

Neuroregeneration

Gleich mehrere neue Studien nähren die Hoffnung vieler Querschnittgelähmter, die durchtrennten Nerven ihres Rückenmarks könnten eines Tages ersetzt werden.

Forschungs-Meldungen

Vor zwölf Jahren entwickelte Martin Schwab, Direktor des Zürcher Instituts für Hirnforschung, ein Molekül der Hoffnung. Der Antikörper IN-1 schafft, was Neuroforscher jahrzehntelang für ein Ding der Unmöglichkeit hielten: Er lässt zerstörte Nerven des Rückenmarks nachwachsen. Seitdem glauben Querschnittgelähmte überall auf der Welt an die Möglichkeit einer Heilung.

Jetzt dürfen sie noch etwas mehr hoffen. "Wir sind einen Riesenschritt vorangekommen", freut sich Martin Schwab. In der heutigen Ausgabe des Wissenschaftsmagazins "Nature" (Bd. 403, S. 383, 434 u. 439) berichten gleich drei Arbeitsgruppen, dass sie das Gen für den Stoff entschlüsselt haben, den IN-1 blockiert. Es ist ein Eiweiss, das Nervenwachstum verhindert und den Namen Nogo - "geht nicht!" - trägt. Es nistet in den Wänden von Myelinzellen, die die Nerven im Rückenmark und im Gehirn abschirmen, ähnlich wie es die Isolierung eines elektrischen Kabels tut.

180 Querschnittlähmungen pro Jahr

Teams um Frank Walsh von der britischen Firma SmithKline Beecham und Stephen Strittmatter von der Yale-University, USA, entschlüsselten das menschliche Nogo-Gen. Martin Schwab konnte jetzt das Gen des Ratten-Nogos entschlüsseln - ein wichtiger Schritt für die Grundlagenforschung. "Jetzt ist es ein Leichtes, gezielt Antikörper herzustellen, die speziell auf Tier oder Mensch abgestimmt sind", freut sich Schwab.

Allein in der Schweiz treten 180 Querschnittlähmungen pro Jahr auf. Schon beim Sturz von der Leiter kann die Wirbelsäule brechen. Das von ihr geschützte Rückenmark wird zerquetscht. In den Körperteilen, die unterhalb der Verletzung liegen, können die Gelähmten weder Muskeln bewegen noch Sinneseindrücke wahrnehmen. Doch während die Nerven nach Schnitten in der Haut wieder verheilen, erholen sich die Nerven des Rückenmarks nicht mehr. Irgendwann ist die Phase der ersten Lebensjahre, wo die Nerven des Zentralnervensystems wachsen und Kontakte knüpfen, beendet. Es sieht so aus, als hätten die Myelinzellen, die in dieser Nervenwachstumsphase noch nicht vorhanden sind, die Aufgabe, das komplexe Zentralnervensystem, bestehend aus zig Millionen Neuronen in Hirn und Mark, zu stabilisieren, indem sie weiteres Wachstum verhindern. Nogo scheint auf bislang unbekannt Art das Stoppsignal dafür zu geben. Das würde auch erklären, weshalb sich reizleitende Zellen ausserhalb von Gehirn und Rückenmark, wo es kein Myelin

und damit auch kein Nogo gibt, jederzeit erholen können.

Bald Versuche beim Menschen

Der von Martin Schwab gefundene Antikörper IN-1 macht das Stoppsignal für das Nervenwachstum rückgängig, wie in Tierversuchen gezeigt wurde. Läuft alles optimal, ist in den kommenden Jahren mit ersten klinischen Versuchen beim Menschen zu rechnen. Man könnte kleine Pumpen mit IN-1 und vielleicht ein paar Nervenwuchsstoffen in das Rückenmark implantieren. Euphorie ist aber fehl am Platz: "Wir müssen noch sehr viel Glück haben. Negative Tests würden uns um Jahre zurückwerfen", sagt Schwab. Noch sind viele Fragen offen, etwa die, ob eine Therapie mit IN-1 Nebenwirkungen hat: "Noch wissen wir nicht genau, warum sich das Nogo-Protein überhaupt entwickelt hat", sagt Schwab. Es gehört zu einer kaum beachteten Eiweissfamilie, deren Funktion weitgehend unbekannt ist. Niemand kann wissen, ob Nogo noch andere wichtige Aufgaben erfüllt, die der Antikörper keinesfalls blockieren darf. Immerhin kann man solchen Fragen jetzt gezielt nachgehen. "Knockout-Mäuse", bei denen das Nogo-Gen ausgeschaltet ist, werden zeigen, welche Defizite ein Organismus ohne Nogo hat.

Die grösste Sorge vergangener Jahre plagt die Zürcher Forscher dagegen kaum noch: Lange Zeit war unklar, ob die nachwachsenden Fasern auch die richtigen Kontakte knüpfen. Eine chaotische Verkabelung würde nicht nur gezielte Bewegungen unmöglich machen, auch könnten Sinneseindrücke an falsche Adressaten geraten. Dauerhafte quälende Schmerzen wären die Folge.

"Die Nerven finden ihr Ziel", ist Schwab heute sicher. Er selbst hat herausgefunden, dass mit IN-1 behandelte gelähmte Ratten nach einiger Zeit wieder feinmotorische Bewegungen ausführen, an Seilen hochklettern oder Futterkügelchen greifen können ("Nature neuroscience", Bd. 1, S. 124). Erst vergangene Woche berichteten britische Neurobiologen, dass nachwachsende Neurone sich korrekt verkabeln ("Nature", Bd. 403, S. 312): Matt Ramer und Kollegen eines Londoner Zentrums für Hirnforschung verletzten bei Ratten die Nervenstränge zwischen Vorderbein und Rückenmark, die Sinneseindrücke zum Hirn leiten. Solche Verletzungen treten bei Menschen oft durch Verkehrsunfälle oder als Geburtsschäden auf. Arme oder Beine werden dann für immer taub, erscheinen fremd und sind kaum zu kontrollieren.

Abgerissene Nerven wuchsen wieder

Gewöhnlich hindern die Nogo-Proteine die abgerissenen Nerven daran, in das Rückenmark zurückzuwachsen. Doch die Briten pumpten an die Verletzung der Versuchstiere Nervenwuchsstoffe, von denen bekannt ist, dass sie in hohen Dosen die Nogo-Wirkung kompensieren. Tatsächlich wuchsen die Sinnesneurone nun in das Rückenmark zurück und - die eigentliche Sensation - fanden jene Zellen, die ihre Sinnesreize weiterleiteten. Die Ratten zogen ihre Pfoten weg, wenn sie erwärmt oder gedrückt wurden, und die Londoner Forscher konnten die korrekte Weiterleitung der Sinnesinformation direkt mit Elektroden überprüfen.

Für Schwab und die vielen anderen Forscher, die von der Hoffnung der Querschnittgelähmten getrieben werden, geht es also kontinuierlich voran. Die zahllosen Anfragen potenzieller Patienten - darunter auch der seit einem Reitunfall im Mai 1995 ab dem Halswirbel gelähmte frühere Superman-Darsteller Christopher Reeve - müssen sie dennoch immer wieder abweisen. Noch wissen sie zum Beispiel nicht, welcher Abschnitt von Nogo das Stoppsignal aussendet und welche Form das Eiweiss auf der Zelloberfläche einnimmt. Auch können sie nicht versprechen, dass die Antikörper und Nervenwuchsstoffe noch wirken, wenn eine Verletzung bereits länger zurückliegt. Zudem "brauchen die Nerven immer eine Brücke, entlang der sie wachsen können", sagt Schwab. Seine Experimente funktionieren nur, wenn das Rückenmark nicht völlig durchtrennt ist.

Zum Glück sind völlige Durchtrennungen des Rückenmarks eher selten. Doch selbst diese wollen Neuroforscher eines Tages kurieren. Lars Olson vom Karolinska Institut in Stockholm entwickelt seit Jahren eine aufwändige Operation, bei der er feine Nerven aus einer anderen Stelle des Körpers als Wegweiser in den Rückenmarksspalt einpflanzt. Bei Ratten funktioniert die Technik bereits einigermaßen, und erste Versuche einer Kombination aus Operation und IN-1-Therapie laufen natürlich auch schon längst.

Von Peter Spork

aus: Tages-Anzeiger (Schweiz) vom 27.01.2000

Durchbruch in der Querschnittlähmungs-Forschung

Nervenwachstumshemmer aufgeklärt

Vor etwa zehn Jahren hat die Arbeitsgruppe von Prof. Martin E. Schwab am Institut für Hirnforschung der Universität Zürich die Existenz von Proteinen nachgewiesen, die das Wachstum von Nervenfasern und damit die Regeneration verletzter Nervenfasern blockieren. Die präzisen biochemischen und molekularen Eigenschaften dieser Gewebestandteile waren bisher nicht bekannt. Sie sind nun bei Ratte und Mensch aufgeklärt worden. Dies ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer wenigstens teilweisen Heilung von Querschnittlähmung.

Von Martin E. Schwab

Grosse Verletzungen des Rückenmarks führen zur Querschnittlähmung. Bei diesen Rückenmarksverletzungen werden die Nervenbahnen, die das Gehirn mit dem Rückenmark verbinden (und umgekehrt) unterbrochen. Damit werden die Nervenzentren des Rückenmarks vom Gehirn abgekoppelt; Befehle aus dem Gehirn erreichen das Rückenmark nicht mehr und der Patient ist querschnittgelähmt. Biologisch beruht die fehlende oder nur beschränkt vorhandene Spontanheilung einer Querschnittlähmung auf der Tatsache, dass die abgeschnittenen oder abgequetschten Nervenfasern nicht nachwachsen können.

Erstaunliche Erholung möglich

Den Wachstumshemmern, die in den Hüllen der Nervenfasern in Gehirn und Rückenmark zu finden sind, kommt in Bezug auf dieses fehlende Regenerationsvermögen eine grosse Bedeutung zu. Dies konnte im Tierexperiment eindrücklich gezeigt werden: Erwachsene Ratten, bei denen die Wachstumshemmer durch einen spezifischen Antikörper ausgeschaltet wurden, zeigten ein spontanes Nachwachsen der verletzten Nervenbahnen über weite Strecken des Rückenmarks. Im Verhaltenstest - beim Laufen, Klettern, Futterkügelchen-Ergreifen und -Essen - zeigten diese Tiere erstaunliche funktionelle Erholungen. Das Vorkommen solcher Wachstumshemmer im Rückenmark von Menschen wurde vor drei Jahren nachgewiesen, aber deren genaue Identität blieb im Dunkeln.

Gezieltes Produzieren und Testen von Antikörpern In einer Publikation in der Ausgabe von «Nature» vom 27.1.2000 (Bd. 403, S. 434-439) beschreibt die Arbeitsgruppe von Martin E. Schwab nun die exakte molekulare Zusammensetzung des wichtigsten Nervenwachstums-Hemmstoffes, der Nogo-A getauft wurde. Es handelt sich dabei um ein neuartiges Protein, das in den Membranen der Nervenbahnen lokalisiert ist. Nogo-A der Ratte ist weitgehend identisch mit dem entsprechenden Nogo-A des Menschen.

