

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler
Leitender Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universität Regensburg
Universitätsstrasse 84
D-93053 Regensburg
Deutschland
Tel.: 0941/941-3340
Fax: 0941/941-3005
Email: juergen.winkler@klinik.uni-regensburg.de

**Stellungnahme zum Fragenkatalog zur nichtöffentlichen Anhörung der
Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin am 8.
Dezember 2003 „Neue Entwicklungen in der Stammzellforschung“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

im folgenden möchte ich zum **Teilbereich der adulten Stammzellen** Stellung nehmen und eine kurze Zusammenfassung unter besonderer Berücksichtigung der **adulten Stammzellen des Gehirns** geben. Die weiterführende Literatur kann ich entsprechend bei Wunsch gerne noch beifügen.

Hochachtungsvoll

(Jürgen Winkler)

STELLUNGNAHME

Seit mehreren Jahren befinden sich humane adulte Stammzellen auf zahlreichen medizinischen Feldern im klinischen Einsatz (z.B. Hämatologie / Onkologie: hämatopoetische Stammzellen; Dermatologie: Hautstammzellen; Unfallchirurgie / Orthopädie: Knorpelstammzellen usw.). Die dort gewonnenen klinischen Erfahrungen, die bei den Erkrankten zu relevanten funktionellen Verbesserungen führten, sowie die für die adulten Stammzellen geltenden Qualitäts- und Sicherheitsstandards ermutigen den Einsatz von adulten Stammzellen auch auf anderen medizinischen Gebieten zu explorieren. Insbesondere ergibt sich dies vor dem Hintergrund, dass in verschiedenen Organen des Menschen wie Leber, Bauchspeicheldrüse und Gehirn ebenfalls adulte Stammzellen nachgewiesen wurden. Im folgenden möchte ich nun auf die **adulte Stammzellen des Gehirns** näher eingehen, weil das Gehirn für Jahrzehnte als nicht „reparaturfähig“ galt.

Obwohl sich die therapeutischen Erfolge in der Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) in den vergangenen Jahren aufgrund der Entwicklung neuer medikamentöser Ansätze und dem Einsatz funktioneller neurochirurgischer Eingriffe erheblich verbessert haben, gibt es ursächlich für viele akute oder auch chronische ZNS-Verletzungen und -Erkrankungen keine kausale Therapiemöglichkeiten. Das Wiedererreichen eines voll funktionsfähigen Zustandes nach einem akuten ZNS Trauma oder im Verlauf von chronischen neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Parkinson'sche oder Alzheimer Erkrankung) galt bis in die jüngste Gegenwart als Utopie, insbesondere vor dem Hintergrund, dass einmal verloren gegangene Nervenzellen als unwiderruflich verloren und nicht ersetzbar galten.

Neben einem an Krankheitsursachen orientierten Therapieansatz für ZNS Erkrankungen, erscheint das Konzept, durch **Zellersatz Regeneration im ZNS** zu erzielen, nur dann schlüssig, wenn eine entsprechend **ideale Zellquelle** gefunden werden kann. In das Zentrum des wissenschaftlichen, biowirtschaftlichen und öffentlichen Interesses sind dabei als ideale Zellen **embryonale Stammzellen (ESZ)** gerückt, die als mögliches Ausgangsmaterial für die Zelltherapie des ZNS angesehen werden. Zahlreiche Studien der letzten Jahre legen aber ebenfalls sehr nahe, dass **adulte neurale Stammzellen (aNSZ)** eine alternative Quelle für die Zelltherapie im ZNS darstellen können. Im Folgenden soll nun ausschließlich auf aNSZ eingegangen werden und inwieweit diese Zellen für die zelluläre Regeneration im Gehirn genutzt werden können.

Definition: adulte neurale Stammzelle (aNSZ)

Adulte neurale Stammzellen (aNSZ) gehören zur Gruppe der somatischen Stammzellen, die wie bereits ausgeführt einerseits in nicht-parenchymatösen Organen wie dem peripheren Blut (prototypischer Vertreter: adulte hämatopoetische Stammzelle) oder andererseits in zahlreichen anderen parenchymatösen Organen wie zum Beispiel im Knochen, Leber und Muskel nachweisbar sind.

