



RÜCKENMARKSVERLETZUNG

INNOVATIVE BEHANDLUNG MIT
STAMMZELLEN UND
ROBOTERGESTÜTZTEN EXOSKELETEN



ANOVA IRM
Institute for Regenerative Medicine

- Das Rückenmark: Aufbau und Funktion 5
- Rückenmarksverletzungen: Ursachen und Folgen 5
- Sind die derzeitigen Konzepte der Neuro-Rehabilitation veraltet? 9
- Neuro-funktionelles Training mit dem HAL-Roboter-Exoskelett 11
- Neuro-Regeneration mit dem Sekretom mesenchymaler Stammzellen 13
- Stammzellen und robotergestützte Exoskelette:
REMCeIl-Therapie - ein neuartiger Ansatz zur Neuro-Rehabilitation 15
- Phase 1 - Bewertung der Eignung für die REMCeIl-Therapie 15
- Phase 2 - Gewinnung von Stammzellen und Sekretom-Produktion 15
- Phase 3 - Neuro-funktionelles Training und neuro-regenerative
Stammzellenbehandlung 17
- Welche therapeutischen Erfolge sind zu erwarten? 17
- Wie können Sie von **ANOVA**'s kombinierter neuro-regenerativen und
neuro-funktionellen REMCeIl-Therapie profitieren? 19

Liebe Leserin, lieber Leser,

eine Rückenmarksverletzung ist eine verheerende, lebensverändernde Verletzung, die häufig junge Menschen betrifft. In der Vergangenheit gab es nur wenige Behandlungsmöglichkeiten.

Für Patienten mit Rückenmarksverletzungen gibt es jetzt neue Hoffnung. Die Kombination von stammzellbasierter Neuro-Regeneration mit neuro-funktionellem robotischem Exoskelett-Training bietet eine realistische Hoffnung die Behinderung graduell zu verbessern.

In Deutschland haben wir dies nun durch eine einzigartige Kooperation zwischen uns, **ANOVA** Institut für Regenerative Medizin GmbH (**ANOVA**) in Offenbach, und der Cyberdyne Care Robotics GmbH (Cyberdyne), einer japanischen Firma in Bochum, ermöglicht.

Während **ANOVA** die erste Einrichtung in Europa ist, die eine offizielle Lizenz für die Herstellung besitzt und Patienten mit mesenchymalen Stammzellen und Knochenmarkstammzellen behandelt, entwickelte Cyberdyne das HAL-Exoskelett (Hybrid Assistive Limb) für das neurofunktionelle Feedback-Training.

