

BioFokus

Querschnittlähmung – Problemstellung und wissenschaftliche Ansätze für eine Therapie

Dr. Anita Buchli / Prof. Martin E. Schwab
Institut für Hirnforschung, Universität Zürich

Forschung für Leben



IMPRESSUM

Autoren:

Dr. Anita Buchli
Prof. Martin E. Schwab
Institut für Hirnforschung, Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH-8092 Zürich

Redaktion:

Prof. Dr. Vladimir Pliska,
Astrid Kugler, dipl. geogr.

Gestaltung:

Dominik Ogilvie, Roland Krauer

Herausgeber:

Verein «Forschung für Leben»
(Präsident: Prof. Dr. Adriano Aguzzi)

Nachdruck:

Nachdruck unter Angabe der Quelle
und der Autoren erlaubt.

Geschäftsstelle:

Verein «Forschung für Leben»
Postfach 876, 8034 Zürich
Tel. 044 365 30 93, Fax 044 365 30 80
info@forschung-leben.ch
<http://www.forschung-leben.ch>

Bankverbindung:

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

Querschnittlähmung – Problemstellung und wissenschaftliche Ansätze für eine Therapie

Einleitung

Verletzungen des Rückens passieren beim Sport, bei Verkehrsunfällen, oder beim Sturz von der Leiter oder vom Pferd. Bekannte, junge Persönlichkeiten wie der ehemalige Superman-Darsteller Christopher Reeve oder der Skirennfahrer Silvio Beltrametti sind betroffen, aber auch Kinder oder ältere Menschen können damit konfrontiert werden: Eine Schädigung des Rückenmarks führt zu einer teilweisen oder vollständigen Lähmung, sowie zu einem Verlust von Empfindungen im Körperteil unterhalb der Verletzung; der Verunfallte fühlt sich wie entzweigeschnitten. In der Schweiz werden jährlich etwa 200 neue Fälle von Rückenmark verletzten Menschen gemeldet). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Verletzung ist 35–40 Jahre, wobei 16- bis 30-Jährige am häufigsten betroffen sind; diese Menschen stehen mitten im Leben und müssen mit ihrer plötzlich stark veränderten Lebenssituation zurechtkommen. Dies ist vor allem deshalb schlimm für die Betroffenen, da die Lähmung oft lebenslang bestehen bleibt, und es zurzeit neben der physiotherapeutischen Rehabilitation keine wirkungsvolle Therapie für Querschnittgelähmte gibt.

Die Ursachen einer Rückenmarkverletzung sind verschiedener Natur, wobei Sport- und Verkehrsunfälle am häufigsten sind, gefolgt von Ereignissen bei der Arbeit und im Haushalt (Abb. 1). Weitaus seltener führen Tumore oder z. B. Infektionen zu einer Verletzung des Rückenmarks.

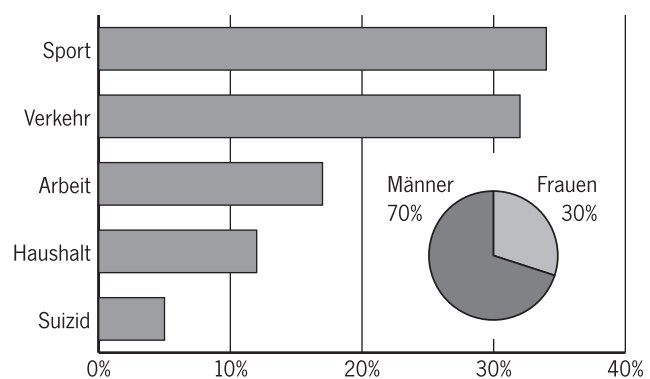
Die Funktion des Rückenmarks

Zusammen mit dem Gehirn macht das Rückenmark das Zentralnervensystem (ZNS) aus. Es dient der Kommunikation zwischen dem Gehirn und den inneren Organen, den Muskeln und der Haut.

Der Durchmesser des Rückenmarks eines Erwachsenen entspricht an seiner dicksten Stelle ungefähr demjenigen eines Fingers, was erstaunlich ist, da darin alle vom Gehirn absteigenden und dazu aufsteigenden Nervenbahnen, insgesamt mehrere Millionen Nervenfasern, verlaufen.

Abb. 1: Demographische Daten der Schweiz.

