

Winkler C, Kirik D, Björklund A (2005): Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? *Trends Neurosci* 28: 86-92.

Eine ausführliche Literaturliste kann beim Autor angefordert werden.

Danksagung

Ich möchte diese Arbeit meinem verehrten akademischen Lehrer und Mentor Prof. Andreas Oksche zu seinem 79. Geburtstag (geb. 27.07.1926) widmen. Er hat mich durch seinen Enthusiasmus für die Neuroanatomie und Neurobiologie entscheidend geprägt und mit seinem Rat und seinen Visionen bis heute begeistert und motiviert. Danken möchte ich den Mitarbeitern meiner AG „Neurotransplantation“ (Hannover) und „Molekulare Neurochirurgie“ (Freiburg), die über die vergangenen Jahre wesentlich zu der wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben und Wolfgang Driever, Claudia Grothe, Alexander Klein und Christian Winkler für die redaktionelle und Manuela Schätzle für die sekretarielle Unterstützung. Die Originalarbeiten wurden gefördert durch die DFG, den DAAD und die Forschungskommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg.

Kurzbiographie

Guido Nikkhah: geboren 1961. 1984-1990 Studium der Medizin und Promotion an der Justus-Liebig-Universität Gießen sowie am National Hospital of Nervous Disease, Queens Square, London, England; Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. 1991-1993 Forschungsaufenthalt am Department of Medical Cell Research, Lund, Schweden (Prof. A. Björklund). 1994 PhD in Neurobiologie. 1997 Facharzt und Habilitation für Neurochirurgie (Nordstadt Krankenhaus, Hannover, Prof. M. Samii). Seit 2001 Leitender Oberarzt und Stellvertretender Ärztlicher Direktor der Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie (Prof. C. Ostertag) und Leiter der Arbeitsgruppe „Molekulare Neurochirurgie“ im Neurozentrum, Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Guido Nikkhah
Abt. Stereotaktische Neurochirurgie
Neurozentrum
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Str. 64
D-79106 Freiburg
Tel.: +49 (0) 761 270 5069
Fax: +49 (0) 761 270 5021
e-mail: guido.nikkhah@uniklinik-freiburg.de

Stammzellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit

Wolfgang H. Oertel

Zellbasierte Therapieansätze bei neurodegenerativen Erkrankungen sind Gegenstand intensiver Forschung. Im Falle der Parkinson Krankheit war lange Zeit der Ersatz der verlorenen dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra, Pars compacta durch Transplantation von Vorläuferzellen dopaminerg Neurone aus der fetalen Anlage des ventralen Mittelhirns im Zentrum des Interesses (Lindvall et al. 2004). Zahlreiche sorgfältige Arbeiten erbrachten den Proof-of-Principle-Nachweis, dass Transplantate von dopaminergen Zellen bei der Parkinson Krankheit langfristig überleben können, die Dopamin-Freisetzung im Striatum anheben, ja im Einzelfall normalisieren und motorische Symptome der Erkrankung teilweise verbessern können. Eine ausführliche Übersicht der Ergebnisse dieser Studien wird in dieser Ausgabe von Prof. Nikkhah gegeben. Leider haben zwei doppelblinde, randomisierte, Sham-kontrollierte Studien in den USA aber gezeigt, dass die Transplantation von fetalen mesenzephalen Vorläuferzellen nur begrenzt überzeugende klinische Ergebnisse bringt. Nicht alle Patienten profitierten durchschlagend von der Transplantation und mehrere Patienten entwickelten Nebenwirkungen im Sinne von schweren Dyskinesien. Dies zeigt, dass die Transplantations-Methodik noch deutlicher Verbesserungen bedarf, wenn diese Methode jemals Einzug in die klinische Routine finden sollte.

