

## Neuroregeneration

### Experte Dr. Christian Broesamle

Frage: Herr Dr. Brösamle, bitte stellen Sie sich zunächst kurz vor!

Antwort: Ich habe Biologie studiert in Konstanz und dann hier in Zürich am Hirnforschungsinstitut meine Doktorarbeit gemacht. Ich bin im Moment als Wissenschaftlicher Assistent hier angestellt.

Frage: Womit beschäftigen Sie sich hauptsächlich?

Antwort: Unsere Arbeitsgruppe untersucht die ganz grundlegenden biologischen Phänomene, die bestimmen, ob Nervenfasern wachsen oder nicht. Sei das während der Entwicklung oder nach Verletzungen.

Frage: Nach welchem Zeitraum können Nerven noch zum Wachstum angeregt werden?

Antwort: Das ist natürlich wichtig, wenn man an Behandlungsmöglichkeiten von sogenannten chronisch Verletzten denkt. Wir wissen das für den Menschen nicht. Wir haben Versuche gemacht in Ratten und sehen, daß wir ungefähr bis 2 Wochen nach der Verletzung noch Nervenfasernwachstum beobachten. Nach 8 Wochen war fast kein Wachstum mehr zu sehen. Ob man das so direkt auf den Menschen übertragen kann, wissen wir leider nicht. Genauso wenig wie wir wissen, weshalb die Wachstumsfähigkeit nachläßt. Wenn wir dies verstehen würden, könnte man vielleicht die sogenannte permissive Periode durch entsprechende Behandlungen ausdehnen.

Frage: Wie sieht Eure Zeitplanung aus? Wie ist der aktuelle Stand?

Antwort: Generell ist es schwierig, in der Forschung zu planen, weil man die Ergebnisse vorher natürlich nicht kennt. Was zur Zeit gemacht wird, ist der Versuch, die in Rattenexperimenten gemachten Erfolge auf den Affen zu übertragen. Das ist ein sogenannter "proof of principle", der notwendig ist, um das ganze weiter für eine Therapie im Menschen zu entwickeln.

Frage: Werden die Versuche an Ratten nur in Gewebekultur oder auch an erwachsenen Ratten in situ gemacht?

Antwort: Die Versuche werden auch an erwachsenen Ratten in vivo gemacht.

Frage: Kann das Wachstum der Nerven und/ oder korrigiert werden?

Antwort: Im Moment können wir nur das Wachstum selber anregen, den Weg müssen die Fasern dann schon selber finden. Anscheinend machen sie das auch zum großen Teil.

Frage: Gibt es denn beim "Affen" schon Erfolge?

Antwort: Die Affenversuche haben erst "angefangen zu beginnen". Primatenversuche

sind extrem schwierig genehmigt zu bekommen und außerdem sehr sehr teuer, wobei Letzteres im Moment nicht das Problem ist.

Frage: Sollte die Methode "Nerven wachsen zusammen" klappen, geht dann alles wieder, z.B. Mastdarmfunktion?

Antwort: Bisher haben wir uns in unseren Versuchen hauptsächlich auf die "Willkürmotorik" konzentriert. Hauptsächlich, weil das in Tierversuchen am einfachsten zu messen ist. Willkürmotorik ist alles, was Du absichtlich bewegen kannst, also Gliedmaßen, Rumpfmuskulatur, nicht zum Beispiel Darmbewegungen, Schließmuskeln und so.

Frage: In welcher Form sind Nebenwirkungen aufgetreten?

Antwort: Bisher haben wir keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet, welche auf neues Faserwachstum zurückzuführen sind. Aber die ganze Prozedur hat andere Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung der IN-1 Antikörper zu tun haben. Für menschliche Anwendungen müßte man andere Prozeduren verwenden. Zum Beispiel Infusion durch eine Pumpe in das Rückenmark

Frage: Wieviele Betroffene melden sich als Versuchspersonen bei Ihnen an?

Antwort: Wir bekommen immer wieder Angebote von Betroffenen, aber für solche Menschenversuche ist es noch zu früh. Wir haben auch schon Anrufe erhalten von Leuten, deren Hund überfahren wurde.

Frage: Als wie hoch empfinden Sie denn den Druck, der dadurch auf Ihnen liegt?

Antwort: Der Druck ist wirklich sehr hoch. Auch, weil die Zeitungen oft sensationsgeil und verkürzt berichten. Deshalb sitze ich auch jetzt hier und tippe, was das Zeug hält.

