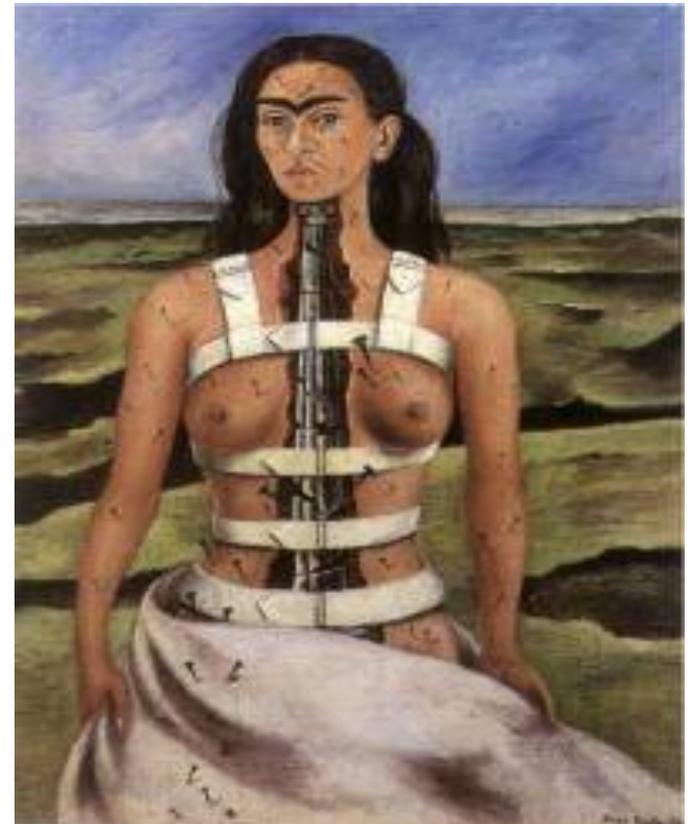


# „Neuroregeneration“

## Hilfsmittel nur noch auf Zeit?

*13. MAIK, München, 27.-28.10.2017*

**S. Hirschfeld**



BG Unfallkrankenhaus Hamburg, Lehrkrankenhaus der Universität zu Lübeck  
Querschnittgelähmtenzentrum  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Jürgens



# Erklärung zu Interessenkonflikten

Hiermit erkläre ich, dass zu den Inhalten des  
Vortrages sowie mit den Veranstaltern und  
Sponsoren  
keine Interessenkonflikte vorliegen.

# Gliederung

- Definitionen / Anatomische Grundlagen
- Folgen einer Läsion
- Ansätze zu einer möglichen Reparatur
- Bisherige Ergebnisse
- Zusammenfassung

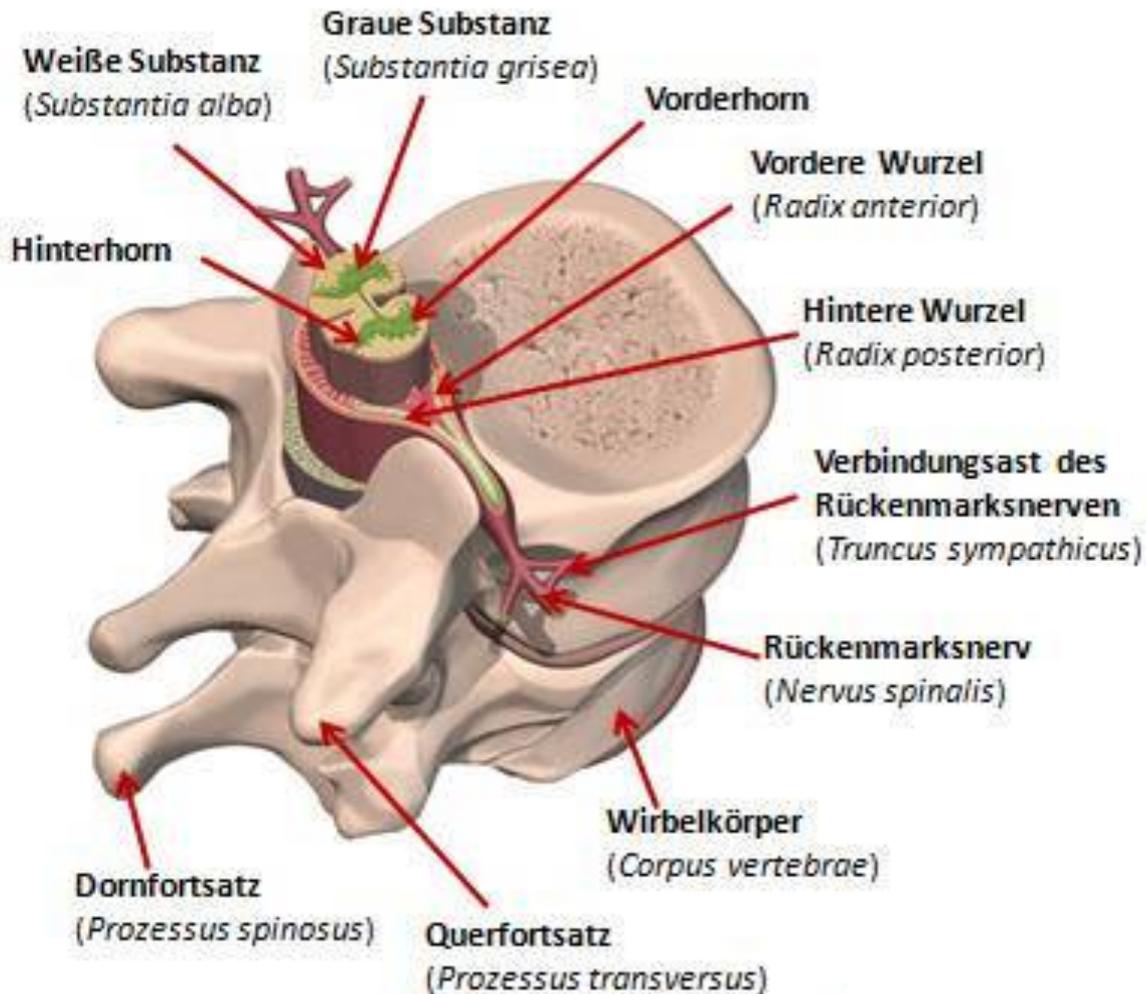
# Definition der Querschnittlähmung

➔ Eine Querschnittlähmung ist ein Symptomenkomplex nach einer Schädigung des Rückenmarks mit **segmental** komplettem oder inkomplettem Funktionsausfall motorischer, sensibler und/oder vegetativer Funktionen.