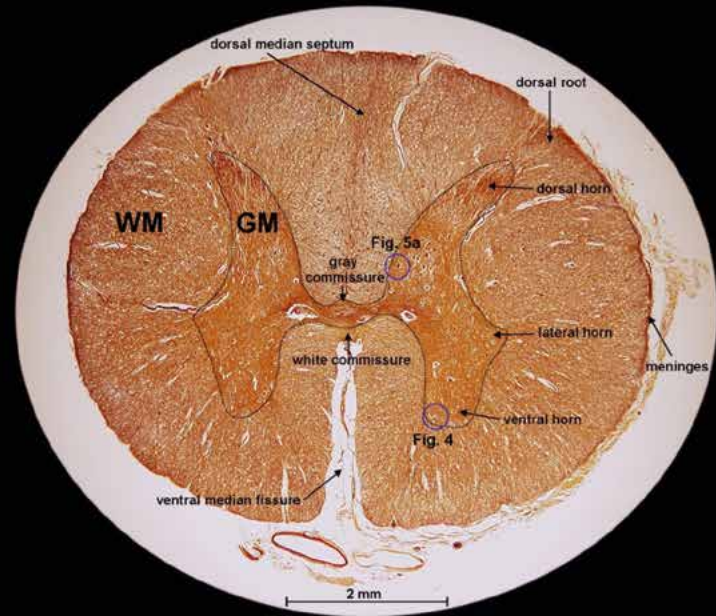
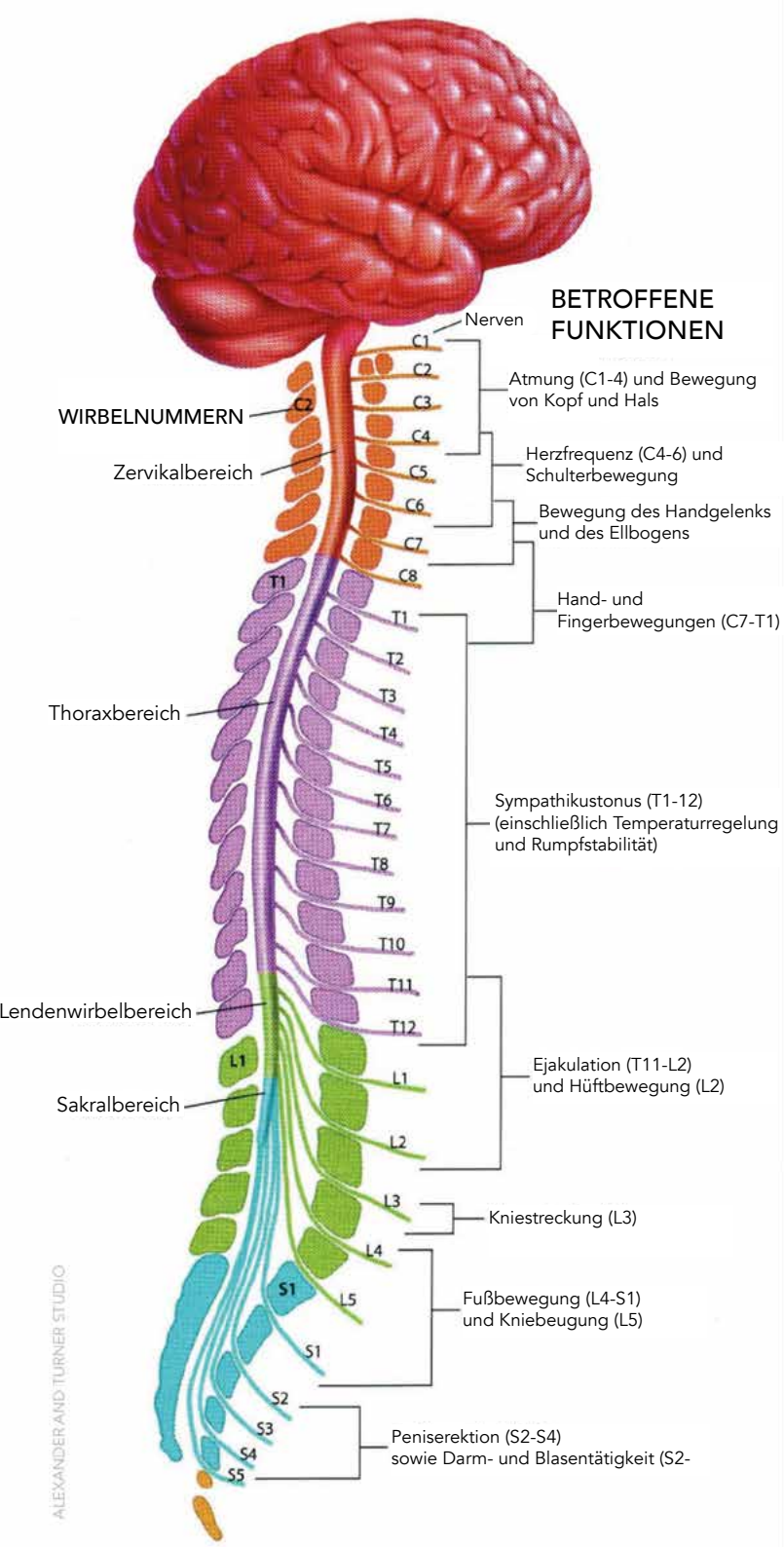
Bei **ANOVA** haben wir erfolgreich diese beiden bahnbrechenden Behandlungen kombiniert, um gelähmten Patienten eine echte Chance zu geben, ihre Funktionseinsparungen graduell zu verbessern und die Neuro-Rehabilitation ins 21. Jahrhundert zu führen. Wenn Sie an einer Rückenmarksverletzung leiden, sprechen Sie mit uns, um mehr über die erste offiziell zugelassene Stammzelltherapie für SCI in Europa zu erfahren.

Wir hoffen, Sie bald in unserer Klinik begrüßen zu dürfen.



Dr. mult. Michael K. Stehling

ANOVA Institute for Regenerative Medicine



Das Rückenmark: Aufbau und Funktion

Das Rückenmark (Spinal Cord, SC) verbindet das Gehirn mit den peripheren Nerven. Es verläuft, suspendiert in der Rückenmarksflüssigkeit (Liquor), innerhalb des knöchernen Kanals der Wirbelsäule. Das Rückenmark misst zwar nur 8 - 12 mm im Durchmesser, enthält aber Milliarden von Nervenzellen und Nervenfasern (Axone), die die motorischen Signale vom Gehirn zu den Muskeln und sensorische Signale von den peripheren Nerven zurück zum Gehirn leiten.

Die Neuro-Anatomie des Rückenmarks ist ungeheuer komplex und kann am besten mit einem Computerchip verglichen werden: Seine Elemente sind winzig, in der Größenordnung von Mikrometern. Die Bewertung von Schädigungen des Rückenmarks erfolgt daher hauptsächlich durch funktionelle Funktionsprüfungen, wobei bildgebende Verfahren wie eine MRT wegen ihrer begrenzten Auflösung nur eine Nebenrolle spielen.

