

Kurze Geschichte der Regeneration im Nervensystem

Georg W. Kreuzberg

Mein Briefträger ist ein intelligenter und fundingsreicher Mann. Seit 25 Jahren versorgt er mich pünktlich und zuverlässig mit meiner Briefpost. Von den vielen medizinischen Zeitschriften, die meine Frau und ich bekommen, weiß er, dass wir Ärzte sind. Eines Tages erzählte er mir aufgeregt vom Onkel, der ins Krankenhaus musste, weil er den linken Arm und das linke Bein nicht mehr wie gewohnt bewegen konnte. Die Ärzte hätten ihm aber versichert, dass an den Extremitäten nichts krank sei. Alles käme vom Kopf. Ob das denn wahr sein könne. Natürlich wusste er grob, was ein Schlaganfall war. Konfrontiert aber mit den Lähmungen fehlte ihm dennoch das Verständnis dafür, dass ein Ereignis im Großhirn den Onkel in so eindrucksvoller Weise einseitig seiner Beweglichkeit beraubt hatte.

Wenige Krankheitsereignisse beeindruckten uns so sehr wie der Verlust der Motorik, sei es als Halbseitenlähmung nach einem Schlaganfall, als Querschnittslähmung nach einer Rückenmarksverletzung oder als Gesichtslähmung nach einem Schaden am Fazialisnerven. Der allgemeine Sprachgebrauch setzt Lähmung mit Ausfall der Motorik gleich und verbindet damit nicht selten den Verlust anderer oder höherer Funktionen des Nervensystems.

Die erste Beschreibung einer Querschnittslähmung

In einem Jahrhundert nie dagewesener Veränderungen, in dem sich in kurzer Zeit Ignoranz in Wissen und Mutmaßungen in harte Daten verwandeln, wo aus Träumen hilfreiche Maschinen werden und aus tödlichen Krankheiten heilbare Banalitäten, wird es besonders spannend, ein Auge auf die Vergangenheit zu werfen. Mit einem Blick in die Geschichte erfährt man oft mehr über den menschlichen Geist, seinen Umgang mit einem Problem und die verschlungenen Wege einer Lösung als es das trockene Ergebnis der Anstrengung ahnen lässt. Für die Ideengeschichte der Erforschung der Regeneration des verletzten Nervensystems bedeutet dies eine Rückblende in die Vergangenheit vor 4500 Jahren.

Wir schauen in das alte Reich Ägyptens, wo um das Jahr 2550 v.Chr. der Pharao Djoser herrschte. Im Geschichtswerk des Manetho um 280 v.Chr. heißt es: „unter Djoser lebte Imhotep, dieser wurde von den Ägyptern wegen seiner Heilkunst für Asklepios gehalten. Er erfand das Bauen mit glatt behauenen Steinen. Auch der Schrift galt sein Interesse“. Man hält ihn für den Architekten der Stufenpyramide und des heiligen Bezirks des Djoser in Sakkara. Seinem Genie wird auch der zweifellos beste medizinische Text der Ägypter zugeschrieben. Wegen der Präzision

der Beobachtung und Beschreibung von Krankheiten verdient er auch das Prädikat „wissenschaftlich“. Den Text kennen die Ägyptologen als Abschrift aus der 18. Dynastie des neuen Reiches, 16. Jhd. v.Chr. Nach seinem Entdecker wird er als Papyrus Edwin Smith bezeichnet. Im sogen. Wundenbuch findet man u.a. die Beschreibung verschiedener Schädel-Hirn- und Wirbelsäulen-Rück-

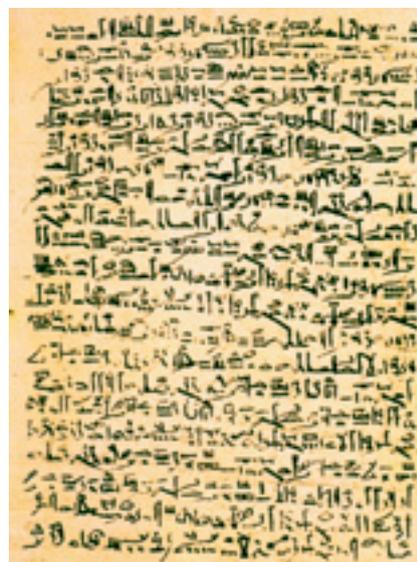


Abb. 1: Papyrus Edwin Smith: das Wundenbuch wird Imhotep zugeschrieben, der um 2550 v. Chr. lebte.

kenmarks-Verletzungen. Der Fall 33 berichtet über eine Querschnittslähmung und soll hier zitiert werden:

„Unterrichtung über die Quetschung eines Halswirbels. Wenn du einen Mann untersuchst mit einer Quetschung eines Wirbels im Nacken und du findest, daß sich dieser in einen zweiten verschoben hat; außerdem ist er bewußtlos, er kann nicht sprechen. Sein Fall mit dem Kopf nach unten ist die Ursache, dass ein Wirbel sich in den nächsten gekeilt hat. Du findest, daß er seiner Arme und Beine nicht mächtig ist infolgedessen. Dann mußt du dazu sagen: (d.i.) einer mit einem Halswirbelbruch, der seine Arme und Beine nicht bewegen kann und bewußtlos ist. Eine Krankheit, die man nicht behandeln kann.“

Im Sinne der modernen Medizin bedeutet dies: ein Mann fällt auf den Kopf und erleidet einen Trümmerbruch eines Halswirbels, der sich in einen zweiten Wirbel verkeilt. Er ist bewusstlos und tetraplegisch. Die Prognose ist schlecht und eine Behandlung nicht möglich. Aus dieser ersten Beschreibung einer hohen Querschnittslähmung lässt sich folgern, dass die altägyptischen Ärzte den Zusammenhang zwischen dem Trauma der Wirbelsäule und der Lähmung der Extremitäten erkannten und um die Unheilbarkeit des Zustands wussten.

