

## Renaissance der Zelltherapie:

## Stammzelltransplantation bei Parkinson-Erkrankung

**Die Zelltherapie bei der Parkinson-Erkrankung erfährt derzeit eine Renaissance. Durch die Transplantation dopaminergere Vorläuferzellen können die bei der Erkrankung degenerierten Nervenzellen ersetzt werden und eine signifikante Verbesserung der Beweglichkeit induzieren. Für ein optimales funktionelles Ergebnis ist allerdings eine gezielte Patientenselektion erforderlich.**

**Christian Winkler, Guido Nikkhah**



Christian Winkler



Guido Nikkhah

Zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung steht mittlerweile eine Vielzahl an medikamentösen Optionen zur Verfügung, durch die insbesondere in den ersten Jahren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden kann. Bereits bei Diagnosestellung sind jedoch über 50 Prozent der dopaminergen Nervenzellen im Mittelhirn degeneriert, und keine der zugelassenen Therapien kann diesen Nervenzellverlust aufhalten. Daher kommt es unweigerlich zu einer Zunahme der wesentlichen motorischen Beschwerden der Erkrankung: Hypo-/Bradykinesie, Rigor und Tremor. Bereits vor der Etablierung effektiver Therapien für die spätere Phase der Erkrankung in Form der Pumpentherapien mit Apomorphin oder Duodopa sowie der tiefen Hirnstimulation erfolgten experimentelle neurorestaurative Ansätze in Tiermodellen der Parkinson-Erkrankung. Ab Ende der Siebzigerjahre konnte in diesen Untersuchungen gezeigt werden, dass intrazerebrale Transplantate aus dem ventralen Mesencephalon von Feten diese Transplantation überlebten und dass es zu einer Ausdifferenzierung der dopaminergen Vorläuferzellen zu reifen dopaminergen Nervenzellen kam, die das denervierte Gehirn reinnervierten (Abbildung 1).

### Seit 1987 erfolgten weltweit Transplantationen

Nach weiteren umfangreichen Erkenntnissen im Tiermodell über ausgeprägte motorische Verbesserungen wurden die Weichen für einen klinischen Einsatz gestellt. Und ab 1987 erfolgten in mehreren Zentren weltweit Transplantationen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Hierbei zeigten einige Patienten ausgeprägte Verbesserungen der Motorik und einen deutlichen Rückgang der motorischen Fluktuationen. Einige Patienten konnten sogar ihre umfangreiche Medikation komplett über viele Jahre absetzen (Zusammenfassung dieser Studien unter Winkler et al., 2005). Gewissheit über den Erfolg dieses neurobiologischen Ansatzes sollten dann in den Neunzigerjahren zwei von den National Institutes of Health (NIH) geförderte und ausschliesslich in den USA durchgeführte kontrollierte Studien liefern. In den beiden durchgeführten Studien erhielten Patienten entweder eine richtige Transplantation oder nur ein Bohrloch im Schädel. Die Studienergebnisse fielen enttäuschend aus (für Details siehe Winkler et al., 2005): Ein Transplantatüberleben konnte zwar nachgewiesen werden, die Verbesserungen der Motorik waren jedoch weit geringer ausgeprägt als erhofft. Im Vergleich zu heute etablierten Therapien in der späteren Phase der Erkrankung wie Pumpentherapien oder tiefe Hirnstimulation würde man diese Transplantateffekte als nicht konkurrenzfähig bezeichnen müssen. Darüber hinaus zeigte sich in den kontrollierten Studien erstmals eine neue Form von teilweise schwerwiegenden Dyskinesien, die unabhängig von einer Behandlung mit L-Dopa war und die heute als transplantatabhängige Dyskinesie bezeichnet wird (Zusammenfassung unter Lane et al., 2010). Im Gegensatz zu diesen Beschwerden wurde der Nachweis von Lewy-Körperchen in einem Teil der transplantierten dopaminergen Nervenzellen als weniger relevant erachtet, da selbst nach mehr als 10 bis 15 Jahren nur ein sehr kleiner Teil der transplantierten Nervenzellen betroffen war. Konsequenz der kontrollierten US-Studien war letztlich ein weltweites, selbst auferlegtes Moratorium: Seit dem Jahr 2002 wurden weltweit bei der Parkinson-Erkrankung keine Transplantationen mehr durchgeführt.