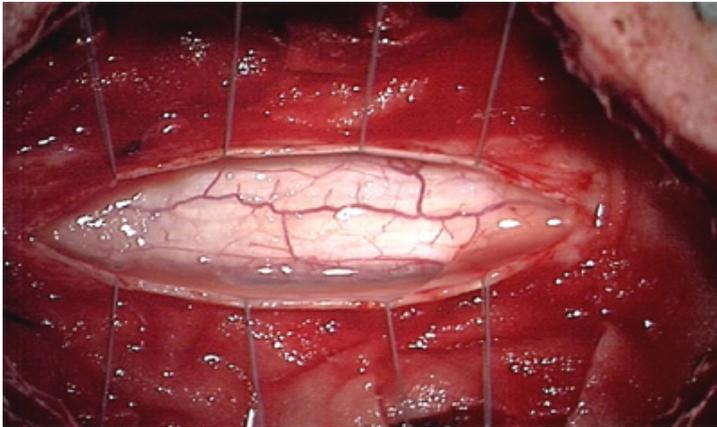
# Definition der Neuroregeneration

- ➔ **Oberbegriff für Vorgänge, die zur Wiederherstellung verloren gegangener Nervenzellfunktionen bzw. zum (**organischen**) Ersatz von untergegangenen Nervenzellen bzw. untergegangenen Nervengewebe führen.**

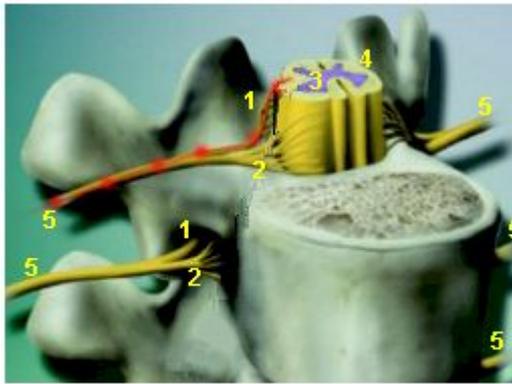
# Anatomische Grundlagen



# Anatomische Grundlagen



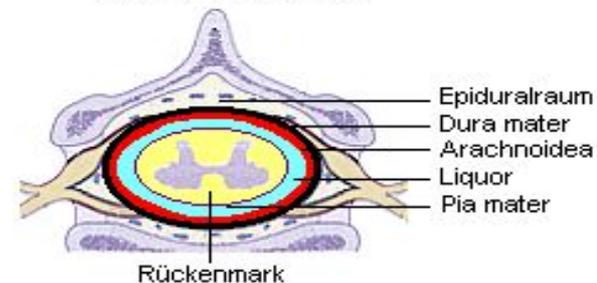
Rückenmark und Spinalnerven



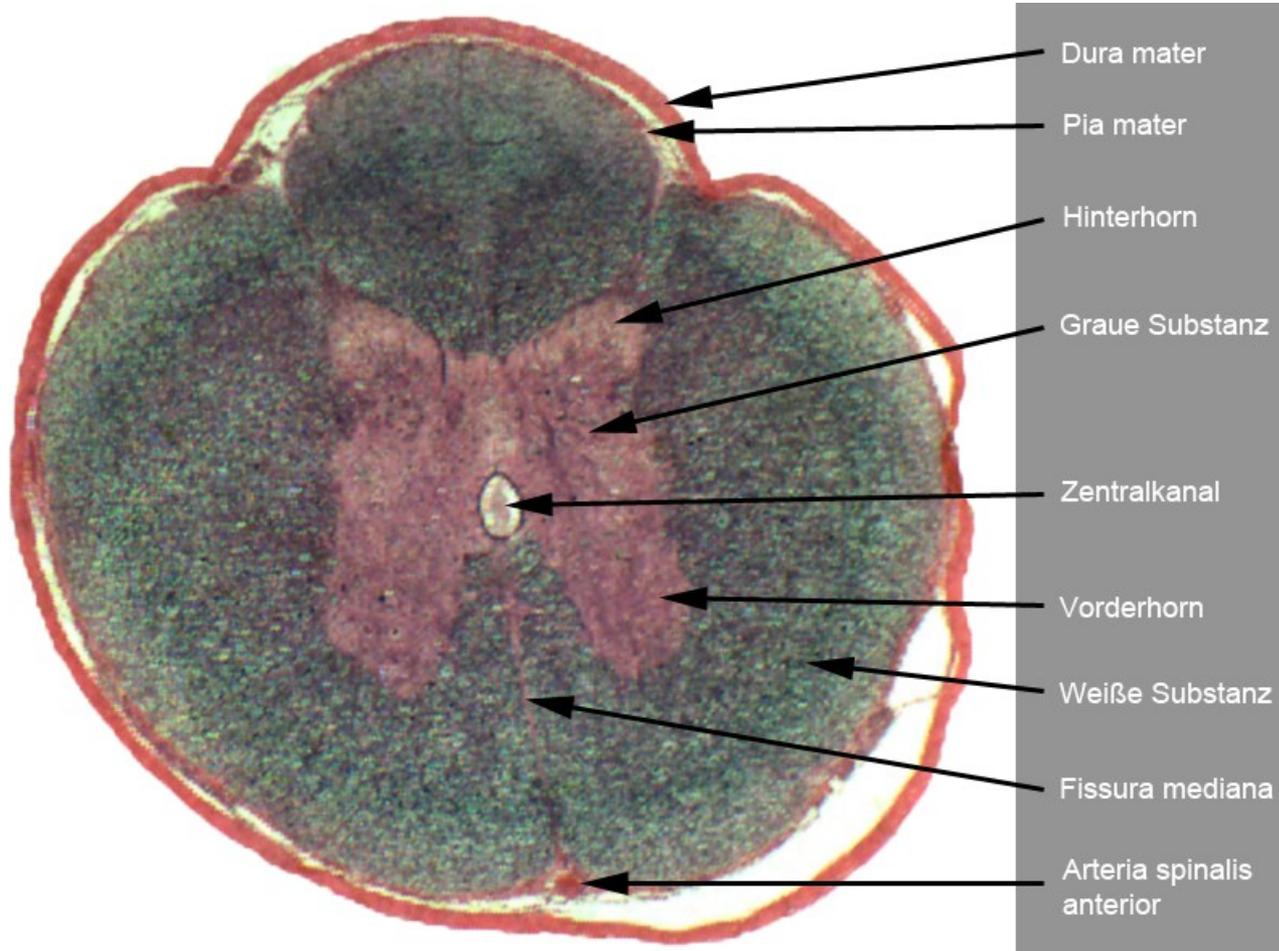
- 1 hintere Nervenwurzel = sensibles Neuron
- 2 vordere Nervenwurzel = motorisches Neuron
- 3 graue Substanz = Nervenzellkörper
- 4 weiße Substanz = Nervenfasern
- 5 Spinalnerv