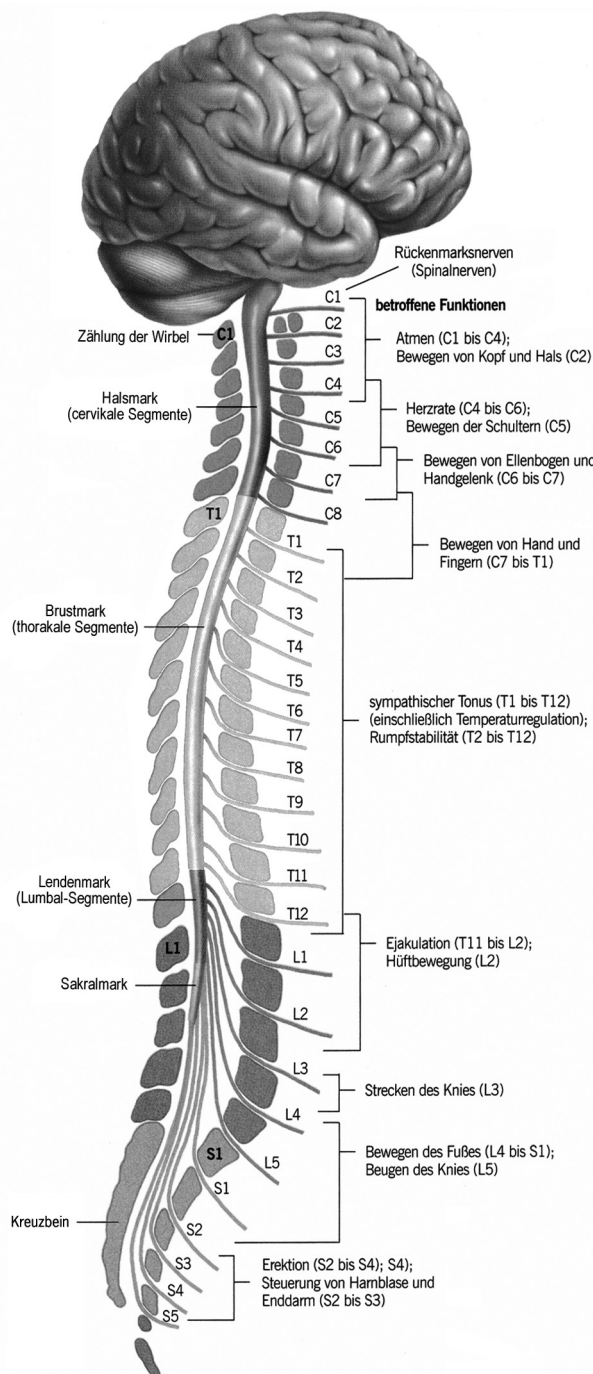
In der Schweiz gibt es jährlich ca. 200 neue Fälle von Querschnittlähmungen; Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen. Die häufigsten Ursachen einer Rückenmarkverletzung sind Sport- und Verkehrsunfälle.



Die anatomische Gliederung des Rückenmarks in fünf Abschnitte erfolgt entsprechend der Austrittsstellen der Spinalnerven (Abb. 2): das Hals- oder Zervikalmark mit Spinalnerven C1–C8, das Brust- oder Thorakalmark mit Spinalnerven T1–T12, das Lenden- oder Lumbalmark mit Spinalnerven L1–L5, das Kreuz- oder Sakralmark mit Spinalnerven S1–S5 sowie das Schwanzmark, das beim Menschen nur rudimentär vorhanden ist. Jeder Spinalnerv versorgt einen bestimmten Körperteil oder ein bestimmtes Organ. Grob gesehen versorgen die zervikalen Spinalnerven den Hals, die Arme und die Atmungsorgane, die thorakalen kontrollieren die Haltung und viele der inneren Organe, die lumbalen die Beine und Füße und die sakralen Nerven regulieren die Blase, den Darm und die Sexualorgane. Interessanterweise ist das Rückenmark deutlich verdickt an denjenigen Stellen, wo die Spinalnerven, welche in die Arme und in die Beine laufen, das Rückenmark verlassen. Dies deutet daraufhin, dass die Bewegungskontrolle der Arme und Beine komplex ist und eine grosse Anzahl motorischer Nervenzellen (Motoneurone) und Schaltkreise erfordert. Motoneurone sind Nervenzellen, die im Rückenmark liegen und deren Nervenfortsatz zu den Muskeln führt (siehe Abb. 3).

Beim Erwachsenen endet das Rückenmark auf Höhe des ersten Lendenwirbels, aber vor der Geburt reicht es bis zum Kreuzbein und beim Säugling bis zu den unteren Lendenwirbeln. Dies,

Abb. 2: Anatomische Gliederung des Rückenmarks. Das Rückenmark besteht aus fünf Bereichen: Halsmark, Brustmark, Lendenmark, Sakralmark und Schwanzmark. Die Spinalnerven verlassen das Rückenmark durch die Zwischenwirbel-Räume und versorgen jeweils bestimmte Organe des Körpers.



weil die Wirbelsäule während der Entwicklung schneller wächst als das Rückenmark. Dieses Phänomen hat zur Folge, dass die Spinalnerven – das sind diejenigen Nerven, die aus dem Wirbelkanal austreten und in die Peripherie des Körpers führen – im unteren Bereich einen immer länger werdenden Weg innerhalb des Wirbelkanals zurücklegen, bevor sie ihn verlassen können. Am Ende des Rückenmarks – also ab dem 1. Lendenwirbel – verlaufen im Wirbelkanal nur noch die Spinalnerven. Sie bilden die *Cauda equina*, was «Pferdeschweif» bedeutet.

Abb. 3 zeigt einen Querschnitt durch das Rückenmark. Die schmetterlingsförmige Region in der Mitte nennt man graue Substanz. Sie enthält Nervenzellkörper. Den vorderen Teil der grauen Substanz nennt man Vorderhorn, den hinteren Teil Hinterhorn. Das Hinterhorn erhält über die dorsale Wurzel des Spinalnervs sensible Informationen wie Tast-, Druck-, Hitze- oder Schmerzempfindungen aus dem Körper und der Haut. Die Zellkörper dieser Axone (Abb. 4) liegen im Spinalganglion, also ausserhalb des Rückenmarks aber innerhalb des Wirbelkanals. Im Vorderhorn liegen die Zellkörper der Motoneurone, deren Fasern die Befehle für die Bewegungen zu den Muskeln weiterleiten. In der aussen liegenden weissen Substanz des Rückenmarks verlaufen dagegen die Nervenfaserbahnen von vielen Tausenden Fasern (Axone), genauer die aufsteigenden sensorischen Fasern und die absteigenden motorischen Fasern. Die hellere Farbe der weissen Substanz ist auf die