Frage: Aber nochmal auf die Primatenstudie, wie geht Ihr da ran?

Antwort: Die Primatenversuche werden erst einmal eine Wiederholung der Rattenversuche sein, d.h. man versucht Fasern, welche nach Rückenmarksverletzung und Antikörper IN-1 Behandlung gewachsen sind, zu identifizieren. Dann wird man versuchen, die Ergebnisse zu verfeinern. Man kann mit Affen natürlich viel genauere Tests machen, da sie viel schlauer sind und trainiert werden können, wenn man lieb mit ihnen ist.

Frage: Greifen Sie nicht mit dieser Prozedur direkt in die Genstruktur ein, die ein unkontrolliertes Wachstum hervorrufen könnte?

Antwort: Wir greifen mit diesen Versuchen nicht in die Genstruktur ein. Was passiert, ist, daß ein wachstumshemmendes Eiweiß durch einen Antikörper IN-1 neutralisiert wird. Man könnte sich aber vorstellen, auf genetischem Weg die Herstellung dieses Eiweißes (welches übrigens NOGO heißt) zu hemmen. Aber das steht noch in der Zukunft.

Frage: Darf ich nochmals fragen, ob schon Versuche an chronisch verletzten Tieren

gemacht wurden?

Antwort: Es wurden Ratten untersucht, die 2 und 8 Wochen nach der Verletzung behandelt wurden. 2 Wochen danach wurde noch ein Effekt gesehen. 8 Wochen später praktisch nichts mehr. Das ist veröffentlicht in "Experimental Neurology" (Meyenburg et al., 1998, Band 154, Seite 583ff.)

Frage: Gibt es eigentlich einen biologisch sinnvollen Grund, warum das Rückenmark sich nicht regeneriert, oder ist es einfach eine Fehlfunktion?

Antwort: Der Grund, warum das Rückenmark und andere Hirnteile in Säugetieren nicht regenerieren, ist unklar. Sie tun das in Fischen zum Beispiel sehr gut. Möglicherweise hat es damit zu tun, daß unser Hirn so viel komplizierter ist und deshalb extra "stabilisiert" werden muß. Wir untersuchen diese Fragen auch.

Frage: Aber es wird doch vermutet, daß diese Inhibition (= Hemmung) helfen soll, Tumorwachstum einzuschränken.

Antwort: Die Verbindung zum Tumor ist folgendes: Wir haben beobachtet, daß bestimmte Tumorzellen (sog. Glioblastomzellen), welche sich im Hirn viel stärker ausbreiten als "normale" Zellen, ein Enzym auf der Oberfläche haben, welches die Inhibitoren zersetzen kann. Dies möglicherweise, weil die Wanderung normalerweise durch den gleichen oder einen ähnlichen Mechanismus gehemmt wird wie das Nervenfasernwachstum. Dies macht diese Tumorzellen besonders bösartig und stark metastasierend (d.h. schnell wachsend und sich ausbreitend).

Frage: Sind Gewebebrücken (welche? wie eingebaut?) an der verletzten Stelle nötig?

Antwort: Es gilt, 2 Typen von "Gewebebrücken" zu unterscheiden: einmal unzerstörtes Gewebe einer teilweisen Verletzung, zweitens künstliche Brücken, welche die Verletzungsstelle überbrücken sollen. Wir beschäftigen uns wenig mit solchen künstlichen Brücken, da wir mehr die grundlegenden Wachstumsmechanismen untersuchen. Wir haben aber schon mit Gruppen zusammengearbeitet, welche solche Brücken untersuchen. Die Erfolge waren nicht so toll, da solche Brücken oft zusätzliche Schäden anrichten. "Natürliche" Brücken von unzerstörtem Gewebe sind sehr wichtig, da regenerierende Fasern ein Substrat brauchen, auf welchem sie wachsen können. Glücklicherweise haben die meisten (ca. 80%) der Rückenmarksverletzten noch solch intaktes Gewebe, auch wenn sie möglicherweise "funktional komplett" verletzt sind. D.h. keine Motorik und Empfindung unterhalb der Verletzungsstelle haben.

