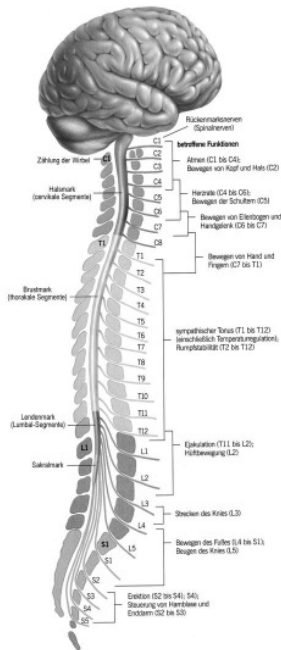


Der Einsatz von Nogo-Antikörpern bei Patienten mit Querschnittlähmung



Das Rückenmark, eine zentrale Leit- und Schaltstelle

Das Rückenmark zählt wie das Gehirn zum Zentralnervensystem und dient der Kommunikation zwischen dem Gehirn und den Muskeln von Arm und Beinen, sowie der Sensibilität der Haut. Diese Kommunikation wird von Nervenfaser im Rückenmark ermöglicht, wobei die Nervensignale entweder vom Gehirn als absteigende motorische Nervenbahnen die Hand-Arm Muskeln oder Beinmuskeln steuern und Bewegungen kontrollieren, oder als aufsteigende sensorische Bahnen die Berührungs- und Schmerz wahrnehmungen zum Gehirn leiten. Darüber hinaus kann das Rückenmark manche Funktionen im begrenzten Umfang selbstständig steuern (wie zum Beispiel Reflexe der Beine) und zum Beispiel das Gehen unterstützen.

Der Unterschied zwischen zentralen und peripheren Verletzungen von Nervenbahnen

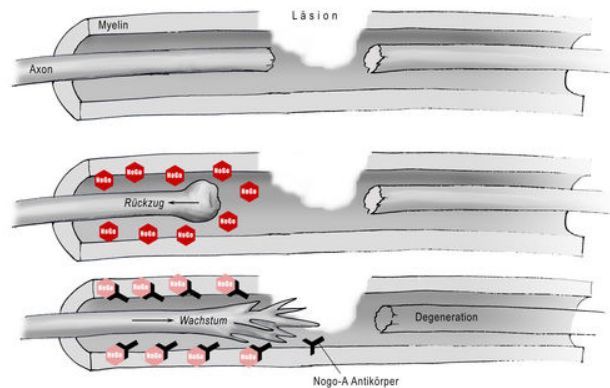
Eine vollständige Verletzung des Rückenmarkes im Gegensatz zu Verletzungen von Arm-Beinnerven verheilt nicht. Deshalb bleiben Menschen nach einer vollständigen Rückenmarkverletzung gelähmt. Die Lähmungserscheinungen betreffen verschiedenste Körperfunktionen (weitere Informationen finden Sie in unserem „Paraplegiorama“). Im Gegensatz dazu kann sich auch eine schwere Verletzung von Arm- oder Beinnerven (= Teil des peripheren Nervensystems) erholen. Ein gelähmter Muskel, z.B. nach einer Schnittverletzung, die die Nervenbahnen beschädigt, kann sich meist nach einigen Wochen wieder gut erholen, da die Nerven entlang ihrer erhaltenen Leitstrukturen, den Nervenbahnen, auswachsen können und an die Muskeln Anschluss finden.

Warum gibt es diesen Unterschied?