Allerdings muss man einräumen, dass die ägyptischen Ärzte über die Bedeutung des Rückenmarks und seiner Verletzung als der eigentlichen Ursache der Lähmung nicht Bescheid wussten. Sie hielten nämlich das Herz für das Organ all der Funktionen, von denen wir heute wissen, dass sie im Gehirn und dem Rückenmark lokalisiert sind wie z.B. dem Fühlen, dem Denken und dem Handeln. Man glaubte, das Herz teile über ein Röhrensystem (die Blutgefäße) diese Funktionen dem ganzen Körper mit.

Dieses Wissen wurde durch die Erfahrung der Kriege und der Jagd auch in den folgenden Jahrhunderten bestätigt und ergänzt. Im Palast von Assurbanipal in Ninive, den die Assyrer im 7. Jhd.v.Chr. erbauten, findet sich das außerordentlich eindrucksvolle Relief einer Löwenjagdszene. Eine Löwin wurde von drei Pfeilen rücklings getroffen. Sie stemmt sich mit großer Kraft auf ihre Vorderbeine aber das Hintergeläuf versagt den Dienst. Diagnose: Paraplegie der hinteren Extremitäten.

Die Griechen entdecken das Gehirn als das Werkzeug des Denkens

In Kroton, einer griechischen Kolonie am Golf von Tarent in Süditalien, lehrte um 500 v. Chr. Alkmaion, ein Arzt und mehr noch



Philosoph im Sinne eines Naturphilosophen der empirischen Art, aus dem Umkreis der Pythagoräer. Es wird ihm zugeschrieben, dass er an Tieren seziierte und experimentierte und aufgrund seiner Beobachtungen zu der Einschätzung kam, das Gehirn und nicht das Herz sei der Sitz mentaler Funktionen. Wahrnehmung und Denken trennte er scharf und sah darin die Unterscheidung des Menschen vom Tier.

Der große Hippokrates von Kos (460-379 v.Chr.) wusste ebenso wie die assyrischen Jäger, dass Verletzungen des unteren Teils des Rückgrats zu Lähmungen der unteren Extremitäten führen und Läsionen im oberen Teil die Lähmung aller Glieder bedeuten konnten. Den Ärzten von Kos waren wie auch dem späteren Celsus die Symptome der Krämpfe, der gestörten Harnentleerung, des Erbrechens und der Atembeschwerden bei spinalem Trauma geläufig.

Das Werk des griechischen Arztes Galen, 130 n.Chr. in Pergamon geboren, bildet den Höhepunkt der antiken Medizin und wirkt noch durch das ganze Mittelalter bis an die Schwelle der Moderne. Er entwickelte die hippokratische Medizin weiter und nahm das Experiment an Tieren auf in das Instrumentarium des Erkenntnisgewinns. Experimente hatte es schon vorher gegeben, so bei Erasistratos von Keos (um 250 v.Chr.), der als Begründer der experimentellen Physiologie des Herzens und der Ernährung angesehen wird. Galen war, bevor er für viele Jahre nach Rom ging, Gladiatorenarzt in Pergamon. Es gehört nicht viel Fantasie dazu, sich vorzustellen, welche Erfahrungen in der Trauma-

tologie ein Arzt in diesem Milieu machen konnte. Die auf diesem Schlachtfeld gemachten Beobachtungen mögen sehr wohl die Veranlassung für die Tierexperimente gewesen sein, die er an Schweinen, Affen, Hunden und Rindern durchführte. Für die Erkrankungen und Verletzungen des Rückenmarks stellte er fest, dass Bewegung und Empfindung in den abwärts gelegenen Körperteilen verloren waren. Wenn er das Rückenmark in der Längsachse einschchnitt, blieb die Lähmung aus. Hier muss der Berichterstatter seine Hochachtung vor den mikrochirurgischen Fähigkeiten des Experimentators ausdrücken, denn ein Längsschnitt durch das Rückenmark im Experiment ist keine einfache Sache, zumal, wenn man Kollateralschäden vermeiden muss. Auch eine horizontale Hemisektion, bei der nur die eine Hälfte des Rückenmarks durchtrennt wird, ist nicht einfach. Sie gelang dem Galen offensichtlich so gut, dass er aus dem Resultat schließen durfte, dass eine Lähmung auch nur auf der Seite der Läsion beobachtet werden konnte.

Galen starb im Jahr 199 n.Chr. Sein Wissen um die Folgen der Verletzungen von Schädel, Hirn und Rückenmark genügte Generationen von Ärzten. In den folgenden 1500 Jahren gibt es kaum neue Erkenntnisse. Insbesondere gibt es nirgendwo einen Hinweis auf Beobachtungen, die auf eine Regeneration des zentralen oder peripheren Nervensystems nach Verletzung hindeuten würden. Meine Recherche in der Medizin des Morgenlandes haben bisher auch noch keine positiven Ergebnisse gebracht, so dass man annehmen muss, die medizinische Welt hat bis

zum 18. Jahrhundert von der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems nichts geahnt.