Frage: Glaubst du, daß Ihr mit einer gezielten Überproduktion von MT1-MMP (das Enzym der Hirntumorzellen, welches die inhibitorischen Proteine abbaut) die Glianarbe von chronischen SCI (spinal cord injury, Rückenmarksverletzung)-Fällen überbrücken könntet?

Antwort: Das haben wir noch nicht versucht. Im Moment haben wir nicht genügend MT1MMP für solche Experimente.

Frage: Was ist zur Zeit über das Medikament CM 101 bekannt?

Antwort: Das CM101 ist eine etwas obskure Geschichte, die in den Medien sehr hochgespielt wurde. Die Effekte, welche in der entsprechenden Publikation gezeigt wurden, waren hauptsächlich das bessere Überleben von verletzten Mäusen nach Behandlung. Da es keinen guten Grund gibt, warum Mäuse nach einer RM Verletzung sterben sollten, bin ich dem ganzen sehr kritisch gegenüber. Man muß abwarten, was da noch kommt.

Frage: Wie bekämpfen Sie sekundäre Schädigung des Gewebes?

Antwort: Um die Sekundärschädigung (Absterben von Gewebe Stunden bis Tage nach der eigentlichen Verletzung) zu bekämpfen, muß man die Gründe dafür verstehen, und die sind unklar. Wir haben eine Weile die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß inflammatorische (entzündliche) Prozesse Schuld sind, aber sind da nicht mehr so sicher. Im Moment haben wir einen Versuch am Laufen, der untersucht, ob eine mangelnde Energieversorgung des Gewebes nach der Verletzung schuld ist, aber das Ergebnis steht noch aus.

Frage: Wie beurteilen Sie die Chancen, mithilfe von Stammzellen eine RM-Verletzung zu heilen?

Antwort: Stammzellen sind ein "heißes" Thema im Moment. Stammzellen sind Zellen, welche noch nicht eine bestimmte Funktion eingenommen haben und deshalb in verschiedene Zelltypen ausdifferenzieren können. Man kann SZ aus erwachsenem RM gewinnen. Die Versuche dazu haben erst begonnen, und viele Labors haben damit angefangen. Vielleicht sollte ich hier einmal auf einen Artikel hinweisen, welcher im Februar Heft von Spektrum der Wissenschaft herauskommt und für Laien geschrieben ist. Es werden darin verschiedene Ansätze beschrieben (unter anderem unserer und Stammzellenversuche).

Frage: Was genau bezweckt man mit der Stammzelltherapie?

Antwort: Die Idee ist, verlorengegangenes Gewebe zu ersetzen und unter Umständen neue Nervenzellen zu implantieren, welche vielleicht neue Verbindungen aufbauen könnten.

Frage: Also quasi Glianarbe raus, Stammzellen rein, oder wie?

Antwort: Ja, wenn das so einfach wäre...

Frage: In einem Artikel aus der Startrampe habe ich über erste erfolgreiche Versuche an Primaten an der Yale-Uni gelesen. Wissen Sie dazu Neues?

Antwort: Über diese Yale-Versuche kann ich so nichts sagen. Ich weiß jetzt nicht, welche gemeint sind.

Frage: Ich bin inkomplett quer. Habe ich eine Chance?

Antwort: Generell kann man im Moment nicht sagen, wer die besseren Chancen hat. Aber je weniger zerstört ist, desto eher wird man mit den beschränkten Möglichkeiten

etwas erreichen können.

Frage: Ich denke, wir alle hier sind auch gerade an den Therapieformen für chronische SCI interessiert.

Antwort: Ich glaube, es geht im Moment nicht um Therapie für akute oder chronische Fälle. Wir müssen verstehen lernen, was die Gründe sind für die nichtstattfindende Regeneration. Dann können wir vielleicht beiden helfen. Ich würde weniger akut versus chronisch als die verschiedenen biologischen Probleme unterscheiden (Narbe, Faserwachstum, Hemmstoffe).

Frage: Ist es angedacht, Glianarben zu entfernen und durch Stammzellen zu ersetzen?

Antwort: Das Problem mit dem chirurgischen Entfernen der Narbe ist, daß man sofort eine neue macht. Aber Experimente in diese Richtung werden versucht.

Frage: Wo liegen die Unterschiede zwischen RM Verletzungen und peripheren Verletzungen, z.B. plexus parese?