- Die adulte Medulla spinalis ist zwischen 35 und 45 cm lang und in etwa fingerdick
- Sie beginnt am verlängerte Mark des Gehirns und verläuft bis zur Höhe des zweiten Lendenwirbels
- Hohe Nervenstrang und -zellichte im Halsmark
- Auslaufende Fasern im Lumbalmark (Cauda equina)
- Nervenwurzelpaare verlassen über das Zwischenwirbelloch rechts und links das Rückenmark.
- Die hintere Nervenwurzel wird auch als sensibles Neuron bezeichnet. Sie leitet Impulse aus dem Körper zur grauen Substanz des Rückenmarks
- Die vordere Nervenwurzel, das motorische Neuron, leitet Impulse an die Muskeln des Körpers
- Es ist Liquor umflossen (im Spalt zwischen der Arachnoidea und der Pia mater)

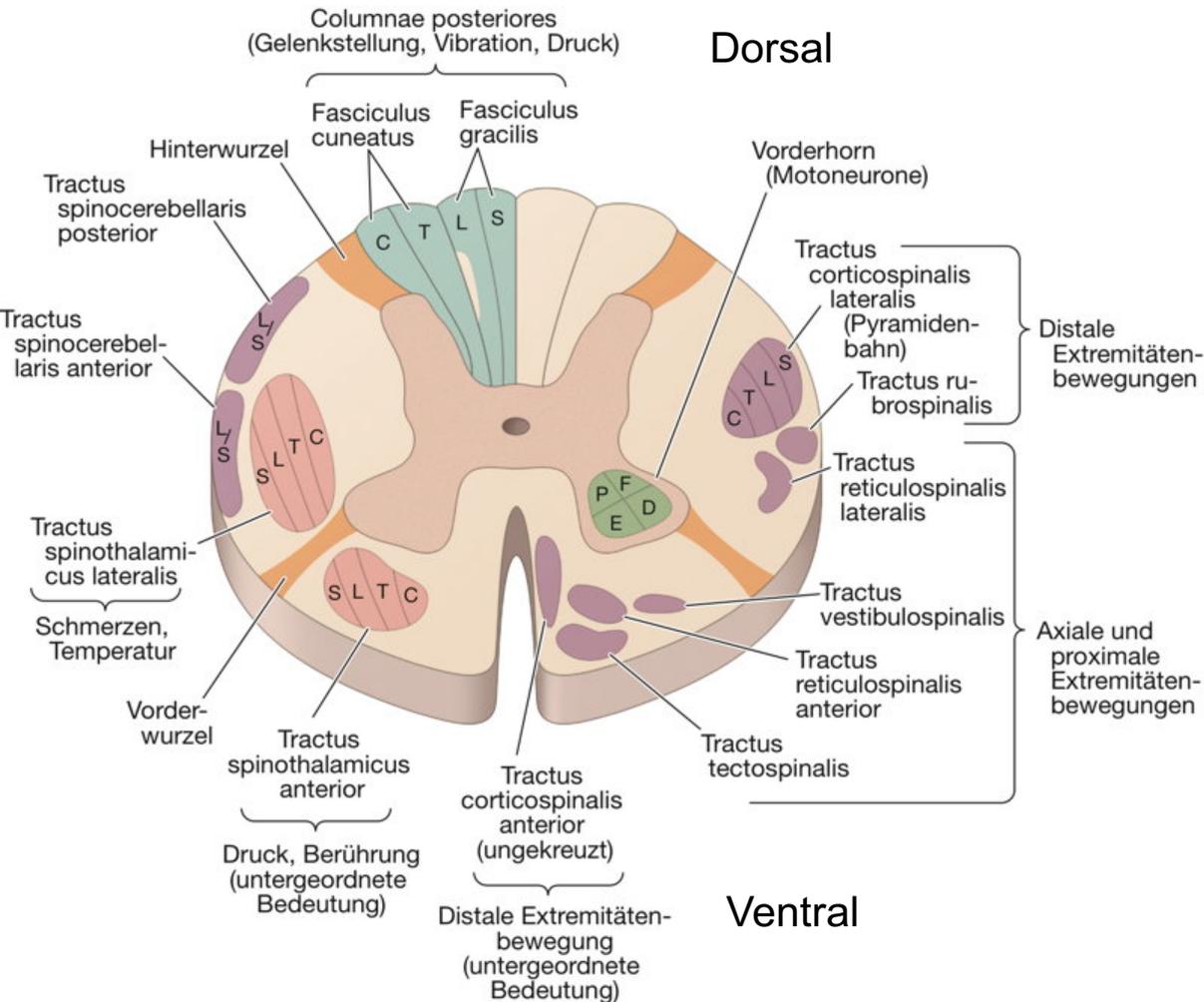
Rückenmarkshäute



# Anatomische Grundlagen



# Anatomische Grundlagen



## Die graue Substanz (substantia grisea):

Enthält ca. 200.000 fortleitende (efferente) Wurzelzellen die vorliegen als:

- Große Vorderhornzellen**
- Kleine Vorderhornzellen**
- Nervenzellen des Sympathikus** (nur in den Segmenten C8 - L2)
  - Nervenzellen des Parasympathikus** (nur in den Segmenten S2-S4)

## Die weiße Substanz (substantia alba):

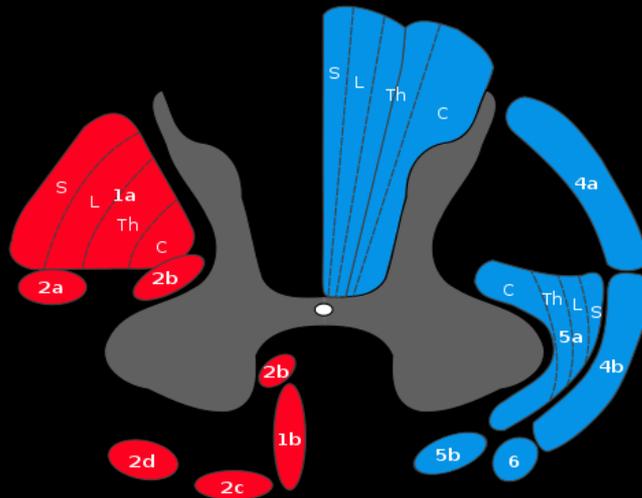
Besteht hauptsächlich aus ca. 2 Millionen myelinisierten und marklosen Faserbahnen, unterteilt in:

- Vorderstrang**
- Seitenstrang**
- Hinterstrang**

Die Stärke und Anordnung der Faserbahnen der weißen Substanz differieren für jedes Segment.



