

# WENN VERLETZTE NERVEN WIEDER WACHSEN

Der Hirnforscher Martin Schwab entwickelt ein neues Medikament, um Querschnittgelähmte zu behandeln. Die präklinischen Ergebnisse sind viel versprechend. Der Wirkstoff wird jetzt am Menschen getestet. Von Thomas Gull

Vor zwanzig Jahren hat Martin Schwab etwas gefunden, wonach er nicht suchte, und sich damit auf die Reise gemacht. Heute, im Herbst des Jahres 2009, steht er nun «kurz vor dem Gipfel», wie er selber sagt. Schwab sitzt in seinem spartanisch eingerichteten Büro auf dem Irchel-Campus der Universität Zürich und lächelt. Es ist ein zufriedenes und etwas müdes Lächeln. Das Lächeln eines Menschen, der einen grossen Teil seines wissenschaftlichen Lebens in eine Idee investiert hat, die ursprünglich im wahrsten Sinne des Wortes ein «No go» war, nun aber als Glücksfall in die Geschichte der Medizin eingehen könnte. Ob das tatsächlich so ist, wird sich in den nächsten Monaten weisen. Denn der von Schwab entwickelte Wirkstoff, der das Nachwachsen von verletzten Zellen des Rückenmarks begünstigt, steht vor der klinischen Phase 2, die seine Wirksamkeit beim Menschen zeigen soll.

## DAS NOGO-EIWEISS AUSSCHALTEN

Wenn das Medikament die erwünschte Wirkung hat, wäre das ein «Riesendurchbruch bei der Behandlung von querschnittgelähmten Patienten», sagt der Direktor des Paraplegikerzentrums der Universitätsklinik Balgrist, Armin Curt. Die Universitätsklinik hat zusammen mit Schwab die international vernetzte Studie aufgebaut, an der sich mittlerweile rund 20 Kliniken in Europa und Kanada beteiligen. Ziel der Studie ist es zu zeigen, ob die Nogo-Antikörper, die bisher an Ratten und Affen mit Erfolg getestet wurden, auch beim Menschen wirksam sind. Die Antikörper werden eingesetzt, um das von Schwab vor zwanzig Jahren identifizierte Nogo-Eiweiss auszuschalten, das die Regeneration von verletzten Nervenzellen im Zentralen Nervensystem verhindert. Die

Studie wäre erfolgreich, wenn nachgewiesen werden könnte, dass dank der Antikörper verletzte Nerven im Rückenmark nachwachsen. Das wäre eine medizinische Sensation, bisher gibt es keine vergleichbare Therapie.

Die klinische Studie ist sehr ambitioniert, nicht nur was ihr Ziel, sondern auch was den Umfang betrifft: In der ersten Phase wurden bisher rund 40 Patienten einbezogen, für die zweite Phase rechnet Curt mit etwa 160. Schwab will mit der klinischen Studie neue Standards setzen: «Bei den Rückenmarksverletzungen wird zu viel gemacht, das wissenschaftlich schwach oder gar nicht abgestützt ist. Das verunsichert die Patienten.» Wenn die Studie erfolgreich verläuft, wäre das Nogo-Projekt ein Vorzeigebeispiel des Prinzips «From bench to bedside» – vom Labor bis zur Behandlung der Patienten. «Wir würden verstehen, worauf eine erfolgreiche Therapie basiert, bis in die zellbiologischen Vorgänge hinein», freut sich Schwab.

## EIN SPANISCHER PIONIER

Schwab könnte mit seiner Studie eine Frage endgültig beantworten, die Mediziner nun seit rund 100 Jahren kontrovers diskutieren: Können verletzte Nervenfasern des Zentralen Nervensystems, das heisst des Gehirns und des Rückenmarks, regenerieren? Bereits in den 1890er-Jahren wurden erste Tierexperimente gemacht, die zeigten, dass periphere Nerven etwa in Armen oder Beinen nach einer Verletzung wieder nachwachsen können, nicht aber jene in Rückenmark und Gehirn. Vor diesem Hintergrund machte der grosse spanische Arzt Santiago Ramon y Cajal 1911 Transplantationsexperimente mit Kaninchen. Dabei konnte er einerseits zeigen, dass sich verletzte Nervenfasern des Zentralen Nervensystems (ZNS)