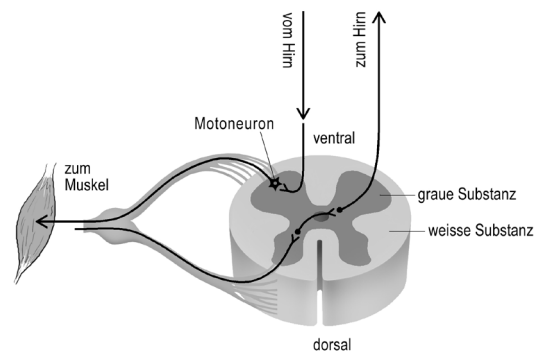


Abb. 3: Aufbau des Rückenmarks auf zellulärer und funktionaler Ebene. Die Zellkörper der Nerven der absteigenden motorischen Bahnen liegen im Gehirn. Ihr Axon verbindet sie mit einem spezifischen Motoneuron oder Schaltkreis eines bestimmten Rückenmarksegments. Das Signal gelangt somit vom Gehirn über das Motoneuron in die Peripherie und löst dort im Muskel eine Kontraktion aus. Die aufsteigenden sensorischen Bahnen leiten sensorische Signale aus der Peripherie über das Rückenmark ins Gehirn.

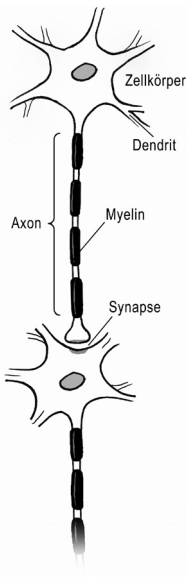


Abb. 4: Aufbau einer Nervenzelle. Der Zellkörper der Nervenzelle hat verschiedene Fortsätze: Mehrere Dendriten empfangen Nervensignale von anderen Zellen, das Axon ist von einer Myelinschicht umgeben und leitet das Signal weiter zur nächsten Zelle. Die Synapse ist der Ort der Erregungsübertragung von einer Zelle zur nächsten.

Myelinschicht zurückzuführen. Diese wird von Oligodendrozyten Zellen gebildet, die bis zu 40 verschiedene Nervenfasern gleichzeitig ummanteln. Das Myelin ist für eine rasche Übertragung des Nervensignals unerlässlich (Abb. 4). Sowohl in der weissen als auch in der grauen Substanz sind weitere Zelltypen vorhanden wie Blutgefässzellen oder verschiedene Typen Gliazellen, welche die Nervenzellen ernähren und unterhalten. Oligodendrozyten gehören beispielsweise zu den Gliazellen.

Die absteigenden motorischen Bahnen verlaufen ventral (bauchseitig) und kontrollieren die Bewegungen der glatten Muskeln der inneren Organe sowie der gestreiften Muskeln, die zum Bewegungsapparat gehören; sie unterstützen zudem das autonome Nervensystem bei der Regulation von Blutdruck, Temperatur und der Reaktion auf Stress. Die Zellkörper dieser motorischen Nerven liegen im Gehirn und senden elektrische Signale entlang ihres Axons zu bestimmten Segmenten des Rückenmarks, wo das Signal auf ein Motoneuron übertragen wird. Dieses Motoneuron leitet das Signal weiter in die Peripherie des Körpers und löst dort eine Muskelkontraktion aus.

Die aufsteigenden, dorsalen Bahnen übertragen sensorische Signale aus der Haut und den Organen auf die Nervenzellen spezifischer Segmente des Rückenmarks und leiten sie von dort zum Gehirn. Die sensorischen Reize stammen von verschiedenen spezialisierten Rezeptoren z. B. in der Haut, wo sie Druckunterschiede oder die Temperatur wahrnehmen, oder von Zellen, welche z. B. einen vollen Magen registrieren und somit den Zustand der inneren Organe überwachen.

Im Rückenmark gibt es zudem neuronale Netzwerke, die unabhängig vom Gehirn durch sensorische Signale aus der Peripherie aktiviert werden können. Dazu gehören unter anderem die Reflexe. Ein weiteres Beispiel ist die Schreitbewegung, die schon beim Neugeborenen ausgeprägt ist: Hält man ein neugeborenes Kind unter den Armen und lässt seine Füße den Boden berühren, so beginnt es Schreitbewegungen zu machen. Zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung sind die Nervenverbindungen, die das Gehirn mit dem Rückenmark verbinden, noch wenig ausgereift. Die im Rückenmark liegenden, neuronalen Netzwerke hingegen sind schon funktionstüchtig.

Das verletzte Rückenmark

Eine Schädigung des Rückenmarks kann verschiedene Ursachen haben: Sie kann durch eine mechanische Durchtrennung oder Quetschung, durch einen Tumor oder durch einen Bandscheibenvorfall, durch virale Entzündungen, degenerative Prozesse oder Durchblutungsstörungen entstehen. In jedem Fall werden Nervenzellen oder -fasern lokal im Rückenmark verletzt.

Ist ausschliesslich die graue Substanz eines Rückenmarkabschnitts betroffen, so können keine Nervensignale in diesem Abschnitt empfangen und weitergeleitet werden. Signale die in der umgebenden weissen Substanz transportiert werden, sind hingegen nicht betroffen. So führt beispielsweise ein Tumor in der grauen Substanz auf Höhe der C8-Nerven zu einer Lähmung der Hände ohne andere Funktionen wie das Gehen oder die Blasenkontrolle zu beeinflussen.

Weit häufiger ist jedoch eine Schädigung, welche die weisse Substanz, d. h. die grossen Faserbahnen einbezieht. Eine Verletzung der weissen Substanz hat weit reichende Folgen: Sie verhindert eine Weiterleitung motorischer und sensorischer Signale, so dass z. B. eine C8-Verletzung sowohl die Bewegung und Empfindung in den Händen, den Beinen sowie die Kontrolle der inneren Organe beeinträchtigt.