Adulte neurale Stammzellen sind Zellen, die

1. aus dem adulten ZNS isoliert werden,
2. sich durch Proliferation lebenslang selbst erneuern und
3. alle Zelltypen des ZNS – Nerven- und Stützzellen (Gliazellen: Astrozyten und Oligodendrozyten) - bilden können.

Entwicklungsbiologisch oder je nach Beobachtungs- / Entnahmezeitpunkt können somatische Stammzellen des Gehirns in adulte (aNSZ) und fötale (fNSZ) unterschieden werden.

Nach klassischer Vorstellung ist das Differenzierungspotenzial der aNSZ und der fNSZ auf das Gehirn bildende Zellarten limitiert. Diese auf das Gehirn beschränkte Spezialisierungsbandbreite wird als **Multipotenz** bezeichnet. Diese Einschränkung gilt für ES *per definitionem* nicht, da aus diesen alle Zelltypen eines Organismus hervorgehen können, was als **Totipotenz** beschrieben wird. **Pluripotenz** ist ein weiter häufig angewandter Begriff, wobei die Differenzierungskapazität der Stammzelle dabei nicht auf ein einzelnes Organsystem begrenzt bleibt, sondern eine Transdifferenzierung (Differenzierungsmöglichkeit über die jeweilige Organ- oder Keimblattzugehörigkeit) stattfindet. So kann z.B. eine hämatopoetische Stammzelle nicht nur die unterschiedlichen Zellklassen des Blutes produzieren, sondern auch Zellen anderer Organe wie z.B. Knochenzellen, Muskelzellen, Nerven- und Gliazellen. Während der Begriff der Totipotenz ausschließlich für ESZ verwendet wird, werden jedoch die Begriffe der Multipotenz und Pluripotenz häufig als Synonyme verwendet.

Bringt man aNSZ in direkten Kontakt mit ESZ so zeigte sich eine Erweiterung des Differenzierungspotentials (Differenzierung in Nieren-, Leber-, Magen-Herz-Lunge- und Muskelzellen) im Verlauf der Entwicklung von Hühnchen oder Mäusen. Daraus kann man folgern, dass die Erweiterung des Differenzierungspotentials aNSZ abhängig von der ESZ Umgebung ist. Es ergeben sich derzeit aber keine experimentellen Hinweise, dass die Generierung von hirneigenen Zellen aus aNSZ nur dann erzielbar ist, indem aNSZ durch ein ESZ vergleichbares Stadium der Totipotenz durchlaufen.

Das mit der jeweiligen Stammzelle verknüpfte Differenzierungspotential ist dabei nicht nur für die Grundlagenwissenschaften oder aus ethischen Gesichtspunkten enorm wichtig, sondern insbesondere vor dem Hintergrund der therapeutischen Nutzbarkeit für ihren möglichen klinischen Einsatz relevant. Ein erweitertes Differenzierungspotential im Sinne der Pluri- oder Totipotenz einer Stammzelle kann auch eine unerwünschte Eigenschaft sein, wenn therapeutisch nur ein bestimmter Zelltyp benötigt wird und die Differenzierung in einen anderen Zelltyp oder gar in Zellen eines anderen Organs nicht wünschenswert ist.

Zusammenfassend deuten zahlreiche Untersuchungen somit darauf hin, dass das jeweilige Differenzierungspotential einer somatischen Stammzelle von der jeweiligen Umgebung und dem dort herrschenden Milieu entscheidend festgelegt wird. Die Austestung des Differenzierungspotentials von transplantierten aNSZ in den unterschiedlichsten Krankheitsmodellen – Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Zerebrovaskuläre Erkrankungen, ZNS-Trauma, Multiple Sklerose – zeigt dabei auf, dass aNSZ sich in Abhängigkeit der jeweiligen Umgebung (Nervenzellen-bildende Region versus nicht-Nervenzellen-bildende Region) und den ortsständig ablaufenden Krankheitsvorgängen als Nervenzellen und/oder als Stützzellen differenzieren können.