# Anatomische Grundlagen



## Motorische bzw. absteigende Bahnen (links, rot)

### 1. Pyramidenbahn

- 1a. Tractus corticospinalis lateralis
- 1b. Tractus corticospinalis anterior

### 2. Extrapyramidale Bahnen

- 2a. Tractus rubrospinalis
- 2b. Tractus reticulospinalis
- 2c. Tractus vestibulospinalis
- 2d. Tractus olivospinalis

Somatotopische Gliederung:

S: Fasern aus Sakralmark, aus Lumbalmark

Th: aus Thorakalmark, aus Zervikalmark

## Sensible bzw. aufsteigende Bahnen (rechts, blau)

### 3. Hinterstrangbahnen

- 3a. Fasciculus gracilis
- 3b. Fasciculus cuneatus

### 4. Kleinhirnseitenstrangbahnen

- 4a. Tractus spinocerebellaris posterior
- 4b. Tractus spinocerebellaris anterior

### 5. sensible Vorderseitenstrangbahnen

- 5a. Tractus spinothalamicus lateralis
- 5b. Tractus spinothalamicus anterior

- 6. Tractus spinooolivaris

## MOTORIK ABSTEIGENDE BAHNEN:

ad 1.) Pyramidenbahn: Enden im mot. Vorderhorn, innervieren die Alpha-Motoneurone

ad 2.) Extrapyramidalbahn: Dämpfung der Skelettmuskulatur, unterteilt in Extensor- und Flexor-Hemmung

## SENSORIK AUFSTIEGENDE BAHNEN:

ad 3.) Hinterstrangbahn: Epikritische Sensibilität (Tastschärfe)

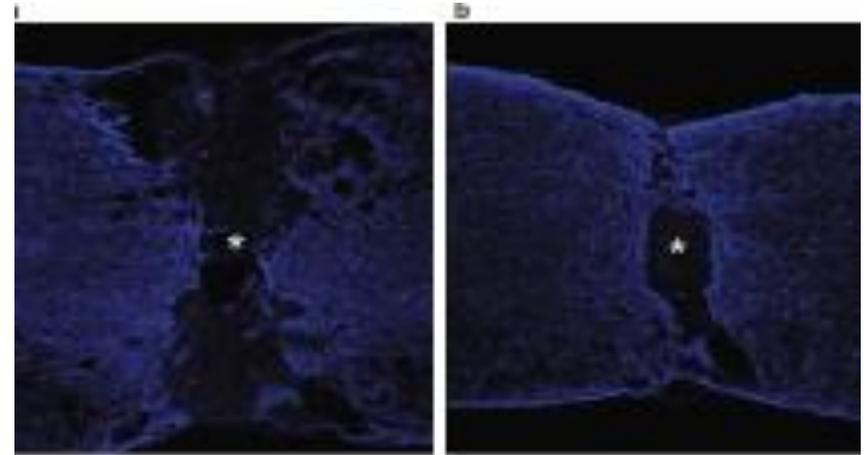
ad 4.) Kleinhirnseitenstrangbahn: Propriozeptive Sensibilität (Tiefenwahrnehmung)

ad 5.) Vorderseitenstrangbahn: Protopathische Sensibilität (Druck-, Temperatur-, Schmerz-wahrnehmung)

ad 6.) Helweg'sche Dreikantenbahn: Propriozeptive Sensibilität (Tiefenwahrnehmung)

