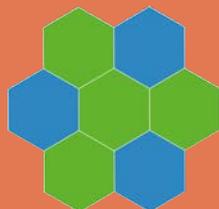




Stammzelltherapie bei Arthrose

Vermeidung und Regeneration von Gelenkverschleiß



ANOVA

Institute for Regenerative Medicine



____Früherkennung und Diagnostik

____Hormone und Sport

____Stammzelltherapien

____Altern, Entzündung und seneszente Zellen

Liebe/r Leser/in,

Arthrose – Gelenkverschleiß – ist eine weitverbreitete Erkrankung der Gelenke, die weltweit hunderte Millionen Menschen betrifft.

Die Arthrose führt bei den Betroffenen zu einer erheblichen Einschränkung in der Lebensqualität. Schmerzen und Funktionseinschränkungen bedingen sekundäre gesundheitliche und psychosoziale Probleme.

Etablierte Therapien können Arthrose nicht heilen, sondern bestenfalls das Fortschreiten verlangsamen und Schmerzen lindern. Im fortgeschrittenen Stadium bleibt dann meist nur der Gelenkersatz mit künstlichen Gelenken.

Mit den Möglichkeiten der Stammzelltherapie rücken nun der Erhalt und die Regeneration von Gelenken in den Vordergrund. Stammzellen ermöglichen den zumindest teilweisen Ersatz von Gelenkknorpel und die kausale Vermeidung von

Entzündungen, der Hauptursache von Arthroseschmerzen.

Weitere effektive Maßnahmen zur Vermeidung von Arthrosen und dem Funktionserhalt von Gelenken sind Prävention und Früherkennung. Wie bei anderen Vorsorgeuntersuchungen spielen hierbei moderne bildgebende Verfahren, wie die Kernspintomographie, eine wichtige Rolle.

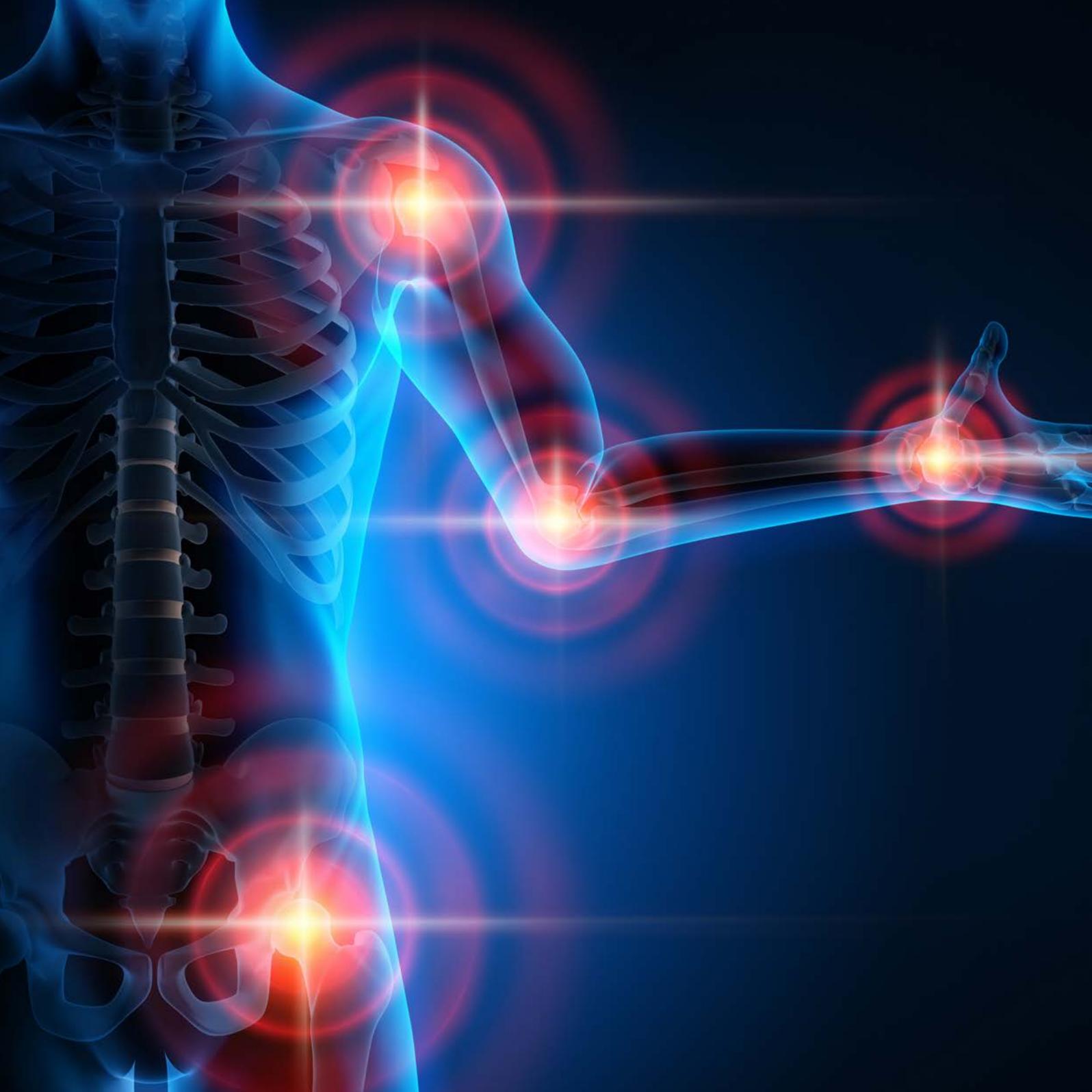
In dieser Broschüre geben wir einen Überblick über moderne Ansätze zur Früherkennung und Behandlung von Arthrose mit dem Ziel der Prävention und Regeneration von Gelenkverschleiß.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Team vom ANOVA Institute for Regenerative Medicine

Wir hoffen Sie bald in unser Klinik begrüßen zu können.

***Prof. Dr. mult. Michael K. Stehling
Prof. Dr. med. Johannes Atta***



Arthrose – eine Volkskrankheit

Arthrose – die Abnutzung und der Verschleiß von Gelenken – betrifft früher oder später jeden. Bei 80 % der 65-Jährigen sind arthrotische Gelenkveränderungen bildgebend nachweisbar, 60 % leiden unter Beschwerden¹.

Arthrose entsteht durch degenerative Veränderungen – Verschleiß – des Gelenkknorpels und des darunterliegenden Knochens, zwei der Hauptbestandteile von Gelenken. Sekundäre Entzündungen der Gelenkinnenhaut, der Synovia, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.

Hauptsymptome sind Gelenkschmerzen, eingeschränkte Funktion und Steifigkeit. Arthrose betrifft oft die Gelenke der Schultern, Hände, Hüfte, Knie und der Wirbelsäule.

Ein wesentlicher Risikofaktor ist die genetische Veranlagung, aber Gelenkverletzungen, Übergewicht, Mangel an Sexualhormonen und zu wenig Sport, spielen ebenfalls eine Rolle.

Neuerdings wird sogenannten “seneszenten Zellen” (siehe Seite 24), die sich mit zunehmendem Alter im Körper anhäufen und Entzündungen auslösen, eine wichtige Rolle zugewiesen².

