

Querschnittlähmung

Neue Therapiekonzepte zur Regeneration

Hans Werner Müller

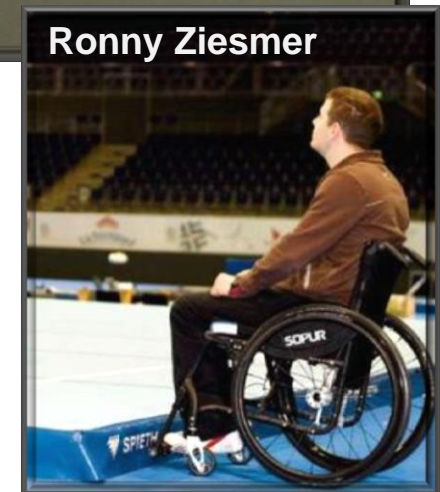
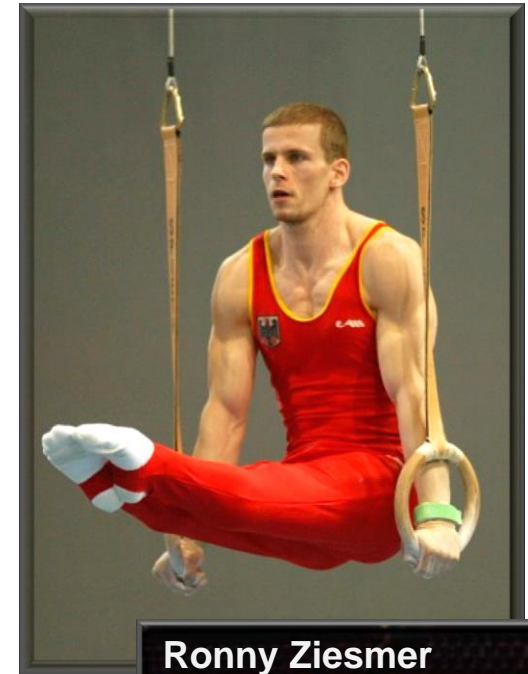
Neurologische Universitätsklinik Düsseldorf
und
Center for Neuronal Regeneration (CNR e.V.)
Life Science Center Düsseldorf

Jongesabend 10. Juli 2018

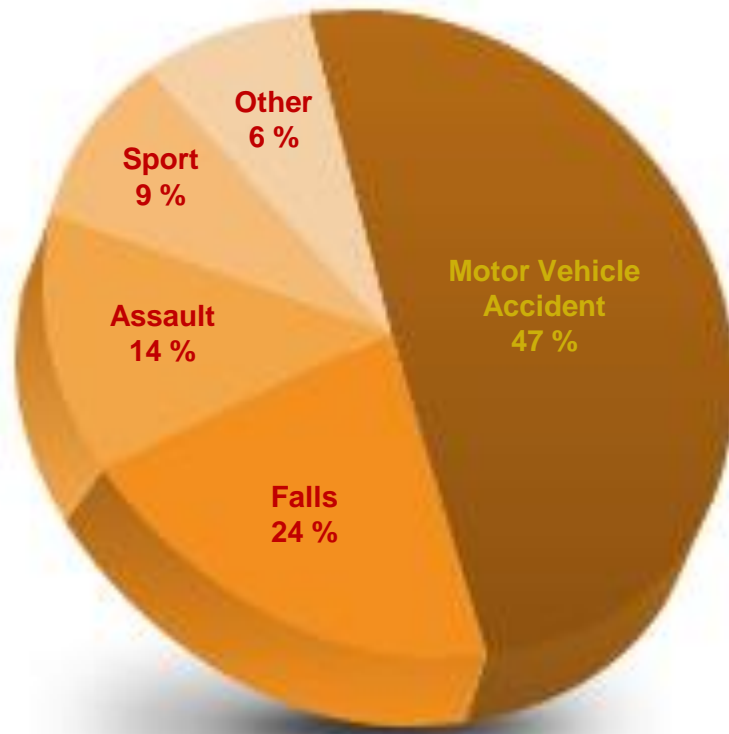


- Wie reagiert das Zentralnervensystem auf eine Verletzung?
- Welche Schädigungsprozesse laufen nach traumatischen Verletzungen im ZNS ab?
- Warum regeneriert das verletzte ZNS nicht?
- Aktuelle experimentelle Therapieansätze (Auswahl)
- Neuartige Therapiekonzepte aus dem eigenen Labor
- Zukünftige Entwicklungen: Regeneration und/oder Robotik/Neuroprothesen?

Die schlechte Nachricht: Es gibt leider noch immer keine Heilung für Querschnittgelähmte!



Ursachen für Querschnittlähmung (Industrieländer, ca. 1 Mrd Einwohner)



Anzahl Neuerkrankter pro Jahr:

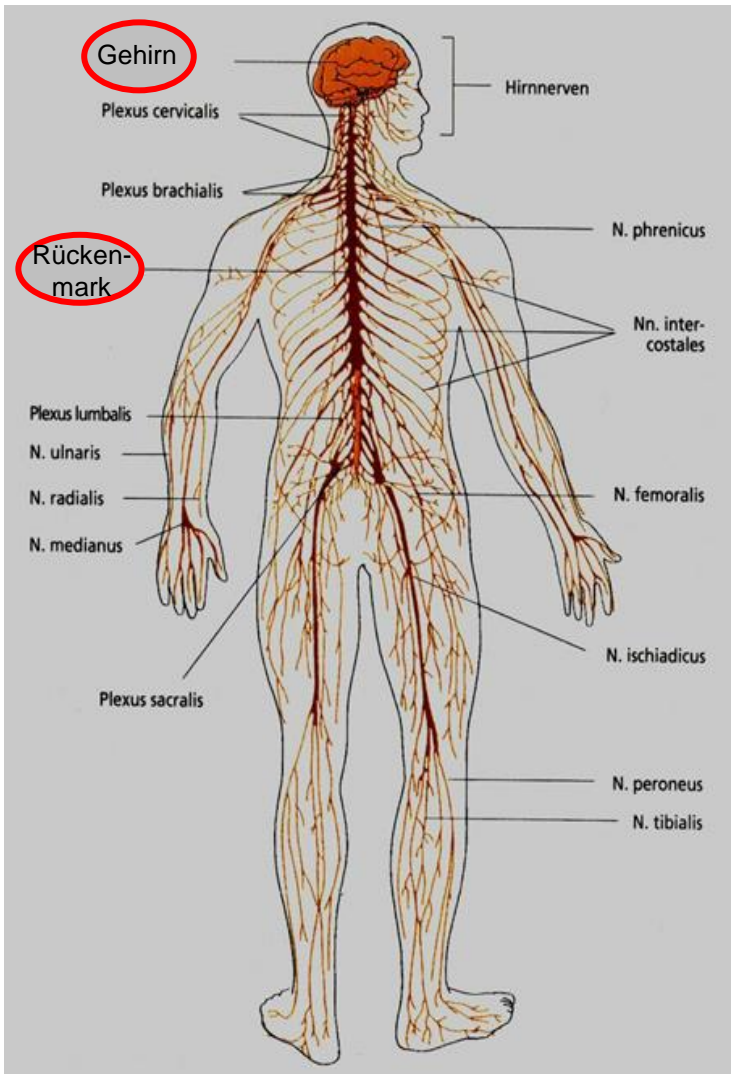
~ 30/Mio Einwohner (~30.000)

Gesamtzahl an Querschnittpatienten:

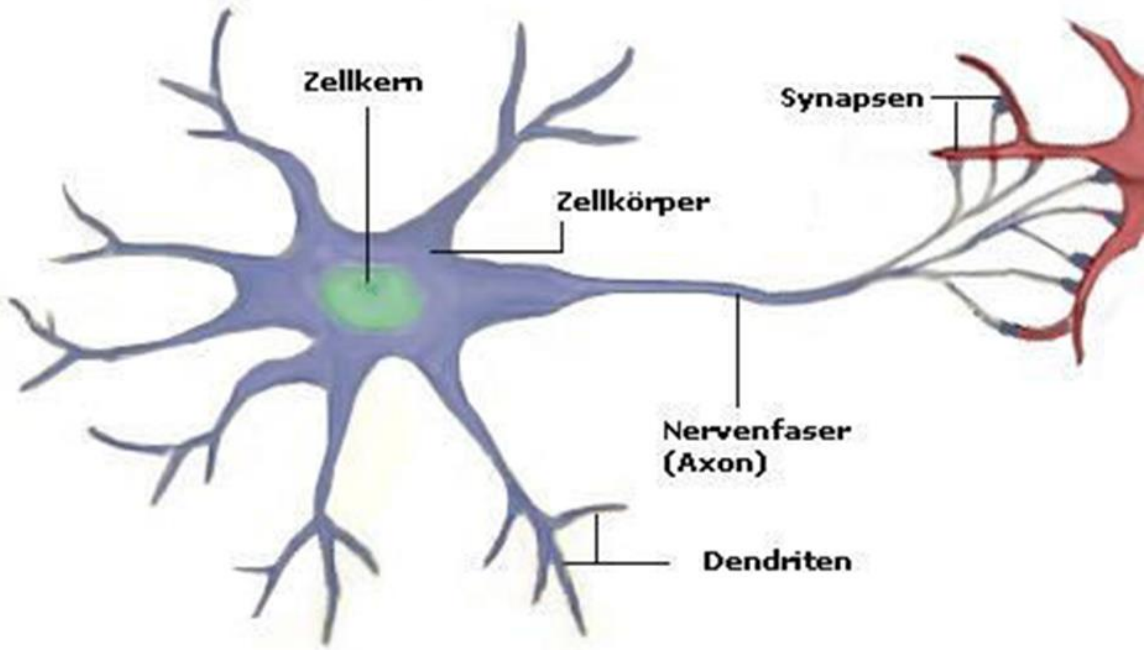
~ 500.000

> 2.5 Mio weltweit

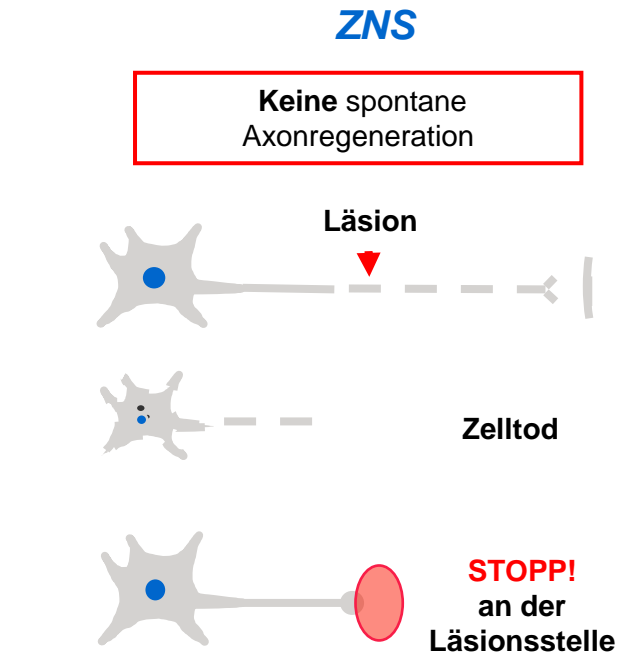
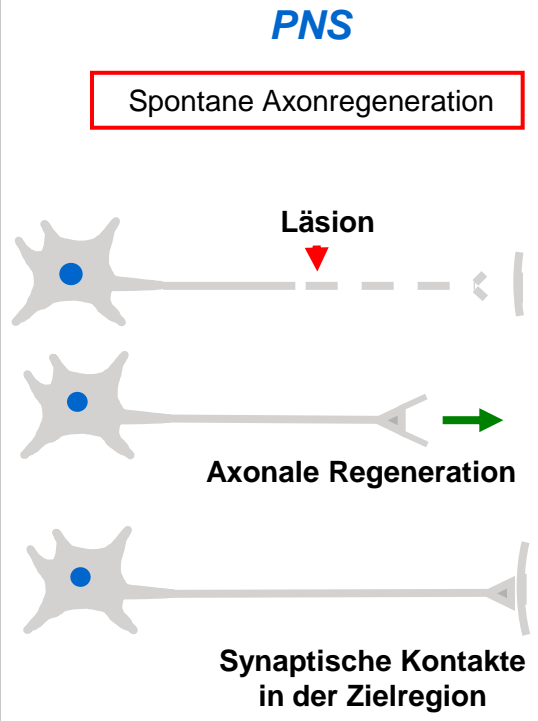
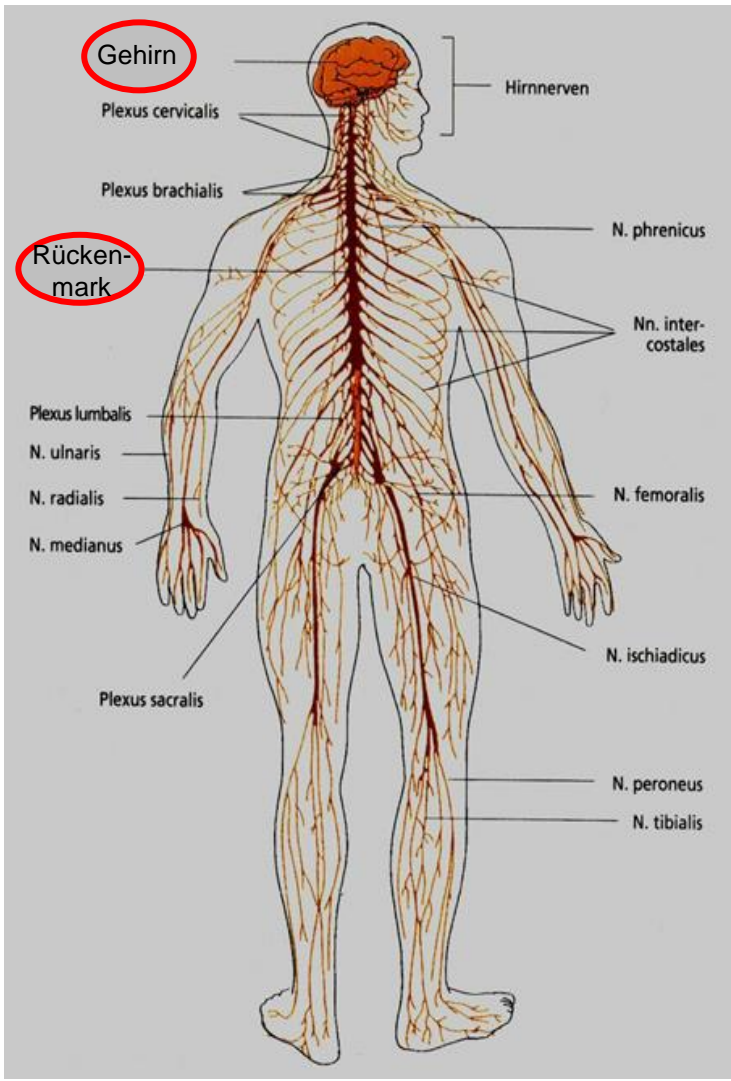
Unterschiedliche Reaktionen des peripheren und des zentralen Nervensystems nach Verletzung