Mittlerweile zeichnet sich die Perspektive ab, die fetalen Zellen durch Stammzellbasierte Zellen ersetzen zu können. Dies scheint ein großes Problem der Zelltransplantation zu lösen, nämlich die zeitgerechte Verfügbarkeit einer hinreichenden Menge an Zellen. Allerdings gilt es zu beweisen, dass diese Zellen, wenn transplantiert, bessere klinische Ergebnisse erzielen lassen als die fetalen Mittelhirn-Vorläuferzellen, die ja sozusagen von Natur aus für diese Aufgabe vorprogrammiert sind. Außerdem bringt dieser Ansatz neue Risiken wie etwa die der Bildung von Neoplasien mit sich. Und schließlich wird auch damit maximal die dopaminerge Komponente der Parkinson Krankheit therapiert, die ja auch der modernen Pharmakotherapie gut zugänglich ist. Neue Dopamin-Agonisten, neue Formen der Administration (Slow-Release-Pflaster, Jejunal-L-Dopa-Pumpe),

nicht dopaminetische Medikamente wie AMPA-Rezeptorantagonisten, Cannabinoid-Rezeptoragonisten und -antagonisten, Adenosin-2 Rezeptorantagonisten und andere werden die Möglichkeiten der modernen symptomatischen Parkinson-Pharmakotherapie erweitern. Außerdem konnte sich die Tiefen-Hirn-Stimulation in den vergangenen 10 Jahren zu einer etablierten Methode mit hervorragenden symptomatischen Therapieerfolgen bei komplizierter Pharmakotherapie im fortgeschrittenen Stadium etablieren.

Für die Therapie und damit die Lebensqualität der Patienten treten im Langzeitverlauf mittlerweile andere Faktoren in den Vordergrund: Aufgrund der zunehmend erfolgreichen Therapie der motorischen Symptome treten nichtmotorische Symptome in vielfältiger Ausprägung und Kombination auf, die bei der Parkinson Krankheit in Folge der Degeneration nicht-dopaminerg Neurone auftreten (Braak et al. 2004). Hierzu zählen Haltungseinschränkungen bis zur Demenz, verbunden mit Dopaminetika-unabhängigen Psychosen (im Falle der Demenz vom Lewy-Körper Typ) oder Dopaminetika-induzierte Psychosen.

Durch den Transplantationsansatz von Dopamin herstellenden Neuronen bleiben diese neuen therapeutischen Herausforderungen unbeachtet – ebenso wie die bisher weitgehend am Dopamin-Ersatz orientierte Pharmakotherapie hier ihre Grenzen findet. Alles in allem hat die Transplantation dopaminerg Zellen bei der Parkinson Krankheit aus heutiger Perspektive viele Probleme zu überwinden und sich an einer hoch gelegenen Messlatte bewerten zu lassen, bevor eine klinische Anwendung erwogen werden könnte. Es ist auch davon auszugehen, dass die Zulassungsbehörden in den Vereinigten Staaten (FDA und EMEA) aktive Vergleichsstudien fordern werden zwischen einem Therapieansatz durch Transplantation von Stammzell-basierten Dopamin-Zellen (es handelt sich immerhin um eine zerebrale Operation mit den entsprechenden Risiken) und einem zugelassenen Medikament, der Tiefen-Hirn-Stimulation oder L-Dopa herstellenden neonatalen Retina-Pigmentzellen. Dies soll in keiner Weise die hervorragende Leistung schmälern, die auf dem Bereich der Zell-basierten Therapieforschung



für Neurodegenerative Erkrankungen in den letzten Dekaden erfolgt ist und die in der Zukunft weiterentwickelt werden wird. Wir verdanken dieser Forschung in der Tat tiefe Einblicke in die Biologie der dopaminergen Nervenzellen in ihrer Entwicklung und im ausgereiften Stadium als auch über die Verschaltung der Basalganglien im Nagetier und im Primaten.

Von ganz anderer Seite sind mittlerweile neue Zellbasierte Therapieansätze bei der Parkinson Krankheit in den Fokus des Interesses gerückt. Seit wenigen Jahren ist bekannt, dass das adulte Säugetiergehirn endogene Stammzellen besitzt, die bis ins hohe Alter neue Nerven- und Gliazellen produzieren können. Die Biologie dieser endogenen Stammzellen ist erst in Ansätzen bekannt. Allerdings lässt der Nachweis der Existenz dieser adulten neuralen Stammzellen auch beim Menschen die Möglichkeit erkennen, gezielten nicht-invasiven Zellersatz bei neurodegenerativen Erkrankungen durch Manipulation dieser Gehirn-eigenen Zellen zu erreichen (Höglinger et al. 2004). Dies