#### Kasten:

#### Forschungsgruppen Transplantation

Bereits vor 20 Jahren haben sich europäische Forschergruppen zum Netzwerk NECTAR (Network of European CNS Transplantation and Restoration, Internet: [www.nectar-org.eu](http://www.nectar-org.eu)) zusammengeschlossen. Ziel ist es, die Forschung im Bereich der neurorestaurativen Transplantation zu fördern. PD Dr. Christian Winkler ist derzeit Präsident von NECTAR, Prof. Guido Nikkhah, Ärztlicher Direktor der Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie an der Universitätsklinik Freiburg, war von 2000 bis 2003 Präsident von NECTAR. In dem internationalen von der Europäischen Union geförderten Projekt TRANSEURO (Neural transplantation in the treatment of patients with Parkinson's disease) sollen in den kommenden Jahren Transplantationen bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung an Zentren in Frankreich, Grossbritannien, Schweden und Deutschland durchgeführt werden.

**Trotz Rückschlägen: Die Neurotransplantation bleibt interessant**

Dennoch erscheint die Neurotransplantation hochinteressant. So können die implantierten neuen Nervenzellen – zumindest im Tiermodell – synaptische Kontakte im Empfängerhirn aufbauen und erhalten ebensolche synaptischen Kontakte sogar aus weiter entfernten Regionen wie dem Kortex. Darüber hinaus kann aus dem Transplantat Dopamin nach Bedarf freigesetzt werden – und die Transplantate können Gehirnfunktionen auch in weiter entfernt liegenden Gehirnregionen normalisieren. Diese Erkenntnisse deuten neben den Vorteilen durch eine ausschließlich fokale Applikation im Gegensatz zu den zur Verfügung stehenden systemischen Therapien auf eine besondere restaurative Qualität einer Neurotransplantation hin, die mit den übrigen zur Verfügung stehenden Therapien derzeit nicht erreicht werden kann.

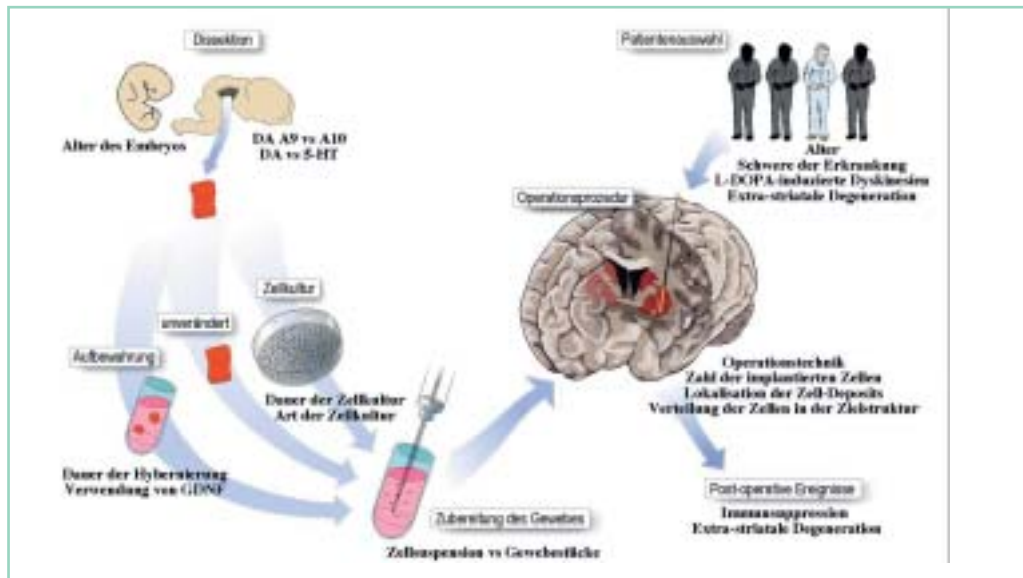


**Abbildung 1: Dopaminerges System eines Rattengehirns**  
 (A) Auf koronaren Schnitten durch ein Rattengehirn ist das dopaminerges System eingefärbt. Im nicht lädierten Striatum auf der linken Seite ist die Dichte der dopaminergen Fasern unauffällig, auf der rechten Seite kann durch eine intrastriale Transplantation dopaminergere Vorläuferzellen eine fast normale dopaminergere Innervation erzielt werden. (B) Diese Vergrößerung von (A) zeigt ein einzelnes dopaminerges Transplantat im Striatum: Zu sehen sind multiple ausgeprägte dopaminergere Nervenzellen, die eine Reinnervation im Empfängerhirn induzieren.  
 Daten aus Winkler et al., *Experimental Neurology* 1999; 155: 165–186.