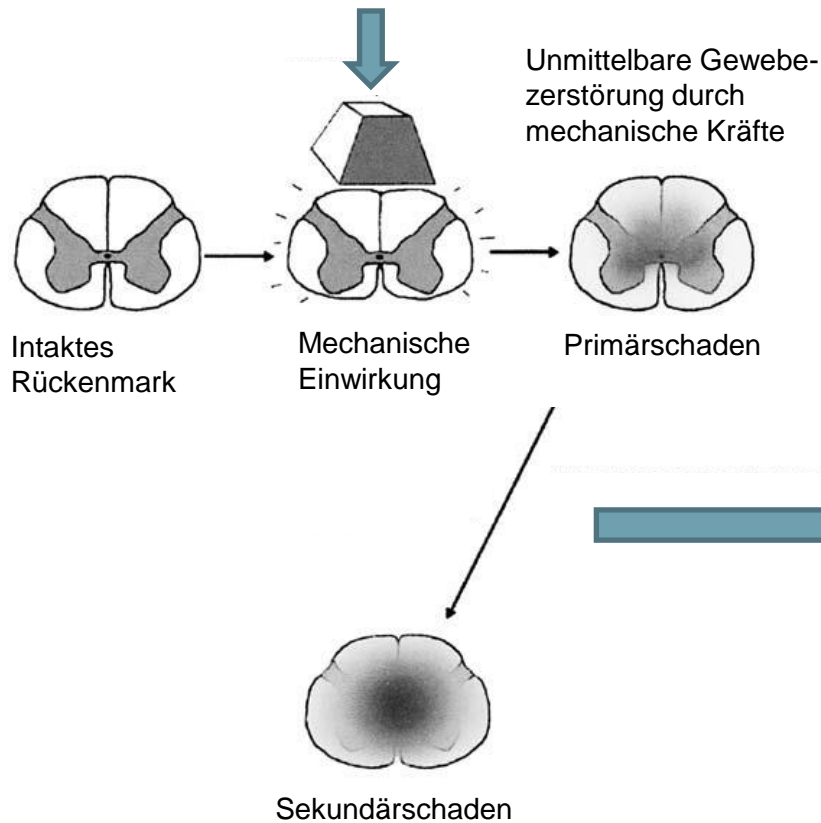
Exkurs: Nervenzelle



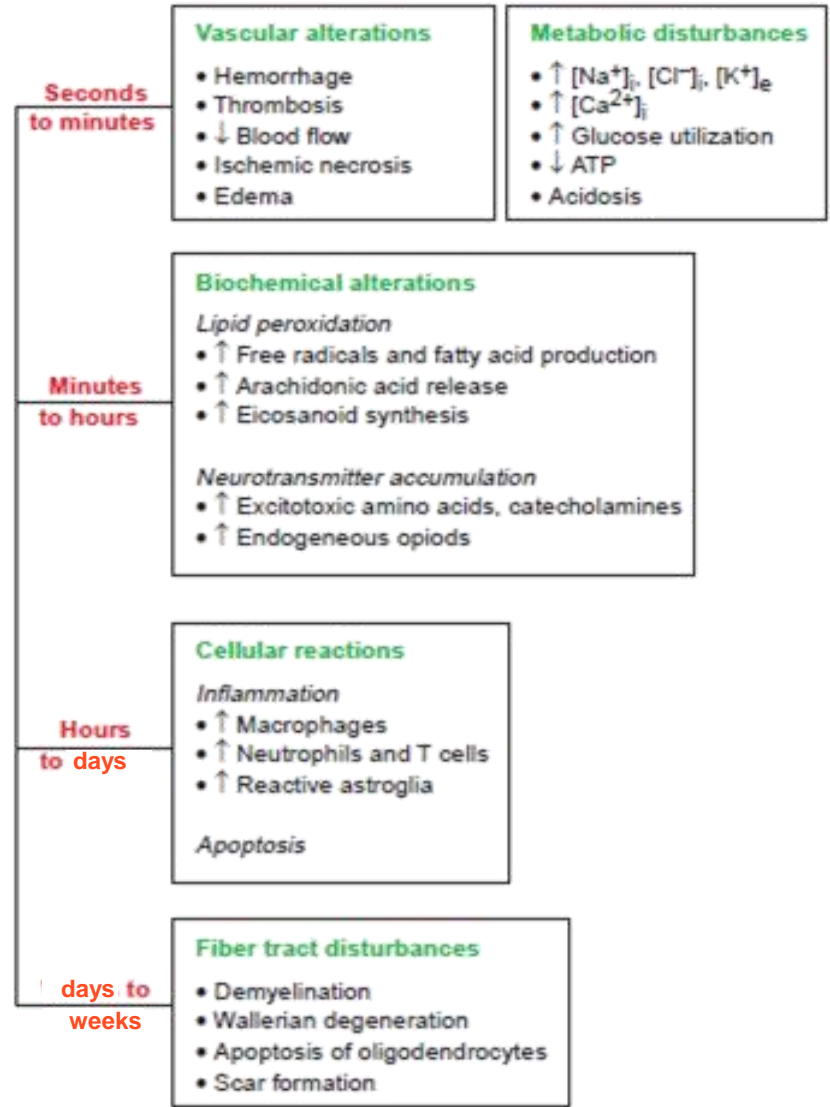
Unterschiedliche Reaktionen des peripheren und des zentralen Nervensystems nach Verletzung



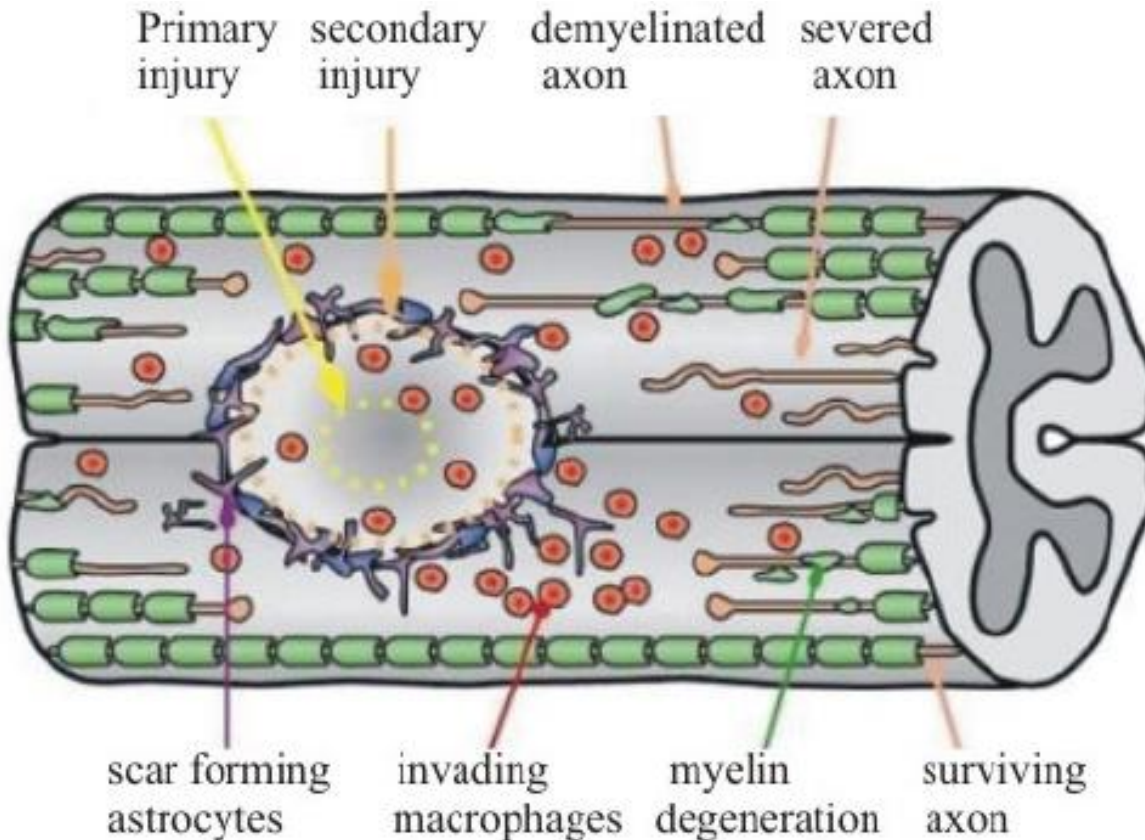
Primäre und sekundäre Schädigungsprozesse nach Rückenmarkverletzung



Erstes Ziel: Schadensbegrenzung!