Vor gut 15 Jahren ist es Prof. Martin Schwab am Institut für Hirnforschung der Universität Zürich gelungen, auf diese Frage eine erste Antwort zu finden [1]. Er entdeckte ein Eiweiß welches im Zentralnervensystem (Hirn und Rückenmark) vorkommt und dort das Nervenwachstum nach einer Verletzung hemmt. Dieses Eiweiß hat er „Nogo“ genannt, abgeleitet vom englischen „nichts geht mehr“. „Nogo“ ist ein in einer speziellen Zellart des zentralen Nervensystems (Oligodendrozyten) vorkommendes Eiweiß (ein so genanntes Membranprotein der Myelinscheiden) [2], welches beim erwachsenen Menschen nach Verletzungen des Rückenmarks das spontane Verheilen der geschädigten Nerven (neuronalen Regeneration) stark einschränkt. Im peripheren Nervensystem existiert dieser Verhinderungsmechanismus hingegen nicht, weshalb diese Nerven heilen können.

Der Antikörper zu „Nogo“

Prof. Martin Schwab und seinem Team ist es in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelfirma Novartis gelungen, einen Antikörper zu entwickeln, der spezifisch die Nervenwachstum hemmende Wirkung von Nogo ausschaltet. In der Anwendung beim Tier konnten nach einer Behandlung mit dem Nogo Antikörper nach einer Rückenmarkschädigung deutliche funktionelle Erholungszeichen beobachtet werden. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Funktionsverbesserungen mit kompensatorischem Nervenwachstum und der Bildung von neuen Nervenverbindungen im Zentralnervensystem zusammenhängt.



„Nogo“-Antikörper werden im Rahmen einer Multicenterstudie beim Menschen eingesetzt

Im Auftrag und betreut durch Novartis werden diese „Nogo“-Antikörper [3] seit 2006 im Rahmen einer Multicenterstudie am Paraplegikerzentrum der Uniklinik Balgrist in Zürich als einziger Schweizer Klinik bei querschnittgelähmten Patienten eingesetzt. Unsere Vernetzung mit den grossen unfallchirurgischen Kliniken der Schweiz stellt sicher, dass allen in der Schweiz in Frage kommenden querschnittgelähmten Patienten die Teilnahme an dieser Studie ermöglicht wird.

Neben dem Paraplegikerzentrum der Uniklinik Balgrist in Zürich sind verschiedene europäische und nordamerikanische Kliniken an der Studie beteiligt.

Die Aufnahme von Patienten in die Studie ist an strenge Kriterien geknüpft

Gemäss den Ergebnissen aus der Anwendung bei Tieren ist eine Wirkung der Therapie vor allem bei Behandlungsstart innerhalb weniger Tage nach einer Verletzung zu erwarten. In der laufenden klinischen Studie werden nur Patienten aufgenommen, die eine frische und neurologisch komplette Schädigung des Rückenmarks erlitten haben. Bei Patienten, bei denen die Nervenschädigung seit längerer Zeit besteht, ist eine reduzierte Wirkung zu erwarten. Diese Patienten dürfen jedoch nach den derzeitigen Kriterien und Auflagen nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studie finden Sie unter einem Link auf unserer Website. Hier die Angaben für die Direkteingabe:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00406016?term=ATI355&rank=1>

Entwicklungsphase 1: Nachweis der Verträglichkeit

Das Ziel in der ersten Phase der klinischen Entwicklung ist der Nachweis der Verträglichkeit der Therapie beim Menschen. Es wurden bisher selbst bei hohen Dosierungen von „Nogo“ Antikörpern keine Unverträglichkeiten festgestellt.

Entwicklungsphase 2: Nachweis der Wirksamkeit und Dosisfindung

Die zweite Phase der klinischen Entwicklung ist in Vorbereitung. Dabei sollen die Wirksamkeit im Sinne von Funktionsverbesserungen am Menschen nachgewiesen und die am besten wirksame Dosis ermittelt werden.

LITERATUR

1. Caroni, P. and M.E. Schwab, *Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter*. *Neuron* **1**: 85-96, 1988.
2. Huber, A.B., et al., *Patterns of Nogo mRNA and protein expression in the developing and adult rat and after CNS lesions*. *J Neurosci.* **22**: p. 3553-67 , 2002.
3. Schnell, L. and M.E. Schwab, *Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibit*. *Nature.* 1990;343(6255):269-72