Wir unterscheiden zwischen der Paraplegie und der Tetraplegie: Bei der Paraplegie sind vorwiegend die Beine, bei der Tetraplegie sowohl Arme wie Beine betroffen. Die Höhe der Verletzung wird durch das letzte noch intakte Rückenmarksegment definiert. Die am häufigsten betroffenen Segmente sind C4–C7 sowie T12–L1.

Was geschieht bei einer Nervenzellverletzung?

Primäres Rückenmarkstrauma steht für die mechanische Verletzung des Rückenmarks, bei der Nervenfasern durchtrennt oder verletzt werden.

Die komplexen molekularen Vorgänge, die nach Schädigung von Nervenfasern des Zentralnervensystems (ZNS) oder eines Nervs im peripheren Nervensystem (PNS) auftreten, werden nach dem englischen Physiologen Augustus Volney Waller (1816–1870) als Wallersche Degeneration bezeichnet. Sie führen zum Absterben des unterhalb der Schädigung liegenden Axonteils (siehe Abb. 4). Erst danach wird die Myelinscheide abgebaut. Im PNS aber nicht im ZNS können periphere Nerven die ursprünglichen Leitstrukturen für das regenerative Faserwachstum nutzen, solange an der Schnittstelle noch keine Vernarbung eingetreten ist. Der proximale (oberhalb der Schädigung liegende) Axonstumpf kann mit einer Geschwindigkeit von 1 mm pro Tag nachwachsen und das Zielorgan, z. B. einen Muskel, von neuem versorgen. Dieser Mechanismus erlaubt, dass zum Beispiel nach einer tiefen Schnittwunde am Finger eine Wiederherstellung der Bewegung sowie der sensorischen Funktionen wie Druck- oder Schmerzempfindung möglich werden.

Im Rückenmark oder Gehirn (ZNS) erfolgt auf die primäre, lokale Verletzung von Nervenzellen und Nervenfasern eine zweite Welle der Schädigung. Stunden oder gar Tage nach der eigentlichen Verletzung führen verschiedene zelluläre und molekulare Prozesse zu einer Vergrößerung des Gewebeschadens, der Bildung einer mit Flüssigkeit gefüllten Zyste und einer Zunahme der funktionellen Beeinträchtigung. Es gehen noch mehr Nervenzellen zugrunde. Verletzte Axone ziehen sich zurück und können nicht mehr auswachsen bzw. neue Verbindungen knüpfen. Andere noch intakte Nervenfasern verlieren ihre Myelinschicht und werden unbrauchbar für eine rasche Signalleitung. Verletzte Zellen, Axone und Blutgefäße setzen toxische Substanzen frei, die benachbarte Zellen angreifen. Die vermehrte Zellteilung von Gliazellen führt zur Ausbildung einer für Nervenfasern unpassierbaren Narbe, der Glianarbe (Abb. 5). In den meisten Fällen bleibt allerdings eine Gewebebrücke mit Nervenfasern neben der Narbe

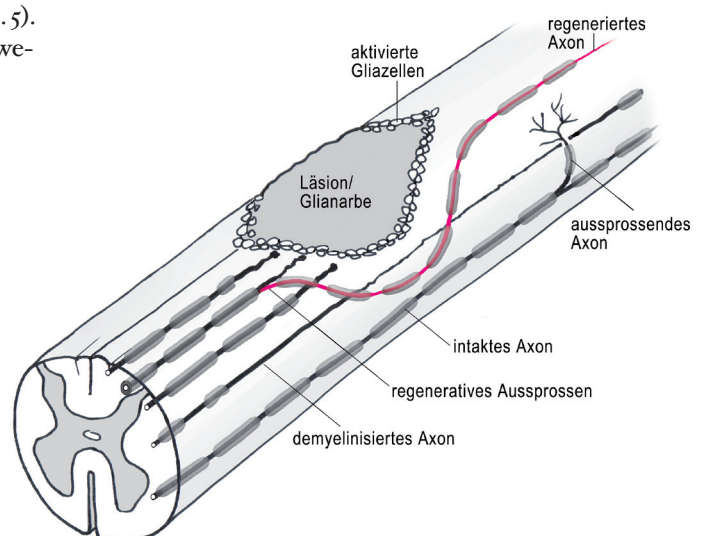
Abb. 5: Eine Verletzung des Rückenmarks führt zur Ausbildung einer Glianarbe. An der Verletzungs- oder Läsionsstelle bildet sich eine Glianarbe. Diese ist undurchlässig für regenerierende Nervenfasern. Aktivierte Gliazellen sowie Entzündungsreaktionen vergrößern den primären mechanischen Schaden. Sie führen zum Verlust der Myelinscheide intakter Axone. Eine Therapie, z. B. Antikörper gegen Nogo, müsste somit das Auswachsen verletzter Nervenfasern (in grün) fördern sowie die Myelinisierung unterstützen.

zurück. Diese Gewebebrücke ist für die Regeneration sehr wichtig, weil neu auswachsende Nervenfasern entlang der vorhandenen Axone wachsen. Sowohl während der Entwicklung als auch während regenerativen Prozessen orientieren sich auswachsende Axone an ihrer Umgebung. Dabei spielen neben vorhandenen Nervenfasern verschiedene Wegleitungsmoleküle der extrazellulären Matrix und auf Zelloberflächen eine wichtige Rolle.

