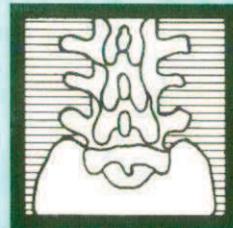


TW Taschenbuch

Medizin



Rheumatologie

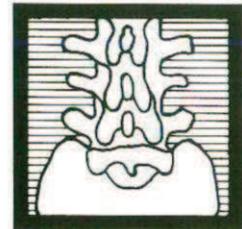
Biologische Rheumatherapie

Band 17

G.BRAUN 

TW Taschenbuch

Medizin



Rheumatologie

Biologische Rheumatherapie

Band 17

G.BRAUN 

Herausgeber: G. Braun GmbH Druckerei und Verlage, Karlsruhe

Copyright: G. Braun Verlag Zeitschriften/Medizinische Bücher
„Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der
Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers.“

Gesamtherstellung G. Braun Verlag Zeitschriften/Medizinische Bücher
Karl-Friedrich-Straße 14-18
D-7500 Karlsruhe 1

ISBN 3-7650-1690-X

Inhalt

M. Hanna, Wien Der rheumatische Formenkreis	8
J. Seifert, H. G. Holzmann, Kiel Ergebnisse der zweidimensionalen Elektrophorese mit Neyimmun®, NeyPsorin®, NeyCorenar®, NeyArthros® und Neythymun®k	15
M. Scharschmidt, Stuttgart Beeinflussung von knorpeldestruktiv wirkenden Enzymen durch NeyArthros®	22
D. A. Kalbhen, Bonn Orientierende Untersuchungen zur Wirkung von intramuskulär appliziertem NeyChondrin®-SoI bei der biochemisch-induzierten tierexperimentellen Gonarthrose	36
H. Wanderka, Viernheim Experimentelle Untersuchungen über die regenerierende Wirkung von NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® auf das Stütz- und Knorpelgewebe	46
W. Neumann, Hamburg Verträglichkeit und Unbedenklichkeit von Organotherapeutika	56
S. Al-Bazaz, Dortmund Behandlung weichteilrheumatischer Erkrankungen mit NeyChondrin®	62
F. Baudet, Stubai/Österreich Behandlung von Arthrose und Arthritis mit REVITORGAN®-Präparaten	68

Inhalt

H. Braun, Dudweiler Erfahrungen mit der i.a. Behandlung bei der Chondropathie des Kniegelenks mit NeyChondrin® und NeyArthros®	77
U. Dold, Th. Gerz, Gauting Gonarthrosebehandlung mit NeyArthros®	80
R. Eberl, A. Dunky, Wien Die Möglichkeiten und Ergebnisse der Zytoplasmatischen Therapie bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen	86
Z. Fahmy, Bad Kreuznach Analyse einer Doppelblindstudie über klinische und laborchemische Untersuchungen mit biologischer Kombinationstherapie (Neythymun®f + NeyChondrin® + NeyArthros®) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	100
V. Jacobs, Vilshofen Erfahrungen mit NeyChondrin® und NeyArthros® beim chronischen Wirbelsäulensyndrom und bei Arthrosen in der Allgemeinpraxis	110
K. Lehnhardt, Bad Dürkheim Behandlung der Chondropathia patellae mit RE VITORGAN®-Präparaten	112
G. Leiner, Bad Hofgastein / Österreich Behandlung von arthrotischen Erkrankungen mit zytoplasmatischen Präparaten	118

Inhalt

B. Mirtl, Villach / Österreich Die Behandlung der Osteoarthrose mit NeyArthros® und NeyChondrin®	123
R. Reiter, Wien NeyArthros® und NeyChondrin® in der Orthopädischen Praxis	126
B. Rupini, Trieste / Italien Die REVITORGAN®-Behandlung bei akuten rheumatischen Beschwerden	128
F. Suchomel, Lahnstein Arthrose-Behandlung mit NeyArthros® und D-Glucosaminsulfat - randomisierte Studie	131
G. Vetter, Bensheim Klinische Erfahrungen mit Dilutionen makromolekularer Organlysate (NeyArthros®) bei Gonarthrosen	141
S. H. Wolf, Bad Wildungen Zytoplasmatische Therapie und Neuraithérapie in der praktischen Rheumabehandlung	146
R. Eberl, A. Dunky, Wien NeyChondrin® bei der Therapie der chronischen Polyarthritits	151
Z. Hoffmann, Stuhr-Brinkum Eine alternative Therapie der cP nach immunologischen Gesichtspunkten	164

Der rheumatische Formenkreis

Ziel dieser Ausführung ist, eine Begriffsbestimmung durchzuführen und das zu erarbeiten, was man unter „rheumatischem Formenkreis“ versteht.

Einleitend ein paar Zahlen: Die Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates haben eine große volkswirtschaftliche Bedeutung. Wenn man die Krankenstandstage mit 6 Millionen berechnet, dann liegen die rheumatischen Erkrankungen bereits an erster Stelle, die Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems erst an vierter Stelle. Was nun den Spitalsaufenthalt bei solchen Erkrankungen betrifft, bedürfen beide Krankheitsgruppen mit ungefähr 16 bzw. 17 Tagen gleich lang einer stationären Betreuung. Die Zahl der Störungen des Bewegungsapparates nimmt also ständig zu. Das bedeutet, daß die Ärzte in Zukunft viel eindeutiger diagnostische Maßnahmen kennenlernen müssen, um damit geeignete Therapieformen entwickeln zu können, die den Krankenhausaufenthalt verringern bzw. die Anzahl der Erkrankungen oder die Krankheitsdauer selbst reduzieren.

Zur Terminologie: Im allgemeinen Sprachgebrauch unterscheidet man zwischen klassischem Rheumatismus - das ist eine ganz kleine Gruppe von 3-5 % - und der viel grö-

ßeren Gruppe, den sogenannten weichteilrheumatischen Erkrankungen und degenerativ-rheumatischen Erkrankungen. Konservativ tätige Orthopäden lehnen zwar den Begriff „Weichteil“ und besonders den Begriff „degenerativer Rheumatismus“ insofern ab, als sie der Morphologie nicht diese Bedeutung zumessen, wie es z.B. Radiologen oder andere Ärzte tun. *Hanna* stützt sich primär auf drei Säulen der Diagnose: Erstens auf die Schmerzoptik. Aus der Schmerzoptik, d.h. dem Ort, wo der Patient die Schmerzen angibt, wird zunächst eine Arbeitshypothese abgeleitet, das ist z.B. die Diagnose Halswirbelsäulensyndrom, Zervikal-syndrom, Schulter-Arm-Syndrom usw. Was aber diesen Störungen, diesen schmerzhaften Äußerungen zugrunde liegt, das versucht *Hanna* mit einer Strukturanalyse zu erfassen. Das heißt, es wird geklärt, wie die gestörte Struktur beschaffen ist, welche anatomische Struktur überhaupt wehtut. Noch einmal zur Schmerzoptik. Als Panalgesie bezeichnet man ein Schmerzbild, bei dem der Schmerz auf den ganzen Körper verteilt ist. Im klassischen rheumatischen Formenkreis könnte das einer Polymyalgia rheumatica entsprechen. Wenn man als funktionell denkender Mensch den Patienten untersucht und klassische rheumatische Erkrankungen ausgeschlossen hat, findet man eine Fülle von Strukturen, die schmerzen können. *Hanna* geht von der

* Referiert von I. Unold, Stuttgart

Schmerzoptik aus und bezeichnet das Krankheitsbild mit dem Namen der Schmerzoptik, was noch gar nichts heißt, als daß zumindest eine Diagnose für den Patienten vorhanden ist. Erst die Strukturanalyse erlaubt Aussagen, ob es ein Trauma in der Anamnese war, ob es entzündliche Veränderungen waren wie bei einem Morbus Bechterew oder ob es die Spondylose ist. An der Spondylose selbst eine Krankheit oder Diagnose aufzuhängen, ist falsch. Das sind abgelaufene Prozesse. Das ist der Versuch der Natur, Funktionsstörungen zur Heilung zu bringen.

Weitere Gebiete der Strukturanalyse sind die Tumoren und Metastasen. Dann gibt es neurologische Erkrankungen, radikuläre Störsyndrome, Nervenwurzelkompressionen. Zu erwähnen wäre auch die Psyche. Die Psyche, die den Hypotonus der Muskulatur triggert und umgekehrt. Schließlich die zahlreichen viszerovertebralen Erkrankungen. Das heißt, daß die Wirbelsäule oder das gestörte Vertebra Ausdruck einer viszeralen Erkrankung ist. Das muß man alles berücksichtigen.

Beim rheumatischen Formenkreis hat man es am Beginn vornehmlich mit gestörten Strukturen zu tun. Erst im Verlauf der Krankheit, wenn es zur Zerstörung kommt, kann unsere Therapie als Remedium adjuvans gelten.

Der Patient kommt zu Ihnen. Sie haben die Schmerzoptik, Sie haben die Strukturanalyse, weil Sie ihn untersucht haben. Was machen Sie jetzt? Sie behandeln das vordergründige Störsyndrom, das Sie aus der aktuellen Anamnese erfahren. Ist es der Schmerz, der den Patienten am mei-

sten stört, ist es die Bewegungsstörung, die Empfindensstörung, das Empfindensdefizit? Ist es mehr die psychische Alteration, die Antriebshemmung, die Angst oder sind es die vegetativen Störäußerungen, die Beschwerden des rheumatischen Formenkreises begleiten, oder andere vegetative Erscheinungen wie Schwindel? Was steht im Vordergrund? Ist es Schwindel, dann muß der Schwindel behandelt werden; ist die Wirbelsäule Auslöser des Schwindels, dann wird die Wirbelsäule behandelt. Das ist ein ökonomisches und rationales Vorgehen bei Erkrankungen des Bewegungsapparates.

Krankheit ist eine Fehlfunktion. Eine Fehlfunktion des Stratum synoviale kann sich in einer Polyarthritiden äußern, sie kann sich auch in einem traumatisierten Meniskus als Reizerguß äußern. Das heißt, die Funktion dieser Schicht ist gestört. Die therapeutischen Konsequenzen, die sich daraus ergeben, sind mannigfaltig, z. B. ein Wirbelsäulensegment hatte einmal eine Funktion. Wenn es steif ist, versteift, hat es keine Funktion mehr. Denn die Funktion dieses Bewegungssegments war die Bewegung. Störäußerungen aus solchen fixierten Segmenten sind nach Ansicht von *Lianna* selten. Sie stammen aus darüberliegenden oder darunterliegenden Segmenten, die reaktiv eine vermehrte Beweglichkeit zeigen.

Wie kommt es überhaupt zum Schmerzgeschehen? Es scheint dem Organismus gleichgültig zu sein, ob der Schmerz ausgelöst wird durch Prostaglandine oder durch Sauerstoff-Radikale. Der Schmerz muß perzipiert werden. Und wie kann er perzipiert werden? Über den Ein-

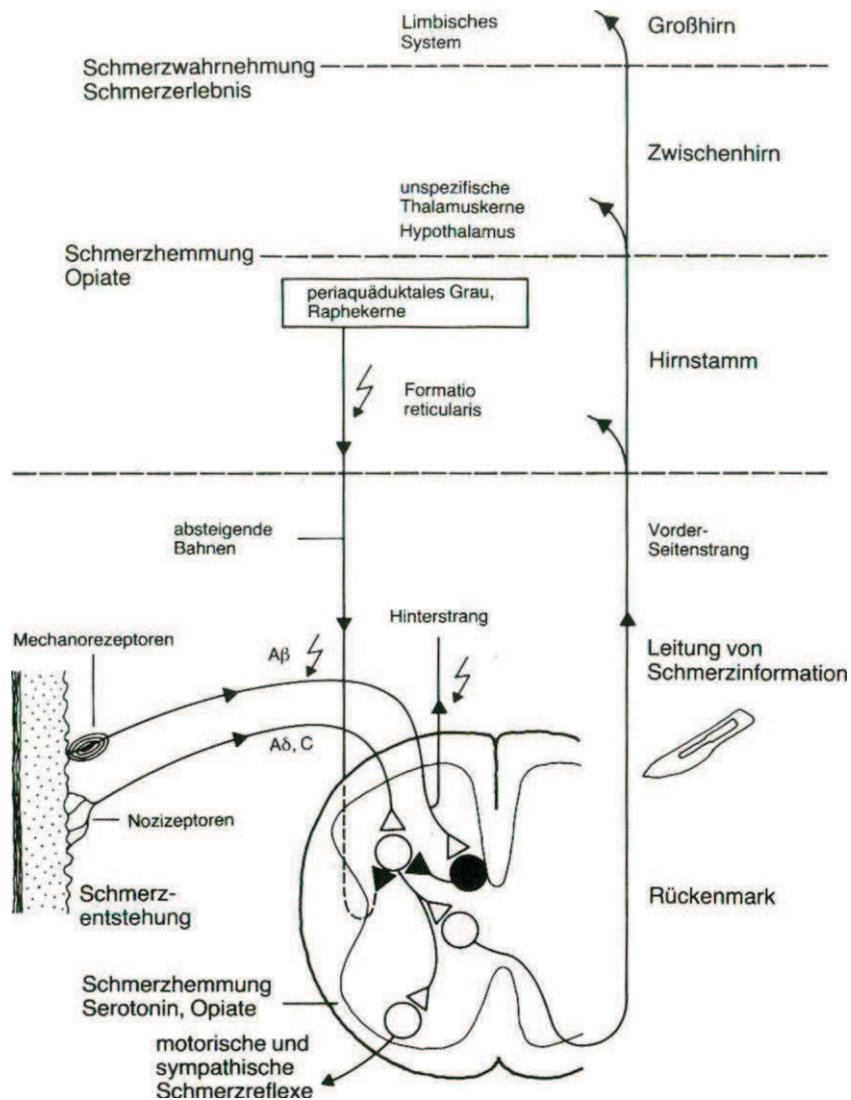


Abbildung 1: Übersicht über die Verarbeitung von Schmerzreizen im Rückenmark (nach Zimmermann).

Afferenzen von Nozizeptoren (Aδ-, C-Fasern) erregen über Synapsen Rückenmarksneuronen, Verbindungsglieder zu sympathischen und motorischen Reflexen sowie zu aufsteigenden Bahnen (Vorderseitenstrang). Die Information aus den Nozizeptoren wird über die aufsteigenden Bahnen zu mehreren Bereichen des Gehirns geleitet, neurologische Substrate von Schmerzempfindung und -verhalten. Die Rückenmarksneuronen können gehemmt werden, symbolisiert durch hemmende Synapsen (schwarz). Hemmung geht aus von spinalen Neuronen (schwarz) und vom Hirnstamm über absteigende Bahnen. Die Elektropfeile zeigen an, wo durch elektrische Stimulation Hemmungen von Schmerzinformation bzw. Analgesie ausgelöst werden kann. Das Skalpell symbolisiert die neurochirurgische Schmerzausschaltung durch Chordotomie. Die Bezeichnungen in den weißen Feldern geben einige funktionelle und pharmakologische Zuordnungen zur Anatomie an.

gang ins Hinterhorn des Rückenmarks. Das gilt im Prinzip für jeden Schmerz, für jede nozizeptive Äußerung. Wenn der Schmerz einmal das Hinterhorn erreicht hat, dann gibt es im Prinzip drei mögliche Ausgänge: die Antwort bzw. die Weiterleitung des Schmerzes über den Seitenstrang zur Gegenseite der subkortikalen und kortikalen Strukturen; die zweite Möglichkeit wäre zur motorischen Vorderhornzelle und über die Gammamotorik eine Erhöhung des Muskeltonus; und die dritte wäre zu vegetativen Ganglien im Seitenstrang und zu vegetativen Antworten (Abb. 1).

Diese drei Prinzipien müssen jetzt erarbeitet werden: Also die Kreuzung zur Gegenseite, vorderer Seitenstrang und die Konsequenz daraus. Die Konsequenz daraus ist eine kortikale Projektion des Schmerzes in die Hautzone, d.h. in die Headsche Zone z.B. bei Erkrankungen der Galle die Projektion des Schmerzes in die Schulter. Oder bei der Leber die Projektion des Schmerzes etwa in Höhe D8. Diese Projektion in die Haut ist eine kortikale Leistung. Zu bedenken ist noch, daß der Schmerz auch muskuläre Antworten auslösen kann.

Das heißt, Muskelgruppen im Bereich der Bauchdecke können bei viszerale Erkrankungen einen Hypertonus erlangen. Das entspräche den McKenzieschen Zonen. Auch die McKenziesche Zone kann also helfen, eine Diagnose zu finden.

Den ersten Hinweis für eine vegetative Störung im Segment findet man, wenn man mit den Fingern über die Haut am Rücken streicht, und zwar dort, wo der Ramus dorsalis der Spinalnerven sich teilt. Dort findet

man vegetative Äußerungen wie vermehrtes Schwitzen, eine Verdickung des Unterhautzellgewebes, die sog. Killerfalte, die man abbauen kann. Das sind vegetative Störaußerungen. Diese muß man diagnostizieren, um später richtig behandeln zu können.

Noch einmal zurück zum Ausgang motorische Vorderhornzelle und zur Erhöhung des Muskeltonus. Der Muskel, der bei den meisten Menschen aus irgendwelchen Gründen, z.B. durch Streß, Fehlbewegung, Fehlhaltung, hyperton wird, ist der Musculus trapecius. Daher gilt es primär, den Musculus trapecius beim Patienten zu palpieren. Das heißt eine Tastpalpation durchzuführen, zu schauen, wie der Tonus ist; und dann auf Triggerpunkte zu untersuchen. Über diese Triggerpunkte kann man die rheumatischen Störsyndrome ausschalten. Ist das Schmerzbild oder die Funktionsstörung übergroß, dann kommt es nicht nur zum Hypertonus einzelner Muskelgruppen, sondern einer ganzen Muskelkette.

Störungen des Schultergelenks, Ausstrahlungsschmerz bis in den Daumen können verwirren. Man könnte es für einen radikulären Schmerz oder ein pseudoradikuläres Syndrom halten. Jetzt taucht zum ersten Mal der Begriff „pseudoradikulär“ auf, d.h., es wird ein Ausstrahlungsschmerz der Nervenwurzelkompression imitiert, aber es handelt sich um nichts anderes als die sekundär gestörte Struktur, die Verspannung der gesamten Muskelkette.

In den verschiedensten Regionen des Körpers kann man Muskelpunkte finden, mit denen ein Lokalschmerz, aber auch ein fortgeleiteter Schmerz ausgelöst werden kann. Der

Musculus infraspinatus sei als Beispiel genannt, die Omartralgie als Diagnose, also der Schulterschmerz. Was liegt ihm zugrunde? Man analysiert, man schaut, ob das Dermatium hyperalgetisch ist, ob es vegetative Störaüßerungen gibt wie z.B. Kältegefühl oder ob schmerzhafte Muskelpunkte vorhanden sind. Hier muß man wieder anatomische Kenntnisse auffrischen. Ist es der M. infraspinatus, muß man an Ausstrahlungsschmerz denken, den Triggerpunkt suchen und ihn behandeln.

Bei Funktionsstörungen der Gelenke kann man prinzipiell zwischen einer Hyperfunktion, einer Eufunktion und einer Hypofunktion unterscheiden. Bei der Hyperfunktion muß man an die Instabilität denken, sei sie posttraumatisch, konstitutionell oder wie auch immer. Die Hypofunktion ist die Domäne der manuellen Medizin.

Als Rheumatologe wird man primär an die Binnenstruktur im Kniegelenk denken. Als konservativ tätiger Orthopäde oder „Reflextherapeut“ denkt man nicht nur daran, sondern auch an Störaüßerungen, d.h. an nozizeptive Reize von anderen anatomischen Strukturen, die mit der Strukturanalyse gefunden werden. Das heißt, an die Bänder, an bestimmte Punkte, an denen Muskeln inserieren, an den Rescrvestreckapparat, der an der Patella ansetzt. Es gibt also mannigfaltige Strukturen, die man zuerst diagnostizieren muß, um sie behandeln zu können. Die Rheumatologen behandeln mit intraartikulären Injektionen oder mit der Basistherapie und zusätzlicher Therapie mit Antirheumatika die primäre Störung. Die sekundären Stör-

äußerungen, die hier aufgezeigt wurden, gehören aber ebenso mitbehandelt, im Sinne eines Remedium-Adjuvans.

Nozizeptive Äußerungen von Bändern sind die letzte große Gruppe. Bänderschmerzen können Störsvndrome des Spinalkanals vortäuschen. Das Sacrotuberalband bewirkt eine Schmerzausstrahlung in S1. Das Ileolumbalband eine Schmerzausstrahlung seitlich in L5. Das sind Fakten, die man kennen muß, denn da kann man praktisch ansetzen.

Die Therapie der Akutphase eines Schmerzsyndroms des Bewegungsapparates ist im Prinzip ein Reizabbau, also Ruhigstellung durch therapeutische Lokalanästhesie oder medikamentöse Ruhigstellung. Bei chronischen rheumatischen Erkrankungen setzt man dagegen Reize über Mechanorezeptoren, Nozizeptoren, Thermorezeptoren usw.

Alle diese Strukturen, die Haut, die Muskulatur, die Gelenke und die Bänder kann man über die Haut mit Reflexzonen-Massage behandeln; die Muskulatur mit Inhibition, Friktion, Massagetechniken, manualmedizinischen Techniken; die Gelenke mit Mobilisation oder Manipulation. Dieses Setzen von Reizen bewirkt im Organismus nichts anderes, als daß dicke, wenig myelinisierte Fasern erregt werden, die auch schmerzen, dabei aber nicht so einen unangenehmen Beigeschmack haben. Der durch dünne Nervenfasern geleitete, nozizeptive Schmerz ist der lästige. Er wird, wenn man diese Fasern reizt, unterdrückt. Das ganze System nennt man "Gate control theory" nach *Melzack* und *Wall*

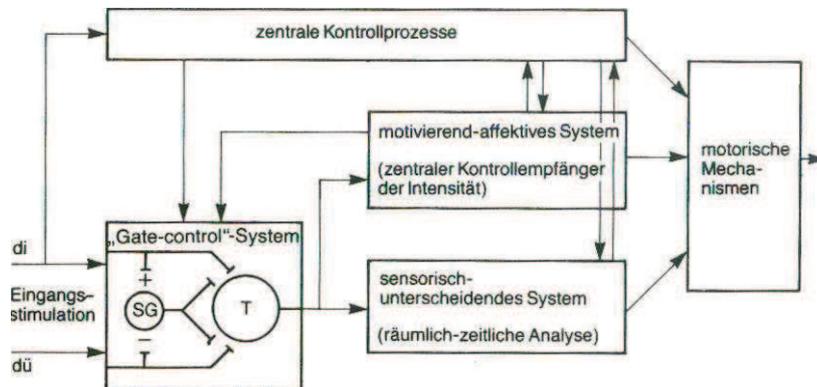


Abbildung 2: Schaltbild der Gate-control-Theorie von Melzack und Wall
 Aktivitäten der dicken, schnell leitenden Fasern schließen das „Tor“ für Schmerzmechanismen, während andererseits Impulse, vor allem der C-Fasern, den gegenteiligen Effekt bewirken

(Abb. 2). In gewissen Grenzen gilt diese Theorie. Sie ist noch nicht widerlegt. Was dann weiter geschieht, ist die Schmerzverarbeitung - subkortikal, kortikal mit Störäußerungen über die Muskulatur, motorischen und vegetativen Mechanismen usw. Das ist das Grundprinzip aller reflextherapeutischen Maßnahmen, wie sie jeder Arzt eigentlich schon durchführt.

Die Therapie über die Haut ist eine der ältesten Behandlungsmaßnahmen. Die primitivste Form ist die Salbenanwendung. Der taktile Reiz bewirkt über die hyperalgetische Zone bereits eine Schmerzlinderung.

Intensiver wirkt die therapeutische Lokalanästhesie, das Setzen von Quaddeln, um die Anzahl der nozizeptiven Afferenzen zu mindern. Zur therapeutischen Lokalanästhesie benutzt man gerne Akupunkturpunkte, es gibt also hier Gemeinsamkeiten.

Als weiteren Schritt kann man Reize über die Muskulatur setzen,

z.B. durch Inhibition. Inhibition heißt, über eine Minute lang steigenden Druck auf dem Triggerpunkt auszuüben und in der nächsten Minute mit dem Druck nachzulassen. Dies bewirkt eine Relaxation des Muskels. Infrage kommt auch die Friktion, das sind Reibungen mit Zeige- und Mittelfinger im muskulo-tendinösen Ansatz.

Bei hypertonem Musculus trapezius arbeitet man mit postisometrischer Relaxation (Abb. 3). Man spannt den Muskel gegen Widerstand 10 Sekunden lang an und in der postisometrischen, in der Relaxationsphase dehnt man. Man zieht die Schulter hinunter. Das hat einen de-tonisierenden und einen schmerzlindernden Effekt.

Wenn man jetzt eine Übersicht über alle behandelbaren Strukturen der Muskulatur aufstellt, wobei ja die Muskulatur der erste Schmerztonator ist, muß man primär die schmerzhafte Verspannung und die schmerz-



Abbildung 3: Prinzip der postisometrischen Relaxationsbehandlung

hafte Insertion unterscheiden. Und je nach Stadium - akut, subakut, chronisch - gibt es Therapieformen, die mehr oder weniger gut ansprechen. Eine Domäne ist die therapeutische Lokalanästhesie. Eine Domäne sind auch die manualmedizinische Technik und die postisometrische Relaxation. Im weiteren Verlauf, in der Rehabilitation sind Bewegungstherapie und Gymnastik wichtig. Außerdem gibt es die Fülle der elektrotherapeutischen Möglichkeiten, die natürlich in jedem Stadium je nach Reizstärke gut tun.

Die Kombination von manualmedizinischer Therapie und therapeutischer Lokalanästhesie scheint sehr effizient zu sein. Die Injektion setzt man an bestimmte Orte, auf die man mit der Strukturanalyse gekommen ist. Wenn der Schmerz verschwindet, bestätigt das die Diagnose, andererseits ist es zugleich

eine Infiltration. Funktionsstörungen, die reversibel sind, kann man mit normalen medizinischen Techniken behandeln.

Zum Schluß noch einige Zahlen: Therapeutische Lokalanästhesie. In 15 Jahren führte *Hanna* 114660 Einzeltechniken durch mit nur zwei reversiblen Komplikationen, und zwar einmal mit einer Blutung und einmal mit einem Kollaps, der etwas länger anhielt, aber voll reversibel war. Zusammenfassend hat man also die Behandlungsmöglichkeit der Haut, der Muskulatur, der Bänder, Sehnen, Gelenke. Nervöse Strukturen können auch über die Nahrung beeinflusst werden. Gelenke, Muskeln und Haut sind manualmedizinischen Techniken zugänglich. Insgesamt lassen sich also alle Störäußerungen des für die Dynamik geschaffenen Bewegungsapparates mit einer Fülle von Therapien erfolgreich behandeln.

Anschrift des Vortragenden:
Oberarzt Dr. med. Markus Hanna, Lainzer
Krankenhaus der Stadt Wien, Speisinger
Str. 109, A-1130 Wien/Österreich

Ergebnisse der zweidimensionalen Elektrophorese mit Neyimmun[®], NeyPsorin[®], NeyCorenar[®], NeyArthros[®] und Neythymun[®] k

An dieser Stelle wurde von mir vor zwei Jahren über die Möglichkeiten referiert, Inhaltsstoffe von REVITORGAN[®]-Präparaten auf immunologische Art und Weise zu charakterisieren. Dies ist notwendig, damit Instanzen wie das Bundesgesundheitsamt kontrollieren können, inwieweit die Inhaltsstoffe einer Ampulle den Angaben der Firma entsprechen. Dies ist aber auch wünschenswert für die Anwender, z.B. Therapeuten bzw. Ärzte, die sich bislang darauf verlassen, daß die Angaben der Firma korrekt sind. Mit dem Auge ist es nicht möglich zu unterscheiden, ob die Inhaltsstoffe einer vorliegenden Ampulle nun wirklich aus der Lunge oder Leber oder einem anderen Organ gewonnen wurden. Mit chemisch-biochemischen, analytischen Methoden müßte ein sehr großer Aufwand betrieben werden, da Organpräparate immer Gemische von Proteinen, Polypeptiden, Peptiden und Aminosäuren enthalten. Vor zwei Jahren konnte ich Ihnen demonstrieren, daß man mit Hilfe von Antikörpern, die durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurden, die Inhaltsstoffe von REVITORGAN[®]-Präparaten tatsächlich identifizieren kann. Dieser Weg des Nachweises der Inhaltsstoffe ist jedoch

sehr kosten- und zeitaufwendig, so daß überlegt wurde, ob es nicht neuerdings einfachere Methoden gibt, um die Inhaltsstoffe von Organpräparaten zu definieren.

Eine solche Möglichkeit besteht in der Anwendung der zweidimensionalen Elektrophorese. Wie der Name dieser Trennmethode sagt, werden Proteine in zwei Dimensionen getrennt. Die erste Dimension ist eine normale Elektrophorese, bei der die Proteine mittels elektrischem Strom nach isoelektrischem Punkt aufgetrennt werden. An diese normale Elektrophorese schließt sich die zweite Dimension an, wobei die Proteine nach Molekulargewicht in einem Flachgel getrennt werden. Somit resultiert aus der Aufwendung der zweidimensionalen Elektrophorese eine Auftrennung nach pH-Wert und Molekulargewicht. Da Organpräparate aus einer Vielzahl von Proteinen und Peptiden bestehen, mußte erwartet werden, daß das Resultat der zweidimensionalen Elektrophorese auch ein sehr vielfältiges heterologes Bild ergibt. Andererseits sind die Proteine in einem Organlysat charakteristisch für das Organ. Aufgrund dieser Tatsache kann eine Organzugehörigkeit eines Präparates erkannt bzw. zugeordnet werden.

Tabelle 1 Die einzelnen Proben enthalten folgende Proteine:

Neyimmun®:	50 % Placenta mat., 25 % Thymus juv., 25 % Funiculus umbilical.
NeyPsorin®:	Cutis fet.
NeyCorenar®:	Cor. fet.
NeyArthros®:	40 % Articulī fet., 40 % Cartilago, 20 % Synovia
Neythymun®k:	Thymus juv.

Pro Probe wurden 100 μ g Gesamtprotein, im Falle von NeyArthros® 85 μ g, aufgetragen.

In Tabelle 1 sind die Organpräparationen charakterisiert, die mit der zweidimensionalen Elektrophorese untersucht wurden. Es handelt sich dabei um Neyimmun® (Nr. 73), welches ein Mischpräparat aus Plazenta, Thymus und Nabelschnur ist, um NeyPsorin® (Nr. 5), das aus fetaler Haut gewonnen wird, um NeyCorenar® (Nr. 6), ein Präparat, das aus fetalem Herzen hergestellt wird, um

NeyArthros® (Nr. 43), das aus Gelenkknorpel und Synovia stammt, und um Neythymun® k (Nr. 29 k), welches aus juvenilem Thymus hergestellt wird. Es wurden 100 μ g Gesamtprotein, und im Falle von NeyArthros® 85 μ g, für die Trennungen eingesetzt.

Wie Sie sich erinnern werden, wird eine normale Elektrophorese mit einer Lichtquelle ausgewertet,

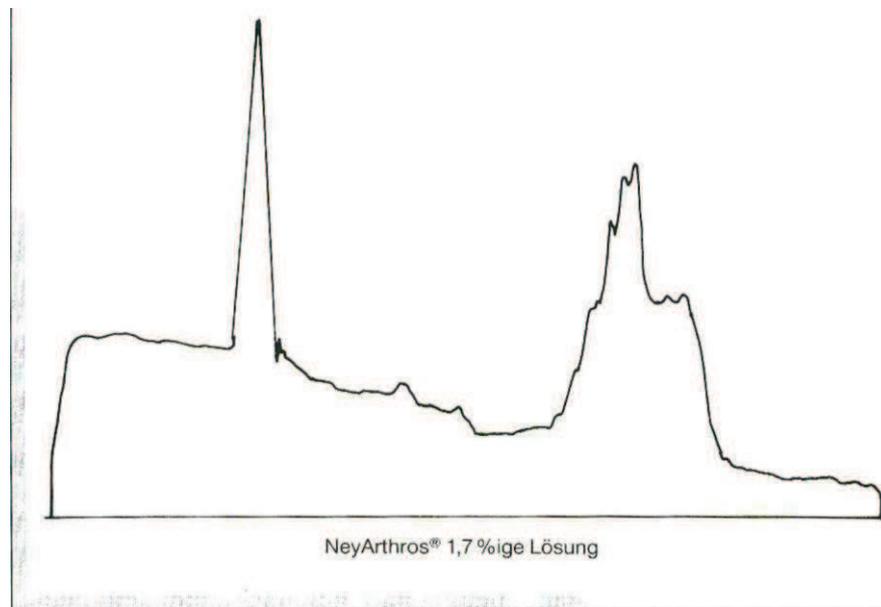
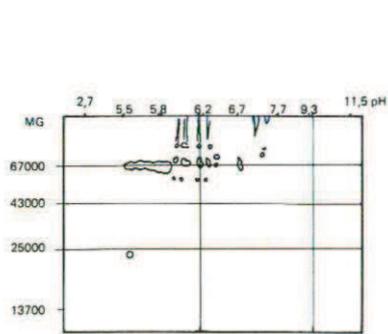


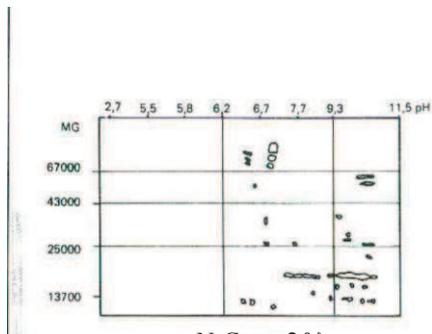
Abbildung 1 Elektrophoretische Auswertung von NeyArthros®



NeyArthro® (1,7%)

pH \ MG	2,7-6,2	6,2-9,3	9,3-11,5
> 67 10 ³	6*	9	/
43-67 10 ³	4*	1	/
25-43 10 ³	/	/	/
13-25 10 ³	1	/	/

*Spots mit horizontaler und vertikaler Ausdehnung



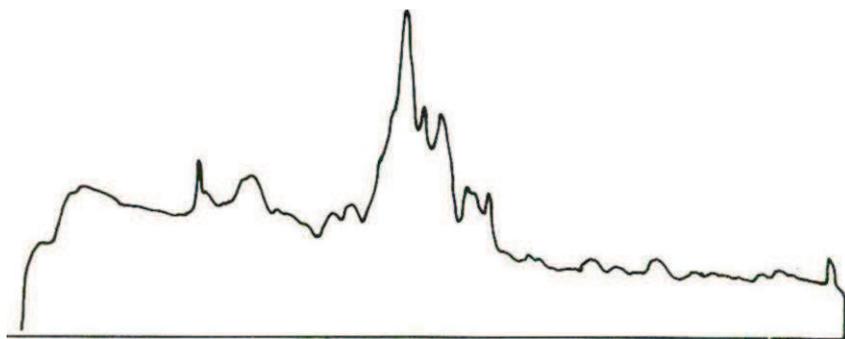
NeyCorenar® (2%)

pH \ MG	2,7-6,2	6,2-9,3	9,3-11,5
> 67 10 ³	/	6	/
43-67 10 ³	/	1	2*
25-43 10 ³	/	3	4
13-25 10 ³	/	6*	8*

*Spots mit horizontaler Ausdehnung

Abbildung 2 Schematische Darstellung der zweiten Dimension von Ney Ar thro s®

Abbildung 4 Schematische Darstellung der zweiten Dimension von NeyCorenar®



NeyCorenar® 2%ige Lösung

Abbildung 3 Elektrophoretische Auswertung von NeyCorenar®

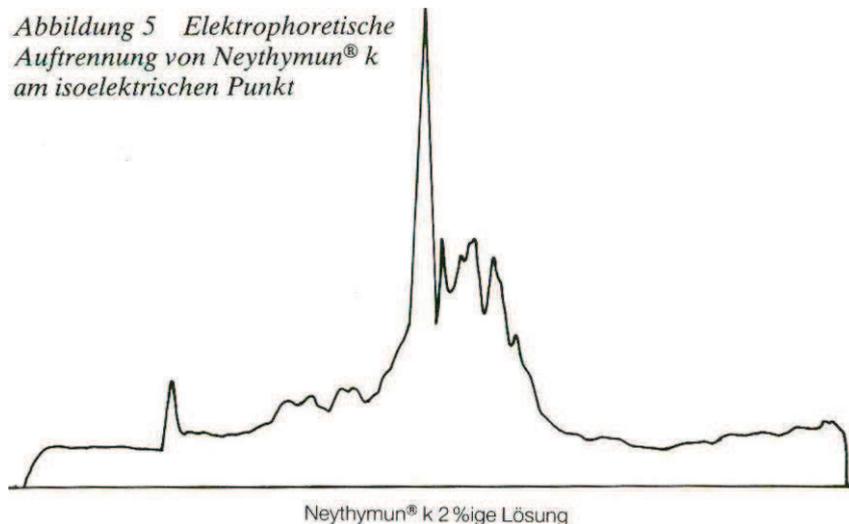
deren Trübung über eine Photozelle registriert wird, d.h., je stärker eine Proteinbande, desto stärker ist auch die Verminderung des Lichtes, was als Positivausschlag registriert wird.

In Abbildung 1 ist die elektrophoretische Auswertung von NeyArthros® fotografiert. Man erkennt eine Vielzahl von Banden, sowohl im sauren als auch im alkalischen Bereich, deren Intensität sehr unterschiedlich ist. Anhand dieses Bildes, das immer wieder durch das gleiche Präparat reproduziert werden kann, ist es allein schon möglich, ein Organpräparat zu identifizieren. Wesentlich genauere Auskunft gibt jedoch erst die zweite Dimension.

In Abbildung 2 ist die zweite Dimension schematisch dargestellt. Es ergeben sich auf einem Flachgel mehrere größere und kleinere Flecken, die durch eine Silbernitratfä-

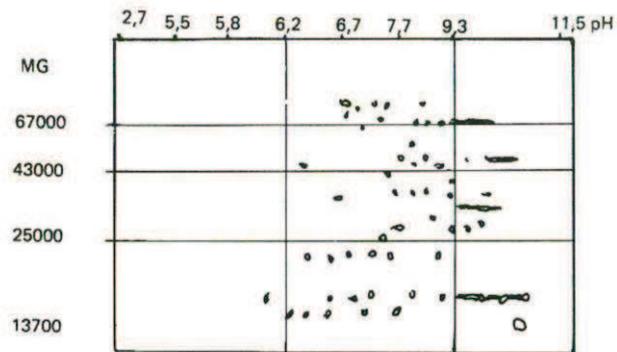
bung hervorgerufen sind und die einzelnen Proteinen, Polypeptiden und Proteinbruchstücken zuzuordnen sind. Wie man sieht, enthält das Präparat NeyArthros® einen hohen Anteil an großmolekularen Proteinen mit einem Molekulargewicht von 67000. Niedermolekulare Polypeptide und Proteinbruchstücke sind nicht nachzuweisen. Versucht man, dieses schematische Bild auszuwerten, wie im unteren Teil des Bildes, so kommt man zu einer definierten Anzahl von sogenannten Spots oder Flecken, die in einem Quadranten, der durch Molekulargewicht und pH-Wert definiert ist, gefunden werden können. Der Lageort bzw. die Verteilung dieser Flecken ist für das jeweilige Präparat charakteristisch und kann jederzeit mit diesem Präparat wieder reproduziert werden.