Skizze: Vielfältige Schädigungsprozesse nach Rückenmarkverletzung



Zerstörung von Zellen

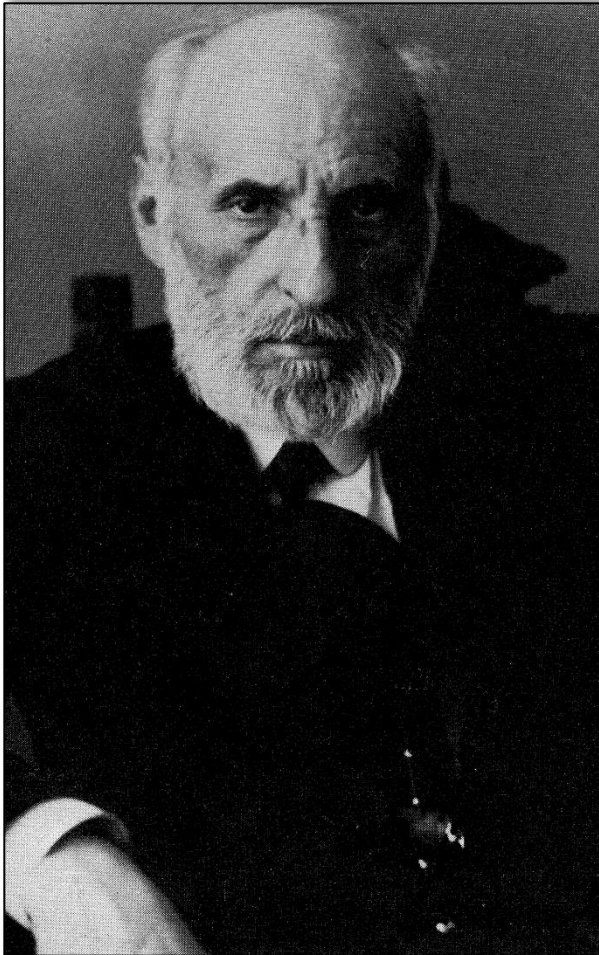
Unterbrechung von Nervenfasern (Axone)

Einwanderung von Entzündungszellen

Zysten- und Narbenbildung

Entmarkung von (intakten) Nervenfasern

Neuroregeneration “Dogma”



“As is well known, **the central tracts are incapable of regeneration...**”

**S. Ramón y Cajal, 1928
In: Degeneration and Regeneration of the
Nervous System**

Schlüsselexperimente an der McGill Universität in Montreal führen zum Sturz des Dogmas



A. Aguayo

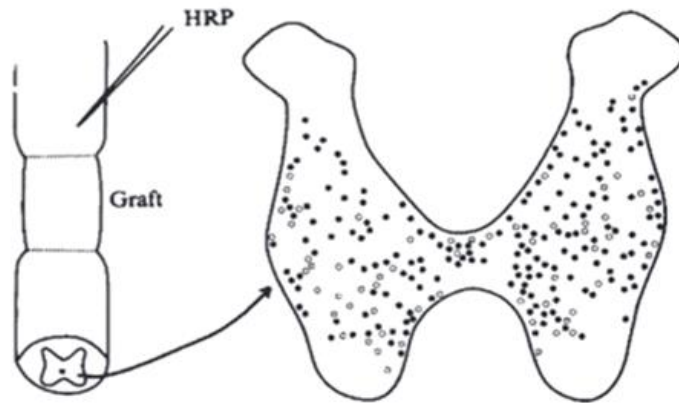


P.M. Richardson

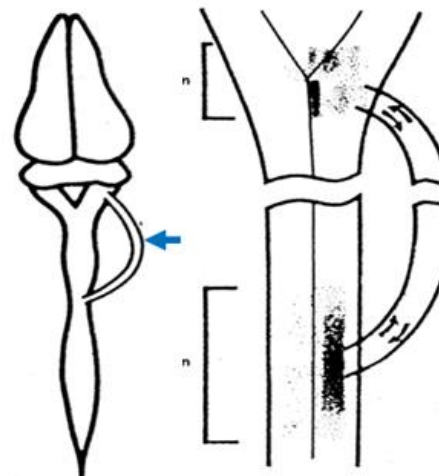


S. David

Vor ca. 40 Jahren



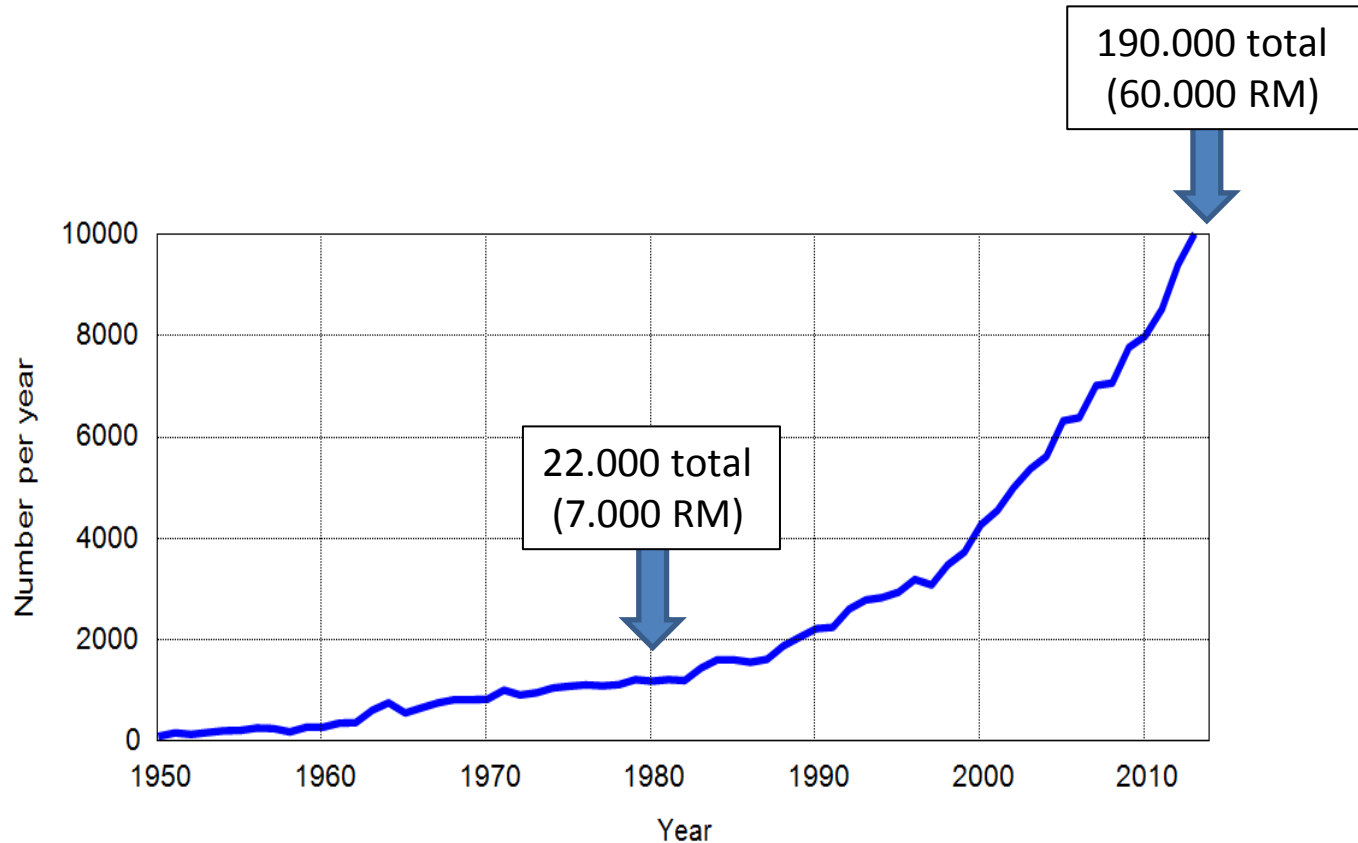
Richardson, McGuinness and
Aguayo, 1980 Nature 284, 264-265



David and Aguayo, 1981
Science 214, 931- 933

Nach 1980: Exponentieller Anstieg wissenschaftlicher Publikationen zur Regeneration nach Hirn- und Rückenmarkverletzung

...als Folge enormer internationaler Forschungsaktivitäten



Problem: Wie kann man den Überblick über die Masse an den weltweit erzielten ZNS-Forschungsdaten behalten?

