

Arne Jensen¹

Erste Therapie eines kindlichen hypoxischen Hirnschadens mit Zerebralparese nach Herzstillstand?

Heilversuch durch autologe Nabelschnurstammzell-Transplantation²



Abbildung 1. Prof. Dr. med. Arne Jensen (Direktor der Universitätsfrauenklinik Bochum, jetzt Campus Klinik Gynäkologie Bochum) und Prof. Dr. med. Eckhard Hamelmann (Direktor der Universitätskinderklinik am St. Josef-Hospital Bochum), die am 27.1.2009 die erste autologe Transplantation von Nabelschnurstammzellen zur Behandlung eines 2 Jahre und acht Monate alten Kindes mit akutem, durch einen Herzstillstand bedingten, Hirnschaden mit Zerebralparese durchgeführt haben.

Frühkindliche Hirnschäden führen zu lebenslänglichen Behinderungen. Jedes Jahr erleiden Tausende von Kindern dieses Schicksal. Abhängig von Ort und Ausdehnung des Schadens entstehen spastische Paresen, Choreoathetosien, Ataxien oder sensomotorische Koordinationsstörungen. In den USA werden die jährlichen Kosten für die Solidargemeinschaft, die durch die Behandlung und Pflege dieser Kinder entstehen, auf insgesamt 11,5 Milliarden US-Dollar geschätzt. Aus diesen Gründen haben wir uns experimentell und klinisch auf die Untersuchung des therapeutischen Potenzials von menschlichen mononukle-

ären Zellen des Nabelschnurblutes, die Stammzellen enthalten, konzentriert, um die Förderung der funktionellen neuromuskulären Erholung nach hypoxisch-ischämischen Hirnschäden zu untersuchen.

In den Publikationen „Perinatal brain damage – from neuroprotection to neuroregeneration using cord blood stem cells“ (2003) [1] und „Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells“ (2006) [2] konnte gezeigt werden, dass die systemische Transplantation menschlicher mononukleärer

Zellen aus Nabelschnurblut in neugeborene Ratten, die einen experimentellen Hirnschaden erlitten hatten, sowohl zur massenhaften Einwanderung dieser Zellen in die geschädigte Hirnregion als auch zur Verhinderung spastischer Paresen führte. Die Spastik, als Leitsymptom der kindlichen Zerebralparese, war in den transplantierten Ratten praktisch nicht mehr nachweisbar.

Diese international anerkannten Publikationen (NAP, AHA) [3, 4] mit ermutigenden therapeutischen Effekten in einem Krankheitsbild, für das es bis heute keine causative Therapie gibt, waren die Grundlage für die Entscheidung, in die klinische Anwendung zu gehen. Am 27. Januar 2009 wurde an der Ruhr-Universität Bochum, in Zusammenarbeit zwischen der Universitätsfrauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. A. Jensen) und der Universitätskinderklinik (Direktor: Prof. Dr. med. E. Hamelmann), die erste von inzwischen drei autologen Transplantationen von Stammzellen aus Nabelschnurblut bei einem 2 Jahre und 8 Monate alten Jungen durchgeführt, der einen schweren hypoxisch-ischämischen Hirnschaden mit Zerebralparese als Folge eines perioperativen Herzstillstands erlitten hatte (IDW, DPA Pressemitteilung) [5]. Das Nabelschnurblut des Jungen war bei Geburt eingelagert worden. Dieser vor dem Herzstillstand geistig und körperlich völlig normal entwickelte Junge fiel nach dem Hirnschaden in eine Art

¹ Campus Klinik Gynäkologie Bochum

² Nach einem Vortrag auf dem 58. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, München, am 6. 10. 2010, Satellitensymposium Vita34

Wachkoma, war komplett gelähmt (tetraspastische Zerebralparese), litt an einer Rindenblindheit und jammerte ununterbrochen.

Eine Woche nach der Transplantation hörte der Junge auf zu wimmern und war drei Wochen später in der Lage, nach Aufforderung einfache Handlungen wie das Drücken eines großen Knopfes auszuführen. Er begann, den Kopf durch die Halsmuskulatur motorisch zu kontrollieren, und die Spastik in den Extremitäten ließ deutlich nach. Weitere vier Wochen später, also 7 Wochen nach der Transplantation, normalisierte sich das EEG, er begann wieder zu lachen, wenn die Eltern mit ihm spielten, konnte wieder sehen, begann zu sitzen und sprach einfache Wörter. Ein Jahr nach der Transplantation war die spastische Lähmung, bis auf eine Spitzfußhaltung, weitgehend rückläufig, er konnte frei sitzen, lernte wieder das Gehen und machte erste Versuche beim Treppensteigen.

