

# MSC (medizinische Signalzellen) in der regenerativen Medizin – beispielhaft SVF (stromal vascular fraction)

Hartmann M.<sup>1,2</sup>, Bätcher A.<sup>1,2</sup>, Kovačević T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Schmerzlinik Zürich AG

<sup>2</sup> Help Your Cells AG

## Abstract

In the context of regenerative medicine, therapy using autologous cells (in combination with platelet-rich plasma) appears to be a promising option. The so-called medicinal signaling cells (MSC), also known as mesenchymal stem cells, can be obtained, for example, from bone marrow, subcutaneous adipose tissue, or umbilical cord blood, and can be applied to targets of degeneration or inflammation. It is important to adhere to national regulations in this process. In Switzerland, the application of techniques that do not significantly alter or store cells is not subject to transplantation laws and can therefore be used without prior certification as medicinal products. We provide information on the mode of action, indications, and the technique practiced by us.

**Keywords:** Regenerative Medicine, medicinal signaling cells, stromal vascular fraction, spondylogenic pain, osteoarthritis

## Zusammenfassung

Im Rahmen der regenerativen Medizin erscheint die Therapie mit körpereigenen Zellen (in Kombination mit plättchenreichem Plasma, PRP) eine vielversprechende Option. Die sog. medizinischen Signalzellen (MSC), auch mesenchymale Stammzellen genannt, können z. B. aus dem Knochenmark, dem subcutanen Fettgewebe oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden und an Targets der Degeneration resp. Entzündung appliziert werden. Hierbei gilt es die nationalen Regularien zu beachten. In der Schweiz unterliegt die Anwendung von Techniken, die die Zellen nicht signifikant verändern und nicht lagern, nicht dem Transplantationsgesetz und sie können daher ohne vorherige Bewilligung verwendet werden. Wir berichten über Wirkweise, Indikationen und die von uns geübte Technik.

**Schlüsselwörter:** Regenerative Medizin, medizinische Signalzellen, stromal vascular fraction, spondylogener Schmerz, Osteoarthritis



Bild: Shutterstock

## 1. Einführung

Regenerative Medizin ist das aktuell grosse Schlagwort. Dabei wird diese häufig mit sog. «Stammzelltherapie» gleichgesetzt. In der Folge kommt es durch Heilsversprechen zur berechtigten Diskreditierung in der Laienpresse und somit besteht einerseits das Risiko des Hypes und andererseits das Risiko, hoffnungsberechtigte Therapien abzuwürgen.

Das Gebiet der aus therapeutischen Gründen zu aktivierenden Zellen ist ein weites und schwer zu überschauendes Feld. Neben 1) hämatologischen Stammzellen reden wir von 2) (extrakorporal) induzierbaren, zur Differenzierung fähigen Zellen und 3) von medizinischen Signalzellen, welche über die Freigabe von Wachstumsfaktoren, Mediatoren und Immunmodulatoren andere Zellen, u. a. inaktive Stammzellen, anregen können. Anfangs wurden diese Zelltypen resp. Zellbeschreibungen unter dem Terminus «mesenchymal stem cells» subsumiert, insbesondere durch Kaplan wurde dieser durch den, den Prozess besser beschreibenden, Terminus «medicinal signaling cells» (MSC) ersetzt [1].

Eine Zelle qualifiziert als MSC, wenn sie vier Kriterien erfüllt: «plastic adherence in standard culture, expression of certain surface proteins, lack of expression of others and in vitro differentiation into osteoblasts, adipocytes, and chondroblasts» [2].

In dieser Arbeit wird nicht einzugehen sein auf weitere, emergente Technologien und Methoden wie Nanotechnologie, Exosomes und Secretoms, Bioprinting, Scaffolding und genetisch programmierte Stammzellen [3].