Herkömmliche Arthrosebehandlungen – ineffektiv oder sogar schädlich

In frühen Phasen der Arthrose werden entzündungshemmende Medikamente zur Schmerzlinderung eingesetzt, meist in Tablettenform^{2,3}. Während klassische Entzündungshemmer (NSAID - non-steroidal anti-inflammatory drugs) wie Ibuprofen Magen und Niere schädigen, wurden einige COX2-Hemmer wie Vioxx® wegen erhöhtem Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko zwischenzeitlich vom Markt genommen. Substanzen wie Paracetamol und schwache Opioid-Analoga werden zur reinen Schmerzlinderung eingesetzt, verlieren aber bei längerem Gebrauch ihre Wirksamkeit.

Injektionstherapien, das Einspritzen von Medikamenten in die von Arthrose betroffenen Gelenke, werden üblicherweise bei Patienten mit unbefriedigendem Ansprechen auf orale Therapien eingesetzt^{4,5}.

Synthetische Hyaluronsäure (HA - hyaluronic acid), deren natürliche Form Bestandteil der Gelenkflüssigkeit ist, wird seit Jahrzehnten zur Unterstützung der Viskosität und Unterdrückung von Entzündungen eingesetzt.

¹ <https://en.wikipedia.org/wiki/Osteoarthritis>

² siehe entsprechendes Kapitel in dieser Broschüre

³ Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.

⁴ Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. PM R 2012;4(5 Suppl):S75-81.

⁵ Cheng OT, Souzdalnitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. Pain Med 2012;13:740-53.



Etablierte Therapien verhindern Fortschreiten der Erkrankung nicht – am Ende bleibt meist nur der künstliche Gelenkersatz

Während frühere Metaanalysen HA gegenüber Kortisoninjektionen als überlegen bewerteten, konnte dieser Effekt in einer kürzlichen großen Metaanalyse nicht bestätigt werden⁶.

Die Injektion von Kortisonpräparaten (Kortikoide) in die entzündeten Gelenke wird auch heute noch weitverbreitet eingesetzt. Sie resultiert typischerweise in einer schnellen Schmerzlinderung, ihre Wirkung hält jedoch meist nicht länger als 4 Wochen an⁷. Allerdings beschleunigen Kortisoninjektionen auf Dauer den Gelenkverschleiß durch Schädigung der Knorpelzellen, die für die Aufrechterhaltung des Gelenkknorpels essentiell sind.

Die etablierten Therapien bei Arthrose zielen auf die Reduzierung von Schmerzen, idealerweise auf eine Verlangsamung der degenerativen Veränderungen ab.

Am Ende bleibt bisher in den meisten Fällen nur der Gelenkersatz mit künstlichen Gelenken, sogenannten Endoprothesen⁸. Trotz moderner Technik können diese die Funktion des natürlichen Gelenkes nicht vollständig ersetzen, da schon die notwendige Operation das funktionelle Zusammenspiel von Knochen, Muskeln und Sehnen schädigt. Meist sind nach der Operation langwierige Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich und sportliche Aktivitäten eingeschränkt.

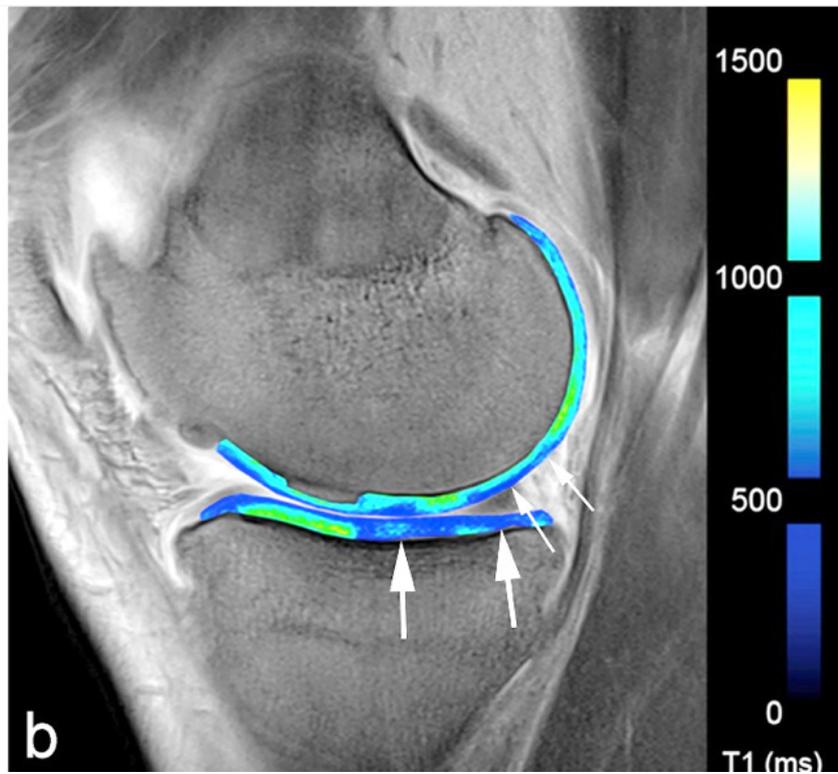
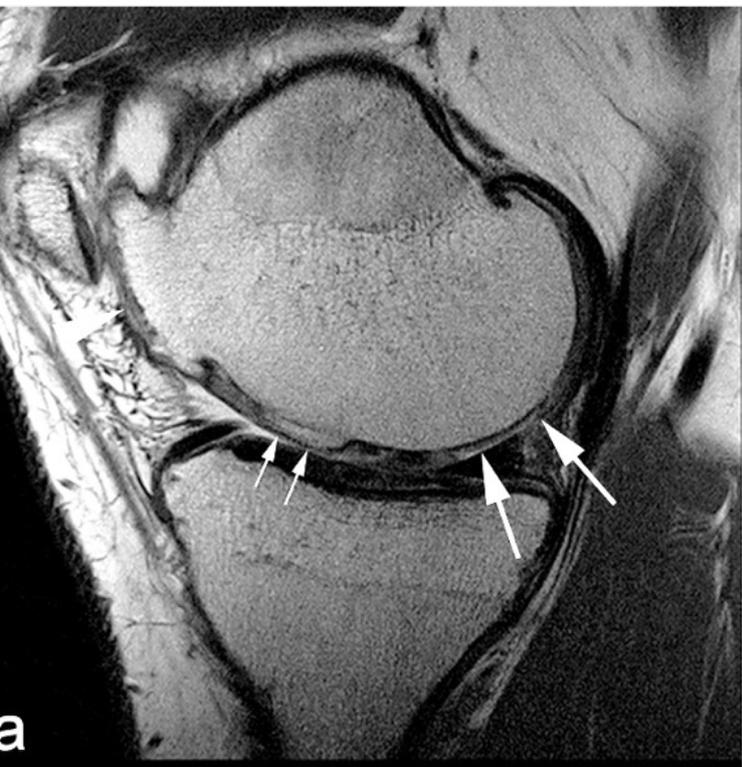
Auch ist die Lebensdauer von Endoprothesen begrenzt, da Metall und Kunststoff einem ständigen Abrieb und struktureller Ermüdung unterliegen, die nicht, wie bei natürlichen Gelenken, durch Umbau und Nachwachsen von Gewebe kompensiert werden kann.

So müssen viele Endoprothesen nach 10 - 15 Jahren ausgetauscht werden, was zu noch größeren Funktionseinschränkungen führt.

⁶ Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.

⁷ Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.

⁸ <https://de.wikipedia.org/wiki/Endoprothese>



Früherkennung von Gelenkveränderungen kann Arthrose vermeiden

Während bei Krebserkrankungen das Konzept der Vermeidung durch Früherkennung von gutartigen Krebsvorstufen, z.B. Dickdarpolyphen oder "carcinoma in situ" der Brust, längst etabliert ist, existieren bei Arthrose solche Präventionskonzepte bisher nicht.

