

# ATTACKIERTE NERVEN

zuvor aber äusserst sorgfältig ausgewählt. «Der Spezialist nimmt nur die Besten der Branche und spart sich damit späteren Betreuungsaufwand», sagt Carola Jungwirth.

## INVESTOREN TRAUEN SICH NICHT

Die in der Studie ausgewerteten Beteiligungsgesellschaften liessen sich je zur Hälfte den beiden Trends zuordnen. Doch wem nützen solche Erkenntnisse? Letztlich allen – dem Investor, der Beteiligungsgesellschaft und der geförderten Firma. «Den Venture-Capital-Märkten in Deutschland, Österreich und der Schweiz fehlen Privatanleger, deren Kapital fürs Wachstum kleiner, innovativer Unternehmen unerlässlich ist. Aber die Investoren wissen nicht, wie die Märkte funktionieren, und trauen sich deshalb nicht zu investieren», erklärt Jungwirth.

Genau da soll ihre Arbeit weiterhelfen. Denn ob das Wissen eines Venture-Capitalisten zur Auswahl seiner Zielfirmen passt oder nicht, gibt mindestens soviel Aufschluss über seine Qualitäten wie seine Performance und sein Portfolio. Erfolgswahlen unterliegen bekanntlich starken Schwankungen, und eine wohlklingende Firmenliste ist noch lange keine Gewähr für den richtigen Riecher. «Ein paar winzige Anteile an erfolgreichen Grossunternehmen, und jedes noch so problematische Portfolio sieht beeindruckend aus», sagt Carola Jungwirth. «Deshalb lohnt es sich, aufs Humankapital des Venture-Capitalisten zu schauen. Stellen Sie sich vor, ein Venture-Capitalist ist Biotechnologe und investiert in eine Würstchenbude. Oder er ist Jurist und investiert in ein hoch spezialisiertes biotechnologisches Jungunternehmen. Da muss ich mich als Investorin doch fragen: Warum tut er das? Und kommt das gut raus?»

**KONTAKT** Dr. Carola Jungwirth, Lehrstuhl für Unternehmensführung und -politik, Institut für Strategie und Unternehmensökonomik der Universität Zürich, carola.jungwirth@isu.unizh.ch

**ZUSAMMENARBEIT** Dr. Petra Moog, Lehrstuhl für empirische Methodik der Arbeitsbeziehungen und der Arbeitsökonomik, Universität Zürich

**FINANZIERUNG** Universität Zürich; Richard-Büchner-Stiftung

T-Helferzellen sind an der Entstehung der Multiplen Sklerose beteiligt. Doch die Ursachen der heimtückischen Krankheit sind noch ungeklärt. Im MS-Forschungszentrum versuchen Wissenschaftler Licht ins Dunkel zu bringen. Von Carole Enz

Unser Immunsystem besteht aus verschiedenen Zelltypen, die sich auf krank machende Viren und Bakterien stürzen oder verschmutzte Wunden säubern. Doch manchmal irren sich diese Abwehrzellen. Wenn das Immunsystem körpereigenes Gewebe angreift, spricht man von einer Autoimmunerkrankung. Multiple Sklerose (MS) ist eine solche Krankheit und betrifft das Nervensystem. MS tritt bei den meisten Betroffenen in Schüben auf und führt zu Entzündungen im Gehirn, an den Sehnerven und im Rückenmark. Da die Krankheit praktisch jeden Teil des Zentralnervensystems betreffen kann, ist es nicht überraschend, dass eine MS-Erkrankung auch mit einer Vielzahl unterschiedlicher Anzeichen beginnen kann.

Je nach Lage der Entzündungsherde, den so genannten Plaques, treten Symptome wie Kribbeln oder Taubheit in Armen und Beinen, Lähmungen, Gleichgewichts-, Seh- oder Blasenstörungen auf. Nach dem Abheilen einer Entzündung vernarbt das Gewebe; bleibende Behinderungen sind daher möglich. MS betrifft meist junge Erwachsene – Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer. In der Schweiz sind über zehntausend Menschen davon betroffen. Die Ursache ist bis heute ungeklärt und weltweit Gegenstand intensiver Forschung – auch an der Universität Zürich.