Abbildung 5 Elektrophoretische Auftrennung von Neythymun® k am isoelektrischen Punkt



Ein ganz anderes Bild ergibt sich bei der Auswertung von NeyCoronar® (s. Abb. 3). Während die erste Dimension, wenn man sie mit dem vorigen Präparat vergleicht, mehr im mittleren Abschnitt Proteinaktivitäten zeigt und diese vorher im sauren pH-Wert bzw. neutralen pH-Wert-Bereich gefunden wurden, deuten wiederum die vielen Zacken an, daß

es sich um eine sehr starke Aufgliederung bzw. Verteilung von Proteinen und Proteinbruchstücken handelt. Das dazugehörige zweidimensionale Bild ist schematisch in Abbildung 4 gezeigt. Dort erkennt man, daß sowohl im neutralen als auch im alkalischen pH-Wert-Bereich eine Menge von Proteinansammlungen nachweisbar sind. Es handelt sich hierbei vor



Neythymun® k (2%)

pH \ MG	2,7-6,2	6,2-9,3	9,3-11,5
> 67 10 ³	/	10	1*
43-67 10 ³	/	6	2*
25-43 10 ³	/	11	4*
13-25 10 ³	1	16	4*

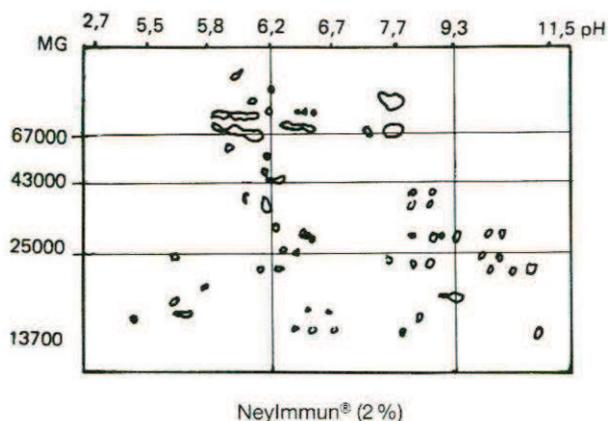
*Spots mit horizontaler Ausdehnung

Abbildung 6 Schematische Darstellung der zweiten Dimension von Neythymun® k

allen Dingen um niedermolekulare Proteinbestandteile mit einem Molekulargewicht zwischen 25000 und 15000.

Man könnte auf diese Art und Weise sämtliche Präparate, die geprüft wurden, durchgehen. Es würde aber langweilig werden, deswegen möchte ich mich als nächstes darauf konzentrieren, Ihnen nachzuweisen,

daf3 man mit Proben der gleichen Organpräparation auch immer wieder das gleiche Proteinverteilungsmuster bekommt. Es wurde zu diesem Zweck das Präparat Neythymun® k herausgesucht. In Abbildung 5 ist die elektrophoretische Auftrennung nach isoelektrischem Punkt gezeigt mit einem sehr starken Maximum in der Mitte der Kurve, insgesamt ist die



pH \ MG	2,7–6,2	6,2–9,3	9,3–11,5
> 67 10 ³	6*	7*	/
43–67 10 ³	3	1	/
25–43 10 ³	3	14	2
13–25 10 ³	6	12	6

*Spots mit horizontaler Ausdehnung

Abbildung 7 Zweidimensionale Elektrophorese von Neythymun. Proteinverteilung aufgetrennt nach Molekulargewicht und pH-Wert

Aufteilung aber sehr stark gegliedert. In der zweiten Dimension (Abb. 6) erkennt man, daß sowohl großmolekulare als auch sehr viele niedermolekulare Proteine im schwach sauren bis stark alkalischen Bereich zu finden sind. Wie Sie sich erinnern werden, ist das Präparat Neyimmun® ein Mischpräparat, das Anteile von Neythymun® k enthält. Demzufolge müßte bei der Proteinverteilung in der zweidimensionalen Elektrophorese auch der Anteil wiedergefunden werden, der bei dem Monopräparat Neythymun® k charakteristisch ist. Die Abbildung 7 zeigt die Proteinverteilung aufgetrennt nach Molekulargewicht und pH-Wert von Neyimmun®. Tatsächlich findet man die im schwach sauren und alkalischen Bereich befindlichen Proteine, vor allen Dingen von der niedermolekularen Größe, wieder. Zusätzlich dazu stellen sich aber groß- und kleinemolekulare Proteine im mittleren und stark

sauren Bereich dar, die den weiteren Komponenten dieses Mischpräparates entstammen,

Somit zeigen die vorgestellten Untersuchungen, daß es mit der zweidimensionalen Elektrophorese möglich ist, die Inhaltsstoffe von Organpräparaten eindeutig zu charakterisieren. Kontrollorganen wie dem Bundesgesundheitsamt, aber auch dem Therapeuten, wird es in der Zukunft möglich sein, die Qualität von Organpräparationen auf einfache und schnelle Weise kontrollieren zu können.

Anschrift der Verfasser:
Prof. Dr. med. J. Seifert, Dr. rer. nat. H.G. Holzmann, Experimentelle Chirurgie der Abt. Allgemeine Chirurgie der Universität Kiel, Michaelisstraße 5, 2300 Kiel 1

Beeinflussung von knorpeldestruktiv wirkenden Enzymen durch NeyArthros®

Synovialflüssigkeit, Synovialmembran und Knorpel sind als eine Einheit zu betrachten. Die Synovia ist eine fadenziehende Flüssigkeit, die Fett-Tröpfchen, Eiweiß, Hyaluronsäure, abgeschilferte Zellen, Zelltrümmer, freie Zellen (Phagozyten), vereinzelt auch abgerissene Zotten enthält. Chemisch handelt es sich um ein Blutplasmadialysat, das zusätzlich noch die von der Synovialmembran produzierte und ausgeschiedene polymerisierte Hyaluronsäure enthält. Der Polymerisationsgrad bestimmt die Viskosität und damit die Schmierfähigkeit. Eine Depolymerisation der Hyaluronsäure führt zur Abnahme der Viskosität, wodurch

die Synovia ihre optimale Schmierfähigkeit und die Thixotropie weitestgehend verliert. Unter Thixotropie versteht man die Viskositätsabnahme bei erhöhtem Druck. Dies ist wichtig für die Schmierfähigkeit der Synovia.

Medikamente treten leicht aus dem Blut in die Synovia über. Die Synovialmembran (Synovialis) besitzt aber auch eine gute Resorptionsfähigkeit für intraartikulär injizierte Lösungen. Diese Eigenschaften sind wichtig für eine weitere Funktion der Synovia - die Nährstoffzufuhr der Chondrozyten im Knorpel mittels Diffusion.

Aus der mesenchymalen Stammzelle (Abb. 1) differenzieren

Tabelle 1 Gehalt einiger Gewebe an Kollagen, Elastin und polyanionischen Proteoglykanen [gl 100 g Trockengewebe]

Gewebe	Kollagen	Elastin	Polyanionische Proteoglykane
Leber	3,9	0,16-0,30	
Lungen	10,0	3-7	
Aorta	12-24	28-32	5,9
Ligamentum nuchae (Rind)	17	74,8	
Knorpel	46,1-63,7		20,4-
Cornea	68,1		4,5
Haut	71,9	0,6	
Achillessehne	86	4,4	0,5
Gesamter Knochen	22,8		0,2
Mineralfreier Knochen	88		0,8

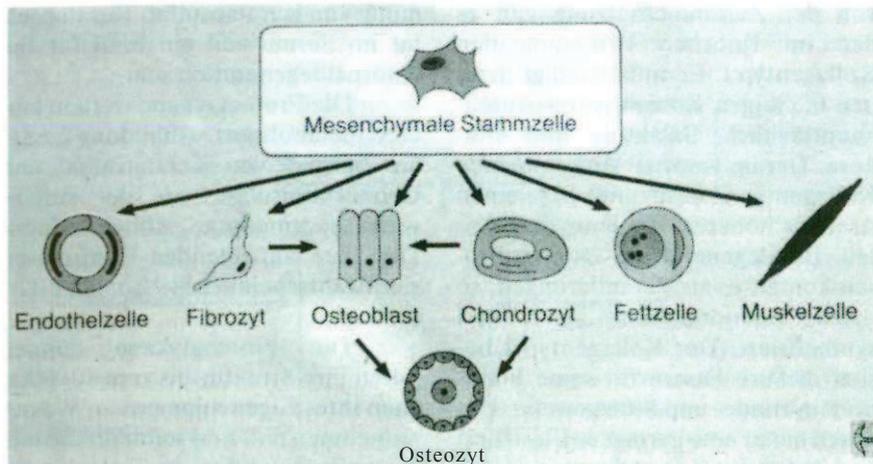


Abbildung 1 Differenzierung der mesenchymalen Stammzelle

sich der knorpelbildende Chondrozyt und der knochenbildende Osteoblast, ebenso der Fibrozyt.

Der Chondrozyt kann sich über den Osteoblasten in den Osteozyten oder auch direkt in den Osteozyten umwandeln. Der Chondrozyt ist die einzig dauernd anaerob lebende Zelle des Körpers und der einzige lebende Baustein des Knorpels. Die Knorpelmatrix enthält weder Blutgefäße noch Nerven. Die enthaltenen Chondrozyten müssen daher durch Diffusion mit Nährstoffen aus der Synovia versorgt werden und sind so sehr störanfällig. Außerdem ist der Chondrozyt nicht regenerationsfähig.

Die interzelluläre Matrix besteht vorwiegend aus Kollagen (Tab. 1), aber auch aus polyanionischen Proteoglykanen (Mucopolysacchariden) und Strukturglykoproteinen. Herausragend ist der Gehalt an polyanionischen Proteoglykanen. Aber

auch der Gehalt an Kollagen ist im Vergleich zur Leber oder Lunge sehr hoch.

Das Kollagen hat eine Faserstruktur mit hoher Zugfestigkeit und sorgt für die strukturelle Integrität. Um dies zu verdeutlichen: Eine 1 mm dicke Kollagenfaser reißt erst bei einer Last von bis zu 40 kg. Im Knorpel sind sogar dünne Kollagenfibrillen von bis zu 25 nm Durchmesser, die ein lockeres Netzwerk bilden, das mit Proteoglykanen gefüllt ist. Der Durchmesser der Mikrofibrillen nimmt mit dem Alter zu, wodurch die Elastizität abnimmt.

Die monomeren Kollagenmoleküle, eine Helix aus 3 Proteinketten, aggregieren parallel zueinander. Sie werden durch kovalente Bindungen, wie Disulfidbrücken, aber auch durch elektrostatische Anziehung, wie z.B. Wasserstoff-Brücken, und durch hydrophobe Wechselwirkungen zusammengehalten. Abhängig

von der Zusammensetzung gibt es den im Knochen vorkommenden Kollagentyp I. Er enthält lediglich einen 0,5%igen Kohlenhydrat-Anteil, hauptsächlich Galaktose und Glukose. Der im Knorpel vorkommende Kollagentyp II besitzt mit 10% einen deutlich höheren Kohlenhydrat-Anteil. Bei degenerativen Osteoarthrosen kommt es zu Veränderungen, so daß der Chondrozyt statt Typ II Typ I synthetisiert. Der Kollagentyp I besitzt dickere Fasern für seine Funktion im Binde- und Stützgewebe. Dadurch hat er eine geringere Elastizität und ist für den Knorpel ungeeignet.

Ein anderer Bestandteil des Knorpels sind die polyanionischen Proteoglykane. Sie werden polyanionisch genannt, da sie Carbonsäure- und Sulfatgruppen besitzen, also Anionen sind, die Kationen binden können. Die polyanionischen Proteoglykane bestehen vorwiegend aus Kohlenhydratketten mit Disaccharideinheiten und nur zu einem sehr geringen Teil aus Protein.

Tabelle 2 zeigt eine Aufstellung verschiedener Disaccharideinheiten. Die Disaccharideinheiten bestehen weitgehend aus acetylierten, sulfatierten Aminozuckern, D-Glukuronat und D-Galaktose.

Die Hyaluronsäure ist das einzige nicht sulfatierte Glykosaminoglykan. Sein Proteinskelett ist unbekannt. Einige Autoren zweifeln sogar seine Existenz an.

Das Chondroitin-4-sulfat macht bis zu 40 % des Trockengewichtes des Knorpels aus.

Wie Sie aus der Tabelle entnehmen können, ist im Knorpel noch Keratansulfat enthalten. In den USA gibt es einen neuen Test zur Bestim-

mung von Keratansulfat. Keratansulfat im Serum soll ein Maß für die Knorpeldegeneration sein.

Die Proteoglykane werden laufend metabolisiert. Abbildung 2 zeigt am Beispiel von Keratansulfat und Chondroitinsulfat, wie der stufenweise enzymatische Abbau erfolgt. Die hier auftretenden Hydrolasen sind wahrscheinlich lysosomalen Ursprungs.

Die Proteoglykane können durch ihre Struktur bis zum 1000fachen ihres Eigenvolumens an Wasser aufnehmen und sind somit für die mechanische Funktion des Gelenkknorpels verantwortlich. Sie binden durch Ionenbindung Kationen, wie Natrium, Kalium und Kalzium. Durch Verfilzung mit den Kollagenfibrillen bildet sich eine Permeabilitätsbarriere, wodurch der extrazelluläre Stofftransport reguliert wird.

Die Zusammensetzung der Proteoglykane ändert sich mit fortschreitendem Alter (Abb. 3). Mit zunehmendem Alter nimmt der Keratansulfatgehalt zu, die Zahl der Chondrozyten, der Wasser- und Chondroitinsulfatgehalt nehmen ab und somit auch die Elastizität. Der Dehnungswiderstand und die Zugfestigkeit nehmen dabei zu. Die Verminderung des Wassergehaltes um 10-15% behindert außerdem die Nährstoffdiffusion.

Zusammenfassend kann also folgendes gesagt werden:

- Das Knorpelgewebe ist ein bradytrophes Gewebe. Es ist ein kapillarfreies Gewebe ohne Blutgefäße mit verlangsamtem Stoffwechsel. Außerdem ist es sequestriert, d. h., in einem intakten Körper hat das

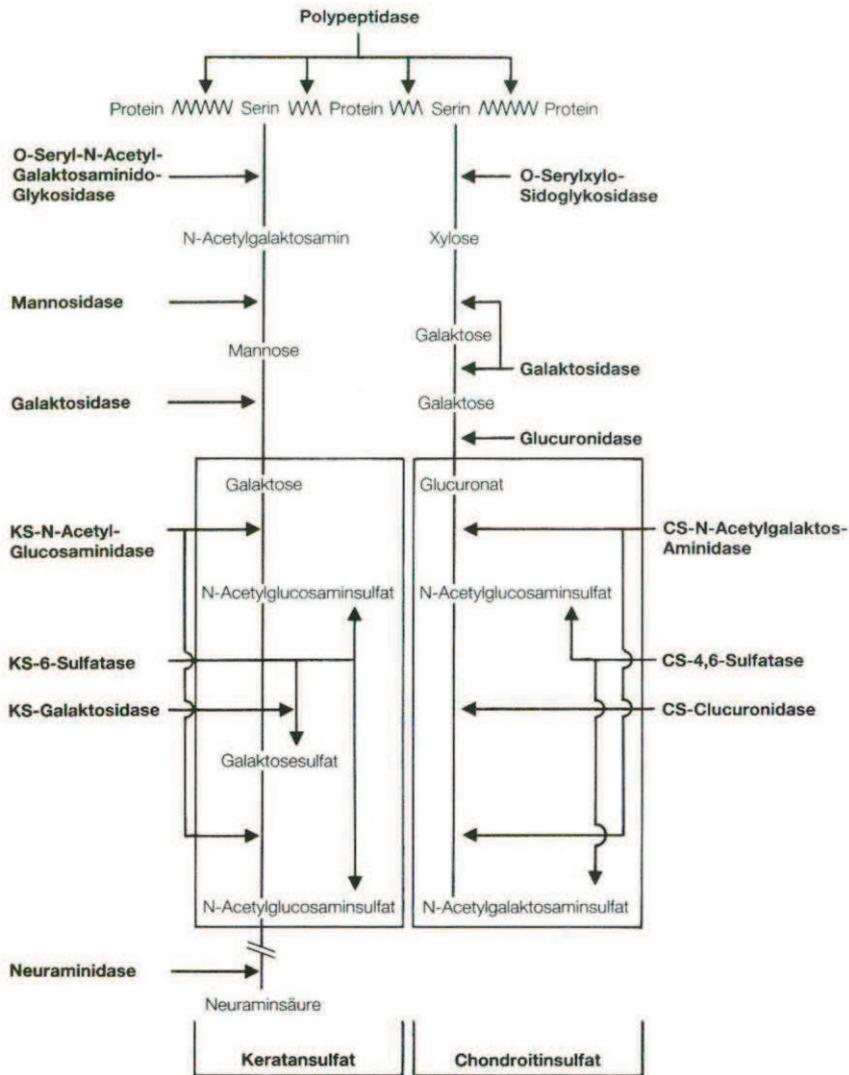


Abbildung 2 Abbau der Proteoglykane (nach Greiling aus Fricke und Hartmann: *Connective tissues, biochemistry and pathophysiology*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1974)

Tabelle 2 Disaccharide der Glykosaminoglykane

	Molekulargewicht	Hexosen	Stellung des Sulfats	Bindung	Vorkommen
Hyaluronsäure ^a	1–3 · 10 ⁶	N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure	–	β(1–4) β(1–3)	Synovialflüssigkeit, Glaskörper, Nabelschnur
Chondroitin-4-sulfat (Chondroitinsulfat A)	2–5 · 10 ⁴	N-Acetylgalaktosamin, Glucuronsäure	4	β(1–4) β(1–3)	Knorpel, Aorta
Chondroitin-6-sulfat (Chondroitinsulfat C)	2–5 · 10 ⁴	N-Acetylgalaktosamin, Glucuronsäure	6	β(1–4) β(1–3)	Herzklappen
Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)	2–5 · 10 ⁴	N-Acetylgalaktosamin, Iduronsäure oder Glucuronsäure	4	β(1–4) α(1–3) ^b β(1–3)	Haut, Blutgefäße, Herzklappen
Heparin	1–3 · 10 ⁴	Glucosamin, Glucuronsäure oder Iduronsäure	3,6,N	α(1–4) β(1–4) α(1–4) ^b	Lunge, Mastzellen
Heparansulfat (Heparitinsulfat)	2–10 · 10 ³	Glucosamin oder N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure oder Iduronsäure	N ?,3,6	α(1–4) β(1–4) α(1–4) ^b	Blutgefäße, Zelloberfläche
Keratansulfat	5–20 · 10 ³	N-Acetylglucosamin, Galaktose	2 6 6	β(1–3) β(1–4)	Cornea, Nucleus pulposus, Knorpel

Immunsystem keinen Kontakt zu diesem Gewebe.

Da es jedoch über die Gelenkflüssigkeit ernährt wird, können so inflammatorische Mediatoren den Knorpel erreichen und Entzündungsvorgänge einleiten.

Werden die Chondrozyten geschädigt, so wird nicht mehr genügend oder keine extrazelluläre Matrix mehr gebildet und der Knorpel geht zugrunde.

Kollagentyp II und die Proteoglykane werden als Arthritis-induzierende Autoantikörper diskutiert.

In vitro schalten die Knorpelzellen von der Produktion des Kollagen-

typs II rasch auf Typ I um und werden fibroblastisch. In vivo leben die Chondrozyten im adulten Knorpelgewebe als postmitotische Dauerzellen. Mitotische Vorgänge sind auch bei gelenkdestruktiven Erkrankungen nur selten beobachtet worden. Sie scheinen bei knorpelreparativen Vorgängen eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

In Abbildung 4 sehen Sie schematisch gezeichnet, wie so ein Gelenkknorpel angeordnet ist, wie die Kollagenfibrillen die Chondrozyten umgeben.

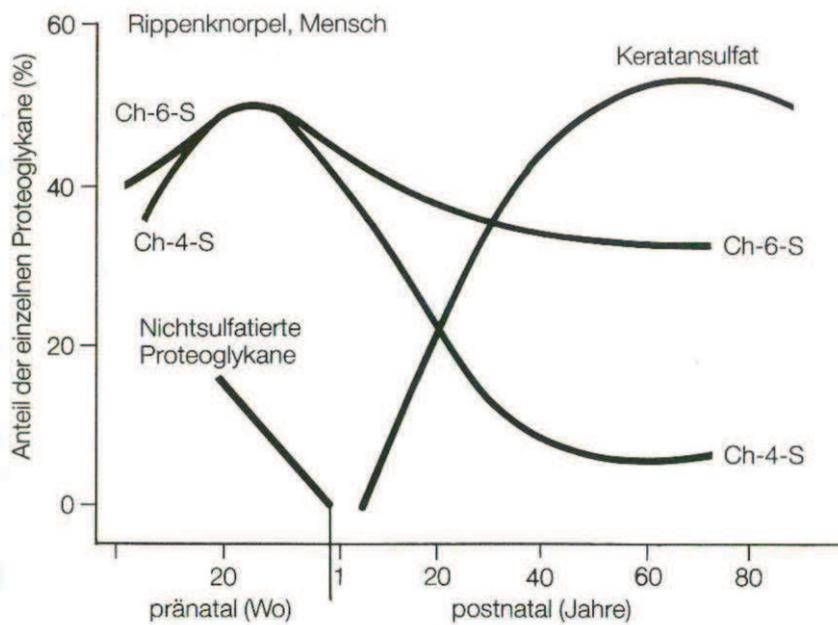


Abbildung 3 Veränderungen des Gehalts der einzelnen Proteoglykantypen mit dem Lebensalter (nach Mathews, M. B.: *Connective tissue, macromolecular structure and evolution!* Bd. 19 der Reihe: *Molecular biology, biochemistry and biophysics*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1975)

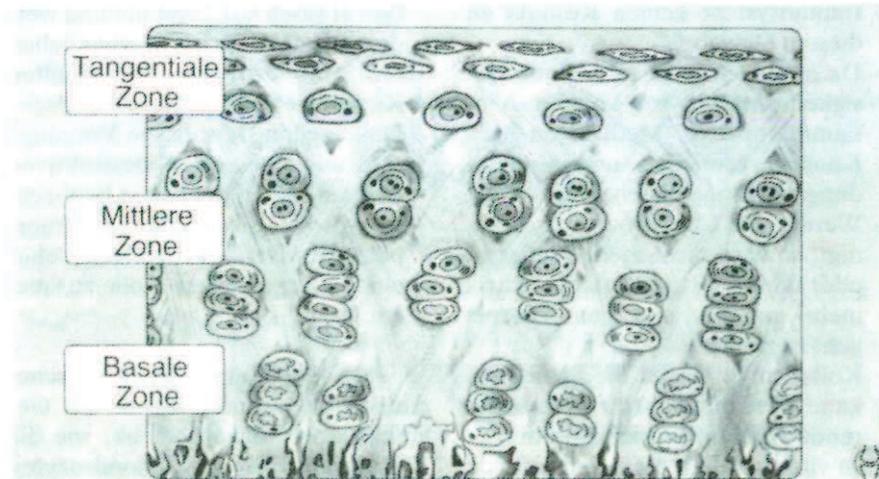


Abbildung 4 Gliederung des Gelenknorpels in basale, mittlere und tangentielle Zone

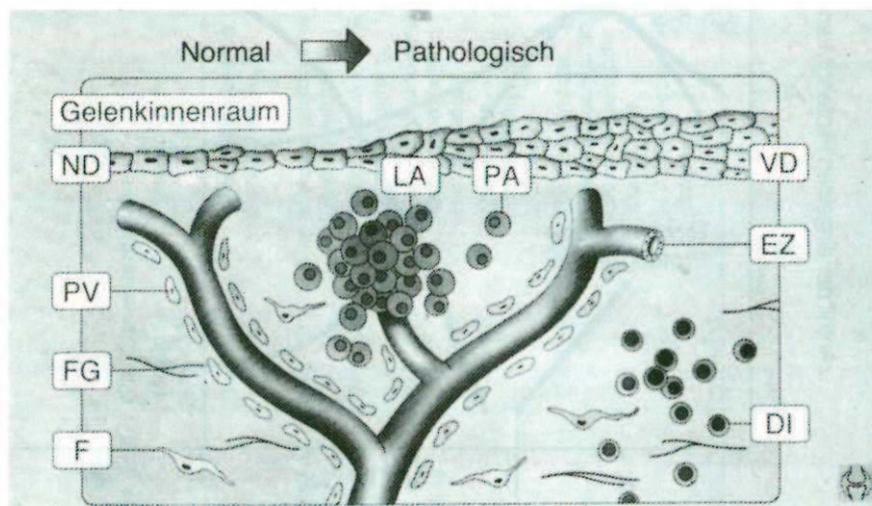


Abbildung 5 Die zelluläre Struktur der Synovialis: links der normale, rechts der pathologische Zustand bei einer Synovitis.

MD = normale Deckzellschicht, PV = perivaskuläre Zellen, FG = fibröses Synovialgewebe, F = Fibroblasten, VD = Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht, LA = lymphozytäre Aggregate, PA = mononukleäre Zellen, EZ = Endothelzellen, DI = diffuse Infiltration mit mononukleären Zellen

In der basalen Zone finden sich Zellhaufen, die häufig degenerative Veränderungen zeigen, die sich in ausgeprägten Ansammlungen von Glykogen und Fetteinlagerungen manifestieren.

Funktionell aktive Chondrozyten befinden sich in der mittleren Zone mit runden bis ovalen Zellen, rundem Zellkern und glatter Kernmembran. Die Chondrozyten sind die Stoffwechselzentren des Knorpels. Der Nachweis von freien Ribosomen und rauhem endoplasmatischem Retikulum spricht für eine intensive Proteinsynthese in dieser Schicht. Auch hier finden sich Einlagerungen von Glykogen und Lipidtröpfchen, was für die Ernährung des bradytrophen Knorpels wichtig ist.

In der tangentialen, dem Gelenkspalt zugewandten Zone sind die Knorpelzellen flach und parallel angeordnet und zeigen nur eine geringe Proteinsynthese-Aktivität im erwachsenen Organismus. Eine starke Belastung des Stoffwechsels ist kein Problem, solange der Knorpelstoffwechsel funktioniert und Synthese und Degradation im Gleichgewicht sind. Wenn das Gleichgewicht gestört ist, kann sich eine Arthrose entwickeln. Die Proteoglykane gehen zugrunde, Kollagenfasern werden abgerieben, der Abrieb wird abgebaut und erzeugt eine Synovitis.

Abbildung 5 zeigt schematisch die zelluläre Struktur der Synovialis. Sie sehen auf der linken Seite die normale Synovialis, oben die einzellige Deckzellschicht (ND), die nur teilweise zweizeilig ist. Darunter das fibröse Synovialgewebe (FG), das von Fibroblasten (F) durchsetzt ist. Die Synovialmembran wird durch kleine

Blutgefäße versorgt, die von perivaskulären Zellen (PV) umgeben sind.

In der pathologisch-veränderten Synovialmembran auf der rechten Seite kommt es zu einer Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht (VD) und zur Einwanderung von lymphozytären Zellelementen, die zum Teil lymphozytäre Aggregate (LA) bilden. Umgeben sind diese lymphozytären Aggregate von weiteren mononukleären Zellen (PA). Daneben manifestiert sich eine diffuse Infiltration mit mononukleären Zellen (DI).

Eine Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht und Vermehrung fibroblastärer Zellelemente führt zur zottig verdickten Synovialmembran. Diese wuchernden Zellverbände dringen, als Pannus bezeichnet, in den Knorpel und, als Usur bezeichnet, sogar in den Knochen ein und führen dort zur Zerstörung.

Für die Immunantwort wichtige Zellen (B-Zelle, T-Zelle, Plasmazelle, Granulozyt, Killerzelle, dendritische Zelle und Makrophage/Monozyt) lassen sich nur bei entzündlichen Gelenkerkrankungen in der Synovialflüssigkeit nachweisen, wohingegen die normale Synovialflüssigkeit diese Zellen nicht enthält.

Ein Charakteristikum der Arthritis stellt auch die erhebliche Vermehrung der Synovialflüssigkeit dar.

Die folgende Zusammenfassung zeigt, wie der Knorpel in das Immunsystem eingebunden ist, obwohl er normalerweise ein sequestriertes Gewebe ohne Zugang zum Immunsystem darstellt.

- Der Knorpel ist mesenchymales Gewebe mit enger Nachbarschaft

zur Synovialis, die einen hohen Gehalt an Makrophagen hat.

- Der Knorpel ist das Zielorgan bei destruktiven Gelenkerkrankungen.
- Er wird von Pannus-Gewebe infiltriert und zerstört.
- Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen lagern sich Immunkomplexe im Knorpel ab, die zur Destruktion führen.
- Zelluläre und humorale Reaktionen gegen Knorpelbestandteile. Kollagentyp II oder Proteoglykane werden als Antigene diskutiert.

wird durch Antigen-präsentierende Zellen (APZ) an T-Helferzellen (T4) präsentiert, wobei die durch die Antigenaufnahme aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen Interleukin-1 sezernieren, mit einer T-zellaktivierenden Wirkung. Nach Kooperation zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Helferlymphozyt wird Interferon-Gamma freigesetzt, das Makrophagen zur Produktion und Sekretion von Zytokinen stimuliert. Das wichtigste freigesetzte Zytokin, Interleukin-1, stimuliert unter anderem dendritische Zellen (DZ) zur Produktion von Kollagenase sowie Chondrozyten zur gesteigerten Produktion und Sekretion von Endoproteinasen. Die durch Interleukin-1 induzierte Freisetzung von Enzymen und Prostaglandin-Derivaten führt zu einer Zerstörung der extrazellulären Matrix von Chondrozyten.

Interleukin-1 hat eine ganze

Wie kann man sich nun eine Knorpeldestruktion erklären?

Eine Erklärung liefert das folgende Modell der Knorpeldestruktion bei entzündlichen Gelenkerkrankungen (Abb. 6). Das Antigen

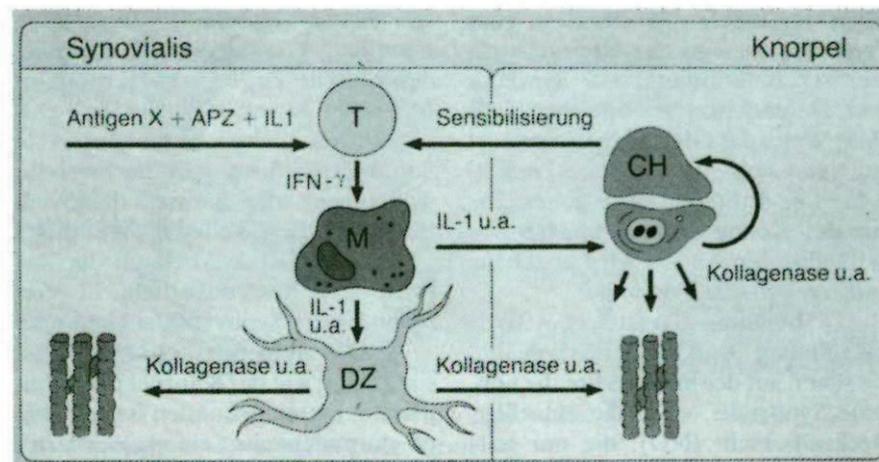


Abbildung 6 Modell der Knorpeldestruktion bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. APZ — Antigen-präsentierende Zelle, M = Makrophage, DZ = dendritische Zelle, CH = Chondrozyt

Interleukin-1 Effekte auf Mesenchym-Zellen

	Synovialis-Deckzellen	Chondrozyten	Osteoblasten
Proliferation	↑	↓	↑
Protease-Sekretion	↑	↑	—
Prostaglandin-Sekretion	↑	↑	↑
Kollagen-Synthese	↑	↓	↓
Glykosaminoglykan-Synthese	↑	?	↑
Alkalische Phosphatase	—	—	↓
Osteokalzin	—	—	↓
Fibronectin	—	—	—

Abbildung 7 Interleukin-1-Effekte auf Mesenchym-Zellen

Reihe von Effekten auf mesenchymale Zellen (Abb. 7). Die Proliferation der Synovialis-Deckzellen wird stimuliert, während die der Chondrozyten gehemmt wird. Die Protease-

und die Prostaglandin-Sekretion werden gesteigert. Die Kollagen-Synthese der Chondrozyten wird gehemmt. Die der Synovialis-Deckzellen wird jedoch genauso wie die Gly-

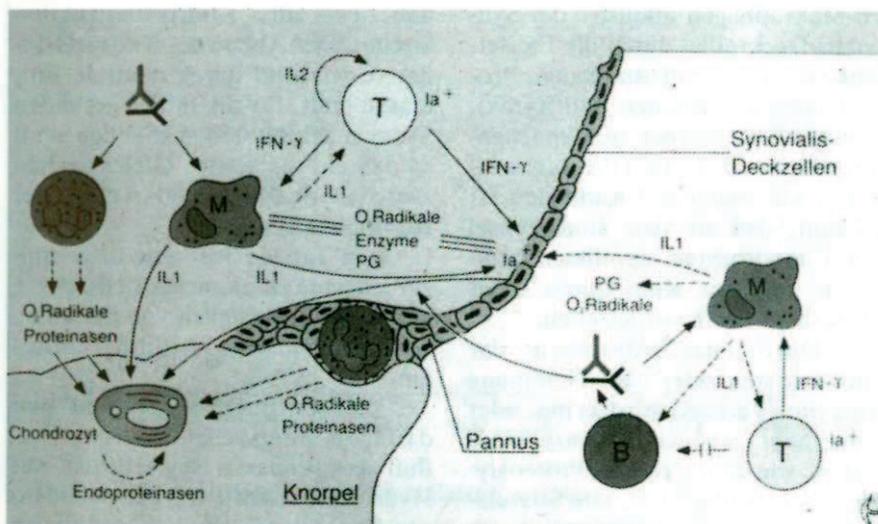


Abbildung 8 Übersicht der gelenkdestruktiven Vorgänge bei der chronischen Polyarthrit

kosaminoglykansynthese stimuliert.

Interleukin-1 ist also an den gelenkdestruktiven Vorgängen beteiligt, die in Abbildung 8 übersichtlich zusammengestellt sind.

Aktivierete T-Lymphozyten produzieren und sezernieren Interferon-Gamma. Dieses stimuliert Makrophagen und Synovialis-Deckzellen zur Produktion und Sekretion von Sauerstoff-Radikalen, Enzyme, wie Endopeptidasen, Prostaglandine und Interleukin-1. Interleukin-1 stimuliert die T-Lymphozyten zur weiteren Produktion von Interferon-Gamma und hat andererseits den Effekt, in Synovialiszellen sowie in Chondrozyten die Produktion von Enzymen zu stimulieren, wobei freigesetzte Proteasen im Falle des Chondrozyts die extrazelluläre Matrix zerstören. Interleukin-1 hat eine chemotaktische und stimulierende Wirkung auf Granulozyten, die nach einer Aktivierung ebenso wie aktivierte Monozyten-Makrophagen inklusive der Synovialis-Deckzellen durch die Freisetzung von Sauerstoff-Radikalen, Prostaglandinen, Enzymen und Zytokinen ebenfalls knorpel- und knochen-destruktiv wirken. Von Prostaglandinen sowie Sauerstoff-Radikalen ist bekannt, daß sie den Stoffwechsel von Chondrozyten signifikant inhibieren, mit der Konsequenz eines Absterbens von Knorpelzellen.

Durch das Absterben der Chondrozyten oder eine Hemmung ihres Stoffwechsels wird keine, oder nicht mehr genügend extrazelluläre Matrix, wie Kollagen und Proteoglykane, neu synthetisiert. Die Stimulation der Synthese und Sekretion von Endopeptidasen, wie Kollagenase, Elastase, Plasmin, Cathepsin D, G.

Tabelle 3 Enzyme in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatischer Arthritis

Lactatdehydrogenase	(EC 1.1.1.27)
Pyrovatkinase	(EC2.7.1.40)
Aspartataminotransferase	(EC 2.6.1.1)
5'-Nucleotidase	(EC 3.1.3.5)
Leucinaminopeptidase	(EC 3.4.11.1)
Pepsin	(EC 3.4.23.1)
Trypsin	(EC 3.4.23.4)
Saure Phosphatase	(EC 3.1.3.2)
Alkalische Phosphatase	(EC 3.1.3.1)
Cathepsin D	(EC 3.4.23.5)
Cathepsin G	(EC 3.4.21.20)
Muramidase (Lysozym)	(EC 3.2.1.17)
α -Mannosidase	(EC 3.2.1.24)
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	(EC 3.2.2.30)
β -Glucuronidase	(EC 3.2.1.31)
Myeloperoxidase	(EC 1.11.1.7)
Collagenase	(EC 3.4.24.3)

usw., führt jedoch zu einem erhöhten enzymatischen Abbau der Matrix, so daß es zur Knorpeldestruktion kommt. Der Abbau des Knorpels findet vorwiegend durch neutrale Proteasen statt, für die in der gesunden Synovia Inhibitoren vorhanden sind, so daß ein reguliertes Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau der Knorpelmatrix besteht.

In Tabelle 3 ist eine Liste einiger Enzyme zusammengestellt, die in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatischer Arthritis auftreten.

Unser Interesse bestand nun darin, zu untersuchen, welchen Einfluß das Präparat NeyArthros® auf Hydrolasen haben würde, nachdem es selbst durch Extraktion und Reinigung aus Gelenkkapsel, Knorpel und Synovia gewonnen wird und in der

Synovia Protease-Inhibitoren vorhanden sind.

Erste Versuche haben gezeigt, daß NeyArthros® die Peptidase Trypsin hemmt. Eine Auftrennung von NeyArthros® nach dem Molekulargewicht ergab, daß der Inhibitor oder die Inhibitoren ein Molekulargewicht unter 5000 haben.

Um genauere Aussagen machen zu können, werden noch weitere Untersuchungen durchgeführt.