Für die Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren, um Querschnittgelähmten oder

hirnverletzten Patienten eine zumindest teilweise Heilung zu ermöglichen, sind diese Befunde von grösster Wichtigkeit. Es können nun gezielt Antikörper und andere Reagenzien produziert und ausgetestet werden, die die Wirkung dieser Wachstumshemmer aufheben. Die Zürcher Arbeitsgruppe hat enge Verbindungen und Zusammenarbeiten mit Forschungsgruppen in den USA, in England, Deutschland und Italien, um dieses Ziel möglichst rasch zu erreichen.

aus: <http://www.unipublic.unizh.ch/gesundheit/nervenwachstum/>

Hirnforschung in Zürich

VON MARTIN E. SCHWAB

«Im Schiff den Fluß hinunter, eine chinesische Landschaft. Ich verlasse die Landschaft, sehe in mein Gehirn, das wild zu wuchern beginnt. Aus den Schattierungen der Wand lese ich, es müßte so um 6 Uhr früh sein. In der gebuckelten Wolkendecke (über die ich lautlos fliege) eine kleine Moschee, ein Taubstummer hat Zuckerwatte im Mund.» aus Heinar Kipphardt: «Traumprotokoll»

«Es war ein kalter Vorfrühlingstag, und ich hatte meinen Mantel und meine Handschuhe auf das Sofa gelegt. Was ist das? fragte ich und zeigte Dr. P. einen Handschuh. Darf ich das mal sehen? bat er mich und untersuchte den Handschuh eingehend. Eine durchgehende Oberfläche, sagte er schließlich, die eine Umhüllung bildet. Er zögerte. Sie scheint - ich weiß nicht, ob das das richtige Wort dafür ist fünf Ausstülpungen zu haben. Ja, sagte ich vorsichtig. Sie haben mir eine Beschreibung gegeben. Sagen Sie mir nun, was es ist. Eine Art Behälter? Ja, aber für was? Für alles, was man hineintut! antwortete Dr. P. lachend.»

aus Oliver Sacks: «Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte.»

«I am a complete quadriplegic and totally respirator dependant. My daily fight for survival is a lottery game. One day my breathing tube will become disconnected and if there will be no one to reattach it, I will die. One day a blood clot will end me. My life is threatened every day by these, and many more, handicaps. I want to climb the mountain of treatment, take the challenge of recovery, and race the cars of research.»
G. L., Tetraplegiker

Diese drei Beispiele zeigen verschiedene Funktionszustände unseres Gehirns und Nervensystems: Im Traum, nach einem Schlaganfall und vom Rückenmark abgekoppelt. In allen drei Fällen hat das Gehirn gleichzeitig sorgfältig den Blutdruck und die Atmung dieser Personen überwacht und ihre Muskeln und Gelenke gesteuert.

Während wir dies hier lesen und darüber nachdenken (mit unserem Gehirn), steuert das Gehirn unsere Augenbewegungen und, sofern wir uns Notizen machen, unsere schreibende Hand. Unser Denken bedient sich dabei einer gelernten, im Gehirn abgespeicherten Sprache und eines Lexikons und Erfahrungsschatzes. Beide sind eng mit unserer Biographie verbunden. Selbstwahrnehmung und Bewußtsein sind wiederum Funktionen unseres Gehirns, und organische oder funktionelle Veränderungen des Gehirns können als Persönlichkeitsveränderungen oder als Veränderungen unserer Umwelt wahrgenommen werden.

Letzter unbekannter Kontinent

Nur 1,2 bis 1,5 kg schwer ist dieses vielseitige Organ, in dem einige Milliarden

Nervenzellen offenbar problemlos achtzig bis hundert Jahre lang ununterbrochen ihren Dienst tun. Angesichts dieser Komplexität und Leistung verwundert es nicht, daß wir noch so wenig wissen über dieses Gehirn. So wird es oft als «last frontier» der Forschung, als letzter unbekannter Kontinent auf der Landkarte des Wissens bezeichnet. Dementsprechend ist Hirnforschung in den letzten zwei Jahrzehnten weltweit zu einem der größten Gebiete der biologisch-medizinischen Grundlagenforschung geworden. Kürzlich wurden Dekaden des Gehirns ausgerufen, und an der jährlichen internationalen Konferenz der Society of Neuroscience nahmen im letzten Jahr beinahe 25 000 Hirnforscherinnen und Hirnforscher teil.

Die heutigen Neurowissenschaften umfassen ein methodisch und inhaltlich sehr breites Gebiet. Es reicht von der molekularen Analyse der Erregungsvorgänge, der Impulsleitung und der Verarbeitung elektrischer und chemischer Impulse im Nervensystem über die Kartographierung der komplexen Verbindungen und Nervennetze bis zu Studien über die Mechanismen von Entstehung, Wachstum und Reparatur des gesamten Organs. Auch die Darstellung von Wahrnehmungs- und Denkvorgängen im erwachsenen Gehirn des Menschen und deren Veränderungen unter pathologischen Zuständen oder pharmakologischer Beeinflussung gehört ins Feld der Neurowissenschaften.

Gebiete und Techniken wie Molekularbiologie, Biochemie, Zellbiologie, moderne Anatomie, Elektrophysiologie, Verhaltensforschung, Neuropsychologie und moderne Imaging-Methoden werden zu kombinierten Forschungsansätzen vereinigt. Viele dieser Forschungsgebiete und Techniken sind in den verschiedenen neurowissenschaftlichen Arbeitsgruppen auf dem Platz Zürich an Universität und ETH vertreten. Einige Beispiele dieser Projekte und Methoden finden sich in diesem Heft.

Neben dem reinen Forschungsinteresse an diesem komplexesten aller Gebilde gilt als zweite Wurzel der Neurowissenschaften die Frage nach den Ursachen neurologischer und psychiatrischer Krankheiten. Parkinsonsche Krankheit, Alzheimersche Krankheit, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Depression und Manie sowie schizophrene Erkrankungen sind nicht nur sehr häufig; mit ihren persönlichkeitsverändernden Folgen gehören sie auch mit zum Schlimmsten, das einem Menschen zustoßen kann. Ein kausales Verständnis ist zurzeit noch für keine dieser Krankheiten vorhanden.

In Zürich war die Hirnforschung seit ihren Anfängen vor mehr als hundert Jahren prominent vertreten. So hat der erste Direktor der psychiatrischen Klinik Burghölzli, August Forel, parallel zu den Krankheitsäußerungen seiner Patienten das Nervensystem einfacher Organismen studiert. Deshalb ist auf der Tausendernote Forels Porträt zusammen mit einer Ameise abgebildet. Einer seiner Nachfolger, Eugen Bleuler, hat den Begriff Schizophrenie geprägt für die Krankheit, deren Kennzeichen die Spaltung der eigenen Persönlichkeit ist.

Große Tradition fortsetzen

Constantin von Monakow, nach dem einige Strukturen im menschlichen Gehirn benannt sind, hat um die Jahrhundertwende in der späteren neurologischen Klinik ein erstes neuroanatomisches Laboratorium gegründet. Im Jahre 1962 rief Konrad Akert das Institut für Hirnforschung ins Leben. Aufgrund dieser Traditionen haben sich in vielen Instituten von Universität und ETH und in den Kliniken Forschungsgruppen etabliert, die neurowissenschaftliche Themen bearbeiten. Eine enge Verbindung von Grundlagenforschung und Klinik war und ist Kennzeichen und Stärke der Neurowissenschaften in Zürich.

Die heutige Forschung im naturwissenschaftlichen und medizinischen Bereich ist stets ein Gemeinschaftsunternehmen: Spezifische Themen und Fragen werden durch Forschungsgruppen im Team bearbeitet, und die Breite der Gebiete sowie die methodische Vielfalt machen Zusammenarbeiten und einen engen Austausch auf allen Gebieten unumgänglich.

Mit der Gründung des Zentrums für Neurowissenschaften Zürich soll eine Struktur über Instituts-, Fakultäts- und Hochschulgrenzen hinweg geschaffen werden, die optimalen wissenschaftlichen Austausch, die Etablierung eines speziellen Ausbildungsprogramms vor allem für Doktoranden und eine gesamte Stärkung dieses wichtigen Gebiets der medizinisch-biologischen Forschung ermöglichen soll. Die Hauptziele des Zentrums für Neurowissenschaften Zürich sind:

Förderung der Erforschung des Nervensystems und des Gehirns in deren normalen Funktionen und Erkrankungen sowie Modellierung von Nervenzell- und System-Funktionen.

Förderung der wissenschaftlichen Interaktion, Ausbau von Zusammenarbeit und Synergien, gemeinsame Seminare und jährliche Zentrums-Symposien.

Strukturierter Ausbildungsplan für Doktoranden des Zentrums mit Grundkurs, obligatorischer Weiterbildung (zum Beispiel im Gebiet klinische Neurowissenschaften für Naturwissenschaftler beziehungsweise Grundlagen der Neurobiologie für Assistenzärzte) und Dissertationskomitees.

Optimale Vernetzung von klinischer- und Grundlagenforschung; Integration und Unterstützung klinischer Forschungsgruppen (die oft durch patientenbezogene und Dienstleistungsaufgaben benachteiligt sind).

Aufbau von Partnerschaften zu Forschungsgruppen in der Industrie mit dem Ziel eines optimierten Wissenstransfers und der frühzeitigen medizinischen Anwendung von Grundlagenwissen.

Regelmäßige Darstellung von Projekten aus dem Zentrum in den Medien im Sinne einer verbesserten Kommunikation zwischen Hochschulen und Öffentlichkeit.

Zentrum für Neurowissenschaften

Das Zentrum für Neurowissenschaften Zürich Universität und ETH Zürich gehört zur Medizinischen Fakultät (Uni), der Fakultät Phil. II (Uni), den Departementen Biologie

und Physik (beide ETH Zürich).

Es umfasst etwa siebzig selbständige Forschungsgruppen, die von Forschungsgruppenleitern (Oberassistenten, Privatdozenten, START- oder SCORE-Stipendiaten, Oberärzten und Professoren) geleitet werden.

Die Struktur des Zentrums ist zurzeit die eines Netzwerks mit Arbeitsgruppen in den verschiedenen Instituten von ETH und Universität und mehreren Kliniken der medizinischen Fakultät der Uni.

(...)

Quelle: <http://www.unicom.unizh.ch/>

Von Nervenfasern zu Nervenfasern

VON MARTIN E. SCHWAB

Verletzungen von Rückenmark oder Gehirn erzeugen lebenslängliche Funktionsausfälle. Warum die betroffenen Nervenfasern nicht mehr nachwachsen und unter welchen Umständen sie sich wieder regenerieren könnten, danach wird am Institut für Hirnforschung mit Hilfe von Rückenmarkverletzten Ratten geforscht.

Eine Verletzung des Rückenmarks durchtrennt oder zerquetscht die Tausenden von Nervenfasern, die Bewegungsimpulse vom Gehirn an die Nervenzentren des Rückenmarks leiten, sowie die Nervenfaserbahnen, die Empfindungen aus allen Teilen des Körpers über das Rückenmark ins Gehirn weitergeben. Lähmungen und Ausfälle der Körperwahrnehmung unterhalb der Verletzungsstelle sind die Folge (Paraplegie, bei Einbezug der Arme auch Tetraplegie).

Die Schädigungen, die eine gewisse Zeit nach der Verletzung erscheinen, bestehen lebenslang. Dies beruht anatomisch auf der Tatsache, daß der Nervenstumpf, der zum Beispiel vom Nervenzellkörper im Gehirn zur Verletzungsstelle im Rückenmark reicht, zwar überlebt und oft sogar einen Versuch zur Reparatur (regenerative Sprossung) macht, daß es ihm aber nicht gelingt, mehr als etwa 1 mm über die Verletzungsstelle hinaus zu wachsen. Das vom Zellkörper abgetrennte Nervenfasernende degeneriert unwiderruflich.

Das fehlende Vermögen, verletzte Nervenfasern über lange Strecken nachwachsen zu lassen, ist als Eigenheit von Gehirn und Rückenmark seit mehr als hundert Jahren bekannt. Im letzten Jahrzehnt hat eine intensive Suche nach den zugrunde liegenden Faktoren und zellbiologischen und biochemischen Mechanismen eingesetzt. So ist es durch die Zugabe von sogenannten neurotrophen Faktoren (Eiweiße, die während der Frühentwicklung des Nervensystems das Wachstum von Nervenfasern fördern) ins Rückenmark erwachsener Ratten gelungen, die regenerative Sprossung zu verstärken. In anderen Experimenten wurde, zum Teil erfolgreich, versucht, die Trümmerzone und die sich bildenden Kavernen am Verletzungsort zu überbrücken. In beiden Fällen stoppt allerdings das regenerative Faserwachstum oft nach wenigen Millimetern.