Rückenmarksverletzungen: Ursachen und Folgen

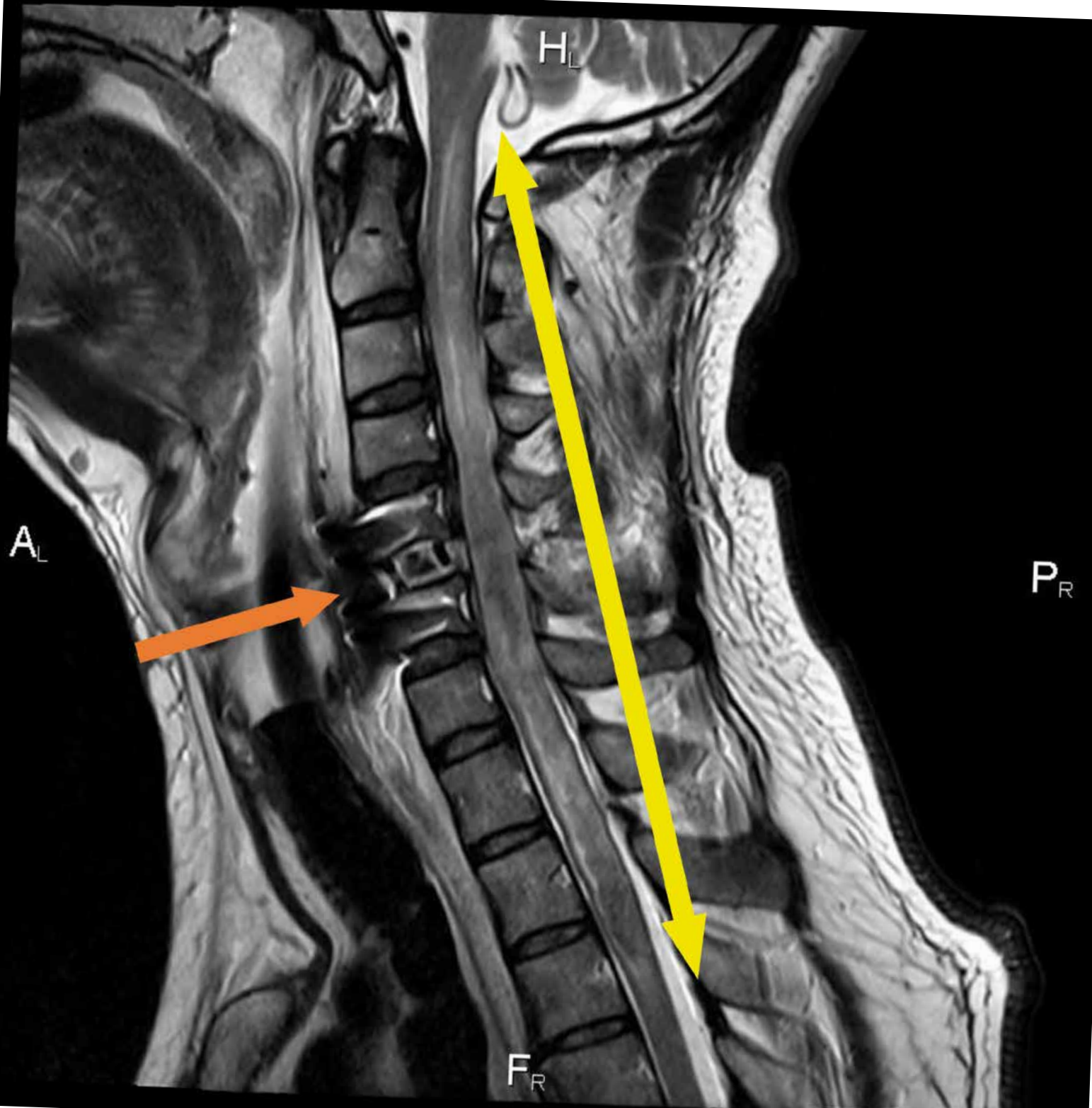
Rückenmarksverletzungen¹ (SCI) sind ein verheerender Gesundheitszustand. Sie betreffen weltweit Millionen von Menschen, vor allem jüngere Männer. Die meisten Fälle von Rückenmarksverletzungen werden durch physische Traumata, wie Kraftfahrzeugunfällen, Schussverletzungen, Stürzen und Sportverletzungen verursacht. Wenige Ereignisse sind nicht traumatisch.

Ca. 50 % der SCI treten an der Halswirbelsäule auf. Zu den Symptomen von SCI gehören der Verlust der willentlichen motorischen Kontrolle, Muskelpastik, Gefühlsverlust,

Schmerzen und der Verlust autonomer Funktionen wie Darm- oder Blasenkontrolle oder erektiler Dysfunktion. Patienten mit SCI verlieren oft ihre Fähigkeit zu gehen und benötigen Rollstühle sowie eine lebenslange Pflege.

Eine Schädigung des Rückenmarks tritt nicht nur zum Zeitpunkt der Verletzung, sondern auch später, bis zu Wochen nach der Verletzung, auf und wird durch eine Ischämie (mangelnde Blutversorgung), eine Entzündung, Schwellungen, Apoptose (Zellselbstmord) und ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter verursacht.