# Läsionsarten

Entzündung	35 %
Gefäße (Blutung, Infarkt)	35 %
Degenerativ	15 %
Tumor	15 %



Jahr	'85	'95	'00	'13
Arbeit	17	15	14	7
Verkehr	40	37	35	16
Sonst. Unfälle	11	12	12	24
Krankheit	17	21	25	<b>53</b>

# Minuten nach dem Trauma (Sofortreaktion)

- Eine im Bereich der Schädigung durch Gefäßenzyme getriggerte, zusätzlich zum Trauma entstehende Infarzierung des Rückenmarkes aufgrund ubiquitärer Mikrogefäßverschlüsse mit der Entstehung eines (ggf. zusätzlich mechanisch schädigenden) Ödems

Allan A, **Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact. An experimental study**, *J Nerv Ment Dis* 1914; 41:141-147

Ng MTL, Strammers AT, Kwon BK, **Vascular Disruption and the role of angiogenic proteins after spinal cord injury**, *Transl Stroke Res* 2011; 2:474-491

## 2 bis 24 Stunden nach dem Trauma

- Freisetzen von hochdosiert zelltoxisch wirkenden Substanzen (u.a. Kalzium, Glutamat und freie Radikale) mit der Folge der direkten Gefäßzellschädigung und Störung der Blut-Hirn-Schranke

Simard JM, Tsybalyuk O, Ivanov A et al, **Endothelial sulfonylurea receptor 1-regulated NC Ca-ATP channels mediate progressive hemorrhagic necrosis following spinal cord injury**, *J Clin Invest.* 2007 Aug; 117(8):2105-13.

Mulligan SJ, MacVicar BA, **Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions**, *Nature.* 2004 Sep 9;431(7005):195-9.

# 1 bis 4 Tage nach dem Trauma

- Im Schädigungsbereich aktive Entzündungsprozesse mit lokaler, aktiver Destruktion durch Makrophagen

Andersson PB, Perry VH, Gordon S, **The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in CNS parenchyma differs from that in other body tissues**, *Neuroscience*. 1992; 48(1):169-86

Gensel JC, Zhang B, **Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury**, *Brain Res*. 2015 Sep 4;1619:1-11.

# Eine bis mehrere Wochen nach dem Trauma

- ➔ Irreversibler neuronaler und axonaler Zelluntergang mit Demyelinisierung mit Entstehung einer resistenten Glianarbe

Sofroniew MV, **Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation**, *Trends Neurosci.* 2009 Dec; 32(12):638-47

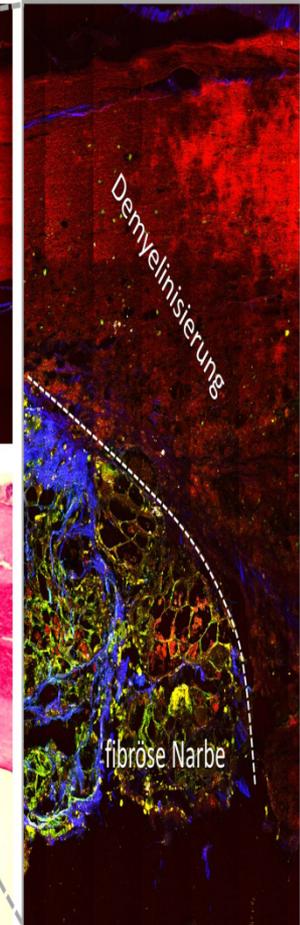
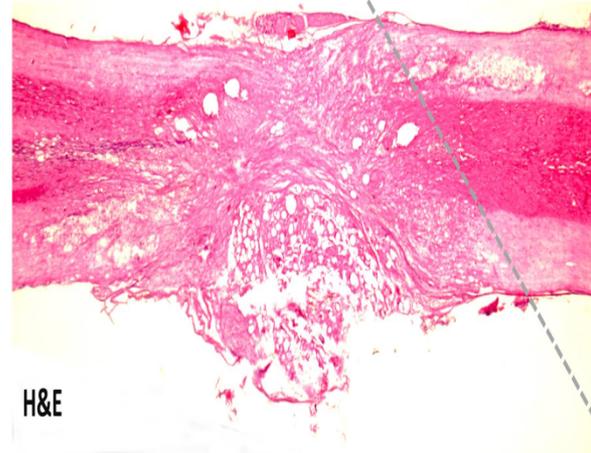
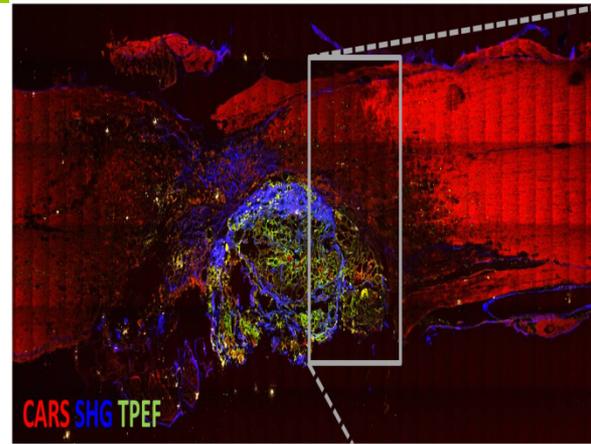
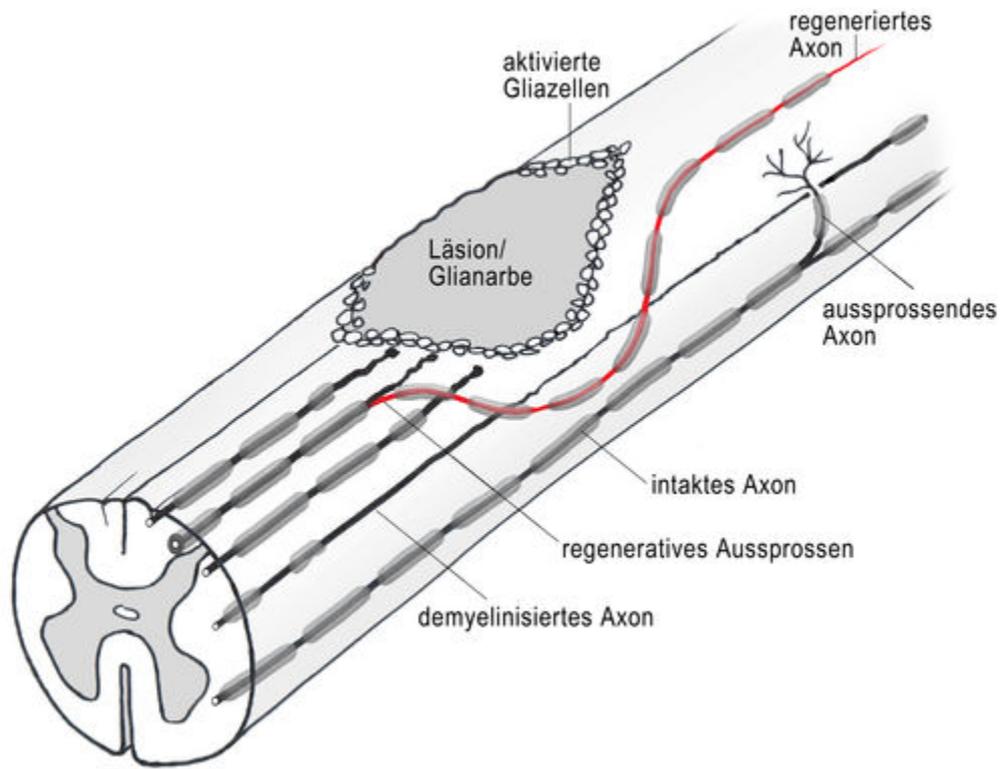
Wanner IB1, Anderson MA, Song B, Levine J et al, **Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury**, *J Neurosci.* 2013 Jul 31;33(31):12870-86.