In Expertenkreisen wird jedoch seit Neuestem das Konzept der "Prä-Arthrose" wissenschaftlich diskutiert⁹. Mithilfe moderner Bildgebungsverfahren ist es möglich, frühzeitig beginnende strukturelle Veränderungen im Gelenkknorpel und der subchondralen Knochenstruktur darzustellen, die auf den Beginn einer Arthrose hinweisen. Dabei spielen die Kernspintomographie (MRT) und die optische Kohärenztomographie (OCT) eine wichtige Rolle, wobei bei der OCT Instrumente in das Gelenk eingebracht werden müssen¹⁰.

Frühzeitig erfasst, kann gegengesteuert werden: Entlastung der Gelenke, Verbesserung der Biomechanik, Sport, Hormonersatz und Therapien mit Zytokinen und Stammzellen können die Arthrose ausbremsen.

Arthro-MRT zeigt die Ursache des Gelenkschmerzes

Im ANOVA Institut für Regenerative Medizin nutzen wir die Möglichkeit spezieller kernspintomographischer Techniken zur Untersuchung der Gelenke – die Arthro-MRT – um Verschleißerscheinungen des Gelenkknorpels und -knochens, der Bänder und Menisci frühzeitig nachzuweisen.

Mit speziellen 3D-Sequenzen und dem Einsatz von Kontrastmittel (KM) lassen sich Entzündungen identifizieren und damit die Ursache für Gelenkschmerzen anatomischen Strukturen präzise zuordnen. Denn nicht jede strukturelle Veränderung (z.B. der Einriss in einen Meniskus) führt zwangsläufig zu Schmerzen. Nur wenn die strukturelle Veränderung mit einer KM-Aufnahme assoziiert ist, kann diese als Auslöser der Beschwerden bestätigt werden.

Arthrose im Blut nachweisen? In naher Zukunft möglich

In Zukunft dürfte es sogar möglich sein, frühe Veränderungen der Arthrose durch einen einfachen Bluttest nachzuweisen¹¹. Bis dahin bleiben klinische und bildgebende Untersuchungen, allen voran die Arthro-MRT, die beste Möglichkeit, Arthrose im Frühstadium zu erkennen.

⁹ R Chu CR, Williams AA, Coyle CH, et al. Early diagnosis to enable early treatment of pre-osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2012;14:212-222

¹⁰ Hillary J. Braun and Garry E. Gold. Diagnosis of Osteoarthritis: Imaging. *Bone*. 2012 Aug; 51(2): 278–288.

¹¹ Usman Ahmed, Attia Anwar, Richard S. Savage, et al. Protein oxidation, nitration and glycation biomarkers for early-stage diagnosis of osteoarthritis of the knee and typing and progression of arthritic disease. *Arthritis Research & Therapy*, 2016; 18 (1) DOI: 10.1186/s13075-016-1154-3

Bildquelle: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458415011838>

Der Zusammenhang zwischen dem Ungleichgewicht von Sexualhormonen und Osteoarthritis

- Universität Gothenburg:
Optimierte Östrogenspiegel vermindern die Entzündung und fortschreitende Destruktion von Gelenken.
- Universität Oxford:
Bei post-menopausalen Frauen, die künstliche Knie- oder Hüftgelenke implantiert bekamen, reduziert sich die Notwendigkeit einer korrekativen Zweitoperation um 40 %, wenn sie eine Hormonersatztherapie erhalten.
- Wake Forrest Universität:
Östrogene haben einen direkten positiven Effekt auf den Gelenkknorpel bei Erwachsenen. Sie erhöhen die Produktion des Wachstumsfaktors IGFBP-2, der wiederum Knorpelzellen zur Produktion von Proteoglykanen im Gelenkknorpel anregt.
- Monash Universität:
Niedrige Sexualhormonspiegel korrelieren mit vermehrter Entzündung, Schwellung und strukturellen Veränderungen in arthrotischen Gelenken.
- Monash Universität:
Testosteron hingegen schützt vor Arthrose. Übergewichtige Männer mit höherem Testosteronspiegel haben ein niedrigeres Risiko, eine Knie- oder Hüftgelenksendoprothese zu benötigen
- Harvard Medical School:
Testosteronersatz bei Männern, die aufgrund der chronischen Einnahme von Schmerzmitteln niedrige Testosteronspiegel aufweisen, reduziert die Schmerzwahrnehmung, erhöht das Verhältnis von Muskelmasse zu Körperfett, die Libido und die Lebensqualität.
- Schweden:
Testosteron fördert das Wachstum von Knorpelzellen und die Kollagenproduktion im Gelenkknorpel.

Hormonelle Optimierung: Wichtiger Bestandteil der Arthrosebehandlung bei Männern und Frauen

Östrogen und Testosteron sind die wichtigsten Sexualhormone bei Frauen und Männern. Sie sind essentiell für das allgemeine Wohlbefinden. Hormone spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung gesunder Knochen und Muskeln, des Immunsystems, der Geweberegeneration, Hauttonus und der meisten anderen Funktionen eines gesunden Körpers. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass Hormone auch eine essentielle Rolle bei der Entstehung degenerativer Gelenkerkrankungen spielen.¹²

Bei Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen und chronischen Schmerzen ist es nicht unwahrscheinlich, dass Abweichungen der Hormonspiegel von der Norm gefunden werden und wieder normalisiert werden können.^{13,14}

Im ANOVA Institut für Regenerative Medizin überprüfen wir daher regelmäßig die Hormonspiegel von Arthrosepatienten und leiten eine evtl. notwendige Ersatztherapie ein, um die Fähigkeit des Körpers zur

Regeneration zu optimieren und den Alterungsprozess zu verlangsamen.

Dabei ist nicht nur die absolute Plasmakonzentration von Hormonen relevant, sondern das Zusammenspiel hormoneller und metabolischer Faktoren: So kann z.B. die biologische Wirksamkeit von Sexualhormonen vermindert sein, wenn zu viel Sexualhormonbindendes Globulin im Blut vorhanden ist. Dies kann z.B. bei Leberschäden vorkommen, sodass die Normalisierung der Leberfunktionen dann auch die Wirksamkeit der Sexualhormone normalisiert.^{14,}

¹⁵

¹² Hussain SM, Cicuttini FM, Giles GG, Graves SE, Wang Y. Relationship between circulating sex steroid hormone concentrations and incidence of total knee and hip arthroplasty due to osteoarthritis in men. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016 Aug 31;24(8):1408-12.

¹³ Engdahl C, Börjesson AE, Forsman HF, Andersson A, Stubelius A, Krust A, Chambon P, Islander U, Ohlsson C, Carlsten H, Lagerquist MK. The role of total and cartilage-specific estrogen receptor alpha expression for the ameliorating effect of estrogen treatment on arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 15;16(4):R150. doi: 10.1186/ar4612 .

¹⁴ Richmond RS, Carlson CS, Register TC, Shanker G, Loeser RF. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000 Sep;43(9):2081-90.

¹⁵ Liu Q, Wang X, Hua Y, Kong G, Wu X, Huang Z, Huang Z, Liu J, Yang Z, Zhu Q. Estrogen Deficiency Exacerbates Intervertebral Disc Degeneration Induced by Spinal Instability in Rats. *Spine*. 2019 May 1;44(9):E510-9.