¹ https://en.wikipedia.org/wiki/Spinal_cord_injury



Aufgrund der Komplexität des Verletzungsmechanismus ist eine schnelle Behandlung im Krankenhaus sehr wichtig. Hierbei besteht das Hauptziel darin, eine angemessene Durchblutung des Rückenmarks zu gewährleisten. Erreicht werden kann dies durch eine Dekompressionsoperation sowie der Aufrechterhaltung eines angemessenen Blutdrucks und einer ausreichenden Sauerstoffversorgung.

Rückenmarksverletzungen werden in "vollständig" und "unvollständig" eingeteilt. Bei einer vollständigen SCI gehen alle Funktionen unterhalb des verletzten Bereichs verloren, unabhängig davon, ob das Rückenmark durchtrennt ist oder nicht.

Bei einer "unvollständigen" Rückenmarksverletzung bleiben die motorischen oder sensorischen Funktionen unterhalb der Verletzung im Rückenmark erhalten.

Die Abb. links zeigt einen Patienten mit einer SCI nach einer Fraktur auf der Höhe C5/6. Die primäre Schädigung liegt auf dieser Ebene (oranger Pfeil). Es besteht jedoch eine sekundäre Schädigung des Rückenmarks von der Ebene C1 hinunter bis nach Th3 (gelber Pfeil). Schwellungen (Ödem) komprimieren das Rückenmark und unterbrechen dadurch seine Blutversorgung.

Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich das geschwollene Rückenmark im engen Wirbelkanal nicht ausdehnen konnte. Eine chirurgische Erweiterung des Wirbelkanals durch Entfernung der hinteren knöchernen Elemente (Laminektomie) wurde bei diesem Patienten nicht früh genug durchgeführt, um die Folgeschäden zu verhindern.



Sind die derzeitigen Konzepte der Neurorehabilitation veraltet?

In der Vergangenheit ging man davon aus, dass der erste ASIA-Score², der 72 Stunden nach der SCI ermittelt wurde, als Vorhersage für den Grad der funktionellen Erholung eines Patienten dienen kann. Bei Patienten mit "vollständigen" SCI (AIS A), d. h. ohne verbleibende motorische Funktion oder Empfindung unterhalb des Verletzungsniveaus, wurde im Allgemeinen ein sehr geringes Erholungspotenzial prognostiziert.

Außerdem wurde davon ausgegangen, dass die überwiegende motorische Erholung in der subakuten Phase der SCI, d.h. 6 bis 12 Monate nach der Verletzung, erfolgt. In der chronischen Phase der SCI wurde nur eine geringe funktionelle Verbesserung für möglich erachtet. Neue Therapien geben nun Patienten mit einer SCI Hoffnung auf bessere Ergebnisse. Mit neuroregenerativen und neuro-funktionellen Behandlungen besteht das Potential, dass sogar Patienten, die über Jahre hinweg an den Rollstuhl gefesselt waren, davon profitieren können, möglicherweise in seltenen Fällen sogar wieder gehen könnten.

Während man in der Vergangenheit davon ausging, dass das Hauptproblem bei Patienten mit einer SCI auf der Ebene des verletzten Rückenmarks liegt, weiß man heute, dass die komplexen Pathomechanismen sowohl die Wirbelsäule als auch das Gehirn betreffen.

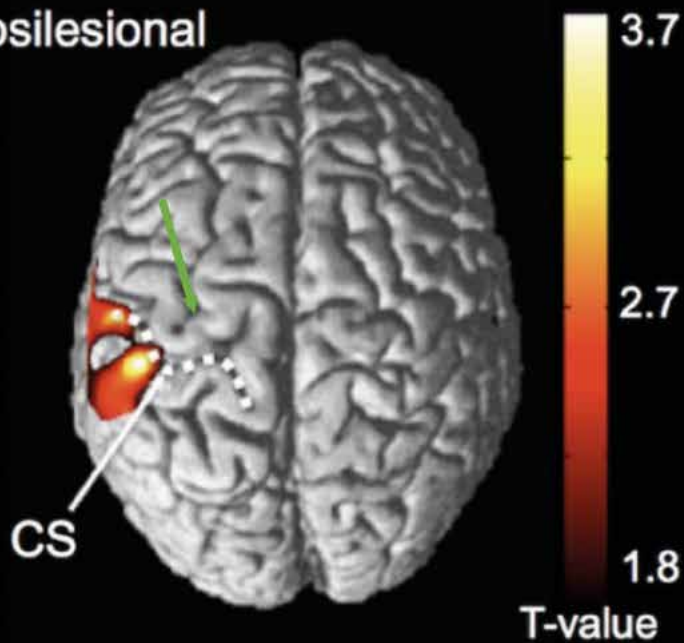
Die SCI führt zu Störungen in den Funktionskreisen der motorischen und sensorischen Funktionen. Die motorische Funktion erfordert nicht nur eine Signalübertragung vom Gehirn über das Rückenmark und den peripheren Nerven zu den Muskeln, sondern auch sensorischen Input von Propriozeptoren in Muskeln, Sehnen und Gelenken zurück zum Gehirn. Wenn diese Rückkopplungsschleifen unterbrochen sind, wie es in den frühen Phasen der SCI der Fall ist, funktioniert das gesamte motorische System nicht.

