

# NEUE HOFFNUNG FÜR QUERSCHNITTGELÄHMTE?

Können Verletzungen des Rückenmarks bald teilweise geheilt werden? Der Zürcher Hirnforscher Martin Schwab testet seine in Tierversuchen erfolgreiche Behandlung an querschnittgelähmten Menschen. Von Ruth Jahn

Es ist nur den wenigsten Grundlagenforschern vergönnt, dass eine erste zündende Idee und die darauf basierende Forschungsarbeit bereits zu Lebzeiten greifbare Früchte trägt. Martin Schwab ist ein solcher Grundlagenforscher. Der Direktor des Hirnforschungsinstituts der Universität Zürich hat dieses Ziel erreicht: Vor bald 20 Jahren krepelte Schwab die Lehrmeinung zur Regenerationsfähigkeit des Zentralnervensystems um. Und nun will er Querschnittgelähmten mit einer neuartigen Therapie aus dem Rollstuhl helfen.

Forschung als L'art pour l'art, das hat sich Schwab noch nie vorstellen können: «Ich wollte immer schon solide Grundlagenforschung machen, wichtige Erkenntnisse liefern und mithelfen, Krankheiten besser zu verstehen», sagt er. Dass er einen ganz konkreten Ansatzpunkt für eine Therapie entdeckte und mit diesem vielleicht bald Menschen mit einer einschneidenden Behinderung helfen könne, sei schon aussergewöhnlich und freue ihn sehr, sagt Schwab.

## WACHSTUMSBREMSE FÜR NERVEN

Noch als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München fand Martin Schwab 1985 die bahnbrechende Erklärung dafür, weshalb Nervenfasern im Zentralnervensystem (also im Rückenmark und im Gehirn) nach einer schweren Verletzung nicht mehr zusammenwachsen, während periphere Nerven (etwa in Fingern oder Beinen) nach einer Durchtrennung meist gut regenerieren. «Die Frage, die uns beschäftigte war also: Worin unterscheidet sich das zentrale vom peripheren Nervensystem?», so der Hirnforscher. Er postulierte eine Wachstumsbremse im Zentralnervensystem. «Diese Hypothese hatte

uns zunächst allerdings niemand geglaubt», erinnert sich Schwab.

Damals, Mitte der 80er-Jahre blickte alle Welt gerade auf eine andere vielversprechende Substanzklasse: so genannte neurotrophe Faktoren, die das Wachstum von Nervenzellen stimulieren. Deren Existenz im peripheren Nervensystem war nachgewiesen, und man vermutete, im Rückenmark und im Gehirn mangle es an eben diesen Stoffen. Mit neurotrophen Faktoren beschäftigten sich auch Schwabs damalige Münchner Kolleginnen und Kollegen um den Schweizer Professor Hans Thönen. Martin Schwab nahm zunächst verschiedene neurotrophe Substanzen genauer unter die Lupe und fand heraus: Erstens kommen diese auch im zentralen Nervensystem vor. Und zweitens regenerieren durchtrennte Rückenmarksnerven selbst bei Zugabe von neurotrophen Faktoren nicht.

## EIN ERSTER HOFFNUNGSSCHIMMER

1985 setzte Martin Schwab seine neu in Zürich übernommene Arbeitsgruppe für Neuromorphologie deshalb auf die «Wachstumsbremse» an. Drei Jahre später wussten die Forscherinnen und Forscher, dass ihre Hypothese stimmt. Sie entdeckten ein Eiweiss, das nur im Zentralnervensystem vorkommt und dort als Stoppsignal die Nervenregeneration verhindert. Martin Schwab taufte das Molekül Nogo («geht nicht»). Es sitzt in der Hüllschicht, die die Nervenfasern im Rückenmark umgibt. Und: Schwabs Arbeitsgruppe stellte einen spezifischen Antikörper her, der die Bremswirkung von Nogo ausser Kraft setzt und die Nerven nach einer Verletzung wieder auswachsen lässt. «Das war ein erster Hoffnungsschimmer, ein guter Anhaltspunkt für eine Therapie», erinnert sich Schwab. Der For-



Wieder mobil: Rückenmarkverletzte Ratten machen



*nach einer Behandlung mit Nogo-Antikörpern Fortschritte beim Gehen. Nun sind Therapieversuche mit querschnittgelähmten Menschen geplant.*

scher brachte ein Dogma ins Wanken. Es besagt, dass Menschen nach einer Querschnittlähmung oder einer schweren Hirnverletzung keinerlei Aussicht auf Heilung haben. Biologische und medizinische Lehrbücher wurden umgeschrieben, und Nogo machte Karriere: Neben Schwabs mehr als 20-köpfiger Arbeitsgruppe beschäftigen sich heute weltweit ungefähr ein Dutzend Konkurrenzgruppen mit dem Eiweiss, dass die Regeneration der Nerven in Rückenmark und Gehirn behindert.