Behandlung der Arthrose mit Biologika: Plättchenreiches Plasma, Knochenmarkstammzellen und mesenchymales Stammzellsekretom

Etablierte Arthrosetherapien können bestenfalls Schmerzen lindern, das Fortschreiten der Gelenkdegeneration jedoch nicht aufhalten. Medikamente wie Kortison können den Gelenkverschleiß sogar beschleunigen. Am Ende bleibt bisher meist nur der Gelenkersatz mit einer Endoprothese.

Das könnte sich nun ändern. In letzter Zeit ist die Behandlung von Arthrose mit sogenannten Biologika in den wissenschaftlichen Fokus gerückt.

Plättchenreiches Blutplasma (PRP = platelet rich plasma) und Knochenmarkkonzentrat (BMC = bone marrow concentrate, bone marrow stem cells, bone marrow mono-nuclear cells) wurden schon seit Jahren erfolgreich eingesetzt. Zu den neueren Biologika gehören mesenchymale Stammzellen (MSC = mesenchymal stem cells), die aus subkutanem Fett gewonnen werden, und seit Neuestem deren zellfreies Stammzellsekretom.

Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass mit diesen Biologika zum

ersten Mal eine wirksame Behandlung der Arthrose möglich ist. Sie lindern Schmerzen in arthrotischen Gelenken wirksamer und länger als intraartikuläre Kortison- und Hyaluroninjektionen.

Aber Stammzellpräparate können mehr: Sie können den Krankheitsverlauf nicht nur verlangsamen, sondern sind auch in der Lage, bereits bestehende Schäden zu regenerieren. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl BMC als auch mesenchymale Stammzellen und deren Sekretom Reparaturmechanismen im arthrotischen Gelenk stimulieren, die zur Regeneration von Gelenkknorpel und subchondralem Knochen führen.

Im ANOVA Institut für Regenerative Medizin setzen wir diese Therapien je nach Bedarf des Patienten ein.

PRP eignet sich am besten für die Behandlung von Arthrosefrühstadien, bei denen entzündliche Veränderungen der Gelenkinnenhaut (Synovitis) und damit assoziierte Schmerzen im

Vordergrund stehen.

Um Schäden im Gelenkknorpel und den darunterliegenden gelenkbildenden (subchondralen) Knochenstrukturen zu regenerieren, eignen sich am besten Injektionen von BMC.

Mesenchymales Stammzellsekretom eignet sich zur Behandlung von entzündlichen Veränderungen außerhalb des Gelenkraumes, also von Sehnen, Bändern und Muskeln, die am Gelenk ansetzen, kann aber auch zur Knorpelregeneration eingesetzt werden. Im Gegensatz zu PRP und BMC, die für jede Behandlung frisch hergestellt werden müssen, kann Sekretom aus mesenchymalen Stammzellen für bis zu zehn konsekutive Behandlungen hergestellt und bis zu zwei Jahren gelagert werden.

Bildquelle: Cite as: George S.Themistocleous,George D. Chloros,Ioannis M.Kyrantzoulis, Ioannis A.Georgokostas, Marios S.Themistocleous, Panayiotis J.Papagelopoulos,Olga D. Savvidou.Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirateconcentrate (BMAC) injectionin patients with grade 3 and 4knee osteoarthritis.Heliyon 4 (2018) e00871.doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e0087

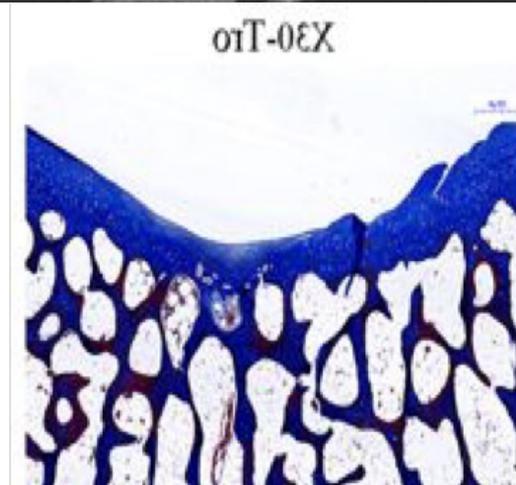
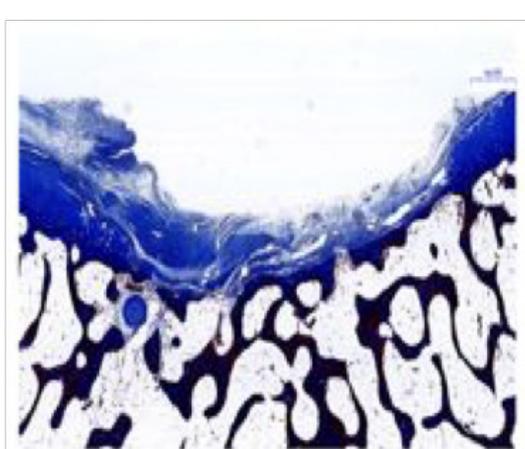
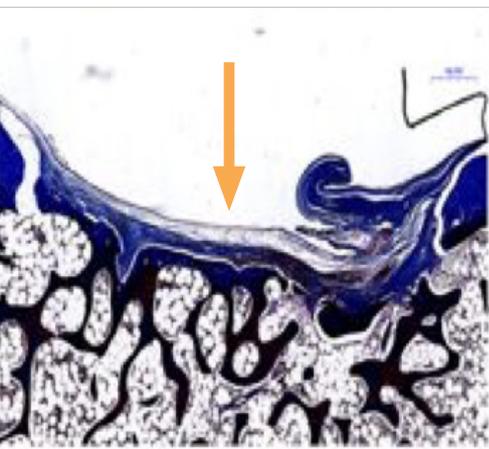
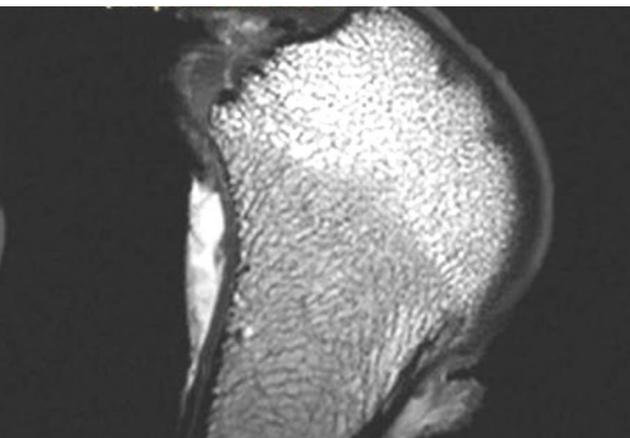
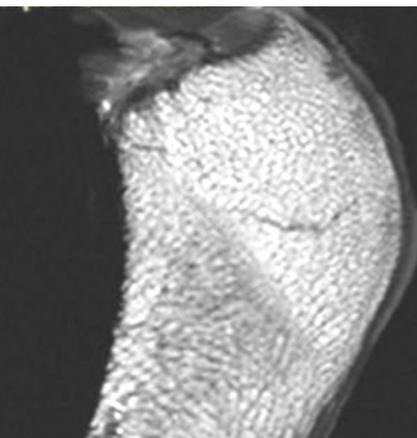
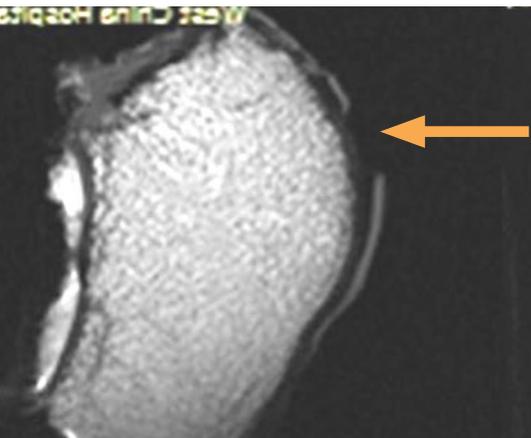
Kontrolle - keine Behandlung



Behandlung mit Hyaluronsäure



Behandlung mit MSCs



Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen (MSCs) finden sich in vielen Geweben des Körpers, so zum Beispiel im Knochenmark und Fettgewebe. Schon seit längerem ist die Fähigkeit von MSCs zur Regeneration von Gelenkknorpel in Tiermodellen der Arthrose wissenschaftlich belegt. Dabei sind Tiermodelle die einzigen experimentellen Rahmenbedingungen, um die Wirkung von Stammzellen auf arthrotische Gelenke im Detail zu verstehen, da sie es ermöglichen, histologische Ergebnisse aus den Gelenken der Versuchstiere zu unterschiedlichen Zeiten der Behandlung zu erhalten.

