

# Das Therapieverfahren der Stammzelltransplantation aus der Sicht des Neuropädiaters

T. LÜCKE<sup>1</sup>, S. ILLSINGER<sup>2</sup>, A. JENSEN<sup>3</sup>, A. M. DAS<sup>2</sup>, H. HARTMANN<sup>2</sup>, K. W. SYKORA<sup>4</sup>, M. MYNAREK<sup>4</sup>, L. GRIGULL<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr Universität Bochum, Bochum

<sup>2</sup> Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

<sup>3</sup> Campus Klinik Gynäkologie Bochum, Bochum

<sup>4</sup> Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

## Zusammenfassung

Ziel der folgenden Arbeit ist die kritische Darstellung und Diskussion der Stammzelltransplantation (SZT) im Fachbereich der klinischen Neuropädiatrie. Es werden zunächst die Prinzipien der Stammzelltransplantation erläutert, der Ablauf der Transplantation geschildert und schließlich die Indikationen der SZT für verschiedene neuropädiatrische und neurometabolische Krankheitsbilder kritisch diskutiert. Abschließend wird über eigene Erfahrungen berichtet.

## Schlüsselwörter

Stammzelltransplantation – Allogen – Autolog – Neuropädiatrische Erkrankungen

## Stem Cell Transplantation in the Field of Clinical Neuropediatrics

### Abstract

The aim of the following article is the critical discussion of stem cell transplantation in the field of clinical neuropediatrics. First, the principles of stem cell transplantation are explained, and the course of transplantation procedure is depicted. Furthermore, the indication for stem cell transplantation in different neuropediatric and neurometabolic diseases is critically discussed. Finally, we describe our own experience with stem cell transplantation.

## Key Words

stem cell transplantation – allogenic – autologous – neuropediatric diseases

## Bibliography

Neuropaediatrie 2011; 10: 108-118, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

## 1. Therapieansätze und Prinzipien der Stammzelltransplantation

Man unterscheidet bei der SZT drei grundsätzlich verschiedene Therapieansätze, denen verschiedene Wirkprinzipien zugrunde liegen:

### 1.1 „Intrinsische“ Enzymsubstitution

Die Stammzelltransplantation wird mit dem Ziel eingesetzt, eine „intrinsische“, körpereigene Enzymsubstitution zu erzeugen. Diese wird angewendet bei Patienten, deren Organismus ein bestimmtes Enzym nicht selbst synthetisieren kann (wie z. B. bei lysosomalen Speichererkrankungen, den Mucopolysaccharidosen). Das am besten erprobte Verfahren entspricht der klassischen Knochenmarktransplantation (KMT). Zusammengefasst handelt es sich hierbei um die Transplantation fremder hämatopoetischer Stammzellen nach cytotoxischer Chemotherapie („Konditionierung“). Hier ist das Ziel, die Empfängerhämatopoese vollständig zu zerstören, um diese komplett durch eine

allogene Hämatopoese zu ersetzen, durch deren Zellen das fehlende Enzym substituiert wird. Bei den transplantierten Zellen muss es sich also um Zellen eines anderen, nicht erkrankten Individuums handeln (so genannte allogene Zellen), da die eigenen Zellen des Empfängers das fehlende Enzym nicht bilden können. Bei der „klassischen KMT“ handelt es sich für bestimmte Indikationen um ein etabliertes, im Wesentlichen anerkanntes Verfahren (weitere Details siehe unten).

Erste Therapieansätze, bei denen die eigenen („autologen“) Zellen nach extrakorporaler Genkorrektur rückinfundiert werden, befinden sich in der Erprobung ([http://www.sanraffaele.org/ENG\\_home/research/](http://www.sanraffaele.org/ENG_home/research/); (1; 2).

### 1.2 Immunmodulation

Zellbasierte Therapieansätze zur Immunmodulation werden aktuell hinsichtlich vieler Indikationen erprobt. Das Ziel der Zellsubstitution ist in diesem Fall nicht, die körpereigenen Zellen zu ersetzen. Die autologe Stammzelltransplantation, d. h. eine maximal immunsuppressive Hochdosistherapie mit Rückgabe von zuvor kryokonservierten autologen Stammzellen, wird bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen einschließlich der Multiplen Sklerose eingesetzt (vgl. 5.2). Hier ist das Ziel die Ablation des Immunsystems mit Entfernung von autoreaktiven T-Zellklonen. Dem Immunsystem soll die Gelegenheit gegeben werden, sich aus den retransfundierten Stammzellen neu zu konstituieren.

# DIACOMIT®

## Stiripentol



## DIACOMIT®

Wirkstoff: Stiripentol

- Zur Anwendung beim Dravet-Syndrom (SMEI)
- Orphan drug-Zulassung
- Hartkapseln und Pulver mit je 250 mg und 500 mg



**Diacomit® 250 mg / 500 mg Hartkapseln - Wirkstoff:** Stiripentol. **Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung:** *arzneil. wirksamer Bestandteil:* 1 Hartkapsel Diacomit® 250 mg enth. 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol); 1 Hartkapsel Diacomit® 500 mg enth. 500 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol) *Sonstige Bestandteile:* Hartkaps. Diacomit® 250 mg: Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) entspricht 0,16 mg Natrium pro Hartkaps.; Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171); Erythrosin (E 127); Indigocarmin (E 132). *Sonstige Bestandteile Hartkaps. Diacomit® 500 mg:* Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) entspricht 0,32 mg Natrium pro Hartkaps.; Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171) **Anwendungsgebiete:** Diacomit® ist indiziert für die Anwendung in Verbindung mit Clobazam u. Valproat bei refraktären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten mit schwerer myoklonischer Epilepsie im Kindesalter (SMEI, Dravet-Syndrom), deren Anfälle mit Clobazam u. Valproat nicht angemessen kontrolliert werden können. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Stiripentol od. einen der sonst. Bestandteile; Vorgeschichte mit Psychosen in Form deliranter Anfälle. **Warnhinweise u. Vorsichtsmaßnahmen f. d. Anwendung:** Hemmung v. Cytochrom P450-Isoenzymen: Cave Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln! Vor Behandlungsbeginn u. alle 6 Monate Blutbild u. Leberfunktion kontrollieren. Bei eingeschränkter Leber- u./od. Nierenfunktion Anwendung nicht empfohlen. Anwendung b. Kindern zwischen 6 Monaten u. 3 Jahren sowie d. Wachstumsrate v. Kindern in Komb. m. Natriumvalproat sorgfältig überwachen. Diacomit kann d. Verkehrstüchtigkeit u. die Fähigkeit zum Bedienen v. Maschinen beeinträchtigen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Anorexie; Appetitverlust; Gewichtsverlust (v.a. in Komb. mit Natriumvalproat); Schlaflosigkeit; Benommenheit; Ataxie; Hypotonie; Dystonie. *Häufig:* Neutropenie (persistierende schwere Neutropenie bildet sich nach Absetzen i. allg. spontan zurück); Aggressivität; Reizbarkeit; Verhaltensstörungen; ablehnendes Verhalten; Übererregbarkeit; Schlafstörungen; Hyperkinesie; Übelkeit; Erbrechen; erhöhte g-GT (v.a. in Komb. mit Carbamazepin u. Valproat). *Gelegentlich:* Diplopie (bei Anwendung mit Carbamazepin); Lichtempfindlichkeit; Hautausschlag; Hautallergie; Urtikaria; Müdigkeit. *Selten:* auffällige Leberfunktionswerte. **Weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation.** DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de - **Stand: März 2010**