Wunderheilungen

Aus dem Studium der alten Literatur gewinnt man tatsächlich den Eindruck, dass es keine Langzeitbeobachtungen nach Nervenverletzungen oder Rückenmarkstrauma gab und dass deshalb die Erfahrung einer Funktionsherstellung nach Regeneration z.B. eines verletzten peripheren Nervs nicht gemacht werden konnte. Wenn also „jedermann“ wusste „Lähmungen sind irreversibel“, dann konnte die Wiederherstellung von Gefühl oder Beweglichkeit nur als Mirakel gedeutet werden.

Diese Erfahrung existierte allerdings in der Welt des Glaubens und der Wunder: „Da war ein Mann mit einer Fallhand. Er (Jesus) sprach zu dem Mann: Strecke deine Hand aus. Da streckte er sie aus und sie ward wiederhergestellt, gesund wie die andere (Matthäus: 12,10-13)“. Wunderheilung einer Radialislähmung! In der Altstadt von Jerusalem kann man seit wenigen Jahren den vermutlichen Heilbrunnen von Bethesda bestaunen. Das Johannes-Evangelium (Kap.5) berichtet uns, dass es hier fünf Hallen gab, in denen eine Menge Kranke warteten, bis das Wasser in Wallung käme. Stieg doch von Zeit zu Zeit der Engel des Herrn herab und ließ das Wasser aufwallen. Wer zuerst in das bewegte Wasser stieg wurde geheilt. Schon 38 Jahre lag ein Kranker hier. Seine Behinderung erlaubte ihm nie das wallende Wasser rechtzeitig zu erreichen. „Und Jesus sprach zu ihm: Steh auf, nimm dein Bett und geh! Und so gleich ward der Mann gesund; er nahm sein Bett und ging umher“. Genauso erging es einem Gelähmten, den seine Freunde auf seinem Bett liegend durch das Dach mitten hin vor Jesus gebracht hatten (Lukas: 5,17-26).

Wunderheilungen von Lähmungen werden auch aus der vorchristlichen Zeit berichtet. Im klassischen Griechenland waren die Heilkünste der Asklepiosjünger in besonderen Orten der Tempelmedizin zu finden. Kranke wurden im Asklepeion einem Heilschlaf unterworfen und erwachten am Morgen gebessert oder geheilt von ihren Gebrechen. In der ganzen antiken Welt über Jahrhunderte berühmte Orte solchen Heils waren Kos, Knidos, Epidauros und im 3. Jhd. Alexandria. In Epidauros fand der antike Historiker Pausanias Inschrifttafeln, die über die Wunderheilungen und die Geheilten protokollarisch Auskunft gaben. Zwei Krankengeschichten von Gelähmten erfreuen uns noch heute: „Ein Mann, dessen Finger bis auf einen gelähmt waren, kam hilfessuchend



Abb. 2: Paraplegie einer Löwin. Palast des Assurbanipals in Niniveh, ca. 645 v. Chr. (British Museum London)

zum Gott. Als er aber die Bilder im Tempel sah, konnte er nicht an die Heilungen glauben und machte sich darüber lustig. Während des Tempelschlafs hatte er aber eine Erscheinung. Er träumte, er habe vor dem Tempel Würfel gespielt und als er gerade werfen wollte, sei der Gott erschienen, ihm auf die Hand gesprungen und habe ihm die Finger gestreckt. Als er weggetreten war, habe ihm geschienen, er könne an der gelähmten Hand jeden einzelnen Finger gerade strecken. Da habe ihn der Gott gefragt ob er noch den Inschriften im Heiligtum misstrauete, was er verneint habe. Doch der Gott habe gesagt: „Weil Du nun ihnen, die doch nicht unglaublich waren früher nicht glauben wolltest sollst Du künftig UNGLÄUBIG heißen. Als der Tag anbrach, kam er gesund heraus.“ Aus Epidauros wird uns auch eine heitere Heilungsgeschichte berichtet. „Nikanor, gelähmt. Diesem entriss, als er, ohne zu schlafen dasaß, ein Kind den Stock und lief damit davon. Er aber sprang auf, verfolgte es und wurde darauf gesund“.

Die Nervennaht

Wenn man eine knifflige Reparatur auszuführen hat, kennt man meistens jemand, der das machen könnte. Man hat einen Freund mit Uhrmacherhänden, der auch noch Spaß daran hat, ein schwieriges technisches Problem zu lösen und die Sache wieder in Ordnung zu bringen. In der Medizin erscheinen solche Begabungen häufig und nützlich. Insbesondere in den operativen Fächern findet man eine solche Leidenschaft zur Reparatur durch Herstellung des ursprünglichen Zustands.

Solche Motive müssen wohl auch die frühen Wundärzte bewegt haben, die eine Nervennaht anstrebten, ohne zu wissen, ob das zu einem Erfolg in der Funktionswiederherstellung führen würde oder ob sie etwas Unsinniges machten. Es scheint wohl erwiesen, dass die griechischen Ärzte vor Galen zwischen Sehnen, Ligamenten und Nerven nicht zu unterscheiden wussten. Die Forderung nach einer „Nervennaht“, die wir zum ersten Mal von Paulos von Aegina, einem byzantinischen Arzt des 7. Jhd.n.Chr. (ein auch in den späteren Jahrhunderten geschätzter Compiler klassischen medizinischen Wissens), hörten, entstand wohl aus der Einsicht, dass es nicht falsch sein konnte, durch ein Trauma Getrenntes wieder aneinanderzuheften. Und so versuchten denn zunächst im Morgenland und später in Europa, Chirurgen das zusammenzunähen, was wohl zusammen gehört.

