

**Zeitschrift:** Mitteilungsblatt der Schweizerischen Parkinsonvereinigung = Magazine d'information de l'Association suisse de la maladie de Parkinson = Bollettino d'informazione dell'Associazione svizzera del morbo di Parkinson

**Herausgeber:** Schweizerische Parkinsonvereinigung

**Band:** - (1991)

**Heft:** 24: Bewegung = Mouvement = Moto

**Artikel:** Transplantation von Nervenzellen bei der Parkinson'schen Krankheit = Les greffes de neurones et la maladie de Parkinson

**Autor:** Spenger, Christian

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-815228>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 03.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Transplantation von Nervenzellen bei der Parkinson'schen Krankheit

Von Christian Spenger

**Auf der Suche nach neuen therapeutischen Konzepten für die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit ist vor neun Jahren erstmals versucht worden, degenerierte Nervenzellen durch die Implantation von Zellen aus dem Nebennierenmark zu ersetzen. Eine steigende Zahl von Transplantationen wird beobachtet. Viele Fragen, die dadurch aufgeworfen worden sind, konnten bis heute aber noch nicht geklärt werden. In diesem Übersichtsartikel wird das therapeutische Konzept der Transplantation von Nervenzellen für die Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten aufgezeigt und der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus den Tierversuchen und den klinischen Versuchen besprochen.**

(Der Artikel ist eine Kurzfassung eines Referats, das Dr. Spenger am Vormittag vor der diesjährigen Mitgliederversammlung für den Vorstand und den fachlichen Beirat der Parkinsonvereinigung hielt. Obwohl seine Lektüre einige Anforderungen an den medizinischen Laien stellt, drücken wir es hier ab, weil es eine gute Übersicht über die heutige Problematik der Transplantationen von Nervenzellen gibt. Die Red.)

Die Grundlagen für die moderne Transplantationsforschung wurden in den letzten 20 Jahren geschaffen. Voraussetzungen dafür waren der Nachweis von aus dem Implantat auswachsenden Nervenfasern und von neugebildeten Synapsen (d.h. Umschaltstellen) zwischen Implantat und Gehirn. Tierversuche zeigten bei Ratten und Affen, dass Im-

plantate Verhaltensveränderungen hervorrufen konnten.

Die Ziele und Fragestellungen der

heutigen Transplantationsforschung liegen im therapeutischen Ersatz von Nervenzellen bei neurodegenerativen Erkrankungen.

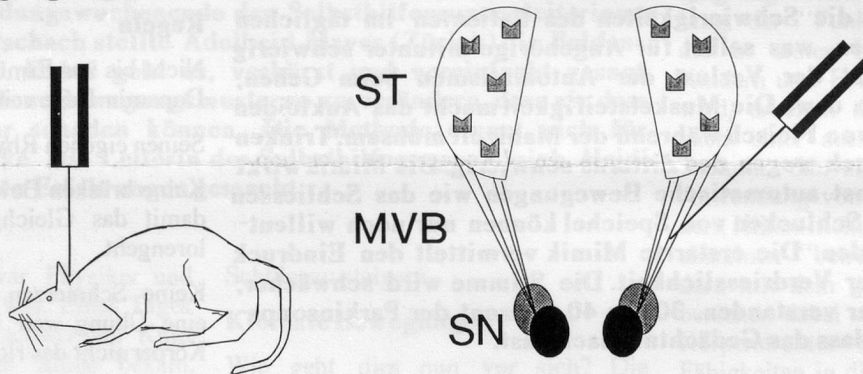
## Die Ratte als wichtigstes Tiermodell

Das in der Transplantationsforschung wichtigste Modell ist das Rattenmodell. In diesem Tiermodell werden neurodegenerative Krankheiten, wozu auch die Parkinson'sche Krankheit zählt, durch die spezifische Ausschaltung bestimmter Nervenzellgruppennachgeahmt.