Daraufhin wurde der Einfluß auf einige wichtige Enzyme unter-

sucht, die am Abbau der Proteoglykane beteiligt sind. Die β -Glukuronidase hydrolysiert Beta-D-Glukuronide und deren Schwefelsäureester, wobei Glukuronsäure entsteht. Es ist ein wichtiges Enzym im Mukopolysaccharid-Metabolismus. Dieses Enzym wird durch NeyArthros® gehemmt. Die Auftragung nach *Lineweaver* und *Burk* (Abb. 9) von 1 durch Substratkonzentration gegen 1 durch die Geschwindigkeit der enzymatischen Katalyse mit mehreren unterschiedlichen NeyArthros®-Kon-

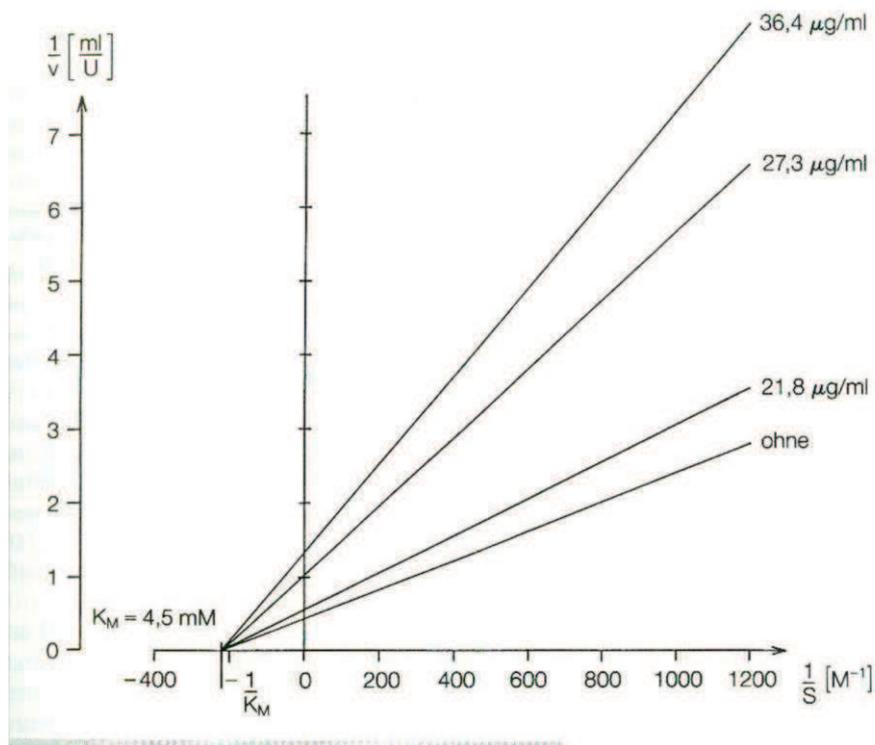


Abbildung 9 Lineweaver and Burk Plot: nichtkompetitive Hemmung der β -Glukuronidase durch NeyArthros®. Test nach *Biochemica Information* / der Fa. Boehringer Mannheim mit Nitrophenylglukuronid als Substrat

zentrationen zeigt, daß es sich um eine nichtkompetitive Hemmung handelt. Der Hemmstoff übt keine Konkurrenz mit dem Substrat S um die Bindung an das Enzymprotein aus. Er hat also keine oder nur wenig strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat. Nichtkompetitive Inhibitoren reduzieren die Maximalgeschwindigkeit der Enzymkatalyse, die eine bestimmte Enzymmenge unter optimalen Bedingungen erreichen kann. Dies bedeutet, daß die Maximalgeschwindigkeit kleiner wird, während die Affinität zum Substrat, ausgedrückt durch K_M , unverändert bleibt.

β -Galaktosidase besitzt eine breite Substratspezifität. Sie spaltet terminale nichtreduzierende Galaktose von Chondroitinsulfat und Keratansulfat, deren Zuckergehalt teilweise abgebaut sein muß. Das SH-Enzym ist empfindlich gegen Oxidation und wird vom Reaktionsprodukt Galaktose gehemmt.

Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, muß es sich um zwei verschiedene Inhibitoren handeln. Bei hohen NeyArthros®-Konzentrationen läuft eine andere Kinetik ab als bei geringeren Konzentrationen. Nach dem Schnittpunkt der Kurven zu urteilen,

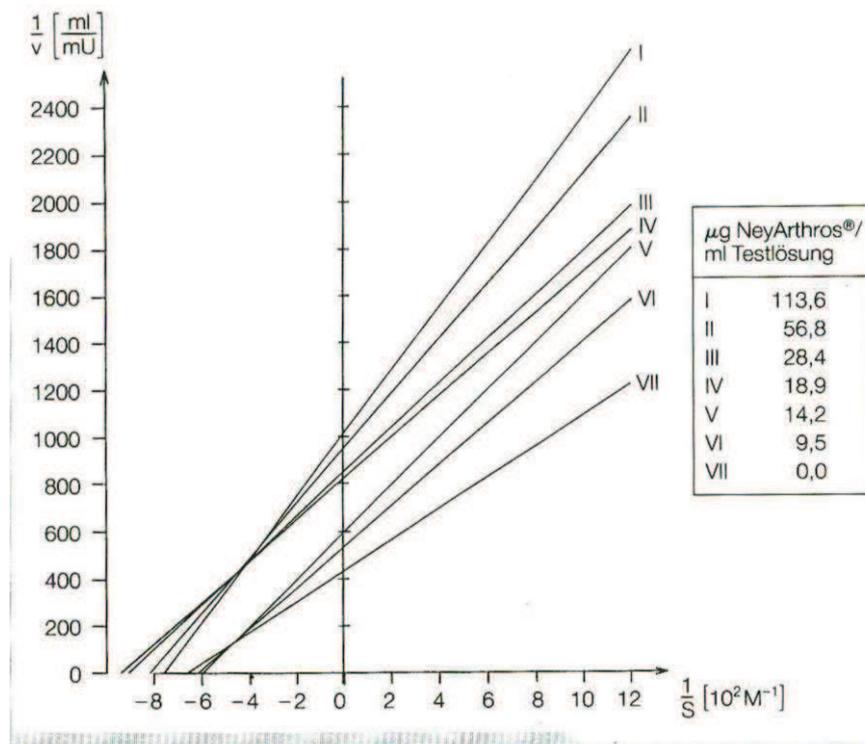


Abbildung 10 Lineweaver and Burk Plot: Hemmung der β -Galaktosidase durch NeyArthros®. Test nach Naider et al, Biochemistry 11/7, 3202 (1972) mit O-Nitrophenyl- β -D-Galaktosid als Substrat

dürfte es sich in beiden Fällen um eine Mischung zwischen einer kompetitiven und einer nicht kompetitiven Hemmung handeln, wobei sich sowohl Km als auch die maximale Geschwindigkeit ändern.

Als weiteres Enzym wurde die Hyaluronidase über die Reduktion der Trübung durch Hyaluronsäure getestet, wobei endständige N-acetylierte Disaccharide abgespalten werden. Dieses Enzym ist wichtig für den Abbau der Hyaluronsäure. Erste Versuche haben gezeigt, daß grundsätzlich mit NeyArthros® (Ch.-B.: 704250) eine Hemmung zu finden ist. Welcher Art die Kinetik ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Die Superoxid-Dismutase ist ein Enzym tierischen Ursprungs, das unter dem Handelsnamen „Peroxinorm®“ bei der Behandlung von entzündlichen Arthrosen und rheumatoider Arthritis eingesetzt wird. Man sollte das ganz klar herausstellen, daß also auch hier xenogene Proteine therapeutisch eingesetzt werden. Die Superoxid-Dismutase sorgt dafür, daß Sauerstoff-Radikale abgefangen werden. Sauerstoff-Radikale haben eine hemmende Wirkung auf das knorpelprotektive Enzymsystem und unterhalten den Prozeß der Knorpeldestruktion. NeyArthros® (Ch.-B.: 704250) stimuliert nun die Superoxid-Dismutase (nach *Marklund et al.*, Eur. J. Biochem. 47, 469 (1974) über die Hemmung der Pyrogallol-Autoxidation getestet), die aus Erythrozyten tierischen Ursprungs isoliert wurde. Daß es sich nicht um eine Zufuhr von Superoxid-Dismutase handelte, konnte nachgewiesen werden.

Zusammenfassung

Die vorliegende Pilotstudie zeigt, daß in NeyArthros® Substanzen vorhanden sind, die auf der einen Seite abbauende Enzyme, wie β -Glukuronidase, β -Galaktosidase und Hyaluronidase, hemmen, wobei es sich um keine unspezifische Hemmung aller Hydrolasen handelt. Somit wird die sich selbst unterhaltende Progredienz der Arthrose gestoppt. Darüber hinaus enthält NeyArthros® einen oder mehrere Faktoren, die die Superoxid-Dismutase stimulieren. Man sieht also, daß NeyArthros® auf verschiedener Ebene in das arthrotische Geschehen eingreift.

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind geplant, um die nähere Struktur des oder der Inhibitoren zu klären.

Abbildungen 1, 4, 5, 6, 7 und 8 aus: J. R. Kalden, G. Burmeister, Erlangen; Smith Kline Dauelsberg, München: Immunologie der cP.

Anschrift der Verfasserin:
Dr. rer. nat. M. Scharschmidt, Brunnwiesenstraße 21, 7302 Ostfildern 1

Orientierende Untersuchungen zur Wirkung von intramuskulär appliziertem NeyChondrin®-Sol bei der biochemisch-induzierten tierexperimentellen Gonarthrose

Prof. *Kalbhen* entwickelte ein pharmakologisches Arthroscmodell am Versuchstier und zwar aus der Überlegung heraus, daß die Arthrosen bei den über 60jährigen zu 90% vorliegen. Sie sehen, daß hier eine große therapeutische Bedürftigkeit herrscht. Es war nun entscheidend zu sehen, wie die verschiedenen Antiarthrotika wirken und wie die Wirkung dieser Antiarthrotika quantifiziert werden kann. Prof. *Kalbhen* entwickelte ein Modell am Kniegelenk von Legehennen und induzierte die Gonarthrose mittels Monojodazetat. Die Überlegung war, daß bei diesen degenerativen Erkrankungen die anabolen Prozesse der Chondrozyten gestört werden müssen. Dazu bot sich Monojodazetat an, ein Wirkstoff, der durch Inhibierung SH-haltiger Enzyme als spezifischer Hemmstoff der Glykolyse angesehen wird.

Abbildung 1 zeigt das Kniegelenk der Legehenne, das freipräpariert wurde. Und zwar sehen Sie hier Tibia und

Femur einer gesunden Legehenne. Nach der einmaligen Applikation von Monojodazetat entsteht innerhalb von acht Wochen folgendes Bild: die Knorpeloberfläche des Femur ist nicht mehr glatt, nicht mehr so schön weiß und gleichmäßig, sondern es sind hier schon oberflächliche Ulzerationen sichtbar, das Knochenmark scheint durch. Nach zehn Wochen ist dieser Prozeß noch weiter fortgeschritten, die Ulzerationen sind noch großflächiger geworden (Abb. 2). Nach zwölf Wochen lassen sich großflächige und tiefgehende Zerstörungen des Knorpelgewebes mit Eröffnung des Markraumes erkennen (Abb. 3).

Formkonstanz und Elastizität des artikulären Knorpelgewebes beruhen auf seinen chemischen Grundsubstanzen, den Proteoglykanen bzw. Mukopolysacchariden und dem Kollagen. Beim hyalinen Knorpel, der auf Druckbelastung ausgerichtet ist, ist das Verhältnis Mukopolysaccha-

Abbildung 1
Gesundes Kniegelenk vom Huhn nach Entfernung der Menisken und Bänder. Rechts Gelenkfläche des distalen Femur, links Gelenkfläche der proximalen Tibia (oben) und der Fibula (unten)

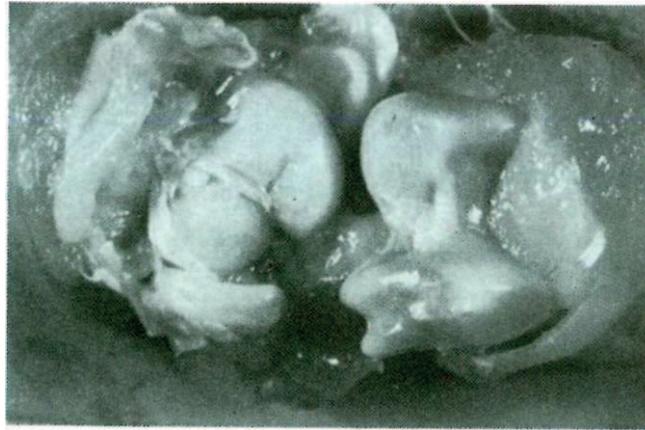


Abbildung 2
Makroskopisches Bild des Kniegelenks vom Huhn mit größeren Ulzerationen, 10 Wochen nach Arthroseinduktion durch intra-artikuläre Applikation von MJA



Abbildung 3
Schwere Destruktionen der Gelenkflächen mit tiefen Ulzerationen und Markraumeröffnung, 12 Wochen nach lokaler Applikation von MJA



L

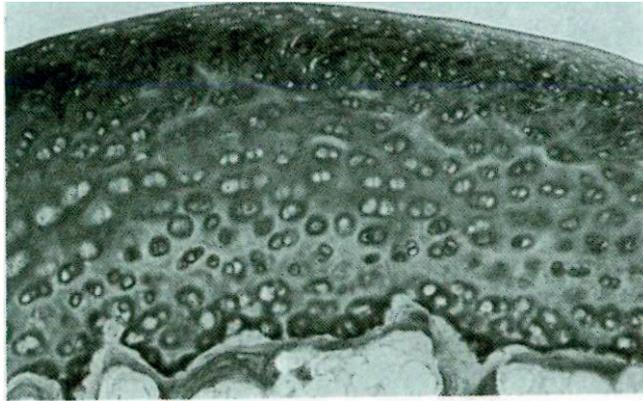


Abbildung 4
Gesundes Knorpel-
gewebe vom Knie-
gelenk des Huhns
mit hyalinen und
faserigen Kompo-
nenten. Färbung:
Toluidin-blau.
Vergrößerung: 125x

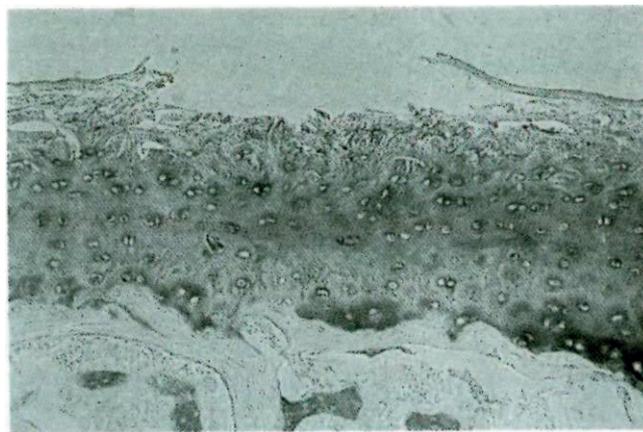


Abbildung 5
Zerstörte Knorpel-
oberfläche mit Auf-
faserung und De-
maskierung der
kollagenen Struk-
turen. Färbung:
Toluidin-blau.
Vergrößerung: 125x

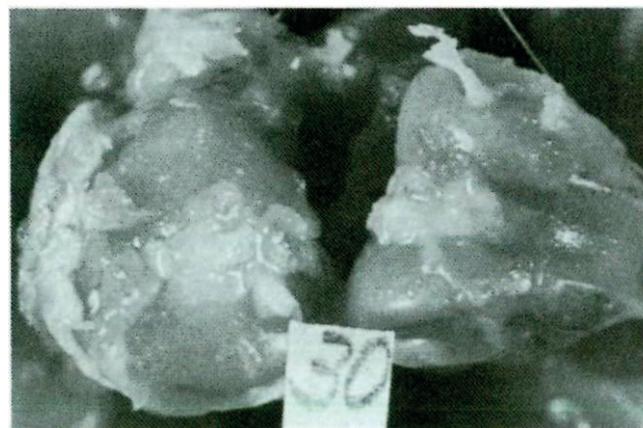


Abbildung 6
Makroskopisches
Bild der tibialen
(links) und femu-
ralen (rechts) Ge-
lenkoberflächen
eines gesunden
Kniegelenks der
Ratte nach weit-
gehender Entfer-
nung der Meniski
und Ligamente.
Vergrößerung:
ca. 30x

ride/Kollagen zugunsten der Proteoglykane verschoben, die mit Toluidin-blau angefärbt werden. Gesundes Knorpelgewebe vom Kniegelenk des Huhnes, angefärbt mit Toluidin-blau, ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Anfärbbarkeit ist einheitlich. Unter der Einwirkung von Monojodazetat entsteht nun Knorpel, wie in Abbildung 5 dargestellt. Sie sehen eine Demaskierung der Fibrillen, ein Aufreißen der glatten Oberfläche und dieser Prozeß setzt sich fort unter dem Einfluß der Gelenkbewegungen.

Das Monojodazetat-Modell bei den Legehennen wählte Prof. *Kalbhen*, weil er davon ausging, daß die Vögel, wie der Mensch, nur auf zwei Beinen gehen und stehen. Auch bei Ratten wurden ähnliche Effekte mit Monojodazetat nachgewiesen. Sie sehen in Abbildung 6 das gesunde Kniegelenk einer Ratte nach weitgehender Entfernung der Menisci und Ligamenta. Zehn Wochen nach intraartikulärer Monojodazetat-Applikation zeigen sich schwere arthrotische Destruktionen im Kniegelenk der Ratte.

Prof. *Kalbhen* hat nun das Kniegelenk der Legehenne, das mit Monojodazetat behandelt worden war, jede Woche geröntgt und hat den Verlauf des Gelenkspaltes gemessen. Sie sehen die Abhängigkeit der Abnahme des Gelenkspaltes von der Dosis von Monojodazetat, 3 mg Monojodazetat, 0,1 mg, 0,5 mg und 0,25 mg. In seinen weiteren Untersuchungen wählte *Kalbhen* vorwiegend die Dosis von 0,5 mg Monojodazetat bei der nach Ablauf von 14 Wochen rund 40% des Gelenkspaltes noch vorhanden waren. Diese Dosis von 0,5 mg wurde auch deshalb gewählt,

weil bei höheren Dosierungen die Degenerationsprozesse zu intensiv und zu schnell waren und damit Effekte von therapeutischen Präparaten nicht mehr nachzuweisen sind.

Zur Registrierung der Lokalisation des röntgenologisch feststellbaren arthrotischen Prozesses wurde das Gelenk in sechs Quadranten unterteilt (Abb. 7).

Zur Erfassung des Verlaufs der experimentell ausgelösten arthrotischen Degeneration und ihrer Intensität wurden die röntgenologischen Befunde entsprechend Abbildung 8 bewertet. Den unterschiedlichen Schweregraden wurden Punktwerte zugeordnet. Die Summe der Punktwerte einer jeden Versuchstiergruppe ermöglicht so einen gewissen

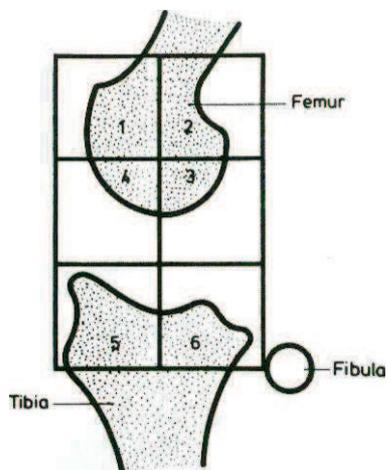


Abbildung 7 Schematische Darstellung der Kniegelenkflächen mit ihrer Einteilung in 6 Quadranten zur Registrierung der röntgenologisch oder makroskopisch sichtbaren Defekte

quantitativen Vergleich über das Ausmaß der degenerativen Veränderung zwischen unbehandelten und behandelten Tieren. Auf die gleiche Weise wurden die Befunde der makroskopischen Gelenkuntersuchung quantitativ erfaßt. Diese Untersuchung erfolgte am Ende der Versuchsdauer nach Präparation der Gelenke.

Sie sehen in den Abbildungen 9-11 die Ergebnisse der intramuskulären Behandlung (3mal wöchentlich) von Monojodazetat-induzierter Gonarthrose bei Legehennen mit NeyChondrin®. Die Abnahme des Gelenkspaltes bei der unbehandelten Arthrose und verschiedenen Konzentrationen von NeyChondrin® ist in

Abbildung 9 dargelegt. Bei der Kontrollgruppe wurden 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung/kg Körpergewicht gespritzt, bei den Therapiegruppen jeweils 0,5 ml/kg Körpergewicht des in physiologischer Kochsalzlösung gelösten NeyChondrin®-Sol.

Unter der Therapie mit 0,075 mg, 0,75 mg und 7,5 mg NeyChondrin®-Sol/kg Körpergewicht kommt es zu einer leichten Beeinflussung der Abnahme des Gelenkspaltes innerhalb der Behandlungsdauer. Besonders deutlich ist der antidegenerative Effekt in der 6. und 8. Behandlungswoche bei der höchsten Dosierung zu sehen.

Röntgenologische Befunde	Symbole der röntgenologischen Befunderhebung	Punktwert	Symbole der makroskopischen Befunderhebung		Pathologischer Befund
			Reliefzeichnung	Quadrantenschema	
		1			Dünnerwerden, lokale Aufrauhungen und leichte Erosionen des Gelenkknorpels
Kleine, unscharf begrenzte Aufhellungen (leichte degenerative Veränderungen)		2			Mittelschwere Erosionen, kleine flache Ulzerationen der Knorpeloberfläche
Gut abgrenzbare, deutliche Aufhellungen, bzw. Auflösung von Gelenkkonturen (Pseudozysten), größere degenerative Veränderungen		3			Tiefe und massive Defekte in Form großflächiger Ulzerationen des Knorpelgewebes unter der Beteiligung der subchondralen Knochenstrukturen

Abbildung 8 Schema zur qualitativen und quantitativen Beurteilung der makroskopisch und röntgenologisch sichtbaren Gelenkdegenerationen im Kniegelenk der Versuchstiere

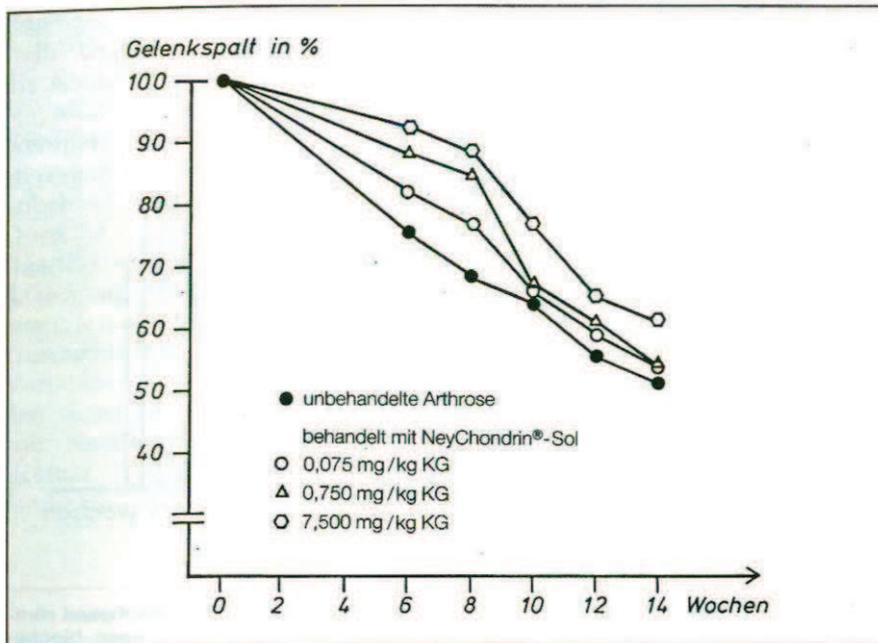


Abbildung 9 Prozentuale Veränderung der Gelenkspaltbreite (Ausgangslage = 100%) im Verlauf einer biochemisch induzierten, tierexperimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch NeyChondrin®-Sol, 3mal wöchentlich intramuskulär

Abschwächung der Arthroseintensität

Die entsprechenden Ergebnisse des röntgenologischen Befundes sind in der Abhängigkeit von der Zeit in Abbildung 10 dargestellt. Unter der Behandlung mit NeyChondrin®-Sol respektive Verdünnungen von NeyChondrin®-Sol kommt es zu einer geringen Verminderung der Intensität und Häufigkeit arthrotischer Alterationen in den Kniegelenken gegenüber der Plazebogruppe. Die Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung sehen Sie in Abbildung 11. In

weitgehender Übereinstimmung mit den röntgenologischen Befunden kommt es in der höchsten Dosis zu einer deutlichen Abschwächung der Arthroseintensität. Eine gewisse Dosis*Wirkungsrelation läßt sich hier erkennen, die jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Das Ergebnis bei intraartikulärer an Stelle der intramuskulären Applikation von NeyChondrin®-Sol zeigen die Abbildungen 12 und 13. Bei der Plazebogruppe wurde 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung appliziert, bei den zwei Therapiegruppen 0,1 ml NeyChondrin®-Sol gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Die Abnahme des Gelenkspaltes bei der Applikation von 0,75 mg NeyChon-

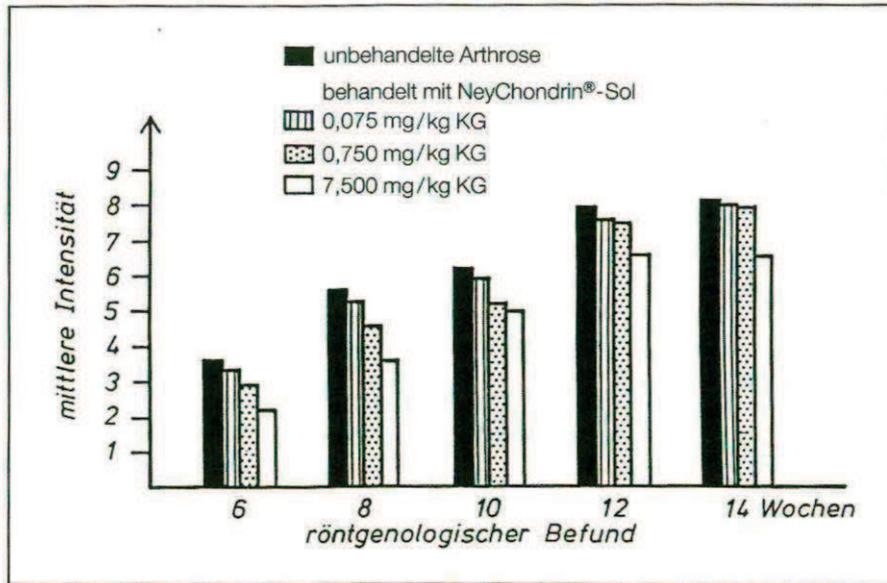


Abbildung 10 Vergleichende Darstellung der mittleren Intensität und Häufigkeit röntgenologisch erkennbarer Gelenkdegenerationen im Verlauf einer 14wöchigen, biochemisch induzierten Gonarthrose ohne und mit Therapie durch verschiedene Dosen von NeyChondrin®-Sol, 3mal wöchentlich intramuskulär appliziert

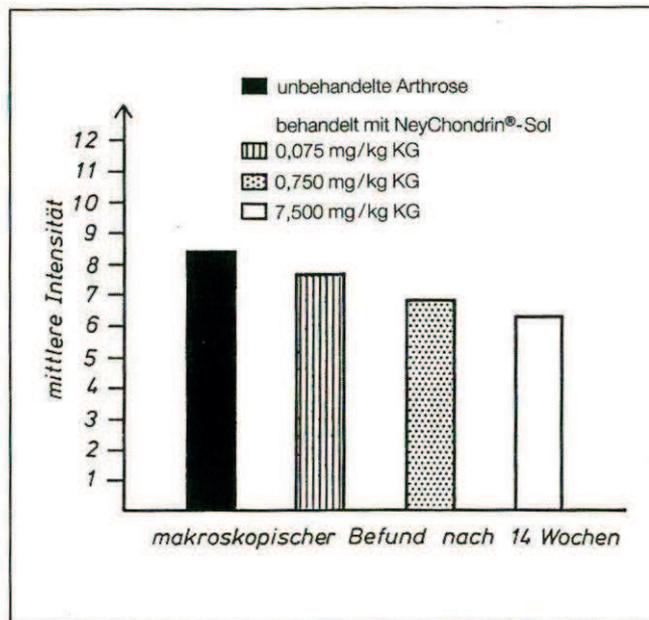


Abbildung 11 Vergleichende Darstellung der mittleren Intensität und Häufigkeit degenerativer Veränderungen im makroskopischen Bild der biochemisch induzierten, tierexperimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch 3mal wöchentliche intramuskuläre Dosen von NeyChondrin®-Sol

drin®-Sol ist in Abbildung 12 dargestellt. Und Sie sehen ganz klar, daß die Abnahme des Gelenkspaltes, die ein Maß für die Degeneration des Knorpels darstellt, in diesem Fall ganz deutlich geringer ist, als bei der unbehandelten Arthrose.

Derselbe Effekt ist auch bei der intraartikulären Applikation von 0,0075 mg NeyChondrin®-Sol, also einer 1:1000 Verdünnung zu sehen. Unterschiede in der Wirkung auf die Verminderung des Gelenkspaltes bei den verschiedenen Konzentrationen von NeyChondrin®-Sol sind nicht sichtbar. Die röntgenologischen Befunde mit und ohne Therapie mit

NeyChondrin® sind in Abbildung 13 dargestellt. Im Verlauf von zehn Wochen nach Auslösung der Arthrose kommt es unter der Therapie mit NeyChondrin® zu einer ausgeprägten Verminderung der Arthroseprogression. Bereits nach sechs Wochen war die Intensität und Häufigkeit röntgenologisch erkennbarer Gelenkerkrankungen auffallend gering. Auch nach zehn Wochen ist der Effekt noch nachzuweisen.

Die makroskopische Inspektion und quantitative Bewertung der präparierten Kniegelenke nach zehnwöchiger Versuchsdauer zeigt eine Übereinstimmung mit den röntgenologi-

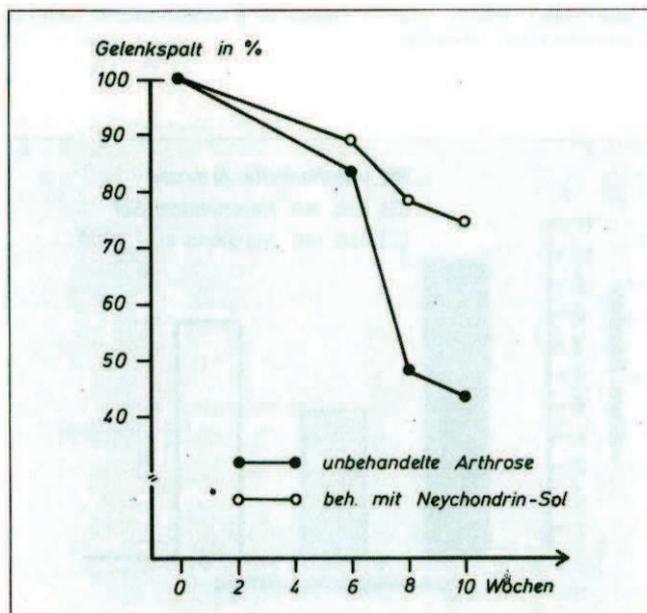


Abbildung 12 Prozentuale Veränderung der Gelenkspaltbreite (als Maß der Knorpeldegeneration) im Verlauf einer biochemisch induzierten, tierexperimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch 0,1 ml NeyChondrin®-Sol, einmal wöchentlich intraartikulär (Ausgangslage = 100%). Kontrollgruppe n = 9, Therapiegruppe n = 9

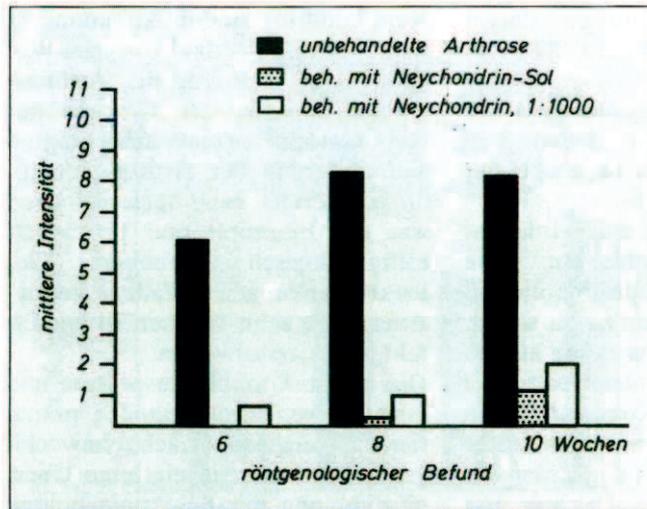


Abbildung 13 Vergleichende Darstellung der mittleren Intensität und Häufigkeit röntgenologisch erkennbarer Gelenkdegenerationen im Verlauf einer 10wöchigen, biochemisch induzierten Gonarthrose ohne und mit Therapie durch NeyChondrin®, einmal wöchentlich intraartikulär

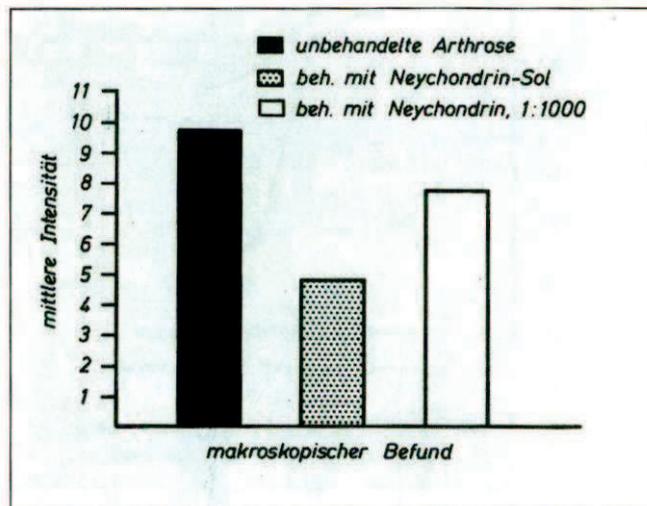


Abbildung 14 Vergleichende Darstellung der mittleren Intensität und Häufigkeit degenerativer Veränderungen im makroskopischen Bild der biochemisch induzierten tierexperimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch NeyChondrin®, einmal wöchentlich intraartikulär

sehen Befunden (Abb. 14). Auch hier ließ sich in beiden Therapiegruppen bei intraartikulärer Applikation eine deutliche Verminderung der Arthroseintensität gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Obgleich alle Tiere aus derselben Zucht stammten, das gleiche Alter besaßen und unter identischen Bedingungen gehalten worden waren, fanden sich doch recht hohe Standardabweichungen vom Mittelwert, insbesondere bei der Kontrollgruppe. Deshalb ist eine statistische Absicherung der Ergebnisse nicht möglich. Man kann jedoch als Ergebnis der orientierenden Studien feststellen, daß NeyChondrin® bei intraartikulärer Applikation einen gewissen antiarthrotischen Effekt zeigt, der möglicherweise bei höheren Ein-

zeldosen oder bei häufiger Applikation deutlicher in Erscheinung treten könnte. Die antidegenerative Wirkung von NeyChondrin® bei intraartikulärer Applikation ist trotz der fehlenden statistischen Absicherung in dem Modell der tierexperimentellen Arthrose in der Tendenz klar zu erkennen.

Anschrift des Untersuchers:

Prof. Dr. med. D. A. Kalbhen, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn, Reuterstraße 2 B, 5300 Bonn 1

Anschrift des Referenten:

Dr. G. U. Brillinger, Brunnwiesenstraße 21, 7302 Ostfildern 1

H. Wanderka, Viernheim

Experimentelle Untersuchung über die regenerierende Wirkung von NeyChondrin® NeyArthros® und NeyGeront® auf das Stütz- und Knorpelgewebe

Teil 2: Bilddokumentation

An den bereits in der THERAPIEWOCHE 33,116-124 (1983) veröffentlichten ersten Teil der experimentellen Untersuchung über die regenerierende Wirkung von NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® auf das Stütz- und Knorpelgewebe, schließt sich der zweite Teil als eine belegende Bilddokumentation an. Es wird an einem besonders dafür ausgesuchten, schwer an den Kniegelenken vorgeschädigten Pferd, die regenerierende Wirkung von NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® in einer Intensivtherapie über 24 Monate demonstriert.

Im ersten Teil der experimentellen Untersuchung wurde ausführlich auf das regenerierende Geschehen unter speziellen zytoplasmatischen Stoffgruppen eingegangen. Um eine gute fortlaufende Bilddokumentation zu gewährleisten, wurde im zweiten Teil nur mit einem Tier gearbeitet, welches über 24 Monate gezielt mit NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® therapiert wurde.

Versuchs- und Therapieablauf

Es wurde ein für den Schlachthof bestimmtes Pferd (Wallach, Isländer, 14 Jahre) für die Behandlung ausgesucht. Das Tier war in sehr schlechter Verfassung. Die Kniegelenke stark geschwollen und steif, von Stürzen hervorgerufene Narben konnten gesehen werden. Ein Druck auf die Kniegelenke erzeugte starken Schmerz. Beim Gehen wurde ein regelrechtes Knirschen an den Gelenken festgestellt.

Schmerzfrei erhielt das Tier am rechten Kniegelenk ein Fenster gesetzt, welches mit einer speziellen Kunststoffkappe aus HEMA-Material überdeckt wurde, um so, über eine jeweils einzuführende Kaltlichtsonde mit Optik, die Bilddokumentation durchzuführen. Die Form dieser Untersuchung war für das zu therapierende Tier absolut schmerzlos.

In einem besonderen Behandlungsschema erhielt das Pferd an jedes Gelenk über eine stabil befestigte Schwamm-Membran über einen

Zeitraum von 12 Monaten 3mal täglich 2ml NeyGeront®, Stärke III. NeyGeront® wurde in die Membran gespritzt und diffundierte durch die Haut an den Zielort.

NeyArthros® und NeyChondrin®, ebenfalls in der Stärke III, wurde jeden zweiten Tag über 24 Monate direkt in das Gelenk injiziert. Pro Gelenk und Injektion wurde eine Mischinjektion aus je 2 ml NeyArthros® und NeyChondrin® in einer 5ml-Spritze aufgezogen.

Vor Therapiebeginn wurden Gelenke und Umgebung mittels Rasur sorgfältig von allen Haaren befreit. Um die Hautpartien über den Gelenken gut aufnahmefähig zu machen, erhielt das Tier vor Anlegen der Schwamm-Membranen mehrere feuchte Kompressen, die mit einer Okklusivfolie überdeckt wurden.

Die Dokumentation gliedert sich in zwei Bereiche. Im ersten Teil wird die fortlaufende Verschlechterung im gesamten Gelenkmilieu dargestellt, die bei jeder Bewegung des Tieres unter seinem Eigengewicht stattfand. Im zweiten Teil ist dann als Dokumentation das reparative Geschehen am Kniegelenk unter der Gabe von NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® dargestellt.