ist sicherlich ein Fernziel, dessen Erreichen alles andere als sicher ist, die zellbiologische Basis ist aber erwiesenermaßen auch beim Menschen angelegt. Weiterhin konnten jüngste Arbeiten zeigen, dass Mikroglia-Zellen mit Ursprung aus hämatopoietischen Stammzellen des Knochenmarks das Gehirn infiltrieren und sich präferentiell in geschädigten Gehirnarealen anzusiedeln. Die Gen-technische Manipulation dieser hämatopoietischen Stammzellen bietet ebenfalls Perspektiven für eine Zell-basierte Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wie des Morbus Parkinson (Priller et al. 2001). Wir gehen davon aus, dass wir uns auf eine Dekade mit spannenden und vielleicht auch klinisch relevanten Forschungsergebnissen freuen dürfen.

Literatur

Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. (2004): Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 318:121-34.

Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I, Hirsch EC. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci.* 2004;7:726-35.

Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. *Nat Med.* 2004;10 Suppl:S42-50.

Priller J, Flugel A, Wehner T, Boentert M, Haas CA, Prinz M, Fernandez-Klett F, Prass K, Bechmann I, de Boer BA, Frotscher M, Kreutzberg GW, Persons DA, Dirnagl U. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med.* 2001;7:1356-61.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel

Universität Marburg, Neurologie

Rudolf-Bultmann-Str. 8

35033 Marburg

Tel.: 06421 286 6279, Fax: 06421 286 8955

e-mail: oertelw@med.uni-marburg.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Jens Rettig, Physiologisches Institut, Universität des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

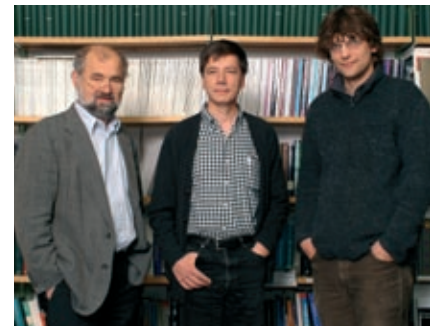
Distinct kinetic changes in neurotransmitter release after SNARE protein cleavage

Sakaba, T., Stein, A., Jahn, R. und Neher, E.

Erschienen in *Science* 2005 July 15, 309(5733):491-4

Botulinumtoxine aus dem anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* gehören zu den stärksten, natürlichen Giften. Diese Zink-abhängigen Proteasen existieren in 8 Typklassen (A, B, C1, C2, D, E, F und G) und führen mit Ausnahme des BoNT Typ A zu einem vollständigen Verlust der Vesikelfreisetzung aus synaptischen Nervenendigungen. Klinisch manifestiert sich die Botulismus-Erkrankung durch Seh-, Sprach-, Schluck- und Atemstörungen; unbehandelt kann die Erkrankung zum Tode

führen. Andererseits werden BoNT Typ A oder Typ B auch als Medikamente zur Behandlung von Dystonien verwendet, und BoNT Typ A-Injektionen werden in der plastischen Chirurgie als äußerst effizientes Anti-Faltenmittel genutzt. Der elementare Wirkmechanismus der Botulinumtoxine wurde im letzten Jahrzehnt weitestgehend aufgeklärt. Diese spalten spezifisch Proteine des sogenannten SNARE-Komplexes, bestehend aus dem Vesikelprotein Synaptobrevin und den Plasmamembranproteinen Syntaxin



Erwin Neher, Reinhard Jahn und Alexander Stein

und SNAP-25. Da der SNARE-Komplex essentiell für die Annäherung des Vesikels an die Plasmamembran ist, können die Vesikel nach Spaltung der SNARE-Proteine nicht mehr mit der Membran fusionieren und somit auch nicht ihren Neurotransmitter ausschütten.

Wie kann die Gabe eines Toxins einerseits lebensbedrohliche, andererseits therapeutische Wirkung haben? Was können wir aus der unterschiedlichen Wirkung der Toxine über die synaptische Transmission lernen? An diesen Fragen setzt die Arbeit der Max-Planck Arbeitsgruppen von Reinhard Jahn und Erwin Neher, die in einer Juli-Ausgabe von *Science* erschien, an. Die Autoren machten sich dabei die gute, experimentelle Zugänglichkeit der Held'schen Synapse