# Wochen bis Jahre nach dem Trauma

- Bildung von liquorgefüllten (Arachnoidal) Zysten im ehemaligen Schädigungsgebiet (auch Abraum-Zysten genannt), die sich bei ungünstigem Verlauf zu einer großen, langstreckigen Syringomyelie entwickeln können. Diese müssen im Falle einer beginnenden neurologischen Verschlechterung schnellstmöglich operativ entlastet werden
- Diese Komplikation betrifft einer Studie zufolge vorwiegend komplett gelähmte Patienten AIS Typ A mit Eintritt der Lähmung über dem dreißigsten Lebensjahr und involviert das Halsmark in 60% aller Fälle)

Krebs J, Koch HG, Hartmann K, Frotzler A, The characteristics of posttraumatic syringomyelia, *Spinal Cord*. 2015 Dec 1. doi: 10.1038/sc.2015.218.

# Folgen einer Läsion



# Folgen einer Läsion

- Jede Querschnittlähmung ist nach ca. 4-6 Stunden in Ihrem Umfang ausgebildet
- Es gibt keine aktive Regeneration, da es Hemmstoffe gibt
- Eine Narbenbildung beginnt nach ca. 48 Stunden
- Stopp Schilder umgehen = Hemmstoffe hemmen
- Motor/Bremse aktivieren = Immunisierung gegen Hemmstoffe, dadurch Aussprossung möglich
- Es existieren aber auch sog. autonome Zentren, z.B. in Höhe T 12 und S 2 (Blasen. bzw. Erektionszentrum)
- Mit dem Querschnitt geht auch immer ein Verlust der zentralen Dämpfung einher
- Die Ausschüttung von Hormonen durch die Nebennieren wird gestört. Der veränderte Hormonspiegel wirkt sich auf die Immunorgane aus und schwächt so letztlich die Abwehrkräfte

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Neurorekonstruktive Ansätze

- **Wachstumshemmer ausschalten**  
**Beispiel Protein Nogo. Ein Antikörper gegen Protein Nogo wurde und wird bereits in einer klinischen Studie für akut verletzte Patienten getestet**
- **Nervenwachstum**  
Beispiele Taxol und Epothilon, deren Gabe zu einer Stimulation der Nervengerüstbildung und Hemmung der Narbenbildung in bislang nicht gekanntem Ausmaß führt
- **Zellbasierte Ansätze**  
Therapien mit Stammzellen, da diese grundsätzlich in der Lage sind, Gewebegerüste zu bilden, Wachstumsfaktoren abzugeben, neue Schaltkreise zu bilden und die Remyelinisierung zu fördern
- **Operative Ansätze:**  
Chipimplantation nach Verletzung um Narbengewebe zu verhindern und Aussprossung per Unterdruck zu fördern

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Anti-Nogo 1

- Eines von 20.000 verschiedenen Eiweißverbindungen im Zentralnervensystem
- sorgt dafür, dass die Verbindungsbahnen zwischen den Nervenzellen im Gehirn und im Rückenmark stabil bleiben und nicht unkontrolliert durcheinanderwachsen – und verhindert, dass Nervenzellen nachwachsen
- ANTI-Nogo 1 = Der temporäre „Sack über der Rotlicht-Ampel“
- WICHTIG: Nur bei lokaler Anwendung bei Ratten/Mäusen wirksam