Das Pferd konnte wegen eines anderen zusätzlichen Krankheitsgeschehen (totale Verwurmung) vor dem Schlachthof nicht gerettet werden. Es war dadurch jedoch möglich, nach dem Töten des Pferdes einen Gelenkquerschnitt anzufertigen und so einen außerordentlich guten Reparationserfolg im Bild festzuhalten.

Teil 1: Fortlaufende Verschlechterung im Gelenkmilieu

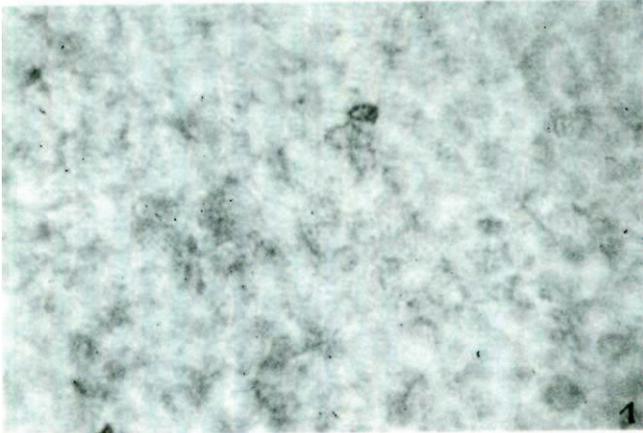


Abbildung 1 Gesunde Synovialflüssigkeit

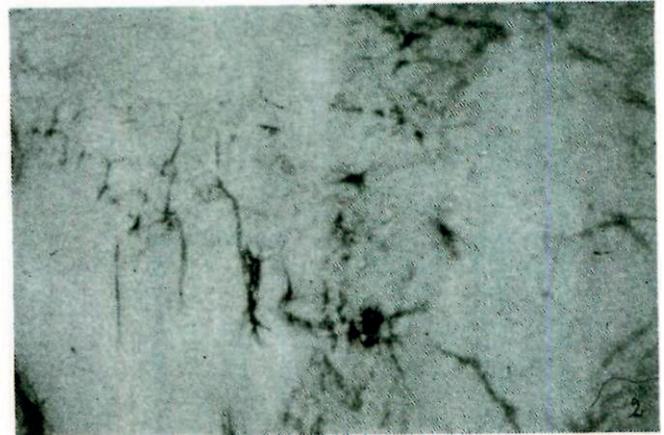


Abbildung 2 Instabile Gelenkflüssigkeit mit Filmaufriß

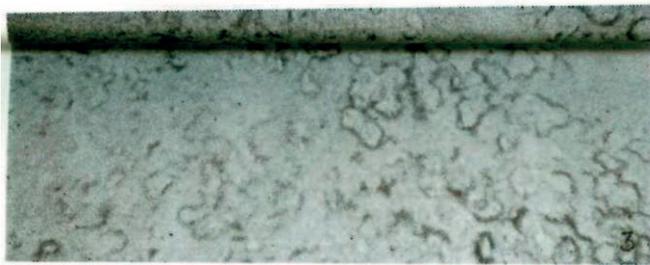


Abbildung 3 Gelenkabschilferungen in der Gelenkflüssigkeit



Abbildung 4 Aufquellen und Abrieb der inneren Gelenkmembranauskleidung

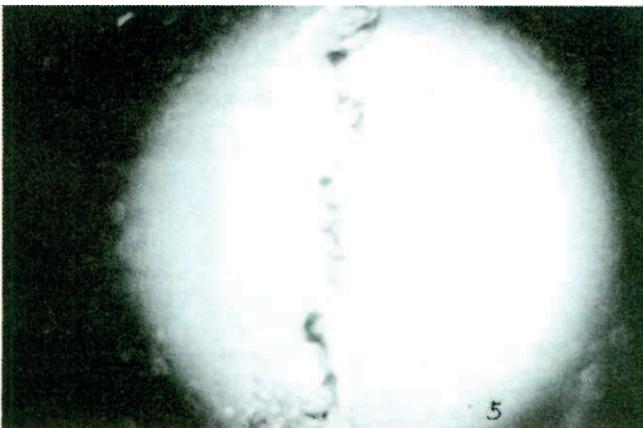


Abbildung 5. Abriß der Gelenkschmiere unter Bewegung



Abbildung 6 Einsetzender Gelenkabrieb infolge mechanischer Belastung

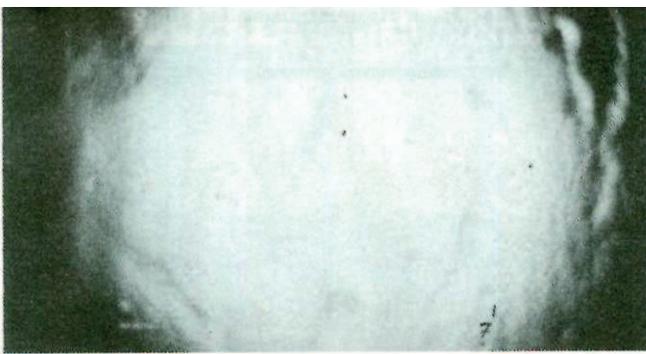


Abbildung 7 Fortlaufender Gelenkabrieb

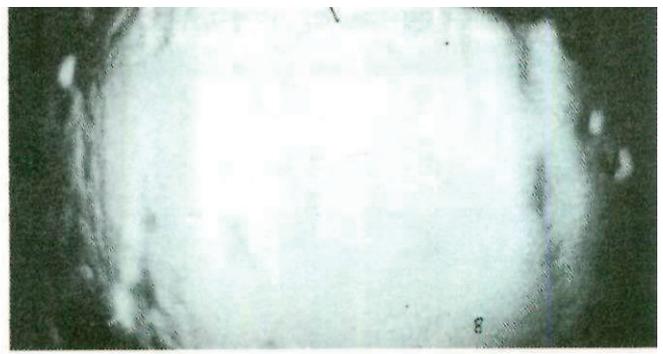


Abbildung 8 Gelenkspaltverengung und fortlaufende mechanische Belastung



Abbildung 9 Mechanische Beschädigung der Gelenkpfanne



Abbildung 10 Kantenbildung im Gelenkspalt

Teil 2: Reparatur

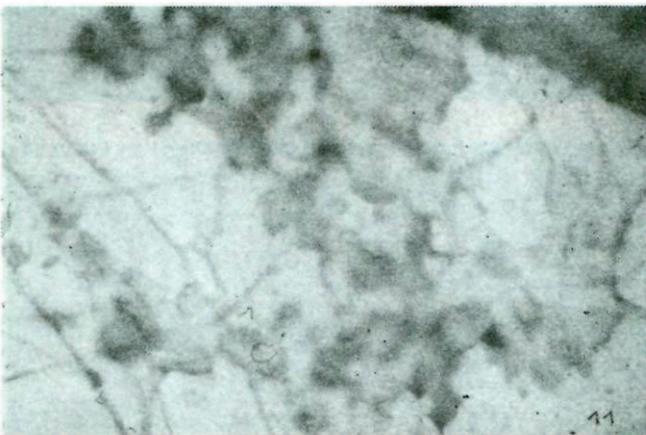


Abbildung 11 Beginnende Vernetzung der Synovialflüssigkeit

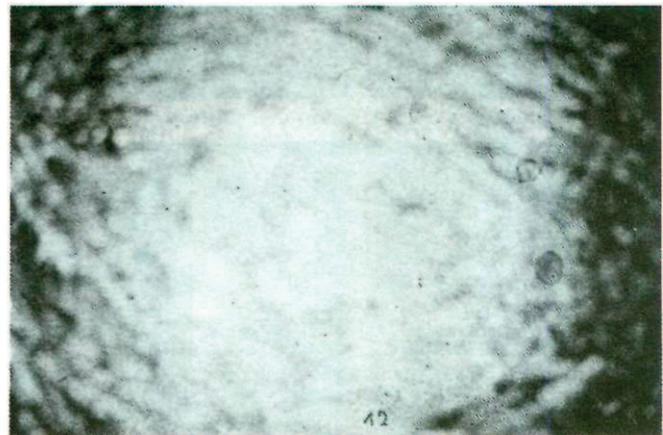


Abbildung 12 Schmierfilm füllt Gelenkkörper aus

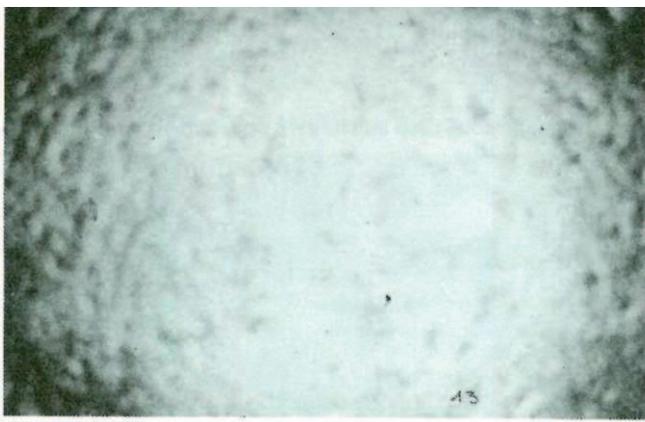


Abbildung 13 Gelenktrieb mildert sich (9. Therapiemonat)



Abbildung 14 Gelenkverkleidung bildet sich aus

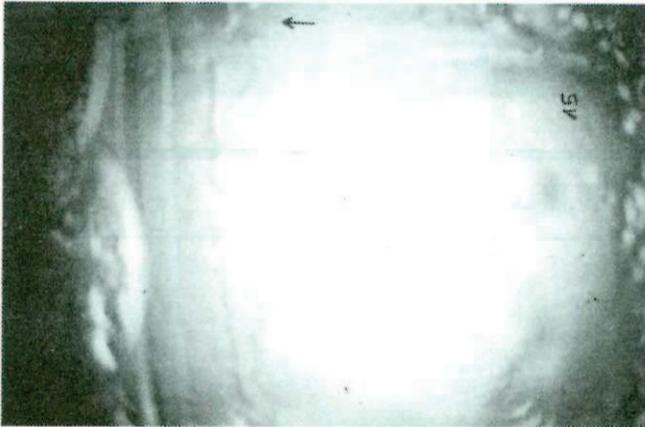


Abbildung 15 Kapselschäden werden abgebaut



Abbildung 16 Kapselschäden werden abgebaut



S 17 Gelenkverkleidung baut sich leicht auf (14. Therapie-Monatszeitpunkt)



Abbildung 18 Ernährte Innenschleimhaut baut sich auf; hyperplastischer Zustand reduziert sich zur Norm hin

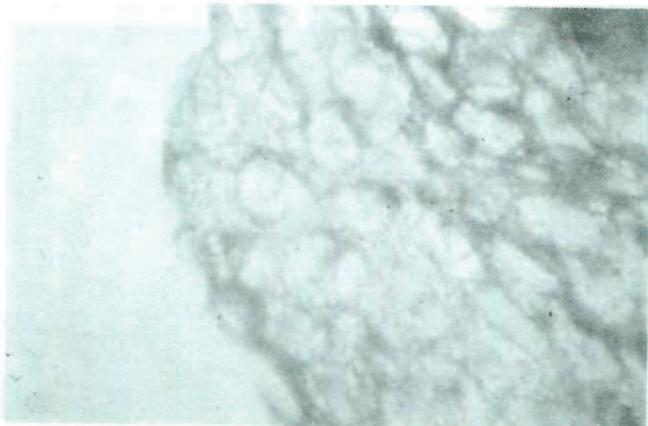


Abbildung 19 Stabile Gelenkpfannenauskleidung

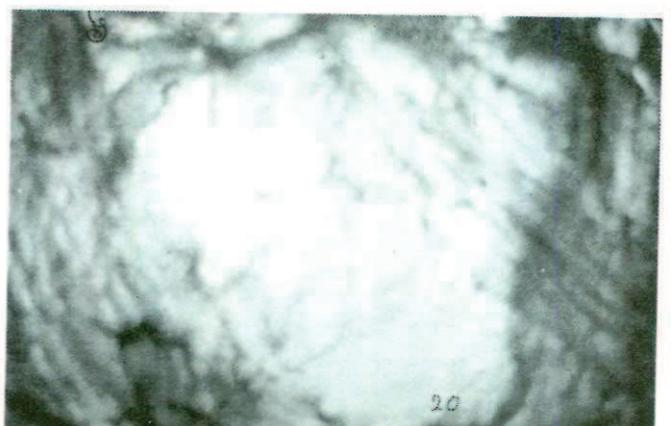


Abbildung 20 Gelenkmilieu stabilisiert sich zunehmend

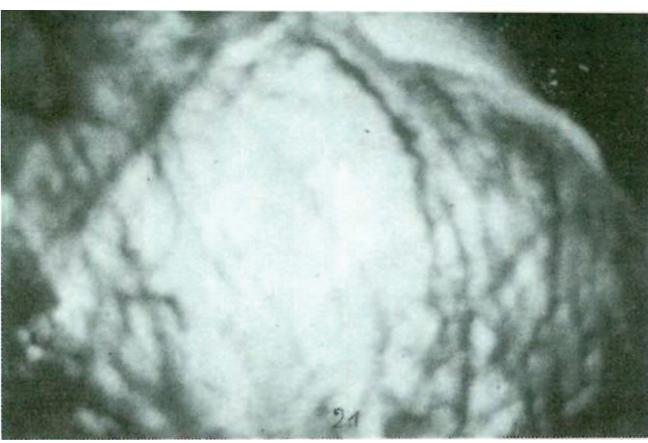


Abbildung 21 Fortschreitende Stabilisierung, keine mechanische Überbelastung

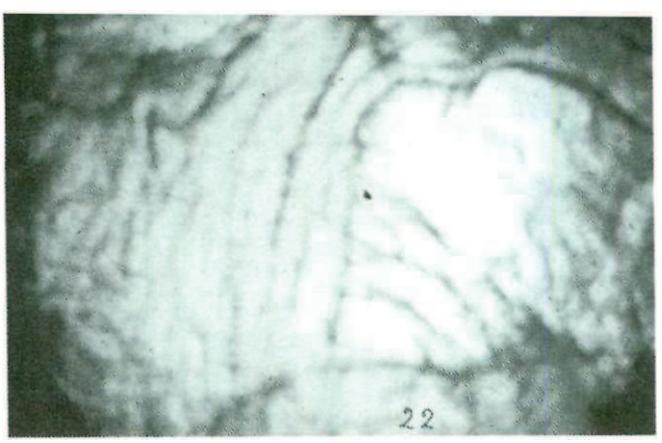


Abbildung 22 Sehr gut gebesserter Zustand nach 24 Monaten Therapie mit NeyArthros®, NeyChondrin® und NeyGeront®

Anatomische Gelenkdarstellung direkt nach dem Schlachten

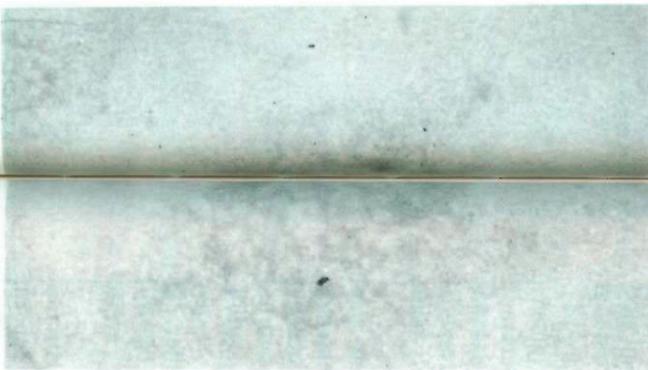


Abbildung 23 Guter Zustand der Synovialflüssigkeit

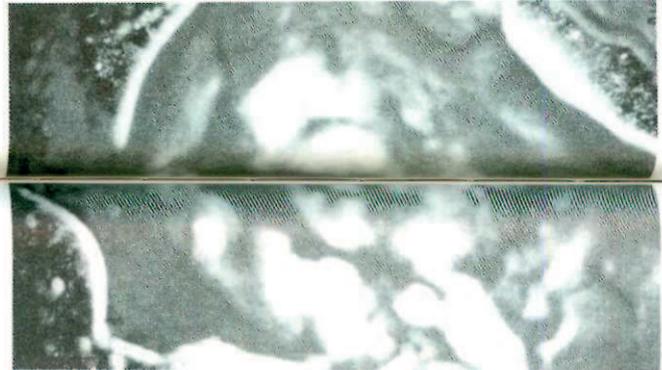
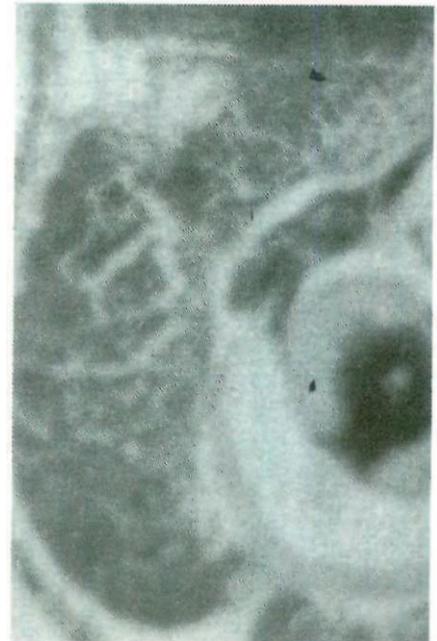


Abbildung 24 Sehr gut restaurierte Gesamtgelenkbeschaffenheit



Abbildung 25
 A = Gelenkauskleidung
 sehr gut
 B = Gelenkgleitschutz
 sehr gut. Laktat-
 reaktion infolge
 Schlachtung
 C = Beschaffenheit der
 Gelenkpartien gut

Abbildung 26
 Gelenk (Knie) in einem
 gut restaurierten
 Zustand nach einer
 Intensivtherapie über
 24 Monate mit
 NeyArthros®,
 NeyChondrin® und
 NeyGeront® jeweils in
 der Stärke III



Anschrift des Verfassers:
 Prof. Dr. Dr. H. Wanderka, Institut für experi-
 mentelle medizinische Zellforschung,
 Mannheimer Straße 83a, D-6806 Viernheim

Verträglichkeit und Unbedenklichkeit von Organotherapeutika

Organotherapeutika sind Arzneimittel, die durch Herkunft und Zusammensetzung die Einordnung in eine Sondergruppe rechtfertigen. Sie unterliegen jedoch den Wertmaßstäben des gültigen Arzneimittelrechtes, wie jedes andere Arzneimittel auch, nämlich der therapeutischen Wirksamkeit und der therapeutischen Unbedenklichkeit.

Einschränkungen der Überprüfbarkeit stehen nur in jenen seltenen Fällen entgegen, die auch für alle anderen Arzneimittelgruppen gelten. Ethische Entscheidungen grundsätzlicher Art bilden auch die Entwicklungs- und Prüfungsbasis für Organotherapeutika. Andererseits gilt es als unethisch, wie auch für andere Arzneimittel, Organotherapeutika unkritisch und irrational zu propagieren und sich vielleicht sogar noch dogmatisch gegen Kritik zu sperren.

Füllgraf hat Wirkungen als „meßbar, fühlbar oder sonst erkennbare Reaktionen“ definiert, die „in vivo oder in vitro durch ein Arzneimittel ausgelöst werden“¹.

Es versteht sich von selbst, daß solche Wirkungen mit wissenschaftlichen Methoden festgestellt, nachprüfbar beschrieben und durch biometrische Verfahren verallgemeinerungsfähig gemacht werden müssen. Diese Forderungen sind übrigens auch an „wissenschaftliches Erkennt-

nismaterial“ nach § 24 AMG, das anstelle von originären Versuchsergebnissen verwendet werden kann, zu richten. Erwünschte und ebenso unerwünschte Wirkungen müssen also objektivierbar sein.

Es genügt für die Beurteilung der therapeutischen Unbedenklichkeit nicht die alleinige Sammlung von Nebenwirkungen in empirischen Datensammlungen. Vielmehr müssen diese Datensammlungen bestimmte Fragen zu toxikologischen Sachgebieten - die dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und vom Gesetzgeber bestätigt wurden - beantworten (Tab. 1). Diese Daten müssen in einer gutachterlichen Stellungnahme wertende Folgerungen im Hinblick auf das therapeutische Ziel und den therapeutischen Wert des Arzneimittels beinhalten.

Welche toxikologischen Fragenkomplexe sind nun bei einzelnen Arzneimitteln, ganz besonders bei Organotherapeutika zu beantworten und welche Prüfungen sind auszuführen?

Ich beschränke mich hier auf den Teil von Wirkungen und Nebenwirkungen, die präklinisch erfaßt werden.

Der Rat der Europäischen Gemeinschaften hat Empfehlungen zur Durchführung von toxikologischen

und kinetischen Versuchen mit Arzneimittelspezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen erlassen (1983 und 1984), die ältere nationale oder internationale Regeln ersetzen. In der Bundesrepublik sind Prüfrichtlinien zum AMG (auf der Basis von europäischen Empfehlungen) kurz vor der Fertigstellung. Im Prinzip decken sie die Verträglichkeiten auch von Organotherapeutika ab. Bemerkenswert ist eine Ausweitung des Begriffes Arzneimittel in diesen europäischen Direktiven (1984) u.a. auf Vakzinen und Blutprodukte.

Der allgemeine Gültigkeitsanspruch dieser europäischen Direktiven für alle Arzneimittel erscheint nur dann auf den ersten Blick konfus

Tabelle 1 Fragenkatalog Toxikologische Prüfungsgebiete im Arzneimittelbereich (gemäß Rechtspraxis des BGA)

- Vergiftung bei einmaliger Verabreichung
- Vergiftung bei mehrmaliger bzw. langdauernder Verabreichung
- Einfluß auf die Reproduktion
- Abschätzung eines möglichen mutagenen Potentials
- Abschätzung eines möglichen cancerogenen Potentials
- Abschätzung eines möglichen sensibilisierenden Potentials
- Beeinflussung der immunologischen Abwehr
- Beeinflussung wichtiger Organ- und Funktionsgebiete (ZNS, Magen-Darmtrakt, Leber, Niere u.a.)
- Lokale Reaktion am Applikationsort
- Erkenntnisse zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus
- Sonderfragen (z. B. Inhalation des Arzneimittels)

Tabelle 2 „Spezifische Hinweise“ in den Direktiven der EG, z. B. bei den Generationsversuchen (Reproduktionsversuchen)

Bei der Interpretation der nachfolgenden Methoden ist davon auszugehen, daß es sich nicht um starre Vorschriften handelt und daß die Vorschriften nicht unbedingt generell angewandt werden können. Die Interpretation sollte daher flexibel und auf den vorgesehenen Verwendungszweck des Arzneimittels abgestimmt sein. Die Wahl der Untersuchungen ist zu begründen.

und unvollständig, wenn man nicht berücksichtigt, daß in den letzten 15 Jahren 99% der Arzneimittel-Zulassungen bzw. -Registrierungen klassische Monosubstanzen oder deren Kombinationen gewesen sind, für die der Prüfungskatalog der EG im wesentlichen konzipiert war. Es darf auch nicht vergessen werden, daß die europäischen Direktiven in der Regel mit 'Spezifischen Hinweisen' versehen sind (Tab. 2), die eine große Flexibilität gestatten. Nach unseren Erfahrungen mit dem BGA wurde diese elastische Anpassung in der Vergangenheit im weitesten Umfange praktiziert.

In den letzten Jahren kamen einige sogenannte 'Biotechnological Products' (z.B. Interferone, Immunotoxine, bestimmte Hormone und Organprodukte, auch enzymähnliche Verbindungen) in das Zulassungsverfahren. Dabei wurden zwei Wege vom BGA beschritten:

1. Das EG-Prüfungsverfahren wurde zugrunde gelegt, ausgenommen jener Methoden, die unangemessen oder gar sinnlos erschienen.
2. In einer Fall-zu-Fall-Absprache

wurde ein Prüfprogramm zwischen BGA und Hersteller vereinbart.

In beiden Fällen war der logische Konsens die Basis der Vereinbarung.

In letzter Zeit sind zwei in Vorbereitung befindliche Publikationen aus dem BGA von R. Baß und Mitarbeitern (1987) bekannt geworden, die sich mit der Verträglichkeitsprüfung von B. Pr. im weitesten Sinne beschäftigen. Sie geben die Meinung der Verfasser wieder und stellen keine Empfehlungen oder gar Vorschriften der Bundesregierung dar. Als „B. Pr.“ werden danach Präparate bezeichnet, die zell- und/oder gentechnologisch produziert werden. Teils im engeren, teils im weiteren Sinne dürfen Organotherapeutika unter diesen Begriff fallen.

Voraussetzung für die toxikologische Prüfung ist eine hohe technisch-chemische Qualität des Präparates. Während bei klassischen Monotherapeutika Verunreinigungen des Wirkstoffes verhältnismäßig leicht erfaßt, analysiert, biologisch untersucht und konstant gehalten werden können, ist die Abschätzung von unerwünschten Bestandteilen in biologischen Präparaten erheblich komplizierter oder gar unmöglich. Verunreinigungen, Aggregations- oder Dissoziationsprodukte können einen erheblichen Anteil des Präparates ausmachen und unabhängig von zahlreichen bekannten und unbekanntem Faktoren variieren.

Während man für die meisten anderen Arzneimittel der Toxikologie bei der Abschätzung des Risikos von konstanten chemischen Werten ausgehen kann, ist bei biologischen Präparaten die Verträglichkeit häufig

kontinuierlich zu prüfen. Diese ärgerliche Situation ist ein Charakteristikum vieler biologischer Präparate.

Wir alle wissen, daß biologische Methoden Lücken und letztlich nichtakzeptable Grenzen besitzen können. Trotzdem sind zur Zeit Tierexperimente durch Methoden der analytischen Qualitätskontrolle nicht zu ersetzen.

In der Bundesrepublik beginnt der offizielle Teil der Prüfung der Verträglichkeit eines Arzneimittels mit dem Genehmigungsverfahren der tierexperimentellen Studien durch die jeweilige Landesregierung (Bezirksregierung).

Das Dossier der präklinischen Verträglichkeitsstudien, das beim BGA hinterlegt wird, beinhaltet in allen Fällen Studien der sogenannten ‚Sicherheitspharmakologie‘. Es handelt sich dabei um eine Art von pharmakologischem Screening (Durchsichten) von substanzabhängigen Effekten auf die wichtigsten Organe und Funktionen des Körpers. Dabei werden potentiell toxische Dosen eingesetzt (im Gegensatz zur Pharmakodynamik, die therapeutische Dosen mit einem ähnlichen Verfahren sichtet). Die Anwendungszeit der Testsubstanz ist dabei meist nur kurzdauernd. Die Verfolgung von Immunreaktionen ist häufig bedeutungsvoll. Die Beobachtung der pharmakodynamischen bzw. toxikologischen Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit ist dabei sehr wichtig: Sie kann besonders bei biologischen Präparaten die einzige verwertbare Aussage zur Pharmakokinetik sein. Die Ausführung dieser Prüfungen folgt nicht einem strengen Muster. Sie ist besonders abhängig vom Wir-

kungstyp des Präparates und fordert einen Toxikologen mit großer Erfahrung.

Gewöhnlich wird in dieser frühen Phase - wenigstens orientierend - die lokale Verträglichkeit bei jenen Präparaten geprüft, die für parenterale Applikationen vorgesehen sind. Sie weisen unzumutbare Gewebereaktionen aus, ganz besonders auch für jene Fälle, in denen später der Kliniker versehentlich den beabsichtigten Applikationsort nicht erreicht. Beispiel: Bei vorgesehener i.v.-Anwendung kommt es versehentlich zur i.a.-Applikation.

Neben der Sicherheitspharmakologie ist auch ein gewisser Umfang an toxikologischen Studien erforderlich. Auch wenn im klinischen Einsatz nur eine einmalige Applikation vorgesehen ist, so sind präklinische toxikologische Studien mit einmaliger und längerdauernder Applikation erforderlich. Es gilt dabei das akute Vergiftungsbild, bei Mehrfachgabe die Kumulation oder auch das Nachlassen des Effektes und das eventuelle Auftreten von neuen Syndromen zu erkennen und zu quantifizieren. Knochenmark, Leber, Niere, Gastrointestinaltrakt, Nervensystem u. a. - in Ergänzung zu den therapeutischen Zielorganen - sind Beispiele für häufig betroffene Organe. Die möglichen oder zu erwartenden Immunziele sind besonders zu betrachten. Die Dauer dieser Studien muß nicht nur die Anwendungszeit beim Menschen, sondern auch die Entwicklungszeit für Antikörper und von Toleranz gegen das Präparat berücksichtigen.

Auch chronische Toxizitätsstudien - also Langzeitstudien - können

erforderlich sein. Häufig wird behauptet, daß die Identität des biologischen Prüfpräparates mit physiologischen Bestandteilen eine tiefergreifende Prüfung nicht erfordert, da es sich ja um körpereigene und somit verträgliche Stoffe handele. Dies ist nur bedingt richtig, denn die Aufbereitung des Präparates (aus den Herkunftsorganen) kann zu biochemischen Veränderungen verschiedener Art und zur Kontamination führen. Ferner kann der meist vom physiologischen Vorkommen (z.B. intrazellulär) entfernte Applikationsort die Kinetik nachhaltig beeinflussen, so daß aus einem vermeintlichen biologischen Präparat mit hoher Identität zum Menschen ein Fremdprodukt entstehen kann, das wie ein unbekanntes Monopräparat der klassischen Pharmakologie toxikologisch zu behandeln ist.

Häufig sind zusätzliche Reproduktionsstudien erforderlich, also Fertilitäts-, teratologische und peri- und postnatale Studien unumgänglich, wenn das Präparat für Menschen im fortpflanzungsfähigen Alter vorgesehen ist.

Die Rolle von Mutagenitätsprüfungen für die Entwicklung von biologischen Präparaten ist gegenwärtig noch unklar. Es liegen zu wenige Erfahrungen vor. Aber sogar dort, wo Mutagenität nicht erwartet wird, mag ein Ausschluß von mutagenen Eigenschaften vielleicht eine geforderte Langzeit-Kanzerogenitätsstudie überflüssig machen.

Pharmakokinetische Studien sind zum Verständnis der erwünschten und unerwünschten Eigenschaften eines Präparates von extrem wichtiger Bedeutung, obgleich die

Methoden bei Organotherapeutika schwieriger sein können als jene bei chemisch synthetisierten Produkten.

Wenn Plasma- und/oder Zielorgan-Konzentrationen des Wirkprinzips chemisch aber nicht bestimmt werden können, so sollten für diesen Zweck ersatzweise pharmakodynamische Methoden herangezogen werden.

Die so gewonnenen Erkenntnisse können sogar aussagekräftiger sein als jene mit chemischen Methoden, so ist z.B. das Neutralisieren des biologischen Prinzips durch Antikörper biologisch faßbar, mit chemischen Methoden könnte ein falsches Resultat die Folge sein. Pharmakokinetische Studien oder deren biologische Äquivalente sollten in der Entwicklung eines biologischen Präparates sehr früh vorgenommen werden, um zweckmäßige toxikologische Methoden und geeignete Tierspezies auswählen zu können.

Je größer die funktionelle Nähe der Tierspezies zum Menschen ist, um so größer ist der Aussagewert der Ergebnisse. Je homogener das eingesetzte Tierkollektiv ist, um so weniger Tiere sind erforderlich. Ob der Einsatz von Primaten notwendig ist, muß aufgrund von kinetischen und immunologischen Ergebnissen entschieden werden.

Kürzlich schlugen R. Baß und Mitarbeiter für die toxikologische Prüfung der B.-Produkte eine Klassifikation in 3 Kategorien vor (Tab. 3).

Die Prüfungen in Kategorie I sollen helfen, die Identität des Produktes mit seinem natürlichen menschlichen Gegenstück zu sichern, die pharmazeutische Qualität des Endproduktes und die pharmakody-

Tabelle 3 Categories of Safety Testing for Biotechnical Products (R. Baß, E. Schreiber: Arch. Toxicol., Suppl. X)

Category I

Identity, Purity
Pharmacology
Safety pharmacology

Category II

I plus
Detailed analysis of pharmacological actions vs. quality problems (man, animal);
Relations between plasma concentrations and antibody titer (man, animal, in vitro), tolerance;
Selected toxicological testing

Category III

I plus II plus
Studies guided by indication
Studies guided by duration of treatment

namischen Eigenschaften nebst den Reaktionen in der 'Sicherheitspharmakologie' aufzuzeigen.

Für Kategorie II ist darüber hinaus eine Vertiefung der pharmakodynamischen und pharmazeutischen Erkenntnisse vorgesehen. Ferner soll den Beziehungen zwischen Plasmakonzentration (-aktivität) und der Entwicklung von Antikörpern nachgegangen werden. Eventuelle Toleranzphänomene sollen aufgedeckt werden. Nötigenfalls sind einzelne Abschnitte der EG-Toxikologie-Empfehlung auszuführen.

Bei Kategorie III handelt es sich um Produkte, die zusätzlich nach den EG-Empfehlungen - abhängig von Indikation und Dauer der Anwendung beim Menschen - umfassend und ähnlich einer synthetischen Monosubstanz zu prüfen sind.

Diese Klassifikation löst bei weitem nicht alle Unklarheiten, gibt jedoch Unterstützung bei der Ent-

wicklung von Organotherapeutika, ganz besonders im Zusammenhang mit dem Angebot des BGA, im Dialog Nutzen der Prüfung und Aufwand in eine vernünftige Relation zu bringen. Sie beinhaltet aber keinesfalls eine allgemeingültige detaillierte Rezeptur für die Durchführung von Studien mit eingeschlossener Sicherheit der Zulassung.

Zusammenfassung

Organotherapeutika dürften nach der administrativen Definition des Bundesgesundheitsamtes (BGA) unter den Begriff 'Biologische Produkte' (B. Pr.) - im engeren oder in einzelnen Fällen auch nur im weiteren Sinne - fallen. Diese Zuordnung stellt die Grundlage für eine sinnvolle toxikologische Prüfung dar. Kürzlich wurde von R. Baß und Mitarbeitern aus dem BGA die Klassifikation von B. Pr. in drei Prüfungskategorien vorgeschlagen.

Zusammen mit dem angebotenen Dialog zwischen BGA und Herstellern eröffnet diese neue Situation einen Fortschritt zu einer toxikologisch und auch ökonomisch optima-

len Erstellung einer Nutzen-Risiko-Bilanz für Organotherapeutika.

Die Untersuchungstechnik von Organotherapeutika lehnt sich an die Empfehlungen der EG an. Die dort vorgesehene Flexibilität erlaubt die Besonderheit der B. Pr. und besonders der Organotherapeutika zu berücksichtigen. Auf der Grundlage von Sicherheitspharmakologie, (effektiver) Pharmakokinetik und der individuellen Problematik angepaßten toxikologischen Studien ist das notwendige Maß an Erkenntnissen zur Verträglichkeit und Unbedenklichkeit für Organotherapeutika als erreichbar anzusehen.

Literatur

- Baß, R., E. Scheibner (1987): Toxicological Evaluation of biotechnology Products. A regulatory viewpoint. Arch. Toxicol. Suppl., im Druck
- Baß, R., E. Scheibner, B. Schnieders (1987): Preclinical Safety of biotechnology Products intended for human use. Proc. of a Satellite Meeting, Tokyo; im Druck

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. vet. B.-W. Neumann, Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie (Prof. Leuschner), Redderweg 8, 2104 Hamburg 92

Behandlung weichteilrheumatischer Erkrankungen mit NeyChondrin®

Von April 1985 bis März 1986 führte ich eine offene Praxis-Studie durch. Ziel dieser Studie war der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von NeyChondrin® bei Patienten mit extraartikulärem Rheumatismus (Weichteilrheumatismus).

In die Studie sollten 30 ambulante Patienten beiderlei Geschlechts mit Tendopathien, Periarthropathia humero-scapularis, Schulter-Arm-Syndrom, Bursitis und Myalgie einbezogen werden. Die Prüfdauer sollte drei bis maximal vier Wochen betragen.

Patienten unter 15 und über 80 Jahre sowie bettlägerige Patienten und solche mit schweren Leber- und Nierenerkrankungen sollten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Antiphlogistika, Antirheumatika oder Steroid-Präparate durften während der Prüfung nicht eingenommen werden und vor Aufnahme in die Prüfung sollten die Patienten möglichst drei bis sieben Tage lang keine der vorgenannten Präparate eingenommen haben. Zur Behebung starker Schmerzzustände war das Analgetikum Paracetamol (bis zu einem täglichen Maximum von 6 Tabl.) erlaubt.

Die zusätzliche Einnahme des Analgetikums sollte gesondert auf

dem Prüfbogen dokumentiert werden, ebenso wie eine eventuell verabreichte physikalisch-balneologische Therapie und weitere therapeutische Maßnahmen wie z. B. eine Ruhigstellung.

Der therapeutischen Bewertung diente die klinische Untersuchung, die jeweils vor Therapiebeginn sowie in siebentägigen Abständen bis zum Ende der vierwöchigen Prüfdauer vorgenommen wurde. Neben Palpations- und Bewegungsschmerzen wurden Schwellung, Gelenkzustand, Rötung und Überwärmung sowie Muskelverspannung bewertet. Für die vorgenannten Parameter wurden Schlüsselzahlen als Beurteilungskriterien verwandt.

Anhand eines Verlaufsbogens sollten die Patienten auf der Schmerzskala jeden Tag den Zustand der Gelenkschmerzen sowie die Menge des eventuell zusätzlich eingenommenen Schmerzmittels markieren.

Am Schluß der Prüfung wurden von Arzt und Patient Pauschaltherapie und Verträglichkeit nach der Skalierung sehr gut, gut, befriedigend, mäßig, schlecht beurteilt und im Vergleich zu einer eventuellen Vorbehandlung sollte die gleiche Pauschalbeurteilung nach der Skalierung viel besser, besser, etwa gleich,

schlechter vorgenommen werden.

Laboruntersuchungen wurden nicht vorgenommen.

Eventuelle Nebenwirkungen waren an der vorgesehenen Stelle im Protokoll anzugeben, einschließlich einer Mitteilung über den eventuellen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (ja, nein, fraglich) sowie einer Angabe zur Dauer und eventueller Behandlung der Nebenwirkung.

Behandlungsabbrüche waren an der vorgesehenen Stelle im Protokoll zu dokumentieren mit Angabe des Abbruchgrundes (Nebenwirkung, Ineffektivität, andere, nicht-medizinische Gründe).

Begleiterkrankungen und eine eventuelle Begleitmedikation sollten an der dafür vorgesehenen Stelle im Prüfprotokoll angegeben werden. Alkohol und Schlafmittel sollten während der Prüfung vermieden werden.

Von dem Präparat NeyChondrin® wurden in der ersten Woche in steigender Dosierung die Dilutionen intravenös verabreicht. Anschließend erhielten die Patienten bis zum Ende der Studie zweimal wöchentlich NeyChondrin®-Sol i.v.

Nach Abschluß der Prüfung wurden 26 Protokolle von Patienten, die in die Studie aufgenommen worden waren, vorgelegt. Diese 26 Patienten gliederten sich auf in 8 weibliche und 18 männliche. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten betrug 57,1 (30-85) Jahre und das der männlichen 49,7 (16-86) Jahre.