Die Neuroregeneration mit Stammzellen und neurofunktionellem Training kann, zumindest teilweise, die normalen funktionellen Rückkopplungsschleifen wiederherstellen, die für die motorische Funktion erforderlich sind. Dabei wird die erhebliche funktionelle Plastizität des zentralen Nervensystems genutzt.

² [https://www.physio-pedia.com/American_Spinal_Cord_Injury_Association_\(ASIA\)_Impairment_Scale](https://www.physio-pedia.com/American_Spinal_Cord_Injury_Association_(ASIA)_Impairment_Scale)

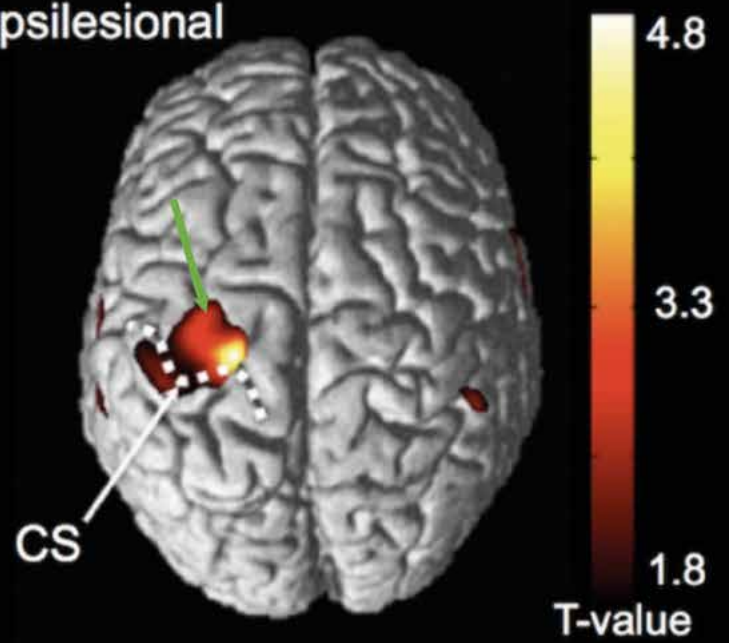
Before Training

Ipsilesional



After Training

Ipsilesional

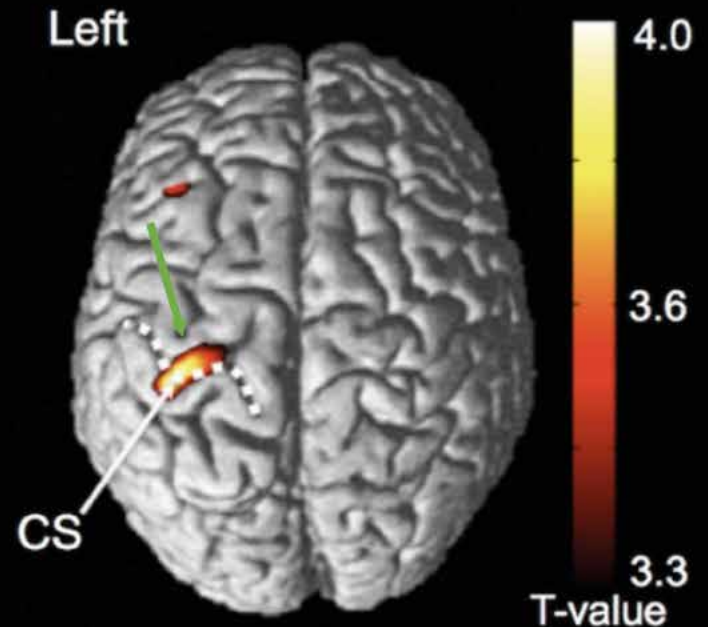


Hirnaktivität im motorischen Kortex (Gyrus prae-centralis, grüner Pfeil; (hier dargestellt mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)) vor und nach dem neuro-funktionellen Training. Der motorische Kortex ist für die Bewegungen der Gliedmaßen verantwortlich. Ebenfalls zu sehen ist der zentrale Sulcus (CS, gestrichelte Linie und weißer Pfeil), der den motorischen Kortex vom sensorischen Kortex im Sulcus postcentralis trennt. Vor dem neuro-funktionellen HAL-Training (Bild oben links) ist keine Aktivität im motorischen Kortex zu erkennen (grüner Pfeil). Nach dem neuro-funktionellem HAL-Training (oberes rechtes Bild) ist die Aktivität im motorischen Kortex wiederhergestellt worden (grüner Pfeil). Im Vergleich zum Normalfall, d.h. bei gesunden Personen (unteres rechtes Bild grüner Pfeil) ist die Aktivität noch nicht so fokussiert.

