

Zukunftsmusik für Arthrosepatienten

# Von der Nase ins Knie

Vielleicht bald wird man beschädigte Gelenkknorpel am Knie mit Knorpelzellen aus der Nase reparieren können. Noch ist die Behandlung mit der neuen und sanfteren Methode für Arthrosegeplagte Zukunftsmusik. Aber die Zukunft rückt näher. Ein Besuch im Labor.

Text **Evelyn Braun** • Fotos **Universität Basel**

© Universität Basel, Foto: Christian Flierl



Von oben im Uhrzeigersinn:

- Anke Wixmerten, Biochemikerin
- Marcus Mumme, Leitender Arzt Kinderorthopädie am Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB und Orthopädie am Universitäts-spital Basel USB
- Ivan Martin, Forschungsgruppen-leiter am Departement Biomedizin der Universität Basel

◀ Professor Ivan Martin im Reinraum der Universität mit einem Implantat.

Forschende der Universität Basel und des Universitätsspitals Basel (USB) haben in präklinischen und klinischen Studien nachgewiesen: Zellen aus der Nasenscheidewand passen sich an die Umgebung des Kniegelenks an und können somit Knorpeldefekte heilen. Bereits wurden in fünf verschiedenen Zentren Europas über hundert Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren künstlich gezüchtetes Knorpelgewebe erfolgreich eingesetzt. Auch in Basel.

Im Laborraum A des Reinraums im 4. Stock des Zentrums für Lehre und Forschung (ZLF) herrscht oberste Sauberkeit. Totale Keimfreiheit. Selbst kleinste Partikel in der Luft werden gemessen, jedes Erreichen von Grenzwerten löst Alarm aus: Hier wächst die Hoffnung für geschädigte Gelenke heran.

#### 50 Millionen Zellen im Brutschrank

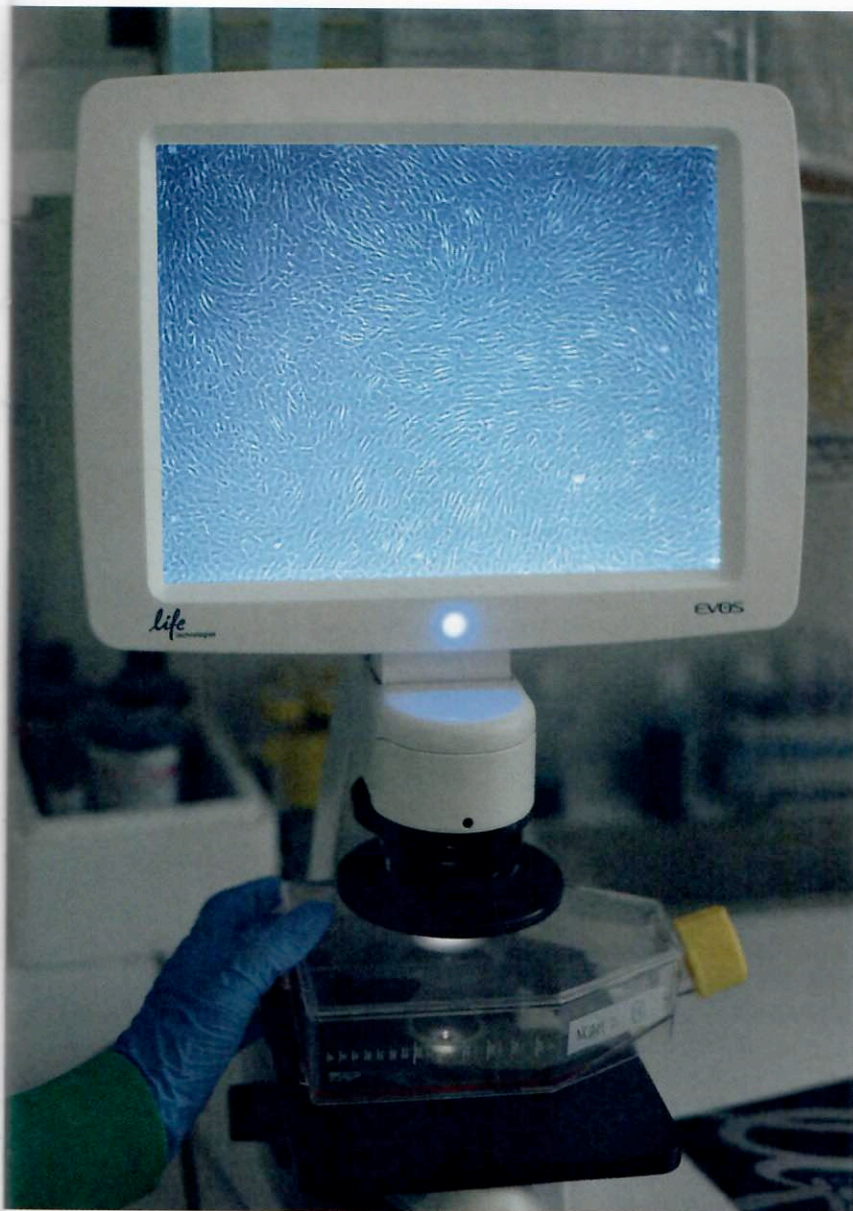
Im Brutschrank werden wenige knorpelbildende Zellen auf bis zu 50 Millionen Zellen vermehrt, an einem 3D-Gerüst angebracht und so angeregt, neues Gewebe zu bilden. Dieser Prozess dauert etwa vier Wochen, erklärt Anke Wixmerten, Biochemikerin im multidisziplinären Forschungsteam des Universitätsspitals Basel. Sie ist seit zwölf Jahren Teammitglied und als Referenzperson für den Kontakt zur regulatorischen Behörde Swissmedic zuständig. Das gezüchtete Gewebe

