der die Axonsprosse die alten Leitstrukturen erreichen. Während der Regenerationsphase **atrophiert** der Muskel als Folge seiner Inaktivität.

Auch die Regeneration eines Nervs kann mit dem „Kabelmodell“ veranschaulicht werden. Die Kupferdrähte (Primärfaserbündel) im Kabel sind durchtrennt. In dem vom Zentrum abgetrennten distalen Kabelstück „degenerieren“ die Kupferdrähte vollständig; zurück bleibt lediglich die von nicht neuronalen Zellen (Schwann-Zellen) gebildete Umhüllung, wie der leere Isolierschlauch eines elektrischen Kabels. Für eine erfolgreiche natürliche Regeneration sollte

die Isolierung (Epi-, Peri-, Endoneurium) zwischen den durchtrennten Kupferdrähten zumindest teilweise noch erhalten sein, damit sich die Büngner-Bänder zwischen den durchtrennten Axonen ausbilden können.

Probleme bei der Regeneration von Nervengewebe: erfolglose Regeneration

Die Verletzung eines Nervs kann so schwerwiegend sein, dass eine Regeneration nicht erfolgreich verläuft, es also nicht zur Reinnervation des Erfolgsorgans kommt. Das ist der Fall, wenn die aussprossenden Axonfortsätze vom zentralen Stumpf des durchtrennten Nervs nicht ihren Weg finden. Dies kann im Wesentlichen zweierlei Gründe haben: Erstens, die Verletzung ist so umfangreich, dass der periphere Stumpf zu weit entfernt ist. Wird diese Art von Verletzung nicht operativ behandelt (z.B. Nervennaht), so können die Büngner-Bänder die klaffende Lücke nicht überbrücken und die aussprossenden Axone bleiben bei ihrer „Suche“ nach dem richtigen „Weg“ erfolglos. Zweitens wird die „Suche“ auch dadurch erschwert, dass es neben den degenerativen Veränderungen am

Zellkörper des geschädigten Neurons auch zu einer erhöhten Proliferation benachbarter Gliazellen kommt. Insbesondere die proximalen Schwann-Zellen beginnen ungerichtet zu wuchern und bilden zusammen mit dem auswachsenden Axon und anliegendem Bindegewebe einen geschwulstartigen Knoten (Amputationsneurom). Dieses wachstumshemmende Narbengewebe verhindert das weitere Vorwachsen der Axone. In beiden Fällen bleibt der Muskel ohne Innervation, und es kommt zum völligen, irreversiblen Funktionsverlust.

Neurochirurgische Therapiemöglichkeiten: Von der einfachen Nervennaht bis zur intelligenten Neuroprothese

Bei schwerwiegenden Läsionen von peripheren Nerven, bei denen ein Spalt zwischen den Nervenstümpfen entsteht, versagen die natürlichen Regenerationsmöglichkeiten des Körpers. In diesen Fällen kann die oben beschriebene Degeneration nur durch neurochirurgische Eingriffe verhindert werden. Gängige Therapieformen stellen einerseits die Nervennaht und andererseits das Einsetzen verschiedener Implantate als Leitschienen für nachwachsende Nervenfasern dar. Diese Verfahren werden nachfolgend beschrieben (Tab. 1).

Tabelle 1: Gegenüberstellung verschiedener Beispiele für Therapiemöglichkeiten bei Verletzungen im peripheren Nervensystem

Therapieform	Grenzen, Probleme, Chancen
Nervennaht: Zusammennähen der freien Nervenenden	Nicht möglich, wenn ein Teil des Nervs fehlt beziehungsweise die Kluft zu groß ist.
Transplantation eines körpereigenen Nervensegments	<ul style="list-style-type: none"> • Bildung schmerzhafter Neurome • begrenzte Verfügbarkeit autologer (körpereigener) Nerventransplantate • Funktionsverlust im Donorbereich
Einfache synthetische Strukturen als Leitschienen, wie Silikonschläuche	<ul style="list-style-type: none"> • Fremdkörperreaktionen • Bildung schmerzhafter Neurome
Anvisierte Therapieform: Implantation einer „intelligenten Neuroprothese“	Im Idealfall werden Lücken im Nervenverlauf überbrückt, das regenerative Wachstum beschleunigt und die Prothese nach einer definierten Zeit vom Körper resorbiert.