Von: Saita K, Morishita T, Arima H, et al. (2018) Biofeedback effect of hybrid assistive limb in stroke rehabilitation: A proof of concept study using functional near infrared spectroscopy. PLoS ONE 2018;13(1): e0191361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191361>

Healthy Subject

Left



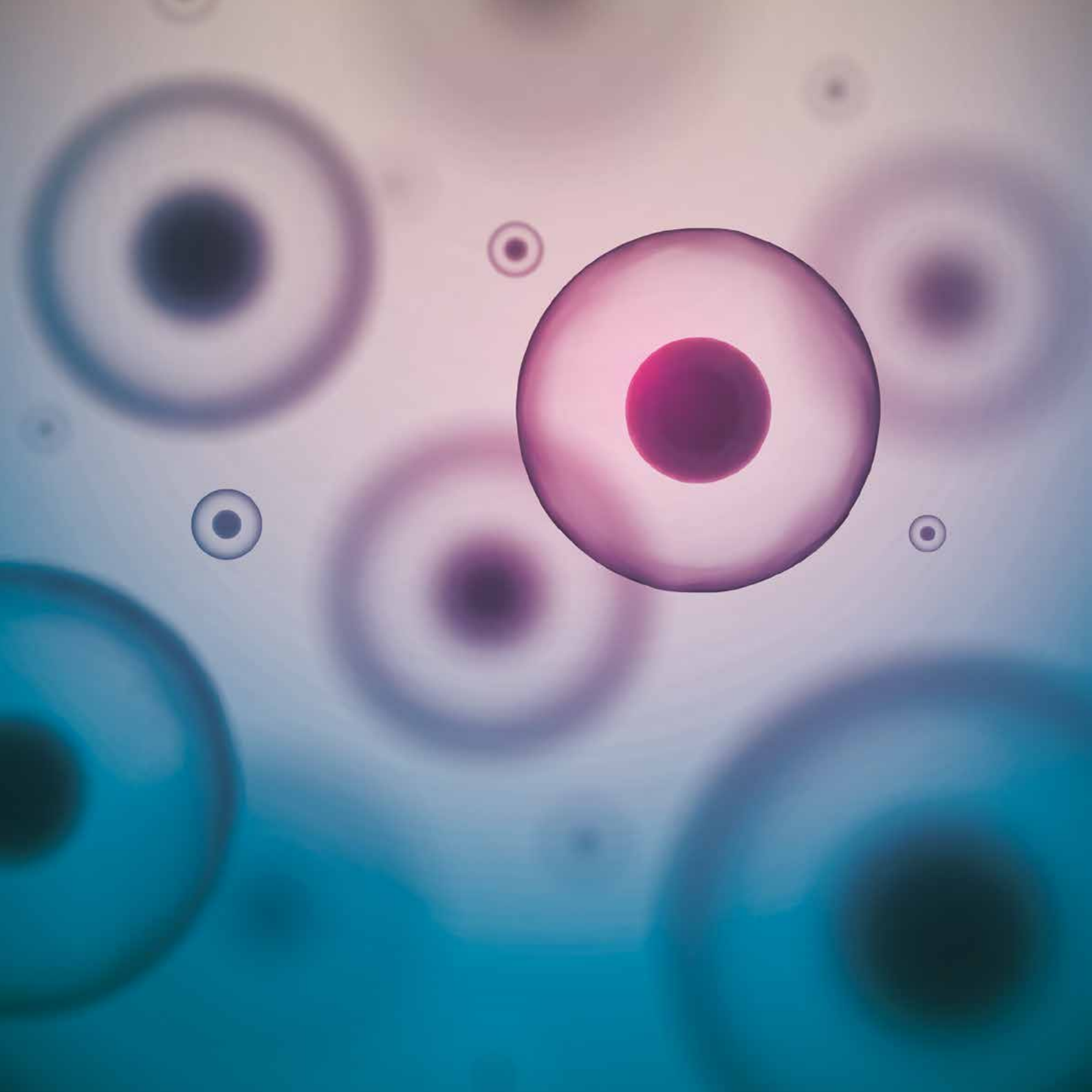
Neuro-funktionelles Training mit dem HAL-Roboter-Exoskelett

Nach einer Rückenmarksverletzung können die Nervensignale vom Gehirn zu den Muskeln in den Beinen (efferente Signale) zu schwach sein, um diese zu bewegen. Aber bei vielen Patienten können diese Nervensignale dennoch mit empfindlichen Elektroden aufgezeichnet werden. Mit dem HAL-Roboter-Exoskelett werden die schwachen Nervensignale verstärkt und genutzt, um Elektromotoren zu aktivieren, die wiederum die Beine des Patienten bewegen, und zwar auf fast natürliche Weise.

Dies erzeugt Nervensignale in sogenannten Propriozeptoren in den Muskeln und Gelenken, die an das Gehirn zurückgemeldet werden (afferente Signale). Efferente Signale haben ihren Ursprung im Gehirn und werden über das Rückenmark zu den peripheren Nerven gesendet. Afferente Signale aus den Beinen wandern über die Nerven zum Rückenmark und von dort aus zum Gehirn hinauf. Efferente und afferente Signale bilden so eine Rückkopplungsschleife. Bei Patienten mit einer SCI ist diese Rückkopplungsschleife unterbrochen und degeneriert mit der Zeit.