**Diacomit® 250 mg / 500 mg Pulver - Wirkstoff:** Stiripentol. **Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung:** *arzneilich wirksamer Bestandteil:* 1 Beutel Diacomit® 250 mg Pulver enth. 250 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol); 1 Beutel Diacomit® 500 mg Pulver enth. 500 mg (E)-Stiripentol (Stiripentol) *Sonstige Bestandteile:* Diacomit® 250 mg Pulver: Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Carmellose-Natrium, entspricht 0,11 mg Natrium pro Beutel; sprühgetrockn. Glucosesirup (500 mg pro Beutel); Aspartam (E 951) 2,5 mg pro Beutel; Tutti-Frutti-Aroma (enth. 2,4 mg Sorbitol pro Beutel); Hytellose; Erythrosin (E 127); Titandioxid (E 171). *Sonstige Bestandteile Diacomit® 500 mg Pulver:* Povidon K29/32; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Carmellose-Natrium, entspricht 0,22 mg Natrium pro Beutel; sprühgetrockn. Glucosesirup (1000 mg pro Beutel); Aspartam (E 951) 5 mg pro Beutel; Tutti-Frutti-Aroma (enthält 4,8 mg Sorbitol pro Beutel); Hytellose; Erythrosin (E 127); Titandioxid (E 171). **Warnhinweise u. Vorsichtsmaßnahmen f. d. Anwendung:** siehe oben. Diacomit® 250 mg / 500 mg Pulver enthält *Aspartam* u. kann daher für Menschen mit Phenylketonurie schädlich sein; Pat. mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diacomit® 250 mg / 500 mg Pulver aufgrund seines Gehaltes an *Glucose* nicht einnehmen; aufgrund des Gehaltes an *Sorbitol* sollten Pat. mit hereditärer Fructoseintoleranz Diacomit® 250 mg / 500 mg nicht einnehmen. **Hinweis:** Informationen zu **Nebenwirkungen, Gegenanzeigen** siehe oben. **Weitere Hinweise siehe Fach- und Gebrauchsinformation.** DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, www.desitin.de - **Stand: März 2010**

Es gibt auch autologe oder allogene Zellpräparate, welche – ohne eine Hochdosis-therapie – wegen ihrer intrinsisch immunmodulatorischen Wirkung verabreicht werden. Den Zellen (meist allogene oder autologe mesenchymale Stromazellen oder unmanipulierte Nabelschnurpräparate) werden dabei parakrine Effekte auf Immunzellen zugeschrieben, wie zum Beispiel die Inhibition von T-Zellen, antigenpräsentierenden Zellen und natürlichen Killerzellen (3).

Der Einsatz von Stammzellen zur Immunmodulation befindet sich zurzeit in klinischer Erprobung, allerdings gibt es bereits Veröffentlichungen über ihren erfolgreichen Einsatz im Menschen (4; 5).

### 1.3 Geweberegeneration

Aus der Beobachtung, dass sich mesenchymale Stromazellen *in vitro* in verschiedene Zelltypen wie z. B. Astrozyten und Neuronen, aber auch in Knochen, Knorpel, Fett und Muskelzellen differenzieren (6; 7; 8) ergaben sich große Hoffnungen hinsichtlich eines therapeutischen Potentials zellulärer Therapien. Gute Studien, die eine Differenzierung von transplantierten Zellen in defekte Zelltypen *in vivo* belegen, fehlen allerdings bis heute.

## 2. Wahl der passenden Transplantationsformen

Da Stammzellen von Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen ebenfalls enzymdefizient sind, eignet sich eine autologe Transplantation nicht für die Therapie metabolischer Erkrankungen. Hier ist einzig und allein die allogene Knochenmarktransplantation hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark oder Nabelschnurblut sinnvoll. Die Transplantation von Zellen HLA-identischer Geschwister oder HLA-identischer Fremdspender führt heute zu ähnlichen Ergebnissen. Aufgrund des zumeist autosomal rezessiven Erbganges metabolischer Erkrankungen ist bei Geschwistern und Eltern die Möglichkeit des Heterozygoten-Status und damit die Gefahr einer partiellen Enzymdefizienz zu bedenken. Klinische Auswirkungen oder Unterschiede sind jedoch – möglicherweise aufgrund der kleinen Fallzahlen und des variablen klinischen Phänotyps – nicht eindeutig belegt.

Bei der Transplantation von Kindern mit der Mukopolysaccharidose Typ 1 Hurler (MPS I) bestehen seit 25 Jahren Erfahrungen mit der allogenen KMT, jüngst wurde gezeigt, dass heutzutage die Risiken und Nebenwirkungen der KMT deutlich gesunken sind (9; 10; 11; 12).

Nach der KMT sind unter anderem eine verbesserte pulmonale Funktion, eine bessere Leistungsfähigkeit, sowie eine positive neuropsychologische Entwicklung beschrieben (10). Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat jedoch ihre therapeutischen Grenzen aufgrund geringer Perfusion bestimmter bradytropher Gewebe wie Knorpel, Binde-/Stützgewebe, Knochen und Hornhaut. So schreiten z. B. beim Morbus Hurler (MPS I) trotz erfolgreicher Verhinderung der progredienten Neurodegeneration die zunehmende Enge im Bereich des craniospinalen Überganges oder auch die Hornhauttrübung fort (13; 14; 15). In diesem Zusammenhang könnte die Transplantation von mesenchymalen Stammzellen bedeutsam werden. Erste Erfolg versprechende Ergebnisse konnten diesbezüglich von Koc und Kollegen bei Kindern mit Morbus Hurler publiziert werden, allerdings sind seitdem keine weiteren positiven Berichte veröffentlicht worden (16).

Unklar ist derzeit, ob die Kombination von Stammzelltransplantation plus Enzyersatztherapie positive Auswirkungen auf den Therapieerfolg bei metabolischen Erkrankungen hat. Zumindest konnte zwischenzeitlich eine gute Verträglichkeit gezeigt werden (17; 18). Möglicherweise ist eine Enzyersatztherapie um den Zeitpunkt der Transplantation herum bei ausgewählten Patienten mit schweren extracerebralen Krankheitsmanifestationen sinnvoll, um die Zeit bis zum Einsetzen einer ausreichenden intrinsischen Enzymproduktion zu überbrücken.

## 3. Ablauf der Stammzelltransplantation

In der Vorphase muss zunächst die Diagnose gesichert werden. Im Fall metabolischer Erkrankungen stehen als Konfirmationsdiagnostik die Metabolitendektection, Enzymaktivitätsmessungen und der Mutationsnachweis an erster Stelle. Im Falle neuromuskulärer und immunologischer Erkrankungen (also bei nicht monogen vererbten Erkrankungen) orientiert sich die sichere Diagnose häufig an etablierten Diagnosekriterien, die sich aus multimodalen Techniken zusammensetzen (vergleiche z. B. Mc-Donald-Kriterien der multiplen Sklerose).

### 3.1 Klassische Knochenmarktransplantation

#### 3.1.1 Vorbereitung

Die Indikation zur Knochenmarktransplantation sollte unter Berücksichtigung der assoziierten Risiken dieser Therapie-

form und der Besonderheiten der jeweiligen metabolischen oder neuropädiatrischen Erkrankungen in Hinblick auf die Erfolgsaussichten getroffen werden. Es muss die Frage geklärt werden, welches der oben genannten Transplantationsverfahren zu wählen ist.

Im Falle der Entscheidung für eine Fremdspendertransplantation ist zu bedenken, dass es zur Zeit etwa zwei bis vier Monate dauert, bis ein HLA-identischer Fremdspender identifiziert wird und aktiviert ist.