Der Fürst der arabischen Medizin, der Perser Avicenna (980 - 1037), an der galenisch-aristotelischen Wissenschaft orientiert, wur-



Abb. 3: Wunderheilung einer Fallhand (Radialislähmung) Mosaik in Ravenna

de mit seinem fünfbändigen Kanon die führende Autorität seiner Zeit und blieb das auch nach der lateinischen Übersetzung seiner Werke bis in das 16. Jahrhundert im Abendland. Er empfahl die Adaptation eines durchtrennten Nervs durch Zusammennähen des Perineuriums, also der bindegewebigen Hüllen des Nervs. Über den Erfolg dieser Operation wissen wir leider nichts Sicheres. Immerhin blieb diese Technik im Gespräch und begegnet uns in der Medizin von Bologna wieder, die sich im 13.Jhd. neben Salerno als die führende Medizinschule Europas etablierte. Diese sogenannten „Oberitalienische Medizin“ verdankte der Ärztefamilie der Borgognoni aus Lucca sehr viel an praktischen Erfahrungen und theoretischen Überlegungen. Aus dieser Schule stammt auch Wilhelm von Saliceto (1210-1280), der versuchte, die Chirurgie wieder in die wissenschaftliche Medizin einzugliedern. Sein Schüler Guido Lanfranchi lernte es, zwischen verschiedenen Verletzungsarten der peripheren Nerven zu unterscheiden. Es wurde ihm klar, dass eine Stichverletzung, die einen Nerv längs oder quer traf, zu unterschiedlich schweren Beeinträchtigungen führte. Die Schule von Bologna kannte und praktizierte die von Avicenna empfohlene Nahttechnik und gab sie auch weiter, z.B. an Guy de Chauliac (um 1300 -1368).

Mit Chauliac erreicht die französische Chirurgie des Mittelalters einen Höhepunkt. Sein „Collectorium“ umfasste als Lehrbuch die gesamte Chirurgie und blieb für mehr als zwei Jahrhunderte das autoritative Werk des Faches, die „Chirurgia magna“. Sie enthält

Tausende von Zitaten von etwa 100 medizinischen Klassikern, wobei er sich besonders gerne auf die arabische Chirurgie des Abulcasis (939 - 1010 in Cordoba) und seinen „Tesrif“ bezieht. Das letzte Buch dieses Werkes erscheint sogar 1497 in lateinischer Übersetzung in Venedig unter dem Namen des längst verstorbenen Guy de Chauliac, sozusagen ein posthumes passives Plagiat. Eine besondere Pikanterie ist dabei, dass auch das Original von Abulcasis großzügig von den Schriften des Paulos von Aegina aus der Alexandrinischen Schule profitiert hatte, der, wie schon erwähnt, einer der fleißigen Kompilatoren der spätantiken Medizin war.

Die Misere der Stagnation im Fortschritt des medizinischen Wissens eines ganzen Jahrtausends muss man wohl auf zwei Faktoren zurückführen: Autoritätsgläubigkeit und Fehlen des Experiments. Die großen Ikonen des Altertums wie Hippokrates, Aristoteles und Galen galten bei allen Nachfolgern als unantastbar, als herrschende Meinung, als absolute Wahrheiten. Das galt für alle postantiken Kulturen, die byzantinische, die arabisch-muslimische ebenso wie für die christliche des Abendlands. Die religiösen Ideologien verboten außerdem die Obduktion, quasi die Verifizierung und Evaluation des Naturexperimentes der Krankheit. Dass es keine Tierexperimente gab lag auf der gleichen Linie. So bestand der Fortschritt immer nur aus neuen Spekulationen, die sich bald mit anderen genauso wenig fundierten Ideen zu messen hatten, wobei die Rhetorik immer eine größere Beweiskraft hatte als der faktische Nachweis durch ein oft wenig durchschaubares Experiment.

Vor diesem Hintergrund müssen wir aber noch den wirklichen Beitrag Chauliacs zur Regeneration peripherer Nerven nach Trauma würdigen. Der Leibarzt dreier Päpste in Avignon erlebte auf dem Schlachtfeld zum ersten Mal auch Schussverletzungen durch das kürzlich erfundene Schießpulver und die damit revolutionär veränderte Kriegstechnik und in ihrem Gefolge auch die Kriegschirurgie. Chauliac empfahl die Readaption durchtrennter Nervenstümpfe durch Vernähen des Perineuriums oder benachbarten Gewebes (cum carne). Er äußerte erstmals eine Meinung hinsichtlich der Resultate und beobachtete, dass ein geringer Substanzverlust an der Verletzungsstelle des Nervs die Überleitung von „etwas Vitalität“ nach der Nervennaht und den Funktionsverlust für den Patienten verkürzt. Mit dem heutigen Wissen gesehen hatte er beobachtet, dass ein großer Abstand zwischen proximalem und distalem Stumpf eines durchtrennten Nervs auf den Erfolg und den zeitlichen Ablauf der



Regeneration von großem Einfluss waren. Ganz besonders wichtig ist aber die folgende Feststellung: „Ich habe gesehen und gehört von vielen durchtrennten Nerven und Sehnen, die durch die Naht restituiert oder hilfreich verbessert wurden, was nachgerade unglaublicherweise (*incredibile*) festgestellt werden konnte nachdem diese ja durchschnitten waren.“ Obwohl wir aus dem Text nicht klar entnehmen können, ob die völlig unerwarteten Erfolge der Naht nun bei den durchschnittenen Sehnen und den Nerven gesehen wurden, so spricht doch auch der erste Teil des Textes (s.o.) dafür, dass wir hier den Bericht der ersten erfolgreichen Nerven-naht vor uns haben, die auch mit der Regeneration des Nervs belohnt wurde.