Wachstumsbremse für Nervenfasern

Vor etwa zehn Jahren führte die Beobachtung von wachsenden Nervenfasern in Zellkultur zu einem unerwarteten Befund: Der Kontakt einer wachsenden Nervenfaserspitze mit den in Gehirn und Rückenmark normalerweise faserisolierenden Hüllzellen (Oligodendrozyten, Myelin) führte zum brusken Wachstumsstopp.

In biochemischen, zellbiologischen und molekularbiologischen Untersuchungen

wurde diese Wachstumsbremse schrittweise analysiert. Ihr Hauptanteil, ein neuartiges Membraneiweiß mit sehr großer Ähnlichkeit in Ratte, Rind und Mensch, konnte kürzlich molekularbiologisch vollständig aufgeklärt werden. Im Verlauf dieser Studien wurden Antikörper erzeugt, welche die Hemmwirkung der Nervenfasershüllen auf wachsende und regenerierende Nervenfasern weitgehend aufheben. Einer dieser Antikörper (der neutralisierende Antikörper IN-1) ermöglichte uns, zuerst in Zellkultur und anschließend im Tierexperiment (Ratte, Maus) die Rolle dieser Hemmstoffe für das fehlende Regenerationsvermögen verletzter Nervenfasern zu überprüfen.

Verletzte Nervenfasern regenerieren

Die oben beschriebenen Antikörper gegen die Nervenwachstumshemmstoffe in den Nervenfasershüllen (Antikörper IN-1) wurden entweder zum Zeitpunkt der Verletzung oder zwei Wochen danach ins Zentralnervensystem rückenmarksverletzter Ratten gegeben. Drei bis vier Wochen später wurde die Faserbahn, die von der Großhirnrinde ins Rückenmark zieht und für die Auslösung und Steuerung von Bewegungen verantwortlich ist, neuroanatomisch untersucht.

Zusätzlich zur schon bekannten regenerativen Sprossung an der Verletzungsstelle konnten nun zum ersten Mal regenerierende Nervenfasern beobachtet werden, die auf verbleibenden Gewebebrücken die Verletzungsstelle überquerten und über lange Distanzen in den unteren Teil des Rückenmarks einwuchsen. Obwohl von Tier zu Tier variabel, konnten Regenerationen vom mittleren Brustbereich bis in den Lenden- und Kreuzbeinbereich beobachtet werden. Faserregenerationen ähnlicher Art unter dem Einfluß von hemmstoffneutralisierenden Antikörpern konnten auch nach Gehirnverletzungen gezeigt werden.

Von entscheidender Bedeutung war nun die Frage, ob durch diese regenerierten Fasern verlorene Funktionen wiederhergestellt werden können. In ersten Experimenten, insbesondere zum Laufverhalten rückenmarksverletzter Ratten, war dies tatsächlich der Fall: Gebrauch der Hinterbeine, Schrittlänge und einige für korrektes Laufen wichtige Reflexe kehrten in antikörperbehandelten Ratten in erstaunlichem Maß zurück.

Diese wichtigen Experimente werden zurzeit in ausführlichen Verhaltens- und physiologischen Studien in Zusammenarbeit mit dem Paraplegikerzentrum an der Klinik Balgrist wesentlich ausgebaut. So werden Ratten auf Laufbändern trainiert und das Laufen über unregelmäßige Gitter, Klettern am Seil sowie feine Pfotenbewegungen beim Ergreifen von Futterkügelchen im Detail studiert. Von grundlegender Wichtigkeit, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche zukünftige therapeutische Anwendung dieser Behandlung, ist es herauszufinden, ob neben den beobachteten funktionellen Verbesserungen keine Fehlfunktionen auftreten.

Neuerschaltung intakter Schaltkreise

Teilausfälle einzelner Fasersysteme, wie sie bei inkompletten Verletzungen

vorkommen, sowie Teilregenerationen - aufgrund der Größe der Verletzung, der Narbenbildung usw. regenerieren im Tiermodell nur etwa 20% der verletzten Fasern - verlangen vom übriggebliebenen Nervensystem eine adaptive Antwort, die im erwachsenen Rückenmark oder Gehirn scheinbar nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Die Ausschaltung des oben beschriebenen Wachstumshemmstoffs im Tiermodell führte zu Wachstum und Umverschaltungen intakter Fasersysteme im Rückenmark und Hirnstamm erwachsener Ratten, wie sie sonst nur in neugeborenen Tieren vorkommen. Diesen anatomischen Vorgängen entsprach in verschiedenen Verhaltenstests eine fast vollständige Erholung der Vorderpfoten-(«Hand»-) Funktion der Tiere.

Diese strukturelle Plastizität könnte auch für funktionelle Verbesserungen nach großen Hirnverletzungen wichtig sein, analog zur Situation im neugeborenen Menschen, wo selbst Entfernungen einer ganzen Großhirnhälfte funktionell weitgehend kompensiert werden können. Parallel zu Studien an rückenmarksverletzten Ratten laufen deshalb zurzeit Studien an Rattenmodellen für Gehirnverletzungen und Schlaganfälle.

Ausblick

Die Ähnlichkeit grundlegender biologischer Mechanismen zwischen Ratte und Mensch auch in bezug auf das Nervenfaserverwachstum und die oben beschriebenen Wachstumshemmstoffe geben Anlass zur Hoffnung, dass diese Befunde in nicht allzu ferner Zukunft zur Entwicklung von neuen Therapien für paraplegische, tetraplegische und hirnverletzte Menschen führen können.

Die gentechnologische Entwicklung und Optimierung eines Antikörpers gegen die menschlichen Wachstumshemmstoffe ist zurzeit schon weit fortgeschritten. Die weitere Prüfung der Wirksamkeit, toxikologische Studien und auch die detaillierte Ausarbeitung der Anwendungsart (Studien, die nur in Zusammenarbeit mit einer auf diesem Gebiet erfahrenen Firma durchgeführt werden können) werden noch einige Zeit beanspruchen. Der Einbezug von zellbiologischen und molekularbiologisch-gentechnologischen Verfahren einerseits und die enge Zusammenarbeit mit den entsprechenden Kliniken andererseits, insbesondere dem Schweizerischen Paraplegikerzentrum an der Uni-Klinik Balgrist, sind wichtige Voraussetzungen zum Gelingen dieses Projekts.

Quelle: <http://www.unicom.unizh.ch/>

Christopher Reeve-Preis an Martin Schwab

Hoffnung für Querschnittgelähmte

Seit seinem Sturz von einem Pferd im Mai 1995 ist der amerikanische Filmstar Christopher Reeve («Superman») querschnittgelähmt. Seither engagiert er sich für die medizinische Forschung. Am 15. September wurde in Kalifornien zum erstenmal ein nach ihm benannter Forschungspreis an den Zürcher Hirnforscher Martin Schwab verliehen.

Daß gerade Martin Schwab als erster Forscher die «Christopher Reeve Research Medal» erhalten hat, ist kein Zufall. Einer der Forschungsschwerpunkte des 47jährigen Co-Direktors des Instituts für Hirnforschung der Universität Zürich ist seit einigen Jahren die Frage, wie sich verletzte Nervenfasern im Rückenmark wieder aktivieren lassen. Lange Zeit galt es als sicher, daß dies niemals gelingen würde. Nervenfasern im Rückenmark, so lautete die verbreitete Lehrmeinung, verfügten nicht in genügendem Maße über die dafür notwendigen Wachstumsfaktoren.

Nachweis mit Experimenten

Mit dieser Feststellung gab sich Martin Schwab nicht zufrieden. In den frühen achtziger Jahren machte sich der promovierte Zoologe anfänglich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München, ab 1985 als Professor in Zürich daran, die während Jahrzehnten einhellig negativ beantwortete Frage neu zu stellen. 1985 konnte er mittels Zell- und Organkulturexperimenten nachweisen, daß die bisherige Erklärung, wonach es verletzten Nervenfasernbahnen in Rückenmark und Gehirn an wachstumsstimulierenden Faktoren mangle, nicht ausreichend war. Trotz Zugabe entsprechender Faktoren ließen sich die Nervenzellen nicht reaktivieren. Schwab folgerte daraus, daß Faktoren existieren müssen, die die Regeneration der Nerven aktiv hemmen.

Durchbruch 1990

In Zürich, wohin er auf das Sommersemester 1985 berufen worden war, konnte Schwab mit seiner Arbeitsgruppe seine Hypothese bestätigen. Damit kam er der effektiven Ursache für die Regenerationsunfähigkeit des Rückenmarks auf die Spur. Es gelang dem Team, in bestimmten Zellen des Nervensystems und in Hüllen der Nervenfasern wachstumshemmende Eiweiße zu eruieren.

Unverzüglich nahmen sich die rund 20 Spezialisten aus verschiedenen Fachrichtungen um Martin Schwab der Entwicklung von Antikörpern gegen die Hemmfaktoren an: Mit Erfolg, gelang es ihnen doch 1990 zum ersten Mal, verletzte Nervenfasern im Rückenmark von ausgewachsenen Ratten nachwachsen zu lassen. Derzeit arbeitet das Team zusammen mit einer amerikanischen Arbeitsgruppe daran, das Verhalten von rückenmarkverletzten Ratten zu studieren, die mit Antikörpern

gegen die Wachstumshemmstoffe behandelt wurden. Dabei, so Martin Schwab, ließen sich erstaunliche funktionelle Erholungen feststellen, so beispielsweise beim Laufen.

Ab wann querschnittgelähmte Menschen von den Erkenntnissen profitieren können, läßt sich nicht voraussagen. Die Voraussetzungen dafür sind der weitere Erfolg der Versuche sowie die Entwicklung eines Antikörpers, der sich bei Menschen anwenden läßt.

Reeve-Preis

Der mit 50'000 Dollar dotierte Christopher Reeve-Preis, mit dem Martin Schwab am 15. September in Kalifornien ausgezeichnet wurde, ist bei weitem nicht die erste Anerkennung, mit der seine Forschungen zur Regeneration des Rückenmarks gewürdigt werden. So hatte ihm beispielsweise die Marcel Benoist-Stiftung 1994 den bedeutendsten schweizerischen Wissenschaftspreis verliehen. Aussergewöhnlich war indes der Rahmen, in dem Schwab in Kalifornien ausgezeichnet wurde. Nicht wie bei solchen Gelegenheiten üblich in einer würdigen Halle, sondern auf einem Pferderennplatz erhielt der Zürcher Forscher von Christopher Reeve die erste nach dem seit 1995 querschnittgelähmten ehemaligen «Superman»-Darsteller benannte «Research Medal» verliehen.

Den Rahmen für die Preisübergabe unter der warmen Sonne Südkaliforniens bot ein Weltklasse-Pferderennen. Ein Pferderennen, das durchaus einen Bezug hatte zu den Anstrengungen des Hirnforschers Schwab und des Schauspielers Reeve, der sich seit seinem Unfall die Förderung der medizinischen Forschung zu einer seiner Aufgaben gemacht hat. Der Erlös des gesellschaftlichen Ereignisses kam dem neu gegründeten «Reeve Irvine Research Center» zugute, einem von der Joan Irvine Smith-Stiftung der University of California finanzierten Zentrum zur Erforschung von Querschnittlähmungen.

Plädoyer für Transparenz

Preise und Preisverleihungen, ob sie nun im in Europa üblichen gediegenen Rahmen oder an der Pazifikküste unter freiem Himmel stattfinden, schätzt Martin Schwab als geeignete Mittel, um die Erfolge wissenschaftlicher Anstrengungen und Leistungen einem breiten Publikum zu vermitteln. «Auf diese Weise sehen die Steuerzahler, was mit ihrem Geld geschieht», sagt er, der sich strikt gegen eine elitäre Einigelung der Forscher in den Elfenbeinturm wendet und das Preisgeld seiner Forschergruppe zukommen läßt. Apropos Steuerzahler: Wie ist Schwab, der auf seinem Gebiet weltweit an der Spitze steht, mit dem Forschungsplatz Zürich im speziellen zufrieden? «Gerade die biomedizinische Forschung in Zürich steht im internationalen Vergleich gut da», meint er. Im wesentlichen gehe es heute darum, den sehr hohen Standard zu halten und allenfalls die klinische Forschung und die Grundlagenforschung noch besser zu vernetzen. Finanzielle Kürzungen, so sie denn unumgänglich seien, sagt er, sollten durch das Anpassen von Strukturen sowie durch die Konzentration von

Schwerpunkten aufgefangen werden. Lineare Kürzungen, davon ist Martin Schwab überzeugt, wären fatal. Fatal nicht nur für die Kranken, die sich von Forschungen wie jenen von Schwab Heilung erhoffen dürfen, sondern auch fatal für den Forschungsstandort Schweiz. Für jenen Forschungsstandort also, dem die Verleihung des Christopher Reeve-Preises an Martin Schwab in den USA im September positive Schlagzeilen beschert hat.