## 2. Harvest, Möglichkeiten des Prozesses und Regulatorien

Um bei Entzündungen und Degeneration regeneratives Potenzial zu unterstützen, können Signalzellen sowohl aus dem Knochenmark, aus dem Nabelschnurblut wie aus dem Fettgewebe gewonnen werden. Sie werden zum Zweck der Konzentrierung von Blut und Fett getrennt und in der Folge entweder 1) vorgängig im Labor zum Wachstum resp. zur Differenzierung angeregt und zweizeitig oder 2) – ohne weitere Manipulierung – in das zu therapierende Target injiziert.

Zur klinischen Anwendung kommen unterschiedlichste Verfahren, für die es (noch) keine Regulierung gibt oder bereits bestehende Regulierungen sind der Treiber nicht nur für die klinische Anwendung, sondern auch für Forschung und publiziertes Wissen.

Vor Jahren bestand weitgehend Konsens, dass aus dem Fett geerntete Signalzellen in grösserer Konzentration und auch vitaler vorliegen als solche, die aus dem Knochenmark gewonnen werden. Adipose tissue derived cells (stromal vascular fraction, SVF) schienen bevorzugt genutzt. Inzwischen sind durch die FDA ausschliesslich die durch bone marrow derived Verfahren (bone marrow aquired cells, BMAC) gewonnenen Zellen zugelassen. Konsekutiv behandeln nun dort sowohl Beiträge auf Kongressen wie auch Inhalte von Studien weitgehend ausschliesslich Verfahren mit BMAC.

In der Schweiz unterliegen Forschung und Therapie mit Zellen grundsätzlich dem Transplantationsgesetz mit seinen expliziten Hürden. Als Ausnahme gelten nur Verfahren, bei denen nach Zellentnahme vom gleichen Therapeuten in der gleichen Sitzung die «nicht substanzuell» veränderten, d. h.

ausschliesslich mechanisch getrennten Zellen – somit umgehend und autolog – verabreicht werden. In diesem Fall können Verfahren, unabhängig davon, ob die Zellen aus Fettgewebe oder Knochenmark gewonnen werden, zur Anwendung kommen.

Sämtliche Verfahren, die ein Prozessieren der Zellen, z. B. in einem Labor, beinhalten, sind vorgängig genehmigungspflichtig: als hergestelltes Medikament, mit allen implizierten Zulassungen.

Die aktuelle Studienlage ist geprägt von nicht vergleichbaren Methoden der Abnahme, der vielen Techniken des Prozessierens, der unterschiedlichen Lagerung und letztlich der vielen Applikationsorte. Loibl beschrieb als Erster die kombinierte Verabreichung von autologem konditioniertem Plasma und MSC [4]. Grundsätzlich sind auch heute noch klinische Untersuchungen in deutlicher Minderzahl. Dabei sind insbesondere Studien höherer Evidenzlage rar.

Auch liegen keine Daten bzgl. klinisch möglicher mutagener Effekte bei der Verwendung von MSC vor. Erwähnenswert scheint, dass bzgl. PRP/ACP bei prädestinierten, gynäkologischen Patienten im 36-Monat-follow-up weder Metastasen noch Karzinome entdeckt wurden [5,6].

## 3. Zellcharakteristika

MSC, so sie aus Fettgewebe stammen, zeigen drei Histomorphologien: [1] luminale endotheliale Vorläuferzellen, adventitielle Perizyten sowie supraadventitielle Fettgewebszellen [7]. Darunter sind auch (wenige) gewebsständige Stammzellen. Diese auch SVF (stromal vascular fracture) genannten Zelltypen zeigen mehr Angiogenese als induzierte Stammzellen, wohingegen induzierte Stammzellen mehr immunomodulatorische Fähigkeiten im Vergleich zu SVF haben [8].