In einer Veröffentlichung im Wissenschaftsmagazin Nature im Jahr 2017¹⁶ konnte gezeigt werden, dass MSCs strukturelle Schäden im Gelenkknorpel von Hunden durch Neubildung von Ersatzknorpel regenerieren können. Im Vergleich zu Hyaluronsäure und der Injektion von Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) bildeten sich in den mit MSCs behandelten Gelenken die Defekte im Knorpel so weit zurück, dass in der Kernspintomographie der Gelenke keine Niveauunterschiede zum gesunden Knorpel mehr nachweisbar waren

(siehe links).

Regeneration von Gelenkknorpel durch zelluläre Therapien

Die Abbildung auf der linken Seite zeigt exemplarisch für präklinische Studien die Regeneration von Gelenkknorpel durch mesenchymale Stammzellen im Kniegelenk eines Hundes, 28 Wochen nach mechanischem Trauma mittels runden Ausstanzungen (Pfeil). Die obere Reihe zeigt die Gelenkflächen des Oberschenkelknochens (Kondylen), die mittlere Reihe zeigt kernspintomographische Aufnahmen (MRT), die untere Reihe mikroskopische Aufnahmen einer Ausstanzung des Gelenkknorpels (blau) und des darunterliegenden Knochens (schwarz).

Die linke Spalte zeigt das Gelenk ohne Behandlung (Injektion von Kochsalzlösung): Die Ausstanzungen sind auch 28 Wochen nach dem Trauma weitgehend erhalten, eine Heilung ist nicht nachweisbar.

In der mittleren Spalte wurde das Gelenk mit Hyaluronsäure (natürlicher Bestandteil der Gelenkflüssig-

keit) behandelt. Es ist eine geringe, aber wahrnehmbare Knorpelregeneration erkennbar.

In der rechten Spalte wurde das Gelenk mit mesenchymalen Stammzellen (MSCs) und HA behandelt: Die Ausstanzungen sind komplett mit Regeneratknorpel ausgefüllt, die Niveauunterschiede ausgeglichen und im MRT (mittlere Reihe) und in der histologischen Darstellung (untere Reihe) nicht mehr wahrnehmbar.

¹⁶ Lang Li, Xin Duan, Zhaoxin Fan, Long Chen, Fei Xing, Zhao Xu, Qiang Chen & Zhou Xiang. Mesenchymal Stem Cells in Combination with Hyaluronic Acid for Articular Cartilage Defects. 2018) 8:9900 | DOI:10.1038/s41598-018-27737-y.

Bildquelle: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>. Images restructured and from this article.



Mesenchymales Stammzellsekretom als krankheitsmodifizierendes Biologikum bei Arthrose

Seit Längerem ist bekannt, dass mesenchymale Stammzellen (MSCs) ihre regenerative Wirkung indirekt entfalten, nämlich durch die Absonderung einer Vielzahl von Botenstoffen, die zusammengefasst als das "Sekretom" der Stammzellen bezeichnet werden. Das Stammzellsekretom enthält eine Vielzahl unterschiedlicher Zytokine, Wachstumsfaktoren, mikroRNAs und entzündungshemmender Stoffe, entweder als wasserlösliche Moleküle oder in Exosomen, kleinen Zellmembranbläschen, eingelagert. So ist es das Stammzellsekretom, das über seine Wirkung auf Knorpelzellen die Gelenkknorpelregeneration bedingt, und nicht, wie früher vermutet, die Umwandlung der mesenchymalen Stammzellen in Knorpelzellen.

Die Tatsache, dass das mesenchymale Stammzellsekretom als ein krankheitmodifizierendes Biologikum (DMD - disease modifying drug) eingesetzt werden kann, wurde in der Abteilung für orthopädische Chirurgie der Erasmus Universität in Rotterdam, Holland,

kürzlich an einem Osteoarthritismodell der Maus belegt. Die Forscher konnten zeigen, dass die Injektion des MSC Sekretoms – ähnlich wie die Injektion der eigentlichen Stammzellen – zu einer signifikanten Reduktion der Gelenkschmerzen und der Regeneration des Gelenkknorpels führte.¹⁷

Diese Resultate wurden von Wissenschaftlern am Regenerative Medicine Institute der University of Ireland in Galway belegt.¹⁸ Sie wiesen darauf hin, dass der Hauptmechanismus der Wirkung mesenchymalen Stammzellen bei der Behandlung der Arthrose auf die vorübergehende Absonderung des Stammzellsekretoms zurückzuführen sei, was durch die Tatsache belegt wird, dass eine Implantation der MSCs nicht nachzuweisen ist. Die durch die Stammzellbehandlung bewirkte Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung sei weitgehend auf die im Stammzellsekretom enthaltenen wasserlöslichen Moleküle und extrazellulären Vesikel (Exosomen) zurückzuführen, von denen zwischenzeitlich hunderte

identifiziert und bezüglich ihrer spezifischen Wirkung derzeit untersucht werden.

Im ANOVA Institute for Regenerative Medicine haben wir – als erste Einrichtung in Deutschland – eine Genehmigung zur Herstellung und Behandlung von Patienten mit mesenchymalem Stammzellsekretom erhalten.¹⁹

¹⁷ Khatib S, van Osch GJ, Kops N, et al. Mesenchymal stem cell secretome reduces pain and prevents cartilage damage in a murine osteoarthritis model. *Eur Cell Mater.* 2018 Nov 6;36:218-230. doi: 10.22203/eCM.v036a16.

¹⁸ Mancuso P, Raman S, Glynn A, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: The Critical Role of the Cell Secretome. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019; 7: 9. Published online 2019 Jan 29. doi: 10.3389/fbioe.2019.00009

¹⁹ Erlaubnis nach § 20b und c AMG für Sekretom und § 13 AMG für BMC, Regierungspräsidium Darmstadt, Hessen, 2018.



Knochenmarkstammzellen – BMC

Während bei Tierversuchen genaue Daten über die Wirksamkeit von Arthrosetherapien durch histologische Untersuchungen der Gelenke gewonnen werden können, können bei klinischen Studien an Patienten meist nur Daten über Schmerz und Funktion errungen werden, neuerdings auch Daten aus kernspintomographischen Untersuchungen, die eine zerstörungsfreie Bewertung von Struktur und chemischer Zusammensetzung z.B. von Gelenkknorpel ermöglichen.²⁰

Eine klinische Studie am Attikon University General Hospital in Athen, Griechenland, zeigte, dass bei 233 Patienten mit Grad 3 und 4 (fortgeschrittener) Arthrose der Kniegelenke, bereits durch eine einmalige Injektion von 10 ml BMC in das Kniegelenk, Schmerzen signifikant reduziert und die Biomechanik des Gelenks erheblich verbessert werden kann.²¹

In der Studie wurden nur Patienten mit idiopathischer OA (Osteoarthritis) zugelassen. Ausschlusskriterien waren post-traumatische OA, vorhergehende Knieoperationen, Alter unter 50 und über 85,

aktive Infektionen, nicht kontrollierter Diabetes Mellitus, Rheuma und andere systemische Krankheiten, Krebs oder Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten.