Etablierte Therapiemöglichkeiten bei Nervenverletzungen

Derzeit finden drei Therapieformen bei der neurochirurgischen Behandlung eines durchtrennten Nervs Anwendung: die Nervennaht, und die Implantation von körpereigenen oder synthetischen Leitschienen.

Bei der Nervennaht werden Epineurium und die Perineuralscheiden der jeweiligen Stümpfe der einzelnen Nervenfaserbündel miteinander vernäht (6). Die so vernähten Strukturen dienen den auswachsenden Axonen als natürliche Leitschienen. Ein besonderes Problem bei dieser Technik stellen die elastischen Eigenschaften der Epi- und Perineuralstrukturen dar. Sie sind dafür verantwortlich, dass sich die Nervenstümpfe nach Durchtrennung verkürzen und so auseinanderweichen. Dabei kann es zu einer Kluft von mehreren Zentimetern kommen. Ist der Spalt zwischen den Nervenstümpfen zu groß, so kann eine Nervennaht nicht durchgeführt werden.

Eine Therapieform, die dann zur Anwendung kommen kann, stellt das Implantieren von **Leitschienen** zur Überbrückung der Kluft zwischen den Nervestümpfen dar. Als Material kommen **körpereigene (autologe) Transplantate** in Frage. Hierbei werden häufig Nervensegmente des sensorischen Suralnervs aus dem Fußknöchelbereich verwendet. Dieses Verfahren wird mit Erfolg eingesetzt. Grenzen und Probleme, die dabei auftreten, sind in der begrenzten Verfügbarkeit der Implantate zu sehen. Die Operation erfordert einen Eingriff an zwei Körperstellen, birgt dadurch doppelte Infektionsrisiken und geht mit einem Funktionsverlust im Donorbereich (hier Fußknöchelbereich) einher. Außerdem kann es zur Bildung schmerzhafter Neurome an den freien Nervenenden kommen (10).

Als weiteres Material kommen **synthetische Leitschienen** in Betracht. Einfache Hohlfasern als Nervenleitschienen sind bereits zugelassen, jedoch werden sie nur mit mäßigem Erfolg eingesetzt. Es handelt sich um einkanalige Röhren, die aus synthetischen Polymeren oder Schweine- bzw. Rinderkollagenen hergestellt werden. Fremdkörperreaktionen sowie die Bildung von Neuomen weisen diese Therapieform in ihre Grenzen (10).

Im Gegensatz zur neurochirurgisch unterstützten Regeneration peripherer Nerven sind die Heilungschancen für die häufig vorkommenden Querschnittsverletzungen des Rückenmarks leider immer noch sehr gering. Eine Aussicht auf Erfolg besteht hier grundsätzlich nur für die Axonbahnen in der weißen Substanz (Abb. 1).

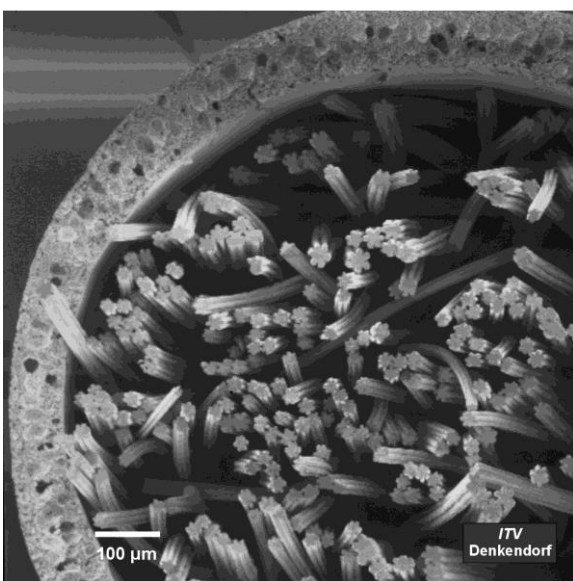


Abbildung 3: Eine Kapillare mit Leitfasern (Foto: ITV Denkendorf)