#### 3.1.2 Stammzellgewinnung

Die zu transplantierenden Stammzellen werden entweder über eine direkte Knochenmarkpunktion oder indirekt als periphere Stammzellen nach medikamentöser Stimulation durch Granulozyten stimulierenden Faktor (G-CSF) gewonnen. Prinzipiell ist auch asserviertes Nabelschnurblut als Stammzellquelle geeignet.

#### 3.1.3 Konditionierungsphase

Durch eine chemotherapeutische Vorbehandlung der Patienten werden körpereigenes Immunsystem und Hämatopoese zerstört, um die Abstoßungsgefahr der dann transplantierten fremden Zellen zu minimieren. Hier wird meist neben der klassischen Chemotherapie (z. B. Fludarabin, Treosulphan) auch eine immunologische Therapie mit Antikörpern, welche die Lymphozyten des Empfängers zerstören sollen, eingesetzt. Die wirksame Konditionierung ist die Voraussetzung für das Anwachsen („engraftment“) der transplantierten Zellen.

#### 3.1.4 Engraftmentphase

Es handelt sich um die Zeitspanne zwischen Zerstörung des eigenen blutbildenden Systems und Anwachsen der fremden, transplantierten Zellen. Diese Phase dauert etwa drei bis vier Wochen und ist in der Regel von Fieber und Infektionen im Rahmen der Leukopenie begleitet. In dieser kritischen Phase werden selten auch schwere Infektionen durch opportunistische Erreger gesehen. Interessanterweise scheinen Infektionen jedoch bei der Transplantation „gutartiger“ Erkrankungen, im Gegensatz zu Kindern mit z. B. Leukämien, seltener aufzutreten. Ferner können aufgrund der Thrombozytopenie lebensbedrohliche pulmonale oder intracerebrale Blutungen auftreten. Schließlich können schwerwiegende immunologische Komplikationen wie die graft versus host disease (Transplantat gegen Wirt-Reaktion; GVHD) auftreten.

Schwere Infektionen, auch solche durch seltene opportunistische Keime,

Die erste und einzige zielgerichtete Therapie:

## VOTUBIA – Bei Tuberöser Sklerose assoziiert mit subependymalem Riesenzellastrozytom (TSC SEGA).\*

Jetzt zugelassen

- Deutliche, schnelle und anhaltende Reduktion des Tumorumfangs<sup>1</sup>
- Ursachenorientierte Therapie durch spezifische Hemmung von mTOR<sup>1</sup>
- Überzeugendes Sicherheitsprofil<sup>1</sup>



\* Patienten ab 3 Jahren, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.  
1 Fachinformation Votubia, September 2011.

**Votubia® 2,5 mg/5 mg, Tabletten.** Wirkstoff: Everolimus. Zus.: Jede Tablette enth.: arzneilich wirksamer Bestandteil: 2,5 mg/5 mg Everolimus. Sonst. Bestandt.: Butylhydroxytoluol, Magnesiumstearat, Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Crospovidon Typ A, Laktose. Anw.: Patienten ab 3 Jahren mit subependymalem Riesenzellastrozytom (SEGA) aufgrund einer Tuberösen Sklerose (TSC, Tuberosus Sclerosis Complex), die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist. Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandt. Nebenw.: Sehr häufig: Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Otitis media, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Hämoglobinkonzentration, erniedrigte Glukose, erhöhtes Cholesterin, erhöhte Triglyzeride, erhöhte Glukose, erniedrigtes Phosphat, Anorexie, Geschmacksstörung, Pneumonitis, Dyspnoe, Epistaxis, Husten, Stomatitis, Durchfall, Schleimhautentzündung, Erbrechen, Übelkeit, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Hautausschlag, Akne, akneförmige Dermatitis, Hauttrockenheit, Pruritus, erhöhtes Kreatinin, Fatigue, Asthenie, peripheres Ödem, Pyrexie. Häufig: Dehydratation, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, okuläre Hyperämie, Konjunktivitis, Ödeme der Augenlider, Hypertonie, Pharyngitis, Atemwegserkrankung, Bluthusten, Gastritis, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Dyspepsie, erhöhter Bilirubinwert, Pityriasis rosea, Hand-Fuß-Syndrom, Erythem, Exfoliation, Nagelveränderungen, Brüchigwerden der Nägel, Nierenversagen (einschließlich akuten Nierenversagens), Proteinurie, sekundäre Amenorrhoe/LH/FSH-Ungleichgewicht, Brustschmerzen, vermindertes Immunglobulin G im Blut, Gewichtsverlust. Gelegentl.: Entwicklung eines Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Erötten, Lungenembolie, Angioödem, verzögerte Wundheilung. Häufigkeit nicht bekannt: Hypersensibilität, Blutungen. Warnhinweis: Enthält Laktose. Weitere Angaben: Siehe Fachinfo. Verschreibungspflichtig. Stand: August 2011 (MS 07/11.2) Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg. Tel.: 0911 273-0, Fax: 0911 273-12653. www.novartis.de

 NOVARTIS

**VOTUBIA**<sup>®</sup>  
(Everolimus) Tabletten



sind durch neue antiinfektiöse Regime mit modernen Antibiotika, Antimykotika und Virusstatika beherrschbarer geworden. Neue Konditionierungsregime wie die in Hannover eingesetzte Cyclophosphamid-freie Konditionierung haben das Risiko für pulmonale Komplikationen reduziert (19).

Bzgl. der Morbidität und Mortalität im Rahmen der Transplantation hat sich die Überlebensrate nach Knochenmarktransplantation in den letzten Jahren deutlich verbessert. Aktuelle Publikationen berichten von Überlebensraten von bis zu 85% nach erster Transplantation für den Morbus Hurler (MPS 1 H) (20). Mit den verbesserten Transplantationsverfahren ist heute mit einem Gesamtüberleben von über 90% zu rechnen. In der Gruppe der in Hannover transplantierten Kinder mit MPS 1H (n=10) ist glücklicherweise bislang kein Todesfall aufgetreten. Aufgrund der kleinen Fallzahlen müssen solch gute Ergebnisse dennoch mit Vorbehalt bewertet werden.

### 3.2 Transplantation mesenchymaler Stammzellen (MSC)

Die Transplantation mesenchymaler Stammzellen befindet sich derzeit noch in Erprobung (16; 21). Bei den mesenchymalen Stammzellen handelt es sich um nicht hämatopoetische multipotente Zellen.

#### 3.2.1 Stammzellgewinnung

Mesenchymale Stammzellen werden im Labor aus Knochenmarkaspirat gewonnen. Da MSC nur einen sehr kleinen Anteil der Knochenmarkzellen darstellen, müssen sie im Labor künstlich vermehrt werden. Hierfür werden dem Spender – entweder dem Patienten oder einem Fremdspender, je nach Indikation – ca. 20-50 ml Knochenmarkaspirat entnommen. Im Labor werden diese Zellen unter speziellen Bedingungen weiter kultiviert.

#### 3.2.2 Transplantation der MSC

Die Transplantation erfolgt direkt intravenös, entweder mit frischen oder kryokonservierten Zellen.

### 3.3 Transplantation von autologen Nabelschnurstammzellen

#### 3.3.1 Stammzellgewinnung

Autologe Nabelschnurstammzellen werden meist direkt nach der Geburt aus der Nabelschnur entnommen und zur weiteren Aufbewahrung kryokonserviert. Für allogene Nabelschnurblutstammzellen befinden sich aktuell Stammzellbanken im Aufbau, in denen von freiwilligen Spendern (d. h. nach Einwilligung der Eltern) Stammzellen postpartal kryokonserviert eingelagert werden.

#### 3.3.2 Transplantation

Die Transplantation autologer Nabelschnurstammzellen erfolgt ohne vorherige Konditionierung. Diese Transplantationsform darf nicht mit der **allogenen** Nabelschnurbluttransplantation nach Konditionierung (mit dem Ziel, eine neue Hämatopoese zu etablieren) verwechselt werden.

