

Ein spannender Vortrag im REHAB Basel: ein Molekül ausschalten, um die Folgen von Rückenmarksverletzung und Hirnschlag zu lindern

Anti-Nogo-A: Hoffnung auf Regeneration des Nervensystems

Es besteht Hoffnung für querschnittgelähmte Menschen, verlorene Funktionen wieder zu erlangen. An einer Vortragsveranstaltung der Stiftung pro REHAB Basel referierte Martin E. Schwab, ordentlicher Professor für Neurowissenschaften an der ETH Zürich und seit 1985 am Institut für Hirnforschung an der Universität Zürich tätig, zum Thema «Reparaturprozesse in Rückenmark und Gehirn nach Querschnittlähmung und Schlaganfall». Sein Ansatz bezweckt, das nervenwachstumshemmende Nogo-Protein mit Antikörpern zu neutralisieren. Ziel ist die Anwendung beim querschnittgelähmten Menschen. Das höchst interessante Forschungsprojekt befindet sich derzeit in Phase II der klinischen Testreihe.

Das Reparatur- und Regenerationsvermögen des erwachsenen menschlichen Gehirns und Rückenmarks nach erheblichen Verletzungen ist stark eingeschränkt. Eine wichtige Ursache dafür liegt darin, dass spezifische Hemmfakto-

ren das Nervenfaserverwachstum eindämmen. Diese Hemmfaktoren können nach dem aktuellen Forschungsstand durch spezifische Antikörper blockiert werden. In der Folge wird eine erhöhte Regeneration von Faserverbindungen

möglich. In Tiermodellen wurde mit diesem «Trick» bereits eine bessere Erholung geschädigter Funktionen in Hirn und Rückenmark nachgewiesen. Menschliche Antikörper gegen die Wachstums-Hemmstoffe sind zur Zeit in der

In Studien neutralisieren Forscher das Nogo-A-Molekül beziehungsweise den korrespondierenden Rezeptor S1PR2 genetisch, um Rückenmarksverletzungen lindern zu können.





Prof. Martin E. Schwab erläutert die Forschungsergebnisse, an denen 14 Rehabilitationskliniken europaweit beteiligt sind.

klinischen Wirksamkeitsprüfung an frisch verletzten, tetraplegischen Patienten. Diese von der EU und der Schweizer Paraplegiker Stiftung (SPS) finanzierte NISCI-Studie wird in 5 Ländern an 14 Querschnittgelähmten-Zentren – auch im REHAB Basel – durchgeführt.

Jährlich 16 000 Hirnschläge in der Schweiz

Jedes Jahr erleiden in der Schweiz rund 16 000 Menschen einen Hirnschlag – täglich 44 Fälle –, in Deutschland sind es jährlich 270 000 und weltweit 15 Millionen Personen. Zwei Drittel der Betroffenen finden den Tod oder bleiben dauerhaft pflegebedürftig. Grund dafür ist, dass das menschliche Gehirn nur begrenzt fähig ist, beschädigtes Gewebe oder neuronale Schaltkreise zu regenerieren. Es besteht zudem nur eine geringe Anzahl an medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, welche die Folgeschäden nach einem Hirnschlag verringern. Hier wird noch intensiv geforscht.

Nun gibt es jedoch neue Therapieansätze. Um eingeschränkte Körperfunktionen wiederzuerlangen, wird dabei versucht, das Gefässsystem im betroffenen Hirnbereich zu reparieren. Dieses versorgt das verletzte Gewebe mit Sauerstoff und wichtigen Nährstoffen. Die Krux ist allerdings, dass nach einem Hirnschlag verschiedene Mechanismen die Reparatur des Gewebes hemmen.

Eine Forschungsgruppe von Professor Martin E. Schwab stiess vor wenigen Jahren in Versuchen

mit Mäusen darauf, dass insbesondere das Signalmolekül Nogo-A eine entscheidende Rolle bei dieser Hemmung einnimmt. Es verringert nicht nur das Wachstum von Nervenfasern, sondern reguliert auch die Entwicklung von Blutgefässen im Gehirn. Exakt diese Eigenschaften, so schloss das Forscherteam, bremsen die erwünschte Wiederherstellung von Nervenfasern.

Im Normalfall ist dies erwünscht, weil es sonst im Nervensystem zu einem unkontrollierten Wachstum und möglichen Fehlverbindungen kommen könnte. Wenn allerdings die Nervenfasern verletzt oder gar durchtrennt sind, verhindert Nogo-A ebenfalls, dass diese wieder zusammenwachsen. Somit bleibt die Verbindung der Nervenzellen dauerhaft unterbrochen; Lähmungen und Gefühlsstörungen sind die negativen Folgen.

Bessere Resultate bei neutralisiertem Nogo-A

In einer Studie mit Mäusen neutralisierten daher die Forscher das Nogo-A-Molekül beziehungsweise den korrespondierenden Rezeptor S1PR2 genetisch. Das Ergebnis war erstaunlich: Die Blutgefässe verletzter Rückenmarksteile wuchsen bei diesen Tieren besser nach. Nach nur drei Wochen war das entstandene Manko weitgehend wettgemacht. Bei einer verletzten Hirnhälfte versorgte nach eingehendem Training die intakte Hälfte auch die beeinträchtigte. Als Folge davon waren diese Tiere motorisch geschickter als andere in der Vergleichsgruppe.