Das Nerven wachstumshemmende Eiweiss Nogo – von der Entdeckung zur Entwicklung einer Therapie

Der berühmte spanische Neurowissenschaftler Santiago Ramon y Cajal konnte schon 1911 in Transplantationsexperimenten an Kaninchen zeigen, dass im erwachsenen Organismus verletzte Nervenfasern der ZNS-Faserbahnen im Gegensatz zum PNS nicht nachwachsen (regenerieren). Pflanzte er hingegen ein Stück des Ischiasnervs (PNS-Nerv) in die durchtrennte Hirnrinde eines Kaninchens ein, so beobachtete er, dass ZNS-Nervenfasern in das transplantierte PNS-Gewebe einwuchsen. Bedeute dies, dass Nervenfasern des ZNS unter bestimmten Bedingungen doch zum Auswachsen angeregt werden könnten? Dieser Frage gingen Forscher erst in den 1980er-Jahren wieder nach, da die Erkenntnisse von Cajal in Vergessenheit geraten waren.

In den 80er-Jahren wurden dann erstmals überzeugende Hinweise für wachstumshemmende Substanzen in der Umgebung von ZNS-Nervenzellen gefunden. Dabei wurde gezeigt, dass eine implantierte Brücke eines peripheren Nervs das Auswachsen von ZNS-Neuronen zuließ bzw. gar erst ermöglichte, ein ZNS-Transplantat hingegen das Nervenwachstum hemmte. Diese Experimente deuteten darauf hin, dass ein oder mehrere Myelin-komponenten das Nervenwachstum im ZNS



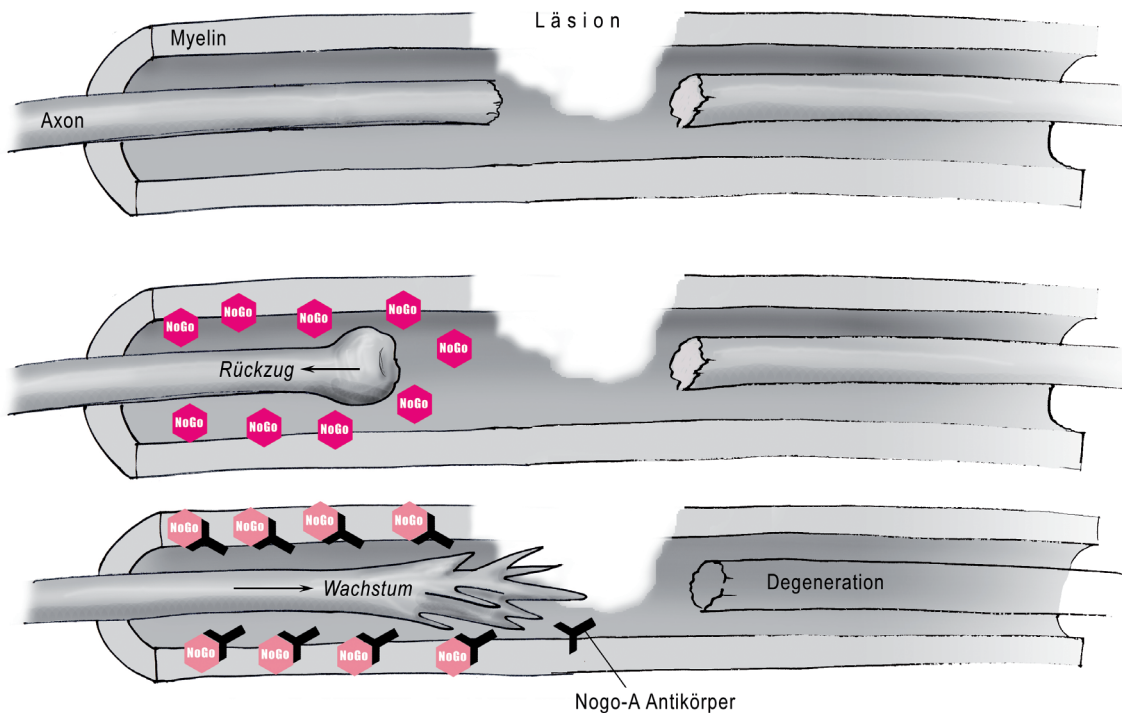


Abb. 6: Das Nerven wachstumshemmende Eiweiss Nogo-A. Durchtrennte Nervenfasern im Rückenmark können nicht mehr auswachsen, da das Eiweiss Nogo-A (in grün) eine Regeneration verhindert. Es signalisiert den Nervenfasern «Stopp, hier geht es nicht weiter». Neutralisiert man Nogo-A mit Antikörpern, so können die Nervenfasern zum Teil wieder auswachsen. Auch unverletzte Nervenfasern können sprössen und Funktionen geschädigter Fasern übernehmen.

verhinderten. Daraus resultierte die Hypothese, dass Faktoren aus dem ZNS-Gewebe das Faserwachstum im ZNS hemmen und dass diese im ZNS-Myelin zu finden sind.

Unsere Werkzeuge in der biomedizinischen Forschung

Ende der Achtzigerjahre entdeckten wir ein Eiweiss, Nogo, welches das Wachstum von Nervenfasern im erwachsenen ZNS hemmt. Die Eliminierung dieser Substanz könnte also ein mögliches Ziel für eine Therapie sein. Die Charakterisierung von Nogo gab uns erste Informationen über mögliche Funktionen dieses Eiweisses. Um die wachstumshemmende Wirkung von Nogo aufzuheben, stellten wir Antikörper her, die spezifisch an Nogo binden und dessen Wirkung aufheben. Abb. 6 erläutert das Prinzip der Wirkung von neutralisierenden Antikörpern. In vitro, d. h. in der **Zellkultur**, zeigten wir, dass die Gabe von anti-Nogo-Antikörpern auf Nervenzellen zu einem Wachstum der Nervenfasern auf ZNS-Myelin führt.