Durchtrennte Axone in der weißen Substanz des Zentralnervensystems zeigen zwar die Tendenz zu neuem Auswachsen, aber dies nur in sehr beschränktem Rahmen (7). Das Axonwachstum im ZNS wird offensichtlich von wachstumshemmenden Faktoren verhindert. Weitere Faktoren, die die Regeneration verhindern, sind Dislokationen (Verschiebungen), verletzungsbedingte Narbenbildungen und Schädigung der Blutversorgung.

In Experimenten konnte allerdings gezeigt werden, dass verletzte Axone, die im zentralnervösen Milieu nicht neu auswachsen können, durch eine Verpflanzung von peripheren Nervenfragmenten in das ZNS dann dort zu neuem Wachstum angeregt werden können. Die verletzten Axone des ZNS nutzen die eingepflanzten peripheren Nervenfragmente als Leitschienen und können darin über lange Strecken an Länge zunehmen. Sind die peripheren Leitstrukturen so eingepflanzt, dass die Axone ihre natürlichen Zielgewebe erreichen, so kommt es dort auch zur Ausbildung funktionierender Synapsen.

Die in Entwicklung befindlichen intelligenten Neuroprothesen eröffnen sowohl für Läsionen im peripheren als auch im zentralen Nervensystem neue Heilungsperspektiven.

Zukunftsvision zur Therapie von Nervenverletzungen

Das Ziel eines Projekts der Gesundheitsregion REGiNA (REGenerative Medizin in Neckar-Alb und Stuttgart) um Prof. Dr. Michael Doser vom Institut für Textil- und Verfahrenstechnik ITV Denkendorf ist es, den nachwachsenden Nerven einen Weg zu weisen. Die sogenannte Nervenleitschiene soll dabei verschiedene Kriterien erfüllen: (1) Sie soll den auswachsenden Axonen den Weg weisen. (2) Sie muss die mechanischen Eigenschaften des unverletzten Nervengewebes (mit Peri- und Epineurium) möglichst gut treffen, um den Belastungen im Gewebe standzuhalten. (3) Sie muss das Auswachsen der Axone durch Bereitstellung spezifischer Wachstumsfaktoren in optimaler Konzentration beschleunigen. (4) Die Leitschiene soll nach angemessener Zeit im Körper biologisch abgebaut werden. (5) Sie soll das Einwandern narbenbildender Zellen unterbinden.

Ein solches Ziel erfordert die Integration verschiedenster Fachkompetenzen in Forschungsprogramme. An der Entwicklung von Nervenleitschienen arbeiten weltweit Gruppen von Chemikern, Neurobiologen, Zellbiologen, Biochemikern und Materialwissenschaftlern zusammen.

Eine erste Fragestellung befasste sich mit dem im Körper abbaubaren Material. Ein solches biologisch abbaubares Polymer darf keine störenden Abbauprodukte hinterlassen.

Damit schied das bekannte Polylactid nach ersten Versuchen aus, da während der Auflösung sehr viel Milchsäure freigesetzt wird. Die lokal hohe Säurekonzentration kann im Körper Entzündungsreaktionen und Narbenbildung hervorrufen. Die Wissenschaftler setzen daher auf ein neues, patentiertes Copolymer, das sich aus [Caprolacton](#) und Trimethylcarbonat zusammensetzt. Dabei kann je nach Anteil der Monomere die Zeit eingestellt werden, die der Körper benötigt, um das Material abzubauen. Dabei gilt es Folgendes zu beachten: Der Abbau der implantierten Neuroprothese im Körper darf erst erfolgen, wenn die Regeneration des Axons stabil ist. Sie darf nicht zu spät erfolgen, da der Durchmesser der regenerierenden Axone zunimmt und es dadurch zu Kompressionen und damit verbundenem Funktionsausfall der gerade regenerierten Axone käme. In einem ersten Forschungsprojekt stellte die Gruppe um Professor Doser aus dem Copolymer eine schlauchförmige Kapillarmembran her.