Die Herstellung einer parkinson'schen

Ratte wird in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Mit Hilfe eines stereotaktischen Zielgerätes wird der Ratte das Neurotoxin 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) injiziert. Die Injektion erfolgt in das mittlere Bündel des Vorhirns. Dort befinden sich die Verbindungen zwischen der Substantia nigra und dem Striatum (Streifenkörper). Diese Substanz wird selektiv von den dopaminergen Fasern aufgenommen. Aufgrund der Giftigkeit dieser Substanz gehen die dopaminergen Zellen daran zugrunde. Die ungleiche Innervation des rechten und des linken Striatum verursacht ein asymmetrisches motorisches Verhalten, das sich bei solchen Tieren als ein Drehen im Kreis äußert. Solche Rotationen können quantitativ aufgezeichnet und ausgewertet wer-

6 OHDA



**Abbildung 1**

Schematische Darstellung der Herstellung einer Hirnverletzung bei einer Ratte. Mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes (hier vereinfacht als Spritze dargestellt) wird einer Ratte das Nervengift 6-Hydroxy-Dopamin (6 OHDA) in das mittlere Vorderhirnbündel (MVB) injiziert. Die Injektion erfolgt nur auf einer Seite. Im MVB laufen die dopaminergen Fasern der Substantia nigra (SN). Die SN besteht aus einer Pars compacta (schwarz), die ihre Projektionen in das Striatum (ST) sendet, und aus einer pars reticulata (grau), deren Nervenzellen wiederum hemmende Afferenzen aus dem ST erhalten. Die grauen Vielecke im Striatum symbolisieren die Dopamin-Rezeptoren.

## Illustration 1

*Schéma représentant une lésion cérébrale provoquée artificiellement chez le rat. Une substance neurotoxique, la 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) est injectée dans le faisceau moyen antérieur (MVB) à l'aide d'un appareil stéréotaxique (représenté ici par une seringue). L'injection n'est pratiquée que d'un côté. Le MVB contient les fibres dopaminergiques de la substance noire (SN) composée elle-même d'une partie compacte (noire) qui envoie ses projections dans le corps strié (ST) et d'une partie réticulée (grise) dont les cellules nerveuses reçoivent les afférences inhibitrices du corps strié. Les polygones situés dans le corps strié représentent les récepteurs dopaminergiques.*



den und gelten als Mass für die Ausprägung der künstlich herbeigeführten Krankheit.

### Verschiedene Implantate

Verschiedene Implantate haben nun die Fähigkeit, das Rotationsverhalten der Ratte wieder zu bessern. Von dieser Normalisierung des Rotationsverhaltens wird ein therapeutischer Effekt abgeleitet. Die verschiedenen Implantate sind schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

Für den Ersatz der degenerierten Zellen stehen drei verschiedene Präparate zur Verfügung, nämlich genetisch modifizierte Zellen, Zellen des Nebennierenmarks und dopaminerge Zellen aus dem fötalen Mittelhirn.

Die Einpflanzung von genmanipulierten Zellen bietet eine wirksame Möglichkeit, Produktionsstätten von Neurotransmittern in die Nähe des Zielgewebes zu bringen. Für die Herstellung von genmanipulierten Zellen wird die Geninformation, welche für die Herstellung von Dopamin oder L-Dopa nötig ist, in die Effektorzelle eingeschleust. Diese Zelle produziert, dank der neuen Geninformation, den gewünschten Neurotransmitter in größeren Mengen. Aufgrund der Tendenz dieser Zellen, zu entarten, stellen sich aber viele noch ungelöste Probleme, welche einem klinischen Einsatz im Wege stehen.

### Nebennierenmark

Die Implantation von Zellen aus dem Nebennierenmark bildet eine weitere Möglichkeit, das Dopamin zu ersetzen. Diese Methode ist bereits in über 150 Fällen getestet worden.

Der Neurotransmitter Dopamin wird in der Nervenzelle aus Tyrosin hergestellt. Noradrenalin und Adrenalin sind natürliche Abkömmlinge des Dopamin und werden in den Zellen aus diesem hergestellt. In den Nebennierenmarkzellen wird hauptsächlich Adrenalin, das letzte Glied dieser Produktionskette, hergestellt. Die Substanzen Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin liegen in den Zellen des menschlichen Nebennierenmarks etwa im Verhältnis 1 : 200 : 800 vor. Die Produktion dieser Substanzen steht unter Kontrolle von Steroidhormonen. Ihr Verhältnis kann unter der Voraussetzung, dass das Nebennierenmark von der Rinde befreit ist, zugunsten einer gesteigerten Noradrenalin- und möglicherweise auch einer gesteigerten Dopaminproduktion verschoben werden.