Somit hatten wir nachgewiesen, dass Nogo das Nervenwachstum hemmt und diese Hemmung durch Neutralisierung von Nogo aufgehoben werden kann.

Zellkulturexperimente sind allerdings nur begrenzt aussagekräftig, da sie ein künstliches System darstellen und die zahlreichen, komplexen Vorgänge zwischen verschiedenen Geweben und Organen im Tier nicht repräsentieren können. Um die viel versprechenden Resultate aus den Zellkulturexperimenten in klinisch relevante Daten und letztlich in eine Therapie umzusetzen, müssen diese in einem lebenden Organismus bestätigt werden.

Unser **Tiermodell** ist in erster Linie die erwachsene Ratte, deren Rückenmark partiell verletzt wird, so dass die Hinterbeine gelähmt sind. Die Ratte kann sich noch immer selbständig, wenn auch eingeschränkt fortbewegen. Mit Hilfe einer kleinen Pumpe werden die therapeutischen Substanzen direkt zum Rückenmark oder an die Verletzungsstelle gegeben. Die Tiere können so über längere Zeiträume mit anti-Nogo-Antikörpern behandelt werden. Um ihr Verhalten vor und nach der Verletzung zu beobachten und auszuwerten, werden die Ratten mit verschiedenen Verhaltens-tests vertraut gemacht. Mit Tests wie einen schmalen Balken bzw. eine horizontale Leiter passieren oder schwimmen oder auf dem Laufband laufen werden die motorischen Fähigkeiten analysiert.

Die Analyse des Gewebes der Verletzungsstelle und ihrer Umgebung gibt uns ein Bild über die anatomischen Gegebenheiten. Auswachsene Nervenfasern, aber auch Axonstumpfe werden sichtbar gemacht und können in Relation zur Antikörperbehandlung gesetzt werden. Bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanz (fMRI) ermöglichen, die Aktivität von Gehirnregionen zu messen. Die fMRI wurde für die Diagnose beim Menschen entwickelt und wird erst seit kurzer Zeit auch beim Tier angewandt. Sie ist ein gutes Beispiel für die Kompatibilität von Methoden der biomedizinischen Forschung und der klinischen Anwendung. Aktive Nervenzellen brauchen vermehrt Sauerstoff, was lokal zu einem erhöhten Blutfluss und Sauerstoffgehalt des Blutes führt. Diese Technik ermöglicht uns festzustellen, ob z. B. diejenige Gehirnregion, die eine Bewegung des linken Hinterbeins steuert, noch immer aktiv ist nach einer Verletzung oder ob eventuell eine andere Gehirnregion dafür kompensiert. Letzteres wird als «strukturelle Plastizität» bezeichnet und deutet daraufhin, dass neue Nervenverbindungen zu anderen Gehirnregionen entstanden sind.

Seit den Achtzigerjahren können **genveränderte Tiere** gezüchtet werden: Dabei werden Mäuse genetisch so verändert, dass z. B. ein bestimmtes Gen in allen Körperzellen ausgeschaltet ist (Knock-out-Mäuse), oder dass ein Gen zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Entwicklung aktiviert werden kann oder nur in ganz bestimmten Zelltypen vorkommt. Der Vorteil der Forschung mit transgenen Tieren ist einerseits, dass wir mit einem lebenden System arbeiten, bei dem das komplexe Organsystem funktioniert und Auswirkungen nicht nur isoliert gemessen werden. Andererseits können wir molekulare Mechanismen ein- und ausschalten und dabei gewisse menschliche Krankheiten «imitieren». In unserem Falle helfen sie uns, die molekularen und zellulären Mechanismen zu verstehen, bei denen das Nogo-Eiweiss eine Rolle spielt. Wir versuchen damit Antworten auf Fragen wie «Wie verhalten sich die ZNS-Nervenfasern einer Nogo-Knockout-Maus nach einer Rückenmarkverletzung?» oder «Hat Nogo lebenswichtige Funktionen inne?» zu finden.

Gewonnene Erkenntnisse

Bei unseren transgenen Mausmodellen können wir die Fortschritte beim Gehen direkt beobachten und beispielsweise in histologischen Schnitten analysieren, was auf zellulärer Ebene passiert ist. So stellten wir fest, dass bei Nogo-Knockout-Tieren (die also kein Nogo exprimieren) eine bessere funktionelle Erholung nach einer Rückenmarkverletzung stattfindet und Nervenfasern auswachsen. Solche Untersuchungen sind wegweisend für die

Klinik, denn sie zeigen, dass das Nervenwachstumshemmende Nogo alleine eine zentrale Rolle spielt.

Um die Wirkung von Nogo im lebenden Organismus zu verstehen, behandelten wir rückenmarkverletzte Ratten mit Antikörpern. Dazu wurden Tiere, welche anti-Nogo-Antikörper verabreicht bekamen, mit Kontrolltieren, die einen unwirksamen Antikörper erhielten, verglichen. Wir konnten zeigen, dass Ratten in Abhängigkeit von der Zeit signifikante motorische Fortschritte machten, wenn sie mit anti-Nogo-Antikörpern behandelt wurden. Kontrolltiere hingegen erholten sich in den Wochen nach der Verletzung kaum. Bei der Analyse der Verletzungsstelle waren in anti-Nogo-Antikörper behandelten Ratten Nervenfasern zu sehen, die über die Glianarbe hinauswachsen, im Gegensatz zu den Nervenfasern bei Kontrolltieren. Somit hatten wir den Nachweis erbracht, dass anti-Nogo-Antikörper sowohl in Zellkultur als auch im Tier das Auswachsen regenerierender Nervenfasern des ZNS ermöglichen. Dieser Nachweis war unerlässlich, um unserem Ziel einer therapeutischen Anwendung beim Menschen näher zu kommen.