Rehabilitation hilft Querschnittgelähmten, moto



*rische Fähigkeiten zurückzugewinnen. Verletzte Nerven wachsen jedoch nicht nach – das könnte sich mit dem Nogo-Medikament ändern.*

tatsächlich nicht von alleine regenerierten. Er sah aber gleichzeitig, dass Fasern des Zentralen Nervensystems in ein Stück Ischiasnerv (Gewebe des peripheren Nervensystems) hineinwuchsen, das in die durchtrennte Hirnrinde eines Kaninchens eingefügt worden war. Die grosse Frage lautete deshalb: Können Nerven des ZNS unter bestimmten Umständen trotzdem nachwachsen? Bis in die 1980er-Jahre wurde sie negativ beantwortet, weil der englische Neuroanatom Wilfried Le Gros Clark Anfang der 1940er-Jahre zum Schluss kam, die von Cajal in den Kaninchen nachgewiesenen Nervenfasern stammten von den Blutgefässen und nicht aus dem Zentralen Nervensystem. Erst 40 Jahre später konnte der Argentinier Alberto Aguayo beweisen, dass Cajal doch Recht hatte, indem er seine Experimente mit modernen Methoden wiederholte.

#### DIE NEUROMEDIZIN REVOLUTIONIEREN

Aguayo hatte unter anderem im Rückenmark eine Brücke aus dem peripheren Nervensystem eingepflanzt. Und siehe da: Von beiden Seiten wuchsen ZNS-Nerven hinein. Dieses Wachstum hörte aber auf, sobald die Zellen auf der anderen Seite der Brücke ankamen. Aguayos Interpretation war: Die Brückenzellen verfügen über neurotrophe Faktoren, das heisst solche, die das Wachstum der Zellen anregen, während das ZNS keine solchen Stimulatoren produziert. «Ein logischer Schluss», kommentiert Martin Schwab. Die Frage, die ihn in den frühen 1980er-Jahren als jungen Wissenschaftler am Max-Planck-Institut in München beschäftigte, war deshalb: Gibt es neurotrophe Faktoren, die das Wachstum der ZNS-Nerven begünstigen? Nach Versuchen mit Retina-Zellen war Schwabs Antwort negativ. Er publizierte deshalb ein Paper, das festhielt: Das Gewebe des Zentralen Nervensystems verhindert das Faserwachstum, sogar in Anwesenheit neurotropher Faktoren, die Schwab fleissig ausprobiert hatte.

Als er 1985 als Professor für Hirnforschung an die Universität Zürich berufen wurde, beschloss Schwab, seine ganze Forschungsgruppe auf das Thema anzusetzen. Der Nationalfonds unterstützte ihn dabei. «Sie sagten: Das ist zwar wahnsinnig riskant, aber mach mal», erzählt Schwab lächelnd.

Schwabs Risikofreude zahlte sich aus – 1989 fand er, wonach er ursprünglich nicht gesucht hatte: Statt des Wirkstoffs, der das Nervenzellwachstum im ZNS begünstigte, entdeckte er in den Oligodendrozytenzellen, die die Nervenfasern umhüllen, den Hemmstoff, der verhindert, dass diese nachwachsen. Das obstruktive Eiweiss bekam den Namen «Nogo». Der nächste Schritt war, einen Antikörper gegen Nogo zu finden. «Als wir die ersten Antikörper hatten, haben wir diese in Zellkulturen mit Sehnerven gespritzt. Und plötzlich wuchsen da hunderte von Nervenfasern», erinnert sich Schwab. Als dann erste Versuche mit rückenmarksverletzten Ratten diese positiven Resultate bestätigten, unterbreitete Schwab das Projekt ehemaligen Studienkollegen, die mittlerweile in der Industrie arbeiteten. Diese winkten ab: zu riskant.