19 Patienten (7 Frauen, 12 Männer) waren bereits antirheumatisch vorbehandelt.

In die Studie wurden folgende Erkrankungen einbezogen: Epicondylitis, Schulter-Arm-Syndrom, Tendovaginitiden, Tendopathien, Myalgien des Rückens und Lumbago, Achillodynie und Bursitiden. Bei 14 der 26 Patienten lagen Mehrfacherkrankungen des rheumatischen Formkreises vor. Diese Mehrfacherkrankungen bezogen sich bei sieben Patienten auf weichteilrheumatische Erkrankungen, in sechs Fällen war der Weichteilrheumatismus kombiniert mit Arthrosen bzw. Arthralgien und in einem Fall lag nur eine Koxarthrose mit Varizen vor.

14 männliche und 6 weibliche Patienten erhielten zusätzliche physikalische Therapiemaßnahmen wie Bewegungsbehandlung, Wärme- und Kältetherapie, Massagen, Ultraschall oder Reizstrom. Ein Patient erhielt neben NeyChondrin® bei Bedarf Dona® 200 S, eine Patientin Amuno®.

Eine Begleittherapie mußte bei acht Patienten (zwei weibliche, sechs männliche) wegen Herzinsuffizienz, Varikosis, Gastritis, Psychose, zerebraler Durchblutungsstörung und Ulcus cruris vorgenommen werden. Diese, während der gesamten Prüfzeit durchgeführte Begleitbehandlung wurde mit Cardiamed®, Lanicor®, Dusodril®, Sedapur®, Vitamin Bn, Phlebodril®, Sostril® und einem Antacidum durchgeführt.

Die bisherige Dauer der Erkrankungen des rheumatischen Formkreises lag bei sieben Patienten über fünf Jahre, die kürzeste Erkrankungsdauer betrug bis zu zwei Monate; bei den meisten Patienten dauerten die Erkrankungen zwischen sechs Monate und drei Jahre.

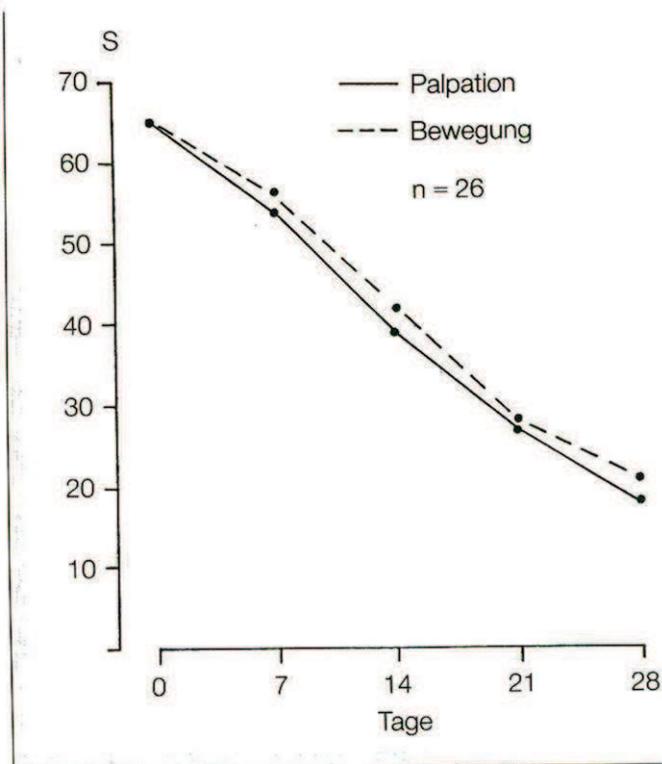


Abbildung 1 Schmerzen bei Palpation und Bewegung

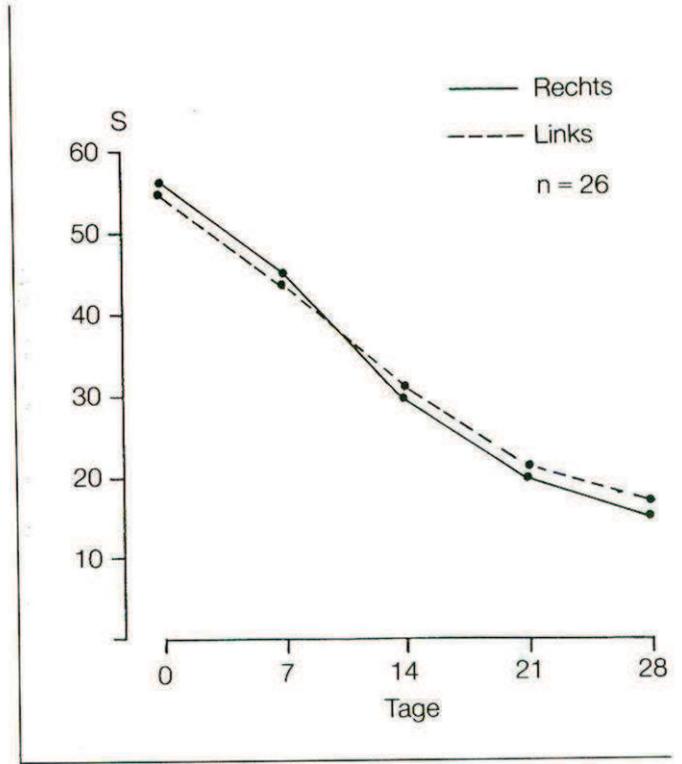


Abbildung 2 Schwellung

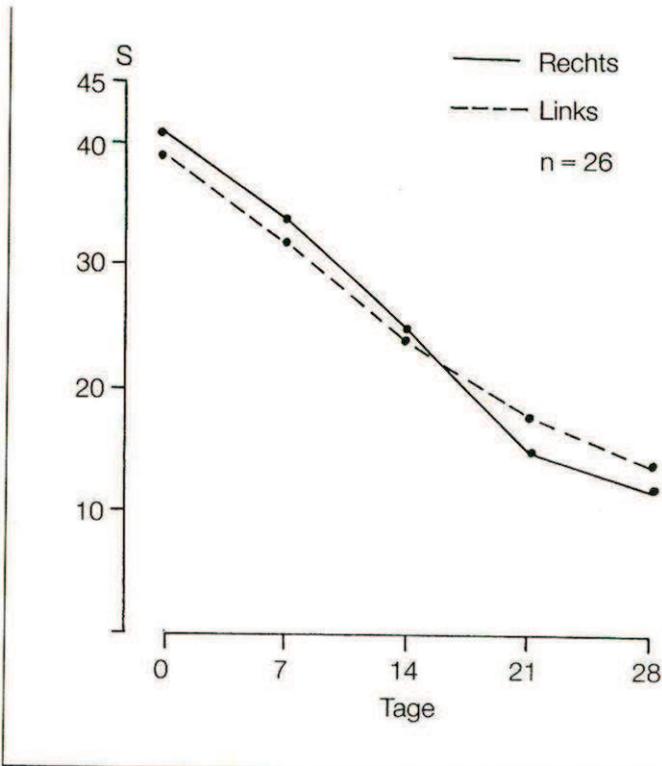


Abbildung 3 Gelenkzustand

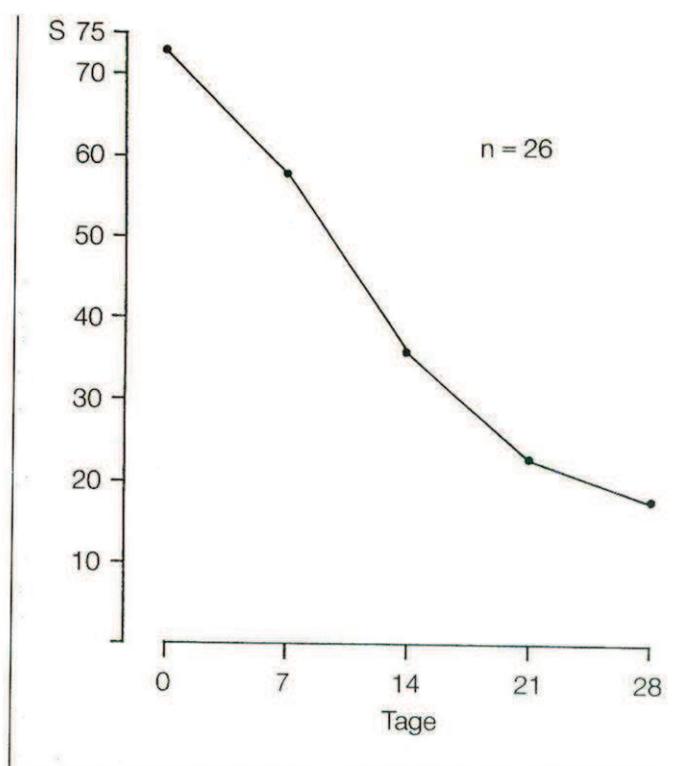


Abbildung 4 Muskelverspannung

Ergebnisse

Im Verlauf der vierwöchigen Behandlung gingen die Palpations- und Bewegungsschmerzen gleichmäßig deutlich zurück. Nach jeder Nachuntersuchung war eine konstante weitere Besserung dieser beiden Parameter zu verzeichnen (Abb. 1).

Schwellungen bzw. Gelenkapselschwellungen gingen unter der Behandlung ebenfalls zurück, am deutlichsten - wie zu erwarten - in den ersten 14 Tagen der Behandlung (Abb. 2).

Auch der Gelenkzustand (Gelenkgeräusche und Gelenkfunktion betreffend) besserte sich im Laufe der Behandlung deutlich, vor allen Dingen bis zur dritten Behandlungswoche (Abb. 3).

Muskelverspannungen gingen ebenfalls unter der Therapie deutlich zurück, am stärksten in den ersten beiden Wochen (Abb. 4). Nimmt man aus der Gesamtgruppe der Patienten jene mit der Diagnose Myalgie des Rückens heraus, so zeigt sich bei diesen 11 Patienten ebenfalls eine deutliche Besserung der Muskelverspannung, mit stärkstem Abfall der Kurve zwischen dem 7. und 21. Behandlungstag (Abb. 5). Nach 14 Tagen waren bereits 11 der Patienten beschwerdefrei, nach 21 Tagen 7 und am Ende der Prüfung klagten nur noch 4 Patienten über Rückenschmerzen, die allerdings deutlich im Vergleich zum Befund vor Aufnahme der Behandlung zurückgegangen waren.

Die Beurteilung des Therapieerfolges der NeyChondrin®-Behandlung und der Verträglichkeit

dieser Therapie waren von Arzt und Patient identisch.

In zehn Fällen wurde der Therapieerfolg mit sehr gut, in sieben mit gut, in weiteren sieben mit befriedigend beurteilt. In einem Fall wurde der Therapieerfolg als mäßig und in einem Fall als schlecht eingestuft.

Bei der Patientin mit einem als mäßig beurteilten Therapieerfolg bestand seit mehr als fünf Jahren eine beidseitige Koxarthrose sowie eine beidseitige Gonarthrose. Der mit schlecht beurteilte Behandlungserfolg lag bei einem 65 Jahre alten Patienten vor, bei dem bereits bis zu fünf Jahren neben generalisierten Durchblutungsstörungen eine vierfach-Diagnose von rheumatischen Erkrankungen vorlag, und zwar: Myalgie des Rückens, Tendopathie beider Beine, Koxarthrose der linken Hüfte und Spondylose. Es muß allerdings angegeben werden, daß, nachdem die Behandlung mit NeyChondrin® über den Prüfzeitraum hinaus auf fünf Monate ausgedehnt worden war, noch ein zufriedenstellendes Ergebnis auch bei diesem Patienten erzielt werden konnte.

Nur ein Patient gab die Verträglichkeit mit befriedigend an, es wurde eine leichte Rötung und ein Juckreiz im Protokoll angeführt, jedoch wurden die vom Patienten ohne spezifische Therapie gut toleriert, die Behandlung mußte nicht abgebrochen werden.

Behandlungsabbrüche wurden keine verzeichnet. Interaktionen mit den aufgrund der Begleiterkrankungen verabreichten Medikamenten konnten nicht beobachtet werden.

7 weibliche und 12 männliche Patienten konnten vergleichende An-

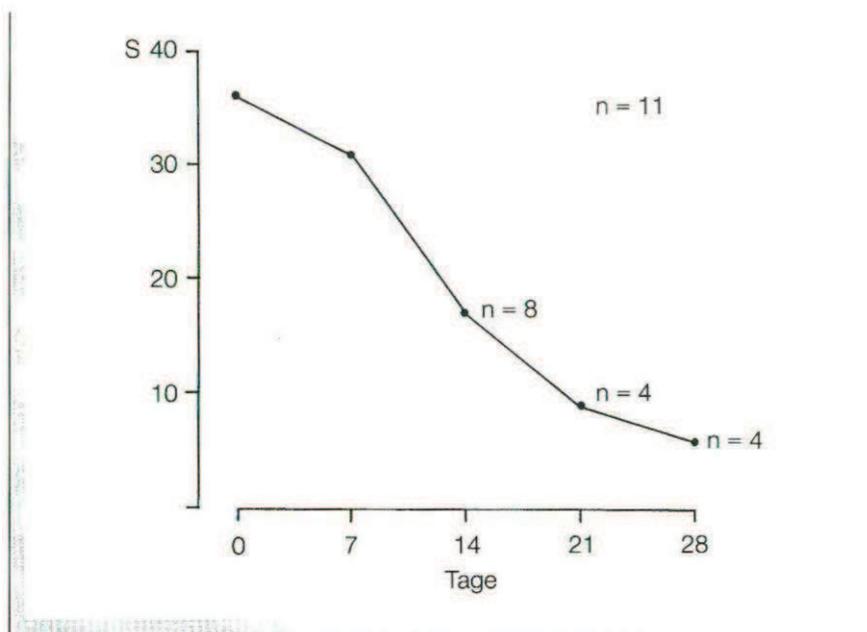


Abbildung 5 Muskelverspannung, Lumbago

gaben zu einer Vorbehandlung machen. Hinsichtlich des Therapieerfolges wurde von den 19 Patienten die Behandlung mit NeyChondrin® von 4 als viel besser, von 10 als besser und von 5 als etwa gleich mit der Vorbehandlung, die im wesentlichen mit nicht steroidalen Antirheumatika, Antiphlogistika, physikalischer Behandlung und Vitamin B₁₂ durchgeführt worden war, beurteilt. Die Ver-

träglichkeit von NeyChondrin® im Vergleich zur Vorbehandlung wurde aus dieser Gruppe von 5 Patienten mit viel besser, von 9 mit besser, von 4 mit etwa gleich beurteilt und in einem Fall lag zur vergleichenden Verträglichkeit keine Angabe vor.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. S. Al-Bazaz, Hoher Wall 4,
4600 Dortmund 1

Behandlung von Arthrose und Arthritis mit REVITORGAN®-Präparaten

Arthrose und Arthritis sind Krankheiten, die mit einer Degeneration des Gelenkes einhergehen. Die Zerstörung beginnt zunächst mit der Abnahme der gelenküberdeckenden Schicht. Es folgt die Proliferation der unteren Struktur bis hin zur totalen Verringerung des Gelenkspaltes. Diese führt letztlich zur Versteifung.

Arthrose

Morphologie des Gelenkknorpels

Die Knorpelzellen entstammen alle dem Mesenchym. Die Differenzierung der Mesenchymzellen zu Chondroblasten wird von einer starken Entfaltung des endoplasmatischen Retikulums und des Golgiapparates begleitet. Sie ist Zeichen einer hohen Stoffwechsellistung. Im Zytoplasma findet man ferner Mitochondrien, freie Ribosomen, Lipidtröpfchen und Glykogengranula. Die Knorpelzellen synthetisieren so reichlich Interzellularsubstanz, daß sie selbst immer weiter auseinanderrücken.

Lichtmikroskopisch ist der hyaline Knorpel charakterisiert durch Form und Lage der Chondrozyten. Während im fetalen Gelenkknorpel noch keine territoriale Gliederung zu be-

obachten ist, läßt sich später eine typische Anordnung der Knorpelzellen erkennen. Die Chondrozyten an der Oberfläche sind dorsoventral angeordnet und liegen mit ihrem größten Durchmesser parallel zur Oberfläche. Typisch für den hyalinen Knorpel ist ferner das Auftreten von Chondrozyten in kleinen Gruppen. Sie sind durch Teilung aus einer Zelle hervorgegangen. Im Schema (Abb. 1) sind die verschiedenen Zonen zu erkennen:

- Die Oberflächenzone mit tangential angeordnetem Verlauf der Kollagenfasern,
- die Übergangszone, in der die Kollagenfibrillen in eine radiäre Verlaufsrichtung umbiegen,
- die stark ausgeprägte Radiärschicht und
- den Verkalkungsbereich des Knorpels.

Die räumliche Darstellung zweier angeschnittener Knorpelzellen (Abb. 2) zeigt:

- Die Kerne der Knorpelzelle,
- das endoplasmatische Retikulum,
- den Golgi-Apparat,
- die Sekretvakuolen,
- Glykogengranulat und
- maskierte Kollagenfibrillen.

Abbildung 2

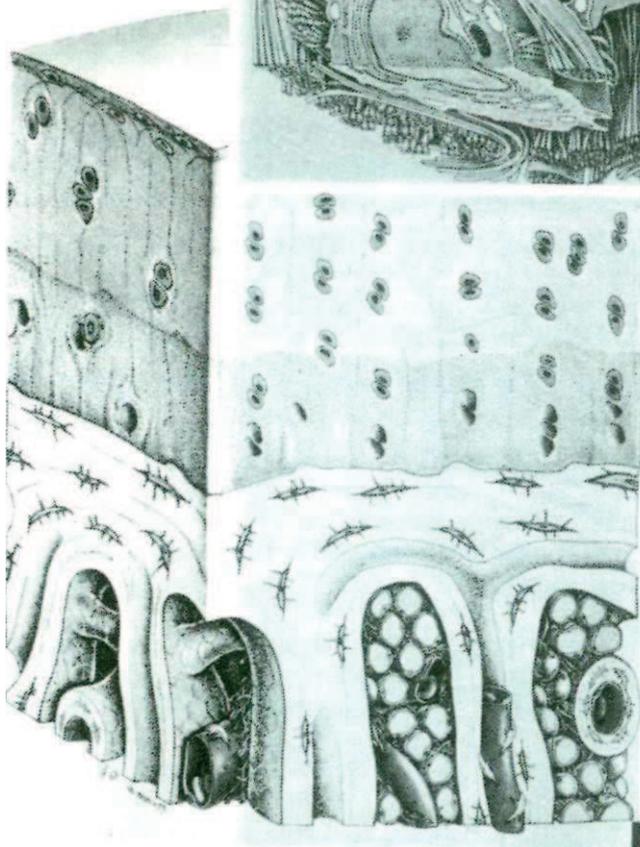
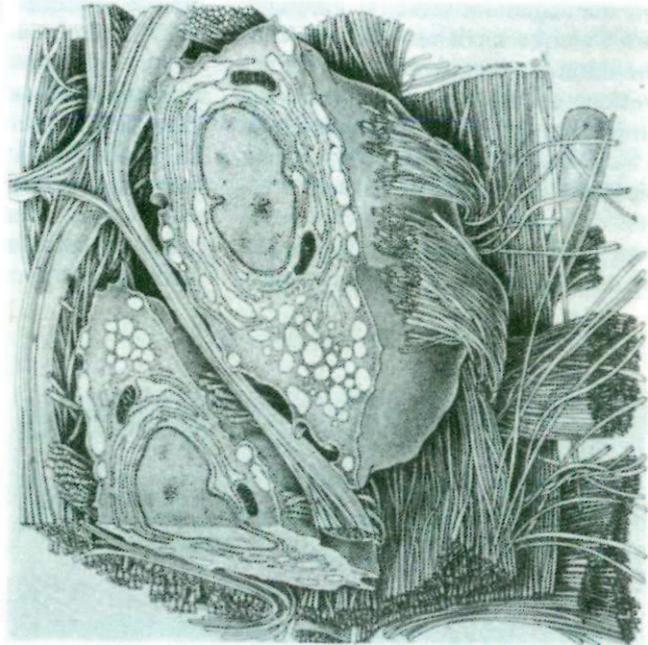


Abbildung 6

Da alle degenerativen Erkrankungen der Gelenke nicht nur die am Knochenkontakt beteiligten Anteile betreffen, sondern auch noch die sie umgebenden Weichteile, betrachten wir die Struktur der Kapsel (Abb. 3), die im Falle der Arthritis mitunter zuerst der entzündlichen Komponente zum Opfer fällt. An der Oberfläche ist das Stratum synoviale mit seiner

typischen Zellanordnung zu erkennen, darunter das Stratum fibrosum.

Formale Pathogenese der Arthrose

Die Beanspruchung des hyalinen Knorpels trifft kein homogenes Material, sondern ein Organ, in dem Gewebe verschiedener Festigkeit zu einem einheitlichen Widerstandssystem zusammengeschlossen sind.

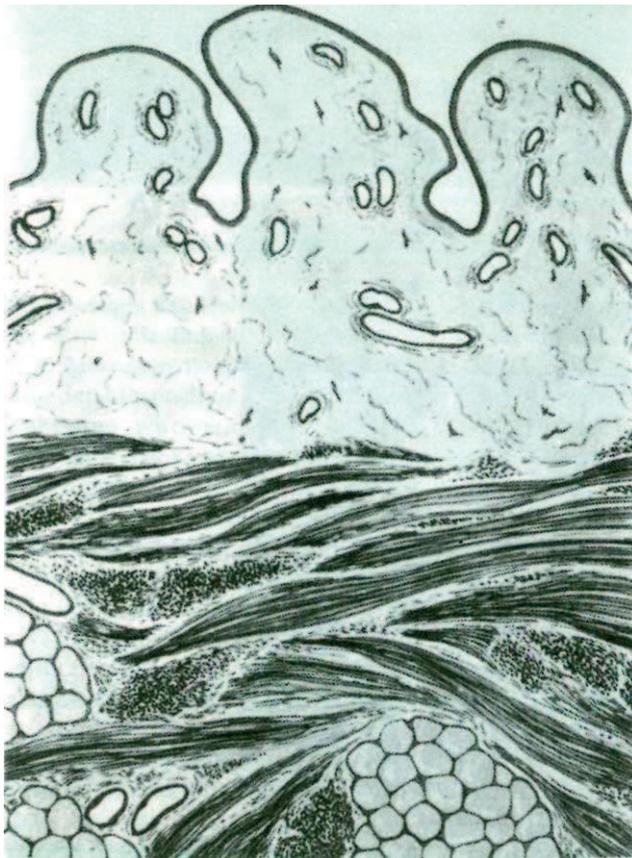


Abbildung 3

Weder die Chondrome, also die Zellgruppen, noch das Gerüst aus Kollagenfasern können ohne die verbindende Wirkung der Proteoglykane ihre Funktion erfüllen. Man geht heute davon aus, daß die Schädigung von Chondrozyten und der nachfolgende Zelluntergang mit allen Folgen für die Erhaltung der Knorpelmatrix und insbesondere der Proteoglykane

das erste Glied in der langen Kette der morphologisch nachweisbaren Progredienz der Arthrose darstellt. Morphologisch zeigen sich die ersten demaskierten kollagenen Fasern. Damit erhält die Gelenkfläche die erste leichte Rauigkeit, sie glänzt an dieser Stelle nicht mehr. Lichtmikroskopisch ist die Gelenkfläche aufgefasert oder geschuppt (Abb. 4).

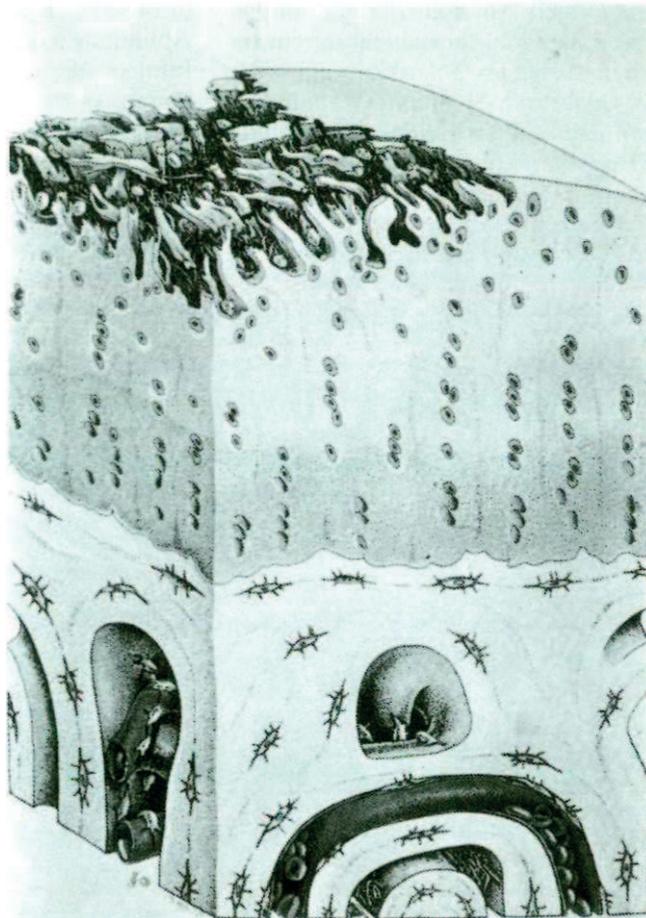


Abbildung 6

Die kontinuierliche, glatte Fläche ist unterbrochen. Man sieht zum Teil die morphologisch noch intakte, geschlossene Oberfläche der Knorpelschicht. Der größere Anteil ist aber bereits gefasert. Betroffen sind bislang aber nur die beiden oberen Zonen des Gelenkknorpels. Die teilweise noch erhaltenen kleinen Areale maskierter Kollagenfibrillen rufen im lichtmikroskopischen Schnittbild den Eindruck zeretzter Fähnchen hervor (Abb. 5). Man spricht daher von fahnenartigen Abrissen. Ist erst einmal die Tangentialfaserschicht durchbrochen, treten im Gelenkknorpel völlig veränderte Spannungsverhältnisse auf. Der auf das Gelenk einwirkende Druck kann nicht mehr über die gesamte Oberfläche, sondern nur noch auf einzelne Areale verteilt werden. Die Belastbarkeit des Gelenks ist verringert. Durch den Verlust der

Kontinuität der tangentialen Fibrillenschicht hat die Funktion des Gelenkknorpels eine erhebliche Einbuße erlitten. Die jetzt auf die kleinere Fläche einwirkende Druckbelastung schädigt entlang der noch bestehenden Arkaden die senkrecht übereinander angeordneten Chondrome (Abb. 6). Mit dem Absterben dieser Knorpelzellen werden erneut Enzyme freigesetzt, die weitere Proteoglykane aus dem Verbundsystem herauslösen. Die Progredienz der arthrotischen Knorpelschädigung ist in Abbildung 6 deutlich erkennbar.

Infolge dieser Knorpelschädigung kommt es zu einer Reizung der knöchernen Platte und zu einer übermäßigen Proliferation der Knochenbildung (Abb. 7).

Trotz der Verstärkung der knöchernen Deckplatte entstehen schließlich infolge des andauernden Abriebes an

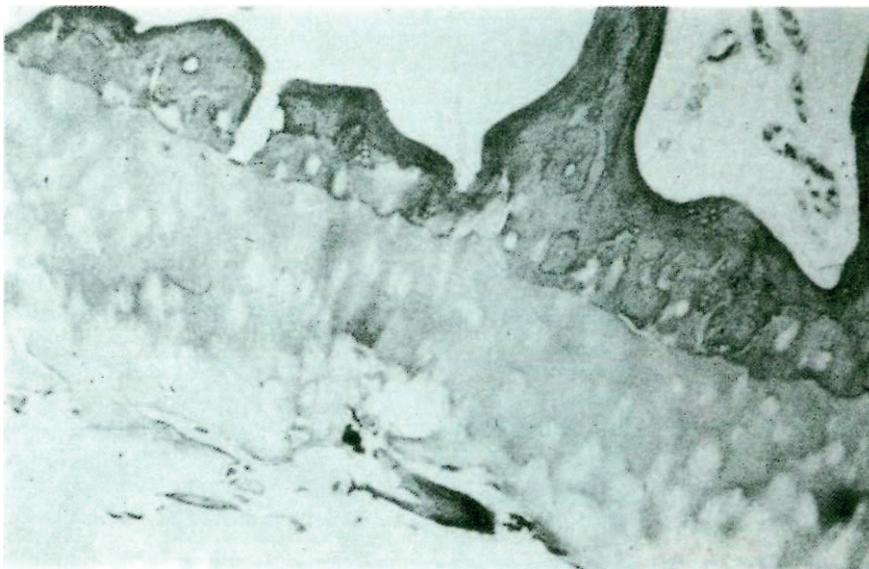


Abbildung 6

den reibenden Gelenkflächen in Nachbarschaft der Sklerosierung erste kleine Ulzerationen (Abb. 8). Dabei können Anteile der Kortikalis in den Spongiosaraum einbrechen. Im Gegensatz zur Induktion einer Pseu-

dozyste sind es hier größere Knochensplitter, die durchbrechen und eine direkte Verbindung zwischen Gelenkspalt und Knochenmark herstellen.

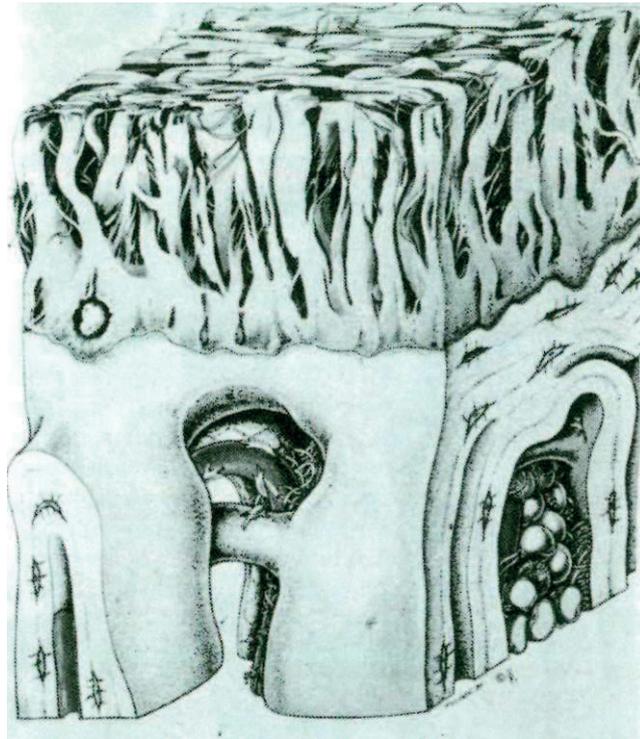


Abbildung 6

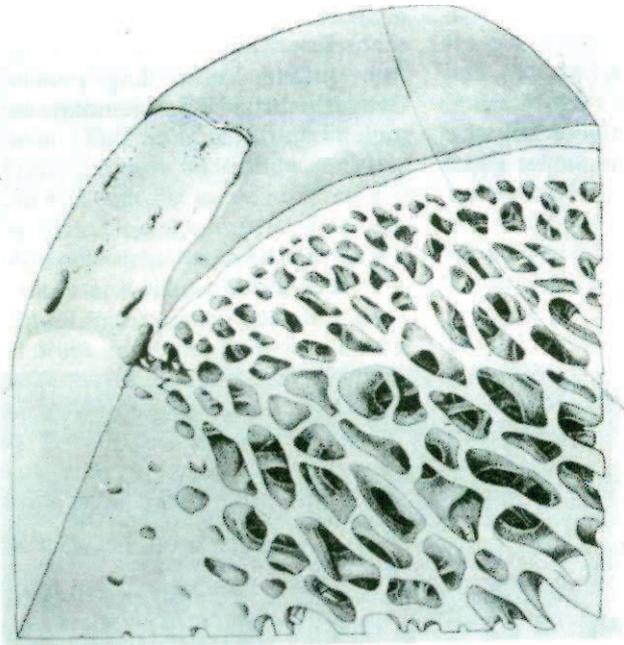


Abbildung 7

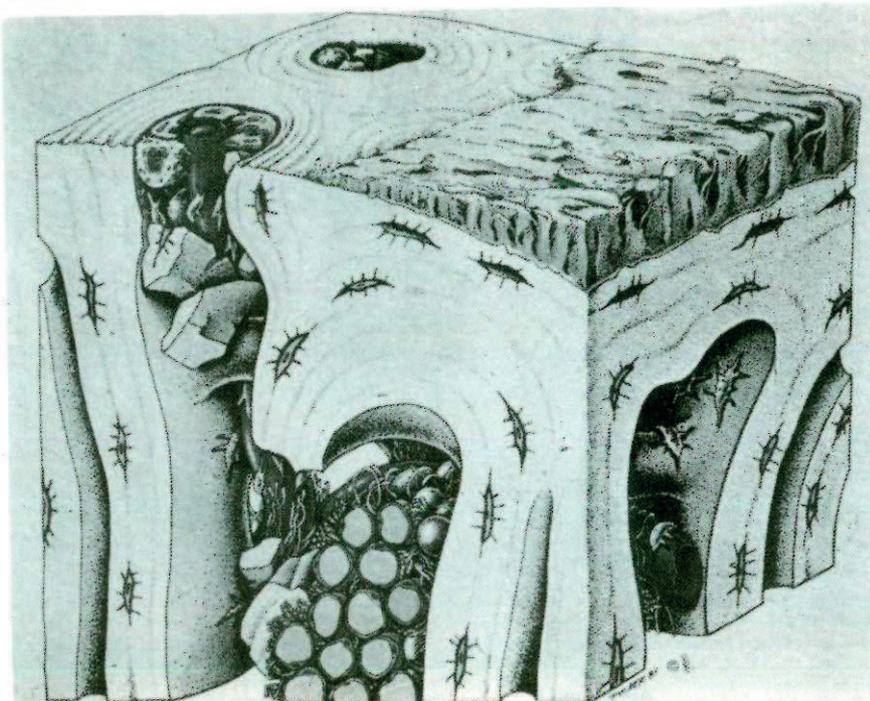


Abbildung 3

Arthritis

Die unter dem Begriff „Arthritis“ zusammengefaßten Erkrankungen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die para-

Tabelle 1 Arthritiden

- Rheumatisches Fieber
- Chronische Polyarthritis
- Spondylitis ankylopoetica
- Pararheumatische Erkrankungen
 - + LE
 - + Periarteriitis nodosa
 - + Dermatomyositis
 - + Sklerodermie

rheumatischen Erkrankungen werden auch als Kollagenosen oder Konnektivitiden bezeichnet. Sie haben nicht nur die klinische Gemeinsamkeit, daß sie Gelenk- oder Gefäßbindegewebe befallen. Histologisch kennzeichnet sie die fibrinoide Verquellung. Immunologisch treten mit unterschiedlicher Häufigkeit Autoantikörper gegen kleinmolekulare γ -Globuline und gegen Kernmaterial von Körperzellen auf; die γ -Globuline sind erhöht. Der Begriff Arthritis schwindet deshalb zugunsten der Krankheitsbezeichnungen wie Rheumatisches Fieber, Chronische Polyarthritis, Spondylitis ankylopoetica.

Primär extraartikulär sind septisch-metastatische Arthritiden. Sie kommen durch Einschleppung von Erregern wie Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken oder Pneumokokken aus der Blutbahn zustande, können aber auch vom angrenzenden Knochengewebe her eindringen, z. B. bei Tbc und M. Bang.

Die Bezeichnung Infektarthritis wird mißverständlich sowohl für die septisch-metastatischen Gelenkentzündungen als auch für abakterielle Arthritiden nach Infekten gebraucht. Die Diagnose muß durch Punktat und Erregernachweis gesichert werden. Auch andere, nicht entzündliche Erkrankungen gelenknaher Gewebe können das Bild einer Arthritis ergeben (Tab. 2) und müssen in die diagnostischen Erwägungen mit einbezogen werden.

Tabelle 2 Krankheiten gelenknaher Gewebe

PHS
Plasmozytom
Leukämien
Sarkoidosen
Hyperparathyreoidismus
Sarkome
Osteoporosen
Periartikuläre Harnsäureablagerungen bei Gicht

Arthralgien ohne oder mit flüchtigen, sterilen Gelenkergüssen bezeichnet man als Rheumatoide. Sie kommen vor bei Typhus, Brucellose, Hepatitis, Bakterienruhr, Masern, Windpocken und Scharlach - nicht zu verwechseln mit dem rheumatischen Fieber nach Scharlach. Außerdem können sie bei Meningokokkenmeningitis, Pneumonie, Leptospirose, Lues und Tbc auftreten. Letztere wurde deshalb früher auch als Rheumatisme de Poncet bezeichnet. Auch die Gelenkbeteiligung beim Serumschock ist ein Rheumatoid.

Zytoplasmatische Therapie bei Arthrose und Arthritis

Arthrosen sind oft Lokalgeschehen eines Allgemeinleidens. Dafür sprechen die Erb- und Altersdisposition, die häufige Vergesellschaftung mit Fettsucht und Zuckerkrankheit sowie das Vorkommen von Arthrosen bei Alkaptonurie, Akromegalie, Myx-ödem oder Morbus Paget. Zur Behandlung der Arthrosen verwendeten wir NeyArthros® (Nr. 43) als Dilution und als Solpräparat. Ta-

belle 3 zeigt das Behandlungsschema. Außerdem gaben wir bei manchen Patienten noch NeyChondrin® (Nr. 68) intramuskulär.

Arthritiden behandelten wir mit Ney-Chondrin®-Dilutionen oder mit Ney-Chondrin® „N“ (Nr. 68 „N“). Bei Autoaggressionserkrankungen hat sich NeyDesib® (Nr. 78) bewährt, zur Stimulierung des Mesenchyms Neyimmun® (Nr. 73).

Zur Objektivierung der Therapieergebnisse erfolgt vor Beginn der Therapie eine Arthroskopie. Nach Ende der Behandlung wird diese wiederholt. In den Fällen, bei denen die Therapie beendet wurde, wird die Arthroskopie auch nach einem therapiefreien Intervall wiederholt.