MSC, als SVF-Zellverbände wie auch als induzierte Stammzellen, haben eine bis ins hohe Alter bestehende Aktivität, auch wenn diese mit dem Alterwerden abnimmt [9]. Sie sind grundsätzlich empfindlich, ihre Vitalität nimmt mit dem Harvest und ggf. mit dem Prozessieren ab. Es bestehen Vorbehalte, dass die erfolgreiche Migration in die «niche», d. h. einen Ort, an dem die Zelle aktiv werden kann, gehemmt wird, wenn dieser Ort, z. B. der diskale Nukleus, als «hostile», als ungünstig gilt. Demgegenüber wurden ortständige, vitale Stammzellen jedoch sowohl in der Hüftgelenkkapsel, dem lig. capitis femoris, dem Gelenksknorpel und der Synovia gefunden [10,11]. Stammzellen finden sich auch im degenerierten Nucleus pulposus [12].

## 4. Was spricht für Therapien mit MSC?

Was sich regenerative Medizin nennt, ist bestens beleumdet. Therapien mit körpereigenen Substanzen haben grundsätzlich eine hohe Akzeptanz bei Patienten. Dies hat bei Anwendern zu Zeiten der Nicht-Regulierung zu Wildwuchs geführt, der nachhaltig auch hochwahrscheinlich wirksame Verfahren bedroht und diskreditiert hat. In Zürich hatte eine sog. «Infusionstherapie mit Stammzellen» für unterschiedlichste Krankheiten zu einem Aufschrei in der Presse (Tagessanzeiger, 18.11.2021) geführt. Dem Autor gelang es nicht, die Redaktion zu einem differenzierten Kommentar zu bewegen.

Davon unbenommen drängt es sich auf, dass ein therapeutisches Prinzip, bestehend aus Zellen mit Aktivitäten zum

Remodeling, zur Reparatur und zum Homöostaseerhalt und welche darüber hinaus die Fähigkeit haben, in geschädigtes Gewebe zu migrieren, insbesondere in bradytrophem Gewebe effektiv sein sollte (Übersicht bei [3]).

## 5. Mögliche Anwendungen

Häufigste klinische Anwendung sind degenerative Gelenkprozesse. Koh et al. vergleichen Microfracture mit der kombinierten Anwendung mit adipose-derived cells mit Effekten bei radiologischen Befunden und in KOOS pain and symptom subscores [13]. Lee et al. berichten von einer RCT bei kleinen Gruppen mit funktionalem und schmerzreduzierendem Effekt [14]. Slynarski beschreibt eine Kohorte, bei der bei bestehender Gelenkersatzindikation mittels adipose-derived cells ein eindrücklicher Aufschub erreicht wurde [15]. Graza et al. berichten von signifikanten Effekten bei intraartikulärer Applikation von adipose-derived cells bzgl. WOMAC und Bensal et al. bzgl. WOMAC, Gehstrecke und MRI-Messungen [16,17]. Labarre und Zimmermann zeigen an einer Kohorte, dass adipose-derived cells, die in den Hoffa-Körper appliziert werden, zu Verbesserungen im VAS und KOOS führen [18].

Allerdings zeigen Mautner et al. in einer Multi-Center-Studie, dass adipose-derived cells, bone-marrow derived cells wie auch aus Nabelschnurgewebe nicht «superior» zu Steroid seien. Anzumerken ist, dass 1) mit induzierten, laborchemisch veränderten Zellen und 2) bei im Mittel stark übergewichtigen Patienten gearbeitet wurde [19].

Khoury et al. berichten von einer Kohorte mit Epicondylitis [20]. Hurd et al. stellen eine Studie bei Rotatorenmanschettdenerationen vor [21]. Comella et al. und Li et al. zeigen erste Ergebnisse für die intradiskale Anwendung [22,23].

Dabei ist das klinisch relevante Wirkprinzip noch nicht geklärt. Bei Situationen des Knorpelverlustes ist nicht abschliessend geklärt, ob es zu einem relevanten Wachstum belastbaren Knorpels kommt oder ob günstige Veränderungen der Synoviazusammensetzung entscheidend sind. Erklärungen der klinischen Wirksamkeit bei Tendinopathien oder intradiskaler Anwendung stehen noch aus.