Im biomedizinischen Labor arbeiten wir mit einem Ratten spezifischen Nogo-Antikörper, der Ratten-Nogo erkennt und dessen Wirkung neutralisiert. Um die Nogo-Antikörper-Therapie auch beim Patienten anwenden zu können, musste zuerst ein für Menschen verträglicher Nogo-Antikörper mit biotechnologischen Methoden (humanisierter Antikörper) entwickelt und getestet werden. Zudem musste dieser in grossen Mengen hergestellt und aufgereinigt werden. Dies war nur möglich mit einem industriellen Partner, der die dafür nötige Infrastruktur, Personal und finanziellen Mittel mitbrachte.

Bevor mit klinischen Prüfungen beim Patienten begonnen werden darf, müssen sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit der Wirkstoffe in Tierversuchen bestätigt werden.

Anfangs 2006 erhielten wir von den Behörden die Zulassung für den Beginn der klinischen Prüfungen. Dazu waren verschiedene Zusagen einzuholen, unter anderem auch eine von der Ethikkommission. Diese beurteilt, ob alle nötigen Vorsichtsmassnahmen getroffen wurden, damit die Therapie einem behandelten Patienten nicht schadet.

Mögliche Ansätze für die Entwicklung einer Therapie für rückenmarkverletzte Patienten

Wir halten fest: Im erwachsenen Rückenmark und Gehirn besteht nicht nur ein Mangel an wachstum-sinduzierenden Faktoren, sondern es gibt auch

Substanzen, die das Nervenwachstum hemmen. Schaltet man die letzteren aus, haben ZNS-Neurone unter günstigen Bedingungen die Fähigkeit, ihre verletzten Nervenfasern nachwachsen, d.h. regenerieren zu lassen.

Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich verschiedene mögliche Ansatzpunkte zur Entwicklung einer Therapie für querschnitt- und eventuell auch für hirnverletzte Patienten:

1. *Die Axonregeneration fördern.* Hemmende Faktoren verhindern das Auswachsen von Nervenfasern und somit die Ausbildung neuer Verknüpfungen im erwachsenen Rückenmark. Es muss somit in der Nähe der Verletzung eine wachstumsfreundliche Umgebung geschaffen werden. Die lokale Verabreichung von Wachstumsfaktoren (meist in den Liquor) mittels Minipumpen oder gentherapeutischer Techniken wurde getestet. Sie führte jedoch in erster Linie zu einer lokalen Aussprossung von Axonen anstelle der angestrebten Regeneration über grössere Distanzen. Die Neutralisierung von wachstumshemmenden Myelinkomponenten ist hingegen eine Erfolg versprechende Methode. Sie führt nicht nur zum Auswachsen von Axonen sondern auch zu einer funktionellen Erholung. Diese Antikörper sollten in den ersten Tagen nach der Rückenmarkverletzung gegeben werden. Die Behandlung einer chronischen Verletzung dürfte in manchen Fällen weitaus komplexer sein, weil das regenerative Potential vermutlich mit der Zeit abnimmt.
2. *Die Ausweitung der eigentlichen Verletzung und somit der Ausbildung der Glianarbe verhindern.* Der Gewebeverlust durch die primäre mechanische Schädigung wird von einem Entzündungsprozess begleitet. In den 1990er-Jahren wurde in einer klinischen Studie gezeigt, dass querschnittgelähmte Patienten von der Gabe des entzündungshemmenden Kortikosteroids Methylprednisolon profitieren könnten. Wenn dieses während der ersten acht Stunden nach der Verletzung in hohen Dosen verabreicht wurde, konnte bei einigen Patienten eine (zwar bescheidene) funktionelle Erholung festgestellt werden.
3. *Die Glianarbe ersetzen durch Gewebebrücken.* Die Glianarbe stellt eine Barriere für regenerierende Axone dar. Könnte die Glianarbe entfernt und mit durchlässigem Gewebe oder auch künstlichem Material ersetzt werden, so würde eine regenerationsfreundlichere Umgebung geschaffen. Allerdings können damit die entfernten Zielzellen nachwachsender Nervenzellen oft nicht erreicht werden. Für eine Transplantation

von regenerationsfördernden Zellen in die Narbe bieten sich beispielsweise embryonale Stammzellen oder Hüllzellen des Riechnervs an. Solche Zellen könnten die Nervenfasern beim Auswachsen führen und eine Axonregeneration unterstützen. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die Transplantation solcher Zellen in ein verletztes Rückenmark zur verbesserten Regeneration, Remyelinisierung verletzter Nervenfasern und zu funktioneller Erholung führen kann. Nachteile von Stammzellen sind, dass sie noch wenig erforscht sind und beispielsweise in unerwünschte Zelltypen differenzieren könnten, oder dass es zu einer ungehinderten Zellvermehrung und zu einer Tumorbildung kommen könnte.