Wie aus dem Disput der folgenden fünf Jahrhunderte hervorgeht, war diese Erstbeschreibung wohl kein Durchbruch und hat keinesfalls zum Verständnis der Regeneration im Nervensystem beigetragen, zumal die Nahttechnik auf Grund der hippokratischen Befürchtungen von „Convulsiones“ nach Punktieren der Nervenstümpfe mit der Nadel umstritten war.

Die erste Beobachtung einer Nervenregeneration im Experiment

Fromme Berichte über die Wunderheilungen von Gelähmten waren sicher den Zeitgenossen des 18. Jahrhunderts geläufig. Vielleicht war auch deshalb die Skepsis so groß, als William Cumberland Cruikshank 1776 zum ersten Mal das Zusammenwachsen von zwei von ihm selbst durchtrennten Nerven beobachtete und dieses als Regeneration deutete. Auf welchem Hintergrund kam es zu diesem Experiment und zu dieser Entdeckung?

William Cruikshank (1745-1800) arbeitete als Prosektor für den berühmten schottischen Anatom und Chirurgen John Hunter (1728-1793). Dieser wunderte sich über die unterschiedlichen klinischen Bilder nach Verletzungen der Halswirbelsäule in verschiedenen Höhen. Verletzungen im oberen Halsteil führten schon nach wenigen Stunden zum Tod durch Atemlähmung während bei den Verletzungen im unteren Teil die Zwerchfellatmung erhalten blieb. Eine solche lokalisierte Funktion des Rückenmarks widersprach völlig der von Albrecht von Haller beherrschten Meinung, nach der das Rückenmark nur in seiner Gesamtheit eine Funktion ausübte. Cruikshank bemühte sich, diesen Widerspruch durch eine Serie von Experimenten aufzuklären und kam zu bahnbrechenden Erkenntnissen über die Beziehungen von Atmung, Herz-tätigkeit und Nervensystem. Sein Werk ist ein Meilenstein auf dem Wege zur Entdeckung

des Atemzentrums. Im Rahmen dieser Experimente wurde auch der Vagusnerv durchschnitten und nach einigen Wochen fand der ebenso aufmerksame wie erstaunte Prosektor, dass die Lücke zwischen dem proximalen und dem distalen Stumpf des Nervs durch ein Kallus-ähnliches Material gefüllt war. Hören wir ihn selbst 20 Jahre später: „Diese Experimente waren für einen anderen Zweck gemacht und durch welche ich die Unabhängigkeit der Bewegungen des Herzens von seinen Nerven und die Regeneration in den Nerven selbst entdeckte.“

Zeitlos gültig ist auch die Beschreibung der beiden Enden der durchschnittenen Nerven. Er fand sie kugelig angeschwollen, offensichtlich eine Folge des Anstaus von zytoplasmatischem Transport in den Axonen, der allerdings erst mehr als 175 Jahre später von Paul Weiss entdeckt werden sollte. Weil das Material, das den Zwischenraum zwischen den beiden Enden ausfüllte, die gleiche Farbe hatte wie peripheres Nervengewebe, wurde auf eine gewebliche Regeneration des durchtrennten Nervs geschlossen. In späteren Versuchen ergab sich aus den Protokollen auch eine Wiederherstellung der Funktion, sodass wir auch diese Entdeckung der funktionellen Restitution einer peripheren Nervenfunktion dem Prosektor William C. Cruikshank verdanken.

Eine Entdeckung gilt in den experimentellen Disziplinen der Wissenschaft solange als ungesichert, wie sie nicht von anderer Seite

bestätigt oder widerlegt ist. Auch im Falle der Entdeckungen von Cruikshank war dies so. Es gab sogar zwei renommierte Forscher, die seine Resultate bestätigten, allerdings erst viele Jahre später und das lag an der Veröffentlichung der Ergebnisse von Cruikshank.

Mehrere Quellen geben uns die folgende Geschichte des harzigen Publikationsversuchs wieder. Auf Anregung von John Hunter schrieb Cruikshank ein Papier über seine Forschungen, das von Hunter der Royal Society zum Druck eingereicht wurde (ca.1776). Es scheint, dass die Entdeckung zu sehr der herrschenden Meinung widersprach, die von Albrecht von Haller vertreten wurde, einem Schweizer, der in Göttingen als Professor der Medizin lehrte und die markanteste Persönlichkeit dieser Zeit nach dem Tode seines Lehrers Hermann Boerhaave war. Der Präsident der Royal Society, Sir John Pringle, war ein guter Freund von Haller und hat möglicherweise der Lehrmeinung der Berühmtheit aus Göttingen mehr Vertrauen geschenkt als dem „Dissektor“ aus Schottland. Fast zwei Jahrzehnte später führte John Haighton sehr ähnliche Experimente durch und kam zu den gleichen Ergebnissen wie Cruikshank. Er hatte das Privileg, seine Resultate der Royal Society vortragen zu dürfen, wo sie auch von Sir Everard Home, einem Schwager von John Hunter, gehört wurden. Dieser erinnerte sich an die Experimente von Cruikshank und überzeugte den Präsidenten, dass beide Papiere in die *Philosophical Transactions* des Jahres 1794 aufgenommen werden sollten. *Quod non est in libro non est in mundo*. Mit dieser Publikation war die Entdeckung der Nervenregeneration bekannt gemacht und somit in der Welt. Dass die Entdeckung „in der Welt“ war, zeigte sich bereits vor dem denkwürdigen Jahr.