## VOM LABOR ZUM PATIENTEN UND ZURÜCK

Professor Martin Schwab vom Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) sowie die beiden Medizin-Professoren Jürg Kesselring und Adriano Fontana sind die geistigen Väter des MS-Forschungszentrums der Universität Zürich, das seit Januar 2003 existiert und mit zwei Assistenzprofessuren bestückt ist. Diese werden mitsamt dem dazugehörigen Team durch das «National Competence Center in Research» (NCCR) und die Biotech-Firma Sero-

no unterstützt. Letztere finanziert das Forschungszentrum in den nächsten sechs Jahren mit sechs Millionen Franken. Vertraglich ist festgehalten, dass die Forschenden in ihrer Arbeit nicht durch die Biotech-Firma beeinflusst werden, sondern reguläre Angestellte der Universität Zürich sind. Die Firma hat lediglich das Vorrecht auf Lizenzen an allfälligen Patenten des Forschungszentrums. Als Assistenzprofessoren wurden die beiden Neuroimmunologen Burkhard Becher und Norbert Goebels ernannt. Bechers Grundlagenforschung und Goebels klinisch orientierte Forschung sind dadurch eng miteinander verzahnt. Becher beschreibt es treffend: «Wir arbeiten nach dem Motto: Vom Labor zum Patienten und zurück. Wir können dank dieser Konstellation viel rascher voneinander profitieren und unsere Forschung viel schneller vorantreiben als bei der üblichen Kooperation zweier Institute.»

Bechers Grundlagenforschung stützt sich auf Tierversuche, um die Interaktionen von Immunsystem und Gehirn zu erforschen. Seine Mäuse leiden an einer Krankheit, die der MS sehr ähnlich ist und experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE) genannt wird – experimentell, weil sie künstlich erzeugt wird. Dank diesem Tiermodell steht Bechers Team vor wichtigen Publikationen und dem ersten Patent. Die eine von zwei Erkenntnissen betrifft den Auslöser für die Krankheit: die so genannten CD4+ T-Helferzellen. Der Name beschreibt ein Oberflächenprotein, das charakteristisch ist für diesen Typ von T-Helferzellen. Um aber MS auslösen zu können, braucht eine solche T-Helferzelle ihrerseits eine weitere Helferzelle, die ihr das Ziel der Attacke, das Antigen, präsentiert. Im Fall von MS ist das Antigen vermutlich ein körpereigenes Oberflächenprotein von Nervenzellen. Erst nach der Antigenpräsentation erfolgt die zerstörerische Immunreaktion. Zel-