## 6. Eigene Erfahrungen



Wir überblicken 62 Patienten mit 340 gelenksbezogenen und drei intradiskalen Applikationen. Häufigste Indikationen sind Gonarthrose und spondylogener Schmerz. Dabei sind keine anhaltenden, ernstesten Nebenwirkungen dokumentiert. Die der PRP-Therapie vergleichbaren, für wenige Tage anhaltenden Brennschmerzen traten häufig auf. Komplikationen in Zusammenhang mit dem Harvest waren nie aufgetreten, insbesondere keine Hämatome (bei strikt oberflächlichem Harvest, also superficial, der superfizialen Faszie sind jedoch resultierende Imbibitionen nicht zu vermeiden). Demgegenüber ist eine für Monate anhaltende, spontan remittierende Neuropathie nach Rhizarthrosebehandlung zu berichten.

Bauch-OP
Lap.-OP
Bauchdeckenschmerz (ACNES)
Autoimmunerkrankung (Rheumatoide Arthritis möglicherweise keine Kontraindikation)
Nikotin
Gerinnungsstörung
Orientierende Sonografie: - Superfizielle Faszie: superfiziales Fettgewebe – tiefes Fettgewebe - Bauchdecke, gluteal, ventrofemoral

Abgesehen von einer intradiskalen Behandlung berichteten alle Patienten von einer 50%-igen Schmerzverbesserung oder höher resp. von Funktionssteigerung.

Bei drei Patienten (lumbospondylogener, cervicospondylogener und coxarthrotischer Ursprung) wiederholten wir nach ein bis zwei Jahren die Behandlung mit vergleichbar gutem Effekt.

## 7. Eigenes Vorgehen

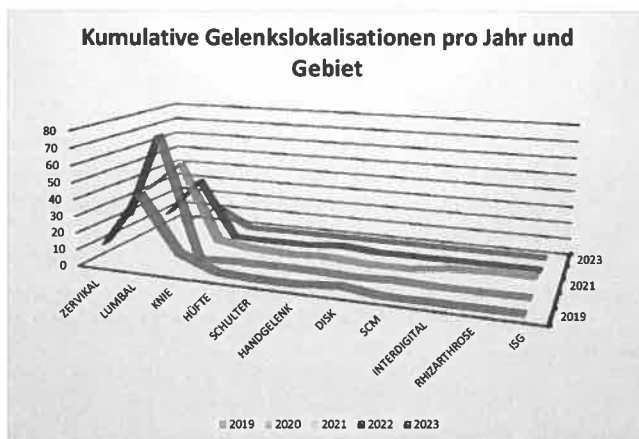
OPS 1, Analgosedierung, Tumescenzlösung (ohne Lokalanästhetikum)
Liposuction: Bauchdecke oder supragluteal
ACA-Kit, Fa. Arthrex
Ausschliesslich mechanisches Trennen: Zentrifugation und manuelles Pressen durch einen 1.2 mm-Filter [24], nach SOP
BV-, US- oder hybridgesteuerte Injektion an das Target
Keine Bauchbinde
Verzicht von NSAID, NSAR und Cortison, Teufelskralle und Arnika für zwei Wochen vor und nach dem Eingriff
Prophylaxen: körperliche Anstrengungen 3–4 Wochen vermeiden sowie die üblichen, wechselbelastenden Anstrengungen für 48 Std. vermeiden
Vermeiden von Sonneneinstrahlung im Bereich der Liposuction
Follow-up nach einer und nach vier und zwölf Wochen

## 8. Targets

Entsprechend der vorher ausgeführten regulatorischen Vorgaben ist aktuell die intraartikuläre, peritendinöse und intramuskuläre Therapie mit realistischem Aufwand nicht möglich. Regulatorisch geht man davon aus, dass niederschwellige Applikationen von fettgenerierten Zellen ausschliesslich in subkutanes Fettgewebe sowie Fettkörper zulässig seien.

