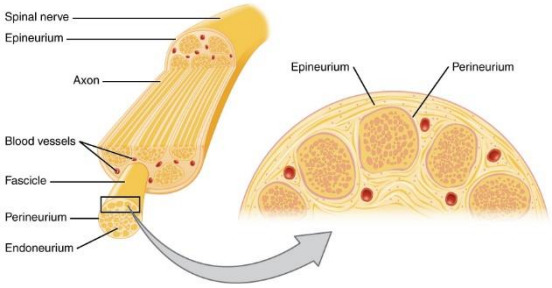
Verletzte Nerven – Was wächst wieder nach?

Angelika Bauer – Vortrag bei PRO SCIENTIA, Linz am 22.06.2020

Wie ist unser Nervensystem aufgebaut?

Man teilt das Nervensystem in 2 Teile ein: Das zentrale Nervensystem (ZNS) setzt sich aus dem Rückenmark und dem Gehirn zusammen. Das periphere Nervensystem (PNS) besteht aus den Nerven, die aus dem Rückenmark austreten und in die jeweiligen Muskeln, Organe und die Haut ziehen.

Wenn man sich die Spinalnerven näher ansieht, sind diese aus vielen Nervenbündeln, welche von Blutgefäßen umgeben sind, aufgebaut. Ähnlich wie eine große Stromleitung, setzen sich auch die Nerven aus vielen kleineren Kabeleinheiten zusammen: Ein Spinalnerv wird von einer äußeren Hülle umgeben, genannt Epineurium (siehe Abbildung rechts). Diese Hülle kann man sich wie eine Isolierung von einem Kabel vorstellen. Die Nervenbündel, genannt Faszikel, sind wiederum von einer Hülle, dem Perineurium umgeben. Ein Nervenbündel besteht aus vielen einzelnen Nervenfasern, welche von einem Endoneurium umgeben sind. Epi- und Perineurium dienen vorranging der Strukturgebung, wohingegen das Endoneurium die Reizleitung beschleunigt.



Von OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. http://cnx.org/content/col11496/1.6/, Jun 19, 2013., CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30147983

Es gibt aber auch Nervenfasern, die kein Endoneurium besitzen, man nennt sie unmyelinisierte Nervenfasern.
Sie unterscheiden sich von myelinisierten Fasern dadurch, dass sie weniger schnell Informationen leiten. Der kleinste Teil des Nervs sind die Nervenzelle (Neuron), die aus einem Zellkörper, einem langen Nervenzell-Fortsatz (Axon) und Synapsen zur Signalübertragung aufgebaut sind. Ein Axon überträgt mit seinen Fortsätzen, den Synapsen, Impulssignale an andere Nervenzellen. Im ZNS wird die Myelinscheide des Axons von Oligodendrozyten ausgebildet, die gleich mehrere Axone versorgen können. Wohingegen sich im PNS jeweils eine einzelne Schwann-Zelle einen kleinen Axonabschnitt ummantelt und so isoliert und so viele hintereinanderliegende Schwannzellen die Myelinscheide ausbilden.

Kommen wir nun zu einem Überblick über Nervenverletzungen: wird der Zellkörper (Soma) einer Nervenzelle verletzt, ist keine Regeneration mehr möglich, da der Nerv abstirbt. Sind aber das Axon oder die Synapsen verletzt, so ist eine teilweise oder komplette Regeneration möglich. Man unterscheidet folgende Einteilungen der Nervenverletzungen: Die Neuropraxie, Axonotmesis und Neurotmesis.

Unterschiede der Nervenregeneration im ZNS und PNS:

Die Gründe weshalb verletzte Nervenfasern im PNS besser regenerieren liegt daran, dass hier Makrophagen (Immunzellen – vergleichbar mit einer fremdenfeindlichen Müllabfuhr) Zellreste schnell abbauen und so die Bahn für eine erneute Aussprossung wieder freiräumen. Zusätzlich fördern Schwann-Zellen die Nervenregeneration. Im Gegensatz dazu erfolgt im ZNS der Zellabbau sehr langsam. Zusätzlich hemmen hier Oligodendrozyten, Stoffe die von anderen Zellen freigesetzt werden, und die Narbenbildung durch Chondroitinsulfat Proteoglykan (CSPG) die Nervenregeneration.