## 4. Therapiemöglichkeiten für (neuro-)metabolische Erkrankungen

Unter neurometabolischen Erkrankungen werden Stoffwechselstörungen verstanden, die neurologische Symptome zeigen und einen zumeist neurodegenerativen Verlauf nehmen. Häufig werden betroffene Kinder zunächst mit Entwicklungsstörungen, Veränderungen der Sinnesfunktion oder Bewegungsfähigkeiten einem Kinderneurologen/Stoffwechselspezialisten vorgestellt. Dieser sollte daher mit den modernen Therapiemöglichkeiten neurometabolischer Erkrankungen vertraut sein.

Stoffwechselerkrankungen führen durch Defizienz einzelner Enzyme oder Transporter zur Akkumulation des zu verstoffwechselnden Substrates mit der Folge der Bildung toxischer Metabolite oder einer pathologischen Speicherung von Abbauprodukten in bestimmten Zellkompartimenten. So führen einerseits das Fehlen der durch den Enzymeffekt nicht gebildeten Produkte und andererseits die Anhäufung von Substraten zur Zell- und später zu teilweise irreversibler Gewebeschädigung.

In den letzten Jahren wurden einige moderne Therapieverfahren zur Behandlung neurometabolischer Erkrankungen entwickelt.

Zu nennen wäre u. a. die **Substratinhibitionstherapie mit Miglustat** (N-butyldeoxynojirimycin; NBDNJ; Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals Ltd.). Hier wird weit vor dem Enzymblock versucht, chemisch die Substratanhäufung zu minimieren: Miglustat hemmt die Glucosylceramid-Synthase, die den ersten Schritt der Glycosphingolipid-Synthese katalysiert, was zu einer Substratreduktion führt. Miglustat ist inzwischen zur Behandlung des Morbus Niemann-Pick Typ C und des Morbus Gaucher Typ 1 zugelassen (22; 23; 24; 25). Es ist zudem experimentell in der Erprobung bei der Tay-Sachs-Erkrankung (26).

Zu nennen ist ferner die **Chaperon-Therapie**, die zurzeit bei Erkrankungen wie dem Morbus Fabry, Pompe und Gaucher Typ 1 erprobt wird (27).

Noch experimentellen Charakters ist die pränatale **maternale Benzoattherapie**

zur Stickstoffelimination bei Feten mit genetisch gesichertem Harnstoffzyklusdefekt (28).

Als etabliert kann inzwischen die **Enzymersatztherapie** (enzyme replacement therapy: ERT) als Therapiekonzept lysosomaler Speichererkrankungen angesehen werden. Hier stehen für einige lysosomale Speichererkrankungen synthetisch hergestellte, intravenös applizierbare Enzymersatzpräparate zur Verfügung: für die Mukopolysaccharidosen Typ 1 (Morbus Hurler) (29; 30; 31; 32) und 2 (Morbus Hunter) (33) und 6 (Morbus Maroteaux-Lamy) (34), den Morbus Gaucher (35), den Morbus Pompe (Glykogenose Typ 2) (36) sowie den Morbus Fabry (37).

Die Enzymersatztherapie (ERT) kann insbesondere bei lysosomalen Speichererkrankungen ohne führende neurologische Beteiligung als insgesamt erfolgreich bewertet werden. Beispielhaft sind der Morbus Hurler-Scheie und die nicht neuronopathische Form des Morbus Gaucher (Typ 1) zu nennen (38).

Da jedoch die Bluthirnschranke durch spezialisiertes Endothel cerebraler Kapillaren das Gehirn vor Fremdeinflüssen, aber auch vor der Aufnahme peripher applizierter Enzyme schützt, ist der Therapieerfolg der ERT bei lysosomalen Speichererkrankungen mit neurologischer Symptomatik eingeschränkt: So kann beispielsweise bei Kindern mit der Mukopolysaccharidose Typ 1 H (Morbus Hurler) ein Effekt der Enzymersatztherapie auf nicht neurologische Symptome (z. B. deutlichere Reduktion der Organomegalie) gesehen werden, der neurodegenerative Verlauf der Erkrankung wird durch die ERT jedoch nicht beeinflusst. Ähnlich konnte jüngst auch ein fehlender Einfluss der ERT auf die im Verlauf zunehmende Enge des kraniospinalen Übergangs beim Morbus Hurler-Scheie gezeigt werden (39). Es laufen Studien, um die intrathekale Applikation geeigneter Therapeutika zu erproben. Erste Ergebnisse zeigen die grundsätzliche Machbarkeit, eine dauerhafte Substitution ist auf diesem Weg noch nicht in der täglichen Routine möglich.

## 5. Stammzell-Therapiemöglichkeiten bei neurometabolischen und neuromuskulären Erkrankungen

### 5.1 Neurometabolische Erkrankungen

Nachdem in den 60er Jahren die Ursache der Mukopolysaccharidosen durch Nachweis entsprechender Enzymdefekte geklärt werden konnte, gelang es der Arbeitsgruppe um Fratantoni 1969 zu zeigen, dass in Co-Kulturen zwischen gesun-

den und kranken Fibroblasten ein Enzymtransfer stattfindet (40). Diese Ergebnisse bewegten Hobbs et al., 1981 den ersten Patienten mit Morbus Hurler (MPS I) erfolgreich zu transplantieren (41). Seit dieser Zeit sind inzwischen mehrere 100 Patienten mit metabolischen Erkrankungen transplantiert worden.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht metabolischer Erkrankungen, bei denen Erfahrungen zur Knochenmarktransplantation vorliegen. Es handelt sich – mit Ausnahme der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie (X-ALD) als peroxisomale Störung – um lysosomale Speichererkrankungen. Diese zeigen ein sehr heterogenes Symptombild. Gemeinsam ist ihnen jedoch ein chronisch progredienter Verlauf und im Gegensatz zu vielen anderen metabolischen Erkrankungen das Fehlen akuter Stoffwechsellentgleisungen, z. B. in katabolen Phasen.

Bei der X-ALD handelt es sich um eine maternal vererbte peroxisomale Stoffwechselerkrankung mit Funktionsstörung im Metabolismus überlangkettiger Fettsäuren. Verhaltensstörungen und mentaler Abbau stehen im Vordergrund, begleitend kann eine Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten. Die etablierte Therapie besteht heute in einer frühzeitigen allogenen hämatopoetischen Stammzelltherapie.

Bei einigen weiteren Erkrankungen mit neurologischen Symptomen wurden Stammzelltransplantationen versuchsweise durchgeführt.

So wurde bei der Schimke-Immuno-Ossären-Dysplasie, einer Multisystemerkrankung mit den Symptomen dysproportionierter Kleinwuchs, Nephropathie, Immunopathie (T-Zell-Defekt), frühzeitigen cerebrovaskulären Symptomen wie transitorisch ischämischen Attacken (TIAs) und Schlaganfällen zweimalig eine Knochenmarktransplantation durchgeführt, wobei das Therapieergebnis der Patienten der Literatur nicht zu entnehmen ist (42; 43).

## 5.2 Neuromuskuläre Erkrankungen

Im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen wird die SZT als Therapieoption diskutiert und in diversen Studien mehr oder weniger systematisch untersucht. Alternative kausale Therapien existieren für diese Erkrankungen meist nicht, so dass „Heilversuche“ bei einigen dieser Erkrankungen gerechtfertigt zu sein scheinen. Das Behandlungsprinzip stellt hier der Austausch betroffener Zellen und die Wiederherstellung verlorener Funktionen durch Stammzellen dar.