Knochenmarkstammzellen wurden aus dem Beckenknochen durch Knochenmarkaspiration gewonnen und on-site bearbeitet. Die Patienten wurden vor und nach der Behandlung mit der "Numeric Pain Scale" (NPS) und dem "Oxford Knee Score" (OKS) bewertet. Die Beobachtungszeiträume lagen zwischen 6 und 30 Monaten (mittlere Dauer: 11 Monate).

Die Daten von 85 Frauen und 36 Männern im Alter zwischen 50 und 85 Jahren (mittleres Alter: 70 Jahre) wurden statistisch ausgewertet. Im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung verringerten sich die Schmerzen gemäß der NPS von 8,33 auf 4,49 Punkte und die Gelenkfunktion verbesserte sich von 20,20 auf 32,29 Punkte. Beide Ergebnisse waren statistisch hoch signifikant, $p < 0,001$. Komplikationen traten bei keinem der Patienten auf.

Diese Studie belegt exemplarisch, dass schon mit einer einzelnen Injektion von Knochenmarkstammzellen in Gelenke ein signifikanter Therapieerfolg erzielt werden kann – ohne wesentliche Risiken für den Patienten.

²⁰ Neu CP. Functional imaging in OA: role of imaging in the evaluation of tissue biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014;2:1349-1359

²¹ Themistocleous GS, Chloros GD, Kyriantoulis IM, et al. Effectiveness of a single intra-articular bone marrow aspirate concentrate (BMAC) injection in patients with grade 3 and 4 knee osteoarthritis. *Heliyon*. 2018 Oct; 4(10): e00871. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00871



Erfolgreiche Behandlung von Hüftgelenksarthrose mit BMC – eine typische Erfolgsgeschichte:

Fallbeispiel einer 55-jährigen Frau mit arthrotischen Veränderungen der Hüftgelenke. Seit Jahren kontinuierliche Schmerzen, tags sowie nachts, unter Dauermedikation mit Schmerzmitteln (NSAID), Schlafstörungen wegen nächtlicher Schmerzen, Bewegungseinschränkung und verändertem Gangbild mit Hinken. Sie konnte vor der Therapie nur maximal 20 Minuten Autofahren, wegen unerträglicher Schmerzen. Einschränkung der sportlichen Aktivitäten, ausgeprägte Einschränkung der Lebensqualität. Künstlicher Hüftgelenkersatz mit einer Endoprothese war geplant.

Das Röntgenbild (links) und die 3D Kernspintomographie mit Kontrastmittel zeigen hochgradige Gelenkknorpelveränderungen, teilweise mit kompletter Abnutzung der Gelenkflächen und subchondralen Geröllzysten im Knochen (langer Pfeil) sowie ausgeprägten sekundären entzündlichen Veränderungen des Gelenks (Stern); zusätzlich fand sich eine Bursitis (Schleimbeutelentzündung – kurzer Pfeil).

Nach einmaliger Therapie mit intraartikulärer Injektion von 11 ml BMC komplette Schmerzfreiheit, komplette Normalisierung des Gangbildes, nächtliches Durchschlafen ohne Medikamente, Wiederaufnahme der sportlichen Aktivitäten (Golf, Tanzen, Joggen). Sie kann jetzt über Stunden Autofahren ohne Schmerzen.

Drei Monate nach Behandlung mit BMC wurde eine Erhaltungstherapie mit intravenösen MSC Sekretominfusionen in 8 - 12 wöchigen Abständen initiiert.

Die Patientin sagt: "Die Behandlung hat mein Leben verändert, ich habe mein Leben zurück."

Zumindest in näherer Zukunft ist somit für diese Patienten die Endoprothese abgewendet.



Präzisionsbehandlung mit 3D-Bildgebung und Roboternavigation

In enger Zusammenarbeit mit dem Prof. Stehling Institut für Bildgebende Diagnostik Offenbach stehen den Experten von ANOVA modernste bildgebende Methoden zur Diagnostik und bildgesteuerten Therapie von Gelenken zur Verfügung.

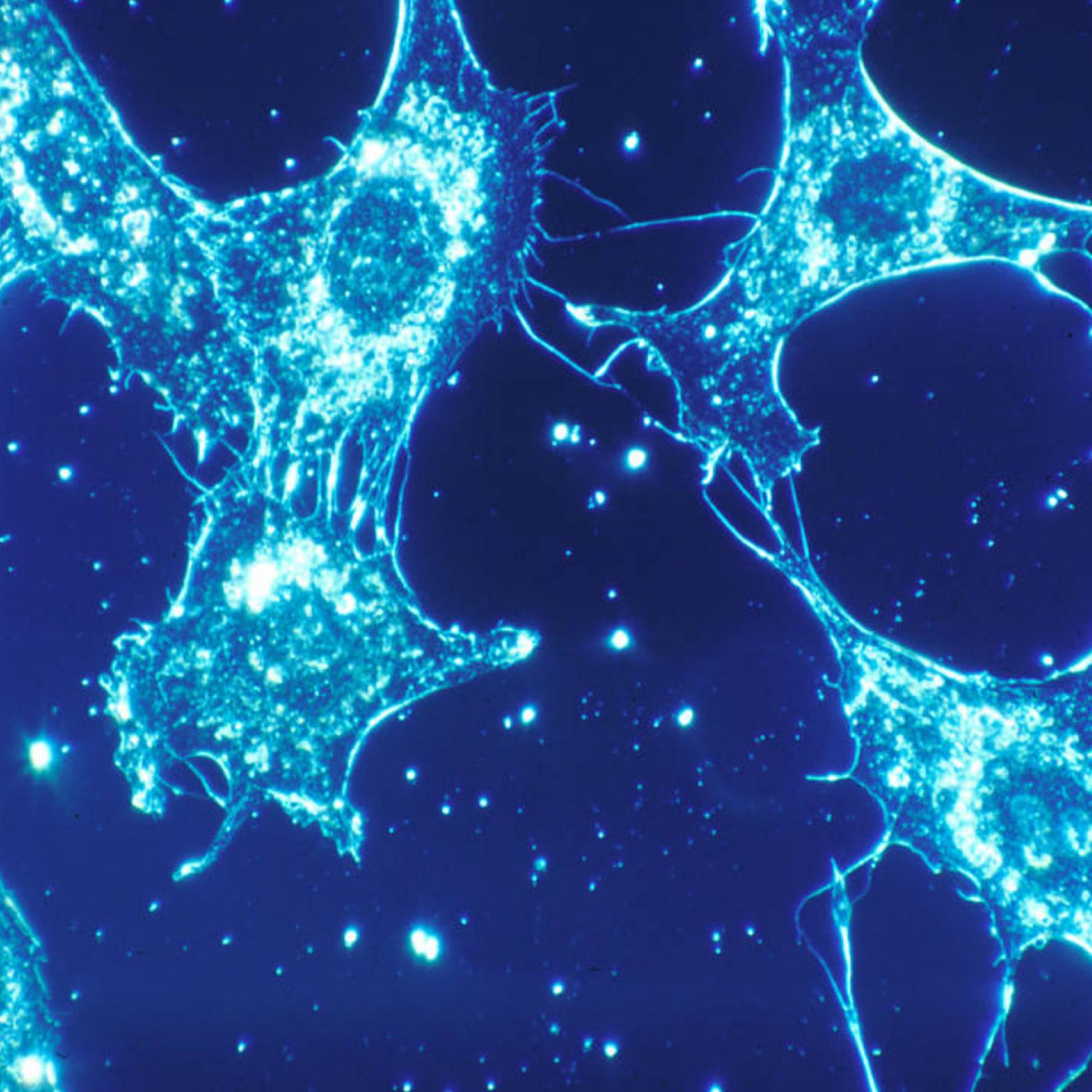
Je nach Körperregion kommen Ultraschall, Kernspintomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) zur detaillierten Visualisierung von anatomischen Strukturen und der präzisen Führung von interventionellen Instrumenten zum Einsatz. Dies ermöglicht eine punktgenaue Einbringung von Medikamenten, Biologika und Stammzellen in allen Bereichen des muskuloskelettalen Systems.