Funktionelle Hirnstudien, die die Hirnaktivität sichtbar machen können, haben gezeigt, dass die Bereiche im motorischen Kortex des Gehirns (Gyrus prae-centralis), die spezifische Bewegungen der Beine steuern und die normalerweise auf sehr kleine Bereiche des motorischen Kortex fokussiert sind, bei Patienten mit einer SCI über größere Gebiete „verwischen“. Dies könnte die willkürliche Initiierung der Bewegung durch tiefere Funktionszentren des Gehirns behindern.

Während des HAL-Trainings wird die funktionelle Aktivität wieder auf den ursprünglichen Bereich des motorischen Kortex fokussiert. Es scheint also, dass die Wiederherstellung der Rückkopplungsschleife, insbesondere des sensorischen Inputs von den Propriozeptoren in den Beinen zum Gehirn, eine wesentliche Komponente für willkürliche Bewegung ist.



Neuro-Regeneration mit dem Sekretom mesenchymaler Stammzellen

Die vorklinische Forschung hat die verschiedenen positiven Auswirkungen von mesenchymalen Stammzellen (MSC) und ihrem Sekretom auf Rückenmarksverletzungen aufgezeigt. Die ursprüngliche Annahme, dass Stammzellen verloren gegangene Nervenzellen ersetzen und damit Funktion wiederherstellen, hat sich nicht bewahrheitet, aber MSCs und ihr Sekretom unterstützen die Neuro-Regeneration auf viele andere Weisen.

SCI umfasst viele Verletzungsmechanismen, die zu folgenden Funktionsbeeinträchtigungen führen: Neben dem unmittelbaren Tod von Neuronen und Glia (Stützzellen) durch die Verletzung kommt es zum verzögerten Zelltod durch Apoptose (Zellselfmord), Unterbrechung von Axonen (Nervenbahnen), Verlust von Gefäßen und Blutversorgung, Entzündung, Vernarbung der Glia und Vielem mehr.

MSCs reorganisieren nachweislich die Architektur bei glialer Vernarbungen. Durch Verbesserung des Wachstums von Axonen unterstützen sie die Wiederverbindung von Nervenbahnen über gliale Narben hinweg und tragen so zur Verbesserung der Leitfähigkeit der Nervensignale im Rückenmark bei. Gleichzeitig haben MSCs gezeigt, dass sie die Vaskularisierung und Blutversorgung in geschädigten Bereichen des Rückenmarks verbessern, indem sie das Wachstum neuer Blutgefäße induzieren. Dies ist eine entscheidende Komponente für die Wiederherstellung einer normaleren Mikroarchitektur des Rückenmarks.



Stammzellen und robotergestützte Exoskelette: REMCell-Therapie - ein neuartiger Ansatz zur Neuro-Rehabilitation

ANOVA, Deutschlands Pionier der Stammzelltherapie, und Cyberdyne, der japanische Pionier für robotisches Neuro-Funktionstraining, haben sich zusammengetan, um eine neuartige und wirksame Behandlung von Rückenmarksverletzungen zu entwickeln: REMCell, Robotisches Exoskelett und Mesenchym-Stammzelltherapie.

REMCell integriert die Neuro-Regeneration (NR) mit Stammzellen und neuro-funktionelles (NF) Training mit

dem HAL-Roboter-Exoskelett. Sie haben die derzeit vielversprechendste und wahrscheinlich effektivste Methode zur funktionellen Erholung nach einer Rückenmarksverletzung. Ein vollständiger Kurs der REMCell-Therapie dauert 3 Monate und umfasst die Entnahme der Stammzellen, ihre Expansion und Produktion von Sekretom im GMP-Labor der ANOVA und 60 Sitzungen des HAL-Roboter-NF-Trainings synchronisiert mit intrathekaler NR-Sekretom-Behandlung.

Phase 1 - Bewertung der Eignung für die REMCell-Therapie

Die Patienten werden zunächst daraufhin untersucht, ob noch Nervensignale in ihren Beinen vorhanden sind und ob sie als Spender für mesenchymale Stammzellen geeignet sind.

Fallen diese Tests positiv aus, kann mit der REMCell-Therapie begonnen werden. Phase 1 dauert ein bis zwei Tage für den Patienten und etwa eine Woche, bis die Ergebnisse aus den Labors zurückkommen.

Phase 2 - Gewinnung von Stammzellen und Sekretom-Produktion

Die Stammzelltherapie erfordert die Entnahme von mesenchymalen Stammzellen (MSC) aus dem Unterhautfettgewebe. Diese wird ambulant mit einer Mini-Liposuktion, ähnlich wie bei einer kosmetischen Fettabsaugung, durchgeführt. Es handelt sich um ein minimalinvasives Verfahren und dauert etwa 1 Stunde im OP, insgesamt einen halben Tag für den Patienten. Die Stammzellen werden dann aus dem Fett isoliert und im Labor gezüchtet.