Bzgl. der Erfolgsaussichten einer SZT im Rahmen der progressiven Muskeldystrophien, wie den Muskeldystrophien

Typ Duchenne/Becker (DMD), liegen widersprüchliche und schlussendlich wenig ermutigende Ergebnisse in der Literatur vor. Aktuell wurde von einem Jungen berichtet, der sowohl unter einer septischen Granulomatose als auch einer DMD leidet. Ihm wurden aufgrund der septischen Granulomatose zweimalig nach myeloablativer Konditionierung Nabelschnurzellen transplantiert. Im Gegensatz zur Granulomatose zeigte sich hinsichtlich der zusätzlich bestehenden Muskeldystrophie Typ Duchenne kein Erfolg. In den Muskelzellen konnte kein *Engraftment* festgestellt werden und somit auch kein Dystrophin (44). Ein ähnlicher Fall wurde im Rahmen einer KMT bei einem Patienten mit DMD und einem X-linked SCID (X-chromosomal vererblicher schwerer kombinierter Immundefekt) beschrieben, wobei eine Langzeitpersistenz von Donornuclei im Muskelgewebe des DMD-Patienten beschrieben wird (45). Als Faktoren, die für die Ineffektivität der Zelltherapie bei Muskeldystrophien verantwortlich gemacht werden, kommen zum einen eine geringe Donor-Zellüberlebensrate, Abstoßung und eine ineffektive Migration an den Ort des Geschehens in Frage (46). Warum aus Blut gewonnene Stammzellen nicht spontan zu Muskelzellen differenzieren, ist unklar, wobei die gewonnenen Spenderpopulationen inhomogen zu sein scheinen hinsichtlich dieser Fähigkeiten. Möglicherweise könnte in Zukunft dieser Therapieansatz durch differenziertere Donor-Zellauswahl und weitere immunmodulatorische Verfahren optimiert werden. Hinsichtlich der regenerativen und antiinflammatorischen Fähigkeiten könnte die Transplantation von MSC (alleine oder in Kombination mit anderen therapeutischen Zellen) Erfolg versprechender sein (47).

Zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA), die durch Untergang der spinalen Alfa-Motoneurone zu schwerer und früher infantiler Morbidität und Mortalität führt, sind bislang keine erfolgreichen kurativen Ansätze etabliert. In Mäusen konnte ein Erfolg versprechender Ansatz durch die Verabreichung embryonaler pluripotenter Stammzellen erzielt werden (48). In den letzten Jahren konnte über die In-vitro-Produktion spinaler Motoneuronen aus humanen embryonalen Stammzellen ein therapeutischer Ansatz entwickelt werden, der dem degenerativen Prozess der SMA entgegenwirkt (49; 50).

Zu den nicht monogen vererbten neuromuskulären Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters zählt die juvenile Dermatomyositis (JDM). Die Ätiologie ist noch weitgehend unklar, betroffen sind

vor allem die Skelettmuskulatur und die Haut. Therapeutisch kommen hier immunmodulatorische und -suppressive Regime zum Einsatz mit wechselndem Erfolg. Im Falle einer therapierefraktären Form wurde kürzlich von 2 Patienten mit JDM berichtet (12 und 8 Jahre alt), die erheblich von einer autologen Stammzelltransplantation nach Konditionierung profitierten (51). Als Wirkmechanismus wird hier die Elimination autoreaktiver B- und T-Zellen diskutiert sowie immunmodulatorische Effekte auch über Zytokine wie Interleukin 10 (52; 53). Positive Effekte konnten zudem nach Transplantation allogener MSC in einer Fallserie Erwachsener mit therapieschwieriger Polymyositis und Dermatomyositis verzeichnet werden (5).

## 5.3 Multiple Sklerose

Auch zu den autoimmunologischen, aber nicht zu den neuromuskulären Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter zählt natürlich die Multiple Sklerose (MS). Die existierenden therapeutischen Ansätze dieser autoimmunologischen Erkrankung der ZNS führen leider nicht immer ausreichend zu einer Kontrolle der Erkrankung, so dass nach effektiveren, aber trotzdem sicheren Therapiealternativen gesucht wird. Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, in der 15 erwachsene Patienten mit MS (25 bis 65 Jahre, alle Therapieversager bzgl. der gängigen zugelassenen immunmodulatorischen Medikamente) mit autologen mesenchymalen Stammzellen transplantiert wurden. Die Zellen wurden sowohl intrathekal als auch intravenös verabreicht. Außer injektionsassoziierten Nebenwirkungen konnten innerhalb von 25 Beobachtungsmonaten keine weiteren Nebenwirkungen beobachtet werden. Mittels cerebraler Kernspintomographie konnten markierte transplantierte Zellen in den Hinterhörnern der Seitenventrikel sichtbar gemacht werden, so dass von einer Zellmigration auszugehen war. Diverse immunmodulatorische Effekte ließen sich nachweisen. Klinisch konnte innerhalb der ersten 6 Monate einer leichten Verbesserung der Expanded Disability Status Scale (EDSS) verzeichnet werden (7; 8).

Auch konnten nach autologer hämatopoetischer SZT nach zytotoxischer Konditionierung in Fällen therapieschwieriger MS signifikante Verbesserungen gezeigt werden (4).

## 5.4 Hypoxämisch-ischämische Hirnschädigungen

Frühkindliche hypoxämisch-ischämische Hirnschädigungen können zu lebenslänglichen Behinderungen im Sinne

## Originalien/Übersichten

**Tab. 1:** Stammzell-Therapiemöglichkeiten bei neurometabolischen und neuromuskulären Erkrankungen. MPS: Bei diesen Erkrankungen kann die SZT nur bei der MPS 1 H (M. Hurler) als eindeutig effektiv beschrieben werden. Bei allen anderen MPS-Formen existieren aufgrund der geringen Fallzahlen und dem heterogenen Symptombild keine eindeutigen Empfehlungen

ERKRANKUNG	HAUPTSYMPTOME	ENZYMDEFEKT	OMIM	GEN	KMT	NSBT	ERT
<b>Mukopoly-saccharidosen</b>							
MPS 1, Hurler	Hydrocephalus Neurodegeneration Hornhauttrübung Dysostosis multiplex Hepatomegalie	a-L-Iduronidase	607014	4q16.3	GPeP	GPeP	Ja
MPS 2, Hunter	Vgl. Hurler, keine Hornhauttrübung	Iduronat-2- Sulfatase	309900	Xq28	EFB	GPeP	Ja
MPS 3, San Filippo A-D	Encephalopathie Verhaltensstörung Normalwuchs	Heparansulfat abbauende Enzyme	252900 252920 252930 252940	17q25.3 (A) 17q21 (B) 8p11.1 (C) 12q14 (D)	EFB	GPeP	
MPS 4, Morquio A-B	Normale Intelligenz Kleinwuchs Skelettdeform.	N-Acetylglucosa- min 6 Sulfatase (A) b-Galactosidase (B)	253000	16q24.3 (A) 3q21.33 (B)	EFB		
MPS 6, Maroteaux- Lamy	Makrocephalie Normale Intelligenz Kleinwuchs Skelettdeform.	Arylsulfatase B	253200	5q11-q13	EFB		Ja
MPS 7, Sly	Vgl. Hurler, breites Spektrum	b-Glucuronidase	253220	7q21.11			
<b>Mucolipidosen</b>							
Mucolipidose Typ 2, I-cell-disease	Vgl. Morbus Hurler	Mutationen im GNPTAB-Gen	252500	12q23.3	EFB		
<b>Oligo-saccharidose</b>							
Alpha Mannosidose	Hydrocephalus Psychomotorische Retardierung Schwerhörigkeit Hornhauttrübung Dysostosis multiplex Hepatomegalie	a-Mannosidase	248500	19cen-q12	EFB	EFB	
Fucosidose	Mentale Retardierung (insb. Sprache) Verhaltensstörung (Hepatosplenomegalie)	a-L-Fucosidase	230000	1q34	EFB		
Aspartyl- glucosaminurie	Psychomotorische Retardierung Milde Hepatospleno- megalie	N-Aspartyl-B- Glucosaminidase	208400	4q32-q33	EFB		