Auf diese Weise können Stammzellpräparate genau an den Ort im Körper bzw. Gelenk gebracht werden, wo sie benötigt werden. So können kernspintomographisch (MRT) gesteuert Stammzellen z.B. in das vordere Kreuzband im Kniegelenk eingebracht werden, um einen operativen Ersatz des Kreuzbandes zu vermeiden.

Im Schultergelenk können Stammzellpräparate ultraschallgesteuert in die Rotatorenmanschette eingebracht werden, um entzündlich-degenerativ oder partiell eingerissene Sehnen zu regenerieren.

Bei schwierigen anatomischen Verhältnissen steht den Experten im Prof. Stehling Institut für Bildgebende Diagnostik Offenbach ein Infrarotgesteuertes Robotersystem zur Verfügung, das es Ärzten ermöglicht, in virtueller Realität Strukturen im Körper anzusteuern, die durch direkte Bildsteuerung nicht zu erreichen sind (siehe linke Seite).

Bildquelle: CAScination AG; <https://www.cascination.com>



Altern und die Ansammlung seneszenten Zellen im Körper

Senescente Zellen sind ein wesentlicher Faktor des Alterungsprozesses. Im jugendlichen, gesunden Körper sterben alternde Zellen, die nicht mehr richtig funktionieren, ab, um Platz für neue, gesunde Zellen zu schaffen. Der Mechanismus, der zum Absterben der alternden Zellen führt, wird Apoptose genannt. Die fehlenden Zellen werden durch neue Zellen ersetzt, die aus dem Stammzellreservoir des Körpers nachwachsen.

Alternde Zellen, bei denen der Selbstmordmechanismus der Apoptose nicht funktioniert, werden zu seneszenten Zellen – auch “Zombiezellen” genannt. Im jugendlichen Körper kann das Immunsystem diese Zellen erkennen und zerstören. Mit zunehmendem Alter nimmt die Fähigkeit des Immunsystems, senescente Zelle aus dem Körper zu entfernen, jedoch ab und die seneszenten Zellen häufen sich an.

Senescente Zellen sind Krebszellen in vielen Aspekten ähnlich, bilden jedoch keine Tumore. Sie sind in mehrfacher Weise schädlich, insbesondere durch das Auslösen

chronischer Entzündungen und durch aktive Verhinderung des Nachwachsens neuer, gesunder Zellen²². Diese negativen Effekte seneszenten Zellen werden durch ihren sogenannten “Seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP)”²³ gesteuert, also indirekt durch von den seneszenten Zellen produzierte und abgesonderte Substanzen.

Der SASP ist wesentlich für die Entwicklung altersbedingter Erkrankungen verantwortlich und setzt einen Teufelskreis in Gang: er steuert die Umwandlung gesunder in senescente Zellen und fördert damit deren Vermehrung. Diese Abwärts-spirale kehrt den körpereigenen Reparatur- und Erneuerungsprozess in einen Alterungsprozess um. Senescente Zellen sind über diese negativen Effekte auf Gewebe und Organe u.a. für die Reduktion der Pumpfunktion des Herzens, die Abnahme der kognitiven Funktionen des Gehirns und die Faltenbildung der Haut verantwortlich.

Altersbedingte chronische Entzündungen - Inflamm-Ageing

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mechanismen sind senescente Zellen für ein weiteres Kennzeichen des Alterns verantwortlich: Chronische, vor sich hin schwelende Entzündungen, die auch als “inflamm-ageing” – Entzündungsalterung – zusammengefasst werden. Dieser Prozess unterscheidet sich durch seine Chronizität von akuten Entzündungen, die sich typischerweise nach wenigen Tagen oder Wochen zurückbilden. Eine Vielzahl der altersbedingten Erkrankungen ist durch Inflamm-Ageing bedingt – nicht zuletzt für die Entwicklung der altersbedingten Arthrose.

²² Freund A, Orjalo AV, Desprez P-Y, et al. Inflammatory Networks during Cellular Senescence: Causes and Consequences. *Trends in Molecular Medicine*. 2010;16(5):238–246.

²³ Coppé JP, Desprez P-Y, Krtolica A, et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annual Review of Pathology*. 2010;5:99–118.



Senolytische Therapien: Entfernung seneszenten Zellen verbessert Körperfunktionen

Die regelmäßige Entfernung seneszenten Zellen aus dem Körper kann deren Ansammlung mit zunehmendem Alter entgegenwirken und damit deren negative Wirkung auf den Körper einschränken. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass schon eine Reduktion seneszenten Zellen um 30 % mit einem signifikanten rejuvenierenden Effekt verbunden ist.

Es konnte gezeigt werden, dass diese sogenannten senolytischen Therapien zu signifikanten Verbesserungen der kardio-vaskulären Funktion führen^{24,25}, regenerativ auf arthrotische Veränderungen von Gelenken wirken²⁶ und in Versuchstieren die allgemeine Gesundheit und Lebenserwartung verbessern.²⁷ Durch Linderung der typischen Symptome des Alterns können senolytische Therapien somit signifikant zum Erhalt der Gesundheit und Lebensqualität im Alter beitragen.^{28,29}

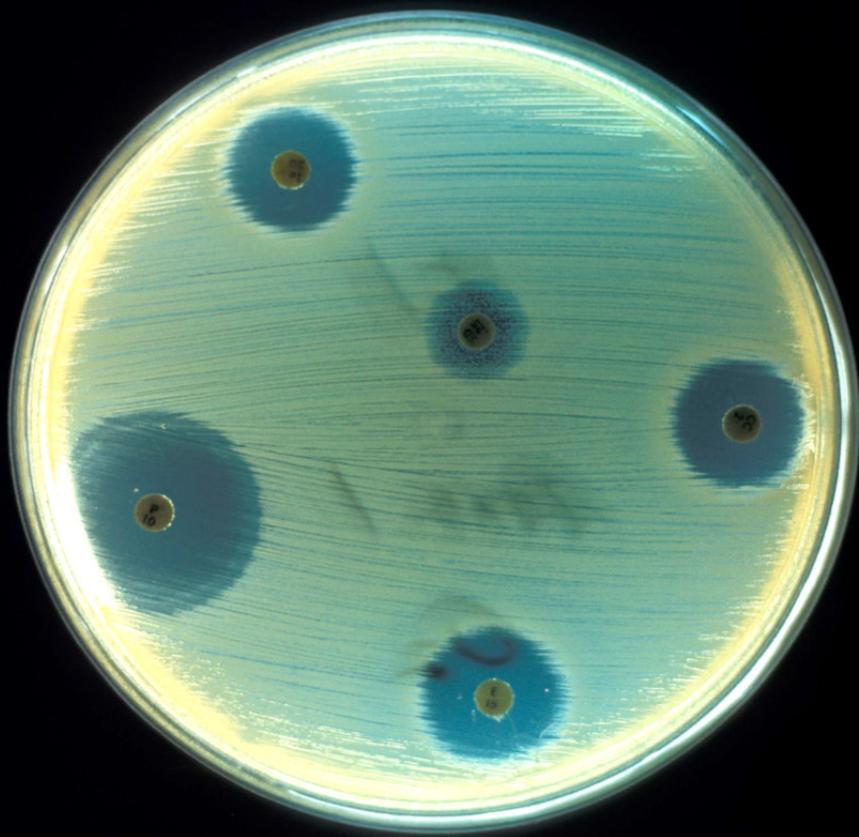
Neuere Forschungsergebnisse zeigen nun, dass seneszenten Zellen schon durch kleine Dosen von zwei Medikamenten, die die Kommu-