Abbé Felix Fontana, einer der führenden italienischen Forscher des Nervensystems der Zeit besuchte das Laboratorium von Hunter und begegnete William Cruikshank im Jahre 1778. Dieser zeigte ihm seine Präparate. Fontana war nicht unerfahren auf diesem Gebiet, denn er hatte schon Durchtrennungsexperimente mit dem Ischiasnerv gemacht, allerdings ohne ein „Zusammenwachsen“ gesehen zu haben. Die Präparate von Cruikshanks Experimenten, die bis heute im Hunter Museum in Glasgow erhalten sind, müssen auch den Abbé beeindruckt haben, denn er begann eine neue Serie von Experimenten und nutzte seine technischen Möglichkeiten, nämlich die Mikroskopie. Er bestätigte, dass die füllende Substanz zwischen den beiden Enden des durchschnittenen Vagusnervs ebenso „streifig oder spiralförmig“ aussah wie bei anderen Nerven. Dieser Befund



Abb. 4: William Cruikshanks Original-Präparat der ersten experimentellen Vagotomie mit erfolgreicher Regeneration 1776. Courtesy of Hunters Museum, Glasgow)

ist für den modernen Betrachter schwierig zu akzeptieren. Wir nehmen heute an, dass die Substanzen, die man zwischen dem proximalen und dem distalen Stumpf sieht, aus Axonsprossen, Schwann-Zellen und Fibroblasten bestehen, die nicht unbedingt der Struktur des normalen Nervs ähneln.

Die Entdeckung von William C. Cruikshank und die Bestätigung durch Haighton und den Abbé Fontana sind der Anfang der Erforschung der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems und damit zugleich das Ende einer schier nicht zu begreifenden Periode der Unwissenheit, die man von der Erstbeschreibung der Querschnittslähmung durch den weisen Imhotep auf 4500 Jahre schätzen darf. Mit dem Jahr der Publikation der Entdeckung im Jahre 1795 erreichen wir fast schon das 19. Jahrhundert. Was stellte sich die gelehrte Welt zu diesem Zeitpunkt unter dem Nervensystem vor? Spätestens seit Vesals (1514-1564) wunderbarer Anatomie war die Einheit des Nervensystems, d.h. der Zusammenhang zwischen dem Gehirn und dem Rückenmark einerseits und den peripheren Nerven andererseits allgemeines Wissen der Ärzte. Allerdings fehlten noch weitgehend die Kenntnisse über die Histologie, d.h. die mikroskopischen Fakten, die erst eine realistische Theorienbildung erlaubten. Die Hirnphysiologie des René Descartes (1596-1650) ist hierfür eine treffliches Beispiel.

Den experimentellen Beobachtungen von Cruikshank und Haighton folgten bald klinische Befunde beim Menschen. In wenigen Jahren des frühen 19. Jahrhunderts galt das Zusammenwachsen von peripheren Nerven als gesichertes Wissen. Allerdings war es erst Augustus Waller in London, der erkannte, dass die Nervenregeneration die Verbindung zum Neuron als „nutritivem Zentrum“ benötigte und dass die Regeneration des Neuriten stets vom proximalen Stumpf ausging, während die von der Nervenzelle abgetrennten Nervenfasern zerfielen, eben der Wallerschen Degeneration unterlagen. In Analogie zu diesen Erfolgen in der Peripherie folgerte man, dass es auch bei zentralen Unterbrechungen der „Nervenleitungen“ zu einer spontanen Reparatur kommen müsste. Man bemühte sich konsequent, diese zu erforschen und für die Heilung zentraler Lähmungen zu nutzen.

Der prominenteste und konsequenteste Forscher dieser Zeit war der große Spanier Santiago Ramon y Cajal, der Vater der Neuronentheorie und der Neurohistologie. Mehr als zwanzig Jahre widmete er sich experimentell dem Thema Regeneration im Rückenmark und Gehirn und beschrieb die ganze Pathologie des Neurotraumas mit allen Reaktionen an den Nervenzellelementen und

Opinions concerning the causes of the breakdown of regeneration of the central tracts. --All the above observations with regard to the phenomena following on spinal, cerebellar, and cerebral traumatism, lead to the conclusion that, as is well known, the central tracts are incapable of regeneration, for the majority of the regenerative acts described in man and laboratory animals are temporary reactions, aborted restoratory processes, incapable of bringing about a complete and definitive repair of the interrupted paths.

Abb. 5: Santiago Ramon y Cajal (1928) fasste seine Meinung abschließend in diesem Verdikt über die Regenerationsfähigkeit des ZNS zusammen. Aus „Degeneration and Regeneration of the Nervous System“, Vol.2,pg 744

den Gliazellen. Als er in den 20er Jahren des XX. Jahrhunderts die Ergebnisse seiner Forschungen in zwei epochalen Bänden publizierte, kam er am Ende zu dem Schluss, dass eine Regeneration im ZNS nicht möglich ist. Unterbrochene Leitungsbahnen im Gehirn oder Rückenmark sind nicht reparabel. Wir werden an Imhotep erinnert: „eine Krankheit, die man nicht behandeln kann.“ Dieses Verdikt eines der angesehensten Neurowissenschaftlern seiner Zeit beendete für 50 Jahre die Regenerationsforschung in der Welt.