Argumentationen unsererseits, dass einerseits

- Fettgewebe eine spezielle Art des lockeren Bindegewebes ist [24],
  - Zelltypen und Fasern im lockeren Bindegewebe und im Fettgewebe gleich sind,
  - Peri-(Para-)Tendineum und Gelenkkapsel Adipozytenhaltig sind
- und andererseits
- Fettgewebe nicht nur «polstert», sondern (potenziell) immunologisch aktiv (sowohl die Adipozyten wie die Perizyten) ist,
  - im SVF verbleibende Fettcluster die vom Regulierer geforderte «Polsterung» ermöglichen, wurden allesamt nicht akzeptiert.



Somit gilt es als Anwender Strukturen zu definieren und zu infiltrieren, die den Vorgaben: 1) subkutan, 2) Fettkörper u/o

- 3) «Polsterung» entsprechen. Dazu bieten sich an:
- Hoffa-Körper (intraartikulär, extrasynovial)
  - subacromialer Fatpad, subcoracoidales fatty triangle,
  - Karger's Fatpad,
  - plantarer Fatpad,
  - paraspinaler Fatpad, insbesondere bei fatty atrophy, auf allen spinalen Höhen (Stecco, pers. Mitteilung, 07/2023),
  - intrafacetäre Fatpads, am häufigsten C1/2/3 und L3/4/5 oberer Pol und L5/S1 unterer Pol (u. a. nach [25]).

Im Einzelfall ist für eine entsprechende Präzision die, u. U. aufwendige, hybride Bildgebung unerlässlich.

Diesen geradezu hemmenden Umständen kommt allerdings entgegen, dass neuere Erkenntnisse die Sinnhaftigkeit des Adressierens von Fettkörpern mittels Wachstumsfaktoren, Cytokinen und Immunmodulatoren unterstreichen [26].

Infektion, Haematom, Nervenschaden

Thrombose/Embolie

Lokaler Schmerz (2d, selten länger)

Pigmentstörung

Hautsilhouette

## 9. Ausblick

Die Therapie degenerativer und entzündlicher Funktionsstörungen und Schmerzzustände durch körpereigene Zellen – in Kombination mit PRP – erscheint aussichtsreich. Erste klinische Erfahrungen zeigen im Vergleich zu bisher geübten schmerztherapeutischen Therapien gute bis sehr gute und anhaltende Effekte. Es ist zu hoffen, dass sich in der Zukunft eine robustere Datenlage entwickeln lässt. Dabei wird weiterhin damit zu rechnen sein, dass die Treiber der (klinischen) Forschung regulierungsgesteuert bleiben. Daher ist zu hoffen, dass grosse Institutionen sich um Zulassungen – dem Transplantationsgesetz entsprechend – auch für nichtinduzierte körpereigene Zellen in Nicht-Fettgewebe bemühen werden.

## Practical implications

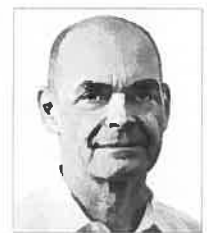
Lipoaspiration and consecutive Injection of MSC into degenerative or inflammatory deranged tissue is promising. Effects of up to two years might be expected. Due to regulatory restrictions precise imaging is mandatory.

## Acknowledgments, conflict of interest and funding

MH is consultant and instructor of Arthrex.

## Corresponding author

Dr. med. M. Hartmann  
FIPP CIPS EMBA  
Schmerzlinik Zürich AG  
Wallisellenstrasse 301a  
8050 Zürich, Switzerland  
michael.hartmann@schmerz-zuerich.ch



## Literatur

1. Kaplan AI: Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! Stem Cells Transl Med 2017; Jun;6(6):1445-1451.
2. Dominici M et al: Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. Cytotherapy 2006 (8):315-317.
3. Navani A: Biologics in Interventional Spinal Procedures: The Past, the Present, and the Vision. Pain Physician 2023; 26:E775-E785.
4. Loibl M et al: The effect of leukocyte-reduced platelet-rich plasma on the proliferation of autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. Clinical hemorheology and Microcirculation 2014, Vol.58, issue 1
5. Eichler C et al: Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies. Biomed Res J, 2020; doi.org/10.1155/2020/3432987.