nikation zwischen Zellen beeinflussen, aus dem Körper entfernt werden können. Eines davon ist ein sogenannter Thyrosinkinase-Inhibitor (Hemmer des Enzyms Thyrosinkinase), ein Medikament, das in höheren Dosen und teilweise über Jahre hinweg zur Behandlung der Leukämie eingesetzt wird. Die andere Substanz ist Quercetin, ein pflanzlicher Naturfarbstoff.

Der therapeutische Ansatz wirkt auf das sogenannte "Forkhead Box Protein O4" - FOXO4 - ein. Da FOXO4 in seneszenten Zellen überexprimiert wird, verhindert es über seine Wirkung auf das Gen p53 die Apoptose, den zellulären Selbstmordmechanismus dieser Zellen. Der Thyrosinkinase-Inhibitor und das Quercetin blockieren den Einfluss von FOXO4 auf p53 und setzen die Apoptose in seneszenten Zellen wieder in Gang. Da dieser Mechanismus ausschließlich in apoptotischen Zellen vorkommt, wirkt die senolytische Therapie selektiv auf seneszenten Zellen und schädigt gesunde Zellen nicht.

- ²⁴ Roos CM, Zhang B, Palmer AK, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell*. 2016;15(5):973-977
- ²⁵ Childs BG, Baker D J, Wijshake T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science* 2016;354(6311):472-477.
- ²⁶ Xu M, Bradley EW, Weivoda MM, et al. Transplanted senescent cells induce an osteoarthritis-like condition in mice. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(6):780-785.
- ²⁷ Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 2011;479(7372):232-236.
- ²⁸ Tchkonja T, Zhu Y, van Deursen J, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013;123(3):966-972.
- ²⁹ Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644-658.

Bildquelle: <http://debuglies.com/wp-content/uploads/2017/06/ageing-senescent-cells.jpg>



Antibiotika können alternde Zellen aus dem Körper entfernen

Aktuelle Forschungsergebnisse aus England zeigen, dass bestimmte Antibiotika, Medikamente, die normalerweise zur Bekämpfung bakterieller Infektionen zum Einsatz kommen, potentiell lebensverlängernd wirken können, wenn sie entsprechend eingesetzt werden.³⁰

Mit einer einzigen Dosis des Antibiotikums Azithromycin gelang es den Forschern an der Salford Universität 97 % aller seneszenten Zellen, die aus menschlichen Haut- und Lungenfibroblasten gewonnen worden waren, abzutöten und zu eliminieren. Das Antibiotikum beeinflusst selektiv seneszente Zellen, indem es ihre metabolischen Prozesse beeinflusst und damit den blockierten Apoptoseprozess (zellulärer Selbstmord) wieder in Gang setzt. Gesunde normale Zellen werden durch Azithromycin nicht negativ beeinflusst.

Azithromycin, ein gut verträgliches Antibiotikum mit geringer Toxizität, ist bekannt dafür, dass es die Lebenserwartung von Patienten mit zystischer Fibrose, einer schweren Lungenerkrankung, um Jahre verlängern kann. Ursprünglich dachte

man, dass dies auf die antibiotische Wirkung von Azithromycin gegen schädliche Bakterien zurückzuführen sei. Jetzt jedoch gehen die Forscher davon aus, dass der Haupteffekt des Antibiotikums auf die Abtötung pro-inflammatorischer seneszenten Fibroblasten in der Lunge der Patienten zurückzuführen sein könnte.

Die senolytischen Effekte des Antibiotikums Azithromycin wurden zwischenzeitlich auch bei anderen Medikamenten gefunden. Diese Entdeckung eröffnet die Möglichkeit, wirksam auf bisher unbeeinflussbare alterungsbedingte Erkrankungen einzuwirken, indem ein zentraler Mechanismus der alterungsbedingten Gewebe- und Organdysfunktion bekämpft wird.

³⁰ Bela Oszvari, John R. Nuttall, Federica Sotgia, et al. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of "senolytic" drugs that target senescent human fibroblasts. *Aging (US)*. 2018 Nov 14;10(11):3294-3307. doi: 10.18632/aging.101633.

Bildquelle: <https://www.ajunes.com/view/20141127134806703>

Das umfassende Behandlungsprogramm von ANOVA für Arthrose

Die Stammzelltherapie entwickelt sich rasant zu einer effektiven und sicheren Behandlung von Arthrose. Um beste Ergebnisse zu erzielen, muss die Stammzelltherapie in ein umfassendes Behandlungsprogramm integriert werden, das alle Aspekte der Erkrankung berücksichtigt.

Bei ANOVA arbeiten unsere Ärzte mit Spezialisten zusammen, um all diese Fragen zu klären und optimale Ergebnisse zu erzielen:

- Umfassende Diagnostik, einschließlich Bildgebung und Blutanalyse
- Hormonoptimierung
- Auswahl an natürlichen Nahrungsergänzungsmitteln zur Unterstützung von Heilungsprozessen
- Individuelle Sport-, Bewegungs- und Physiotherapieprogramme
- Stammzellbehandlungen, die am besten zu Ihrer Erkrankung passen:
 - ◊ Mesenchymale Stammzellen
 - ◊ Stammzell-Sekretom
 - ◊ Blutplättchenreiches Plasma
 - ◊ oder eine Kombination davon

Unsere medizinischen Fachkräfte, ein Team von engagierten Ärzten, Patientenbetreuern und Wissenschaftlern, sind bereit, Ihnen die qualitativ hochwertige medizinische Versorgung zu bieten, die Sie verdienen.

Lernen Sie die Leitung des ANOVA Instituts für Regenerative Medizin kennen:
Professionelle medizinische Experten und Wissenschaftler, die es Ihnen
ermöglichen, schon heute von der Medizin der Zukunft zu profitieren.



Prof. Dr. mult. Michael K. Stehling

Facharzt für Radiologie, Physiker
Ehem. Klinischer Mitarbeiter
Harvard Medical School, Boston, USA
Ehem. Assoc. Prof. für Radiologie an der
Boston University, USA



Prof. Dr. med. Johannes Atta

Facharzt für Hämatologie
Spezialist für innere Medizin,
Hämatologie und klinische Onkologie
Medizinisches Qualitätsmanagement

Kontakt

ANOVA
Institute for Regenerative Medicine GmbH

Strahlenbergerstraße 110
63067 Frankfurt am Main
Offenbach, Germany

Phone: +49 (0) 69 50 50 00 944
Email: info@anova-irm.com
Internet: www.anova-irm.com