### Wirkungsweise ungeklärt

Die Wirkungsweise dieses Transplan-

tats ist weitgehend ungeklärt, erfolgt aber zumindest in einer ersten Phase über die diffuse Freigabe von Neurotransmittern. Daneben wird auch eine trophische (d.h. auf die Ernährung bezogene) Wirkung diskutiert. Mit der Regeneration verschiedener Nervenzellen käme es zu einer Neustrukturierung von Zell-Zell-Verbindungen. Dies hätte zur Folge, dass sich das funktionelle Verhalten des neuronalen Netzwerks im Striatum verändern würde. Wie eine solche trophische Wirkung übermittelt werden sollte ist aber noch nicht bekannt. Dennoch konnten strukturelle Veränderungen bei den cholinergen Neuronen des Striatums unter dem Einfluss des Nervenwachstumshormons (Nerve Growth Factor) NGF gesehen werden. Ebenfalls liessen sich Rezeptoren für NGF auf diesen Zellen nachweisen.

### Implantation von Nervenzellen

Der direkteste Weg, die degenerierten Zellen zu ersetzen, ist die Implantation von dopaminergen Nervenzellen aus der Substantia nigra. Da embryonale Zellen eine Transplantation besser überleben als ausgereifte Nervenzellen, wurde die Transplantation von Zellen aus dem Mittelhirn von abortierten Föten erwogen. Diese Zellen bilden die natürlichen Vorläuferzellen der dopaminergen Zellen der Substantia nigra. Die Verwendung von abortierten Föten als Organspender wirft jedoch ethische Fragen auf. In den nordischen Ländern Europas und in England sind solche Operationen von den beteiligten ethischen Kommissionen bewilligt worden. Ein weiterer Nachteil bei der Verwendung von Fremdzellen ist die Notwendigkeit der Immunsuppression (Unterdrückung der Abwehrfunktion gegen diese Fremdzellen), welche das Risiko von erheblichen Nebenwirkungen in Kauf nimmt. Die Frage nach der Notwendigkeit einer Immunsuppression ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

### Ergebnisse aus den Tierversuchen

In zahlreichen Tierversuchen ist die Wirkung von Nervenzelltransplantaten untersucht worden. Die Implantation von Nebennierenmark führt bei Ratten zu akuten und chronischen Verhaltensveränderungen. Letztere äussern sich in einer, gegenüber von Scheinoperationen, signifikanten Reduktion des Rotationsverhaltens.

Die Implantation von dopaminergen Zellen beim künstlich herbeigeführten Parkinson führte sowohl bei Ratten als auch bei Affen zur Besserung der Symptomatik. Ihre Wirkung scheint mit der Aussprossung von Neuriten und Neubildung von Synapsen zwischen

dem Transplantat und dem Gastgewebe im Zusammenhang zu stehen.

### Klinische Ergebnisse

Die erste Transplantation von Nebennierenmark bei einem Parkinsonpatienten ist am 30. März 1982 durch E.O. Backlund in Stockholm durchgeführt worden. Bei den ersten beiden Patienten konnte eine leichte, aber nur vorübergehende Besserung der Rigidität nachgewiesen werden. Der Auslöser eines weltweiten Optimismus war die Veröffentlichung von I. Madrazo aus Mexiko im Jahr 1987, der bei seinen zwei Patienten eine klinisch relevante Verbesserung von Gang, Sprache und Rigidität während mehr als zehn Monaten beschrieben hatte. In der Folge wurden an verschiedenen Zentren ein Reihe von Operationen durchgeführt, deren Ergebnisse stark schwankten, weswegen eine Kontroverse einsetzte, die bis heute anhält.

Aufgrund der zahlreichen Daten kann für die Transplantation von Nebennierenmark folgender Schluss gezogen werden, wobei die Beurteilung noch nicht endgültig sein kann: Bei der Implantation von Nebennierenmark finden wir eine frühe, vorübergehende Besserung der Symptomatik des Patienten. Diese bezieht sich auf eine verminderte Rigidität und verbesserte Beweglichkeit der Extremitäten. Diese erste Phase dauert ein bis vier Tage. Während dieser Phase ist wahrscheinlich eine hohe lokale Konzentration an Catecholaminen (d.h. Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) vorhanden.