Damit die Axone besser und schneller wachsen, siedelten die Forscher des NMI Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts an der Universität Tübingen körpereigene Schwann-Zellen in den Kapillaren an. Diese Schwann-Zellen, die die Isolierschichten um die Axone aufbauen, sollten während der Regeneration Wachstumsfaktoren bilden, die das Auswachsen der Axone verbessern. Hiermit konnte im Tiermodell tatsächlich eine Nervenregeneration von bis zu zwei Zentimetern nachgewiesen werden. Die Nervenleitschiene löste sich nach etwa einem halben Jahr auf. Da jedoch nach den EU-Regularien aus dem Jahr 2007 (ATMP-Verordnung, Advanced Therapy Medicinal Products, Arzneimittel für neuartige Therapien) eine Zulassung der Nervenleitschiene als zellbasiertes Produkt schwierig werden würde, wählte die Gruppe von Professor Doser in einem weiteren Forschungsprojekt einen anderen Weg.

Eine Verbesserung des Nervenwachstums soll erreicht werden, indem Filamente, also Fasern, mit Längsrillen in die Kapillaren integriert wurden, an denen sich die auswachsenden Axone orientieren. Im aktuellen Projekt werden die integrierten Filamente nun mit spezifischen, neuronalen Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel dem [Nervenwachstumsfaktor](#) (nerve growth factor, NGF), beschichtet. In Kombination mit weiteren Wachstumsfaktoren sollen die Ausbreitung der Schwann-Zellen und das Wachstum der Axone gefördert werden.

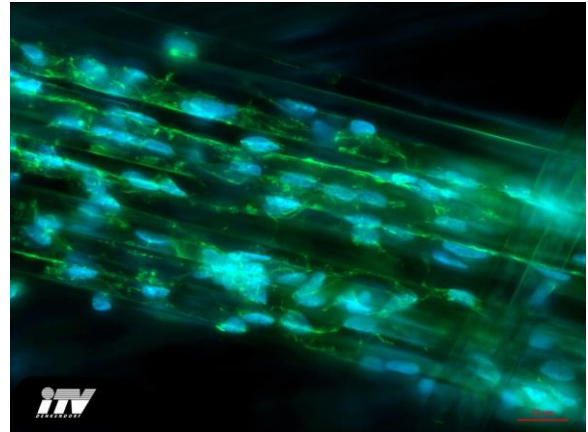


Abbildung 4: Schwann-Zellen auf den Strukturfasern
(Foto: ITV Denkendorf)

In diesem Projekt arbeitet das ITV Denkendorf mit der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Tübingen und der ITV Denkendorf Produktservice GmbH zusammen. Das Ziel ist es, die beste Kombination und Menge der Wachstumsfaktoren zu finden, damit die Schwann-Zellen und die Axone in die Neuroprothese einwachsen. Die neuen Implantate werden aktuell im Tiermodell geprüft. Bei Erfolg sollen im Anschluss die ersten klinischen Studien vorgenommen werden.

Glossar

Atrophie: Atrophie bedeutet Gewebsschwund und kann zum Beispiel auftreten, wenn ein Organ, wie zum Beispiel der Muskel, nicht eingesetzt wird. Weitere Gründe für eine Atrophie können Mangelernährung oder auch eine Stoffwechselstörung sein.