Diese Erkenntnis nährt die Hoffnung, dass künftig Folgeerscheinungen nach einem Hirnschlag bei Menschen gelindert werden können, wenn Nogo-A über Antikörper deaktiviert wird. Das wiederum eröffnet willkommene neue Perspektiven für die Therapie Querschnittgelähmter und Hirnverletzter in der Zukunft. «Dieses Unterfangen wird allerdings sehr viel Zeit in Anspruch nehmen und entsprechend teuer ausfallen», präzisiert Professor Schwab.

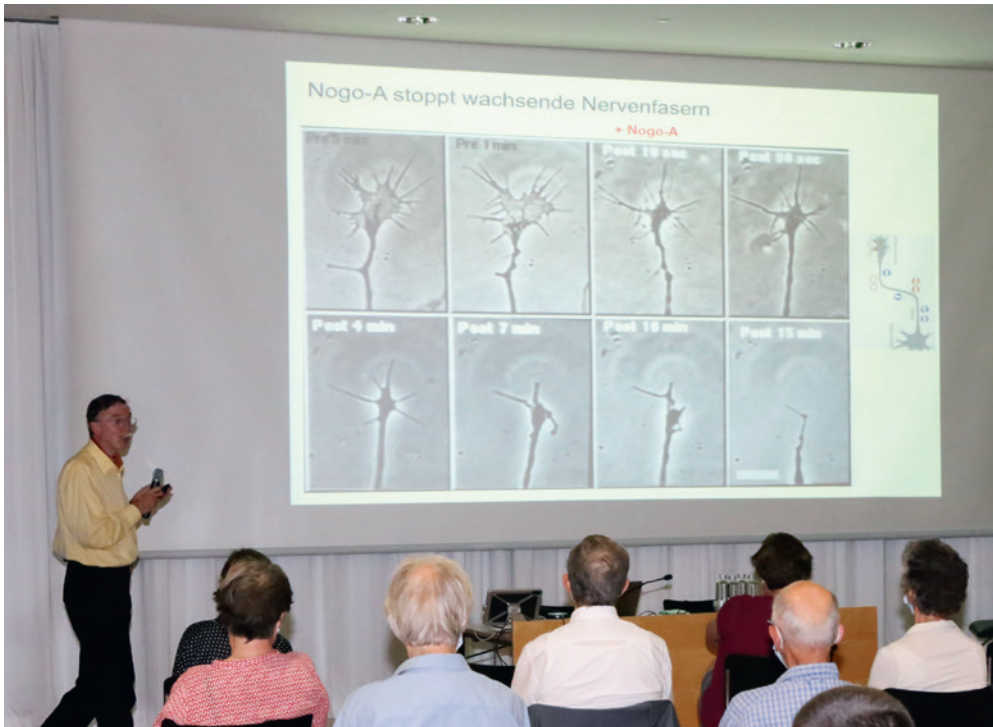
Mit NISCI-Studie die Chancen beim Menschen beurteilen

Bei einer aktuellen Folge-Studie geht es nun um die Wirksamkeit beim Menschen. In Phase I hat sich die Verträglichkeit der Antikörper bereits bewährt. Hierbei wurde Nogo-A 52 Frischverletzten direkt ins Rückenmark gespritzt und die Dosis schrittweise erhöht. Das vielversprechende Resultat wurde im Sommer 2018 im Fachmagazin «Neurorehabilitation and Neural Repair» publiziert. Wie in vorangegangenen Tiermodellen zeigten sich keine Nebenwirkungen. Ausserdem gab es Hinweise auf eine therapeutische Wirksamkeit; bei rund 50% der behandelten Patienten verlief der Heilungsprozess besser als bei einer Vergleichsgruppe ohne Antikörper-Therapie.

Die wichtige zweite Studienphase

Inzwischen läuft die Phase-II-Studie mit 132 querschnittgelähmten Patienten. Sie wird vom Zentrum für Paraplegie an der Zürcher Universitätsklinik Balgrist und vom Universitätsklinikum Heidelberg koordiniert. Beteiligt sind insgesamt 14 schweizerische und europäische Querschnittszentren wie das REHAB in Basel. Die Zulassungsbehörde Swissmedic hat dafür ihre Zustimmung erteilt, die Arzneimittelbehörden der anderen teilnehmenden Länder ebenfalls. In die Studie einbezogen sind Tetraplegiker, bei denen die Rückenmarksverletzung weniger als vier Wochen zurückliegt.

Professor Schwab: «Alle Patienten mit schwerem, akutem Rückenmarkstrauma, die mit dem Anti-Nogo-A Antikörper (AT1355, Novartis) behandelt wurden, waren Teil der Phase I-Studie, die Novartis zusammen mit uns und einem europäisch-kanadischen klinischen Konsortium durchgeführt hat. Die Studie wurde im Jahr 2011 abgeschlossen und bis 2012/2013 intern ausgewertet. Ziel der Studie, wie stets bei Phase I-Studien, war es, die Verträglichkeit, die Applikationsart und die Pharmakokinetik zu prüfen. Die Daten zeigen, dass hohe Dosen dieses Antikörpers über einen Monat ohne unerwünschte Nebenwirkungen intrathekal, d.h. in die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit direkt appliziert wer-



bei den Studienteilnehmern die neuen Nervenverbindungen trainiert werden.