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Anti-Nogo 1- Ergebnisse

- Verträglichkeit beim Menschen ist bereits getestet
- Muti – Center Studie ist geplant
- 80 Patienten / 40 Placebo zu 40 Real-Deal
- Laufzeit geplant 5 Jahre
- Zusätzlich Messung von Lebensqualität
- Zweifel bleiben: Denn es ist nicht der einzige Hemmstoff (weitere z.B. Hemmfaktoren PTEN und SOCS3) UND es wird hauptsächlich das Querwachstum gefördert (lange Strecken können so nicht überwunden werden)

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Neurorekonstruktive Ansätze

## ➤ **Wachstumshemmer ausschalten**

Beispiel Protein Nogo. Ein Antikörper gegen Protein Nogo wurde und wird bereits in einer klinischen Studie für akut verletzte Patienten getestet

## ➤ **Nervenwachstum**

Beispiele Taxol und Epothilon, deren Gabe zu einer Stimulation der Nervengerüstbildung und Hemmung der Narbenbildung in bislang nicht gekanntem Ausmaß führt

## ➤ **Zellbasierte Ansätze**

Therapien mit Stammzellen, da diese grundsätzlich in der Lage sind, Gewebegerüste zu bilden, Wachstumsfaktoren abzugeben, neue Schaltkreise zu bilden und die Remyelinisierung zu fördern

## ➤ **Operative Ansätze:**

Chipimplantation nach Verletzung um Narbengewebe zu verhindern und Aussprossung per Unterdruck zu fördern

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Taxol und Epothilon

- Krebsmedikament Taxol und Epothilon regen in niedriger Dosierung die Mikrotubuli (Netzgitter = Skelette der Nerven) und die verletzten Nervenfaserbahnen zum Wachstum an
- Sie sorgen damit auch für eine Regeneration der Axone und der Stabilisierung der Mikrotubuli
- Alle Substanzen sind irgendwann geplant für eine Verabreichung in der Akutphase

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur -Taxol und Epothilon - Ergebnisse

- ➔ Signifikante Aussprossung im Tierversuch bei Ratten und Mäusen
- ➔ Insbesondere bei Taxol ist Dosisfindung ein Problem (toxisch)
- ➔ Weitere Erprobung an Tieren mit **komplexeren** Rückenmarkverletzungen
- ➔ Derzeit (noch) KEINE Studien mit Human-Versuchen geplant, aber der Vorteil von Epothilon ist jetzt schon bekannt: Es kann in den Blutkreislauf injiziert werden

WICHTIG: Bisher nur bei glatten Schnitten und lokaler Anwendung gute Resultate

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Neurorekonstruktive Ansätze

## ➤ **Wachstumshemmer ausschalten**

**Beispiel Protein Nogo. Ein Antikörper gegen Protein Nogo wurde und wird bereits in einer klinischen Studie für akut verletzte Patienten getestet**

## ➤ **Nervenwachstum**

Beispiele Taxol und Epothilon, deren Gabe zu einer Stimulation der Nervengerüstbildung und Hemmung der Narbenbildung in bislang nicht gekanntem Ausmaß führt

## ➤ **Zellbasierte Ansätze**

Therapien mit Stammzellen, da diese grundsätzlich in der Lage sind, Gewebegerüste zu bilden, Wachstumsfaktoren abzugeben, neue Schaltkreise zu bilden und die Remyelinisierung zu fördern

## ➤ **Operative Ansätze:**

Chipimplantation nach Verletzung um Narbengewebe zu verhindern und Aussprossung per Unterdruck zu fördern

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Stammzellen

- ➔ Prinzip der zeitnahen operativen Implantation von Stammzellen (sog. pluripotente Zellen) in die unmittelbare Nähe des Verletzungsortes
- ➔ Derzeitige Hoffnung ruht auf der AUTOMATISCHEN Entwicklung dieser Zellen zu Nervenzellen, da das Geheimnis der Programmierung solcher Zellen bislang nicht gelungen ist
- ➔ Derzeit werden vor allem Stammzellen aus dem Knochenmark im Tierversuch getestet

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Stammzellen - Ergebnisse

- ➔ Es wird aus Japan von signifikanten Verbesserungen der motorischen Funktionen nach Rückenmarkdurchtrennung bei Ratten berichtet
- ➔ Post mortem Präparate sollen eine Erhöhung der Nervenzellichte zeigen
- ➔ Die Konzentration von neurotrophen Substanzen soll ebenfalls erhöht gewesen sein

Kanekiyo K et al. **Effects of intrathecal injection of the conditioned medium of bone marrow stromal cells on spinal cord injury of rats.** J Neurotrauma. 2017 Oct 20. doi: 10.1089/neu.2017.5201

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Stammzellen - Ergebnisse

- ➔ ABER: Implantation bei Menschen (sog. „Stammzell-Tourismus“) von „freien Anbietern“ aus Russland und China zeigten KEINE signifikante Verbesserungen (ebenfalls nicht unter kontrollierten Bedingungen)
- ➔ Solange die Programmierung nicht funktioniert, können die Zellen nicht zuverlässig und reproduzierbar generiert werden
- ➔ Es löst nicht das Problem der Narbenbildung – also wenn zunächst nur bei frischverletzten Patienten möglich

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Neurorekonstruktive Ansätze

## ➤ **Wachstumshemmer ausschalten**

**Beispiel Protein Nogo. Ein Antikörper gegen Protein Nogo wurde und wird bereits in einer klinischen Studie für akut verletzte Patienten getestet**

## ➤ **Nervenwachstum**

Beispiele Taxol und Epothilon, deren Gabe zu einer Stimulation der Nervengerüstbildung und Hemmung der Narbenbildung in bislang nicht gekanntem Ausmaß führt