Erst mit der Entdeckung des Nervenwachstumsfaktors NGF durch Rita Levi-Montalcini (Nobelpreis 1986) und des axonalen Transports in den Nervenfasern durch Paul A. Weiss, begleitet von der stürmischen Entwicklung neuer zellbiologischer Methoden wie der Zellkultur, der Elektronenmikroskopie und der radioaktiven Tracer kam frisches Interesse in dieses Forschungsgebiet. Ein neuer Optimismus breitete sich aus, als es Albert Aguayo gelang, mit seinen Transplantationsversuchen den „proof of principle“ zu führen für die grundsätzliche Fähigkeit zentraler Axone zur Regeneration. Es kam auf das zelluläre und molekulare Milieu an, das die wachsenden Nervenfasern vorfinden mussten. Martin Schwab gelang es dann mit seinen später Nogo genannten Molekülen, ein von den Oligodendrogliazellen oder dem Myelin ausgehendes inhibitorisches Prinzip zu finden, das den repulsiven Effekt von Gliazellen und den Kollaps der axonalen Wachstumskegel erklärte.

Der eigene Beitrag

In meinem Labor in München und in Martinsried haben wir die zellulären Interaktionen an der peripheren Läsionsstelle, die enzymatischen und metabolischen Veränderungen in der regenerierenden Nervenzelle, also besonders der zentralen Motoneurone sowie die sie begleitenden Gliareaktionen, untersucht. Dabei wurden schon früh Entdeckungen gemacht, die später auch in ande-

rem Zusammenhang Bedeutung erhielten. So fand ich schon 1966 die frühe Proliferation der perineuronalen Mikroglia bei axotomierten Motoneuronen des Fazialiskerns. Der Nachweis des Verlusts von synaptischen Bouton auf der Oberfläche dieser Motoneurone war völlig unerwartet und ging als „synaptic stripping“ in die Literatur ein (zusammen mit K.H. Blinzinger 1968). Dieses Phänomen erklärt auch die Entstehung der häufigen Dyskinesien nach Verletzung des Fazialisnerven bei Patienten.

Auf Einladung von Paul Weiss verbrachte ich das berühmte Jahr 1968 in New York an der Rockefeller Universität. Mit dem experimentellen Nachweis, dass Colchicin den axonalen Transport blockierte, hatte ich zum ersten Mal ein mechanistisches Prinzip für den axoplasmatischen Transport gefunden, der offensichtlich intakte Mikrotubuli benötigte. Es stellte sich heraus, dass dieses auch für die Dendriten galt. Der dendritische Transport, der in meinem Labor erstmals durch Einzelzellinjektionen nachgewiesen worden war, konnte nun auch gemessen werden (zusammen mit Peter Schubert). Wir fanden, dass ein spinale Motoneuron seine äußerste dendritische Peripherie innerhalb von nur zwanzig Minuten mit neugebildeten Proteinen erreichen konnte. Mit Blick auf die in-

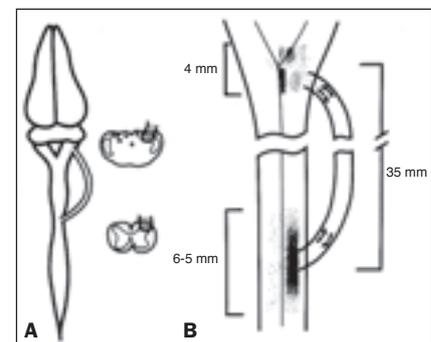


Abb. 6: Albert Aguayos Schlüsselexperiment, das den „proof of principle“ der Regeneration von ZNS - Axonen brachte (Science 214, 931, 1981)

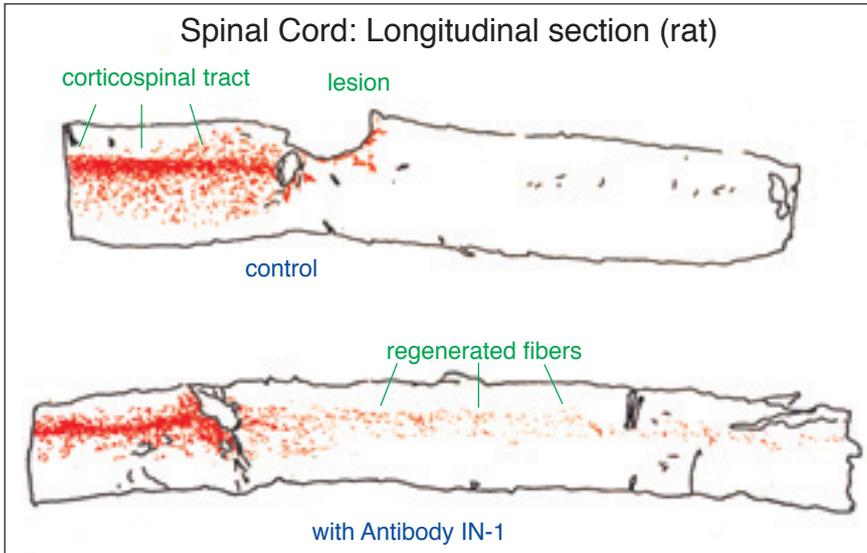


Abb. 7: Originalprotokollskizze eines Anti-Nogo-Experiments von Martin Schwab und Lisa Schnell.

zwischen entdeckte Dynamik in dendritischen Spines ist dies ein passender Befund (T.Bonhoeffer).