ERKRANKUNG	HAUPTSYMPTOME	ENZYMDEFEKT	OMIM	GEN	KMT	NSBT	ERT
Sphingolipidosen							
Metachromatische Leukodystrophie	Psychomotorische Rückschritte Leukodystrophie (Spastik) Periphere Neuropathie	Arylsulfatase A	250100	22q13.31-qter	GPeP	GPeP	
Morbus Krabbe	Psychomotorische Rückschritte Leukodystrophie (Spastik) Periphere Neuropathie	Galactocerebrosidase	245200	14q31	GPeP	GPeP	
Morbus Farber, Lipogranulomatose	Neurodegeneration Heiserkeit Hautknötchen Hornhauttrübung	Ceramidase	228000	8q22-p21.3	EFB		
Gaucher 1 Gaucher 2 (mit ZNS-Beteiligung)	Hepatosplenomegalie Anämie, Osteopenie Abdominale Schmerzen Typ 2: Neurodegeneration	B-Glucocero- sidase	230800 230900	1q21	EFB		Ja
GM 1 Gangliosidose 1	Kirschroter Fleck Hypotonie Entwicklungsstörung Hepatomegalie	B-Galactosidase 1	230500	3q21.33	EFB		
Niemann-Pick A	Kirschroter Fleck Hepatosplenomegalie Neurologischer Abbau Taubheit, Blindheit Lungeninfiltrate Typ B: milder Verlauf	Saure Spingomyelinase	257200	11q15.4-15.1	EFB	EFB	
GM 2 Gangliosidose (Tay-Sachs-Erkrankung)	Kirschroter Fleck Makrocephalie Neurodegeneration	B-Hexosaminidase A	272800	15q23-q24	EFB		
Morbus Fabry	Angiokeratome, Akroparästhesien, Nierenversagen, Kardiovaskuläre Probleme	A-Galactosidase A	301500	Xq22			Ja
Andere Lipidose							
Morbus Wolman	Gedeihstörung Fettstühle Hepatosplenomegalie Vergrößerte kalkreiche Nebennieren	Saure Lipase	278000	10q24-q25	EFB		



ERKRANKUNG	HAUPTSYMPTOME	ENZYMDEFEKT	OMIM	GEN	KMT	NSBT	ERT
Glykogen-speicher-erkrankungen							
GSD 2, Pompe	(Kardio-)myopathie Hypotonie	Saure A-Glucosidase	232300	17q25.2- q25.3	EFB		Ja
Peroxisomal-Erkrankungen							
X-Adrenoleu-kodystrophie	Verhaltensstörung Mentaler Abbau Leukodystrophie NNR-Insuffizienz	Def. ALD-Protein	300100	Xq28	GPeP	GPeP	

KMT: Knochenmarktransplantation  
 NSBT: Nabelschnurbluttransplantation (allogene Nabelschnur – SZT)  
 ERT: Enzyersatztherapie  
 EFB: Einzelfallberichte  
 GPeP: Größere Patientenzahlen einschließende Publikationen

eines „Residualsyndroms“ führen. Zur Prävention und frühzeitigen Behandlung befinden sich verschiedene neuroprotektive Therapiemaßnahmen in der Entwicklung. Von diesen ist die Hypothermiebehandlung klinisch am weitesten fortgeschritten. Während antiinflammatorische und antiapoptotische pharmakologische Therapien sich noch im tierexperimentellen Stadium befinden (54), sind Zelltherapien bereits in der klinischen Erprobung. Zwei Studiengruppen in den USA setzen bereits autologes Nabelschnurrestblut zu diesem Zwecke ein (Clinicaltrials.gov NCT01072370 Georgia Health Sciences University und NCT00593242 Duke University). An der Ruhr-Universität Bochum wurde im Rahmen eines Heilversuches bei 3 Kindern mit Cerebralparesen, deren Nabelschnurblut bei Geburt eingelagert worden war, eine autologe Transplantation von Stammzellen aus eigenem Nabelschnurblut im Rahmen individueller Heilversuche durchgeführt (55). Die langfristigen Ergebnisse dieser Untersuchungen stehen noch aus.

(Autologes) Nabelschnurblut ist ein für die regenerative Medizin interessantes Stammzellpräparat, da es eine hohe Konzentration sehr unreifer hämatopoetischer und mesenchymaler Stammzellen und Vorläufer enthält, die zum Teil auch das Potential neuronaler und glialer Differenzierung haben. Auch ist die antiinflammatorische Wirkung von mesenchymalen Vorläufern bekannt und könnte bei der sich entwickelnden Cerebralparese therapeutisch wirksam sein. Welche Zellelemente in welchem Differenzierungsstadium und in welchem zellulären Mikroweltum wirksam sind, ist bisher noch weitgehend ungeklärt.

Untersuchungen in vitro haben gezeigt, dass mononukleäre Zellen aus menschlichem Nabelschnurblut einerseits große Mengen von Interleukinen, Wachstumsfaktoren und Chemokinen ausschütten (56) und andererseits zu Glia und neuronalen Vorläuferzellen differenzieren können (57; 58; 59; 60). Somit sind indirekte und direkte „therapeutische“ Wirkungen vorstellbar. Es konnte gezeigt werden, dass die systemische Transplantation menschlicher mononukleärer Zellen aus Nabelschnurblut in neugeborene Ratten, denen experimentell ein hypoxischer Hirnschaden zugeführt wurde, sowohl zur massenhaften Einwanderung dieser Zellen in die geschädigte Hirnregion („homing“) als auch zur Verhinderung der spastischen Parese führte (61).

In Tierexperimenten ergaben sich bei einer Reihe unterschiedlicher Schädigungen des zentralen Nervensystems Hinweise auf ein therapeutisches Potential von menschlichen mononukleären Nabelschnurblutzellen. So konnte vor allem beim Schlaganfall (62), perinatalem hypoxisch-ischämischen Hirnschaden (61), Rückenmarksverletzung (63), amyotroper Lateralsklerose (ALS) (57; 64) und traumatischem Hirnschaden (58) durch Transplantation von mononukleären Zellen aus menschlichem Nabelschnurblut eine Besserung der neurologischen und – in einigen Untersuchungen auch – der kognitiven Leistungen beobachtet werden.

Die klinische Weiterentwicklung regenerativer Zelltherapien auf der Basis von Nabelschnurblut beim Menschen im Rahmen von klinischen Studien stellt eine wichtige Aufgabe für die Zukunft dar (65), ihr routinemäßiger Einsatz kann aber derzeit aber noch nicht empfohlen werden.