Paul Schneeberger '96

Zusammen mit Volker Dietz, dem Chefarzt der Uniklinik Balgrist, untersucht Martin Schwab, welche Funktionen verletztes menschliches Rückenmark wiedererlangen kann. Mit der sogenannten SSEP-Untersuchung (somatosensorisch evozierte Potentiale) kann mittels schwachen und schmerzfreien elektrischen Impulsen geprüft werden, wie viele Impulse an ihr Ziel, die Beinmuskeln, ankommen und ob die Nervenbahnen am Rückenmark noch leitfähig sind. Zusammen mit den Erkenntnissen, die Martin Schwab aus seiner Arbeit mit querschnittgelähmten Ratten gewonnen hat, wird es vielleicht eines Tages möglich sein, dass Paraplegiker wieder gehen können. (upd)

Quelle: <http://www.unicom.unizh.ch/>

Hoffnung auf den ersten Schritt

Zürcher Forscher zeigen: Querschnittgelähmte Ratten klettern wieder - dank Blockierung eines Schlüsselmoleküls. Bald beginnen Versuche an Affen.

Was bis vor kurzem als Ding der Unmöglichkeit galt, könnte bald in greifbare Nähe rücken: Die Heilung von querschnittgelähmten Menschen. Die Zeichen aus dem Institut für Hirnforschung der Universität Zürich mehren sich, daß der Durchbruch bald gelingen könnte. Denn Stück um Stück klärt dort die von Martin Schwab geleitete Forschergruppe die komplexen Prozesse auf, die nach Rückenmarkverletzungen auf molekularer Ebene ablaufen. Und Schritt für Schritt kommen die Forscher der Therapie näher. Zuerst waren es gelähmte Ratten, die wieder zum Gehen gebracht werden konnten, und bald laufen die Versuche an Affen an. Im Mittelpunkt der Untersuchungen steht ein Wachstumshemmstoff für Nervenzellen im Rückenmark. Unlängst hat die Gruppe zeigen können, daß der Hemmstoff in querschnittgelähmten Ratten mit Antikörpern blockiert und somit neutralisiert werden kann. Und dann geschieht das Unfaßbare: Die verletzten Nervenfasern werden wieder regeneriert. "Beim Hemmstoff handelt sich", erklärt Martin Schwab, "um ein bisher unbekanntes Eiweiß, das NI-250, das bei Ratte, Rind und Mensch praktisch identisch ist." NI-250 ist in der Membran der Myelinhüllen eingelagert, die die Nervenfasern umgeben und ihnen den elektrischen Widerstand geben. Das ist für eine perfekte Reizleitung nötig - vergleichbar mit der Isolation von Stromkabeln. Weitere Fortschritte machten Schwab und sein Team bei der Enträtselung der lokalen Entzündungsvorgänge, die nach der Verletzung von Nervengewebe auftreten - ein Gebiet, dessen große Bedeutung die Zürcher Wissenschaftler erst erkennen mußten. Denn von der bisherigen Forschung wurde die Anwesenheit von Abwehrzellen in verletztem Rückenmark - und somit ein entzündlicher Prozeß - schlicht in Abrede gestellt. "Wir führten umfangreiche Analysen von Verletzungsstellen durch und gewannen völlig neue Erkenntnisse", sagt Schwab. "Kurz nach mechanischen Rückenmarkläsionen in Ratten beobachteten wir das Auftreten von Abwehrzellen in großer Zahl: neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen." Und diese zerstörten offensichtlich weiter Gewebe: Sechs bis zwölf Stunden nach dem Ereignis war der Gewebeschaden zehnmal so groß wie die Ursprungsverletzung. Die Forscher hoffen, den Gewebeuntergang stoppen zu können, wenn sie den Prozeßverlauf kennen. Doch noch stehen diese Arbeiten erst am Anfang, betont Schwab. "Wir sehen erst die Spitze des Eisberges, aber wir haben zumindest gemerkt, daß da ein Eisberg ist." Trotz kontinuierlicher Fortschritte äußert er sich vorsichtig: "Ein einziger unvorhersehbarer Befund kann unser ganzes Konzept zunichte machen." Die Zurückhaltung ist verständlich: Auf die Arbeiten am Institut für Hirnforschung sind die Augen der Weltöffentlichkeit und die Hoffnung Tausender gelähmter Menschen gerichtet. "Der Druck der Betroffenen auf uns ist enorm", so Schwab. "Sie halten sich - begreiflicherweise - an jeden noch so dünnen Strohalm, und sie würden jeden Versuch mitmachen, der die leiseste Hoffnung gibt, gesund zu werden."

Am Anfang stand der Mut

Einer unter ihnen ist der amerikanische Filmstar Christopher Reeve. Alle paar Monate erkundigt er sich bei Martin Schwab in Zürich, wie weit er mit seiner Forschung sei. Die beiden kennen sich persönlich, seit Schwab in Kalifornien vom ehemaligen "Superman"-Darsteller die nach ihm benannte "Research-Medal" entgegennehmen konnte. Christopher Reeve ist - seit er 1995 von einem Pferd gestürzt ist - querschnittgelähmt und engagiert sich in der medizinischen Forschung. Reeve hofft wie viele, dank Schwab eines Tages aus dem Rollstuhl aufstehen zu können. Am Anfang von Schwabs derzeitiger Forschungstätigkeit stand der Mut. Denn auf die Regenerationsfähigkeit von Nervenfasern bei Erwachsenen gab nämlich noch vor wenigen Jahren kaum ein Wissenschaftler einen Pfifferling. Pure Zeitverschwendung, seit Neurologen quasi zum Naturgesetz erklärt hatten, daß durchtrennte Nervenfasern nie mehr nachwachsen. Hartnäckig widerlegte Schwab dieses Diktum in den letzten Jahren. Zunächst im Tierversuch nahm er eine Hürde, die zuvor als unüberwindbar galt: Er fand die Bedingungen, unter denen Rückenmarksnerven bei Ratten wieder wuchsen. "Es war ein Zufallsbefund", behauptet Schwab. Er arbeitete damals mit Wachstumsfaktoren, denn es geisterte eine Theorie herum, wonach die Nerven nicht regenerieren, weil eben solche Faktoren fehlen. "Nach und nach wurde aber klar, daß dies nicht stimmen kann." Die Erkenntnis, daß Hemmstoffe das Regenerationsvermögen von defekten Nervenfasern beeinträchtigen, war schließlich der Durchbruch. Jetzt waren Tierexperimente nötig, denn, so Schwab, "in einer Zellkultur können wir kein Rückenmark herstellen". Ratten wurden durch eine Operation - unter humanmedizinischen Bedingungen - gelähmt und anschließend mit einem Antikörper behandelt, der das wachstumshemmende Molekül NI-250 blockiert. Tatsächlich begannen die Nervenfasern im Rückenmark danach stark zu wachsen. Laut Schwab ist gegenwärtig eine Forschergruppe in Deutschland daran, diesen segensreichen Antikörper soweit zu modifizieren, daß er auch vom menschlichen Organismus akzeptiert wird. In der Entwicklung des Menschen macht die Hemmung des Nervenwachstums durchaus Sinn. Schwab: "Die Nervenfasern sollen ja nicht irgendwohin wachsen, sondern gezielt an ihren Bestimmungsort. Möglicherweise stabilisiert die Substanz auch die richtigen Verschaltungen des Nervensystems."

Bewegungsfähigkeit kehrt zurück

Eine zweite, ebenso wichtige Beobachtung, die das hoffnungsvolle Kapitel der Hirnforschung einläutete, war, daß "das Nervensystem mit den nachwachsenden Fasern etwas anfangen kann", so Schwab. "Die Verschaltungen erfolgen - ohne daß wir wissen warum - sinnvoll, die Bewegungsfähigkeit kehrt zurück." Heute ist dies ein Forschungsschwerpunkt, der kontinuierlich vielversprechende Resultate liefert: Die Ausschaltung der Wachstumshemmstoffe führt nämlich nicht nur zur Regeneration verletzter Faserbahnen, sondern auch zu Neuverschaltungen in bestehenden Nervenstruktursystemen und Schaltkreisen von Gehirn und Rückenmark. So beschreibt eine Arbeit, die Schwab im Juni im Fachblatt "Nature Neuroscience" veröffentlicht hat, eine fast vollständige Erholung von Präzisionsbewegungen - Gehen, Klettern und Futterkügelchen greifen - in erwachsenen Ratten. Und wie ein gemeinsames Projekt

mit dem Paraplegikerzentrum Balgrist zeigt, kann gezieltes Bewegungstraining die Verschaltungen noch optimieren. Ähnliche neuroanatomische Resultate beobachtete Schwab auch in Tieren mit Verletzungen des motorischen Grosshirnareals - in Situationen also, "die ein direktes Modell für die Ausfälle nach Schlaganfällen bei Menschen darstellen".

"Wir kommen gut voran"

Wie lange aber wird es dauern, bis eine Therapie querschnittgelähmten Menschen wieder auf die Beine hilft? Martin Schwab: "Wir kommen mit unserer Arbeit gut voran. Eine Therapie ist nicht in weiter Ferne, vorausgesetzt, das Forschungsprogramm verläuft reibungslos. Bei Schwierigkeiten in den klinischen Studien würden wir allerdings um Jahre zurückgeworfen."

Beat Leuenberger

Tages-Anzeiger, 5. August 1998, Seite 38

Quelle: [http:// www.neurozh.ch/](http://www.neurozh.ch/)

Neuro-Forschung der Hochschulen mit Novartis

Kooperationsvertrag über 40 Millionen Franken in zehn Jahren

Der Chemiekonzern Novartis und das Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) haben, wie bereits kurz gemeldet, einen Vertrag über eine längerfristige Zusammenarbeit abgeschlossen, die für die beteiligten Forschungsgruppen der Universität und der ETHZ einen Mittelzufluß von vier Millionen Franken pro Jahr und beiden Partnern einen besseren Wissensaustausch bringen soll. Wie Martin E. Schwab, Professor für Hirnforschung und Direktor des ZNZ, Tage Honoré, Leiter der Nervensystem-Forschung von Novartis, und weitere Vertreter der beiden Seiten an einer Pressekonferenz darlegten, geht es darum, Grundlagenforschung und angewandte Forschung in eine engere Beziehung zu bringen und dadurch insbesondere Fortschritte bei der Erklärung und Behandlung von Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer, Epilepsien und anderen Schädigungen des Nervensystems zu ermöglichen.

Basis für Behandlung von Krankheiten

Das vor einem Jahr gebildete Zentrum für Neurowissenschaften vernetzt etwa 90 Forschungsgruppen von 36 Instituten und Kliniken. Im Spektrum von Biologie, Medizin und Psychiatrie werden namentlich Gehirnfunktionen, das Nervensystem, dessen Schädigung und Regeneration sowie psychische Krankheiten untersucht. Auf der anderen Seite beschäftigt Novartis in der Schweiz etwa 220 Neurowissenschaftler, und es besteht insofern ein großer Bedarf nach Grundlagenerkenntnissen, als Therapien heute mehr auf praktischen Erfahrungen als auf dem Verständnis der Krankheitsursachen beruhen.