Der Langzeiteffekt setzt etwa drei Wochen nach der Operation ein und erreicht sein Maximum nach rund sechs Monaten. Die Dauer des Effekts ist unterschiedlich, kann aber mit etwa einem Jahr angegeben werden. Die Ursache für einen im Verlauf der Behandlung abnehmenden Effekt sieht man heute in dem ungenügenden Überleben dieses Transplantats. Versuche, das Überleben mit NGF positiv zu beeinflussen sind im Gange. Wieviele Patienten profitieren von einer solchen Operation? Eine nachweisliche klinische Verbesserung der Patienten schwankt je nach Autor zwischen 0 und 50 Prozent. Verbesserungen, die von klinischem Nutzen sind, können aber nur in maximal einem Drittel der Fälle erwartet werden.

Die typischen klinischen Verbesserungen sind die Verminderung der Off-Zeiten um rund 50 Prozent, die Verminderung der Rigidität und die Verbesserung der Beweglichkeit. Diese Ergebnisse müssen einem Operationsrisiko von vier Prozent bei stereotaktischer Operation und von 15 Prozent



bei offener Kopfoperation gegenübergestellt werden. Bei älteren Patienten kann es zudem postoperativ zu vorübergehenden psychotischen Zuständen kommen.

### Implantation von fötalem Mittelhirngewebe

Im Juni 1990 wurden am Fernström-Kongress in Schweden die Ergebnisse von insgesamt 96 Transplantationen von fötalem Mittelhirngewebe, die an Parkinson-Patienten durchgeführt worden waren, vorgestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Transplantationstechniken war jedoch eine gemeinsame Beurteilung kaum möglich. In dem von der schwedischen Gruppe beschriebenen Fall konnte über den Zeitraum von sieben Monaten eine Reduktion der Off-Zeit von 50 auf 20 Prozent, eine Verbesserung der Qualität der Off-Zeit, eine Reduktion der Rigidität und Verbesserung der Beweglichkeit beobachtet werden. Die Prozentzahl der Patienten, bei denen mit einem positiven Effekt zu rechnen wäre, und die Zeit, während der ein positiver Effekt anhalten würde, kann aber noch nicht abgeschätzt werden, da viele Studien erst kürzlich begon-

nen wurden. Das Operationsrisiko für diese Operationen wird etwa gleich hoch eingeschätzt wie das Operationsrisiko für eine diagnostisch durchgeführte stereotaktische Punktion des Gehirns (null bis vier Prozent).

### Künstlicher Effekt?

Der Vorwurf, der Transplantationseffekt werde künstlich hervorgerufen, wird häufig erhoben. Die Mitarbeit des Patienten bei der Erhebung der Daten ist meist erforderlich, weswegen viele Daten notwendigerweise subjektiven Charakter haben. Für die Vermutung, dass es sich bei den beobachteten klinischen Verbesserungen um einen echten, durch das Transplantat herbeigeführten Effekt (sei dieser nun bedingt durch die Ausschüttung von Neurotransmittern oder durch einen trophischen Effekt) handelt, spricht die Tatsache, dass ein starker zeitlicher Zusammenfall zwischen dem Auftreten eines beobachteten Effekts im Tierversuch und im klinischen Versuch besteht. Letztlich ist der Effekt auf der Gegenseite des Implantationsorts stärker ausgeprägt als auf der gleichen Seite.

Könnte die Besserung durch die chirurgische Verletzung allein bedingt sein? Gegen diese Vermutung spricht erstens der zeitliche Verlauf und zweitens, dass bei verfeinerter chirurgischer Technik bessere Resultate gesehen werden. Dies ist vermutlich im Zusammenhang mit einem besseren Überleben des Transplantats zu sehen.