## 6. Eigene Erfahrungen

### 6.1 Morbus Hurler

Eigene Erfahrungen der Knochenmarktransplantation bei metabolischen Erkrankungen (66) unterstreichen, dass die SZT bei Kindern mit MPS I eine sichere und effektive Routine-Maßnahme für erfahrene Zentren geworden ist. Moderne Konditionierungsstrategien und flankierende Immuntherapien führten in der „MPS-Serie“ in Hannover zu einem erfolgreichen Engraftment bei allen transplantierten Kindern (n=10) mit MPS I. Alle Kinder leben und sind in ambulanter Betreuung zu Hause. Schwere Komplikationen sind jedoch eine Bedrohung: Begleitend zur Therapie wurden in Hannover eine akute intraventrikuläre Blutung und ein akuter Hydrocephalus gesehen. Bei beiden Kindern musste eine akute neurochirurgische Intervention erfolgen; nur bei einem Patienten ist es bislang zu einer reconstitutio ad integrum gekommen. Der zweite Patient leidet seitdem an einer Visusstörung. Inwieweit die psychomotorische Einschränkung durch dieses akute Ereignis ausgelöst wurde oder anderen Einflussfaktoren unterliegt, ist derzeit noch offen. Bei einem weiteren Patienten war aufgrund einer akuten Dekompensation der kardialen Pumpleistung eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Hier kam es jedoch im Verlauf zu keiner weiteren Verschlechterung. Die beschriebenen Komplikationen sind am ehesten nicht als direkte Folge der Therapiemaßnahmen anzusehen. Diese Erfahrungen veranschaulichen allerdings die besonderen Risiken der jungen Patienten mit MPS I unter SZT und unterstreichen die Notwendigkeit einer speziellen Betreuung dieser

Kinder. Im Rahmen der MPS I besteht eine spezielle Komorbidität (s. o.) mit entsprechenden Komplikationsrisiken. Unklar ist derzeit, inwieweit dieses durch eine peri-interventionelle Enzymersatztherapie minimiert wird. Auf alle Fälle hängt der klinische Verlauf und weitere therapeutische Erfolg auch vom Management der speziellen Komplikationen ab.

In Hannover hat sich neben den Anstrengungen um ein modernes Konditionierungsschema ein prospektives Nachsorgeprogramm etabliert. Aufgrund der Erfahrungen, dass die Krankheit trotz erfolgreicher SZT unter anderem am Skelettsystem, aber auch am Herzen fortschreiten kann, wurde ein multidisziplinäres Nachsorgeprogramm eingerichtet. Entsprechend ist ein Netzwerk entstanden, welches in den jeweiligen Fachdisziplinen (Anästhesie, Augenheilkunde, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, HNO, Kardiologie, Neuropädiatrie, Orthopädie, Neurochirurgie, Stoffwechselfeldizin, Zahnheilkunde) Experten vorhält, die mit der Krankheit vertraut sind und bestenfalls die Familien schon über längere Zeiträume kennen und betreuen. So ist gewährleistet, dass die Familien in der Regel „aus einer Hand betreut“ und nach den aktuellen Empfehlungen behandelt werden bzw. man alternativ versucht, in Ermangelung „evidenz-basierter Empfehlungen“ dennoch gute Empfehlungen – nicht zuletzt durch intensiven Austausch mit anderen Experten – für die Patienten und ihre Familien aussprechen zu können.

## 6.2 Mannosidose

Bei der Alpha-Mannosidose handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speichererkrankung, die neben einer psychomotorischen Entwicklungsretardierung zu typischen Skelettmalformationen und einer ausgeprägten Schwerhörigkeit führt. Bisherige Veröffentlichungen zeigen eine Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit nach SZT sowie einer Verbesserung des Hörvermögens (67). Eigene Untersuchungen einer Kohorte von 17 Patienten aus 11 KMT-Zentren weltweit konnten diese Ergebnisse bestätigen (68). Im Gegensatz zum Morbus Hurler liegen die hauptsächlichen Probleme nach SZT nicht in den Skelettveränderungen, sondern vielmehr in dem sich kaum verbessernden Hörvermögen.

## Fazit:

► Für einzelne metabolische Erkrankungen ist die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen (als Transplantation von Knochenmark/peripheren Blutstammzellen oder Nabel-

schnurblut nach myeloablativer Konditionierung) bereits die Therapie der Wahl.

- In der Zukunft könnte die hämatopoetische Stammzelltransplantation auch für weitere ausgewählte Erkrankungen, insbesondere neurodegenerative metabolische Erkrankungen, eine mögliche Therapieoption darstellen.
- Für eine abschließende Beurteilung der Transplantation nicht hämatopoetischer Zellen ist es noch zu früh.
- Hinsichtlich der progressiven Muskeldystrophien ist mit der SZT noch kein überzeugender Durchbruch gelungen.
- Bei schweren Verläufen der MS könnte die Transplantation von MSC oder hämatopoetischen Stammzellen in Zukunft eine Option darstellen.
- Die autologe SZT stellt insbesondere bei auto-immunologischen Erkrankungen wie der Dermatomyositis eine Therapieoption dar.
- Zur autologen Nabelschnurbluttransplantation kann derzeit noch nicht geraten werden.

## Glossar:

Allogene Tx	Transplantation vom fremden Spender
Autologe Tx	Transplantation eigener Zellen
Donor	Spender
ERT	Enzyme-replacement therapy (Enzymersatztherapie)
GvHD	Graft-vs.-host disease (Transplantat gegen Wirt-Reaktion)
G-CSF	Granulozyten stimulierender Faktor
HLA-System	Humanes Leukozyten-Antigen-System
KMT	Knochenmarktransplantation
MSC	Mesenchymale Stammzellen
PBSC	periphere Blut-Stammzellen
NSBT	Nabelschnurbluttransplantation
SZT	Stammzelltransplantation

## Literatur

1. Biffi A, Aubourg P, Cartier N (2011) "Gene therapy for leukodystrophies." *Hum Mol Genet* 20 (R1): R42-53
2. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. (2009) "Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy." *Science* 326 (5954): 818-823
3. Salem HK, Thiernemann C (2010) "Mesenchymal stromal cells: current understanding and clinical status." *Stem Cells* 28 (3): 585-596
4. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, et al. (2011) "Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience." *Neurology* 76 (12): 1066-1070
5. Wang D, Zhang H, Cao M, et al. (2011) "Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis." *Ann Rheum Dis* 70 (7): 1285-1288
6. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. (1999) "Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells." *Science* 284 (5411): 143-147

7. Karussis D, Karageorgiou C, Vakin-Dembinsky A, et al. (2010) "Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis." *Arch Neurol* 67 (10): 1187-1194
8. Freedman MS, Bar-Or A, Atkins HL, et al. (2010) "The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group." *Mult Scler* 16 (4): 503-510
9. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, et al. (1996) "Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome." *Blood* 87 (11): 4894-4902
10. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. (1998) "Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group." *Blood* 91 (7): 2601-2608
11. Peters C, Shapiro EG, Krivit W (1998) "Neuropsychological development in children with Hurler syndrome following hematopoietic stem cell transplantation." *Pediatr Transplant* 2 (4): 250-253
12. Souillet G, Guffon N, Maire I, et al. (2003) "Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources." *Bone Marrow Transplant* 31 (12): 1105-1117
13. Kachur E, Del Maestro R (2000) "Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation." *Neurosurgery* 47 (1): 223-228; discussion 228-229
14. Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Malm G, Winiarski J (2006) "Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation." *Acta Ophthalmol Scand* 84 (6): 781-785
15. Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG (1998) "Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up." *Ophthalmology* 105 (6): 1099-1105
16. Koc ON, Day J, Nieder M, et al. (2002) "Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH)." *Bone Marrow Transplant* 30 (4): 215-222
17. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. (2006) "Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome." *Bone Marrow Transplant* 38 (1): 17-21
18. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. (2008) "Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome." *Bone Marrow Transplant* 41 (6): 531-535
19. Grigull L, Beilken A, Schrappe M, Das A, Lücke T, et al. (2005) "Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler)." *Bone Marrow Transplant* 35 (3): 265-269
20. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. (2007) "Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure." *Bone Marrow Transplant* 40 (3): 225-233
21. Muller I, Kustermann-Kuhn B, Holzwarth C, et al. (2006) "In vitro analysis of multipotent mesenchymal stromal cells as potential cellular therapeutics in neurometabolic diseases in pediatric patients." *Exp Hematol* 34 (10): 1413-1419