Welche Forschungsansätze gibt es, um im ZNS die Nervenregeneration anzuregen?

Zum einen möchte man die regenerationshemmende Umgebung von geschädigten Nervenzellen im ZNS modulieren um das Nervenwachstum fördern. Es gibt hierfür den pharmakologischen Ansatz mit verschiedenen Medikamenten; beispielsweise Anti-Nogo Antikörpern. Zusätzlich gibt es verschiedene Zell-basierte Ansätze und Kombinationen mit Biomaterialien oder der Rückenmarksstimulation. Zudem gibt es neue Entwicklungen im Bereich der Neuromodulation sowie Neurorehabilitation.
Anführend nun ein kleiner Auszug aus den im Vortrag gebrachten Forschungsansätzen:

- *Anti-Nogo A Antikörper*: Nogo sind Proteine aus der Myelinscheide des ZNS, welche das Wachstum von Nervenfasern hemmen und dadurch die Regenerationsfähigkeit im ZNS verschlechtern. Die erste Studie an 52 PatientInnen konnte bereits 2018 vielversprechende Ergebnisse liefern, mit einer klinischen Verbesserung von einer vollständigen zu einer inkompletten Querschnittssymptomatik bei 7 von 19 tetraplegischen StudienteilnehmerInnen. Aktuell finden mehrere Phase II Studie statt.
- *Chondroitinase*: Das Enzym Chondroitinase baut das hemmende CSPG in Narbengeweben ab, sodass Nervenzellen auswachsen können. 2019 wurde eine Studie veröffentlicht, in welcher Affen mit einer Rückenmarksverletzung an der Halswirbelsäuel eine signifikante Verbesserung der Greiffunktionen durch eine Chondroitinasebehandlung erlangten, verglichen zu einer Kontrollgruppe.
- *Neuronale und mesenchymale Stammzellentherapien*
- *Oligodendrozyten-Vorläuferzellen und Schwann-Zelltherapien*
- *Kombinationen von Zell-basierten Ansätzen mit Biomaterialien*
- *Olfactory ensheating cells (OECs)*: 2010 konnten erfolgreich bei einem paraplegischen Patienten OECs aus den Riechzellen im Gehirn entnommen werden und an die Stelle der Rückenmarksverletzung zusammen mit einem Nerventransplantat als Gerüststruktur eingesetzt werden.

Neuromodulation durch elektrische Stimulation:

Oft bleiben nach Rückenmarksverletzungen kleine Gebiete mit intakten Nervenbahnen stehen, welche jedoch unklarer Weise klinisch keine Funktion mehr aufweisen. Mittels Neuromodulation versucht man diese Nervenzellen zu aktivieren:

- *Epidurale elektrische Stimulation*
- *Brain-Computer Interface am Beispiel von Greif-Neuroprothesen*
- *Tiefe Hirnstimulation*
- *Brain-Spine Interface*

Verwendete Literatur:

Venkatesh, K., Ghosh, S.K., Mullick, M. et al. Spinal cord injury: pathophysiology, treatment strategies, associated challenges, and future implications. *Cell Tissue Res* 377, 125–151 (2019). https://doi.org/10.1007/s00441-019-03039-1

Sartori A., Hofer A.S., Schwab M. Recovery after spinal cord injury is enhanced by anti-Nogo-A antibody therapy — from animal models to clinical trials, *Current Opinion in Physiology*, 14:1-6 (2020). https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.11.001.

Rosenzweig E.S., Salegio E.A., Liang J.J. et al. Chondroitinase improves anatomical and functional outcomes after primate spinal cord injury. *Nat Neurosci* 22, 1269–1275 (2019). https://doi.org/10.1038/s41593-019-0424-1

Dalamagkas K., Tsintou M., Seifalian A., Seifalian A.M. Translational Regenerative Therapies for Chronic Spinal Cord Injury. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1776 (2018). https://doi:10.3390/ijms19061776

Formento E., Minassian K., Wagner F., et al. Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury. *Nat Neurosci*., 21(12):1728-1741 (2018). doi:10.1038/s41593-018-0262-6

Cho N., Squair J.W., Bloch J. et al. Neurorestorative interventions involving bioelectronic implants after spinal cord injury. *Bioelectron Med* 5, 10 (2019). https://doi.org/10.1186/s42234-019-0027-x