ist gemäss Wixmerten die Basis für eine vielversprechende Methode, um knorpelgeschädigte Gelenke zu reparieren: Dem Patienten wird eine kleine Biopsie von sechs Millimetern Durchmesser aus der Nasenscheidewand entnommen. Die Zellen werden in einem aufwendigen Verfahren isoliert, vermehrt und auf ein Gerüst gesät, um neues Gewebe zu bilden. Wenn das Gewebe auf einem Stück von 30×40 Millimetern gewachsen ist, kann es ins Gelenk eingefügt werden: Das beschädigte Knorpelgewebe am Knie wird ersetzt durch das herangewachsene und zugeschnittene Gewebe aus der Nase. Von der Nase ins Knie, beste Verträglichkeit und Funktion.

#### Nasenstudie

Vor rund zwanzig Jahren entdeckte Ivan Martin, Leiter der Forschungsgruppe Tissue Engineering des Departements Biomedizin des USB, dass Zellen, die dem Knorpelgewebe der Nase entnommen wurden, die Fähigkeit haben, ein Gewebe zu generieren, das mit dem Gewebe in einem Gelenk kompatibel ist. Mehr noch: Diese Zellen überleben nicht nur im Gelenk, sondern nehmen sogar an der Regeneration teil. Es folgte eine erste «Nasenstudie», welche die Basler Forscher in Zusammenarbeit mit der plastischen Chirurgie des Unispitals durchführten. Fünf Patientinnen und Patienten, die an einem nicht metastasierenden Tumor am Nasenflügel litten, wurde der befallene Teil der Nase rekonstruiert, nachdem das beschädigte Gewebe entfernt worden war.

Das war ein grosser medizinischer Fortschritt, denn normalerweise muss der Knorpel aus Organen gewonnen werden, die ähnliche Eigenschaften aufweisen – etwa dem Ohr oder den Rippen –, was ein eigener grosser Eingriff ist. Für die Knorpelreparatur im Kniegelenk werden ebenfalls häufig Gelenkknorpelzellen verwendet. In Laborversuchen habe man gesehen, erläutert Biochemikerin Anke Wixmerten, dass die Nasenknorpelzellen gegenüber den Gelenkknorpeln grosse Vorteile haben: «Sie wachsen besser, bilden besser Knorpel aus, man kann sie auch bei älteren Menschen verwenden – und sie können relativ leicht mittels örtlicher Betäubung gewonnen werden, vergleichbar mit einer Behandlung beim Zahnarzt.»