4. *Die Demyelinisierung der Axone kompensieren.* Die Myelinscheide dient der elektrischen Isolation der Axone und ermöglicht eine sehr schnelle Erregungsleitung. Für die Myelinisierung sind im ZNS die Oligodendrozyten, die die Axone vielfach umhüllen, verantwortlich. Die Entzündungsreaktion, die auf die primäre Verletzung folgt, führt unter anderem zu einer Schädigung der Oligodendrozyten und somit zu einer Entmyelinisierung von verletzten aber auch intakten Nervenfasern. Eine Remyelinisierung dieser Fasern könnte beispielsweise durch eine Transplantation von Stammzellen, die zu Oligodendrozyten differenzieren, erreicht werden, ähnlich wie in Punkt 3 beschrieben.
5. *Abgestorbene Zellen ersetzen.* In den ersten Stunden nach der Verletzung kommt es zu kleinen Blutungen und Verstopfungen von verletzten Blutgefässen und zu einer Anschwellung des Rückenmarks. Diese Prozesse sind für den nachfolgenden Zelltod mitverantwortlich, da sie den Sauerstoff- und Nährstofftransport zu den Zellen unterbrechen und die Freisetzung toxischer Substanzen induzieren. Weil es zum Absterben verschiedener Zelltypen wie Nervenzellen und Oligodendrozyten kommt, wird wiederum viel Hoffnung in Stammzellen gesetzt, die zu verschiedenen Zelltypen ausdifferenzieren können.

Die beste Therapie wird vermutlich in Zukunft eine Kombination von drei Ansätzen sein: Die Verminderung der Ausweitung des Gewebeschadens im Rückenmark, die Wachstumsstimulation verletzter Axone, die sowohl zur Regeneration dieser Axone als auch zu neuen Verbindungen mit den richtigen Zielzellen führt, sowie aktive und passive Bewegungstherapie, um die Beweglichkeit zu fördern, Spastik vorzubeugen und noch intakte Nervenverbindungen zu erhalten.

Wozu Tierversuche?

Ziel der biomedizinischen Grundlagenforschung ist, eingehende Kenntnisse über die Mechanismen im gesunden und im kranken Organismus zu erhalten. Das Verständnis der biologischen Grundprozesse bildet dabei die Grundlage, um beispielsweise Ursachen von Krankheiten aufzudecken, mögliche Ansatzpunkte für Therapien zu erkennen und in der Folge neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Die Umsetzung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in klinische Anwendungen ist ein stufenweiser Prozess, der mit Zell- und Gewebekulturen beginnt und anschliessend auf den ganzen lebenden Organismus – zuerst Ratte und Maus, anschliessend Mensch – übertragen wird.

Bevor ein Wirkstoff wie der anti-Nogo-Antikörper beim Menschen angewendet werden darf, muss so verlässlich wie möglich sichergestellt sein, dass keine unvorhergesehenen Nebenwirkungen auftreten. Diese grösstmögliche Sicherheit ist nur mit Tierversuchen zu erreichen. Selbst dann sind bei den klinischen Versuchen böse Überraschungen nicht völlig ausgeschlossen. Hier muss ständig nach weiteren Wegen gesucht werden, welche die Sicherheit einer Therapie für den Menschen und für die Tiere erhöhen. Ähnlich wie beim Nachweis der Wirksamkeit sind wir bei der Sicherheit des anti-Nogo-Antikörpers stets darum bemüht, die Anzahl der Tiere und ihr Leiden minimal zu halten.

Ratten und Mäuse sind anatomisch und physiologisch ähnlich wie Menschen, jedoch nicht gleich. Eine solche Gleichheit setzt man in der Forschung auch nicht voraus. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Prozeduren dienen Tiere als Modelle, die Antwort geben auf präzise gestellte Teilfragen. Speziesunterschiede sprechen also nicht gegen Tierversuche, denn diese sind oft die einzige Möglichkeit, um die Wirksamkeit einer Therapie nachzuweisen und das Risiko von toxischen Nebenwirkungen best möglichst auszuschliessen.

GLOSSAR

distal — unterhalb, weiter entfernt vom Körperstamm resp. Gehirn und Rückenmark

dorsal — rückenwärts, hinten

extrazelluläre Matrix — Gewebeanteil, der von Zellen in den Zwischenraum zwischen Zellen ausgeschieden wird und viele Eiweiße enthält

Ganglion — Nervenzellknoten

Gliazelle — Sammelbegriff für strukturell und funktionell von den Neuronen abgrenzbare Zellen im Nervengewebe; dazu gehören Astroglia, Oligodendroglia, Radialglia, Mikroglia und Ependym-Zellen

in vitro — in Reagenzglas oder Kulturschale

in vivo — im lebenden Organismus

Knockout — Ausschaltung eines Gens

Motoneuron — Nervenzelle, deren Zellkörper im Rückenmark liegt und deren Nervenfortsatz die Muskelfasern versorgt

Myelin — «Hülle» der Axone; dient der elektrischen Isolation der Axone von Nervenzellen und ermöglicht eine rasche Erregungsleitung. Für die Myelinisierung sind im ZNS die Oligodendrozyten, im PNS die Schwannzellen zuständig.

Neuron — Nervenzelle

Oligodendrozyt (-glia) — Typ Gliazelle, die ZNS Nerven umhüllt und so die Myelinschicht bildet

Paralyse — Lähmung

PNS — peripheres Nervensystem

proximal — oberhalb, näher zum Körperstamm

Spastik — motorische Störung mit geschwindigkeitsabhängiger Spannungserhöhung im Muskel und gesteigerten Muskeleigenreflexen

spinal — das Rückenmark oder die Wirbelsäule betreffend

ventral — bauchwärts, vorne

ZNS — Zentralnervensystem, umfasst Gehirn und Rückenmark

**Mitgliedschaft beim Verein
«Forschung für Leben»**

- Ich werde gerne Mitglied
des Vereins «Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–

- Ich/wir werde(n) gerne Gönner
des Vereins «Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name:

Vorname:

Adresse:

PLZ / Ort:

Telefon:

E-Mail:

Bitte einsenden an:

«Forschung für Leben», Postfach 876, 8034 Zürich
Fax: 044 365 30 80, Mail: contact@forschung-leben.ch