Erstellung einer neuartigen Wissensbank am CNR

Ziel: Beschleunigung der Umsetzung experimenteller Therapien in die Klinik

Besondere Kennzeichen:

- Automatisierte Informationsextraktion aus wiss. Publikationen zum Thema Querschnittlähmung.
- Alle Daten über sämtliche Forschungsergebnisse sind unmittelbar verfügbar.
- Metaanalysen über diese Daten sind möglich.
- Gewichtung der Erfolgchancen einzelner Therapieansätze.
- Entscheidungshilfe für Traumakliniken und Querschnittzentren bei klinischen Studien

BMBF-gefördertes Verbundprojekt (1.3 Mio €) mit Kooperationspartnern aus:

Neurowissenschaft
Regenerationsforschung



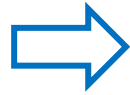
Informatik
Computerlinguistik



Maschinelles Lernen
Künstliche Intelligenz



Die gute Nachricht: Es gibt vielversprechende Forschungsaktivitäten - in zwei Richtungen: *Neurobiologie und Neuroprothetik/Robotik*

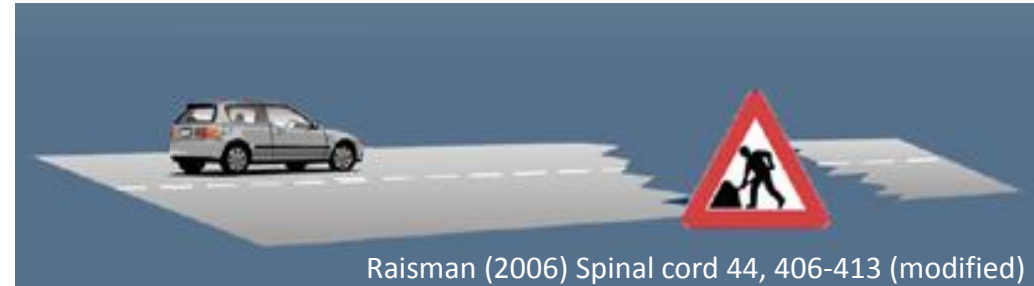


Ziel: **Heilung** der Querschnittlähmung durch Regeneration des Nervengewebes

Ziel: **Unterstützung** der Patienten z.B. durch Orthesen (Exoskelett) oder Brain-Computer-Spine Interfaces mit Elektrostimulation im Rückenmark

Wesentliche Ursachen für die geringe Regenerationsbereitschaft des verletzten ZNS

“Löcher” im verletzten Gewebe (Zystenbildung)



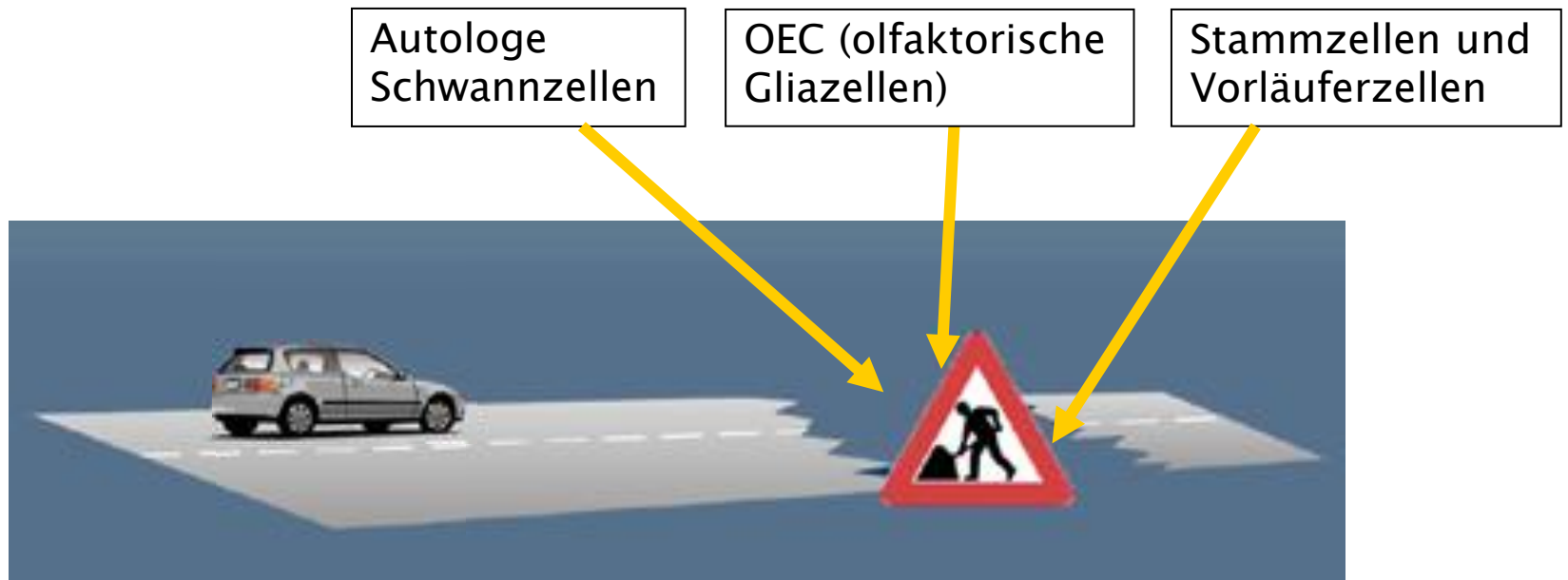
Regenerationsbarrieren (Narbenbildung)



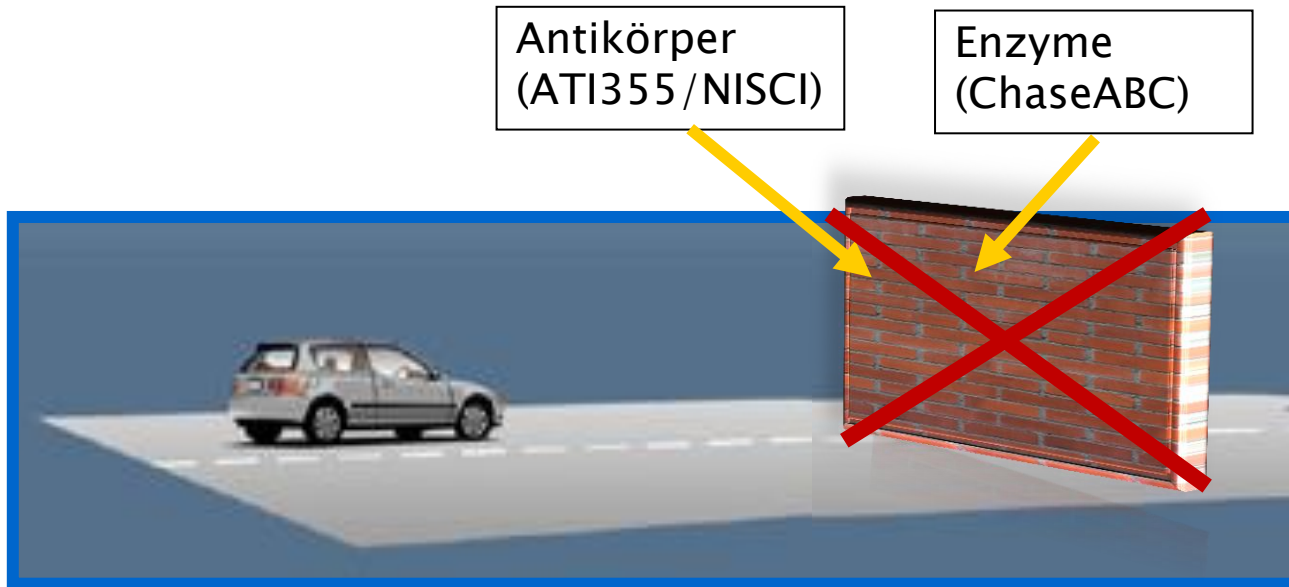
Fehlende Reaktivierung verletzter Nervenzellen (Regenerationsprogramm!)