©Universität Basel, Foto: Christian Flierl

Zellvermehrung durchs Mikroskop betrachtet

### Implantat aus dem Labor

In der Folge zeigte sich, dass sich die Nasenknorpelzellen auch in der neuen Umgebung im Kniegelenk anpassen, Eigenschaften von Gelenkknorpelzellen annehmen und sogar deren Funktionen übernehmen können. In einer ab 2012 am Universitätsspital Basel durchgeführten Phase-I-Studie wurden 18 Patientinnen und Patienten unter 55 Jahren, die an schweren Knorpeldefekten im Kniegelenk litten, das Implantat erfolgreich eingesetzt. Bei niemandem wurden später schwere unerwünschte Nebenwirkungen festgestellt. Bei den meisten Patienten stieg hingegen die Lebensqualität dank einem wieder voll funktionsfähigen Knie. Dass der Ersatz funktionierte, war aufsehenerregend, gar eine kleine Sensation: Denn implantiert wur-

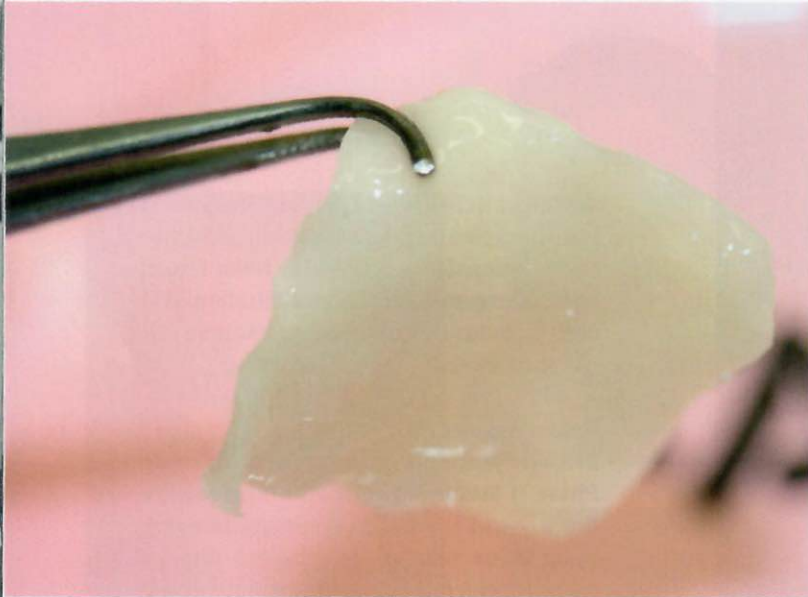
den nicht Zellen wie in den bereits bekannten Therapien, sondern im Labor gezüchtetes funktionsfähiges Gewebe. Noch fehlen aber naturgemäss die Langzeitstudien. Wie wird sich das Gelenk in zehn, zwanzig Jahren entwickeln?

### Gelder aus der EU

Seit vier Jahren läuft nun die europaweite Phase-II-Studie für fokale Knorpeldefekte. Dank dem EU-Forschungsprogramm «Horizon 2020» wurden den Baslern die Forschungsgelder für ein weiteres Jahr bewilligt. Insgesamt 108 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit isolierten schweren Knorpelschäden im Knie werden im Rahmen des Projekts behandelt. Fünf Forschungszentren in vier Ländern haben sich dafür zusammengeschlossen. Neben Basel sind dies Mailand, Freiburg im Breisgau, Würzburg und Zagreb. Die Leitung der Studie obliegt dem «Erfinder» der Methode, dem Biomediziner Ivan Martin, beziehungsweise seinem Team. Dazu gehören Marcus Mumme, Leitender Arzt Kinderorthopädie am UKBB und Orthopädie am USB, und die Biochemikerin Anke Wixmer. In den fünf Universitätszentren wird parallel operiert und untersucht, wie stabil die behandelten Knie sind, wie Knorpelzellen auf Belastung reagieren und wie die Knieknorpel Reparaturgewebe bilden.