### Noch keine routinemässige Behandlung

Die Transplantation von Nervengewebe in das zentrale Nervensystem ist noch keine Methode, die zur Zeit als routinemässige Behandlung der Parkinson'schen Krankheit angesehen werden darf. Viel Grundlagenforschung ist auf diesem Gebiet noch zu leisten. Das Überleben der dopaminergen Zellen im Transplantat muss noch verbessert werden und wir müssen die Integration und zelluläre Funktion des Implantats besser verstehen lernen. So sollten diese Operationen auf Zentren begrenzt bleiben, die sowohl die Möglichkeit der wissenschaftlichen Auswertung der klinischen Ergebnisse als auch die Möglichkeit der Grundlagenforschung auf diesem Gebiet besitzen.

## Les greffes de neurones et la maladie de Parkinson

Christian Spenger

**Constamment à la recherche de nouvelles méthodes pour soigner la maladie de Parkinson, les spécialistes ont essayé pour la première fois il y a neuf ans de remplacer les cellules nerveuses dégénérées par des cellules saines prélevées dans la substance médullaire de la glande surrénale. Ce type de transplantation connaît un succès croissant, malgré les nombreuses questions encore ouvertes. Le but de cet article est de présenter brièvement la greffe de cellules nerveuses, ce nouveau moyen de soigner les maladies dégénératives du système nerveux, et de comparer les résultats de l'expérimentation animale avec ceux des essais cliniques.**

Les fondements de la recherche moderne sur les transplantations ont été créés au cours des vingt dernières années, sur la base d'une découverte scientifique. On a constaté en effet que des fibres nerveuses émergeaient du transplant et que de nouvelles synapses (lieux de connexion de deux neurones) se formaient entre celui-ci et le cerveau. Par ailleurs, les expériences réalisées sur les animaux ont montré que les transplants peuvent modifier le comportement des rats et des singes malades. Aujourd'hui, l'objectif de la recherche sur les transplantations consiste à remplacer les cellules nerveuses pour traiter les affections dégénératives du système

nerveux. Cette recherche soulève bien évidemment de nombreuses questions.

### Le rat: principal modèle expérimental

Le rat est le modèle expérimental le plus utile pour la recherche sur les transplantations. Les scientifiques reproduisent sur l'animal les affections dégénératives du système nerveux, dont fait partie la maladie de Parkinson, en bloquant de manière spécifique certains groupes de neurones. Le schéma représenté sur l'illustration 1 montre comment on fabrique un rat parkinsonien en lui injectant une neurotoxine, la 6-hydroxy-dopamine

(6-OHDA), à l'aide d'un instrument stéréotaxique. L'injection a lieu dans le faisceau moyen antérieur, où se trouvent les connexions entre la substance noire (substantia nigra) et le corps strié (striatum). Les fibres dopaminergiques absorbent sélectivement cette toxine qui les détruit, provoquant une innervation asymétrique des corps striés droit et gauche. Les troubles moteurs qui en découlent sont également asymétriques et se manifestent par un mouvement de rotation: le rat tourne en rond. Ce phénomène est observable et interprétable sur le plan quantitatif; il est donc utilisé comme repère pour suivre l'évolution de la maladie induite.

### Transplants

Plusieurs types de transplants modifient le mouvement de rotation du rat. Ils possèdent donc une efficacité thérapeutique. Ils sont représentés schématiquement sur l'illustration 2: pour remplacer les cellules dégénérées, on peut procéder à trois types de transplantations, à savoir des cellules modifiées à l'aide du génie génétique, des cellules



de la glande médullosurrénale ou des cellules dopaminergiques fœtales prélevées dans le mésencéphale. La transplantation des cellules obtenues par génie génétique permet de créer concrètement de nouveaux lieux de production de neurotransmetteurs à proximité du tissu lésé. Pour fabriquer ces nouvelles cellules, on introduit l'information génétique indispensable à l'élaboration de dopamine ou de L-dopa à l'intérieur des cellules effectrices. Celles-ci se mettent alors à produire de plus grandes quantités de neurotransmetteur. Comme ces cellules ont tendance à dégénérer, cette méthode pose toutefois de nombreux problèmes qui sont encore loin d'être résolus et qui retardent son application clinique.

### Cellules de la glande médullosurrénale

Un autre moyen de suppléer au manque de dopamine consiste à transplanter dans le cerveau des cellules prélevées dans la glande médullosurrénale. Cette opération a déjà été pratiquée plus de cent cinquante fois.