Bildung von aNSZ im adulten Gehirn (Neurogenese)

Eine weit verbreitete und allgemein anerkannte Vorstellung war lange Zeit, dass das adulte Gehirn keine neuen Nervenzellen generieren (**Neurogenese**) kann. Dieses Dogma der Neurowissenschaften basiert auf Studien des ausgehenden 19. bzw. beginnenden 20. Jahrhunderts. Daraus folgte der überragende Neuroanatom Cajal und Mitbegründer der modernen Neurowissenschaften, dass das ZNS nicht in der Lage ist zu regenerieren: *„Everything may die, nothing may be regenerated“*. Unterstützt wurde dies durch die zahlreichen klinischen Beobachtungen, dass das menschliche Gehirn nicht die Fähigkeit besitzt, einen substanziellen Nervenzellverlust durch Rekrutierung ortsständiger neuer Nervenzellen zu kompensieren.

Unbeachtet schon in den 60er Jahren, aber um so aufmerksamer von Wissenschaftlern und der Öffentlichkeit im Laufe der letzten Jahre verfolgt, ist das adulte Gehirn in der Lage, spontan neue Nervenzellen zu generieren. Durch neue Markierungsmethoden und den kombinierten Nachweis von Teilungs- und Nervenzellmarkern konnte zweifelsfrei gezeigt werden, dass sowohl im Temporalhirn (Gyrus dentatus des Hippocampus) als auch in der subventrikulären Zone der Seitenventrikel in unterschiedlichen Arten (Ratte, Maus, Primaten,

Menschen) lebenslang neue Nervenzellen gebildet werden. In diesen physiologischen, so genannten **neurogenen Regionen des ZNS** laufen zeitlich und räumlich fein abgestimmt die **Vermehrung (Proliferation)** von aNSZ, die **Wanderung (Migration)** von nicht voll ausdifferenzierten aber noch teilungsfähigen Vorläuferzellen und die **Spezialisierung (Differenzierung)** zu funktionsfähigen Nervenzellen ab. Inwieweit auch andere Regionen wie der Großhirnrinde (Neokortex) und tiefer gelegene Hirnstrukturen (Amygdala) ebenfalls neue Nervenzellen bilden kann, muss noch durch weitere Experimente geklärt werden. Festzuhalten bleibt ebenfalls, dass das adulte Gehirn neben der Generierung von neuen Nervenzellen auch in der Lage ist, die erst neu gebildeten Vorläuferzellen mittels aktiver **Zelltodmechanismen (Apoptose)** zu eliminieren. Das adulte Gehirn reguliert somit aktiv das Überleben der neu gebildeten aNSZ und rekapituliert in diesen neurogenen Regionen, die wesentlichen entwicklungsbiologischen Programme und Signalkaskaden, die eine zentrale Rolle bei der Gehirnentwicklung wie z.B. der Entstehung der Großhirnrinde spielen.

Die endgültige Funktion dieser natürlich und kontinuierlich ablaufenden Neubildung von Nervenzellen (Neurogenese) ist noch nicht geklärt, aber neue Befunde zeigen, dass im Temporalhirn (Hippocampus) die neuen Nervenzellen mit dem Lernen und dem Abrufen von Gedächtnisinhalten in Verbindung stehen, während die im Seitenventrikel generierten Zellen nach dem Erreichen des Riechkolbens für die Diskriminierung von Gerüchen, aber auch bei emotionalen Vorgängen wie der Partneridentifikation bzw. Paarung eine wichtige Rolle spielen.

Stimulation von endogenen aNSZ

Im Laufe der letzten Jahre wurde eine Reihe von Einflussfaktoren identifiziert, die direkt im adulten Gehirn regulativ in die Neurogenese – d.h. die Proliferation, Migration, Differenzierung und Überleben von aNSZ - eingreifen. So zeigte sich, dass globale Stimuli wie die einer reizreichen Umgebung oder die intensive physische Aktivität in Form von Laufen, eine enorme Steigerung der endogenen Neurogenese nach sich zieht. Entscheidend dabei ist zusätzlich, dass die erhöhte Neurogenese die Leistung für räumliches Lernen steigert, wobei auch umgekehrt gezieltes Lern- und Gedächtnistraining die hippocampale Neurogeneserate erhöht. Neben diesen steigernden, globalen, jedoch exogenen Stimuli vermindert der physiologische Alterungsprozess oder eine ganz bestimmte genetische Prädispositionen die Neubildung von Nervenzellen.