Antwort: Wir untersuchen hauptsächlich ZNS Verletzungen. Periphere Nervverletzungen können spontan regenerieren. Wenn sie das nicht tun, dann oft, weil die Nerven abgerissen sind und die Enden weit auseinander liegen oder stark zerstört sind. Schwierig wird es am Übergang vom peripheren Nerv ins Rückenmark, da dies anscheinend eine Stelle ist, die sehr schwer zu durchwachsen ist. Ob da etwas zu machen ist mit einer IN-1 Behandlung, wurde noch nicht untersucht. Vor kurzem wurde eine Arbeit publiziert, in der Regeneration von peripheren Nerven ins Rückenmark durch hohe Konzentrationen von Wachstumsstoffen erreicht wurden (Nature 403: Seite 312). Es gibt Hinweise darauf, daß hohe Konzentrationen an Wachstumsfaktoren Nervenfasern unempfindlich gegenüber Inhibitoren machen können.

Frage: Sie regenerieren sich noch, nach 8 Jahren bei mir, langsam.

Antwort: Das ist auch ein Phänomen, das man manchmal sieht, aber sich nur schwer erklären kann. In Tierversuchen haben wir auch Erholungsphänomene, die wir nicht verstehen, die wir aber gerne verstehen würden, weil wir sie dann für Regenerationsbehandlungen besser nutzen könnten. Langsame, aber langandauernde Erholungen könnten möglicherweise mit Re-myelinisierung, d.h. mit einer langsamen Regeneration der Isolierschicht der Nervenfasern, zu tun haben.

Frage: Vor kurzem wurde wohl in Montpellier ein QS operiert. Art der OP und vorläufiges Ergebnis sind mir nicht bekannt. Gibt es hierzu Erkenntnisse?

Antwort: Ich habe von der Montpellier OP nicht gehört, tut mir leid.

Frage: Gibt es für Langzeit QS noch Möglichkeiten, 30J oder länger?

Antwort: Im Moment läßt sich nicht beantworten, wie es mit Langzeit QS aussehen wird. Wenn die Mechanismen erkannt werden, auf Grund derer die

Regenerationsfähigkeit nachläßt, könnte man vielleicht auch nach langer Zeit wieder Wachstum stimulieren. Im Moment leider nicht.

Frage: Ich habe mal eine Studie gelesen, in der Katzen mit durchtrenntem Rückenmark sich fast normal bewegen konnten.

Antwort: In Katzen und auch Ratten kann man sogenanntes spinales Schreiten beobachten. Das hat aber nichts mit normalem Bewegen zu tun. Das sind Reflexe, die auch mit durchtrenntem Rückenmark ausgelöst werden können, aber nicht willkürlich (absichtsvoll) vom Tier. Man kann sogar das ganze Großhirn rausnehmen, und sie tun es immer noch. Es ist im Moment nicht ganz klar, inwieweit diese Reflexe auch beim Menschen vorhanden sind. Vermutlich schon teilweise. Die Laufbandtrainingstherapie beruht wahrscheinlich auf einem Trainieren dieser Reflexe.

Frage: Elektrische Rückenmarksstimulation des Lumbus?

Antwort: Beim Tier kann man diese Reflexe auf unterschiedliche Arten auslösen, unter anderem elektrisch. Aber häufig genügt schon etwas Training auf einem Laufband oder Stimulation durch Berührung am Unterleib.

Frage: Aber die Krankenkassen: übernehmen sie die Kosten nicht für die Laufbandtherapie?

Antwort: Ich glaube, die Laufbandversuche sind noch keine Standardtherapie, und sie kommen wohl auch nur für inkomplett verletzte Patienten in Frage. Wie die Kassen sich dazu stellen, weiß ich nicht.

Frage: Starten die Vorversuche schon oder nicht?

Antwort: Noch mal zu den Affen. Wir sind gerade dabei, die Versuche zu starten. Das ist sehr schwierig und langwierig aus verschiedenen Gründen, Genehmigungen und anderes.

Noch mal, in absehbarer Zeit (nächste 3 Jahre) werden keine Patientenversuche gestartet. Man darf nicht vergessen, daß über mögliche toxische Nebenwirkungen noch sehr wenig bekannt ist. Auch muß man bedenken (ich weiß, daß Ihr das wißt), daß RM Patienten normalerweise eine recht gute gesundheitliche Verfassung und eine normale Lebenserwartung haben. Man wird deshalb sehr viel vorsichtiger sein als z.B. bei Krebspatienten, wo neue Therapien normalerweise an Patienten ausprobiert werden, die eher alt sind und eine sehr kurze Lebenserwartung haben.