### Patienten gesucht

Für diese zweite Forschungsphase werden nach wie vor Patientinnen und Patienten gesucht. Seit der Veröffentlichung der ersten Studie bekommt Ivan Martin Anfragen aus der ganzen Welt. Häufig auch von Arthrosepatienten. Diese müssen aber noch vertröstet werden: Zwar ist die Behandlung von Arthrose das Fernziel aller Beteiligten. Und die Erfolge sind bis jetzt vielversprechend. Doch Arthrose hat so viele Entstehungsgründe, und es wurden bisher schlicht zu wenig Patienten mit degenerativen Schäden behandelt, als dass heute bereits allgemeingültige Aussagen gemacht werden könnten.



◀ Gezüchtetes Knorpelstück  
aus einem Labortest

## Hoffnung bei Gonarthrose?

Eine falsche Bewegung, ein Sturz beim Sport oder einfach der Zahn der Zeit – das Knorpelgewebe vorab der Kniegelenke hat viele Feinde. Gleichzeitig kann es sich nur sehr begrenzt regenerieren. Ist die Knorpelschicht in einem Gelenk zerstört, spricht man von Arthrose: Ohne den schützenden Knorpel reiben die Enden der Knochen aufeinander. Jede Bewegung schmerzt, und als einzige Möglichkeit, sich wieder schmerzfrei zu bewegen, bleibt heute oft nur die Gelenkprothese.

### Wer kann von der Methode profitieren?

Bringt die neue Methode also Hoffnung für die vielen Patientinnen und Patienten, die an einer altersbedingten Abnutzungsarthrose leiden? Hoffnung ja, aber der Weg ist noch weit, erklärt Studienleiter Ivan Martin. Die Knorpelimplantation beugt zwar bei jüngeren Patienten einer vorzeitigen Arthrose nach Knorpelverletzungen vor. Aber um damit eine grossflächige, altersbedingte Arthrose therapieren zu können, müssen in den kommenden Jahren noch einige wissenschaftliche Hürden genommen werden. So weiss man noch nicht, wie sich das gezüchtete Gewebe in einer entzündeten Umgebung wie einem Arthroseknie verhalten würde. Überleben die Zellen eine kranke Umgebung? Können sie die kranke Umgebung eventuell heilen?

Geklärt werden muss auch, ob kombinierte Behandlungen Sinn ergeben: das Gewebeimplantat kombiniert mit einer Entzündungsbehandlung oder mit einer mechanischen Gelenkskorrektur. Diese Informationen braucht es für die Bewilligung einer klinischen Studie und die Abschätzung von Nutzen und Risiko für die Patienten.

Als eine erste Möglichkeit bietet es sich an, eine Arthrose anzupeilen, die nur auf einen Teil des Knies beschränkt ist, etwa zwischen der Kniescheibe und dem Knochen. Diese Arthrose, patellofemorale Arthrose genannt, ist oft der Ausgangspunkt einer Arthrose des ganzen Knies. Das Gesuch für eine solche Studie wurde vom Forschungs-

team bereits beim Schweizerischen Nationalfonds (SNF) eingereicht.

### Private Unternehmen für die Umsetzung

Wenn die Phase-II-Studie beendet ist, besteht die Möglichkeit, weitere Studien durchzuführen, um eine Marktzulassung zu erreichen. Doch es sei nicht Aufgabe der Universität Basel, erklärt Ivan Martin, gross angelegte Studien mit Tausenden von Patientinnen und Patienten zu finanzieren. Dann müssten private Unternehmen in die Forschung einsteigen, etwa die Hersteller von medizinaltechnischen oder orthopädischen Produkten. Diese könnten die bislang manuell hergestellten Knorpelgewebe dank neu entwickelter Technologien standardisieren und somit preisgünstiger produzieren.

An Nachfrage würde es wohl nicht mangeln. Dafür sorgen die Heerscharen von arthrosegeplagten Seniorinnen und Senioren, die sich trotz Schmerzen bislang erfolgreich gegen ein künstliches Kniegelenk gewehrt haben und quasi Gewehr bei Fuss für eine sanftere und effizientere Methode anstehen. ■