Wesentlich für das Verständnis und die mögliche Funktion der endogenen Neurogenese sind insbesondere Befunde, die aufzeigten, dass nach einem zerebrovaskulären Ereignis (limitierter und globaler Schlaganfall), pharmakologisch induzierten Krampfanfällen oder nach isolierten kortikalen Läsionen eine Zunahme der Neurogeneserate festzustellen ist. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass nach einem akuten Ereignis das adulte ZNS entgegen lang bestehenden Dogmen über eine, wenn auch zeitlich und quantitativ limitierte Fähigkeit für eine endogene Nervenreubildung verfügt.

Neben diesen Faktoren sind eine Reihe von Molekülen - Hormone, Nervenbotenstoffe und Wachstumsfaktoren- beschrieben, die an der Regulation der adulten Neurogenese beteiligt sind. Hervorzuheben bleibt dabei insbesondere der inhibitorische Effekt von Kortikosteroiden auf die Neurogenese. Dieser Befund wird von Verhaltensversuchen unterstützt, die eine verminderte Neurogenese mit einem erhöhten Stressniveau korrelieren konnten. Häufig eingesetzte Antidepressiva wie selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) steigern die Neurogenese, wohingegen die Aktivierung des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors einen Rückgang der Vermehrungsrate von aNSZ nach sich zieht. Die Testung zahlreicher anderer Substanzklassen wird zukünftig die Möglichkeiten, medikamentös die endogenen aNSZ zu modulieren noch um ein vielfaches vermehren. Insbesondere wenn die einzelnen molekularen Signale für die Generierung von aNSZ besser verstanden werden, können gezielter Neurogenese fördernde Substanzen entwickelt werden.

Eine eminent wichtige modulatorische Rolle bezüglich des Vermehrungs- und Differenzierungsverhalten von aNSZ kommt unterschiedlichen Wachstumsfaktoren zu. Zahlreiche Studien belegen, dass die systemische intrazerebrale Gabe dieser Peptide enorme Auswirkungen auf die endogene Neurogenese haben. Die Gabe von EGF (*epidermal growth factor*) bewirkte einen starken proliferativen Effekt auf aNSZ der subventrikulären Zone, verschob aber das Differenzierungsverhalten zugunsten einer glialen Differenzierung. FGF (*fibroblast growth factor*) hingegen förderte ebenfalls die Proliferation der aNSZ zwar in einem geringeren Ausmaß, jedoch mit vorwiegend neuronaler Differenzierung. Die Infusion anderer Wachstumsfaktoren wie BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor1*) und VEGF (*vascular endothelial growth factor*) induzieren die Vermehrung ebenfalls, aber fördern auch das Überleben der neugebildeten Nervenzellen, nachdem sie an ihren Zielort gelangt sind. Die Wirkung der einzelnen Wachstumsfaktoren oder deren Kombination auf die einzelnen Schritte der Neurogenese –Proliferation, Migration, Differenzierung, Überleben von aNSZ – ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch sind die genannten Wachstumsfaktoren die potentesten Stimulatoren der endogenen Neurogenese.

Dies wird durch kürzliche Ergebnisse noch unterstrichen, dass durch einen kombinierten Einsatz von Wachstumsfaktoren (EGF und FGF) nach einer hypoxischen Hirnschädigung 50 % der verlorenen Nervenzellen im Temporalhirn durch die Stimulation endogen vorhandener aNSZ kompensiert wurde und die neugebildeten Zellen voll funktionsfähig sich integrierten.

Gewinnung und Eigenschaften von aNSZ

Im Gegensatz zu den hämatopoetischen Stammzellen lassen sich aNSZ derzeit noch nicht durch spezifische Oberflächenantigene isolieren. Die Entdeckung von aNSZ in neurogenen Regionen des adulten Gehirns eröffnete jedoch die Möglichkeit, diese körpereigenen und organspezifischen Zellen dort zu entnehmen, sie in der Zellkultur (*in vitro*) zu propagieren und zu neuen Nerven- und Stützzellen differenzieren zu lassen.