La dopamine est un neurotransmetteur synthétisé à partir de la tyrosine dans les cellules nerveuses. Ses dérivés naturels, la noradrénaline et surtout l'adrénaline, sont également élaborés dans les cellules nerveuses, ainsi que dans la glande médullosurrénale où ces trois substances sont présentes dans un rapport de 1 : 200 : 800. Or, leur fabrication est contrôlée par les hormones stéroïdes du cortex surrénalien. En libérant la médullosurrénale de son cortex, on peut donc inverser le rapport en faveur de la noradrénaline et probablement de la dopamine.

### Action inconnue

Le mode d'action de ce type de transplants est totalement inconnu. Dans un premier temps, on constate néanmoins une libération diffuse de neurotransmetteurs. Il existerait également une action trophique (qui concerne la nutrition des tissus), mais celle-ci est très discutée. La régénération des cellules nerveuses provoquerait une restructuration des connexions intercellulaires qui modifieraient la fonction du noyau neuronal dans le corps strié. Ce mécanisme trophique n'est pas encore expliqué. On a pu constater cependant, sous l'influence de l'hormone de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor, NGF), des modifications de la structure des neurones cholinergiques du corps strié. Des récepteurs de l'NGF ont d'ailleurs été mis en évidence sur ces cellules.

### Greffe de cellules nerveuses

Le moyen le plus direct de remplacer

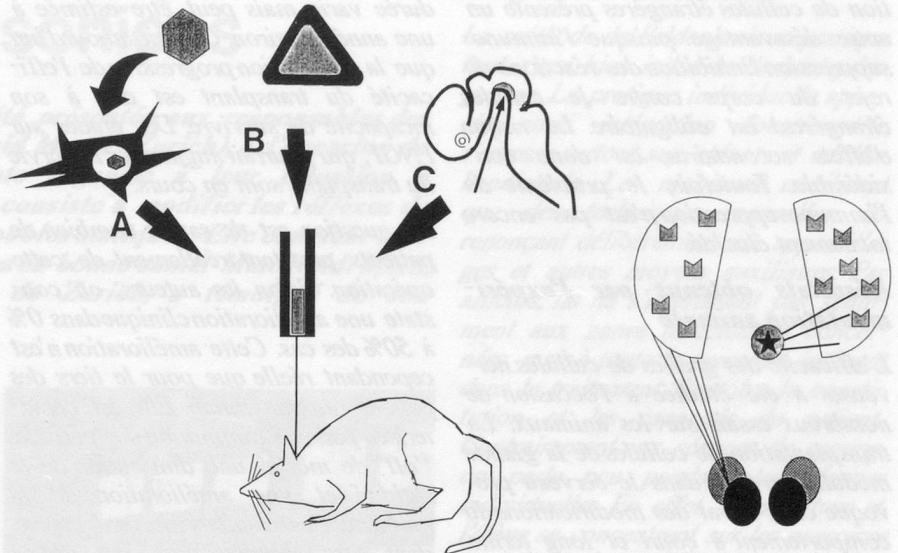


Illustration 2

Transplantation de plusieurs types de cellules dans le corps strié d'un rat auquel on a injecté préalablement de la 6-OHDA pour provoquer des lésions cérébrales. 2A: un gène contenant l'information pour la fabrication de la dopamine est introduit dans un fibroblaste (noir) à l'aide d'un rétrovirus (hexagone gris). 2B: la surrénale est représentée schématiquement par un triangle correspondant à une coupe de cet organe. Elle est composée du cortex (noir) et de la glande médullosurrénale (gris). Les hormones stéroïdiennes sont fabriquées dans le cortex, l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale. 2C: schéma représentant le cerveau d'un embryon et son prolongement par la moelle épinière au stade de développement d'un embryon de rat à 13 jours environ et d'un fœtus humain à 9 semaines. La partie du mésencéphale (longue flèche) qui contient les cellules de la substance noire encore en formation et qui sera transplantée est représentée en gris. A droite: la transplantation a lieu directement dans le corps strié. L'intégration du transplant (représenté par une étoile) dans le tissu receveur se produit grâce à l'émergence de nouvelles fibres nerveuses saines.