## Originalien/Übersichten

22. Zervas M, Somers KL, Thrall MA, Walkley SU (2001) "Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C." *Curr Biol* 11 (16): 1283-1287
23. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. (2007) "Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study." *Lancet Neurol* 6 (9): 765-772
24. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, et al. (2010) "Long-Term Miglustat Therapy in Children With Niemann-Pick Disease Type C." *J Child Neurol* 25 (3): 300-5
25. Ficioglu C (2008) "Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1." *Ther Clin Risk Manag* 4 (2): 425-431
26. Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, et al. (2009) "Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment." *Genet Med* 11 (6): 425-433
27. Parenti G (2009) "Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics." *EMBO Mol Med* 1 (5): 268-279
28. Das AM, Illsinger S, Hartmann H, Oehler K, Bohnhorst B, Kuhn-Velten WN, Lücke T (2009) "Prenatal benzoate treatment in urea cycle defects." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94 (3): F216-217
29. Miebach E (2005) "Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I." *Acta Paediatr Suppl* 94 (447): 58-60; discussion 57
30. Wraith JE (2005) "The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I." *Expert Opin Pharmacother* 6 (3): 489-506
31. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. (2007) "Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase)." *Pediatrics* 120 (1): e37-46
32. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. (2004) "Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase)." *J Pediatr* 144 (5): 581-588
33. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. (2008) "Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy." *Eur J Pediatr* 167 (3): 267-277
34. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, et al. (2011) "Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment." *Curr Pharm Biotechnol* 12 (6): 931-945
35. Benito JM, Garcia Fernandez JM, Mellet CO (2011) "Pharmacological chaperone therapy for Gaucher disease: a patent review." *Expert Opin Ther Pat* 21 (6): 885-903
36. Pascual SI (2009) "Phenotype variations in early onset Pompe disease: diagnosis and treatment results with Myozyme." *Adv Exp Med Biol* 652: 39-46
37. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. (2010) "Fabry disease: a review of current management strategies." *QJM* 103 (9): 641-659
38. Beck M (2010) "Therapy for lysosomal storage disorders." *IUBMB Life* 62 (1): 33-40
39. Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Mengel E, Müller-Forell W, Donnerstag F, Das AM (2009) "Scheie syndrome: Enzyme replacement therapy does not prevent progression of cervical myelopathy due to spinal cord compression." *J Inher Metab Dis* Nov. 4 (Epub ahead of print)
40. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF (1969) "The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 64 (1): 360-366.
41. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al. (1981) "Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation." *Lancet* 2 (8249): 709-712
42. Thomas SE, Hutchinson RJ, DebRoy M, Magee JC (2004) "Successful renal transplantation following prior bone marrow transplantation in pediatric patients." *Pediatr Transplant* 8 (5): 507-512
43. Petty EM, Yanik GA, Hutchinson RJ, et al. (2000) "Successful bone marrow transplantation in a patient with Schimke immuno-osseous dysplasia." *J Pediatr* 137 (6): 882-886
44. Kang PB, Lidov HG, White AJ, et al. (2010) "Inefficient dystrophin expression after cord blood transplantation in Duchenne muscular dystrophy." *Muscle Nerve* 41 (6): 746-750
45. Gussoni E, Bennett RR, Muskiewicz KR, et al. (2002) "Long-term persistence of donor nuclei in a Duchenne muscular dystrophy patient receiving bone marrow transplantation." *J Clin Invest* 110 (6): 807-814
46. Peault B, Rudnicki M, Torrente Y, et al. (2007) "Stem and progenitor cells in skeletal muscle development, maintenance, and therapy." *Mol Ther* 15 (5): 867-877
47. Ichim TE, Alexandrescu DT, Solano F, et al. (2010) "Mesenchymal stem cells as anti-inflammatory: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy." *Cell Immunol* 260 (2): 75-82
48. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. (2010) "Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice." *Brain* 133 (Pt 2): 465-481
49. Liu Y, Zhang SC (2010) "Human stem cells as a model of motoneuron development and diseases." *Ann N Y Acad Sci* 1198: 192-200
50. Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, et al. (2008) "Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons." *Science* 321 (5893): 1218-1221
51. Holzer U, van Royen-Kerkhof A, van der Torre P, et al. (2010) "Successful autologous stem cell transplantation in two patients with juvenile dermatomyositis." *Scand J Rheumatol* 39 (1): 88-92
52. de Kleer I, Vastert B, Klein M, et al. (2006) "Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network." *Blood* 107 (4): 1696-1702
53. Roord ST, de Jager W, Boon L, et al. (2008) "Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells." *Blood* 111 (10): 5233-5241
54. Perlman JM (2006) "Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury." *Clin Ther* 28 (9): 1353-1365
55. Jensen, A (2011) „Erste Therapie eines kindlichen hypoxischen Hirnschadens mit Zerebralparese nach Herzstillstand? – Heilversuch durch autologe Nabelschnurstammzell-Transplantation.“ *Regenerative Medizin* 4 (1): 30-31
56. Neuhoff S, Moers J, Riess JM, Grunwald T, Jensen A, et al. (2007) "Proliferation, differentiation, and cytokine secretion of human umbilical cord blood-derived mononuclear cells in vitro." *Exp Hematol* 35 (7): 1119-1131
57. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Zigova T, et al. (2003) "Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation." *J Hematother Stem Cell Res* 12 (3): 255-270
58. Lu D, Sanberg PR, Mahmood A, et al. (2002) "Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury." *Cell Transplant* 11 (3): 275-281
59. Kuh SU, Cho YE, Yoon DH, et al. (2005) "Functional recovery after human umbilical cord blood cells transplantation with brain-derived neurotrophic factor into the spinal cord injured rat." *Acta Neurochir (Wien)* 147 (9): 985-992; discussion 992
60. Zigova T, Song S, Willing AE, et al. (2002) "Human umbilical cord blood cells express neural antigens after transplantation into the developing rat brain." *Cell Transplant* 11 (3): 265-274
61. Meier C, Middelani J, Wasielewski B, Neuhoff S, Roth-Haerer A, Gantert M, Dinse HR, Dermietzel R, Jensen A (2006) "Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells." *Pediatr Res* 59 (2): 244-249
62. Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al. (2001) "Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats." *Stroke* 32 (11): 2682-2688
63. Saporta S, Kim JJ, Willing AE, et al. (2003) "Human umbilical cord blood stem cells infusion in spinal cord injury: engraftment and beneficial influence on behavior." *J Hematother Stem Cell Res* 12 (3): 271-278
64. Ende N, Weinstein F, Chen R, Ende M (2000) "Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis)." *Life Sci* 67 (1): 53-59
65. Jensen A, Vaihinger HM, Meier C (2003) "Perinatal brain damage – from neuroprotection to neuroregeneration using cord blood stem cells." *Med Klin (Munich)* 98 Suppl 2: 22-26
66. Lücke T, Das AM, Hartmann H, et al. (2007) "Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study." *Dev Med Child Neurol* 49 (9): 693-696
67. Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, et al. (2004) "Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." *J Pediatr* 144 (5): 569-573
68. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, N. Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Kühl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW (2011) "Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients." *Bone Marrow Transplant. epub.*

Prof. Dr. med. Thomas Lücke  
Abteilung für Neuropädiatrie  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Ruhr-Universität Bochum  
Alexandrinenstr. 5,  
D-44791 Bochum  
luecke.thomas@rub.de