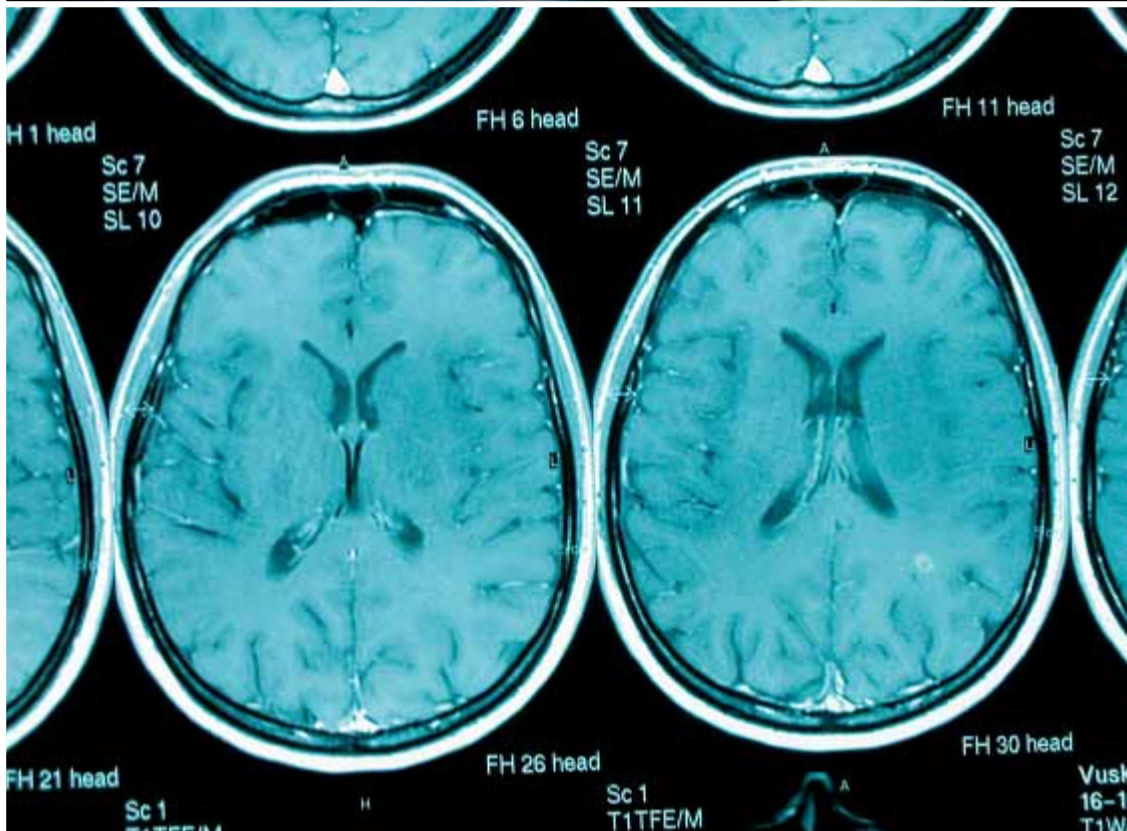
len, die Antigene präsentieren, gibt es im ganzen Körper. Doch bisher war unklar, ob es auch welche im Gehirn gibt und – falls ja – welcher Zelltyp dort die Antigenpräsentation vornimmt. Der Verdacht fiel auf so genannte Mikrogliazellen. «Wir wollten ursprünglich beweisen, dass sie bei der Erkrankung eine zentrale Rolle spielen. Wir waren völlig überrascht, dass unsere Vermutung falsch war. Mikrogliazellen können keine Antigene präsentieren», erklärt Becher. Seine Forschung war aber nicht umsonst. Er kam via falsche Fährte zu seinen jüngsten Erkenntnissen: «Wir haben herausgefunden, dass dendritische Zellen an der Blut-Hirn-Schranke das Antigen präsentieren.»

Dass dendritische Zellen Immunreaktionen im Körper auslösen, ist schon lange bekannt, denn dort sind sie ein häufig anzutreffender Zelltyp. Anders im Gehirn: Dort kommen praktisch keine vor. Vereinzelt sind sie auf der Hirnhaut und an der Blut-Hirn-Schranke zu finden. Dass ausgerechnet diese Zellen, die im Gehirn so selten sind, die Nerven-Erkrankung MS auslösen sollen, hat die Forscher daher überrascht. Laut Becher spielen die dendritischen Zellen sozusagen die Pfortner, die die Blut-Hirn-Schranke für T-Helferzellen öffnen.

#### GUTE GENE, BÖSE GENE?

Nun ist zwar geklärt, wie T-Helferzellen ins Gehirn gelangen, doch keinesfalls, warum eine T-Helferzelle von der Heilerin zur Kampfmaschine mutiert. Bechers zweite Erkenntnis liefert Antworten: «Bisher ging man davon aus, dass ein bestimmter Charakterzug einer T-Helferzelle dafür verantwortlich ist, dass die Krankheit ausbricht.» Von T-Helferzellen (TH) gibt es nämlich zwei Typen: TH1 und TH2. Diese Charakterisierung hat man laut Becher bereits im Jahre 1989 vorgeschlagen. TH1 soll der aggressive, TH2 der ruhige Typ sein. Becher hat herausgefunden, dass diese vereinfachende Unterscheidung von Gut und Böse bei komplexen Autoimmunerkrankungen wie MS nutzlos ist. Auch friedliche TH2-Zellen können aggressiv reagieren.