Wahrung von akademischem Freiraum

Die Kooperation zwischen Basler Industrie und Zürcher Hochschulen soll nun den Wissenstransfer verbessern. Dadurch möchte Schwab der Tendenz der Pharmaunternehmen, die Forschung speziell in die USA auszulagern oder dort einzukaufen, entgegenwirken und auch die Beschäftigungsperspektiven für junge Wissenschaftler erweitern. Und schließlich soll der Bevölkerung die Bedeutung der Wissenschaft für die Gesundheit verdeutlicht werden. Novartis finanziert im Rahmen des Vertrags während zehn Jahren mit je rund vier Millionen Franken von einem paritätischen Gremium ausgewählte Projekte und auch ganze Forschungsgruppen (mit einem Assistenzprofessor oder Oberassistenten als Leiter und zwei Mitarbeitern). 40 Prozent der dafür eingesetzten Mittel werden dem ZNZ zusätzlich ohne Zweckbindung zur Verfügung gestellt. Dadurch erhöht sich der Anreiz zur Kooperation. Die Unabhängigkeit der Hochschul institute bei der Auswahl der Personen bleibt gewahrt, insbesondere müssen Assistenzprofessuren im üblichen Verfahren besetzt (aber nicht in der Planung vorgesehen) werden. Im Fall der Patentierung eines Forschungsergebnisses hat Novartis das Optionsrecht für eine Lizenz, doch bleibt das geistige Eigentum bei der Universität oder der ETH.

Bessere Kontakte auf allen Stufen

Die Zusammenarbeit beschlägt auch die (Forscher-) Ausbildung. Es soll ohne Komplikationen möglich sein, bei Novartis arbeitende Doktoranden in Zürich zu betreuen, Wissenschaftler befristet auszutauschen, gemeinsame Seminare oder Brainstormings durchzuführen und die Arbeit von Forschungsgruppen aus der Industrie den Studierenden zu präsentieren. Auch bei der Finanzierung von befristeten Stellen ist für die Hochschulen die Flexibilität des Ablaufs von großer Bedeutung. Vom gesamten, auf verschiedene Weise definierbaren Aufwand des ZNZ machen die Gelder von Novartis an sich einen «relativ kleinen» Anteil aus. Im weiteren konnte noch nicht präzisiert werden, in welchem Maß Novartis mit diesem Engagement Mittel nur verlagern oder zusätzlich aufbringen wird.

Christoph Wehrli

NZZ, 16. Oktober 1999

Quelle: <http://www.neurozh.ch>

Und sie wachsen doch

Der amerikanische Filmstar Christopher Reeve erkundigt sich alle paar Monate beim Zürcher Hirnforscher Martin Schwab, wie weit dieser mit seiner Forschung sei. Die beiden kennen sich seit dem vergangenen Herbst persönlich, als Schwab in Kalifornien vom ehemaligen «Superman»-Darsteller die nach ihm benannte «Research-Medal» entgegennehmen konnte. Christopher Reeve ist, seit er 1995 von einem Pferd gestürzt ist, querschnittgelähmt. Martin Schwab vom Institut für Hirnforschung an der Universität Zürich, kann querschnittgelähmte Menschen zwar noch nicht heilen, doch seine Arbeit läßt die Patienten im Rollstuhl hoffen, eines Tages wieder gehen zu können. Zunächst hat Schwab das Thema «Regenerationsfähigkeit von Nervenfasern bei Erwachsenen» aus der Rumpelkammer der Wissenschaft geholt. Darauf gab nämlich niemand einen Pfifferling mehr und verschwendete schon gar nicht seine Zeit damit, nachdem die Neurologen quasi zum Naturgesetz erklärt hatten, daß durchtrennte Nervenfasern nie mehr nachwachsen. Hartnäckig hat Schwab dieses Diktum widerlegt. Seine Forschung ist eine Sensation. Er hat im Tierversuch zwei Hürden genommen, die zuvor als unüberwindbar galten: «Das Wachstum von Rückenmarksnerven ist unter geeigneten Bedingungen möglich», und, was ebenso wichtig ist: «Das Nervensystem kann mit den zusammenwachsenden Fasern etwas anfangen», erklärt Schwab. «Die Verschaltungen erfolgen - ohne daß wir wissen warum - sinnvoll, so daß die Bewegungsfähigkeit zurückkehrt.» Die entscheidende Erkenntnis des Biologen Martin Schwab war die: Nicht weil ein Wachstumsfaktor fehlt, haben Nervenfasern bei Erwachsenen kein Regenerationsvermögen, sondern weil eine hemmende Substanz sie am Wachstum hindert. In gesunden Zeiten macht dies auch durchaus Sinn: «Während der Entwicklung hat das wachstumshemmende Molekül Abgrenzfunktion», erklärt Schwab. «Die Nervenfasern sollen ja nicht irgendwohin wachsen, sondern gezielt an ihren Bestimmungsort.» Um Querschnittgelähmten dereinst zu helfen, muß die Aufmerksamkeit also diesem Hemmstoff gelten, einem Eiweiß, das in der Nervenscheide seine Wirkung entfaltet. Tierexperimente waren nötig und werden es auch in Zukunft sein, denn, so Schwab, «in einer Zellkultur können wir kein Rückenmark herstellen». Ratten wurden durch eine Operation - unter humanmedizinischen Bedingungen - gelähmt und anschließend mit einem Antikörper behandelt, der das wachstumshemmende Molekül blockiert. Tatsächlich begannen die Nervenfasern im Rückenmark jetzt stark zu wachsen. Die Ratten konnten schließlich wieder gehen und sogar Futterkügelchen greifen.

Beat Leuenberger

Verletzte Nerven

Projekt:

Anatomische und elektrophysiologische Bestätigung für das Nachwachsen von Rückenmarksnervenfasern im Tierversuch.

Zusammenarbeit

Schweizerisches Paraplegiker-Zentrum an der Universitätsklinik Balgrist, Prof. Volker Dietz. Zusammenarbeit im europäischen Netzwerk «Regeneration und Plastizität des Nervensystems» mit Labors in Tübingen, Turin, Pisa, Paris und Stockholm.

Finanzierung

Finanziert wird der Schweizer Anteil der Projekte vom Eidgenössischen Departement des Innern, dem «Spinal Cord Consortium»; im Aufbau sind Verbindungen mit der Industrie zur Finanzierung der klinischen Studien.

Verantwortung

Martin E. Schwab, Ord. Professor für Hirnforschung, Vorsteher des Instituts für Hirnforschung

Quelle: <http://www.unicom.unizh.ch/>

Institut für Hirnforschung

Geschichte und Kontakt

Zürich hat seit über hundert Jahren viele prominente Beiträge zur Erforschung des Nervensystems geleistet. So hat Auguste Forel in seinen neuroanatomischen Studien 1887 nachgewiesen, daß die Nervenzelle und die Nervenfasern eine Einheit bilden, später Neuron genannt. Constantin von Monakow gründete 1891 das Hirnanatomische Institut. Ihm gelang 1882 der Nachweis, daß die von der Netzhaut zum kortikalen Sehzentrum führende Nervenbahn im Zwischenhirn eine Umschaltung erfährt. Walter Rudolf Hess, Professor für Physiologie in Zürich von 1917-1951, erhielt im Jahr 1949 den Nobelpreis für seine Arbeiten über die Bedeutung des Zwischenhirns bei der Steuerung vegetativer Funktionen wie Schlaf, Hunger und Abwehr. Im Jahr 1962 gründete Konrad Akert das heutige Institut für Hirnforschung der Universität Zürich. Alexander Borbély, Walter Lichtensteiger und Hans Zeier riefen 1972 die Arbeitsgemeinschaft Neurobiologie Zürich ins Leben, an der sich über 20 Institute und Kliniken der Universität und ETH Zürich beteiligten. Als Nachfolger der Arbeitsgemeinschaft Neurobiologie wurde im Oktober 1998 das Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) gegründet.

Das Institut für Hirnforschung ist zugehörig zu Universität und ETH Zürich (Eidgenössische Technische Hochschule) und gehört dem Netzwerk des Zentrums für Neurowissenschaften Zürich an. Neben der Neuromorphologie (Prof. M. E. Schwab) wird am Institut für Hirnforschung in den Bereichen Neurophysiologie (Prof. B. H. Gähwiler) und Neurochemie (Prof. Ch. Fuhrer) geforscht. Prof. P. Streit forscht auf dem Gebiet "Topographische Organisation von ionotropen Glutamat Rezeptoren und neuronaler Plastizität".

Das Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) ist ein gemeinsames Kompetenzzentrum der Universität Zürich und der ETH Zürich. Es gehört zur Medizinischen Fakultät (Uni), der Fakultät Phil. II (Uni), den Departementen Biologie und Physik (beide ETH Zürich). Das Zentrum umfaßt etwa siebzig selbständige Forschungsgruppen, die von Forschungsgruppenleitern geleitet werden. Die Struktur des Zentrums ist die eines Netzwerks mit Arbeitsgruppen in den verschiedenen Instituten von ETH und Universität und mehreren Kliniken der medizinischen Fakultät der Uni. Das ZNZ fördert die neurowissenschaftliche Forschung in Zürich mit den folgenden Zielsetzungen und Aktivitäten:

Verbesserung der wissenschaftlichen Zusammenarbeit zwischen klinischer- und Grundlagenforschung

Optimierung der Nutzung der Infrastruktur

Attraktives Ausbildungsangebot für Doktoranden der Neurowissenschaften

Finanzielle Unterstützung der neurowissenschaftlichen Forschung

Aufbau und Intensivierung von Beziehungen zu anderen Universitäten,

Betroffenenorganisationen und zu Privatunternehmen
Gezielte Öffentlichkeitsarbeit
(Quelle: <http://www.neurozh.ch/>)

Kontakt

Institut für Hirnforschung Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH - 8057 Zürich
Tel.: 41-1- 635 33 01
Fax: 41-1- 635 33 03

Web-Adresse: <http://www.unizh.ch/hifo/>
eMail: duerr@hifo.unizh.ch

Zentrum für Neurowissenschaften Zürich
Gebäude 55 H70-72
Winterthurer Straße 190
CH - 8057 Zürich
Tel.: 41-1- 635 33 81
Fax: 41-1- 635 33 83

Web-Adresse: <http://www.neuroscience.unizh.ch/>
eMail: wknecht@neuroscience.unizh.ch

Universität Zürich-Zentrum (UZZ)
Rämistr. 71
CH - 8006 Zürich
Tel.: 41-1- 634 11 11
Fax: 41-1- 634 23 04

Web-Adresse: <http://www.unizh.ch/>
eMail: weboffice@unizh.ch

Universität Zürich-Irchel (UZI)
Winterthurerstr. 190
CH - 8057 Zürich
Tel.: 41-1- 634 11 11

Fax: 41-1- 635 40 04

Web-Adresse: <http://www.unizh.ch/>

eMail: weboffice@unizh.ch

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH)

Postadresse

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

ETH Zentrum

CH - 8092 Zürich

Switzerland

Physische Adresse

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

Rämistrasse 101

CH - 8006 Zürich

Tel.: 41-1- 632 11 11

Fax: 41-1- 632 10 77

Web-Adresse: <http://www.ethz.ch/>

eMail: info@ethz.ch

Jahresbericht 1998

Abteilung Neuromorphologie

Wachstum und Regeneration von Nervenfasern werden gesteuert durch sowohl wachstumsfördernde als auch durch wachstumshemmende Moleküle. Vor zehn Jahren ist durch unser Forschungsteam ein Wachstumshemmstoff in den Nervenfasershüllen (Myelin) des Zentralnervensystems (ZNS) entdeckt und isoliert worden. Inzwischen ist dieser Hemmstoff, "Nogo", biochemisch und molekularbiologisch charakterisiert worden, und es hat sich herausgestellt, daß dieses Protein hauptsächlich durch Oligodendrozyten, die Myelin-produzierenden Zellen des ZNS, synthetisiert wird. Dieses Eiweiß ist ein bis jetzt unbekanntes Eiweiß, das in Ratte, Rind und Mensch zu 80% identisch ist. Verschiedene Antikörper sind entweder gegen das ganze Protein oder gegen einzelne Teile davon produziert worden. Wenn diese Antikörper in vivo bei erwachsenen Ratten eingesetzt werden, führt dies zur Aussprossung und Regeneration von verletzten Nervenfasern. Die Fasern wachsen über größere Distanzen und können ihre ehemaligen Zielgebiete erreichen, gleichzeitig ist auch ein kompensatorisches Wachstum unverletzter Nervenfasern zu beobachten. Diese sogenannte strukturelle Plastizität gleicht einem Vorgang, der sonst nur nach Verletzung in neugeborenen, nicht aber in erwachsenen Ratten und Menschen beobachtet wird. Ob diese Regeneration und Plastizität auch zur funktionellen Erholung führt, wird in umfangreichen Verhaltens- und Lokomotionstests evaluiert. Verschiedene Tests zeigen, daß Ratten, die eine Rückenmark- oder eine Hirnstamm-Verletzung erlitten haben, nach einer Behandlung mit dem Nervenwachstumshemmstoff-neutralisierenden Antikörper mAb IN-1 oder Fab IN-1 neben anatomischen Verbesserungen auch funktionelle Erholung aufzeigen. Je nach Verletzungsort haben sich nach der Antikörperbehandlung Laufbewegungen (Rückenmarksverletzung) oder Feinbewegung der Hand (Hirnstammverletzung) erholt. Diese Resultate zeigen, daß eine Analyse der molekularen und zellbiologischen Mechanismen des Nervenfasers-Wachstums zu Erkenntnissen führen kann, die nicht nur für die neurobiologische und entwicklungsbiologische Grundlagenforschung, sondern auch für zukünftige klinische Anwendungen (Querschnittlähmung, Hirnverletzung) von Bedeutung sind.