Diese in einem Heilversuch beobachtete bemerkenswerte funktionelle Neuroregeneration bei frühkindlichem Hirnschaden mit Zerebralparese und unsere präklinischen Befunde [2] sind nunmehr die Grundlage zur Durchführung einer placebokontrollierten Dop-

pelblindstudie, um zu klären, ob die Zelltherapie durch autologe Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut tatsächlich die erste kausative Therapie der Zerebralparese nach Hirnschaden ist. Diese klinische Studie wird derzeit vorbereitet, bedarf aber noch der Finanzierung. Ungeachtet der noch nicht vorliegenden Studiendaten, z. B. von J. Kurtzberg, Duke University, USA, wurde kürzlich unter Bezugnahme auf unsere präklinischen Daten [2] von der American Heart Association (AHA) eine Leitlinie herausgegeben, die zur Therapie des Schlaganfalls bei Kindern (0–18 Jahre) die autologe Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut als eine Behandlungsoption empfiehlt [4].

Literatur

1. Jensen A, Vaihinger HM, Meier C. Perinatal brain damage-from neuroprotection to neuroregeneration using cord blood stem cells. *Med Klin (Munich)*:2003 Dec 15;98 Suppl 2:22-6.
2. Meier C, Middelani J, Wasielewski B, Neuhoff S, Roth-Haerer A, Gantert M, Dinse HR, Dermietzel R, Jensen A. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res*:2006 Feb; 59(2):244-9.
3. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309095867>, Cord Blood Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program. Committee on Establishing a National Cord Blood Stem Cell Bank Program. Board on Health Sciences Policy. Emily Ann Meyer, Kathi Hanna, and Kristine Gebbie, Editors. Institute of medicine of The National Academies. *Umbilical Cord Blood in regenerative medicine* (2005) pp 64-71.
4. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/126298.php> AHA Issues First Guidelines On Stroke In Infants And Children, Cord Blood Stem Cells Being Researched As Treatment Option. Main Category: Stroke. Also Included In: *Pediatrics / Children's Health; Stem Cell Research*. Article Date: 22 Oct 2008 - 1:00 PDT.
5. <http://idw-online.de/pages/de/news326529>, Pressemitteilung. Bochumer Mediziner transplantieren Nabelschnurblut. Dr. König, Pressestelle, Ruhr-Universität Bochum.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Arne Jensen, MD
Ruhr-Universität Bochum
Campus Klinik Gynäkologie
Universitätsstraße 140
D-44799 Bochum
arne.jensen@rub.de
www.campus-klinik-bochum.de

First therapy of cerebral palsy caused by hypoxic-ischemic brain damage in a child after cardiac arrest

Individual treatment by transplantation of autologous cord blood stem cells

Each year, thousands of children incur perinatal brain damage that potentially results in lifelong sequelae. Therefore, we wished to explore the therapeutic potential of human cord blood mononuclear cells, known to contain stem cells, to examine the functional neuroregeneration after perinatal hypoxic-ischemic brain damage.

Recent publications [1,2] have shown that systemic (i.e. intraperitoneal) transplantation (TX) of human mononuclear cells derived from cord blood into newborn rats suffering from experimental brain damage caused both massive invasion of these cells in the damaged brain region ('homing') and almost complete reduction of spastic paresis. These promising therapeutic effects [3,4] in an ailment, for which there is no causative treatment to

date, led us to perform the first of now 3 autologous TXs of cord blood stem cells in a child on January 27th, 2009 (A. Jensen, MD, Dept. Ob & Gyn, and E. Hamelmann, Dept. Pediatrics, RUB). The boy, whose cord blood was collected and stored at birth, was 2y 8m old and normally developed when he experienced cardiac arrest followed by global ischemic brain damage and severe cerebral palsy [5]. He fell in a vegetative state, was paralysed (tetraspastic cerebral palsy), blind, deaf, and whimpered continuously. 1 week(w) after TX he stopped whimpering, another 3 w later he executed simple actions on demand. Motor control improved, and spastic paresis was largely reduced. 7 w after TX EEG was normal, the eyesight recovered. He started smiling when played with, was able to sit and to speak

simple words. 1 y after TX spastic paresis was further reduced, free sitting and walking with support was possible. This remarkable functional regeneration observed in a first individualized treatment of cerebral palsy after brain damage in a child and our preclinical data [2] provide now the basis for a clinical trial to clarify, if TX of autologous cord blood mononuclear (stem) cells is the first causative treatment of cerebral palsy after brain damage in children.

Key Words stem cells, cord blood, cerebral palsy, brain damage, child, neuro-regeneration, homing, psycho-motor development, mononuclear cells, spastic paresis, perinatal, walking ability