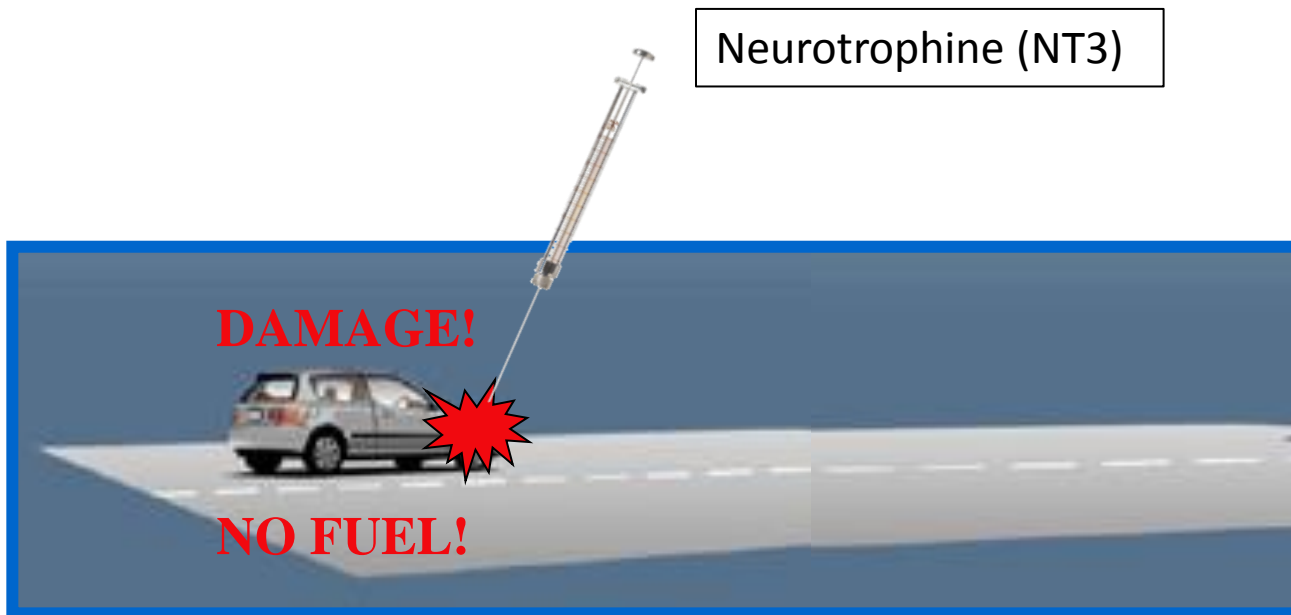
Reparatur durch Zelltransplantation



Reparatur durch Neutralisation oder enzymatischen Abbau von Wachstumsbarrieren



Reparatur durch Gabe von Wachstumsfaktoren



Wachstumsfaktoren

Gliazellen

Stammzellen

Neurale Vorläuferzellen

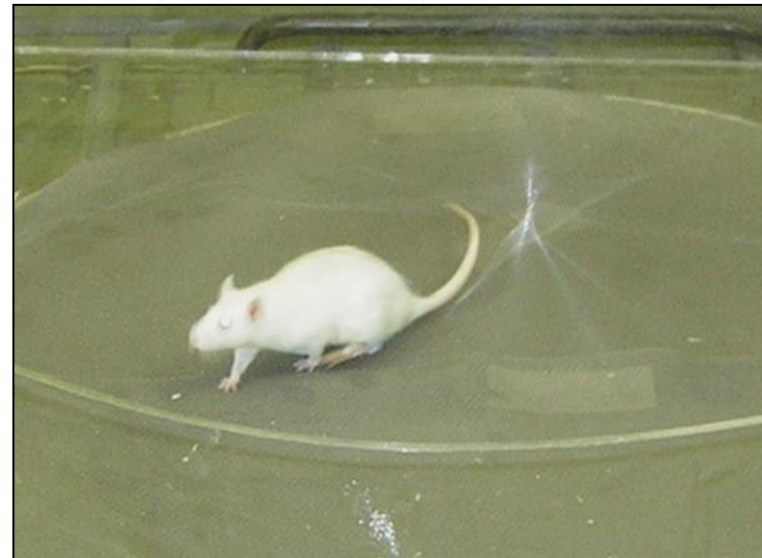
Periphere Nervenbrücken

Künstliche Führungskanäle

Enzyme

Antikörper

Überprüfung der funktionellen Erholung in der Ratte:



Lokomotorischer Offenfeld-Test

zur Bewertung der funktionellen Erholung im Laufverhalten

Wachstumsfaktoren

Gliazellen

Stammzellen

Neurale Vorläuferzellen

Periphere Nervenbrücken

Künstliche Führungskanäle

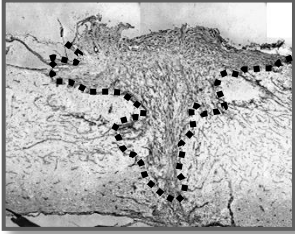
Enzyme

Antikörper

**Bewegung aller 3 (Hüft-, Knie-, Fuß-)Gelenke
der Hinterbeine**

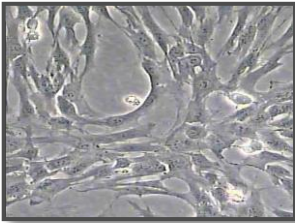
Aber:

- **Keine** alternierende Bewegung der Hinterbeine
- **Keine** Gewichtsunterstützung
- **Kein** normales (plantares) Auftreten mit der Fußsohle
- **Keine** Koordination der Vorder- und Hinterbeine



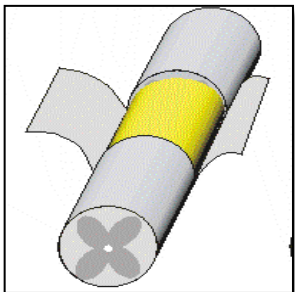
Pharmakologische Strategie:

- Unterdrückung der Narbenbildung (*Klapka et al., 2005, Eur J Neurosci*)



Stammzellen:

- Implantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (*Schira et al., 2012, Brain*)



Bioresorbierbares Polymer:

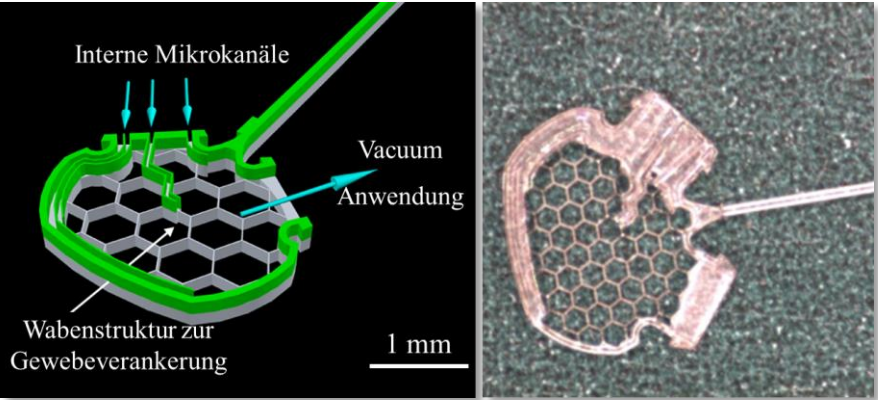
- Infusion von Polyethylenglykol PEG600 (*Estrada et al., 2014, Neurobiol Disease*)



Mikromechanisches System:

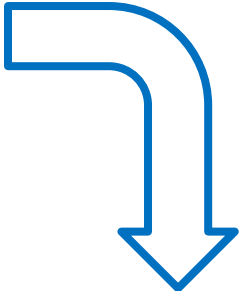
- Implantation eines Mikrokonnektors (*Brazda et al., 2013, Biomaterials*)

Mikrokonnektor-Implantation bei komplettem Querschnitt



Eigenschaften

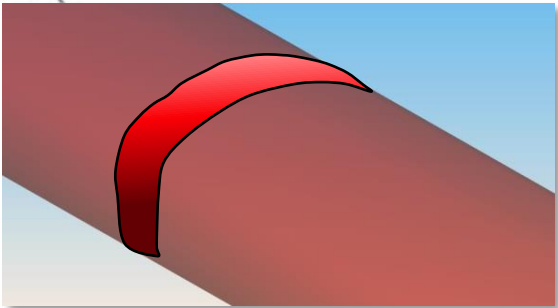
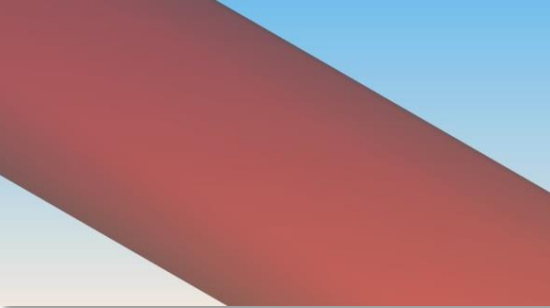
- innovatives Mikrosystem
- biokompatibel
- Gewebeadaptation
- Rückenmarkstabilisierung
- lokale Medikamentenzuführung
- bioresorbierbar



Intaktes Rückenmark

Läsion

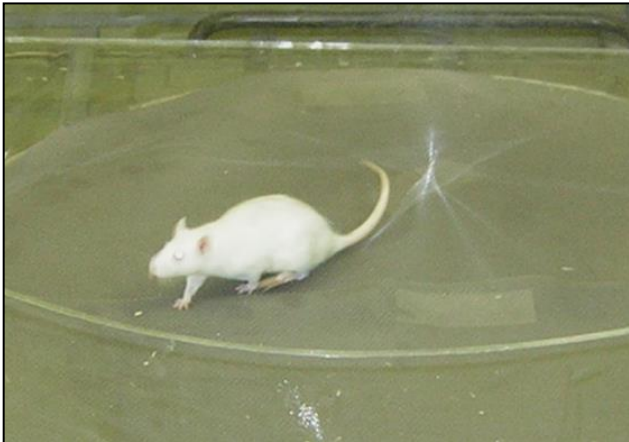
Implantierter Mikrokonnektor



Kooperation mit dem Institut für Mikrosystemtechnik der TU-Hamburg-Harburg und dem Berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhaus Hamburg

Brazda et al., 2013, Biomaterials

Lokomotorischer Offenfeld-Test

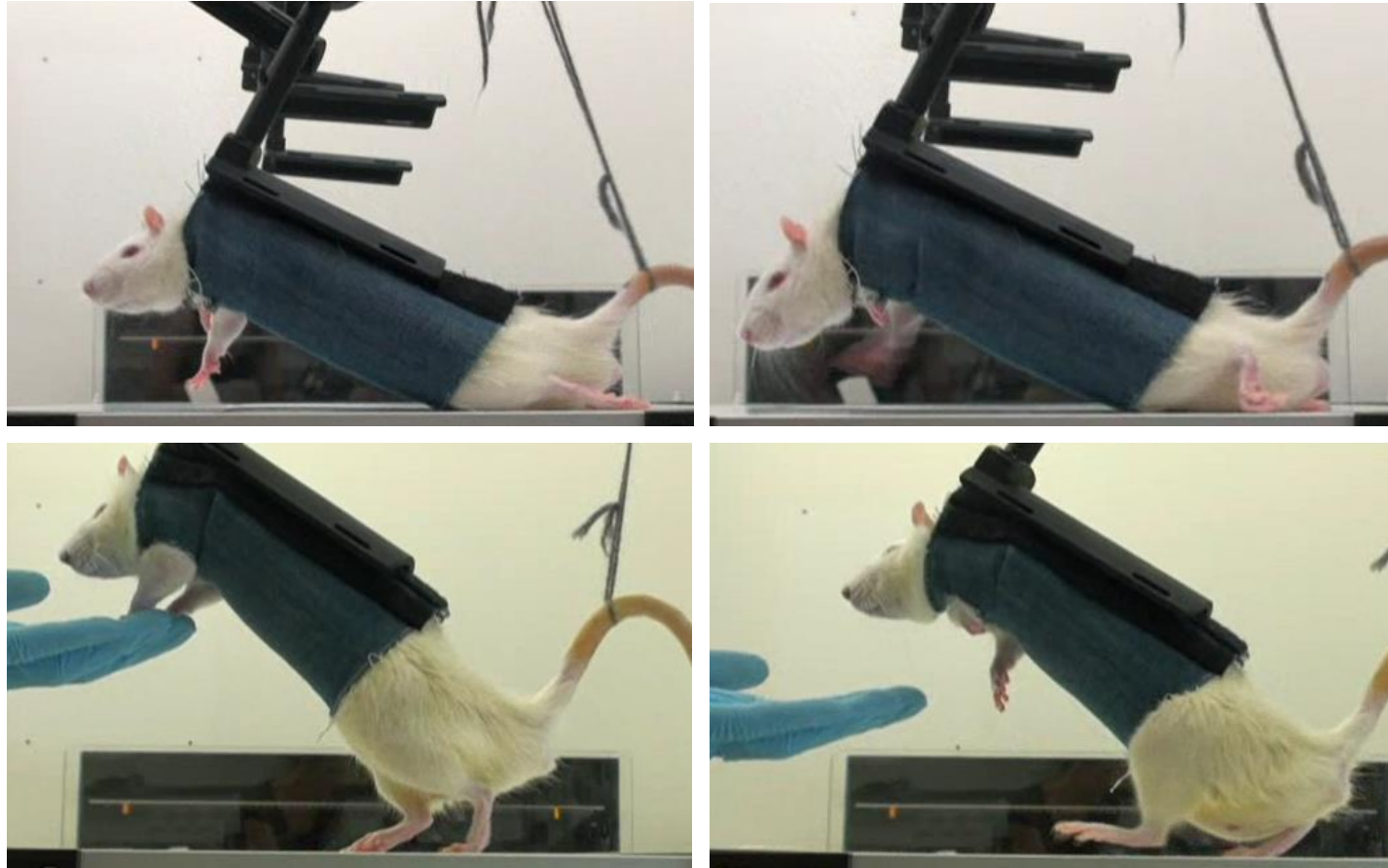


- **Bewegung aller 3 Gelenke der Hinterbeine**
- **alternierende Bewegung der Hinterbeine**
- **Gewichtsunterstützung (gelegentlich)**
- **Korrektes plantares Auftreten (häufig)**