«Wir haben bei den Mäusen die bösen Gene herausgenommen. Das hat die Krankheit nicht etwa gestoppt – im Gegenteil: alles wurde noch viel schlimmer. Daraufhin benutzten wir



*Bei Multiple-Sklerose-Patienten treten an verschiedenen Stellen im Gehirn, an den Sehnerven und in Rückenmark entzündliche Veränderungen auf.*

Mausstämmen, die weder über den TH1- noch über den TH2-Charakter verfügten. Wir haben dabei ein Gen entdeckt, das vermutlich für den aggressiven Charakter der T-Helferzelle verantwortlich ist, aber nichts mit der Einteilung von 1989 zu tun hat. Das Gen führt zur Bildung eines Botenstoffs. Einer kranken Maus verabreicht, verschlimmert dieser Botenstoff die Krankheit massiv. Jetzt versuchen wir herauszufinden, was passiert, wenn wir das Gen aus der Maus rausnehmen», erklärt Becher und fügt zuversichtlich hinzu: «Das Gen kommt auch beim Menschen vor, und wir werden gemeinsam Studien durchführen, um herauszufinden, ob es bei MS tatsächlich eine Rolle spielt.»

Becher nennt das Gen aber nicht, da die Entdeckung gerade patentiert wird. Goebels unterstreicht: «MS ist trotz einer gewissen genetischen Veranlagung keine genetische Krankheit. Wir alle tragen dieses Gen in uns. Vermutlich ist es für eine normale Immunabwehr wichtig. Doch wenn jemand eine Autoimmunkrankheit hat und dieses Gen überproportional aktiv ist, dann könnte dies auch beim Menschen den Krankheitsverlauf beeinflussen.» Diese Erkenntnis lässt die Hoffnung aufkeimen, dass die Ursache für MS eingekreist worden ist, doch Goebels relativiert: «Anders als im Mäusemodell ist es beim Menschen noch nicht klar, was genau die Krankheit auslöst und welche Immunzellen hauptsächlich für die Schäden im Gehirn verantwortlich sind. Beim Menschen spielt wahrscheinlich auch ein anderer Typ von T-Zellen eine Rolle, die so genannten CD8+ T-Zellen. Solche Zellen kommen in den Plaques und in der Hirnflüssigkeit von MS-Betroffenen stark vermehrt vor und lassen sich noch nach Jahren nachweisen. Momentan untersuchen wir, inwieweit diese Zellen an der Schädigung der Nervenzellen und am Fortschreiten der Krankheit beteiligt sind.»

Diese wichtigen Resultate hat Goebels in seiner aktuellsten Publikation veröffentlicht. Der Forscher gelangt aber normalerweise nicht an Gehirnproben von lebenden MS-Patienten. Seine Erkenntnisse verdankt er zwei Zufällen: Einer Person wurde ein vermeintlicher Gehirntumor herausoperiert, bei einer anderen wegen Tumor-Verdachts eine Gehirnprobe entnommen. Die erkrankten Gewebe stellten sich spä-

ter als MS-Plaques heraus. In diesen Plaques wurden die erwähnten T-Zellen entdeckt. Sie konnten zudem im Nervenwasser und im Blut derselben Personen über Jahre hinweg nachgewiesen werden.

Jetzt müssen die Forscher herausfinden, gegen was diese Immunzellen gerichtet sind. Ist es tatsächlich ein Oberflächenprotein von Nervenzellen? Oder könnte es gar ein Virus sein? Oder etwas ganz anderes? Goebels und Becher suchen derzeit Antworten auf diese Fragen. Darüber hinaus interessieren sie sich auch dafür, ihre Resultate in die Praxis umzusetzen und neue Therapiemethoden zu entwickeln. Dabei ist hilfreich, dass Goebels neben seiner Forschungstätigkeit zu 50 Prozent als Arzt und als Leiter der MS-Ambulanz am Universitätsspital Zürich arbeitet und somit die vielen Facetten der heimtückischen Krankheit kennt.