Astrozyten: Astrozyten sind Gliazellen im zentralen Nervensystem, die häufig sternförmig sind. Es sind Zellen mit einer sehr heterogenen Morphologie, die unter anderem die Neuronen mit den Blutgefäßen verbinden und dadurch mit Nährstoffen versorgen. Ferner sorgen Astrozyten für eine stabile extrazelluläre Kaliumkonzentration.

Bünger-Bänder: Die Bünger-Bänder sind nach dem deutschen Chirurgen Otto von Bünger benannt. Sie bilden eine Leitschiene für das bei der Nervenregeneration aussprossende Axon.

Caprolacton: ϵ -Caprolacton gehört zur Stoffgruppe der Lactone. Polycaprolacton ist ein biologisch abbaubarer, thermoplastischer Kunststoff. Er wird auf der Basis von Erdöl hergestellt und ist mit anderen Materialien gut mischbar.

Chromatolyse: Die Chromatolyse findet während der Regeneration von Nervenzellen statt. Man versteht darunter die Auflösung des rauen endoplasmatischen Retikulums. Dabei hellt sich das Zytoplasma auf und es vermehren sich die freien Ribosomen und Intermediärfilamente.

Endoneurium: Das Endoneurium ist eine Bindegewebsschicht, die die einzelnen Axone im Anschluss an die Myelinscheide umgibt. Es dient ebenfalls der Ernährung der Nervenfasern.

Epineurium: Das Epineurium ist das kollagenhaltige Bindegewebe, das einen Nerv zusammenfasst.

Kollagen: Kollagen ist ein tierisches Faserprotein und wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix. Heute sind mehrere Kollagentypen bekannt. Alle Kollagene sind aus drei Polypeptidketten, welche häufig Glycin und Prolin enthalten, aufgebaut. Kollagen kommt unter anderem in Haut, Sehnen, Knochen und Knorpel vor.

Mikrogliazellen: Die Mikroglia ist das Immunsystem des Gehirns. Die Mikrogliazellen liegen im Gehirn als ruhende Mikroglia vor und werden bei einer Schädigung des Gehirns aktiviert.

Myelinscheide (Markscheide): Unter Myelinscheide versteht man die Umhüllung des Axons durch Ausläufer der Oligodendrozyten oder Astrozyten. Die Ausläufer bilden das Myelin.

Nerven: Ein Nerv ist eine Bündelung von Nervenfasern (Faszikel). Der Nerv selbst sowie die Faszikel und Axone sind von Bindegewebe umgeben. Zusätzlich besitzt ein Nerv Blut- und Lymphgefäße.

Nervenwachstumsfaktor: Der Nervenwachstumsfaktor (NGF) gehört zur Familie der Neutrophin-Signalproteine. Während des Nervenzellwachstums wird NGF vom Zielgewebe der Neuronen ausgeschüttet.

Oligodendrozyten: Oligodendrozyten sind Gliazellen im zentralen Nervensystem. Sie bilden - wie die Schwann-Zellen im peripheren Nervensystem - das Myelin.

Perineurium: Das Perineurium ist die Bindegewebsschicht, die die einzelnen Nervenfaszikel in einem Nerv umgibt. Es dient auch als Diffusionsschranke.

Trophisch: Trophisch bedeutet „die Ernährung betreffend“. Trophische Faktoren sind Signalproteine, die für die Ernährung der Zellen sorgen.

Wachstumsfaktoren: Wachstumsfaktoren sind Proteine, die durch ihre Übertragung von Zelle zu Zelle Informationen weiterleiten, wie zum Beispiel der Nerve Growth Factor.