Statt bei einem etablierten Schweizer Pharmaunternehmen landete Schwab deshalb bei einem amerikanischen Biotech-Unternehmen, das die Lizenz für die Verwertung erwarb. Nach ein paar Jahren war aber Schluss, weil der Firma das Geld ausging. Schwab musste auf eigene Faust weiterarbeiten, bis sich 1999 schliesslich Novartis für sein Projekt erwärmen konnte – wohl nicht zuletzt deshalb, weil der damalige Direktor der Novartis-Forschung ein langjähriger Neurowissenschaftskollege von Schwab war. Damit begann eine achtjährige intensive Zusammenarbeit, die das Projekt bis an die klinische Phase, die vor zwei Jahren gestartet wurde, heranführte.

Die Zusammenarbeit mit einem potenten Partner wie Novartis war für den Erfolg des Projektes von entscheidender Bedeutung, wie Schwab betont: «Um in die klinische Phase zu kommen, braucht es viel Geld und die nötige Infrastruktur. So hat Novartis beispielsweise grosse Mengen von Antikörpern hergestellt. Dazu wären wir nicht in der Lage gewesen.»

So wie es im Moment aussieht, hat Martin Schwab auf seiner Reise meist die richtigen Entscheidungen getroffen. Und das Nogo, das er im Gepäck hatte, könnte die Neuromedizin revolutionieren. Wie die erste Phase der klinischen Studie zeigt, scheint es bei der Behandlung keine unerwünschten Nebenwirkungen zu geben. Das ist eine sehr gute Nachricht, denn eine erfolgreiche Sicherheitsstudie ist der ent-



«Wir haben die Nogo-Antikörper in Zellkulturen mit



*Sehnerven gespritzt. Plötzlich wuchsen hunderte von Nervenfasern.» Martin Schwab, Hirnforscher*

scheidende Schritt für die zweite Phase, die zeigen soll, wie gut die Behandlung mit Nogo-Antikörpern wirkt. «Wir haben bereits einige sehr gute Effekte gesehen», verrät Armin Curt, «können aber noch nicht sagen, ob diese statistisch signifikant sind.» Curt warnt vor überzogenen Erwartungen: «Realistischerweise kann es nicht das Ziel sein, dass aus den Gelähmten wieder Fussballer und Tänzer werden. Es wäre schon ein grosser Erfolg, wenn es Verbesserungen der Bewegungsfähigkeit um 10 bis 20 Prozent geben würde.»

#### GELÄHMTE KÖNNEN WIEDER GEHEN

Die entscheidende Frage ist, ob und in welchem Umfang querschnittgelähmte Patienten einen Teil ihrer motorischen Fähigkeiten wieder zurückgewinnen können – im Vergleich zu den sogenannten «spontanen» Verbesserungen, wie sie durch die Rehabilitation erzielt werden. Diese können zum Teil beeindruckend sein: «Es gibt Patienten, die vollständig gelähmt waren und nach der Rehabilitation wieder stehen und gehen können», erklärt Curt. Möglich sind solche Erfolge allerdings nur, wenn das Rückenmark nicht vollständig durchtrennt wurde. Bei einer partiellen Verletzung kann der Körper lernen, mit weniger Reizen aus dem Gehirn auszukommen und diese durch Impulse etwa aus den Beinen teilweise zu kompensieren. Dieser Regeneration sind allerdings Grenzen gesetzt. Und vor allem: Verletzte Nerven wachsen keine nach. Die Hoffnung ist, dass sich dies mit dem Nogo-Medikament ändert.

Die Behandlung von Patienten mit Rückenmarksverletzungen hat Modellcharakter: Wenn das Nervenwachstum erfolgreich stimuliert werden kann, könnte der Wirkstoff auch für andere Verletzungen des Zentralen Nervensystems wie etwa Schlaganfälle eingesetzt werden. Damit würden sich medizinisch noch einmal ganz neue Horizonte öffnen. Schwabs Reise dürfte deshalb nicht mit dem Erreichen des ersten Gipfels enden. Gut möglich, dass sie bis nach Stockholm führt.

KONTAKT Prof. Martin Schwab, schwab@hifo.uzh.ch; Prof. Armin Curt, acurt@balgrist.usz.ch

ZUSAMMENARBEIT Novartis, Zürcher Universitätsklinik Balgrist und weitere medizinische Kliniken in Europa und Kanada