#### SCHWIERIGE DIAGNOSE

Laut Dr. Andrea Gerfin von der Schweizerischen MS-Gesellschaft beginnt die Krankheit bei rund 85 bis 90% aller MS-Betroffenen mit Schüben. Zwischen zwei Schüben normalisiert sich der körperliche Zustand oft. Es können jedoch auch Behinderungen zurückbleiben. Bei etwa der Hälfte dieser Patientengruppe geht die Krankheit später in einen chronischen Verlauf über. Dann verschlechtert sich der Zustand der Betroffenen fortschreitend und zumeist irreversibel. Bei rund 10 bis 15% aller MS-Betroffenen ist die Krankheit von Beginn an chronisch. Bei weniger als 5% dieser Patientengruppe ist der Verlauf bösartig und führt innerhalb weniger Jahre zu schweren Behinderungen.

Das Bild des MS-Patienten im Rollstuhl trifft daher nur für die wenigsten zu. Statistisch gesehen sind zwei Drittel aller Betroffenen 25 Jahre nach Krankheitsbeginn immer noch gehfähig. Die Hälfte der Gehfähigen arbeitet dann sogar noch. In jedem Fall ist eine rasche und sichere Diagnose der Krankheit wichtig, da man heute davon ausgeht, dass sich ein früher Behandlungsbeginn günstig auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirkt. Doch in Einzelfällen ist eine sichere Diagnose schwierig zu stellen. Andere Krankheiten können eine MS vortäuschen: etwa kleine Schlaganfälle oder Migräne-Attacken, Bandscheibenvorfäl-

le, Tumore im Rückenmarkskanal, Vitaminmangel oder andere Autoimmunerkrankungen. Ausserdem gibt es heute Hinweise dafür, dass unter dem Begriff Multiple Sklerose nicht eine, sondern verschiedene Krankheiten zusammengefasst werden.

#### HEILUNG NICHT IN SICHT

Alle Formen von MS haben aber eines gemeinsam, nämlich drei typische Krankheitsphasen: Entstehung, Entzündung, Degeneration. In allen drei Phasen könnte man theoretisch eingreifen. Heutige Behandlungsmethoden können aber die Krankheit noch nicht heilen, sondern basieren vorwiegend auf Schub- und Langzeittherapien. Schubtherapien sollen eine akute Entzündung möglichst rasch zum Abklingen bringen. Langzeittherapien versuchen das Immunsystem in seine Schranken zu verweisen und können den Krankheitsverlauf oft verlangsamen. Doch beim chronischen Verlauf der Krankheit sind die Behandlungsmöglichkeiten derzeit noch deutlich eingeschränkter als beim schubförmigen Verlauf.

Vom «Krankheitsmanagement» zur Heilung ist es noch sehr weit. Goebels sieht daher mehrere Forschungsschwerpunkte: «Neben der Verbesserung der aktuellen Immuntherapien müssen Strategien entwickelt werden, einmal entstandene Schäden zu reparieren. Doch in Zukunft müssen wir die Ursache der MS finden und behandeln, ohne wie bisher das gesamte Immunsystem zu beeinflussen.» Burkhard Becher und Norbert Goebels jedenfalls strahlen Zuversicht aus.

KONTAKT Prof. Norbert Goebels, [norbert.goebels@usz.ch](mailto:norbert.goebels@usz.ch) und Prof. Burkhard Becher, [burkhard.becher@usz.ch](mailto:burkhard.becher@usz.ch), Neurologische Klinik des Universitätsspitals Zürich

ZUSAMMENARBEIT Schweizerische MS-Gesellschaft und andere MS-Zentren (u. a. Universität Basel und Klinik Valens)

FINANZIERUNG National Competence Center in Research, Firma Serono