#### THERAPIE FÜR QUERSCHNITTGELÄHMTE?

Wenn Nogo ausgeschaltet wird, wachsen die Nerven wieder. Die Forscher am Zürcher Hirnforschungsinstitut beobachteten diese nachwachsenden Nerven zunächst in Zellkulturen unter dem Mikroskop. Später konnten sie die Selbstheilung der Nerven auch in Tierexperimenten demonstrieren, in solchen mit Mäusen, Ratten und seit 1998 in Zusammenarbeit mit Forschern der Universität Fribourg auch im Experiment an teilweise gelähmten Rhesusaffen. Dabei fügten die Forscher den Tieren eine Verletzung im Rückenmark zu und behandelten sie über einige Wochen lokal mit dem Nogo-Antikörper. Anschliessende Verhaltenstests brachten eine erstaunliche Nervenheilung an den Tag: Die behandelten Ratten und Mäuse machten deutliche Fortschritte beim Gehen, Greifen und Laufen, die Affen klaubten wieder Kügelchen aus einer Schublade. In Gewebeschnitten machten die Forscher entsprechend nachgewachsene Nervenfasern und neu gebildete Nervenschaltkreise aus. Und das nach nur zwei bis vier Wochen Therapie.

Nun stehen Therapieversuche mit querschnittgelähmten Menschen kurz bevor. Sie werden zeigen, ob sich mit der Antikörper-Behandlung durchtrennte Rückenmarksnerven auch bei Paraplegikern wieder regenerieren können. «Bei gewissen relativ autonomen Rückenmarkschaltkreisen reicht bereits die Regeneration von zehn Prozent der ursprünglich vorhandenen Nervenfasern, damit sich Funktionen wie Atmen, Schwimmen, Laufen, Greifen oder ähnliches wieder erholen», erläutert Martin Schwab. Der Forscher hofft, dass Gelähmte nach der Nogo-Antikörper-Therapie zum Beispiel mit Hilfe von Krücken wieder selbständig



*Wird die Wachstumsbremse Nogo ausgeschaltet, wachsen verletzte Nerven zielgenau zusammen.*

stehen oder entlang einer Wand vom Bett in die Küche gehen könnten. Und sie könnten auch eine gewisse Sensibilität in den gelähmten Gliedmassen wiedererlangen. Eventuell könnten sie auch ihre Blase wieder kontrollieren. Und auch die Sexualfunktionen könnten zurückkehren. Für Paraplegiker hiesse das: mehr Lebensqualität und auch weniger Komplikationen wie zum Beispiel Blasenentzündungen. «Eine komplette Heilung aber wird es vermutlich nie geben», betont Martin Schwab.

Allein in der Schweiz leben etwa 2500 Menschen mit einer Rückenmarksverletzung, die sie ihr Leben lang an den Rollstuhl oder gar an das Atemgerät fesselt. Zwischen 160 und 180 Menschen kommen Jahr für Jahr dazu, drei Viertel von ihnen sind jünger als 35 Jahre. Auto- und Motorradunfälle, Sportunfälle und Stürze sind die häufigsten Ursachen einer Querschnittslähmung. Die Forscher planen, in der Schweiz und in verschiedenen europäischen Kliniken 50 bis 100 Patienten mit den Nogo-Antikörpern zu behandeln, allen voran Menschen mit schweren Rückenmarksverletzungen mit teilweiser Durchtrennung des Rückenmarks, die etwa zu einer Lähmung der unteren Extremitäten und verschiedener innerer Organe führen. Silvano Beltrametti zum Beispiel, der ehemalige Schweizer Skirennfahrer, der 2001 bei einem Rennen verunglückte und eine Rückenmarksverletzung auf Höhe der Brustwirbel erlitt, wäre jedoch kein idealer Proband für den Versuch. Denn die Forscher nehmen zunächst nur Frischverletzte in die Studie auf. Tierversuche deuten darauf hin, dass die Nogo-Antikörper-Therapie möglichst früh erfolgen sollte, bevor das Gewebe vernarbt. «Wir werden aber in naher Zukunft darüber nachdenken, Therapien für chronisch Gelähmte zu entwickeln», versichert Schwab.

#### ZUSAMMENARBEIT MIT NOVARTIS

Eine kleine Pumpe im Flüssigkeitsraum um das Rückenmark herum soll die Nogo-Antikörper während einiger Wochen in die verletzte Region pumpen. Die für die Therapie beim Menschen nötigen Antikörper gegen die Wachstumsbremse Nogo hat Martin Schwabs Arbeitsgruppe während der letzten drei Jahre gemeinsam mit Forscherinnen und Forschern

des Industriepartners Novartis entwickelt. Das Patent der Therapie besitzt die Universität Zürich, der Pharmakonzern hat sich die Lizenz zu ihrer Vermarktung gesichert.