Literatur

1. S3-Leitlinie: Versorgung peripherer Nervenverletzungen, Stand: 06/2013, AWMF online, Das Portal der Wissenschaftlichen Medizin, Registernummer: 005-010.
2. Campbell NA. Biologie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 1997: 1440 pp.
3. Krstic RV. Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere. Berlin: Springer 1979.
4. Dudel J, Toyka KV. Periphere Nerven, zentrale Bahnen, Somatosensorik. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg). Pathophysiologie des Menschen. Weinheim: VCH 1993; 21.1-21.18.
5. Gratzl O, Rem JA, Wasner M, Nervensystem. In: Siewert JR. Chirurgie. 6. Aufl. Berlin: Springer 1998; 215- 88.
6. Biemer E. 1998. Plastische Chirurgie. In: Siewert JR. Chirurgie. 6. Aufl. Berlin: Springer 1998; 909-20.
7. Zenker W. Feinstruktur des Nervengewebes. In: Drenckhahn D, Zenker W (Hrsg.). Benninghoff. Anatomie. Band 2, 15. Aufl. München: Urban & Schwarzenberg 1994; 220- 66.
8. Lietz M, Dreesmann L, Hoss M, Oberhoffner S, Schlosshauer B.. Neuro tissue engineering of glial nerve guides and the impact of different cell types. Biomaterials 2006b; 27: 1425-36.
9. Ministerium für Kultus, Jugend und Sport (Hrsg). Bildungsplan 2004: Allgemein bildendes Gymnasium. Version vom 21. Januar 2004, AZ 6512.-15/167/1, 531pp.
10. Müller-Vahl H, Mumenthaler M, Stöhr M, Tegenthoff M. Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. 10. überarbeitete Aufl.. Stuttgart: Thieme 2014.
11. Faller A, Schünke M. Der Körper des Menschen. 15. Aufl., Stuttgart: Thieme 2008.

Weiterführende Links zum Thema (Stand November 2016)

- BIOPRO: [Michael Doser bringt Biomedizin- und Textilforschung zusammen](#)
- BioRegioSTERN: [Roter Faden für die Regeneration](#)
- [Gesundheitsregion REGINA](#)
- [Netzwerk Glia](#) e.V., Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Integration des Themas in den Unterricht

Sowohl der aktuelle Forschungsbezug als auch die direkte Anwendung von Nervenleitbahnen am Menschen kann bei Schülerinnen und Schülern Interesse wecken. Ein Verständnis dieser neuartigen Technik setzt vor allem anatomische, weniger physiologische Kenntnisse des gesunden Nervs und des Nervensystems voraus. Das Thema bietet so eine interessante Möglichkeit, die Behandlung aktueller Entwicklungen mit der Behandlung wichtiger biologischer Grundlagen des Nervengewebes zu verknüpfen. Es kann somit die traditionellen Unterrichtsinhalte in Neurobiologie in der Kursstufe oder bereits in Klasse 10 auffrischen (für die Inhalte siehe (9), Ministerium für Kultus, Jugend und Sport 2004).

LPE 2: Aufnahme, Weitergabe und Verarbeitung von Informationen

Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Bau der Nervenzelle • Prinzip der elektrischen und stofflichen Informationsübertragung • Regulation des Zusammenspiels der Zellen und Organe eines Organismus am Beispiel des Nervensystems
--------------	---

Impressum

Herausgeber: BIOPRO Baden-Württemberg GmbH
Breitscheidstr. 10, 70174 Stuttgart
Tel: +49 (0) 711 21 81 85 00
Fax: +49 (0) 711 21 81 85 02
E-Mail: info @bio-pro.de
Internet: www.bio-pro.de

Vertretungsberechtigter Geschäftsführer : Prof. Dr. Ralf Kindervater

Registergericht: Amtsgericht Stuttgart
Registernummer: HRB 23470
Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß § 27a Umsatzsteuergesetz: DE 227283342

Verantwortlich im Sinne des Presserechts: Prof. Dr. Ralf Kindervater

Chefredaktion: Dr. Barbara Jonischkeit

Redaktion: Dr. Ariane Pott

Autoren: Franka Schermutzki, Sven Gemballa, Dr. Ariane Pott

Fotos Titel: istock / UygurGeographic (links) und ITV Denkendorf (rechts)

Copyright : BIOPRO Baden-Württemberg GmbH November 2016