Aber:

- **Keine** Koordination der Vorder- und Hinterbeine
- **Kein** normales Gangmuster

1 Woche nach Implantation keine Gewichtsunterstützung und kein plantares Auftreten



Nach 6 Wochen: Gewichtsunterstützung, plantares Auftreten mit der Fußsohle und alternierende Bewegung der Hinterbeine beim Laufen (wenige Schritte)

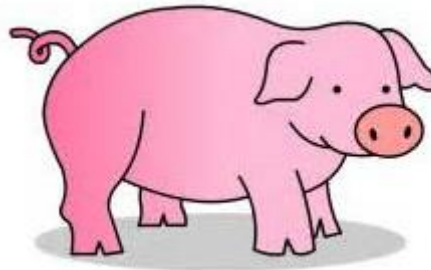
Nächstes Ziel: Übertragung des Mikrokonnektor-Therapiekonzeptes vom Nager über das Schwein auf den Menschen

“Proof of Concept“
am Nagetier



Ratte

Validierung im “Großtier“
Spezies-Übertragbarkeit



(Mini)Schwein

Klinische Studien



Anwendung beim
Patienten

Aktuell: Übertragung des Mikrokonnektor- Therapiekonzeptes vom Nager auf das Schwein - erste Ergebnisse -

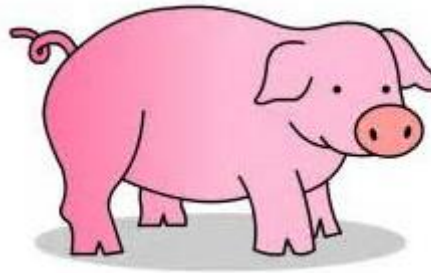
“Proof of Concept“
am Nagetier

Validierung im “Großtier“
Spezies-Übertragbarkeit



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

1.3 Mio €

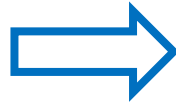


Ratte

(Mini)Schwein

Zukunftsvision: Personalisierte Regenerationstherapie von Querschnittspatienten

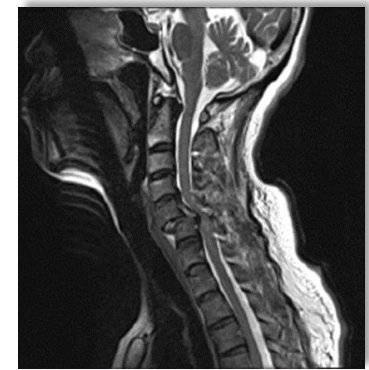
Notfallstation



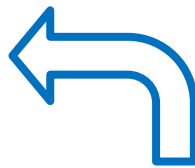
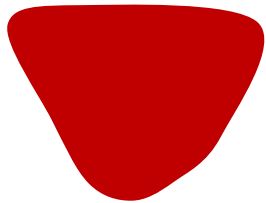
Radiologie



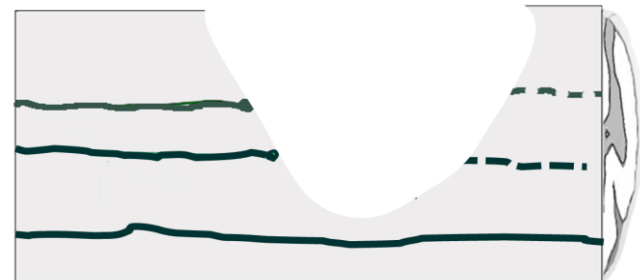
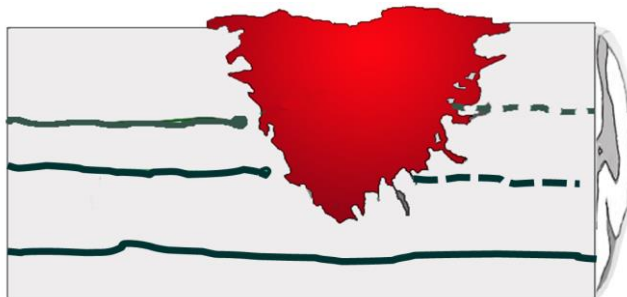
MRT-Scan



Bestimmung von Lage,
Form und Größe der
Läsion bzw. der Narbe



Neurochirurgie
Läsions-/Narbenresektion

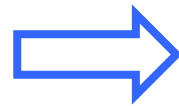


Zukunftsvision: Personalisierte Regenerationstherapie von Querschnittspatienten

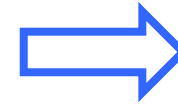
MRT-Scan



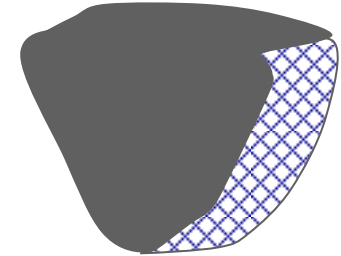
Bestimmung von Lage,
Form und Größe der
Läsion bzw. der Narbe



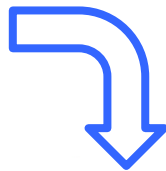
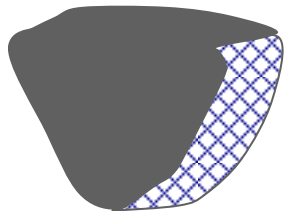
3D Drucker Bioprinting



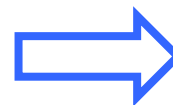
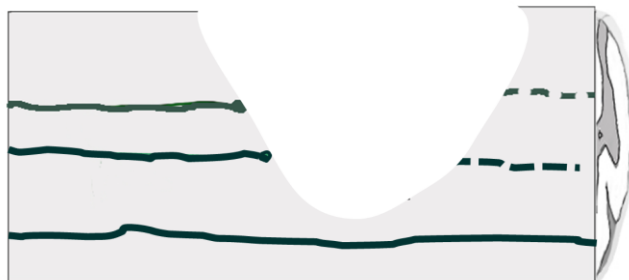
Mikrokonnektor



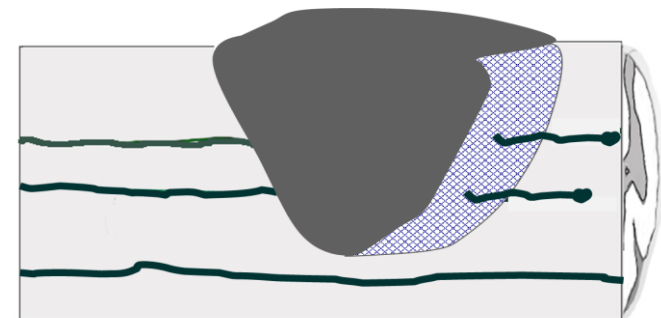
passgenau
biokompatibel
bioresorbierbar



Neurochirurgie Implantation des Mikrokonnektors



Erfolgreiche Regeneration!



Dank an die MitarbeiterInnen meiner Arbeitsgruppe und unsere Kooperationspartner

Labor für Molekulare Neurobiologie
und Zentrum für Neuroregeneration
(CNR e.V.)

Veronica Estrada	Nicole Brazda
Jessica Schira	Anne Jaerve
Brigitte König	Christine Vogelaar
Frank Bosse	Fabian Kruse
Katharina Malik	Tom Wiegand
Nora Schiwy	Christine Schmitz
Marcia Gasis	Marion Hendricks

Institut für
Mikrosystemtechnik der TU-
Hamburg-Harburg

Dr. Christian Voss, Prof. Khiem
Trieu, Prof. Jörg Müller

Berufsgenossenschaftliches
Unfallkrankenhaus und
Traumazentrum Hamburg

Prof. Klaus Seide, Prof.
Christian Jürgens

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus
Lübeck

Dr. Claudia Ditz, Dr. Barthel
Schmelting, Vet.med. Liv
Dollmann