Frage: Wie war das jetzt mit OECs und Glianarbe?

Antwort: OECs (olfactory ensheathing glia cells, Stützzellen des Riechnervs) haben im Tierversuch Regeneration von Nervenfasern erleichtert, wenn sie an die Verletzungsstelle implantiert worden sind. Diese Zellen wandern stark und teilen sich auch und scheinen den wachsenden Fasern eine gute Umgebung zu bereiten. Die Probleme sind die große Zahl dieser Zellen, die man benötigt, und die Möglichkeit, daß diese Zellen zu Tumoren führen könnten. Interessant sind aber die (unklaren) Mechanismen, welche diesen Zellen erlaubt die Fasern wachsen zu lassen. Diese

Mechanismen werden zur Zeit in mehreren Labors untersucht.

Frage: Werden bei IN-1 Versuchen auch Nervenwachstumsfaktoren und Leitmoleküle angewandt?

Antwort: Wir haben IN-1 im Zusammenhang mit Nervenwachstumsfaktoren angewandt und eine Steigerung der Regeneration beobachtet. Wir haben noch keine Versuche mit Leitmolekülen gemacht. Diese Moleküle sind erst vor relativ kurzem gefunden worden. Einige Labors arbeiten aber daran.

Frage: Wie sind die Heilungschancen nach einer Querschnittsmyelitis?

Antwort: Dazu kann ich leider nichts sagen. Wir arbeiten nur mit traumatischen, d.h. unfallsbedingten Verletzungen. Die Mechanismen des Faserwachstums sind aber möglicherweise ähnlich.

Frage: Wird IN-1 immer in Kombination mit Nervenwachstumsfaktoren angewandt?

Antwort: Nein, für unsere Studien verwenden wir sogar meistens IN-1 allein, da wir die verschiedenen Effekte von IN-1 und Wachstumsfaktoren nicht vermischen wollen. Für eine Humantherapie wäre eine Kombination aber vorstellbar.

Frage: Ich habe irgendwo gelesen, daß im RM eine gewisse Redundanz vorhanden ist, d.h. daß schon eine 10 - 15%e Regeneration kontrollierte Bewegungen ermöglichen würde.

Antwort: Das stimmt. Vor allem im Rattenrückenmark ist mit teilweisen Verletzungen noch eine erstaunliche Funktion möglich. Es kommt allerdings auch stark darauf an, welche Fasersysteme verletzt sind und welche intakt geblieben sind

Frage: Wie sieht es aus mit dem Thema Schmerztherapie für Qs? Was halten Sie von morphingesteuerten Pumpen?

Antwort: Als Nicht-Mediziner kann ich dazunicht viel sagen.

Frage: Guckt Ihr auch nach den Mikroglia?

Antwort: Mikroglia sind Zellen des ZNS, welche Entzündungen hervorrufen und steuern können und als solche natürlich interessant für uns. Wir haben Studien durchgeführt, in denen wir untersucht haben, inwieweit diese Zellen an verletzungsbedingter Entzündung beteiligt sind, und das sind sie wohl auch. Was die Funktion und Auswirkung der Entzündung ist, ist noch unklar.

Frage: Was schätzen Sie, wann QS komplett heilbar sein wird?

Antwort: Komplette Heilung? Das wird noch sehr, sehr lange dauern und ist im Moment glaube ich kein realistisches Ziel.

Frage: Welche "zusätzlichen Schäden" könnten Brücken anrichten?

Antwort: Künstliche Brücken führen sehr oft zu zusätzlicher Narbenbildung an den Enden der Brücke.

Frage: Wie werden die Nogo-neutralisierenden Antikörper appliziert - Injektionen, Mikrokapseln/-pumpen?

Antwort: Zur Zeit verwenden wir beides und außerdem die Direktimplantation von antikörperproduzierenden Zellen ins Gehirn. Für eine zukünftige Therapie am Menschen kommt am ehesten die Infusion von einer Pumpe in Frage (ähnlich wie z.B. Baclofen gegen Spastizität infundiert wird).

(c) 2005 STARTRAMPE.NET e.V.

[http://www.startrampe.net/arge/home/artikel\\_pdf/~A75/](http://www.startrampe.net/arge/home/artikel_pdf/~A75/)