Abbildung 2

Implantation verschiedener Zelltypen in das Striatum einer Ratte nach 6 OHDA-Verletzung. 2A: Einem Fibroblasten (schwarz) wird mit Hilfe eines Retroviriums (graues Sechseck) ein Gen eingepflanzt, welches die Information für die Herstellung von Dopamin besitzt. 2B: Die Nebenniere ist schematisch als Dreieck dargestellt, was einem Querschnitt durch dieses Organ entspricht. Bei den Nebennieren unterscheiden wir einen Rindenbereich (schwarz) und einen Markbereich (grau). Im Rindenbereich werden Steroidhormone gebildet. In den chromaffinen Zellen des Mark werden Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin gebildet. 2C: Schematische Darstellung des Gehirns und des verlängerten Marks eines Embryo. Dieses Stadium entspricht etwa einem 13tägigen Rattenembryo bzw. einem 9 Wochen alten menschlichen Föten. Derjenige Teil des Mittelhirns (Mesenzephalon, langer Pfeil), der die Zellen der späteren Substantia nigra trägt und transplantiert wird, ist grau dargestellt. Rechte Seite: Die Implantation erfolgt in das Striatum selbst. Das Implantat (Stern) dringt mit neu ausgebildeten und regenerierten Fasern in das Gastgewebe ein.

les cellules dégénérées est de transplanter dans le cerveau des cellules dopaminergiques de la substance noire. Comme les cellules embryonnaires supportent mieux les greffes que les neurones matures, les spécialistes ont donc envisagé de transplanter des cellules prélevées dans le mésencéphale de

foetus avortés. Ces cellules constituent les précurseurs naturels des cellules dopaminergiques de la substance noire. L'utilisation de foetus avortés comme organes donneurs soulève cependant des problèmes d'ordre éthique qui sont loin d'être résolus, bien que les commissions d'éthique des pays nordiques et



de Grande-Bretagne aient autorisé la pratique de cette opération. L'utilisation de cellules étrangères présente un autre désavantage puisque l'immunosuppression (inhibition des réactions de rejet du corps contre le cellules étrangères) est obligatoire. Le risque d'effets secondaires, est donc considérable. Toutefois, le problème de l'immunosuppression n'est pas encore totalement élucidé.

### **Résultats obtenus par l'expérimentation animale**

L'efficacité des greffes de cellules nerveuses a été étudiée à l'occasion de nombreux essais sur les animaux. La transplantation de cellules de la glande médullosurrénale dans le cerveau provoque chez le rat des modifications du comportement à court et long terme. Ces dernières sont plus significatives que celles obtenues par une pseudo-opération et se manifestent par une nette diminution du mouvement de rotation.

La transplantation de cellules dopaminergiques chez le rat et le singe parkinsoniens a provoqué une amélioration de la symptomatologie qui semble liée à l'émergence de nerfs et à la formation de nouvelles synapses entre le transplant et l'hôte.

### **Résultats cliniques**

La première greffe de médullosurrénale sur un patient parkinsonien a été réalisée le 30 mars 1982 par E.O. Backlund à Stockholm. Il a constaté chez ses deux premiers patients une légère diminution de la rigidité qui s'est malheureusement révélée éphémère. En 1987, I. Madrazo de Mexico suscite l'optimisme général en publiant ses résultats: ses deux patients ont bénéficié pendant plus de dix mois d'une amélioration clinique notable de la marche et de la parole, et une diminution de la rigidité. Plusieurs centres médicaux ont donc tenté ce type d'intervention, avec des résultats très inconstants. La polémique à ce sujet n'est d'ailleurs pas encore terminée.

Les nombreuses données dont nous disposons aujourd'hui sur la greffe de tissu médullaire de la glande surrénale permettent de tirer certaines conclusions qui ne sont d'ailleurs pas définitives. La greffe de médullosurrénale provoque une amélioration rapide mais passagère de la symptomatologie du patient. La rigidité diminue et la mobilité des extrémités augmente. Cette phase dure de un à quatre jours. Elle est probablement caractérisée localement par une concentration élevée de catécholamines.

L'effet à long terme commence environ

trois semaines après l'opération et atteint son maximum en six mois. Sa durée varie mais peut être estimée à une année environ. On sait aujourd'hui que la diminution progressive de l'efficacité du transplant est due à son incapacité de survivre. Des études sur l'NGF, qui pourrait augmenter la survie du transplant, sont en cours.