Mit der Entdeckung des FGF-2 und EGF als selektive Proliferationsfaktoren für aNSZ wurde es möglich, diese Zellen *in vitro* als Einzelzellsuspension von ZNS-Gewebe anzureichern und zu vermehren. Im Hinblick auf eine mögliche Probenentnahme zur Generierung Patienten eigener aNSZ (hippocampale Biopsie obsolet) ist es wichtig festzuhalten, dass es auch gelingt, aus anderen Regionen des Gehirns z.B. Striatum und Großhirnrinde aNSZ zu isolieren. Diese aus nicht-neurogenen Regionen stammenden aNSZ unterscheiden sich unter identischen Zellkulturbedingungen nicht von den hippocampalen.

Die häufigste Form der aNSZ-Kulturen ist die Sphäroidkultur (Zellkugeln), auch Neurospheres bezeichnet, bei der die Zellen in freischwimmenden Zellaggregaten wachsen. Auch als Einzelzellkultur (Monolayer) lassen sich aNSZ kultivieren. In beiden Kultursystemen gelingt es, durch standardisierte Kulturbedingungen und Medienzusätze die Proliferation und die Differenzierung in die drei prinzipiellen Phänotypen – Neuron, Astrozyt und Oligodendrozyt - gezielt zu beeinflussen. Der Nachweis, dass es sich bei einer isolierten Zelle um eine aNSZ handelt wird durch den Klonalitätsnachweis erbracht. Die isolierte Einzelzelle muss teilungsfähig sein, sich durch eine symmetrische Teilung selbst erneuern respektive durch eine asymmetrische neuronale und gliale Vorläuferzellen bilden können. Die Klonalität aNSZ konnte für Zellen aus dem Kortex, Hippocampus und Rückenmark gezeigt werden.

Die Vermehrung von humanen aNSZ ist wesentlich schwieriger umzusetzen, als dies für aNSZ von Nagetieren der Fall ist. Obwohl die Vermehrung *ad infinitum* aus Sicht der Transplantationsmedizin als wünschenswert angesehen wird, unterliegt jede sich schnell teilende Langzeitkultur der tumorösen Entartung (Transformation). Die Transplantation dieser

transformierten Zellen birgt das nicht tolerierbare Risiko der Tumorbildung, eines der potentiellen biologischen „Nachteile“ von ESZ, die durch die unbegrenzte Vermehrbarkeit und hohe Teilungsraten dieser Zellen bedingt ist. Im Gegensatz zu ESZ oder immortalisierten Zellen ist das Ziel der aNSZ-Therapie die Verwendung von „primären“ Zellkulturen, die vom betroffenen Patienten selbst stammen, anschließend in der Zellkultur vermehrt werden und ihm dann wieder zugeführt werden. Die systematische Erforschung der Kultivierbarkeit von menschlichen aNSZ stellt somit die Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz dar und muss mit Hochdruck weiter vorangetrieben werden, um einen exogenen Ansatz von aNSZ klinisch umsetzen zu können. Hohe Sicherheitsstandards (Tumorbildungsrisiko) sind dabei grundsätzlich an jede in das ZNS zu transplantierende Zelle zu stellen. Für den Ansatz – Zellersatz durch eigene aNSZ – spricht, dass eine Abstoßungsreaktion durch den Patienten nicht befürchtet werden muss. Jede nicht vom betroffenen Patienten stammende Zelle muss durch eine effektive, aber häufig nebenwirkungsreiche Langzeitimmunsuppression vor dem „Abräumen“ durch den eigenen Organismus geschützt werden.

Möglicher Einsatz von aNSZ im ZNS

Zelltherapeutische Ansätze für das ZNS sind nur dann effektiv, wenn je nach Erkrankung die krankheitsverursachenden Mechanismen Berücksichtigung finden, die in unterschiedlichem räumlichen Ausmaß und zeitlichem Verlauf zu Nerven- oder/und Stützzellverlusten führen. So sind neurodegenerative Erkrankungen durch einen chronisch fortschreitenden Zellverlust neuronaler Zellen einzelner, aber auch mehrerer Gehirnregionen charakterisiert. Dagegen kommt es bei ZNS Traumata (Schädelhirntrauma) oder zerebrovaskulären Ereignissen (Schlaganfälle) zu einer akuten bis subakuten Schädigung, der den Verlust von Nerven- sowie Stützzellen nach sich zieht. Bei schubförmig entzündlichen Erkrankungen des ZNS wie der Multiplen Sklerose kommt es dissimuliert zum Untergang von Stützzellen und Leitungsbahnen. Es ist meiner Ansicht vermessen zu glauben, dass es **die Idealzellen** und **den Zelltherapieansatz** geben wird, der für all diese unterschiedlichen Krankheitsprozesse gleichermaßen geeignet erscheint.