Wenn eine ausreichende Anzahl von Stammzellen gezüchtet worden ist, werden die Zellen bestimmten Bedingungen unterworfen, die die Sekretomproduktion der Zellen optimieren. 10 oder 20 Dosen MSC-Sekretom können hergestellt und für maximal zwei Jahre gelagert werden. Die Herstellung dauert ca. 4 Wochen bis zum Abschluss.



Phase 3 - Neuro-funktionelles Training und neuro-regenerative Stammzellenbehandlung

Unmittelbar nach der Stammzellenentnahme beginnt der Patient mit dem HAL-Training, 5 Tage pro Woche mit einer täglichen Trainingseinheit von 1 bis 2 Stunden. Die Wochenenden sind frei.

Nach 4 Wochen Training ist die MSC-Sekretom-Produktion abgeschlossen und die erste Applikation von MSC-Sekretom kann durchgeführt werden.

In der Regel wird das MSC-Sekretom intrathekal, d. h. in die das Rückenmark und das Gehirn umgebende Liquorflüssigkeit (CSF), injiziert.

Je nachdem, ob 10 oder 20 Dosen des MSC-Sekretoms hergestellt wurden, erhält der Patient Injektionen alle zwei Wochen oder wöchentlich.

Welche therapeutischen Erfolge sind zu erwarten?

Das HAL-Training allein hat sich bereits als wesentlich wirksamer erwiesen als herkömmliches Neuro-Rehabilitationstraining, daher verspricht die Kombination mit stammzellbasierter Neuro-Regeneration noch bessere Ergebnisse. Präklinische Studien über die Wirkung von mesenchymalen Stammzellen und deren Sekretom haben zahlreiche positive Auswirkungen auf geschädigtes Rückenmarksgewebe, wie die Reorganisation von Glia-Narben, eine verbesserte Vaskularisierung und die Förderung des axonalen Wachstums gezeigt.

Was das HAL-Exoskelett betrifft, so haben Untersuchungen gezeigt, dass das neuro-funktionelle Training die Unabhängigkeit der Patienten, insbesondere ihre Gehfähigkeit, erheblich verbessert. Gehen mit Rollator, Krücken oder Orthesen wurde für viele Patienten möglich, die zuvor an den Rollstuhl gefesselt waren.

Aber es gibt auch andere Vorteile: Die Patienten erlebten einen Rückgang der neuropathischen Schmerzen, positive Veränderungen der Spastik, eine verbesserte Sensibilität und infolgedessen ein geringeres Risiko von Druckgeschwüren. Nach Abschluss der neuro-muskulären Feedback-Therapie bleiben die erzielten Erfolge erhalten solange die Patienten ihre wiedergewonnene Mobilität aktiv im Alltag nutzen, d.h. aus dem Rollstuhl aufstehen und mit einem Rollator oder mit Krücken gehen.



Wie können Sie von ANOVAs kombinierter neuroregenerativen und neurofunktionellen REMCell-Therapie profitieren?

Wenn Sie an einer Rückenmarksverletzung leiden, kann die REMCell-Therapie Motorik, Empfindung und autonome Funktionen wie die Kontrolle von Blase und Darm verbessern.

Querschnittsgelähmte Patienten, bei denen Nervensignale in den Gliedmaßen nachweisbar sind, auch wenn sie zu schwach sind, um die Muskelfunktion zu kontrollieren, haben gute Chancen von der REMCell-Therapie zu profitieren. Neuere Forschungen zeigen jedoch, dass auch bei Patienten ohne Restsignale der peripheren Nerven, eine Chance auf Besserung besteht.

Auch Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen können neusten Studien zufolge von einem HAL-Neuro-Funktionstraining und einer neuroregenerativen Stammzelltherapie profitieren.

Zu diesen Erkrankungen gehören die meisten traumatischen, ischämischen und neurodegenerative Erkrankungen des zentralen Nervensystems:

· Schlaganfall

· Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

· Multiple Sklerose (MS)

· Parkinson-Krankheit

Wie bei SCI-Patienten müssen auch alle anderen Patientengruppen die entsprechenden Voraussetzungen für die Behandlung erfüllen. Für die Stammzellproduktion muss die Eignung des Spenders festgestellt werden.

Zu den Voraussetzungen gehören, dass die Patienten mindestens 18 Jahre alt sind und keine aktive Krebserkrankung vorliegt. Auch Schwangere und Menschen mit schweren Atem- oder Schluckstörungen müssen leider von einer Behandlung ausgeschlossen werden.

Um herauszufinden, ob auch Sie von ANOVAs bahnbrechender REMCell-Therapie profitieren können, sprechen Sie mit unseren Patientenbetreuern. Wir werten Ihre medizinischen Unterlagen aus und beurteilen Sie vor Ort.

Für mehr Informationen,
rufen Sie ANOVA gerne an:
+ 49 (0) 69 50 50 00 944



ANOVA IRM
Institute for Regenerative Medicine

Strahlenbergerstraße 110
63067 Offenbach

info@anova-irm.com

Tel +49 69 50 50 00 944
Fax +49 69 50 50 00 988

anova-irm.com