In medizinischen Fragen und bei der Vorbereitung der klinischen Tests arbeiten die Forscher auch eng mit Medizinerinnen des Paraplegikerzentrums der Universitätsklinik Balgrist und verschiedenen europäischen Kliniken zusammen. Derzeit sind die Mitglieder des Kliniknetzwerks daran, verschiedene medizinische Untersuchungsmethoden zu standardisieren und «outcome»-Untersuchungen auf die Beine zu stellen. So können die Forscher die erhofften Therapieeffekte des Nogo-Antikörpers dokumentieren und auch überprüfen, ob sie im Vergleich zum spontanen Verletzungsverlauf halten, was sie versprechen.

#### KEINE FALSCH VERKNÜPFTEN NERVENZELLEN

Bevor der Nogo-Antikörper bei Menschen angewendet werden darf, müssen die Forscher allerdings sicherstellen, dass keine unvorhersehbaren Nebenwirkungen auftreten. Wie verträglich der Wirkstoff ist, wird derzeit in letzten toxikologischen Tests mit Tieren untersucht. Doch bisher gibt es punkto Nebenwirkungen gemäss Martin Schwab nur gute Nachrichten. Zwar kommen Antikörper im Zentralnervensystem eigentlich nicht vor, Nogo-Antikörper scheinen dort aber keine schädliche Autoimmunreaktion auszulösen: Die Befürchtung, dass die Antikörper neben Nogo auch andere körpereigene Eiweisse vor Ort ausser Kraft setzen könnten, hat sich im Tierexperiment bislang nicht bewahrheitet.

Auch gibt es bisher keine Hinweise darauf, dass falsche Verknüpfungen zwischen Nervenzellen auftreten. Bremsen die Forscher mit Nogo-Antikörpern die Wachstumsbremse Nogo aus, wachsen verletzte Nerven zielgerichtet und verknüpfen sich mit den richtigen Partnern. «Das ist für mich das erstaunlichste Resultat unserer 20-jährigen Forschung überhaupt: Es treten keine Fehlverschaltungen auf!», unterstreicht Schwab. Wenn Nervenfasern, die etwa das Biegen des Beines bewirken, mit einem Nervstück am Beinstreckermuskel fusionieren würden, ginge gar nichts mehr und der Fehler könnte gar zu Schmerzen oder Spastik führen.

Die Nervenzellen, die Beuger und Strecker versorgen, liegen im Lendenmark direkt nebeneinander.

Auch Muskeltraining beeinflusst das zielgerichtete Wachsen der Nerven positiv. «Jede medikamentöse Behandlung von Querschnittslähmungen muss deshalb unbedingt von einer intensiven Physiotherapie begleitet sein», sagt Martin Schwab. Zum Beispiel beim Reha-Training am speziell für Paraplegiker entwickelten Laufband an der Universitätsklinik Balgrist. Als zukünftige Therapie könnte sich ohnehin eine kombinierte Behandlung, mit Nogo-Antikörpern und einem anderen Behandlungsansatz bewähren, glauben manche Wissenschaftler.

Den Hirnforscher Martin Schwab wird man jedenfalls auch zukünftig weiter im Labor am Institut für Hirnforschung antreffen. Dort tüftelt er mit seinem Team weiter an den biologischen Grundlagen der Nervenregeneration. Martin Schwab und seine Gruppe beschäftigen sich zurzeit mit dem Wirkungsmechanismus von Nogo und weiteren Wachstumsbremsen im Zentralnervensystem. Sie interessieren sich aber auch für die molekularen Grundlagen des (relativ begrenzten) spontanen Heilungsprozesses im Rückenmark und im Gehirn. Und schliesslich untersuchen die Wissenschaftler, ob auch neurodegenerative Erkrankungen oder Hirnverletzungen von der Nogo-Antikörper-Therapie profitieren könnten. Erste Versuche an Ratten deuten nämlich darauf hin, dass die Nogo-Antikörper auch helfen könnten, die Plastizität im Gehirn zu verbessern. Somit könnten sich noch intakte Hirnzellen neu organisieren und für die geschädigten Zellen einspringen.

KONTAKT Prof. Martin E. Schwab, Direktor Institut für Hirnforschung, Universität Zürich, sowie Departement für Biologie, ETH Zürich, schwab@hifo.unizh.ch

FINANZIERUNG Schweizerischer Nationalfonds (NCCR Neuro), Novartis Basel, verschiedene Stiftungen

ZUSAMMENARBEIT Prof. Volker Dietz, Paraplegikerzentrum Universitätsklinik Balgrist, PD Dr. Armin Curt, Paraplegikerzentrum Universitätsklinik Balgrist, Functional Genomics Center Zurich, Novartis Institutes for Biomedical Research (NIBR), Prof. Eric Rouiller, Universität Fribourg