Im Folgenden soll exemplarisch anhand der Parkinson'schen Erkrankung der mögliche Einsatz von aNSZ diskutiert werden, insbesondere weil über viele Jahre für zelltherapeutische Ansätze dieser Erkrankung eine Vorreiterrolle zukommt. Obwohl neuropathologisch inzwischen belegt, dass nicht nur eine Region und ein Nervenbotenstoff (das dopaminerge System) bei der Parkinson'schen Erkrankung betroffen ist, besteht das

Hauptziel aller bisherigen Transplantationsansätze darin, den langsam fortschreitenden, räumlich aber sehr begrenzten Zellverlust in einer umschriebenen Region (der Pars compacta der Substantia nigra) durch Implantation von Zellen mit dopaminergem Potenzial in der Zielregion zu kompensieren. Initial offene Therapiestudien mit fötalen mesenzephalen Gewebe haben das „proof of principle“ von Zellersatztherapiestrategien im menschlichen Gehirn geführt, wobei diese Technik auf wenige Zentren limitiert blieb und somit nicht zum breiten klinischen Einsatz kam. In zwei amerikanischen Doppelblindstudien aus den Jahren 2001 und 2003 bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson wurden mesenzephal Gewebeteile von sieben bis acht Wochen alten Embryonen in die bei der Erkrankung betroffenen Regionen transplantiert, während bei der Kontrollgruppe „nur“ eine Schädelbohrung ohne Transplantat durchgeführt wurde. Diese für die Zelltherapie wegweisenden Studien zeigen:

- das Überleben und die Integration dopaminergem Zellen anhand funktioneller Bildgebung und neuropathologischer Analysen,
- die klinische Verbesserung in einer jüngeren Subpopulation und
- das Auftreten von therapierefraktären Bewegungsstörungen

Trotz der Bedeutung dieser Transplantationsstudien von mesenzephalen embryonalem Gewebe (nicht zu verwechseln mit fötalen Stammzellkulturen) bei Parkinson Patienten bleibt festzuhalten, dass dieser Ansatz viele, insbesondere logistische und ethische Fragen aufwirft. Zusätzlich sind die klinischen Probleme der dauerhaften Immunsuppression (Abstoßung der Transplantate nach 3 bis 6 Monaten nach Absetzen der immunsuppressiven Medikation) und begrenzten Überlebensfähigkeit von dopaminergen Zellen in den gepoolten embryonalen Geweben weiterhin ungelöst. Als alternative Ausgangszelle stehen derzeit somatische Stammzellen des fötalen Mesenzephalons zur Verfügung, die zwar unter spezifischen Bedingungen expandiert und dopaminerg differenziert werden können, jedoch ebenfalls das Problem eines heterologen Transplantationsansatzes mit der notwendig werdenden Immunsuppression nach sich ziehen. Derzeit versuchen mehrere Laboratorien auch aus humanen aNSZ dopaminerg vordifferenzierte Neuroblasten zu generieren. Ein weiterer Befund, daß in der Substantia nigra selbst möglicherweise eine langsam sich teilende Zellpopulation existiert, die ein neuronales und/oder gliales Differenzierungspotential besitzt, muss mit Vorsicht interpretiert werden. Um zelltherapeutische Ansätze effektiv bei der Parkinson'schen Erkrankung weiter in Richtung klinischen Einsatz voran zu treiben, müssen zunächst die grundlegenden molekularen Signale dopaminergem Differenzierung aNSZ charakterisiert werden.