Abteilung Neuromorphologie

Leitung: Martin E. Schwab; Wissenschaftliche Koordination: Isabel Klusman; Sekretariat: Silvia Kaufmann

Myelin Proteine, die Nervenfaserswachstum im ZNS hemmen; cDNA Klonierung, Lokalisation und biologische Aktivität.

Maio Chen, Marjan E. van der Haar, Andrea Huber, Thomas Oertle, Eveline Lecoq, Franziska Christ, Tiziana Flego

Die cDNA des aus Rückenmark von Rindern biochemisch gereinigten Hemmstoffes NI-220 wurde kloniert und analysiert. Das korrespondierende Gen wurde Nogo genannt. Nogo kodiert für mindestens 3 Protein Produkte; Nogo-A, Nogo-B, und Nogo-C, wobei Nogo-A das größte Produkt ist. Alle drei Transkripte werden im optischen Nerv, Rückenmark und Cortex in unterschiedlichen Mengen exprimiert. Nogo-C Expression wird vor allem im Skelettmuskel gefunden. Durch in situ Hybridisierung konnte gezeigt werden, daß nicht nur Oligodendrozyten, sondern auch Subpopulationen von Neuronen positiv sind für Nogo. Verschiedene Antikörper wurden gegen Peptidsequenzen oder Teile dieses rekombinanten Hemmstoffes hergestellt. Wie erwartet findet man Nogo Transkripte in Oligodendrozyten, und die Immunocytochemie weist klar eine Zelloberflächen-Lokalisation nach. Die verschiedenen Antikörper werden sowohl molekularbiologisch wie auch zellbiologisch in Bioassays (Neuriten-Wachstum, Fibroblasten Ausbreitung) getestet. Mehrere Antiseren gegen Nogo-A neutralisieren die inhibitorische Aktivität von Myelin und Oligodendrozyten in Ko-Kultur-Experimenten.

Wirkungsmechanismen von Nervenwachstumshemmstoffen

Christine Bandtlow, Jens Fritsche, Barbara Niederöst

Der aus Rinderrückenmark gereinigte Wachstumshemmstoff bNI-220 zeigt seine Wirkungsweise (Kollaps und Retraktion von Nervenfasern) schon in sehr geringen Konzentrationen, was auf das Vorhandensein spezifischer Bindungsmoleküle/Rezeptoren auf den Nervenzellen hinweist. Bislang konnte allerdings die molekulare Identität derartiger Bindungsmoleküle nicht entschlüsselt werden. Allerdings haben wir weitere Einblicke in die intrazellulären Signalwege von bNI-220 insbesondere in Wachstumskegeln von Nervenfasern gewonnen. Es zeigte sich, daß speziell eine Familie von GTPasen (rho-GTPasen) eine essentielle Rolle als Übermittler spielen. Wird die endogene Aktivität eines bestimmten Mitglieds (rhoA) dieser rho-GTPasen mittels eines bakteriellen Enzyms ausgeschaltet, ändert sich auch die Antwort der Nervenfasern auf die Wirkung von bNI-220. Durch hochauflösende konfokale Mikroskopie konnten wir kürzlich zeigen, daß die Inaktivierung von rhoA zu einer Veränderung bestimmter Zytoskelett-Komponenten (Aktin Mikrofilamente; dynamische und stabile Mikrotubuli) im Wachstumskegel führt. Vergleiche mit anderen Wachstumshemmstoffen (Semaphorin III und Thrombin) zeigten, daß gerade diese Reaktionen des Zytoskeletts sehr unterschiedlich sein können und vermutlich durch differentielle Signalwege der einzelnen Faktoren herbeigeführt werden.

Biologische Funktionen von Nervenwachstumshemmstoffen in embryonalen und jungen Tieren

Christian Brösamle, Andrea Huber

Mit der kürzlich erfolgten Aufklärung der Genstruktur des Nervenwachstumshemmstoffes Nogo bietet sich eine Möglichkeit, mittels molekularer

Techniken die funktionellen Rollen zu untersuchen, die der Wachstums-Hemmstoff im Nervensystem hat. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten zu einem besseren Verständnis von möglichen Nebenwirkungen der Neutralisation dieses Hemmstoffes führen. Das Gen des Hemmstoffes wird in 3 verschiedenen Formen in unterschiedlichen Teilen des ZNS sowohl während der Embryonalentwicklung als auch nach der Geburt exprimiert. Dieses Expressionsmuster deutet nebst Nervenfaserverwachstumshemmung auf zusätzliche Funktionen hin. Durch Gentransfer eines adenoviralen Vektors sollen die verschiedenen Formen von Nogo in unterschiedlichen Entwicklungsstadien an bestimmten Orten des ZNS von Ratten zur Expression gebracht werden. In der Folge wird die Reaktion von bestimmten, gut bekannten Nervenfasersystemen auf die Expression untersucht (Faserwachstum, Verzweigung, Wegleitung, Regeneration usw.).

Regeneration verletzter Faserbahnen im Hirnstamm und Rückenmark erwachsener Ratten

Christian Brösamle, Lisa Schnell, Olivier Raineteau, Oliver Weinmann

Nach einer Rückenmarksverletzung erfolgt in nicht behandelten Tieren auf eine anfängliche spontane Sprossung neuer Seitenzweige eine Retraktion dieser Zweige. In Antikörper-behandelten Tieren, sowohl nach mAb IN-1 wie nach Behandlung mit einem gentechnologisch hergestellten, teilhumanisierten Fab Fragment von mAb IN-1, wachsen die Corticospinaltrakt (CST) Fasern jedoch auf Gewebebrücken um die Verletzungsstelle herum und in den unteren Teil des Rückenmarks ein. Die regenerierten Fasern verzweigen sich in der grauen Substanz des Rückenmarks. In einem Pilot-Experiment sind erwachsene Ratten nach einer Verletzung einem Antiserum gegen Nogo-A behandelt worden: Zwei Wochen später wuchsen ebenfalls regenerierende Fasern um die Verletzungsstelle ins untere Rückenmark ein. Nach einer einseitigen Verletzung der Corticospinalbahn im Hirnstamm erwachsener Ratten und Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper IN-1 zeigen verletzte Fasern Regeneration im ganzen Hirnstammbereich und im zervikalen Bereich des Rückenmarks. Die funktionelle Rolle dieser regenerierenden Fasern wird anhand verschiedener Verhaltenstests geprüft. Über die regenerative Kapazität des Rubrospinaltrakts ist bislang nicht viel bekannt. Neue Studien untersuchen diese Kapazität nach einer Rückenmark-Verletzung und anschließenden Behandlung mit neutralisierendem Antikörper.

Strukturelle Plastizität nach einer Verletzung im Gehirn oder Rückenmark

Michaela Thallmair, Olivier Raineteau, Christian Wenk, Antonio Iania

Eine Verletzung von Gehirn oder Rückenmark früh im Leben bewirkt ein kompensatorisches Wachstum verbleibender Systeme, das zu neuen Verbindungen führt und oft eine große funktionelle Erholung bewirkt. Nach einer ZNS Verletzung im erwachsenen Tier jedoch ist die funktionelle und anatomische Erholung äußerst gering. Diese Abnahme des Nervenfaserverwachstums korreliert stark mit der

Myelinisierung des Nervensystems. Die Rolle des Myelin-assoziierten Wachstumshemmstoffs in der Beschränkung von Plastizität wurde untersucht durch einseitige Durchtrennung des Corticospinaltrakts oder nach einer einseitigen Verletzung des motorischen Cortex und einer anschließenden Behandlung mit dem Hemmstoff-neutralisierenden Antikörper IN-1. Dabei zeigte die unverletzte Corticospinalbahn ein Aussprossen von neuen Faserverbindungen im Hirnstamm (Nucleus Ruber und Pons) und im Rückenmark. Diese anatomisch erhöhte Plastizität führt vermutlich zu neuen Verschaltungen, die sich auch funktionell auswirken: feine Bewegungen der Vorderpfoten ("Präzisionsgriff") waren in den Antikörper-behandelten Tieren gleich gut möglich wie in normalen Ratten, sehr im Gegensatz zu den stark behinderten verletzten Kontrolltieren.

Inflammatorische Reaktion nach einer Rückenmarks- oder Hirnverletzung

Lisa Schnell, Isabel Klusman, Eveline Frei, Regula Schneider

Bereits wenige Stunden nach einer Rückenmarksverletzung zeigt sich am Verletzungsort ein Gebiet mit sekundärem Zelltod und starker Entzündung. Es ist nun nicht klar, ob diese Entzündung zu einer zusätzlichen Schädigung des Gewebes führt, oder ob ihre Folgen den Heilungs- und Vernarbungsprozess oder das Überleben des umgebenden Gewebes günstig beeinflussen. Unter Zugabe von pro-inflammatorischen (IL-1, IL-6, TNF) oder anti-inflammatorischen (IL-4, IL-10, IL-13) Zytokinen konnte vier Tage nach einer Rückenmarksverletzung bei männlichen Mäusen eine Verkleinerung des Verletzungsbereichs gezeigt werden. Eine ähnliche Behandlung bei weiblichen Mäusen zeigt keine Veränderung des Verletzungsbereichs. Geschlechtsspezifische Unterschiede könnten eine Rolle spielen, da bekannt ist, daß Progesterone nach einer Hirnverletzung einen positiven Einfluß auf die Oedem-Entwicklung hat. Quetschläsionen des Rückenmarks von erwachsenen Ratten, die etwa die Hälfte der Nervenbahnen betreffen, den Ratten aber noch Restbewegungen der Hinterbeine und eine gute Kontrolle von Darm und Blase ermöglichen, stellen ein gutes Modell der menschlichen Rückenmarksverletzungen dar. Bei diesen Tieren wurde untersucht, ob die Entzündungsreaktion verantwortlich sein kann für die Schäden an der isolierenden Myelinscheide, die schon kurze Zeit nach der Verletzung sichtbar werden. Obwohl Entzündungszellen, Makrophagen und aktivierte Mikroglia vorhanden sind an Orten, wo Axone noch intakt sind, wurde hier kein Verlust von Oligodendrozyten beobachtet. Völlige Ausschaltung der neutrophilen Granulozyten und/oder der Makrophagen hatte ebenfalls keinen sichtbaren Einfluß auf die Größe des Gewebeverlustes. Die physiologische Rolle der Entzündung an diesen Verletzungsstellen bleibt also noch zu definieren.