## ➤ **Zellbasierte Ansätze**

Therapien mit Stammzellen, da diese grundsätzlich in der Lage sind, Gewebegerüste zu bilden, Wachstumsfaktoren abzugeben, neue Schaltkreise zu bilden und die Remyelinisierung zu fördern

## ➤ **Operative Ansätze:**

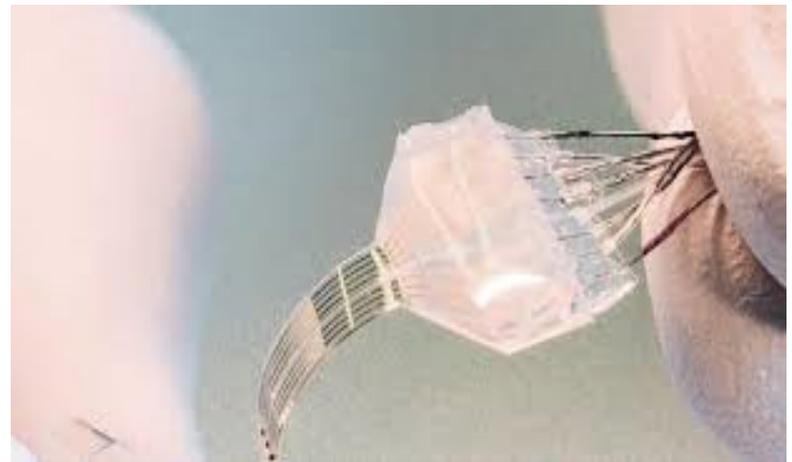
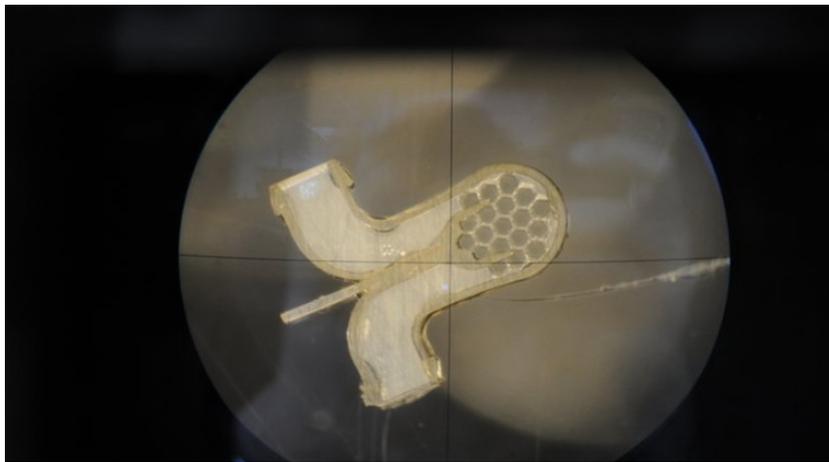
Chipimplantation nach Verletzung um Narbengewebe zu verhindern und Aussprossung per Unterdruck zu fördern

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Chipimplantation

- ➔ 1. Prinzip ist die Schaffung künstlicher Mikrotubuli – Gerüst zur Führung der Axonvernetzung durch Unterdruck
- ➔ 2. Prinzip ist die ÜBERBRÜCKUNG des verletzten Areals durch einen implantierten Chip (E-Dura-Chip)
- ➔ Letzteres ist KEINE Neuroregeneration
- ➔ Narbengewebe ist für beide Methoden ein großes Hindernis
- ➔ Abwehrreaktionen des Rückenmarkes wurden beobachtet

# Ansätze zu einer möglichen Reparatur - Chipimplantation - Ergebnisse

- Beide Techniken funktionierten im Affenmodell bislang nur bei inkompletten Lähmungen



- Mikrotubuli

E-Dura-Chip

# Zusammenfassung I

- ➔ Doch vor übergroßer Hoffnung warnen die Forscher einhellig:
- ➔ „Bei einer Querschnittlähmung oder einem großen Schlaganfall wird sehr vieles zerstört“, so Prof. Schwab. Von Heilungschancen zu sprechen, solle man darum lieber vermeiden.
- ➔ Gute Chancen auf Besserung wird bei akuten, definierten Schäden des Rückenmarks, wie zum Beispiel einer Unfallverletzung gesehen (dort könne man durch Physiotherapie die verbliebenen Nervenfasern aktivieren, so dass sie Funktionen des verletzten Gewebes übernehmen). CAVE: 50% sind atraumatisch
- ➔ Zusätzlich könnte in der Zukunft das Wachstum der Nervenzellen durch die Blockierung von Nogo A angeregt werden und vielleicht auch irgendwann durch Epothilon/Taxol oder Stammzellen.

# Zusammenfassung II

- Prof. Bradke erklärt: „Der Rückzug der Nervenzellen, den wir nach einer Rückenmarksverletzung unter dem Mikroskop sehen, ist quasi eine Demenzerkrankung im Zeitraffer.“ Also könnten auch hier durch die Grundlagenforschung Therapiechancen entwickelt werden.
- Bislang sind keine wissenschaftlich wegweisende Ergebnisse beim MENSCHEN erprobt worden

**Die beste Therapie wird vermutlich in Zukunft eine Kombination von drei Ansätzen sein:**

1. Verminderung der Ausweitung des Gewebes Schadens
2. die Wachstumsstimulation verletzter Axone, mit Regeneration und neuen Verbindungen mit den richtigen Zielzellen führt
3. Aktive und passive Bewegungstherapie

# Ausgangsfrage:

**Also.....**

**....Hilfsmittel nur noch auf Zeit?**

**NEIN...denn eine Heilung ist noch in sehr weiter Ferne**

**ABER...die Hilfsmittel werden immer effektiver und innovativer...und damit umso WICHTIGER für die Patienten!**

Vielen Dank !!!