Tabelle 3 Therapievorschlagn mit NeyArthros®

1. Tag	NeyArthros® p. inj.	St. I, s.c.	2 Ampullen
2. Tag	NeyArthros® p. inj.	St. I, i.m.	3 Ampullen
3. Tag	NeyArthros® p. inj.	St. II, i.m.	3 Ampullen
4. Tag	NeyArthros® p. inj.	St. II, i.m.	3 Ampullen
5. Tag	NeyArthros® p. inj.	St. III, i.m.	3 Ampullen
6. Tag			
7. Tag			
8. Tag	1 Vial NeyArthros®-Sol	i.m.	
9. Tag			
10. Tag			
11. Tag	1 Vial NeyArthros®-Sol	i.m.	
Rp/3 OP NeyArthros® p. inj. 2 OP NeyArthros® Vial-Sol			

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. F. Baudet
A-6167 Neustift/Stubai

Erfahrungen mit der i.a. Behandlung bei der Chondropathie des Kniegelenks mit NeyChondrin® und NeyArthros®

Die degenerativen Gelenkerkrankungen stellen ein nicht gelöstes Problem in der medikamentösen Therapie dar. Zwar läßt sich durch Analgetika, Antiphlogistika und Kortikoide häufig eine Schmerzlinderung erreichen, doch ist diese Wirkung oft nur passager und wird mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen, ja mit Destruktionen des Knorpels erkauft. Der hyaline Gelenkknorpel besteht aus Chondrozyten und einer sie umgebenden Matrix aus Kollagenfasern und Proteoglykanen. Die Chondrozyten sind die Synthese- und Reparaturzentren für diese Makromoleküle. Die erwachsenen Knorpelzellen sind doch differenzierte Zellen, die ihre Fähigkeit zur Zellteilung und damit zur Vermehrung verloren haben. Eine Nekrose der Chondrozyten stellt somit einen irreparablen Schaden dar. Außerdem ist die Ernährung der Chondrozyten erschwert. Nach Abschluß des Wachstums mit Schluß der Epiphysenfugen erfolgt die Ernährung des Chondrozyten lediglich noch per diffusionem aus der Gelenkhöhle. Eine kausale Therapie der Chondropathie stellt die chondroprotektive Behandlung dar. Zwei Medikamentengruppen sind momentan führend:

1. Die Glukosaminsulfate sowie
2. die Mukopolysaccharidpolyschwefelsäureester

Diese Substanzen steigern die Stoffwechselleistung der Chondrozyten und werden teilweise auch als Bausteine in die Knorpelmatrix mit aufgenommen. In einer Vergleichsstudie wurden 22 Patienten mit einer Chondropathie der Kniegelenke mit einem Mukopolysaccharidschwefelsäureester (Arteparon®) und mit einer Mischung von NeyChondrin® und NeyArthros® intraartikulär behandelt.

Material und Methodik

Unter streng aseptischen Kautelen erfolgte die i.a. Injektion von Arteparon® in drei- bis viertägigem Abstand. Es wurden 12 Injektionen verabreicht. Die Mischung NeyChondrin® - NeyArthros® wurde nach dem in Tabelle 1 dargestellten Dosierungsschema i.a. injiziert. Die Behandlung erfolgte ambulant. Bei den Patienten handelte es sich um das Krankengut einer orthopädischen Praxis. Die meisten Patienten waren

zwischen 20 und 40 Jahren alt. Tabelle 2 zeigt die Kriterien, die in die Studie aufgenommen und ausgewertet wurden.

Es interessierten uns vorausgegangene Kniegelenksoperationen, Dauer der Erkrankung, Begleiterscheinungen während der Therapie, insbesondere Allergien. Bezüglich der Auswertung legten wir auf das subjektive Befinden großen Wert, das nach einer Zehner-Skala erfaßt wurde. An objektiven Befunden wurden der Gelenkumfang, der Muskelumfang sowie die Funktion und die Röntgenaufnahme des Kniegelenks mit hinzugezogen.

Ergebnisse

Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Wochen wurde bei 16 der 20 Patienten beider Gruppen eine Besserung der Chondropathie des Kniegelenks hinsichtlich Beschwerdesymptomatik und objektivem Befund festgestellt. Vier Patienten berichteten über ein unverändertes Befinden bei nicht gebessertem klinischen Befund. Bei einem Vergleich der beiden Patientengruppen mit je 10 Patienten bei der NeyArthros®-/NeyChondrin®-Gruppe und der Arteparon®-Gruppe fallen die Behandlungsergebnisse deutlich zu Gunsten der NeyArthros®- / NeyChondrin®-Gruppe aus (Tab. 3). Von zehn Patienten der NeyArthros®-/NeyChondrin®-Gruppe waren sechs nach der Behandlung völlig beschwerdefrei. Bei der Arteparon®-Gruppe wurde bei keinem der Patienten eine

völlige Beschwerdefreiheit festgestellt. Hier berichteten sechs Patienten nur über eine wesentliche Besserung. Therapieversager gab es in der NeyChondrin®- / NeyArthros®-Gruppe bei einem Patienten. In der Arteparon®-Gruppe sprach bei drei Patienten die Behandlung überhaupt

Tabelle 1 Dosierungsschema

	NeyArthros®	NeyChondrin®
1-Tag	Stärke I	Stärke I
2. Tag	Stärke I	Stärke I
3. Tag	Stärke II	Stärke II
5. Tag	Stärke II	Stärke II
8. Tag	Stärke III	Stärke III

Tabelle 2 NeyArthros® - NeyChondrin®-Studie

Kriterien

1. Stattgehabte Kniegelenksoperation
2. Dauer der Erkrankung
3. Begleiterscheinungen während der Therapie
4. Allergien
5. Subjektives Befinden
6. Objektive Befunde
 - a) Gelenkumfang
 - b) Muskelumfang
 - c) Funktion

Tabelle 3 Vergleich der Patientengruppen NeyArthros® - NeyChondrin® mit Arteparon®

n = 20	Ney-Gruppe	Arteparon-Gruppe
Beschwerdefrei	6	0
Wesentlich besser	3	6
Gering besser	0	1
Keine Besserung	1	3
	10	10

nicht an. Die Besserung trat bei den meisten Patienten, sowohl der NeyArthros®- / NeyChondrin®-Gruppe wie bei der Arteparon®-Gruppe bereits nach vier bis fünf Injektionen erstmalig auf und steigerte sich dann von Injektion zu Injektion. Nebenwirkungen wurden in beiden Kollektiven je einmal festgestellt. In beiden Fällen handelte es sich um ein großflächiges, am gesamten Körper auftretendes Exanthem, das mit großer Sicherheit auf das applizierte Medikament zurückzuführen war.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Hanno Braun. Arzt für Orthopädie,
Scheidter Straße 18, 6602 Dudweiler

Diskussion Zusammenfassung

Die Behandlung der Chondropathie mit NeyChondrin® und NeyArthros® i.a. hat gute Therapieergebnisse gezeigt. Bei einem Vergleich zweier Kollektive von je zehn Patienten einer NeyChondrin®-/NeyArthros®-Gruppe und einer Arteparon®-Gruppe waren die Therapieergebnisse der NeyArthros®-/NeyChondrin®-Gruppe deutlich besser.

Eine statistische Signifikanz kommt dieser Beobachtung von lediglich 20 Patienten nicht zu. Die Arbeit wird fortgesetzt. Eine Nachuntersuchung beider Kollektive, insbesondere eine Röntgennachuntersuchung, wird in einem halben Jahr durchgeführt. Mit den Präparaten NeyChondrin® und NeyArthros® scheint eine wirksame Alternative in der chondroprotektiven Therapie gefunden zu sein.

Gonarthrosebehandlung mit NeyArthros®

Das Kniegelenk ist besonders häufig arthrotisch verändert. Etwa die Hälfte aller Menschen zeigt am Kniegelenk mit dem Alter zunehmend röntgenologisch nachweisbare Gelenkveränderungen. Etwa ein Viertel aller Menschen leidet früher oder später im Laufe des Lebens unter Gonarthrosebeschwerden. Damit ist die Kniegelenksarthrose eines der häufigsten chronischen Leiden überhaupt.

Was führt zu einer Arthrose?

1. Eine statische Fehlbelastung,
2. Traumen und wahrscheinlich auch Mikrotraumen, z.B. beim Sport,
3. eine altersbedingte Abnützung sowie
4. stoffwechselbedingte Störungen der Knorpelstruktur.

Alle vier Störungen führen zu einem vermehrten Abrieb der Knorpelsubstanz. Röntgenologisch wird dies erst in fortgeschrittenem Zustand durch eine Verschmälerung des Gelenkspaltes sichtbar. Greift der Prozeß auf den angrenzenden Knochen über, werden arthrotische Zackenbildungen erkennbar.

Knorpel besteht aus Kollagenfasern, umgeben von Proteoglykan-Makromolekülen, mit eingestreuten Knorpelzellen als Steuerungszentralen. Das Kollagen stellt das Gerüstfasernetzwerk des Gewebes, die Proteoglykanknäuel die Quellsubstanz für ein Wasserpolster.

Knorpelgewebe galt früher als

nahezu totes, jedenfalls sehr stoffwechselträges Gewebe. Neuerlich durchgeführte Stoffwechseluntersuchungen haben dagegen einen erstaunlich raschen Stoffaustausch erkennen lassen.

Der Abbau wird durch eine Reihe von Enzymen bewirkt, so durch Hyaluronidase, Elastasen, Kathepsine, Plasmin und Metallproteasen.

Ein neuerlicher Knorpelaufbau nach Substanzdefekten in Form mechanisch widerstandsfähiger Regenerate konnte experimentell im Tierversuch nachgewiesen werden. Sogeannter Faserknorpel, der allerdings in Aussehen und mechanischen Eigenschaften von genuinem Knorpel verschieden ist, kann auch beim Menschen nach Abtragung von degenerierten Knorpelschichten als Regenerat beobachtet werden. Destruierter Knorpel kann also in einem gewissen Umfang wieder aufgebaut werden. Diese Regenerationsvorgänge sind um so besser, je jünger der Organismus ist.

Umstritten ist bis heute die Frage, ob es eine wirksame medikamentöse Arthrosebehandlung gibt. Im allgemeinen wird beim älteren Menschen in der Arthrose ein schicksalhafter Abnutzungsprozeß gesehen, der hinzunehmen ist.

Experimentelle und klinische Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch Befunde erbracht, die an-

nehmen lassen, daß auf dem Wege eines verbesserten Knorpelstoffwechsels das Arthrosegeschehen aufgehalten und teilweise rückgängig gemacht werden kann.

Es gibt auf dem Pharmamarkt eine Reihe von Medikamenten mit der Wirkung einer Chondroprotektion (Tabelle 1).

Tabelle 1 Aufstellung von Medikamenten zur Arthrosebehandlung

Arteparon®	Glukosaminoglykan-Polysulfat
Rumalon®	Extrakt aus Knorpel u. Knochenmark
Dona® 200	Glukosamin-Sulfat
Structum®	Chondroitin-Sulfat
Glyvenol®	Tribenosid
NeyChondrin®	Extrakt aus div. Organen
NeyArthros®	Extrakt aus Knorpel u. Synovia
Gumbaral®	Ademetionin-Tosilat

Durchführung der Studie

Die Studie wurde für die Aufnahme von 50 Patienten geplant. Die Einteilung in die beiden Studiengruppen erfolgte nach dem Losverfahren. Dazu lagen - von außerhalb vorbereitet - 50 fortlaufend nummerierte Losbriefe vor, in denen je zur Hälfte die Zuteilung zur NeyArthros®-Behandlung oder zur Vergleichsgruppe vermerkt war.

Von zwei Patienten wurde die vorgesehene NeyArthros®-Behandlung verweigert. Sie schieden aus der Studie aus. Ihre Lose wurden den nächsten konsekutiv anstehenden Patienten zugeteilt.

Patienten

Alle Patienten waren wegen Gonarthrosebeschwerden in eine Heilbehandlung durch einen Rentenversicherungsträger eingewiesen worden. Patienten mit Kniegelenkserguß wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Alter und Geschlecht

Das rechnerische Mittel lag bei 55 Jahren, sowohl für Männer wie für Frauen, wobei der jüngste Patient 39 Jahre, der älteste 67 Jahre alt war. In der NeyArthros®-Gruppe waren Männer und Frauen gleich verteilt (11/11), in der Kontrollgruppe befanden sich mehr Männer (14/5)

Röntgenbefunde

Bei allen Patienten waren röntgenologisch sichtbare degenerative Veränderungen an einem oder an beiden Kniegelenken nachweisbar. Doppelseitige Veränderungen fanden sich in der NeyArthros®-Gruppe bei 19 von 22 Patienten, in der Vergleichsgruppe bei 11 von 19 Patienten. Ausgeprägtere Veränderungen gab es in der NeyArthros®-Gruppe bei drei Patienten, in der Vergleichsgruppe bei acht Patienten. Bezüglich der Beschwerden gibt es jedoch keine enge Korrelation zum Röntgenbefund.

Beurteilungskriterien

Zur Beurteilung des Studienergebnisses mußten überwiegend subjektive Kriterien herangezogen wer-

den, und zwar Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Belastungsschmerz. Weiterhin wurden die Kriterien Weichteilschwellung, Bewegungseinschränkung und Gelenkreiben beurteilt.

Diese Kriterien wurden vor Beginn der Behandlung und dann während der vier Behandlungswochen wöchentlich geprüft und dokumentiert.

Nachuntersuchungen wurden bei allen erreichbaren Patienten nach 6 und nach 12 Monaten vorgenommen.

Behandlung

Alle Patienten erhielten in gleicher Weise über vier Wochen physikalisch-therapeutische Anwendungen in Form von Kräftigungsübungen der Oberschenkelmuskulatur sowie Wärmeanwendungen und Elektrophotherapie. Die Patienten der NeyArthros®-Gruppe erhielten das Präparat in der ersten Woche als Dilution ansteigend von Stärke I bis Stärke III intramuskulär verabreicht und in der zweiten, dritten und vierten Woche je dreimal eine Ampulle NeyArthros®-Sol intramuskulär. Die Vergleichsgruppe erhielt keine Medikation.

Vorbehandlung nach der Anamnese

In der NeyArthros®-Gruppe hatten 12 Patienten, in der Vergleichsgruppe 14 Patienten in unterschiedlichem Zeitraum vor der stationären Aufnahme eine Behandlung erhalten, die im wesentlichen mit

Wärmeapplikationen und nicht-steroidalen Antirheumatika durchgeführt worden war.

Medikamente während der Studie

Die Patienten erhielten während der Durchführung der Studie keine zusätzliche antirheumatische Medikation. Herz- und Hochdruckmedikamente wurden, soweit erforderlich, beibehalten.

Nebenwirkungen

Bei der Injektion von NeyArthros®-Dilutionen wurden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet. Nach der Injektion von NeyArthros®-Sol kam es vereinzelt zu lokalen Rötungen, die einige Tage anhielten. Allergische Allgemeinreaktionen traten nicht auf. Lokale Schmerzen bei der Injektion, die nach einigen Minuten abklangen, wurden häufiger angegeben. In keinem Fall veranlaßten die Klagen ein Absetzen der Injektionsbehandlung.

Die zu Beginn und am Ende der Behandlung erhobenen Laborparameter (BSG, Blutbild, Kreatinin, Harnsäure und Gamma-GT, GOT, GPT und alkalische Phosphatase) ließen im Vergleich beider Gruppen keine Präparat-bedingten Veränderungen erkennen.

Ergebnisse

Von den insgesamt 50 Protokollen konnten 41 mit vollständigen Daten ausgewertet werden. Acht Patienten konnten bei den Nachunter-

suchungen nicht mehr erreicht werden. Die Daten eines Patienten wurden wegen Protokollverletzung bei der Auswertung herausgenommen.

Die Beurteilungskriterien Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Schmerzen nach Kniebeuge und Crepitatio (Gelenkreiben) zeigten mit nur geringer Abweichung in beiden Gruppen innerhalb der ersten vier Wochen aufgrund der intensiven Behandlung eine deutliche Besserung.

Nach sechs Monaten zeigte die Nachuntersuchung in beiden Gruppen wieder eine Verschlechterung. In der Kontrollgruppe wurde dabei fast durchweg die Beschwerdeintensität erreicht, die vor Beginn des Heilverfahrens bestanden hatte. In der NeyArthros®-Gruppe dagegen wurde bezüglich der Bewegungs-

schmerzen fast der gleiche Stand wie bei Kurende gehalten (Abb. 1).

Bei den Belastungsschmerzen (nach Kniebeuge) wurden auch in der NeyArthros®-Gruppe wieder vermehrt Schmerzen angegeben, jedoch mit geringerer Intensität als in der Kontrollgruppe (Abb. 2).

Nach einem Jahr werden in beiden Gruppen stärker divergierende Befunde angetroffen, teils mit Besserung, teils mit Verschlechterung.

Wenn das Beschwerdebild der Patienten aufgrund deren Angaben aufgegliedert wird nach Besserung, keine Veränderung und Verschlechterung zeigen sich sehr deutliche Unterschiede in beiden Gruppen. Eine Besserung des Befundes war nach vier Wochen in der NeyArthros®-Gruppe bei 15 von 22 Patienten

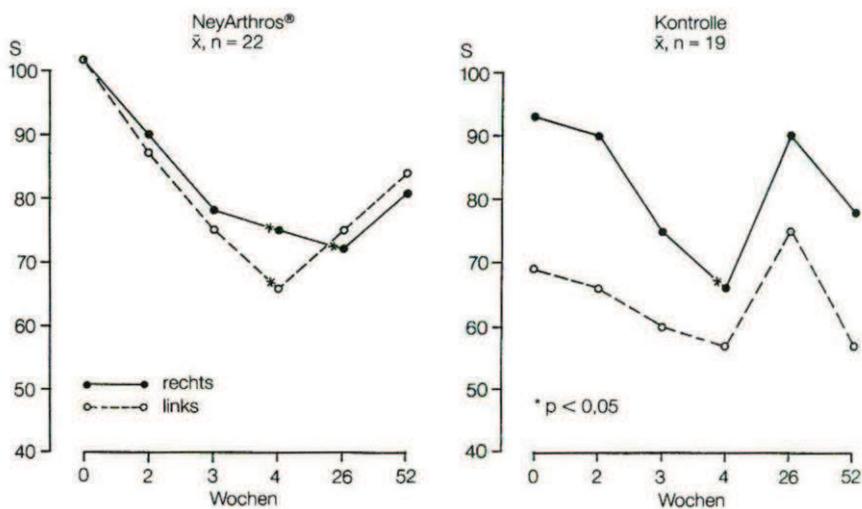


Abbildung 1 Bewegungsschmerz. Vergleich der skalierten Intensität von Bewegungsschmerzen getrennt für rechtes und linkes Kniegelenk dargestellt zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

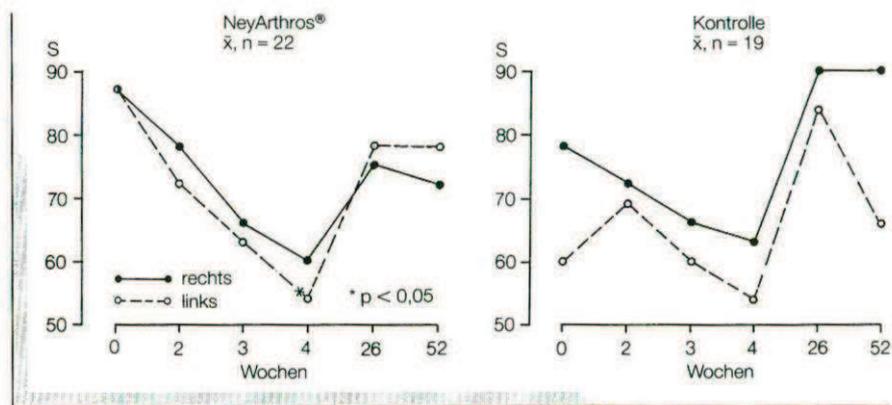


Abbildung 2 Belastungsschmerz nach Kniebeuge. Vergleich der skalierten Intensität von Belastungsschmerzen getrennt für rechtes und linkes Kniegelenk dargestellt zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

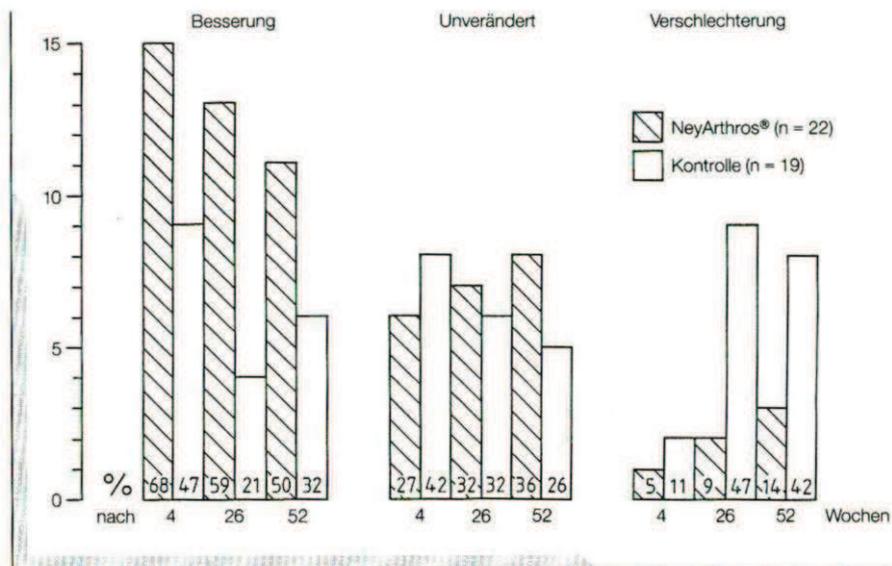


Abbildung 3 Angabe der Befundbesserung. Die einzelnen Säulen geben die Zahl der Patienten wieder, die zu den Nachuntersuchungszeitpunkten eine Besserung, einen unveränderten Befund oder eine Verschlechterung ihrer Kniegelenksbeschwerden angegeben haben

(68%) festzustellen, in der Kontrollgruppe nur bei 9 von 19 Patienten (47%).

Nach Vi Jahr ist der Unterschied noch deutlicher bei 17 von 22 Patienten (59%) in der NeyArthros®-Gruppe gegenüber 4 von 19 Patienten (21%) in der Kontrollgruppe. Nach einem Jahr ist der Unterschied wieder geringer mit 11 zu 22 (50%) Patienten in der NeyArthros®-Gruppe zu 6 von 19 Patienten (32%) in der Kontroll-Gruppe (Abb. 3).

Ein etwa gleichbleibender Anteil in beiden Gruppen zeigt über den ganzen Zeitraum der Beobachtung unveränderte Befunde.

Diskussion

Die Randomisierung der relativ kleinen Zahl von 25 zu 25 Patienten ließ bei den Röntgenbefunden und dem Beschwerdebild keine völlige Gleichverteilung erreichen.

In der NeyArthros®-Gruppe sind doppelseitige Befunde wesentlich häufiger, in der Kontrollgruppe sind bei einseitigem Befund ausgeprägte Veränderungen und auch etwas stärkere Beschwerden häufiger. Diese Unterschiede sind jedoch weit aus geringer als die sehr deutlichen Unterschiede im Therapieergebnis.

Der Nutzen der physikalischen Therapie in der Arthrosebehandlung ist bekannt, ebenso aber auch, daß diese Wirkung nur begrenzte Zeit anhält.

Bei zusätzlicher medikamentöser Behandlung mit NeyArthros® wurde eine wesentlich länger anhaltende Besserung der Beschwerden erreicht. Über den Zeitraum eines

Jahres klingt jedoch auch diese Wirkung ab. Eine Wiederholung dieser therapeutischen Maßnahmen in halbjährlichen, zumindest jährlichen Abständen erscheint daher zweckmäßig.

Zusammenfassung

In einer randomisierten Studie mit 50 Patienten wurde die Wirksamkeit von NeyArthros® auf Gonarthrosebeschwerden geprüft. Die Patienten wurden nach vier Wochen, nach sechs Monaten und nach einem Jahr nachuntersucht.

Alle Patienten erhielten eine physikalische Therapie, die Hälfte der Patienten zusätzlich NeyArthros® als intramuskuläre Injektion.

Nach vierwöchiger stationärer Behandlung kam es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden. Nach einem halben Jahr war in der Gruppe, die allein mit physikalischer Therapie behandelt wurde, die erreichte Besserung weitgehend abgeklungen (21% Besserung) gegenüber den Patienten in der NeyArthros®-Gruppe, die noch zu 59% eine Besserung angaben.

Anschrift des Verfassers:
PD Dr. med. U. Dold, Zentralkrankenhaus
der LVA Obb., Unterbrunner Straße 85,
8035 Gauning

Die Möglichkeiten und Ergebnisse der Zytoplasmatischen Therapie bei entzündlichen und degenerativen rheumatischen Erkrankungen

Leider waren die beiden Initiatoren und Durchführer der nachfolgenden Studien, Primarius Prof. *Eberl* und sein Oberarzt *Dunky*, verhindert, und sie haben mich gebeten, ihre Ergebnisse, die mir in großen Zügen bekannt sind, mitzuteilen.

Über die entzündlichen Erkrankungen hat diese Arbeitsgruppe bereits im letzten Jahr eine Studie mitgeteilt, und zwar eine randomisierte, doppelblinde Zwei-Gruppen-Studie, NeyChondrin® gegen Placebo bei chronischen Rheumatikern. Jede Gruppe umfaßt zehn Fälle. Diese Studie liegt gedruckt in der Mitteilung der letztjährigen Jahrestagung vor (Therapiewoche, Ausgabe Mai 1987). Ich kann mich also auf diese Studie berufen und werde jetzt nur kurz auf einige Daten aus dieser Studie zur Erinnerung zurückgreifen. Von dieser Arbeitsgruppe wurde eine weitere Studie beim degenerativen Rheumatismus und bei Kniearthrosen durchgeführt, die sicherlich wert ist, ausführlich dargestellt zu werden.

Ich darf nochmal an die NeyChondrin®-Studie gegen Placebo erinnern. Sie lief über 84 Tage und es waren in der NeyChondrin®-Gruppe

signifikante Besserungen zu finden bei den Parametern: Gelenkkapselschwellung, Schmerzen in Ruhe, Schmerzen bei aktiver Bewegung; auch bei der Bewegung selbst trat eine Verbesserung ein.

Abbildung 1 stellt die Greifkraft dar. Die NeyChondrin®-Gruppe zeigt eine Zunahme, in der Placebogruppe bleibt die Greifkraft, abgesehen von einem Ausreißer, im wesentlichen konstant.

In Abbildung 2 ist der Ritchie-Index dargestellt, der eine wesentliche Besserung mit Signifikanzen zeigt. In der Placebogruppe geht er ebenfalls zurück, aber nicht signifikant.

Abbildung 3 zeigt die Morgensteifigkeit, die in der Placebogruppe bleibt, sogar noch etwas ansteigt, und in der NeyChondrin®-Gruppe zurückgeht, nach 56 Tagen signifikant. In der Zeit zwischen 56 und 84 Tagen, der Zeit der ambulanten Behandlung mit zweimal wöchentlich einer i.v.-Injektion, steigt sie wieder etwas an. Die Gründe, glaube ich, sollte man jetzt nicht diskutieren.

Abbildung 4 zeigt die BSG, den Ein- und Zwei-Stunden-Wert,

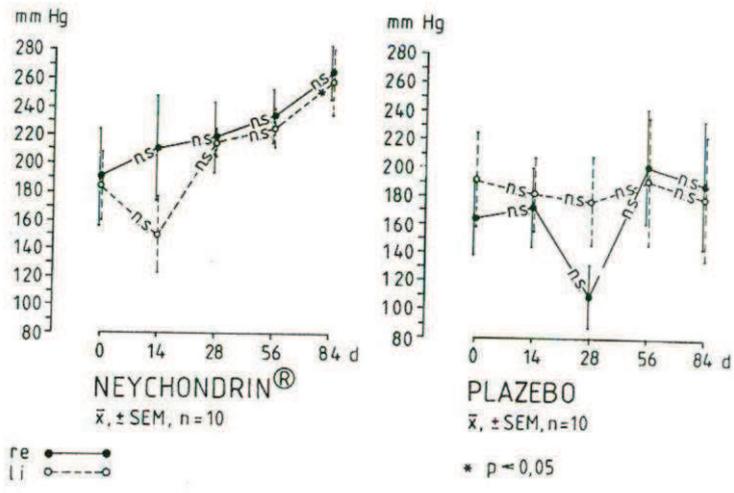


Abbildung 1 Greifkraft

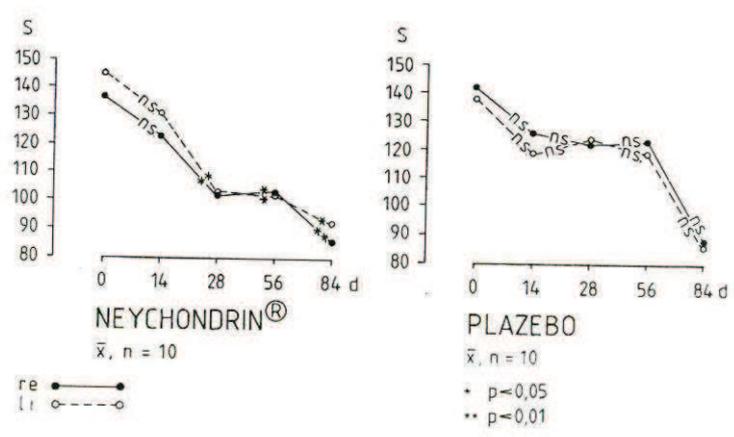


Abbildung 2 Ritchie-Index

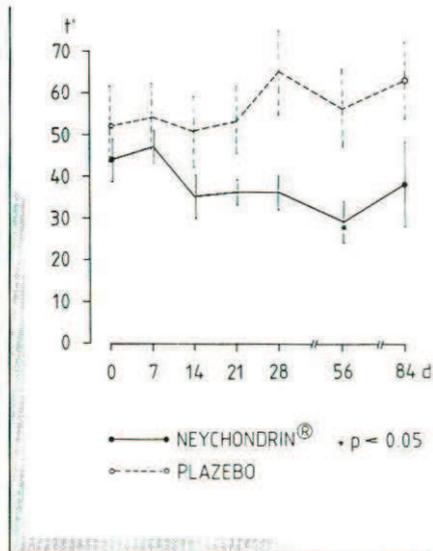


Abbildung 3 Morgensteifigkeit, x , $n = 10, \pm SEM$

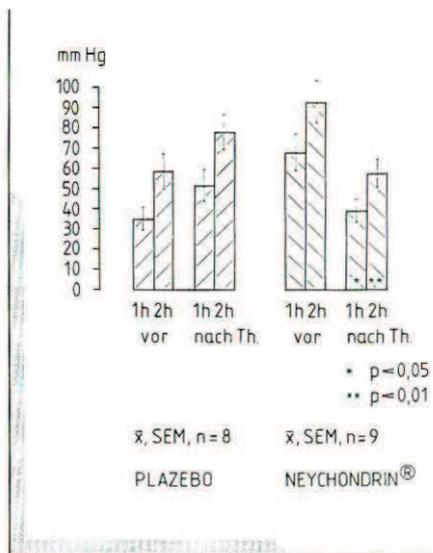


Abbildung 4 Blutsenkung

vor und nach der Therapie. Wir sehen einen deutlichen Rückgang der BSG.

In Abbildung 5 ist das Verhalten der Immunglobuline dargestellt, und zwar jeweils der Normbereich (N) und die Werte vor und nach der Behandlung mit NeyChondrin® und Plazebo. Für IgA und IgG findet sich eine deutliche Normalisierung in der NeyChondrin®-Gruppe, die auch signifikant ist.

In einer weiteren doppelblind randomisierten Zwei-Gruppen-Studie wurde NeyArthros® gegen D-Glucosaminsulfat geprüft. In jeder Gruppe befanden sich 20 Patienten mit aktivierten Gonarthrosen.

Tabelle 1 zeigt Ihnen Alter und Geschlecht der NeyArthros®- und Glucosaminsulfat-Gruppe. Das Gewicht der Patienten war in beiden Gruppen gleich. Es hatten je 11 Patienten Übergewicht. Die Erkrankungsdauer betrug in der NeyArthros®-Gruppe in 10 Fällen bis drei Jahre, in sieben Fällen bis fünf Jahre; und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe hatten neun Patienten eine Erkrankungsdauer von drei Jahren, sieben Patienten eine Erkrankungsdauer von bis zu fünf Jahren und in vier Fällen betrug sie über fünf Jahre.

Tabelle 1 Altersgruppen

NeyArthros® (n = 20)	
♀ n = 14	64 — \bar{x} 71,1 → 76 Jahre
♂ n = 6	69 — \bar{x} 71,3 → 74 Jahre
Glucosaminsulfat (n = 20)	
♀ n = 9	60 — \bar{x} 69,1 → 78 Jahre
♂ n = 11	63 — \bar{x} 72,3 → 78 Jahre

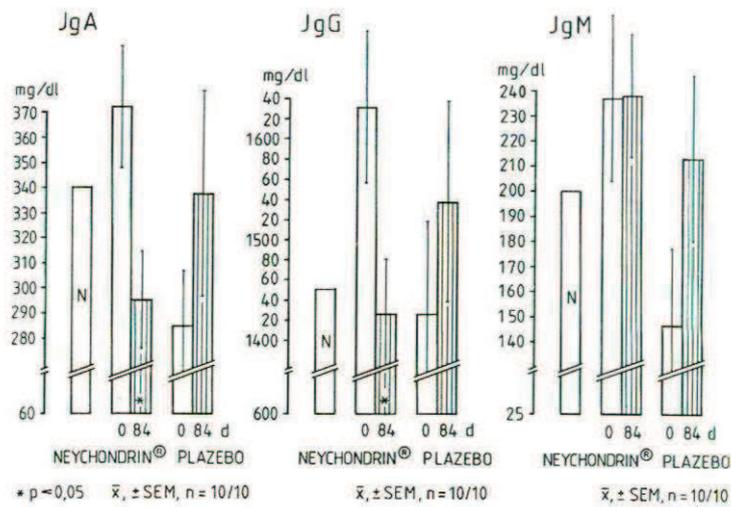


Abbildung 5 Verhalten der Immunglobuline

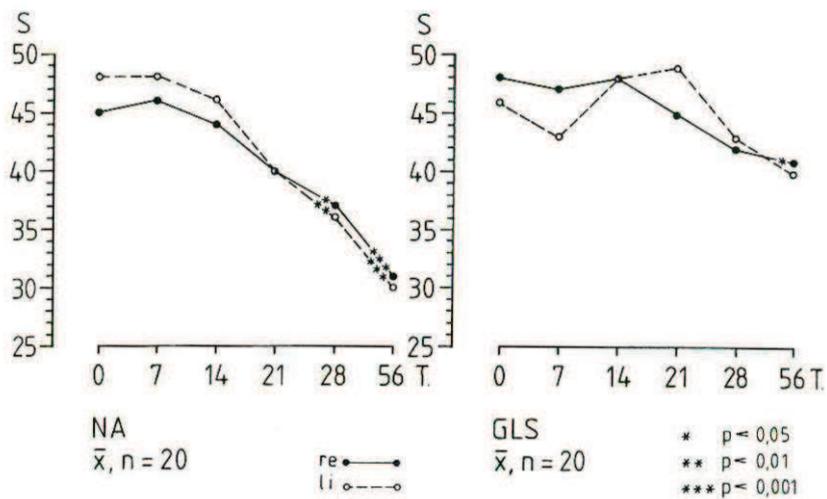


Abbildung 6 Schmerzen bei Palpation

Vorbehandelt waren in der NeyArthros®-Gruppe 13 Patienten, in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe 15 Patienten, im wesentlichen mit nicht-steroidalen Antirheumatika. Der Behandlungserfolg wurde von den Patienten unterschiedlich bewertet. In der NeyArthros®-Gruppe wurde die Behandlung viermal mit ‚gut‘, sechsmal mit ‚mäßig‘, einmal mit ‚schlecht‘, zweimal ‚ohne Angabe‘ bezeichnet und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe viermal mit ‚gut‘, fünfmal mit ‚mäßig‘ und drei Patienten machten keine Angaben. Die Verträglichkeit der Vorbehandlung war im wesentlichen gut, abgesehen von drei Fällen in jeder Gruppe, die die Vorbehandlung von der Verträglichkeit her mit ‚schlecht‘ bezeichneten.

Eine Begleitbehandlung erhielten in der NeyArthros®-Gruppe 14 Patienten und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe 15 Patienten. Diese Behandlung wurde während der gesamten Prüfdauer durchgeführt und war erforderlich wegen gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz bzw. KHK und Hypertonie; in einem Fall wurde ein Geriatrikum gegeben. Eine physikalische Zusatzbehandlung erhielten 14 Patienten der NeyArthros®-Gruppe in Form von Bewegungsübungen und Bädern, ferner sechs Patienten Kurzweile kombiniert mit einer Bewegungsbehandlung. In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe wurde eine physikalische Zusatzbehandlung bei 18 Patienten vorgenommen, ebenfalls mit einer Bewegungsbehandlung und Bädern und in neun Fällen zusätzlich Kurzweile. Eine medikamentöse Zusatzbehandlung erhielten in der NeyArthros®-

Gruppe 19 Patienten, und zwar wurde gelegentlich Paracetamol in schwankenden Dosen zwischen einer und vier Tabletten täglich verabreicht. In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe erhielten 19 Patienten gelegentlich zusätzlich Paracetamol, ebenfalls in den vorgenannten Dosen. Paracetamol war als Schmerzmittel im Prüfplan ausdrücklich gelegentlich erlaubt. Ferner war im Prüfplan in besonderen Fällen als nicht-steroidales Antirheumatikum Diclophenac vorgesehen. Es mußte aber in der gesamten Prüfdauer bei keinem Patienten verabreicht werden.

In der Studie wurden von der Untersuchungsgruppe verschiedene Parameter erhoben, vor, während und am Ende der Studie. Die Patienten wurden vier Wochen stationär behandelt, anschließend vier Wochen ambulant. Die NeyArthros®-Dosierung betrug in der ersten Woche die üblichen Dilutionen Stärke I bis III, anschließend in der Woche 2 bis 4 eine Ampulle Sol täglich i.v. und in der fünften bis achten Woche zweimal wöchentlich eine Ampulle NeyArthros®-Sol i.v. Die Dosierung des D-Glucosaminsulfats betrug im Abstand von zwei Tagen von Beginn bis Ende der Prüfung je eine Ampulle i.v. Einbezogen wurden auch die Wochenenden. Die untersuchten Parameter wurden teils mit Winkelgraden oder nach Zeit gemessen bzw. nach Score, ‚nicht vorhanden‘, ‚leicht‘, ‚mäßig‘, ‚schwer‘.