**Intensive Analyse vorliegender Patientendaten**

In den vergangenen Jahren wurden die vorliegenden Patientendaten intensiv weiter analysiert und auf Basis dieser Erkenntnisse neue experimentelle Untersuchungen durchgeführt, um die Diskrepanz zwischen offenen und kontrollierten Studien besser verstehen zu können. In Europa wurden diese Aktionen im Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) gebündelt. In diesen Untersuchungen wurde

deutlich, dass sich sowohl die Techniken bei der Dissektion und Zubereitung des Gewebes sowie der Transplantation selbst als auch die Patientenselektion in den unterschiedlichen Zentren deutlich voneinander unterscheiden. Alle für eine erfolgreiche Neurotransplantation zu berücksichtigenden Faktoren wurden daher überprüft, mit dem Ziel, eine einzige optimale Vorgehensweise empfehlen zu können (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Faktoren einer Neurotransplantation bei M. Parkinson**  
 Schematische Darstellung der berücksichtigenden Faktoren einer Neurotransplantation bei M. Parkinson. Derzeit stehen für einen klinischen Einsatz ausschließlich fetale Zellen zur Verfügung. Bei der Dissektion des fetalen Gewebes wird das ventrale Mesencephalon präpariert, in dem sich die dopaminergen Vorläuferzellen befinden. Die Dissektion umfasst aber auch zu einem bestimmten Anteil andere Nervenzellen, wie serotonerge oder GABAerge-Zellen sowie Astrozyten. Bei der weiteren Zubereitung des Gewebes wird direkt nach der Dissektion eine Zellsuspension für die Transplantation hergestellt. Grundsätzlich kann hierbei das Überleben der dopaminergen Zellen durch den Zusatz von Wachstumsfaktoren beeinflusst werden oder durch eine intermittierende Zellkultur die Anzahl der zur Verfügung stehenden Zellen erhöht werden.  
 Als patientenabhängige Faktoren für ein gutes funktionelles Ergebnis müssen unter anderem das Patientenalter, die Schwere der Erkrankung – einschließlich der dopaminergen Denervation ausserhalb des Putamens – sowie das Vorhandensein möglicher L-Dopa-induzierter Dyskinesien berücksichtigt werden. Bei der Transplantation selbst spielen neben der neurochirurgischen Technik auch die Anzahl der transplantierten Zellen und ihre Lokalisation im Zielgebiet eine entscheidende Rolle für die funktionellen Ergebnisse. Weiterhin zu berücksichtigen ist die Verwendung einer ausreichenden Immunsuppression, um eine Transplantatabstossung zu verhindern.  
 Daten aus Lane et al.: *Progress in Brain Research* 2010; 184: 295–309.

### Empfehlungen von NECTAR

In Bezug auf die Patientenselektion und -behandlung empfehlen die Arbeitsgruppen von NECTAR derzeit folgende Kriterien, um ein optimales Transplantations-Outcome sicherstellen zu können:

- **Alter:** < 65 Jahre, da in den vorangegangenen Studien insbesondere jüngere Patienten gut profitiert haben.
- **Schwere der Erkrankung:** Hoehn- und Yahr-Stadium 1 bis 3, mit Einschränkung auch Stadium 4, während bereits besonders stark von der Erkrankung betroffene Patienten mutmasslich weniger profitieren werden.
- **Vorliegen von motorischen Fluktuationen:** Patienten mit einem vorzeitigen Nachlassen der Medikamentenwirkung (Wearing-off) können behandelt werden. Hingegen sollten Patienten mit schwerwiegenden L-DOPA-induzierten Dyskinesien keine Neurotransplantation erhalten, da bei diesen Patienten das Risiko für transplantatinduzierte Dyskinesien erhöht zu sein scheint.
- **Neurodegeneration im Gehirn:** Mithilfe einer nuklearmedizinischen Darstellung der Dopamintransporter kann zwischen einer überwiegenden Neurodegeneration im Putamen und einer zusätzlichen Degeneration des dopaminergen Systems auch in mehr ventralen Gehirnstrukturen unterschieden werden. Je selektiver die Neurodegeneration auf das Putamen begrenzt ist, desto besser scheinen die Transplantationsergebnisse zu sein.
- **Immunsuppression:** Eine intensive Immunsuppression sollte zumindest im ersten Jahr nach der Transplantation erfolgen, um eine optimale Integration des transplantierten Gewebes in die Zielregion zu ermöglichen. Nachfolgend ist möglicherweise eine vorsichtige Reduktion der Immunsuppression möglich. Diese Empfehlungen sind aus der Erkenntnis entstanden, dass bei Fehlen einer Immunsuppression die dopaminergen Zellen zwar aufgrund der Protektion durch die Blut-Hirn-Schranke überleben, dass aber dennoch eine Einwanderung von mikroglialen Zellen in das Transplantat erfolgt, die eine Begrenzung des Transplantateffektes hervorrufen könnte (für eine weitere Diskussion siehe auch Capetian et al., 2011).