«Dosen und Applikationszeit wurden im Lauf der Studie gesteigert. Unter denjenigen Patienten, die mit der höchsten Dosis für 30 Tage behandelt wurden, haben wir einige Fälle von funktionellen Erholungen gesehen, die unerwartet waren auf Grund der Schwere der Verletzung. In Abwesenheit von Kontrollen kann dieses Resultat allerdings noch nicht interpretiert werden. Dies wird Aufgabe der mittlerweile laufenden Phase II (Wirksamkeitsnachweis) dieser klinischen Studie sein», sagt Professor Schwab.

Bis 40%-ige Verbesserungen im Bereich des Möglichen

In die Therapie mit Nogo-A Antikörpern wird grosse Hoffnung gesetzt. Die Forscher haben bereits Verbesserung der Beweglichkeit der oberen Extremitäten von rund 40% im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Neben der Mobilität geht es gleichermassen um Blasenkontrolle, Schmerzentwicklung, Sensibilität, Spastik, Bein-funktion und insgesamt ums Verbessern der Lebensqualität. Von ausschlaggebender Bedeutung, so Professor Schwab, sei es, dass die Anwendung von Antikörpern innerhalb der ersten Wochen nach der Rückenmarksverletzung erfolge. Während dieser frühen Phase besteht die Chance, dass sich die Nervenfasern noch erholen können.

den können. Die Halbwertszeit in der Zerebrospinal-Flüssigkeit erlaubte, von Pumpen auf Injektionen umzustellen, was einen grossen Vorteil bietet.»

Zur Probe wurde den Patienten der Nogo-A-Antikörper während eines Monats in die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit injiziert, während die

Kontrollgruppe ein Placebo erhielt. In einer Periode von sechs Monaten untersuchten Professor Schwab und sein Team das Entstehen neuer Verbindungen in Rückenmark und Gehirn. Dem erwünschten Nachwachsen von Nervenfasern galt jedoch nicht das alleinige Interesse. Von grosser Bedeutung war auch die begleitende sechsmonatige Rehabilitation, während der





Fritz Vischer, Redaktor und Autor, unterstreicht die Bedeutung der Forschungsarbeiten und ebenso die erstklassigen modernen Therapien in den spezialisierten Rehakliniken wie dem REHAB.

Eine Herausforderung für das REHAB Basel

«Mit grosser Freude beteiligen wir uns an der aktuellen Studie», hält PD Dr. med. Margret Hund-Georgiadis, Chefärztin, medizinische Leiterin REHAB Basel, fest. «Die Studie ist ein erster hoffnungsvoller Ansatz für eine mögliche Kausaltherapie bei unseren Patientinnen und Patienten mit Rückenmarksverletzungen. Das REHAB Basel wollte unbedingt dabei sein und so dazu beitragen, dass modernste Forschung

aus dem Labor möglichst bald für den betroffenen Menschen verfügbar wird. Mir ist es sehr wichtig, dass wir als hoch spezialisierte Rehabilitationsklinik modernste Behandlungsansätze mit im Blick haben, die über eine reine Symptombehandlung hinausgehen. Medizin und Forschung können solch lang ersehnte Entwicklungen nur im Tandem meistern. Dabei sind Vorbereitung und Aufwand für die Studie extrem anspruchsvoll, die Zahl der Patienten, die nach dem aktuellen Protokoll teilnehmen können, recht klein.»

Jeder kleine Schritt ist wertvoll

Und wie empfindet nun ein direkt Betroffener die Forschungsaktivitäten? – Dazu äussert sich Fritz Vischer, Redaktor und Autor sowie Rollstuhlfahrer: «Es ist schön, bei den am Forschungsprojekt beteiligten Rehakliniken eine echte Aufbruchstimmung zu beobachten. Für uns Patienten ist nämlich jeder kleine Schritt ein Schritt in die richtige Richtung. Wichtig ist es auch zu wissen, dass renommierte Kliniken an der aktuellen Studie mitmachen, die sich stark engagieren. Eigentlich ist ja das bestehende Reha-Angebot ‚nur‘ eine Notlösung, aber bis auf Weiteres eine sehr gute. Sie zeigt denn auch entsprechend positive Resultate: 61 % der Reha-Patienten finden den Weg zurück zur Arbeit, 73 % sind mit der erzielten Verbesserung ihrer Lage zufrieden. Neue Therapiemöglichkeiten sind aber natürlich sehr erwünscht. Auf die weiteren Forschungsergebnisse dürfen wir daher sehr gespannt sein.»

Weitere Informationen

www.rehab.ch



banc – Vielfältig mit klarem Konzept.

Ein Loungemöbel-System, das keine Wünsche offen lässt.

brunner ::
www.brunner-group.com