Abbildung 6 zeigt die Schmerzen bei Palpation, links die NeyArthros®, rechts die GLS, also D-Glucosaminsulfat-Gruppe. Wir sehen einen deutlichen Rückgang der Schmerzen, rechts und links (rechts

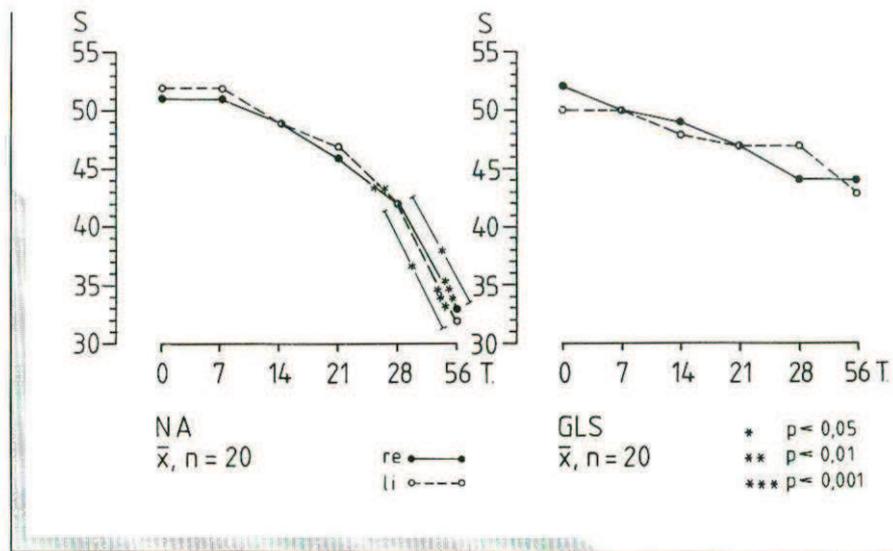


Abbildung 7 Schmerzen bei Bewegung

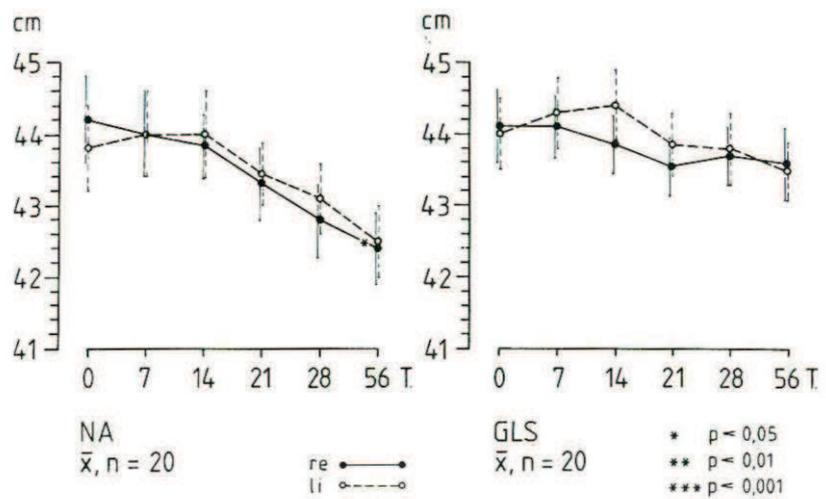


Abbildung 8 Gelenkumfang

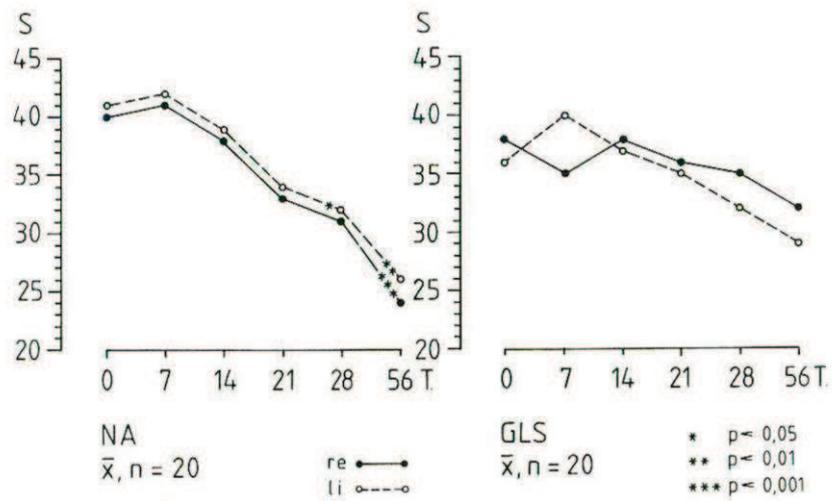


Abbildung 9 Gelenkkapselschwellung

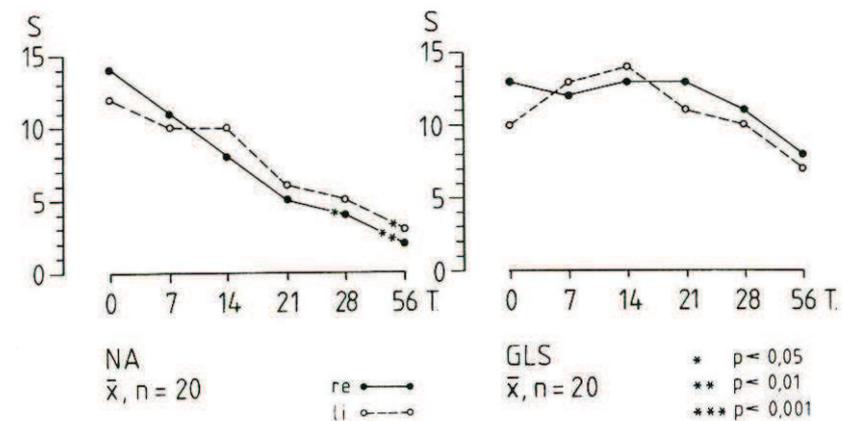


Abbildung 10 Rötung! Überwärmung

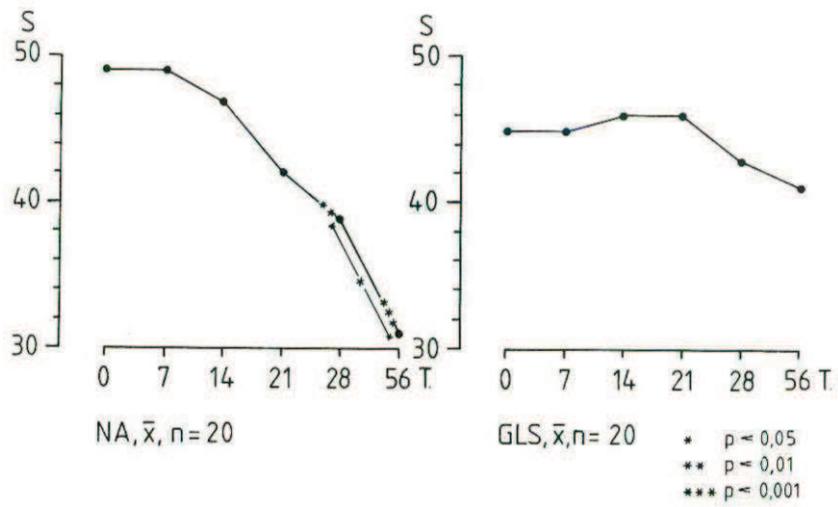


Abbildung 11 Gehfähigkeit

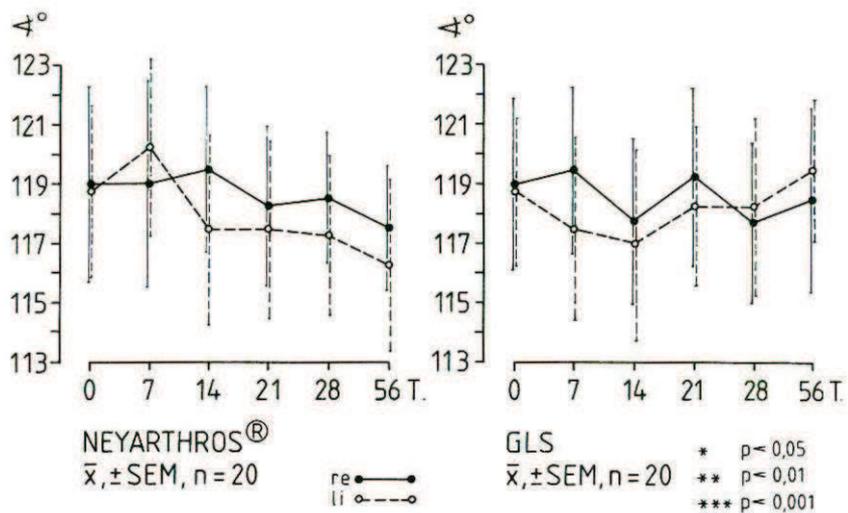


Abbildung 12 Beugung

ist immer die ausgezogene, links die punktierte Linie) mit einer Signifikanz auf dem 0,1 %-Niveau.

In Abbildung 7 sind die Schmerzen bei Bewegung dargestellt. Ebenfalls mit einem deutlichen Rückgang, wieder in der NeyArthros®-Gruppe wesentlich stärker als in der GLS-Gruppe, signifikant gegenüber dem Vorwert auf dem 0,1 %-Niveau nach 56 Tagen; zwischen 28 und 56 Tagen ist die Besserung noch signifikant auf dem 5 %-Niveau.

Abbildung 8 zeigt den Gelenkumfang bei gleichem Ausgangswert für rechts und links: In der NeyArthros®-Gruppe deutlich mehr abnehmend (mit einer Signifikanz rechts) als in der GLS-Gruppe.

In Abbildung 9 ist eine bestehende Gelenkkapselschwellung mit ihrer Abnahme zu sehen, hoch signifikant nach 56 Tagen bei NeyArthros®; die Abnahme in der GLS-Gruppe ist geringer.

Abbildung 10 zeigt Rückgang von Übereötung und Überwärmung. Auch hier wieder ein stärkerer Rückgang bei NeyArthros® im Vergleich zu GLS, mit Signifikanzen.

Abbildung 11 zeigt die Gehfähigkeit, die sich in der NeyArthros®-Gruppe stark verbessert - mit Signifikanz. Einmal zwischen Vorwert und 28 Tagen, zwischen 28 und 56 Tagen und zwischen Vorwert und 56 Tagen, letzteres auf dem 0,1 %-Niveau. Bei der GLS-Gruppe geschieht nicht allzuviel. Aufmerksam machen möchte ich noch einmal, daß in der ersten Woche in der NeyArthros®-Gruppe meist relativ wenig geschieht. Man muß daran denken, daß die erste Woche die Dilutionswoche ist. Es fragt

sich natürlich, was würde geschehen, wenn man einmal vier Wochen lang Dilutionen geben würde, wie dann im Vergleich zu den nachfolgenden Gaben der Sol-Substanz die Wirkung wäre.

In Abbildung 12 ist die Zunahme der Beugefähigkeit in beiden Gruppen dargestellt. Auch hier eine etwas stärkere Zunahme in der NeyArthros®-Gruppe.

Abbildung 13 zeigt die Streckfähigkeit, die sich rechts deutlich verbessert, links - hier sind wohl Ausreißer drin - ebenfalls, aber nicht wesentlich im Vergleich zum Vorbefund. In der GLS-Gruppe bleibt sie im wesentlichen auf gleicher Ebene. Wenn Sie sich an das Durchschnittsalter der Patienten erinnern - es betrug in der NeyArthros®-Gruppe rund 71 Jahre - wird sicher von der Beugung bei schon länger bestehenden arthrotischen Veränderungen nicht allzuviel zu erwarten sein. Ebenso bei der Streckung.

In Abbildung 14 ist die Gehleistung dargestellt, gemessen in Sekunden pro 15 Meter. Hier auch wieder eine deutliche Verbesserung, allerdings mit etwas breiten Streuwerten. Aber die Werte für das NeyArthros® liegen über denen des Glucosaminsulfats.

Abbildung 15: Morgensteifigkeit. Man sollte vielleicht besser von Anlaufschmerz sprechen. Der Arthrotiker braucht immer, wenn er gegessen oder gelegen hat, eine Zeit lang, um wieder in Gang zu kommen. Dies ist oft für den Orthopäden, wenn er dann noch das Alter berücksichtigt, schon der Hinweis auf eine bestehende Arthrose der unteren Extremitäten. Bei NeyArthros® ist eine

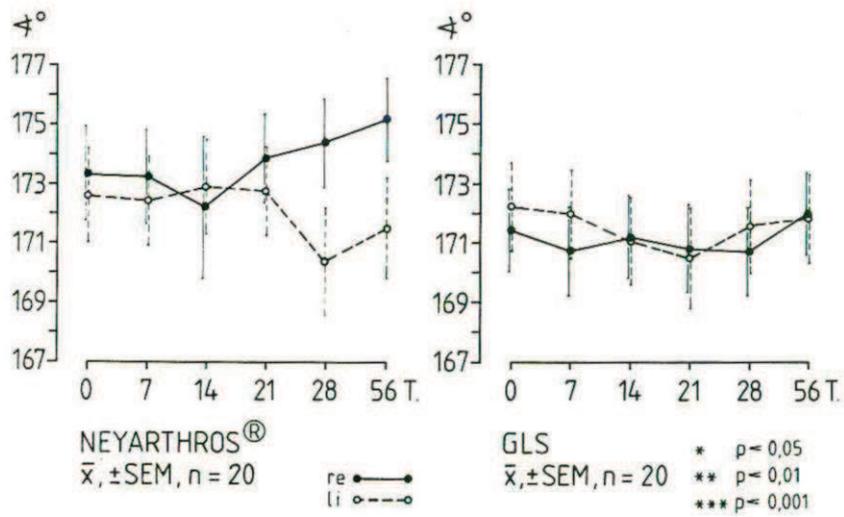


Abbildung 13 Streckung

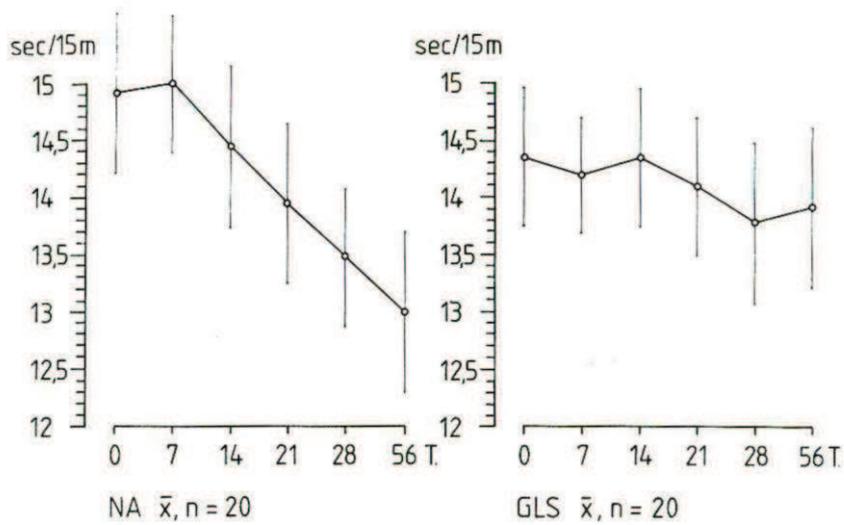


Abbildung 14 Gehleistung

deutliche Abnahme der Morgensteifigkeit zu sehen mit Signifikanz zwischen Vor- und Nachwert auf dem 1 %-Niveau und zwischen 28 und 56 Tagen auf dem 5 %-Niveau. In der GLS-Gruppe besteht auch eine Abnahme signifikant auf dem 5 %-Niveau.

Abbildung 16 zeigt den Ist-Zu-stand der Patienten. Dieser Ist-Zu-stand wurde alle sieben Tage abgefragt mit ‚geht es Ihnen besser als in den letzten Tagen‘ oder ‚viel besser‘ oder ‚schlechter‘ usw. Man kann recht gut in der NeyArthros®-Gruppe erkennen, daß die Säulen mehr nach links, also zu der Bewertung ‚viel besser‘ und ‚besser‘ und in der GLS-Gruppe ebenfalls, aber doch nicht so ausgeprägt wie bei der NeyArthros®-Gruppe rücken. Diese Befragungen sind natürlich subjektiv gefärbt, von Patientenangaben abhängig und auch vom Eindruck des Arztes.

Wie immer steht die Frage nach dem Therapieerfolg von Arzt und Patient nach seinen Pauschalangaben am Schluß der Studie (Abb. 17). Aufgelistet ist rechts GLS, links NeyArthros®, nach 28 Tagen, d.h. nach Abschluß der stationären Behandlung und nach 56 Tagen nach Abschluß der anschließenden ambulanten vierwöchigen Behandlung. In der NeyArthros®-Gruppe sind die größten Säulen schon nach dem ersten Prüfabschnitt unter ‚befriedigend‘ bis ‚gut‘ zu finden, während in der GLS-Gruppe noch eine hohe Säule vom Arzt und Patient bei ‚mäßig‘ steht, die sich dann etwas vermindert. Wenn man die Gesamtzahlen als Maß für den Therapieerfolg vergleicht, liegen diese in der NeyArthros®-Gruppe deutlich höher sowohl in der Beurteilung des Arztes als auch des Patienten.

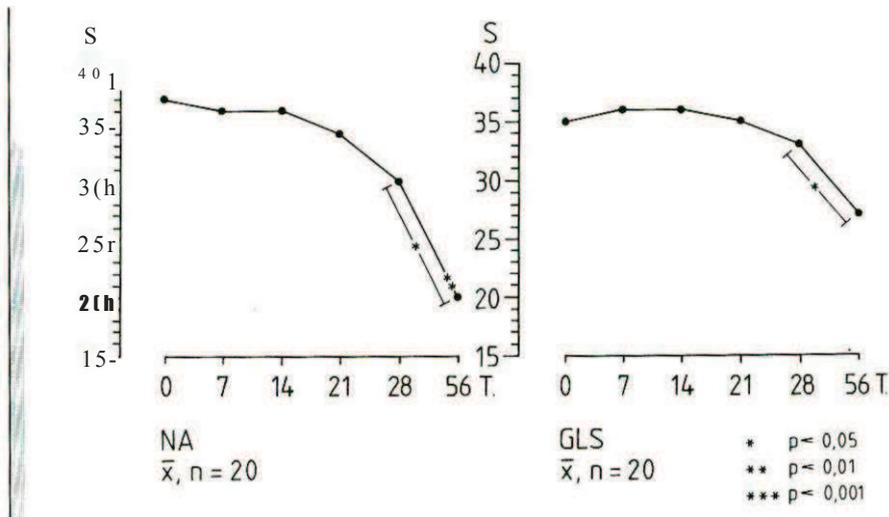


Abbildung 15 Morgensteifigkeit

Abbildung 18 zeigt die Verträglichkeit nach 28 und 56 Tagen. Sie sehen ‚gut‘, ‚sehr gut‘ im Bereich der NeyArthros®-Gruppe, und auch D-Glucosaminsulfat ist gut verträglich, nur gibt es einige Fälle mehr in der Gruppe ‚befriedigend‘ im Vergleich zur NeyArthros®-Gruppe.

In Tabelle 2 sind Therapieerfolge und Verträglichkeit nach Angaben des Patienten und des Arztes denen der Vorbehandlung, die vor Aufnahme der Prüfung durchgeführt wurde, gegenübergestellt. Und hier

war das Urteil bei den 13 vorbehandelten NeyArthros®-Leuten in fünf Fällen ‚besser‘, in sieben Fällen ‚gleich‘ und nur in einem Fall ‚schlechter‘. Bei der GLS-Gruppe war das Urteil in drei Fällen ‚besser‘, in vier Fällen ‚gleich‘, allerdings in sechs Fällen ‚schlechter‘. Die Verträglichkeit von NeyArthros® liegt auch eindeutig über den Verträglichkeitsangaben der Vorbehandlung.

Zu einer Studie gehört auch die Frage nach den bestehenden Nebenwirkungen, die heute ja ein besonde-

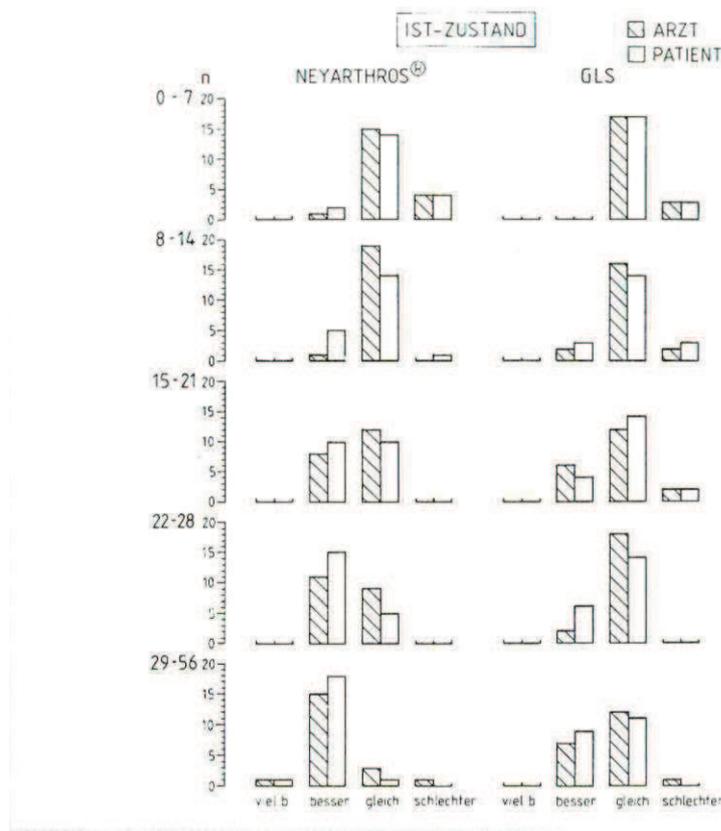


Abbildung 16 Ist-Zustand

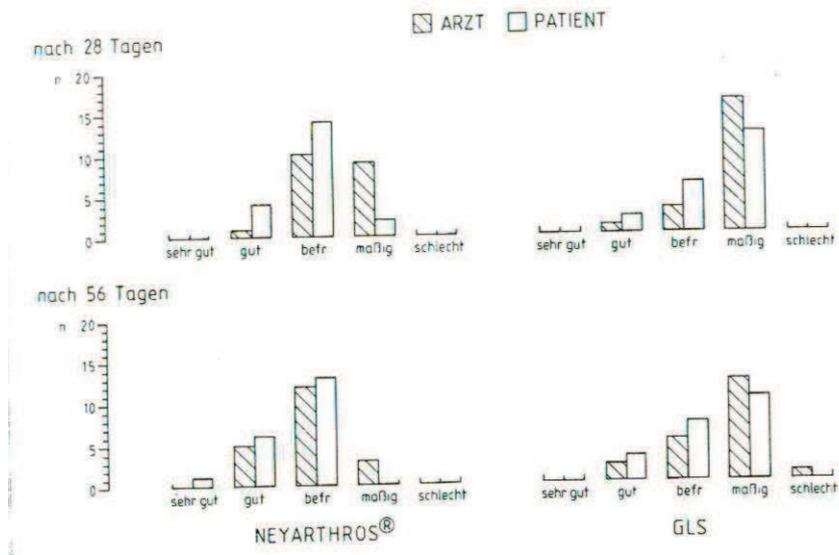


Abbildung 17 Therapieerfolg

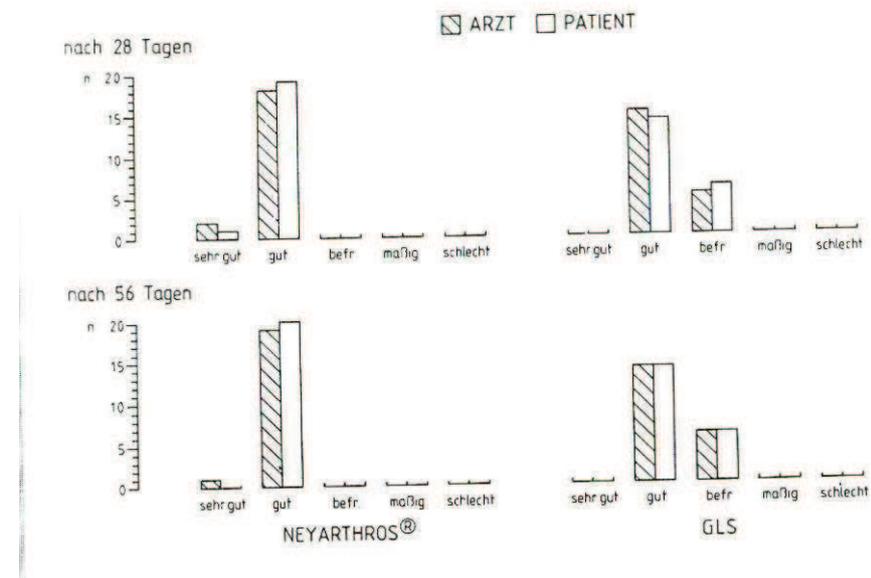


Abbildung 18 Verträglichkeit

res Kriterium darstellen. In der NeyArthros®-Gruppe gaben drei Patienten Nebenwirkungen an. Von den Prüfern wurde in allen drei Fällen der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat als fraglich beurteilt. Die Nebenwirkungen wurden von den Patienten toleriert. Im einzelnen waren dies: mehrmals Kopfschmerzen bei einer Patientin, die allerdings gleichzeitig Isosorbitdinitrat wegen einer KHK erhielt; eine 64jährige Patientin gab gelegentlich ein leichtes Schwindelgefühl an, das am Anfang der Prüfung auftrat. Sie war Hypertonikerin und erhielt Moduretic®; ein männlicher Patient gab einmal ein leichtes Hitzegefühl an. In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe gaben ebenfalls drei Patienten Nebenwirkungen an. Auch hier war ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat fraglich. Die Nebenwirkungen wurden auch hier toleriert. Die Beschwerden: einmal leichter Schwindel, hier bestand ebenfalls eine Hypertonie als Begleiterkrankung; eine weitere Patientin klagte einmal über eine Übelkeit, sie hatte Isosorbitdinitrat bekommen; eine Patientin gab einmal eine leichte Übelkeit an, sie hatte wegen einer kardialen Dekompensation Digoxin und Moduretic® erhalten. In beiden Gruppen waren die Nebenwirkungen also geringfügig.

Diese Studien, die ich Ihnen im Namen der Prüfarzte präsentieren durfte, wurden in der Rheuma-Abteilung des Krankenhauses Wien-Lainz durchgeführt. Ich möchte zum Schluß noch eines sagen, weil vorhin mit Recht einmal die ganzheitliche Betrachtung eines Krankheitsgeschehens angesprochen wurde. Diese Studien, die hier vorgetragen wurden,

Tabelle 2 Therapieerfolg/Verträglichkeit. Verglichen mit einer Vorbehandlung nach 56 Tagen

	NeyArthros® n = 13	GLS n = 13
Therapieerfolg		
besser	5	3
etwa gleich	7	4
schlechter	1	6
Verträglichkeit		
besser	11	4
etwa gleich	2	5
schlechter	-	4

sind Studien, die im Rahmen einer Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprüfung, die für behördliche Zwecke gedacht sind, gemacht wurden. Aus diesem Grund war die Durchführung einer Monotherapie praktisch zwingend, und ein ganzheitliches Behandlungskonzept mußte zurückstehen.

Anschrift der Verfasser:
Primarius Prof. Dr. med. R. Eberl, Chefarzt, Dr. A. Dunky, Oberarzt der 2. Med. Abt. des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz, Wolkersberger Straße 1, A-1130 Wien/Österreich

Analyse einer Doppelblindstudie über klinische und laborchemische Untersuchungen mit biologischer Kombinationstherapie (Neythymun® f + NeyChondrin® + NeyArthros®) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Im Gegensatz zur Immunsuppression kennzeichnet der Begriff Immunstimulation ein therapeutisches Vorgehen, bei dem versucht wird, durch biologische Substanzen eine Steigerung spezifischer und unspezifischer körpereigener Abwehrmechanismen zu erzielen.

Immunologisch geschädigte Patienten, wie bei rheumatoider Arthritis, leiden häufig entweder durch ihre Krankheit oder als Folge einer aggressiven Therapie (zytostatische Behandlung, Strahlentherapie etc.) unter einer Granulozytopenie, d.h., die Zahl der weißen Blutkörperchen in ihrem peripheren Blut ist zu niedrig, um eine wirksame Infektabwehr zu gewährleisten.

Besonders bei Systemerkrankungen kommt es häufig auch zu einer Verminderung und Schädigung von B- und T-Lymphozyten und damit zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, eine angemessene humorale oder zelluläre Immunantwort zu produzieren.

Wegen ihrer relativen Resi-

stanz gegen ionisierte Strahlen und Zytostatika sind jedoch bei immunologisch geschädigten Patienten die Zellen des sogenannten mononukleär-vagozytären Systems oft ausreichend repräsentiert.

Bei cP-Patienten wirken sich die immunmodulierenden Substanzen wie Neythymun® (Nr. 29) positiv aus. Diese Immunstimulanz sollte auch die T-Zellen erfassen, da T-Zellen abhängige Prozesse zur Elimination von Krankheitserregern dienen. Ein immunnormalisierender Effekt kann durch eine Beeinflussung von T-Suppressorzellen erzeugt werden, wie sie für juvenile und fetale Thymuspräparationen beschrieben sind.

Der Anwendung von NeyChondrin® (Nr. 68) und NeyArthros® (Nr. 43) als Kombinationstherapie liegt die Zielvorstellung zugrunde, geschädigten Gelenkknorpel zu regenerieren, welcher durch entzündliche Prozesse bei Rheuma-Patienten verursacht worden ist. Weiterhin sollte auch eine Stabilisierung des Gelenkes durch Vermeidung

fortschreitender Destruktionen erreicht werden. Ziel unserer Doppelblindstudie unter den' vorgenannten Bedingungen war, bei stationär behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis einen Therapieerfolg mit dieser biologischen Kombinationsbehandlung zu beweisen.

Methodik

90 Patienten mit klassischer oder gesicherter rheumatoider Arthritis wurden in drei Gruppen unterteilt.

Gruppe 1: Befall von drei bis vier Gelenken.

Gruppe 2: Befall von fünf bis sechs Gelenken.

Gruppe 3: Befall von sieben oder mehr Gelenken.

Die einzelnen Gruppen erhielten für zwei bis drei Wochen zunächst Verum oder Plazebo, danach Plazebo oder Verum.

Die stationäre Behandlung dauerte zwischen vier und sechs Wochen. Während dieser Zeit wurden täglich je 2 Ampullen NeyChondrin® und Neythymun® intravenös und 1 Ampulle NeyArthros® intraartikulär in aufsteigender Stärke verabreicht. Die andere Gruppe wurde mit Plazebo behandelt.

Da sich die Patienten zu einem stationären Heilverfahren in unserer Klinik befanden, war eine physikalische Therapie unumgänglich. Diese Anwendungen wurden für die beiden Patientengruppen weitgehend standardisiert. Dabei sind wir davon ausgegangen, daß pro Tag nicht mehr als eine „Naß“-Behandlung erfolgen sollte.

Der Behandlungsplan sah fol-

gendermaßen aus: wöchentlich drei Massagen, zwei bis drei Elektrotherapien und drei medizinische Bäder.

Die intraartikulären Injektionen erfolgten nachmittags gegebenenfalls im Anschluß an eine physikalische Therapie, ohne Zusatz eines Lokalanästhetikums.

Für die Aufnahme in die Studie mußten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Mindestens sechs druckempfindliche oder schmerzende Gelenke,
2. mindestens drei geschwollene Gelenke,
3. Morgensteifigkeit von mindestens einer ³A Stunde und
4. Blutsenkung nach *Westergren* von mindestens 28 mm in der ersten Stunde.

Ausschlußkriterien

Ausgeschlossen waren Patienten mit Magen- und Darmerkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz; ebenso Patienten, die in den letzten sechs Monaten mit Basistherapie, mit synthetischen Antimalariamitteln oder d-Penicillaminen mit lokalen bzw. intraartikulären Kortikoiden in den vorausgegangenen drei Wochen behandelt wurden.

Zusatzmedikation

Alle nichtsteroidalen antiinflammatorischen Präparate wurden zwei Tage vor Beginn der Studie abgesetzt.

Bei starken Schmerzen durften zusätzlich Analgetika (Paracetamol) eingenommen werden, jedoch nicht an den Untersuchungstagen, Maximum 3-4 g.

Tabelle 1 Veränderungen der Synovialflüssigkeit nach intraartikulärer und periartikulärer Injektion von NeyArthros® und Plazebo

Punktion sowie Injektion von NeyArthros® am:	Volumen (ml)	Farbe	Aus- sehen	Visko- sität	PH	Zucker mg/ 100 ml	Gesamt- eiweiß g/100 ml	Rheuma- faktor	Hyaluro- nat (mg/ 100 ml)	Leuko- zahl mm ³	Granulos. Lymphoz. anteil %
(P) 8. 2. 1983	10	gelb	getrübt	niedrig	9	44	5	+	142	14200	58 % 28 % 4 Mono 6 Pl 4 Re
(P) 8. 3. 1983	6	gelb	getrübt	niedrig	9	48	5	+	162	9500	44 % 36 % 20 % Mono
(P) 13. 5. 1983	4	gelb	getrübt	niedrig	8	30	5	+	96	13800	60 % 12 % 16 % Mono 12 % ande
(P) 10. 6. 1983	4	gelb	getrübt	niedrig	8	30	5	+	102	8500	58 % 14 % 14 % Mono 14 % ande

Klinische Befunde

Zu Beginn der Studie, nach 7 Tagen und nach 14 Tagen sowie am Ende der Behandlung wurden klinische Untersuchungen durchgeführt.

1. Gehfähigkeit von 7,5 bzw. 15 m/sec gemessen in Verum- und Plazebo-Gruppe
Die Gehfähigkeit besserte sich sowohl bei der Reihenfolge Verum-Plazebo, als auch bei Plazebo-Verum, besonders in Gruppe 2. Eine leichte Besserung trat auch bei Gruppe 3 ein (Abb. 1 und 2).
2. Morgensteifigkeit
Die durchschnittliche Dauer der Morgensteifigkeit ging unter der biologischen Kombinationstherapie sowohl in der Verum-, als auch in der Plazebo-Phase zurück. Eine signifikante Besserung zeigte sich in der Verum-Phase in allen 3 Gruppen (Abb. 3 und 4).
3. Greifkraft
Die Greifkraft nahm minimal zu. Es zeigten sich aber keine signifikanten Abweichungsunterschiede in Verum- oder Plazebo-Phase (Abb. 5 und 6).
4. Die Zahl der entzündlichen Gelenke nahm in Verum- und Plazebo-Phase ab; eine signifikante Abnahme der entzündlichen Gelenke in der Verum-Phase war in allen 3 Gruppen zu beobachten (Abb. 7 und 8).

Laborchemische Untersuchungen

90 Patienten wurden bei uns laborchemisch vor, während und nach der Behandlung untersucht. Es ergaben sich statistisch signifikante Un-

terschiede der Leukozyten-, Eosinophilen- und segmentkernigen Granulozytenzahlen (Abb. 9-14).

Die BSG zeigte keine signifikanten Veränderungen. Dies liegt nicht an dem Präparat, sondern daran, daß alle Umstellungstherapien mit immunstimulierenden Medikamenten einen verzögerten Wirkungseintritt bei der Abnahme BSG zeigen (Abb. 15 und 16).

Eine interessante Veränderung zeigt sich in der Zusammensetzung der synovialen Flüssigkeit (siehe Tabelle 1). Hier konnten wir feststellen:

Die Gesamtzellzahl nahm im Laufe der Behandlung langsam ab, speziell wurden eine Abnahme der Granulozyten und eine Zunahme der Lymphozyten und Monozyten erkennbar.

Das Gesamteiweiß in der synovialen Flüssigkeit blieb in allen Zeitabständen in beiden Gruppen unverändert. Die Hyaluronsäurekonzentration erhöhte sich langsam unter Verum-, blieb jedoch in der Plazebo-Phase unverändert.

Der Rheumafaktor zeigt signifikante Abnahme im Vergleich zur Plazebo-Phase. Er nahm unter Verum ab, blieb in der Plazebo-Phase unverändert (Abb. 17).