Unser besonderes Interesse fanden die Gliareaktionen im Umfeld der regenerierenden Motorneurone. Axotomie oder Quetschung des peripheren Nervs stimulierte die Mikroglia und die Astrozyten zu reaktiven Zellen. Damit stand zum ersten Mal ein experimentelles, leicht reproduzierbares Modell zur Verfügung, mit dem man Nervenzellen und perineuronale Glia aktivieren konnte ohne das Gehirn zu traumatisieren, sogar ohne es zu berühren. Damit gelang erstmals die saubere Unterscheidung der hirneigenen von den vaskulär und hämatogen gesteuerten Abwehrmechanismen (mit Carola Haas, R. Banati, W. Tetzlaff, M. B. Graeber, W. Streit, S. Schön, G. Raivich, M. Reddington, G. Hager, J.Priller et. al.).

Das Modell des axotomierten Fazialissystems fand eine unerwartete Anwendung in der Suche nach Überlebensfaktoren für ver-

letzte Nervenzellen. Es war bekannt, dass die Durchschneidung des N. Facialis in der postnatalen Phase zu einem Untergang der anhängigen Neurone führte. Mit Michael Sendtner und Hans Thoenen benutzten wir diese Beobachtung, um die Wirkung von Neurotrophinen zu untersuchen. Dabei fanden wir für den „ciliary neurotrophic factor“ CNTF einen eindrucksvollen lebenserhaltenden Effekt auf die amputierten motorischen Nervenzellen. Diese erste Beobachtung wurde dann auch auf viele andere Wachstumsfaktoren und Zytokine angewandt und entwickelte sich bald zu einem Standardtest für neurotrophe Wirkungen.

Auf der Suche nach den entscheidenden metabolischen, enzymatischen und zellbiologischen Korrelaten der Regeneration von Neuronen haben wir die meisten uns damals zugänglichen Parameter untersucht. Es war eine mühselige Arbeit. Nur ganz allmählich konnten wir uns ein Bild machen darüber, dass während der Regeneration die Gene abge-

schaltet wurden, die mit den Vorgängen der synaptischen Übertragung oder der Neurotransmission zu tun hatten. Viele Proteine, die jedoch mit der Energieversorgung, dem Membranaufbau oder dem Transport verbunden waren, waren hoch reguliert. Die heutige Methodik mittels Mikrochips über die Genexpression an viel umfassendere Daten und darauf basierend zu rationalen Strategien zu gelangen, führt uns auch die Vergänglichkeit großer Anstrengungen in der sich schnell verändernden Wirklichkeit der Wissenschaft vor Augen.

Literatur

Graeber, M. B., Blakemore, W. F. und Kreutzberg, G. W. (2002): Cellular Pathology of the Central Nervous System. In: Graham, D. I. and Lantos, P. L. (eds) *Greenfield's Neuropathology*, 7th Edition. London: Arnold; 123-191.
 Kreutzberg, G.W. (1996): Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 19 : 312-318.
 Moran, L. B. und Graeber, M. B. (2004): The facial nerve axotomy model. *Brain Res. Rev.* (im Druck).

Kurzbiographie

Georg W. Kreutzberg: geb. 1932 in Bad Neuenahr-Ahrweiler, Studium der Medizin in Bonn, Freiburg, Innsbruck, Wien; ärztliche Approbation und Promotion in Freiburg/Br., Facharzt und Habilitation für Neuropathologie in München. Postdoc am MIT, Cambridge, USA, Visiting Prof. an der Rockefeller University und an der Universität Zürich. Seit 1978 Wissenschaftliches Mitglied und Direktor am MPI für Psychiatrie in München und am MPI für Neurobiologie in Martinsried, davon elf Jahre als Geschäftsführender Direktor des Theoretischen Instituts. Er war Präsident der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie und Präsident der International Society for Neuropathology. Als Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (1990-2000) erhielt er zusammen mit Helmut Kettenmann für die NWG den PUSH Preis des BMBF. Er ist Dr. med. h.c. der Medizinischen Universität Szeged, Ungarn, und seit 2000 Emeritus.

Korrespondenzadresse

Prof. em. Dr. Georg W. Kreutzberg
 MPI für Neurobiologie
 Am Klopferspitz 18
 D-82152 Martinsried
 Tel.: ++49 (0) 89 8578 3650
 Fax: ++49 (0) 89 8578 3939
 e-mail: gwk@neuro.mpg.de

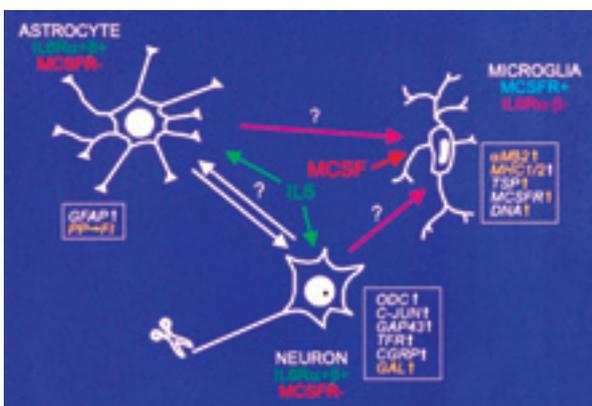


Abb. 8: Zelluläre Interaktion zwischen Glia und Neuronen im Fazialiskern nach Nervenläsion. (Kreutzberg & Raivich)