6. Patrikoski M et al: Perspective for Clinical Translation of Adipose Tissue Stromal/Stem Cells. *Stem Cells Int* 2019; doi.org/10.1155/2019/5858247.
7. Zimmerlin L et al: Mesenchymal markers on human adipose stem/progenitor cells. *Cytometry A* 2013 Jan; 83(1):134-140.
8. Tran et al: Stromal Vascular Fraction and Mesenchymal Stem Cells from Human Adipose Tissue: A Comparison of Immune Modulation and Angiogenic Potential. *Adv Exp Med Biol.* 2022 Apr 8. doi: 10.1007/5584\_2022\_708.
9. Piccini D and Morshed CM: Potential and pitfalls of stem cell therapy in old age. *Disease Models & Mechanisms* 2010; 3:421-425.
10. Wagenbrenner et al: The human arthritic hip joint is a source of mesenchymal stromal cells (MSCs) with extensive multipotent differentiation potential. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2020; 10.1186/s12891-020-03340-z.
11. Zhao et al: An Update on Mesenchymal Stem Cell-Centered Therapies in Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Stem Cell International*, 2021, doi.org/10.1155/2021/6619527.
12. Jia Z et al: Comparison of biological characteristics of nucleus pulposus mesenchymal cells. *Exp Therap Med* 2017; 13: 3574-3580.
13. Koh Y-G-et al: Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells With Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Arthroscopy* 2016;32 (1),97-109.
14. Lee WS et al: Intra-articular Injection of Autologous Adipose-Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Knee osteoarthritis. *Stem cells Transl Med* 2019Jun; 8(6):504-511.
15. Slynarski K, *Sportärztezeitung*, 2017. Abgerufen: <https://sportaerztezeitung.com/rubriken/therapie/6050/treatment-of-osteoarthritis>, 01-13-2023.
16. Graza JR et al: Clinical Efficacy of Intra-articular Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blinded Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal of Sports Medicine*, 2020. doi.org/10.1177/0363546519899923.
17. Bansal H et al: Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *J Transl Med* 2017 Jun 19;15(1):141.
18. Labarre KW and Zimmermann G: Infiltration of the Hoffa's fat pad with stromal vascular fraction in patients with osteoarthritis of the knee. *Bone Reports* 2022, 16. doi.org/10.1016/j.boni.2022.101168.
19. Mautner K et al: Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis: a randomized phase 3 trial. *Nature Medicine*, <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02632-w>, abgerufen: 11-06-2023.
20. Khoury et al: Promising improvement of chronic lateral elbow tendinopathy by using adipose derived mesenchymal stromal cells: a pilot study. *J Exp Orthop* 2021; doi.org/10.1186/s40634-020-00320-z.
21. Hurd JL et al: Safety and efficacy of treating symptomatic, partial-thickness rotator cuff tears with fresh, uncultured, unmodified, autologous adipose-derived regenerative cells. *J Orthop Surg Res* 2020; 15 122. Doi: 10.1186/s13018-020-01631-8.
22. Comella K et al: Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Transl Med* 2017 Jan 13;15(1):12.
23. Li X et al: Experimental application of bone marrow mesenchymal stem cells for the repair of intravertebral disc annulus fibrosus. *Med Sci Monit* 2016; 22:4426-4430.
24. Ramant L et al: *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 43, Issue 9, September 2023, Pages NP696–NP703.
25. Stecco C: *Atlas des menschlichen Faszien-systems*. Elsevier München, 1. Aufl.
26. Labusca L and Zogun-Eloae F: The Unexplored Role of Intra-articular Adipose Tissue in the Homeostasis and Pathology of Articular Joints. *Front Vet Sci* March 2018 (5). doi.org/10.3389/fvets.2018.00035.
27. Klatte-Schulz et al: Subacromial Bursa: A Neglected Tissue Is Gaining More and More Attention in Clinical and Experimental Research *Cells* 2022 Feb 14;11(4):663.