### Auswahl des Gewebes

Auch in Bezug auf die Auswahl des zur Verfügung stehenden Gewebes bestehen Empfehlungen: So gibt es derzeit keine Stammzellen, die ausreichend etabliert sind, um die ethisch problematische Verwendung von fetalem Gewebe zu begrenzen. Weiterhin sind in Tiermodellen der Erkrankung bis anhin die eindeutig besten Ergebnisse mit fetalen Zellen erzielt worden. Die mittelfristige Perspektive ist jedoch der Ersatz des fetalen Gewebes durch Stammzellen. Hierzu bestehen in einer Vielzahl von Zentren umfangreiche Untersuchungen mit adulten Stammzellen, induzierten pluripotenten Stammzellen und embryonalen Stammzellen. Auch die Art der Dissektion des Gewebes könnte eine Rolle für ein gutes Transplantatergebnis spielen. Eine selektive Dissektion des ventralen Mesencephalon ist zu empfehlen. Hierbei können serotonerge Nervenzellen Teil der Transplantatsuspension werden. Ein negati-

ver Effekt dieser serotonergen Zellen auf die Verbesserung der Motorik oder auf Dyskinesien ist nicht zu erwarten, solange eine ausreichende Anzahl an dopaminergen Nervenzellen transplantiert wird. Vor der Transplantation kann das Gewebe in einer Nährlösung für wenige Tage aufbewahrt werden, ohne dass hiervon ein schlechtes Transplantatergebnis zu erwarten ist. Die Verwendung von Wachstumsfaktoren oder die Behandlung der Zellen in einer Zellkultur über viele Tage oder Wochen vor einer Transplantation ist hingegen wenig etabliert. Bei der weiteren Zubereitung des Gewebes sind in der Vergangenheit gute Ergebnisse insbesondere mit Zellsuspensionen erzielt worden, bei der das Gewebe in Einzelzellen oder Zellcluster zerteilt wird. Bei einer Transplantation von zu grossen Gewebestücken hingegen könnte eine verstärkte Reaktion des Immunsystems auf das Transplantat zu erwarten sein.

### Neues Transplantationsprotokoll

Aus all diesen Empfehlungen hat sich in den Arbeitsgruppen von NECTAR gemeinsam mit den US-amerikanischen Arbeitsgruppen ein neues Transplantationsprotokoll herauskristallisiert. Die Europäische Union fördert seit dem vergangenen Jahr das Projekt TRANS-EURO innerhalb des 7. Rahmenprogramms. In dessen Zentrum steht – neben der Gewinnung weiterer experimenteller Erkenntnisse – die Durchführung einer klinischen Studie an insgesamt 80 Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Hierbei wird Patienten an vier europäischen Zentren in Cardiff/Cambridge (Grossbritannien), Lund (Schweden), Paris (Frankreich) und Freiburg (Deutschland) eine Neurotransplantation ermöglicht. Es ist die Überzeugung der an diesem Projekt beteiligten Arbeitsgruppen, dass mit einer Neurotransplantation ein Zellersatz möglich sein wird, der nebenwirkungsarm zu einer kontinuierlichen Dopaminproduktion fokal im Gehirn führen wird, sodass neben einer deutlichen Verbesserung motorischer Funktionen und Reduktion motorischer Fluktuationen auch eine Reduktion der oralen Anti-Parkinson-Medikation möglich sein wird. Die an diesem Projekt beteiligten Arbeitsgruppen verwenden in ihren Zentren intensiv und erfolgreich alle zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen bei der Parkinson-Erkrankung, einschliesslich Pumpentherapien und tiefer Hirnstimulation, sehen aber auch aufgrund des fortschreitenden Zellverlustes und in der Einbeziehung der Wünsche vieler Patienten die Notwendigkeit für eine Weiterentwicklung der restaurativen Therapien.

● **Korrespondenzadresse:**

PD Dr. Christian Winkler

Neurologische Universitätsklinik Freiburg

Breisacher Str. 64

D-79106 Freiburg

E-Mail: christian.winkler@uniklinik-freiburg.de

#### Literatur:

Capetian P, Dobrossy M, Winkler C, Prinz M, Nikkha G: To be or not to be accepted: the role of immunogenicity of neural stem cells following transplantation into the brain in animal and human studies. *Seminars in Immunopathology* 2011 (in press).

Lane EL, Bjorklund A, Dunnett SB, Winkler C: Neural grafting in Parkinson's disease: unraveling the mechanisms underlying graft-induced dyskinesia. *Prog Brain Res* 2010; 184: 295–309.

Winkler C, Kirik D, Bjorklund A: Cell transplantation in Parkinson's disease: How can we make it work? *Trends in Neurosciences* 2005; 28: 86–92.