Alternative somatische Stammzellen für das ZNS

Arbeiten der jüngeren Vergangenheit zeigen auf, dass aNSZ zu Blutzellen (*brain to blood*) differenzieren können oder umgekehrt hämatopoetische Stammzellen und Knochenmarksstromazellen zu neuronalen Zellen (*blood to brain*). Diese Befunde deuten daraufhin, dass aNSZ vergleichbar zur hämatopoetischen Stammzellen pluripotent sind. Dieses nicht auf das Gehirn limitierte Differenzierungspotential (*brain to blood*) von aNSZ muss jedoch weiter experimentell bestätigt werden. Gleiches gilt für die Transdifferenzierung hämatopoetischer Stammzellen zu Nervenzellen (*blood to brain*), da mögliche Zellfusionen von hämatopoetischen Stammzellen mit ortsständigen Nervenzellen einen Teil dieser Ergebnisse erklären könnten. Das Transdifferenzierungspotential von hämatopoetischen Stammzellen zu Nervenzellen ist quantitativ ein sehr seltenes Ereignis und ob ein suffizienter Zellersatz dadurch möglich ist, muss kritisch bewertet werden. Trotzdem wird spekuliert, ob es zirkulierende Stammzellen gibt, die, wenn nötig oder auch von außen induziert, als somatische Stammzellen in verschiedene Organe neben dem Herzen so auch in das Gehirn einwandern können, um sich dort in ortsständige Zellen zu differenzieren. Der stichhaltige Nachweis für diese Hypothese steht für das adulte Gehirn noch aus.

Zusammenfassung und Perspektive

In unterschiedlichen Regionen des ZNS existieren sich teilende neurale Stammzellen bis in das hohe Alter von Menschen (**endogene Neurogenese**). Das Verhalten (**Proliferation, Migration, Differenzierung, Überleben**) von aNSZ im intakten wie erkranktem Gehirn ist von außen beeinflussbar (**Modulierbarkeit endogener Neurogenese**). Neben der Modulation existieren suffiziente **Zellkulturprotokolle**, die in der Lage sind, aNSZ zu isolieren und zu expandieren. Für menschliche aNSZ müssen noch suffiziente Kulturprotokolle entwickelt werden. Konzeptionell ergibt sich die Möglichkeit, aNSZ auf zwei unterschiedlichen Wegen für die zelluläre Wiederherstellung im ZNS einzusetzen:

- Testung des Potentials von Substanzen (z.B.. bekannte und neue Pharmaka, Wachstumsfaktoren) in Kombination mit funktionellen Interventionen direkt im Gehirn aNSZ zu stimulieren
- Gewinnung von aNSZ zur Entwicklung eines autologen Transplantationsansatzes

Unabhängig von der jeweiligen ZNS Erkrankung bleiben bis zum möglichen klinischen Einsatz zahlreiche, aber lösbare Fragen zu klären:

- Definition der optimalen aNSZ (glial oder neuronal vordifferenziert)
- Standardisierung der optimalen Verfahren/Methoden für die Isolierung und Charakterisierung der aNSZ
- Definition des optimalen Ansatzes für aNSZ: endogen und/oder exogen
- Definition der zusätzlichen Interventionen (Co-Medikation, interventionelle Strategien: physikalische Therapie, Applikation von Wachstumsfaktoren)
- Definition der optimalen Transplantationsbedingungen (exogener Ansatz): Art der Transplantation (stereotaktisch oder systemisch), Anzahl / Lokalisation der Transplantate, Zellzahl / Differenzierungsstatus, Zeitpunkt der Transplantation in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf (akute und chronische ZNS Erkrankungen)
- Entwicklung von Bildgebungsverfahren zum Nachweis von aNSZ
- Entwicklung klinischer Protokolle nach eingehender ethischer und juristischer Prüfung

Inwieweit aNSZ im Rahmen des endogenen und/oder exogenen Therapieansatzes oder andere Stammzellen wie ESZ Erfolg versprechend für das ZNS in Zukunft klinisch zum Zuge kommen, bleibt abzuwarten. Wesentlich erscheint aber abschließend auch, das Bewusstsein bei allen zu wecken, dieses natürlich in jedem Menschen schlummernde Nervenbildungspotenzial zu schützen, oder gar wenn möglich zu stimulieren.

(Literatur beim Verfasser)