Verbesserte Erholung der Lokomotion in rückenmarksverletzten und Antikörper-behandelten Ratten

Karim Fouad, Gerlinde Metz, Doron Merkler, Jeannette Scholl

Nach einer inkompletten Rückenmarksverletzung und anschließender Behandlung mit IN-1 Antikörpern sind die Tiere in einer Reihe von Lokomotions-Tests ("open field" BBB-score, kinematische Analyse, Laufen über ein unregelmäßiges Gitter, Klettern am Seil) getestet worden. Anhand dieser Tests wurde die lokomotorische Kapazität und die Bewegungskontrolle während der Rehabilitationsphase dokumentiert. In allen Tests zeigten die IN-1 behandelten Tiere eine verbesserte Erholung im Vergleich zu einer nicht behandelten Gruppe. Signifikante Fortschritte waren vor allem deutlich beim Laufen über ein unregelmäßiges Gitter. Um Veränderungen im Schmerzempfinden nach IN-1 Behandlung festzustellen, wurde auch die Empfindlichkeit auf Kälte oder Berührung gemessen. Zwischen den behandelten und nicht behandelten Gruppen wurden keine Unterschiede beobachtet, was darauf hinweist, daß die IN-1 Behandlung keinen Einfluß auf das Schmerzempfinden hat. Anatomisch könnten, in den Antikörper-behandelten Tieren, sowohl regenerierte Fasern wie kompensatorisches Wachstum für die verbesserte und schnelle Erholung verantwortlich sein.

Christian Broesamle

Fusion in Zürichs Hirnforschung

Das Kompetenz-Zentrum für Neurowissenschaften ist gestern eröffnet worden.

400 Forscher von Universität und ETH werden in Zukunft am gleichen Strick ziehen.

Das ist neu: Sämtliche Wissenschaftler der beiden Zürcher Hochschulen, die in irgendeiner Form am Hirn forschen, fusionieren Wissen und Arbeitskraft. Am Freitag haben Universität und Eidgenössische Technische Hochschule ihr Kompetenz-Zentrum mit einem Symposium eingeweiht. Das Feld dürfte zu einem der wichtigsten der nächsten Jahre werden. Vor den Medien erklärte ETH-Präsident Olaf Kübler: "Auf diesem Gebiet spielt die Musik."

Laut Leiter Martin Schwab liegt der Zürcher Forschungszusammenschluss mit London und Paris an der europäischen Spitze. Er zählt zu den weltweit größten. In 70 Gruppen versuchen 400 Wissenschaftler, Rinderwahnsinn, Alzheimer oder Schizophrenie zu verstehen (siehe Kasten). Zentrum ist im übertragenen Sinn gemeint. Räumlich sind die Forschungsgruppen über ETH Hönggerberg, Uni Irchel, Unispital und andere Orte verteilt.

Spitzenforschung heißt das Ziel

Die Koordination obliegt Martin Schwab. Er hat an den beiden Hochschulen eine Doppelprofessur für Neurowissenschaften inne und ist selbst renommierter Hirnforscher. Das Zentrum entstand auf seine Initiative hin innert eines Jahres. Sein Ziel: "Spitzenforschung". Schwab ist aber auch der Nachwuchs wichtig. Deshalb bietet das Zentrum eine spezialisierte Doktorandenausbildung. Zentral ist die Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie. Ein Partnerschaftsvertrag soll den Wissensaustausch zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung sichern.

Hinter der Idee Kompetenz-Zentrum stehen auch Sparabsichten; es können so Professuren eingespart werden. Für die Neurowissenschaften gilt das aber nicht. "Hier investieren wir, das bringt viel im nächsten Jahrtausend", sagte Olaf Kübler. Die ETH-Sparmaßnahmen (siehe Seite 15) dürften das Zentrum nicht allzu stark betreffen. Wieviel der Betrieb genau kostet, war aber nicht zu erfahren. Klar ist nur, daß bis zu fünf Millionen aus der Privatwirtschaft kommen sollen.

Weiteres Zentrum ist geplant

Uni und ETH verstärken ihre Zusammenarbeit laufend. Seit 1996 gibt es eine Arbeitsgruppe dazu. Schon seit 1905 regelt ein Vertrag Besitz und Nutzung von Infrastruktur. Später kamen gemeinsame Institute (z. B. Toxikologie) und gemeinsame Fächer (z. B. Erdwissenschaften) dazu. Seit den 70ern wird noch intensiver koordiniert (z. B. Professorenplanung, Anschaffungen).

Hirnforschung hat in Zürich lange Tradition. Seit den Tagen des Burghölzli-Gründers Forel sind viele Forschungsgruppen entstanden. An der Uni gibt es schon seit 20 Jahren eine Arbeitsgemeinschaft Neurobiologie. So lag es auf der Hand, daß sich das erste gemeinsame Kompetenzzentrum mit Neurowissenschaften beschäftigt. Weitere

sind geplant. Im Dezember geht das für Pflanzenbiologie auf. Mit dem Zentrum für Internationale Studien CIS hat sich bereits eine vergleichbare Einrichtung etabliert.

Bernhard Sutter

Tages-Anzeiger, 17. Oktober 1998

Quelle: <http://www.neurozh.ch/>

Volldampf für Hirnforschung

Neurowissenschaftszentrum will eng mit Industrie zusammenarbeiten

Rund 70 Forschungsgruppen beschäftigen sich in Zürich mit neurowissenschaftlichen Themen. Ab Herbst soll die Hirnforschung von Uni, ETH und Spitälern in einem Zentrum für Neurowissenschaften zusammengefaßt und vernetzt werden.

In Zürich kann die Neuroforschung auf eine sehr lange Tradition zurückblicken: Eugen Bleuler prägte den Begriff Schizophrenie, Burghölzli-Direktor August Forel - er ist auf der 1000-Franken-Note abgebildet - und Constantin von Monakow waren Pioniere der Neuroanatomie, und Walter R. Hess erhielt 1949 den Nobelpreis für Medizin. Kein Wunder, daß sich an Uni und ETH viele Wissenschaftler mit der Hirnforschung befassen.

Nun soll auf Initiative eines Arbeitskreises der Universität und ETH unter der Leitung von Martin Schwab der wissenschaftliche Austausch dieser Gruppen in einem Neurowissenschaftszentrum verbessert und intensiviert werden. "Viele Forschungsgruppen leiden an strukturellen Problemen. Beispielsweise sind manche Gruppen nur klein (3-4 Wissenschaftler), oder der Chef der Gruppe hat als Oberarzt große klinische Verpflichtungen in einem Spital."

Sparbudget in Startphase

Das Neurowissenschaftszentrum - die feierliche Eröffnung ist am 16. Oktober geplant wird als ersten Schritt einen Doktoranden-Ausbildungslehrgang in Neurowissenschaften anbieten und den Informationstransfer mittels Symposien verbessern. Zwei Stellen (Koordinator und Sekretariat) sind für die Startphase vorgesehen, finanziert werden sie von ETH und Uni. "Wir hoffen, daß wir in den nächsten Jahren ein eigenes Forschungsbudget von zwei bis drei Millionen Franken erreichen können, zum Beispiel durch Beiträge von Nationalfonds, Stiftungen und Industrie."

Stichwort Industrie: Für Martin Schwab soll die Zusammenarbeit mit der angewandten Forschung, gerade im Bereich Medizin und Mikroelektronik, einen wichtigen Stellenwert erhalten. "Aber wir verkaufen unsere Seele nicht und werden zu keinem Dienstleistungsbetrieb von Pharma- oder Softwareunternehmen", winkt er etwelche Bedenken ab.

Einen hohen Stellenwert hat auch die PR-Arbeit. "Uni und ETH haben in der Vergangenheit viel zu wenig mit der Öffentlichkeit kommuniziert. Wir werden die Öffentlichkeit laufend über unsere Projekte und Ergebnisse informieren und auch die Leute vorstellen, die dahinterstecken."

Die neurowissenschaftliche Forschung in Zürich verteilt sich auf verschiedene Schwerpunkte: auf die Grundlagenforschung im Bereich Zell- und Molekularbiologie, wo auch schon Gentechnologie eingesetzt wird, oder bei der Erforschung von Hirnkrankheiten. Hier stehen Parkinson, Multiple Sklerose, Alzheimer und

Creutzfeldt-Jacob-Krankheit im Vordergrund. Gerade bei dieser Krankheit konnte an der Universität Zürich der Zusammenhang zwischen Creutzfeldt-Jacob und Rinderwahnsinn (BSE) geklärt werden.

Stefan Hohler

Tagblatt der Stadt Zürich, 2. April 1998

Quelle: <http://www.neurozh.ch/>

Topqualität und Exzellenz in der Forschung

Das neue Zentrum für Neurowissenschaften beider Zürcher Hochschulen (ZNS) startet ab dem Wintersemester 1998/99. Neben Forschung und Lehre als Schwerpunkte will man auch die Kontakte zur Industrie und zur breiten Öffentlichkeit fördern. Grund genug, mit Martin E. Schwab, Mitglied des Gründungsausschusses für das Zentrum und seit neustem Doppelprofessor für Neurowissenschaften an der Universität und der ETH Zürich, ein Gespräch über die künftigen Aufgaben des Zentrums sowie seine persönlichen Ansichten zur Bewusstseinsforschung zu führen. Das Interview führten Beatrice Huber und Heini Ringger.

Die Neurowissenschaften gehören zu den zukunftssträchtesten Forschungsgebieten. Welches sind heute schon die Schwerpunkte auf dem Hochschulplatz Zürich?

Schon seit Anfang dieses Jahrhunderts wird auf dem Platz Zürich neurowissenschaftlich geforscht. Die Schwerpunkte liegen heute sowohl in der klinischen wie auch in der Grundlagenforschung. Themen sind der Bau und die Funktionsweise sowie die Entwicklung und die Erhaltung des Nervensystems, wobei Zürich auf molekularer Ebene sehr stark ist. Viele Projekte beschäftigen sich auch mit der Frage, was sich im Krankheitsfall oder bei Verletzungen verändert. Stichworte sind Prionenforschung, Multiple Sklerose und andere Entzündungsprozesse sowie Querschnittlähmung, mit dem sich meine Gruppe beschäftigt. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Systemebene. Dabei werden die Schaltkreise des Großhirns analysiert und am Computer modelliert

Was sind die Erwartungen im Hinblick auf die Gründung eines Kompetenzzentrums für Neurowissenschaften beider Hochschulen?

Auf dem Platz Zürich gibt es bereits heute etwa 70 neurowissenschaftliche Forschungsgruppen. Zürich ist ohne Zweifel einer der wenigen Standorte in Europa, wo so viele Gruppen auf so hohem Niveau in diesem Bereich arbeiten. Diese sollen durch das Zentrum in eine forschungsorientierte Struktur zusammengefaßt werden. Dadurch sollen die wissenschaftliche Interaktion und die Ausbildung verbessert werden. Das Ziel ist klar: Topqualität und Exzellenz in der Forschung. Von den oben angesprochenen 70 Forschungsgruppen sind heute bereits rund 15 internationale Spitze.

Bisher existiert ein loses Netzwerk von Forschungsgruppen, die Arbeitsgruppe Neurobiologie Zürich. Wie wird das neue Kompetenzzentrum organisiert sein?

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es schwierig, diese Frage im Detail zu beantworten. Es wird eine Stabsstelle geben, die das Zentrum zentral koordinieren und als Anlaufstelle für Angehörige und Außenstehende dienen soll. Die heute schon bestehenden Seminare sollen besser aufeinander abgestimmt und Überschneidungen vermieden werden. Die Kommunikation mit der Industrie muß unbedingt gefördert werden. Wir müssen uns fragen, weshalb beispielsweise Novartis das Scripps Research Institute in Südkalifornien mit Millionenbeiträgen unterstützt und nicht eine Schweizer Universität. Dazu kommt, daß viele Hochschulabgänger keine Ahnung haben, wo sie

einen Job finden. Die Industrie muß die Chance haben, sich an den Hochschulen darzustellen und uns mitzuteilen, an welchen Gebieten sie interessiert ist und für welche Stellen sie Leute sucht. Wir verkaufen dadurch ja nicht gleich unsere Seele. Noch weitgehend ungeklärt ist, wie das Zentrum finanziell organisiert sein wird. Durch eigene Mittel, ich denke da an Geld aus Drittmittelquellen, könnten bestehende Gruppen und Projekte gestärkt, aber auch neue Gruppen mit neuen Schwerpunkten geschaffen werden.