La question est de savoir combien de patients profitent réellement de cette opération. Selon les auteurs, on constate une amélioration clinique dans 0% à 50% des cas. Cette amélioration n'est cependant réelle que pour le tiers des patients au maximum. Elle est caractérisée par une diminution des périodes "off" de moitié, une diminution de la rigidité et une amélioration de la mobilité. Ces résultats doivent cependant être appréciés par rapport au risque opératoire qui est de 4% pour l'intervention stéréotaxique et de 15% pour la trépanation. Par ailleurs, les patients âgés peuvent présenter un état psychotique postopératoire passager.

### **Greffe de cellules foetales prélevées dans le mésencéphale**

En juin 1990, les participants au congrès de Fernström en Suède ont pris connaissance des résultats de greffes de tissu foetal pratiquées sur 96 patients parkinsoniens. Il est malheureusement impossible d'apprécier globalement ces résultats car les techniques de transplantation utilisées étaient très différentes les unes des autres. Mentionnons cependant l'étude de cas du groupe suédois qui a pu constater chez un patient, en sept mois, une diminution à 50% puis à 20% des périodes "off", qui se sont révélées par ailleurs plus supportables, une diminution de la rigidité et une amélioration de la mobilité. Comme la plupart de ces études viennent de débiter, il est encore impossible de savoir combien de patients pourraient bénéficier de ce type de traitement et pour combien de temps. Le risque opératoire serait égal à celui d'une ponction cérébrale stéréotaxique pratiquée à but diagnostique (de nul à quatre pour cent).

### **Efficacité artificielle?**

Nombreux sont ceux qui affirment que l'efficacité des greffes est créée artificiellement. Certes, la collaboration du patient étant généralement essentielle, un grand nombre de données indispensables à la réalisation des greffes ont nécessairement un caractère subjectif. Mais le fait que les résultats des essais cliniques coïncident avec ceux de l'expérimentation animale confirme l'efficacité réelle du transplant chez l'homme (que celle-ci soit due à la libération de neurotransmetteurs ou à

un effet trophique). Soulignons encore que l'effet est nettement plus marqué du côté opposé à celui où l'intervention est pratiquée. On suppose encore que l'amélioration clinique ne serait due qu'à la blessure chirurgicale. Cette affirmation est démentie par l'évolution des symptômes dans le temps et par le fait que les résultats sont meilleurs avec les techniques chirurgicales les plus fines. Celles-ci contribuent vraisemblablement à augmenter la durée de vie du transplant.

### **Une méthode qui est loin de devenir un traitement de routine**

La transplantation de tissu nerveux dans le système nerveux central ne peut pas encore être considérée comme un traitement de routine de la maladie de Parkinson. Dans ce domaine en effet, la recherche fondamentale doit encore progresser. Il faut augmenter la survie des cellules dopaminergiques du transplant et mieux comprendre l'intégration et la fonction cellulaire de celui-ci. C'est pourquoi les interventions dont nous avons parlé ne doivent être pratiquées que dans les centres qui disposent des moyens d'évaluer scientifiquement leurs résultats cliniques et de participer à la recherche fondamentale.

## **Communications**

### **Pace-maker neurologique et chirurgie stéréotaxique**

Bü. Lors de la dernière assemblée générale des membres de l'association, le Professeur Siegfried a présenté une nouvelle technique chirurgicale pouvant remplacer l'opération stéréotaxique classique. Cette opération consiste à introduire une électrode dans le cerveau afin de bloquer les cellules responsables du tremblement par une électrostimulation continue. Or, une de nos lectrices parkinsonienne désire obtenir des renseignements complémentaires sur cette intervention. C'est pourquoi nous invitons toutes les personnes qui pourraient lui donner des informations, soit parce qu'elles en ont entendu parler, à prendre contact avec le secrétariat central.

Un de nos lecteurs a subi récemment une opération stéréotaxique. Il pense aujourd'hui à se faire opérer de l'autre côté et souhaite recevoir des informations de la part des membres de l'association qui ont subi une opération stéréotaxique bilatérale. Les personnes qui désirent témoigner sont donc vivement invitées à contacter le secrétariat central (tél. 01/984 01 69).