Was wird das Zentrum im Bereich Lehre anbieten? Auf welcher Stufe wird es einen Abschluß geben?

Die Studienrichtung «Verhaltens- und Neurobiologie» der Abteilung XA der ETH wird ab Herbst 1998 umorganisiert in ein Fachstudium Neurowissenschaften. Daneben wird vom Zentrum ab dem gleichen Zeitpunkt ein Doktorandenkurs angeboten, der während zweier Jahre die Teilnehmer zu wirklichen Neurowissenschaftlern ausbildet, was die Berufschancen und die Forschungsqualität verbessert. Sofern der Kurs zwei bis drei Jahre gut läuft, soll er später als eigenständiges Nachdiplomstudium angeboten werden.

Wie werden Lehre, Forschung und klinische Anwendung im Zentrum zueinander finden?

Die Zusammenarbeit mit den Kliniken muß gefördert werden. Die Grundlagenforschung hat in den letzten Jahren riesige Fortschritte gemacht, und die Kliniker haben oft zu wenig Ahnung davon. Umgekehrt wissen die Forscher sehr wenig über die klinisch wichtigen Probleme. Dies hängt auch damit zusammen, daß in der Forschung hauptsächlich Naturwissenschaftler beschäftigt sind. Deswegen wird der Doktorandenkurs auch klinische Neurowissenschaften beinhalten. Umgekehrt soll in Form eines Grundkurses den Klinikern ein Basiswissen in den Neurowissenschaften vermittelt werden.

Kann das neue Kompetenzzentrum auch Modellcharakter für andere Forschungsbereiche haben?

Dies ist natürlich unsere Hoffnung. Ideen für andere Kompetenzzentren sind bereits vorhanden. Vieles wird jedoch davon abhängen, wie unser Zentrum anlaufen wird und ob alles klappt. Die Initiative für ein solches Zentrum muß jedoch unbedingt von unten, also aus den betreffenden Forschungsgruppen kommen und kann nicht von oben verordnet werden.

Naturwissenschaften dringen heute in Gebiete vor, die traditionellerweise zu den Geisteswissenschaften gehören, etwa die Erforschung des Geistes oder der Seele. Wie wird sich das Zentrum in diesem Spannungsfeld verhalten?

Es ist schwierig, im Moment etwas dazu zu sagen. Die Psychiatrie, die mit mehreren Forschungsgruppen am Zentrum beteiligt sein wird, fungiert wohl als Schnittstelle. Das Kompetenzzentrum möchte ganz klar nicht nur molekularbiologische Gruppen aufnehmen; vielleicht wird auch einmal eine geisteswissenschaftliche Disziplin dabei

sein. Bis jetzt waren die Natur- und die Geisteswissenschaften weit voneinander entfernt, in Zukunft müssen sie näher zusammenkommen. Begriffe wie Geist und Seele lassen sich naturwissenschaftlich vermutlich kaum je genau definieren, sie sind zu diffus und unscharf.

Noch eine philosophische Frage zum Abschluß: Was macht eigentlich die Faszination der Neurowissenschaften aus?

Für mich, wie für viele Neurowissenschaftler, gibt es zwei Hauptpunkte, die dieses Wissensgebiet faszinierend machen. Auf der einen Seite ist das Gehirn zusammen mit dem Nervensystem das komplexeste Gebilde, das wir kennen. Kein anderes Organ des Körpers, aber auch keine Maschine ist auch nur annähernd so komplex aufgebaut und kann derart komplexe Leistungen vollbringen. Und im Gegenzug wissen wir noch sehr wenig darüber, wie das Gehirn arbeitet. Viele nennen dieses Gebiet deswegen auch «the last frontier of science». Auf der anderen Seite ist es die Suche nach den Ursachen von psychiatrischen und neurologischen Krankheiten, zum Beispiel Schizophrenie oder Alzheimer, welche das Schlimmste sind, was einem Menschen passieren kann, und für die teilweise noch gar keine Therapien bekannt sind.

Neues Zentrum für Neurowissenschaften

Durch das Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNS) soll die wissenschaftliche Zusammenarbeit gefördert und eine qualitativ hochstehende Lehre etabliert werden. Bereits heute decken die auf dem Hochschulstandort Zürich tätigen Forschungsgruppen ein breites Feld an Arbeitsgebieten der Neurowissenschaften ab. Viele dieser Gruppen gehören zur Spitzenklasse auf ihrem Gebiet. Das Zentrum soll als Netzwerk aufgebaut sein mit einer Stabsstelle, welche sich mit organisatorischen Fragen beschäftigt, Lehrveranstaltungen und Seminare koordiniert und das Zentrum nach außen repräsentiert. Die Stabsstelle und damit auch der Kopf des Zentrums wird sich auf dem Irchel-Campus der Universität befinden. Alle im neurowissenschaftlichen Bereich arbeitenden Forschungsgruppen der Universität und der ETH Zürich können sich am Zentrum beteiligen, verpflichten sich dadurch jedoch, an Seminarserien, Lehrveranstaltungen für Doktoranden und jährlichen Symposien aktiv teilzunehmen. Ein starkes Identitäts- und Zugehörigkeitsgefühl für das Zentrum wird angestrebt. Kernstück im Bereich Lehre ist ein Doktorandenkurs, der solide Kenntnisse in den Neurowissenschaften vermitteln soll. Das Zentrum für Neurowissenschaften und die Kliniken des Neurobereichs werden in enger partnerschaftlicher Beziehung zueinander stehen. Das Zentrum will außerdem mehrsträngige Beziehungen zur Industrie aufbauen.

Quelle: <http://www.unicom.unizh.ch>

Forscher Biographien

Prof. Dr. Martin E. Schwab

Prof. Dr. Schwab studierte in Basel Zoologie. Nach Zwischenstationen am Biozentrum in Basel, als Visiting scientist an der Harvard Medical School in Boston und als Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München kam er 1985 ans Institut für Hirnforschung der Universität Zürich, zuerst als außerordentlicher und seit 1995 als ordentlicher Professor. Derzeit ist er zudem Codirektor des Instituts. Er gehört zu den Mitgliedern des Gründungsausschusses für das Zentrum für Neurowissenschaften, und seit 1999 ist er auch ordentlicher Professor für Neurowissenschaften an der ETH Zürich. Es handelt sich dabei um eine Doppelprofessur mit der Universität. Für seine Forschungen auf dem Gebiet der Regeneration verletzter Nervenbahnen hat Martin Schwab schon mehrfach Preise erhalten, darunter den bedeutendsten schweizerischen Wissenschaftspreis, den Marcel-Benoist-Preis (1994). 1996 erhielt Martin Schwab den erstmalig verliehenen Christopher Reeve-Preis.

(Quelle: <http://www.unicom.unizh.ch/>)

Adresse:

Institut für Hirnforschung Zürich
Departement Neuromorphologie
ETH und Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH - 8057 Zürich

Web-Adresse: <http://www.unizh.ch/hifo/>

eMail: schwab@hifo.unizh.ch

Hoffnung für Querschnittgelähmte

Professor Martin Schwab, Co-Direktor des Instituts für Hirnforschung, befaßt sich mit der Frage, wie sich verletzte Nervenfasern im Rückenmark wieder aktivieren lassen. Er konnte nachweisen, daß die bisherige Erklärung, wonach es verletzten Nervenfasern in Rückenmark und Gehirn an wachstumsstimulierenden Faktoren mangle, nicht ausreichend war. Zusammen mit seinem Team gelang es ihm, in den Hüllen von Nervenfasern Eiweiße zu eruieren, die Wachstum und Regeneration aktiv hemmen. Die Spezialisten um Martin Schwab entwickelten erfolgreich Antikörper gegen diese Hemmfaktoren: Es gelang ihnen, verletzte Nervenfasern im Rückenmark von Ratten nachwachsen zu lassen. Nun ist das Team zusammen mit einer Arbeitsgruppe um Professor Bregman von der Georgetown University in Washington D. C., USA, sowie mit einer Gruppe des Paraplegikerzentrums Balgrist daran, das Verhalten von rückenmarkverletzten Ratten

zu studieren, die mit Antikörpern gegen die Wachstumshemmstoffe behandelt wurden. Bis querschnittgelähmte Menschen von den Erkenntnissen profitieren können, bedarf es weiterer Versuche sowie der erfolgreichen Entwicklung eines Antikörpers, der sich bei Menschen anwenden lässt. Für seine Forschungen wurde Martin Schwab 1996 mit dem Christopher Reeve-Preis und 1994 mit dem Preis der Marcel-Benoist-Stiftung ausgezeichnet.

Quelle: <http://www.upd.unizh.ch/review/heads-d.html>

Weitere Infos

Nützliche Links

Zur eigenen und weiterführenden Recherche findet Ihr hier zahlreiche Links, die unter anderem aus dem STARTRAMPE.NET Forum "Medizin und Wissen" zusammengestellt sind. Wenn Ihr Ergänzungen habt, schickt bitte eine eMail an redaktion@startrampe.net.

Deutschsprachige Links:

Linkliste zu den Themen Betroffenenorganisationen, Zentren für Neurowissenschaften, Federation of European Neuroscience Societies:

<http://www.neurozh.ch/d/con000.htm> (Zentrum für Neurowissenschaften Zürich, Kontakte)

Deutschlands Neuroforscher im Publikationsvergleich 1996/97

<http://www.biotech-europe.de/Biotech/rubric/ranking/R98.7/neuro.html>

Informationsdienst Wissenschaft (idw)

http://idw.tu-clausthal.de/public/zeige_pm.html?pmid=13037

Institut für Paraplegiologie

<http://www.ifp-zh.ch/>

Myelin Projekt

<http://www.lorenzosoel.de/forschun.htm>

Englischsprachige Links:

Interessante englischsprachige Linkliste zu den Themen Societies, Journals, Newsgroups, Other Institutes:

<http://www.unizh.ch/hifo/> (Institut für Hirnforschung Zürich, Links)

Cure Paralysis Now Homepage

<http://www.cureparalysis.org/>

SCI Research Page

<http://www.cureparalysis.org/drs/index.html>

SCI Research Center University of Manitoba, Canada

<http://www.scrc.umanitoba.ca/>

Collaboration on Repair Disorder from the University of British Columbia, Canada

<http://cord.ubc.ca/>

Spine Surgery Homepage
<http://www.spine-surgery.com/>

SCI Forum University of Washington, Seattle USA
<http://depts.washington.edu/rehab/sci/>

Reeve-Irvine Research Center, University of California, Irvine
<http://www.reeve.uci.edu/~reeve/>

TBI & SCI Research Projects, San Jose, California, USA
<http://www.tbi-sci.org>

The Miami Project to Cure Paralysis
<http://www.miamiproject.miami.edu/>

Spinal Cord Society
<http://members.aol.com/scsweb/index.htm>

Mike Utley Foundation
<http://www.mikeutley.org/index.html>

Paralysis Project of America
<http://www.paralysisproject.org/>

Rick Hansen Institute
<http://www.rickhansen.com/>

„Quest for Cure“
<http://carecure.rutgers.edu/Quest/QuestHome.html>

Alexion's Webseite mit Info zum Status verschiedener Produkte:
<http://www.alxn.com/products/index.cfm>

Interessanter Artikel im BioMedNet über regenerative Rückenmarksforschung
<http://www.biomednet.com/hmsbeagle/68/notes/profile>

(c) 2005 STARTRAMPE.NET e.V.
http://www.startrampe.net/arge/home/artikel_pdf/~A223/