Diskussion und Schlußfolgerung

Ganz offensichtlich eröffnet die biologische Kombinationstherapie mit Neythymun® + NeyChondrin® + NeyArthros® neue Aspekte in der Rheumatherapie, da die Ergebnisse in der Kombination deutlich besser sind als nur bei physikalischer

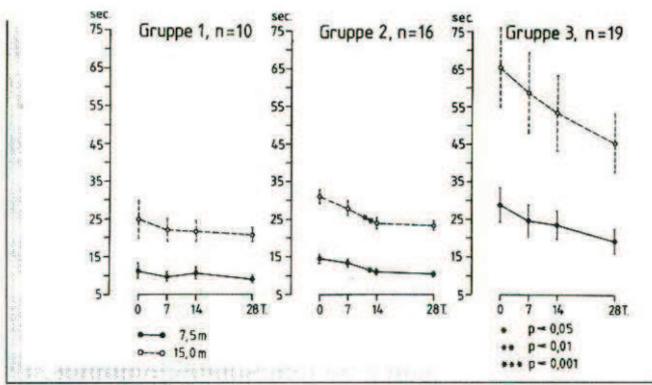


Abbildung 1 Gehstrecke; V-P; \bar{x} , \pm SEM

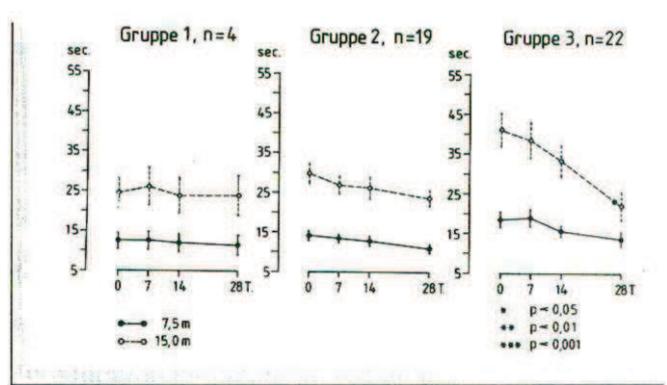


Abbildung 2 Gehstrecke; P-V; \bar{x} , \pm SEM

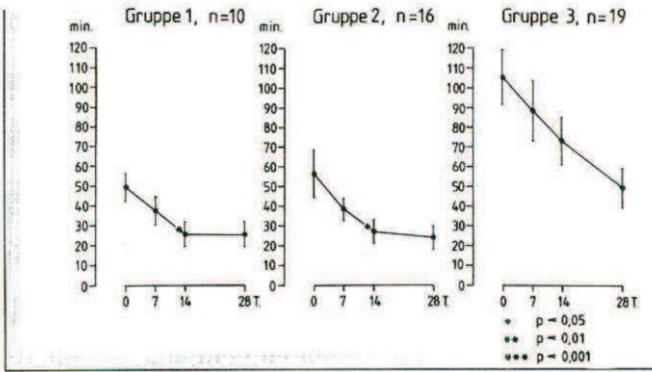


Abbildung 3 Morgensteifigkeit; V-P; \bar{x} , \pm SEM

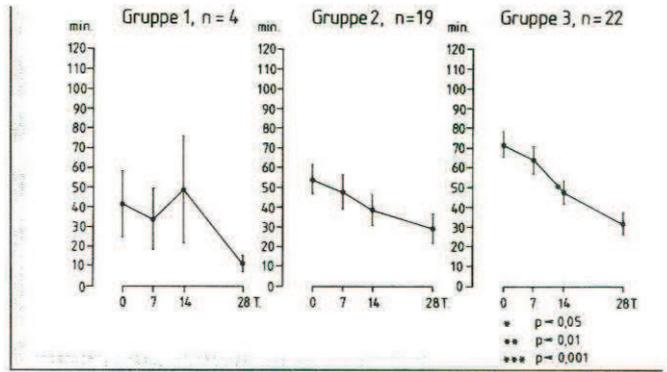


Abbildung 4 Morgensteifigkeit; P-V; \bar{x} , \pm SEM

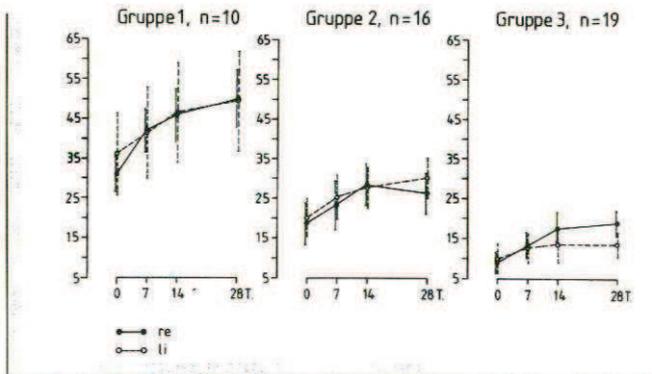


Abbildung 5 Greifkraft; V-P; \bar{x} , \pm SEM

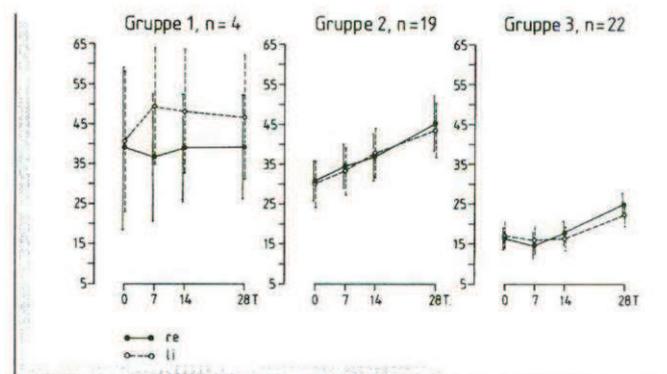


Abbildung 6 Greifkraft; P-V; \bar{x} , \pm SEM

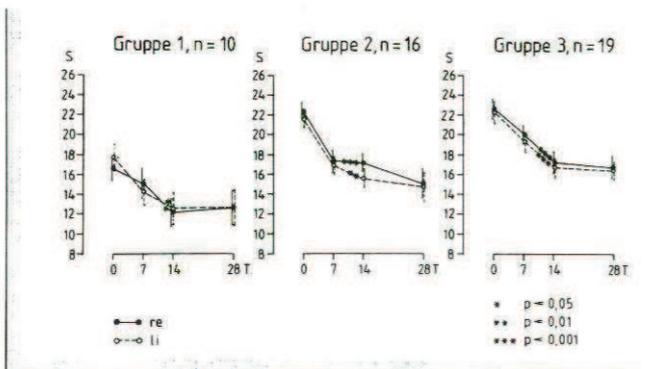


Abbildung 7 Ritchie-Index; V-P; \bar{x} , \pm SEM

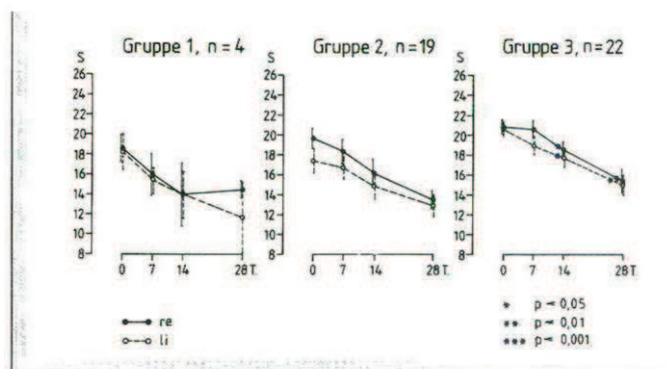


Abbildung 8 Ritchie-Index; P-V; \bar{x} , \pm SEM

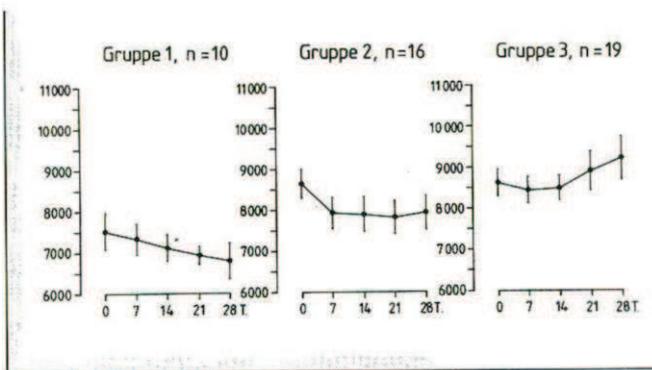


Abbildung 9 Leukozyten; V-P; \bar{x} , \pm SEM

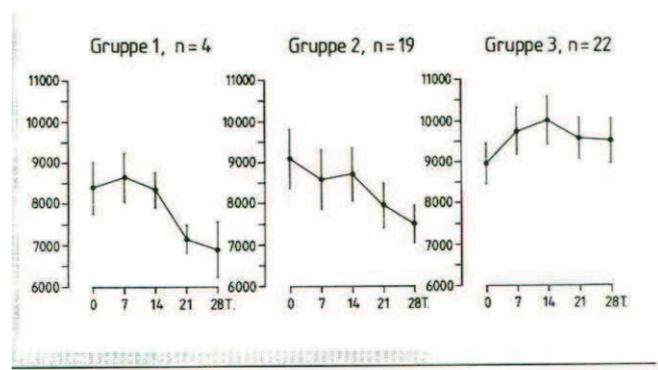


Abbildung 10 Leukozyten; P-V; \bar{x} , \pm SEM

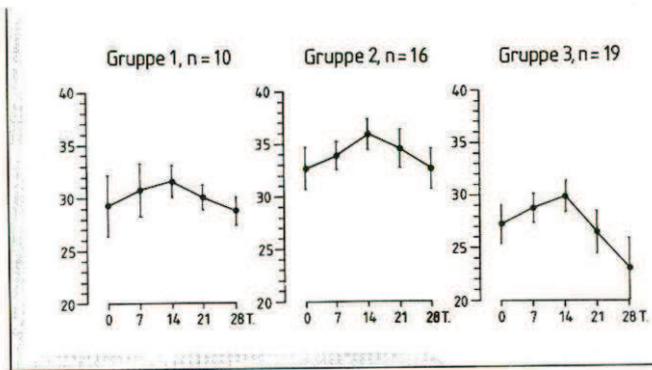


Abbildung 11 Lymphozyten; V-P; \bar{x} , \pm SEM

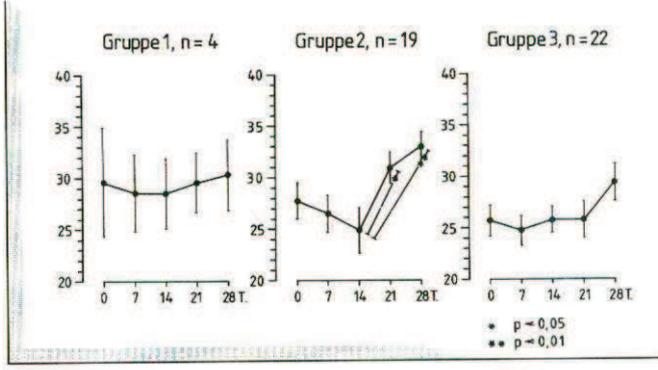


Abbildung 12 Lymphozyten; P-V; \bar{x} , \pm SEM

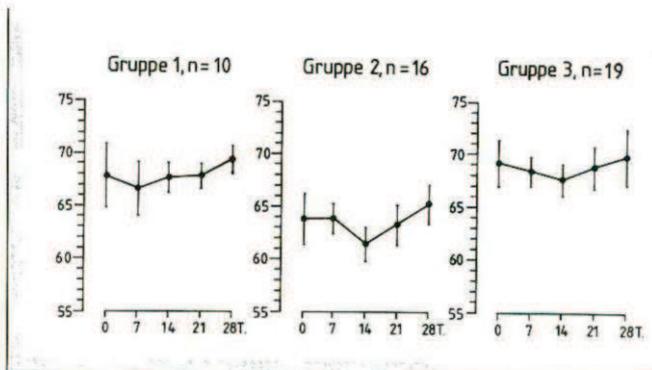


Abbildung 13 Segmentkernige Granulozyten; V-P; \bar{x} , \pm SEM

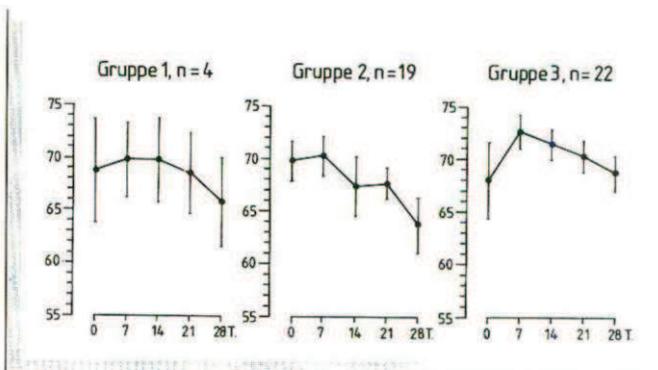


Abbildung 14 Segmentkernige Granulozyten; P-V; \bar{x} , \pm SEM

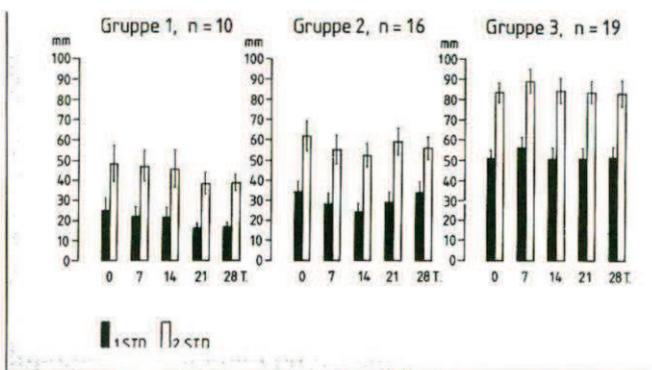


Abbildung 15 BSG; V-P; \bar{x} , \pm SEM

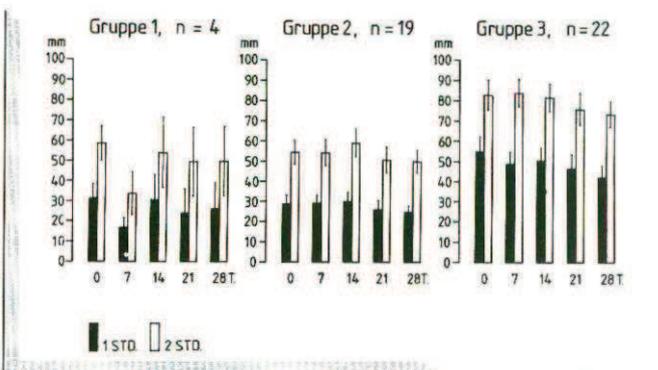


Abbildung 16 BSG; P-V; \bar{x} , \pm SEM

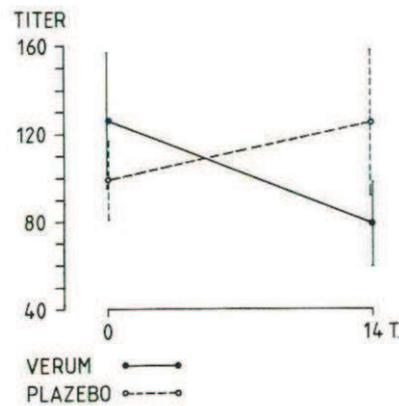


Abbildung 17 Rheumafaktor;
 $n = 38; \bar{x}, \pm SEM$

Therapie. Die klinischen Untersuchungen spielen hierbei eine große Rolle, wobei die Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie die Nebenwirkungen beurteilt werden.

Die Dauer der Studie betrug 4-6 Wochen, was aus medizinischer Sicht zu kurz ist. Es wäre sinnvoll, die Patienten länger zu kontrollieren. Deutlich sichtbar ist trotz der kurzen Dauer der Studie die Besserung in den klinischen und laborchemischen Parametern. Sicherlich wären die Unterschiede noch gravierender ausgefallen, wenn zwischen der Verum- und Plazebo-Gabe ein längeres therapeutisches Intervall eingeschoben worden wäre, da der optimale Therapieerfolg bei diesen Präparaten erfahrungsgemäß erst mit einer Zeitverzögerung einsetzt. Wegen ihrer guten Verträglichkeit muß diesen biologischen Substanzen mehr Platz eingeräumt werden als den chemisch synthetisierten Arzneimitteln. In diesem Zusammenhang ist es mehr als

eine Überlegung, diese unschädlichen Präparate als Basistherapeutika von vornherein einzusetzen.

Zusammenfassung

In dieser Doppelblindstudie wurden 90 Patienten mit klassischer rheumatoider Arthritis in 3 Gruppen unterteilt. Jede Gruppe erhielt in einer 2-3wöchigen Verum-Phase eine biologische Behandlung mit Neythymun® + NeyChondrin® + NeyArthros® und in einer ebenfalls 2-3wöchigen Phase Plazebo. Es interessierte besonders, wie sich unter diesen Bedingungen bei stationärer Behandlung die Therapieerfolge zeigen. Während der Verum-Phase wurden wöchentlich 14 Ampullen NeyChondrin® + Neythymun® + NeyArthros® verabreicht.

Während des stationären Aufenthaltes bekamen alle Patienten physikalisch-balneologische Therapie in Form von drei Massagen wöchentlich, zwei- bis dreimal Elektrophysiotherapie und drei medizinische Bäder.

Für die klinischen Parameter wurde folgendes untersucht: Morgensteifigkeit, Greifkraft, Beurteilung der subjektiven Schmerzhaftigkeit - nach Bedarf wurde den Patienten Paracetamol verabreicht - und der Gelenkindex nach Ritchie, Umfang der proximalen interphalangealen Gelenke in mm sowie auch die Verträglichkeit. Als laborchemische Untersuchungen wurden serologische Tests, BSG, Blutstatus, Transaminasen, Gamma GT, Alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnsäure sowie Urinkontrollen durchgeführt.

Alle Laborparameter lagen im Normbereich.

Literatur

- Fassbender H.G.: Pathologie rheumatischer Erkrankungen. Springer, Berlin - Heidelberg-New York 1975
- Friedmann, H.: Thymus Factors in Immunity. New York Academy of Sciences. Ann NY Acad Sci.: Vol. 249
- Geering, H.: Die Funktion des menschlichen Immunsystems. Pharm. Z. 119, Nr. 26, S. 1003-1005
- Greiling, H., M. Kaneko, Arzneimittelforschung 23
- Greiling, H.: Zur Biochemie der rheumatoiden Arthritis. Verh. dtsh. Ges. Rheum. 2
- Greiling, H.: Biorheological properties and the proteo hvaluronate content of synovial fluid
- Goldstein, A. L. Hooper, J. A. Schulhof. R. S. Cohen G. R. Thurman, G. B. McDaniel, M. C. White, A. and Dardenne. M.: Thymosin and the Immunopathology of aging. Fed. Proc. 33, Nr. 99 pp. 2053-56'
- Puhl, W., H. O. Dustmann, C. Burri: Meniskusläsion und posttraum. Arthrose am Kniegelenk
- Schumacher, K.: Möglichkeiten einer immunologischen Therapie von Autoimmunerkrankheiten und Tumorerkrankheiten. Therapiewoche 28, 4102(1978)
- Wilms, K.: Das Dilemma der Langzeittherapie mit Immunsuppressiva. Therapiewoche Nr. 28, S. 2559-68

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Ziad Fahmy, Augusta Klinik, Kurhausstraße 18, 6550 Bad Kreuznach

Erfahrungen mit NeyChondrin® und NeyArthros® beim chronischen Wirbelsäulensyndrom und bei Arthrosen in der Allgemeinpraxis

Ich darf heute über meine praktischen Erfahrungen mit der Zytoplasmatischen Therapie beim degenerativen Wirbelsäulensyndrom und bei degenerativen Gelenkerkrankungen in der Allgemeinpraxis berichten. Die Zytoplasmatische Therapie habe ich als Assistent in der Argenta-Klinik in Isny/Neutrauchburg, einer konservativ-orthopädischen Klinik, in der die degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates das Hauptkontingent an Patienten gestellt haben, kennengelernt. Die erstaunlichen Erfolge mit den Medikamenten NeyArthros® und NeyChondrin® bei relativ therapieresistenten, chronischen Fällen haben mich dazu bewogen, die Behandlungsmethode auch in meiner Allgemeinpraxis einzusetzen.

Ich überblicke derzeit 20 Fälle, zum Teil degenerative Wirbelsäulensyndrome mit röntgenologisch nachgewiesenen spondylarthrotischen Veränderungen der HWS oder der LWS, mit Höhenminderung der Bandscheibenzwischenräume, zum anderen Teil klinisch und röntgenologisch eindeutige Koxarthrosen, Gonarthrosen, sowie je drei Fälle mit chronischer Arthrose des Schultergelenks

bzw. Chondropathia patellae mit deutlicher klinischer Symptomatik.

Alle Patienten würden gerne auf Antiphlogistika bzw. Antirheumatika und besonders auf kortisonhaltige Präparate verzichten. Eine intramuskuläre Behandlung mit anderen knorpelprotektiven Präparaten ist entweder ohne wesentliche Erfolge vorhergegangen, mußte wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgesetzt, oder aber wegen der Kontraindikationen von vornherein ausgeschlossen werden.

Die Applikation von NeyArthros® und NeyChondrin® pro inj. (Dilutionen) erfolgte auf drei Arten: subkutan, intramuskulär oder intraartikulär. Hierbei wurde nach folgendem Prinzip vorgegangen: bei generalisierten Arthrosen oder generalisiertem Wirbelsäulensyndrom erfolgte die Injektion von je einer Ampulle NeyArthros® und einer Ampulle NeyChondrin® an fünf aufeinanderfolgenden Tagen intramuskulär, dann je eine Ampulle NeyArthros® und NeyChondrin® alle zwei Tage intramuskulär und dann alternierend alle drei Tage insgesamt je drei Vials NeyArthros®-Sol und drei Vials NeyChondrin®-Sol intramuskulär. Bei

isoliertem Wirbelsäulensyndrom erfolgte die Applikation subkutan, im betroffenen Wirbelsäulenareal paravertebral, die Sol-Präparate wurden nach demselben Zeitschema wie oben i.m. verabreicht. Isolierte Gelenkarthrosen bzw. Chondropathien wurden ebenfalls nach obigem Schema subkutan periartikulär infiltriert, und zwar die ersten fünf Injektionen; die nächsten fünf Injektionen wurden intraartikulär verabreicht, die Sol-Präparate wiederum i.m. appliziert. Die Behandlung erfolgte in allen Fällen ambulant, es kam dabei zu keinerlei nennenswerten Nebenwirkungen, abgesehen von den gewünschten lokalen Reaktionen bei subkutaner Anwendung in Form von leichtem Hitzegefühl, leichter bis mäßiger Hautrötung und dem subjektiven Gefühl des Kribbeins im betroffenen Areal. Alle Patienten waren in ihrem täglichen Lebensrhythmus uneingeschränkt, konnten ihren beruflichen oder privaten Verpflichtungen in normaler Weise nachkommen.

Nach fünfwöchiger Behandlung habe ich die Patienten jeweils klinisch nachuntersucht und nach ihrem subjektiven Urteil über die Therapie befragt. Dabei ergab sich durchweg eine Übereinstimmung von klinischem Befund und subjektiver Beurteilung durch die Patienten. In allen Fällen ist eine Steigerung der Beweglichkeit um 20-30% bei den betroffenen Gelenken bzw. Wirbelsäulenabschnitten zu verzeichnen gewesen, die Schmerzreduktion wurde von den Patienten mit 30-70% angegeben, desgleichen die Besserung der physischen Belastbarkeit. Die Frage nach dem Eindruck der Patienten von dieser Therapieform beantworteten 15

mit sehr positiv, fünf mit positiv; alle Patienten haben im Vergleich zu vorher durchgeführten Therapieformen eine eindeutige Wirkungssteigerung angegeben. Auf die Frage nach einer evtl. Wiederholung einer derartigen zytoplasmatischen Behandlung in ca. sechs Monaten haben 15 Patienten spontan positiv reagiert - auch bei finanzieller Eigenbelastung - fünf waren nur bei Beschwerdezunahme oder bei Kostenübernahme durch ihre Kasse dazu bereit.

Insgesamt gesehen hat sich der Einsatz von NeyArthros® und Ney-Chondrin® in der Allgemeinpraxis mit Sicherheit als eine erfolgversprechende Therapieform bewährt, denn auf der einen Seite sind keine nennenswerten Nebenwirkungen aufgetreten, die Therapie konnte problemlos ambulant durchgeführt werden, und die Effektivität der Methode im Vergleich zu Standardpräparaten ist mindestens als gleichwertig zu beurteilen. Betont werden sollte noch, daß in allen Behandlungsfällen keine flankierenden physikalischen Maßnahmen eingesetzt wurden, so daß die Erfolge der Therapie also tatsächlich auf NeyArthros® und Ney-Chondrin® zurückzuführen sind.

Nach diesen 20 Bhandlungszyklen besteht für mich kein Zweifel mehr an der Wirksamkeit dieser Präparate und es ist zu hoffen, daß diese Tatsache auch allgemeine Anerkennung findet.

Anschrift des Verfassers:
Dr. Viktor Jacobs, Arzt f. Allgemeinmedizin,
Sportmedizin + Chirotherapie, Garibaldi-
straße 19, 8358 Vilshofen

Behandlung der Chondropathia patellae mit REVITORGAN®-Präparaten

Die Chondropathia patellae als Vorstadium der arthrotischen Kniegelenksveränderung ist als häufigste Erkrankung des jüngeren Menschen anzusehen. Der prozentuale Anteil der Patienten bis zum 30. Lebensjahr mit Kniebeschwerden, bei denen ein retropatellärer Knorpelschaden beobachtet werden kann, dürfte ca. 80% des Gesamtkrankengutes einer allgemeinen oder fachorthopädischen Praxis betragen.

Bei der Pathogenese der Chondropathia patellae bzw. deren Folgebild - der Femoropatellararthrose - spielen in erster Linie endogene mechanische Scherfaktoren im Sinne angeborener Diskongruenzen des retropatellären Gleitlagers, d.h. Artikulationsstörungen zwischen den Facetten der Kniescheibenrückfläche und dem femoralen Gleitlager, eine Rolle. Wir unterscheiden hier in erster Linie die Dysplasie der Kniescheibe mit ihren verschiedenen Fehlformen, die nach *Wiberg* klassifiziert werden, sowie Formveränderungen der Kniescheibe im Sinne einer Patella parva, magna und partita. Daneben kommen Fehlstellungen der Kniescheibe, z.B. der Hochstand, die sogenannte Patella alta als Ursache in Frage, die meistens zusätzlich mit einer Lateralisation derselben gepaart sind bis hin zur chroni-

schen Subluxation oder kompletten rezidivierenden Patellaluxation.

Ebenso können natürlich auch exogene mechanische Schädigungen wie Knorpelkontusionen, Rupturen bzw. Abscherungen und schließlich Patellafrakturen durch direkte sagittale oder schräg auf die Patella einwirkende Scherkräfte auftreten. Die Diagnose kann bei der schweren Knorpelkontusion durch das eindrückliche klinische Bild eines Haemarthros und der mechanischen Behinderung, bei der Fraktur natürlich zusätzlich durch das Röntgenbild leicht gestellt werden. Bei reinen Knorpelkontusionen findet man dagegen sehr oft nach Abklingen eines stechenden Initialschmerzes über mehrere Wochen ein beschwerdefreies Intervall, bis dann retropatellär störende Dauerschmerzen auftreten.

Die Diagnose eines retropatellären Knorpelschadens ist leicht zu stellen. Typisch ist die hinter und neben der Kniescheibe lokalisierte Schmerzhaftigkeit, die beim Treppensteigen oder Bergwandern und dabei besonders bei der Abwärtsbewegung durch den vermehrt auftretenden Druck auf die Kniescheibenrückfläche auftritt. Bei sportlicher Belastung ist vor allem der alpine Skiabfahrtslauf mit der vermehrten Belastung der Kniescheibenrückflä-

che durch die dabei praktizierte Knievorlage problematisch. Häufig kommt es auch zu einem blitzartigen Einknicken des Kniegelenkes, dem sogenannten Giving-way-Phänomen. Schließlich werden als statische Hinweise einer Hyperpression Schmerzen beim längeren Sitzen in Rechtwinkelstellung des Knies angegeben, so ist z.B. längeres Autofahren qualvoll und das Knie muß zwischendurch mehrfach durchbewegt werden, ebenso werden Kinobesuche als mühsam angegeben, meist sitzt man am Rande der Sitzreihe, um das erkrankte Kniegelenk gestreckt zu lagern.

Das typische Symptom einer Chondropathia patellae ist der Verschiebeschmerz der Kniescheibe bei Druck auf dieselbe, das positive sogenannte *Zohlen-Zeichen*, wobei bei bereits konsekutiv aufgetretener Retropatellararthrose bei Verschiebung der Patella außerdem eine deutliche Krepitation nachweisbar wird. Meistens ist zusätzlich durch Palpation ein Schmerz unter der medialen Patella-facetten auslösbar.

Die Beurteilung der Ausdehnung und der Schwere des retropatellär aufgetretenen Knorpelschadens war früher allenfalls während operativer Maßnahmen möglich, heute bietet die Arthroskopie eine elegante und problemlose ambulant durchzuführende Möglichkeit der Beurteilung der Ausdehnung, aber auch allgemein der Abklärung eines unklaren Kniebefundes.

Den Schweregrad eines retropatellären Knorpelschadens teilen wir nach *Outerbridge* in drei Stadien ein:

Grad I: matter und gelblich verfärb-

ter Knorpel mit verminderter Elastizität bei Druck (Abb. 1)

Grad II: Knorpelrisse und -Sprünge bis hin zu scholligem Zerfall mit z. T. dem Bild eines zottigen Lammfells (Abb. 2)

Grad III: Risse und Sprünge bis auf den Knochen, z.T. Ablösung größerer Knorpelbezirke von der Unterlage (Abb. 3)

Die Behandlung und der Erfolg hängen naturgemäß vom Ausmaß des Knorpelschadens ab, aber auch wesentlich von den Ursachen. So gibt es generell zwei verschiedene Ansatzpunkte:

Einmal die Beseitigung der Störfaktoren, d.h. die Normalisierung des Gelenksplatzes zwischen Patella und dem Gleitlager, andererseits die Verbesserung der Knorpelqualität. Erstere ist im wesentlichen nur durch aufwendige operative Maßnahmen zu erreichen. So können wir bei den verschiedenen massiven Fehlförmigkeiten der Patella den retropatellären Druck durch Vorverlagerung der Kniescheibe vermindern, wobei diese von *Bani* angegebene Methode heute wegen der aufwendigen operativen Maßnahmen und den störenden Begleitveränderungen am Kniescheibenansatz weitgehend verlassen wurde.

Ebenso kann die Verlagerung der Kniescheibe nach außen in schweren Fällen durch Spaltung des äußeren Retinaculum nach *Viernstein* oder bei totaler habitueller Luxation oder Luxationsneigung durch Ablösung der Tuberositas, d.h. des Kniescheibenbandansatzes und Neufixation weiter medial und distal normalisiert werden.

Glücklicherweise sind derartige Maßnahmen nur selten erforderlich, häufig kann durch spezielle Bandagen die Patella bei sportlicher Belastung in zentrierter Stellung gehalten werden, ebenso kann durch spezielle Schuhänderungen wie Sohlenerhöhung, die zu einer Hyperextension des Kniegelenkes mit entsprechender Entlastung der Knie-scheibenrückfläche führen oder bereits mit einer Gewichtsreduktion eine wesentliche Reduktion des retropatellären Drucks und damit eine Verminderung des Knorpelabriebs erreicht werden.

Die wesentlichen konservativen Möglichkeiten der Behandlung der Chondrophia patellae, die uns in der Praxis gegeben sind, sind die Verbesserung der Knorpelkonsistenz bzw. möglicherweise eine Auffüllung

aufgetretener Knorpelrisse bzw. Rupturen durch Substanzen, denen eine gewisse Kittfähigkeit bzw. knorpelfestigende Wirkung nachgesagt werden kann.

Als bekannteste, sogenannte chondroprotektive Substanzen galten bisher Bausteine des hyalinen Knorpels wie die Mukopolysaccharidpolyschwefelsäure-Ester und Glukosaminsulfate, die unter den Handelsnamen Arteparon® und Dona® 200 allgemein bekannt sind. Vergleichende experimentelle Untersuchungen von *Weh*, *Dahmen* und *Frösche* aus der orthopädischen Universitätsklinik Hamburg Eppendorf („Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenkknorpel-eigenschaften in vitro“. Aktuelle Rheumatologie 6 (1981), 175-180) zeigten eindeutig, daß unter

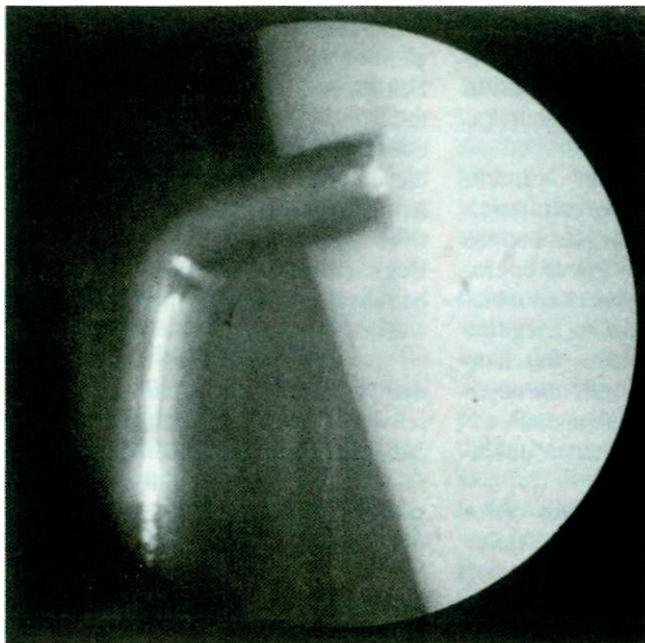


Abbildung 1
Retropatellärer
Knorpelschaden
Grad I nach
Outerbridge

diesen Substanzen die REVITORGAN®-Präparate NeyArthros® (Nr. 43) bzw. NeyChondrin® (Nr. 68) den stärksten chondroprotektiven Effekt aufwiesen. Nachdem Dona® 200 und Arteparon® neuerdings für die Lokalbehandlung nicht mehr angewandt werden dürfen, bieten sich heute lediglich noch REVITORGAN®-Präparate für eine gezielte Knorpelschutzbehandlung an.

Darüber hinaus kann nach unseren Erfahrungen mit diesen Präparaten möglicherweise sogar eine gewisse Chondrostimulation des Knorpels bzw. eine Art Verklebung oder Verkittung von Knorpelrissen erwartet werden, wie sie von *Klümper* durch Einlagerung intraartikulär injizierter zytoplasmatischer Makromoleküle mit möglicher Umwandlung in Kollagensubstanzen vermutet wurde.

Die bisher von uns durchgeführten Untersuchungen mit NeyArthros®, bei denen wir einen Teil der Patienten arthroskopisch dokumentativ vor und nach der Behandlung mit NeyArthros® untersucht haben, rechtfertigen bisher diese Thesen. Die Behandlungsschemata bei intraartikulärer und periartikulärer Anwendung zeigen Tabellen 1 und 2.

Ähnlich wie beim Therapie-schemata zur Behandlung der Kniearthrose mit NeyArthros® hat sich bei der Chondropathia patellae bei den bereits erwähnten Stadien I und II nach *Outerbridge* die intraartikuläre Anwendung von NeyChondrin® pro inj. der Stärke I zweimal wöchentlich über drei Wochen und eine gleichartige Wiederholungsserie nach vier Wochen mit der Stärke II bewährt (Tab. 3).



Abbildung 2
Retropatellärer
Knorpelschaden
Grad II nach
Outerbridge



Abbildung 3 Retropatellärer Knorpelschaden Grad III nach Outerbridge

Fast genauso effektiv dürfte auch die periartikuläre, d.h. parapatelläre subkutane Injektionstechnik sein, wobei zu empfehlen ist, bei diesem Vorgehen in der ersten Woche die Stärke I zweimal pro Woche, danach die Stärke II zweimal pro Woche und abschließend in der dritten Woche die Stärke III einmal zu injizieren. Auch dieses Behandlungskonzept sollte nach ca. vier Wochen wiederholt werden. Das genaue Behandlungsschema ist in Tabelle 4 dargestellt.

Bei röntgenologischem Nachweis von bereits sekundär aufgetretenen arthrotischen Veränderungen der Patella im Sinne einer beginnenden Retropatellararthrose bzw. schwerer Dysplasie der Patella, die auch subjektiv einem schweren Knorpelschaden vom Typ *Outerbridge* III zugeordnet werden müssen, hat sich

bei mir die kombinierte Anwendung von NeyChondrin® mit NeyArthros® bewährt, wobei die gleichen Dosierungsschemen und Behandlungsabläufe angewandt werden sollten.

Die bisherigen Ergebnisse bei der Behandlung mit REVITORGAN®-Präparaten geben zu großer Hoffnung Anlaß.

Von den bisher von mir behandelten 26, meist jugendlichen Patienten im Alter zwischen 16 und 30 Jah-

Tabelle 7

Behandlungsschema mit NeyArthros® pro inj. bei i.a. Anwendung
NeyArthros® Stärke I
2x/Woche f. 3 Wochen
Behandlungspause f. 4 Wochen, dann NeyArthros® Stärke II
2x/Woche f. 3 Wochen
Wiederholungsbehandlung der Gesamtserie nach 6 Monaten

ren waren alle zunächst mit lokalen physikalischen Maßnahmen, oralen Knorpelschutzpräparaten wie Dona® 200 oder AHP® 200 bzw. i.m.-Injektionen mit Arumalon® ergebnislos behandelt worden. Bei allen konnte -

Tabelle 2

Behandlungsschema mit NeyArthros® pro inj. bei periartikulärer bzw. i.m. Anwendung
 NeyArthros® Stärke I
 2x/Woche = 1. Woche
 NeyArthros® Stärke II
 2x/Woche = 2. Woche
 NeyArthros® Stärke III
 1x/Woche = 3. Woche
 Wiederholungsbehandlung nach 4 Wochen sowie der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabelle 3

Behandlungsschema mit NeyChondrin® pro inj. bei i. a. Anwendung
 NeyChondrin® Stärke I
 2x/Woche f. 3 Wochen
 Behandlungspause f. 4 Wochen, dann
 NeyChondrin® Stärke II
 2x/Woche f. 3 Wochen
 Wiederholungsbehandlung der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabelle 4

Behandlungsschema mit NeyChondrin® pro inj. bei periartikulärer bzw. i.m. Anwendung
 NeyChondrin® Stärke I
 2x/Woche = 1. Woche
 NeyChondrin® Stärke II
 2x/Woche = 2. Woche
 NeyChondrin® Stärke III
 1x/Woche = 3. Woche
 Wiederholungsbehandlung nach 4 Wochen sowie der Gesamtserie nach 6 Monaten

z.T. mit zusätzlicher zwei- bis dreimonatiger Sportkarenz - eine Besserung erzielt werden. Problematisch sind Therapieerfolge bei berufsbedingten Chondropathien bzw. beginnenden Femoropatellararthrosen, z.B. bei Maurern, Tiefbauarbeitern und Automechanikern oder besonders bei Fliesenlegern, von denen regelmäßige kniende oder hockende Tätigkeit verlangt wird. Bei diesen Patienten muß z. T. eine Umschulung diskutiert werden, wenn eine begleitende ungünstige Grunddisposition im Sinne einer erheblichen Störung des femoropatellaren Gleitlagers besteht.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß die Chondropathia patellae bzw. die Femoropatellararthrose bei kritischer und exakter Beurteilung des Patientengutes einer Allgemein- bzw. orthopädischen Fachpraxis ein häufiges Krankheitsbild darstellt.

Die Schwierigkeiten bei der Beseitigung der Ursachen dieser Erkrankungen führen den behandelnden Arzt des öfteren zur „therapeutischen“ Ohnmacht, die in generellem Sportverbot des Jugendlichen bzw. Arbeitsumstellung bei beruflich bedingten Erkrankungen mündet.

In dieser problematischen therapeutischen Situation stellt die Behandlung mit den chondroprotektiven bzw. chondrostimulierenden Präparaten NeyChondrin® und NeyArthros® eine hervorragende und erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit dar.

Anschrift des Verfassers:
 Dr. med. K. Lehnhardt, Salzstraße 2,
 7737 Bad Dürkheim

Behandlung von arthrotischen Erkrankungen mit zytoplasmatischen Präparaten

Vielleicht ist es Ihnen auch so ergangen wie mir, daß Sie eine strenge klinische Ausbildung an einer Universitätsklinik genossen und sich insbesondere des rheumatischen Formenkreises und rheumatisch erkrankter Personen angenommen haben. Vielleicht haben Sie sich sogar auch wissenschaftlich mit diesem Themenkreis beschäftigt und sind dann an einem Punkt angelangt, wo Sie durch Ihre Erkenntnis und durch Ihre Therapie eigentlich eine große Unzufriedenheit ernteten. Ich ging damals auf Wanderschaft in der Hoffnung, etwas Gediegenes für meine Patienten zu finden, die vor allem an Krankheiten litten, die zum rheumatischen Formenkreis zählten. Ich habe einige sinnvolle Therapiemöglichkeiten gefunden und viele Dinge, die noch kritisch zu beurteilen sind, gehört. Unter den Gediegenen fand ich die Zytoplasmatische Therapie. Man muß wohl die Spreu vom Weizen trennen, um den Menschen wirklich helfen zu können, was ja die Aufgabe des Arztes sein muß und ist.

Lassen Sie mich zuerst einige Überlegungen über die Entwicklung der Arthrose und über ihre Pathogenese machen. Die ersten Zeichen der Arthrose äußern sich oft im Auftreten von Körnchen, also Mukopolysac-

chariden und Eiweißsubstanzen, die sich im normalen Knorpelgewebe nicht finden. Diese Mukopolysaccharidgeneration zieht die Demaskierung der kollagenen Fasern nach sich und führt zur Asbestfaserung des Knorpels. Schließlich entstehen Zysten im Knorpel. In anderen Fällen führt das Einschleusen von Hyaluronidase zur Auflösung der Kittsubstanz und damit zum Auseinanderfallen der fibrillären Bestandteile der kollagenen Fasern. Schließlich kommt es auch durch andere Faktoren zur fibrinoiden Aufquellung bis zur Quellungsnekrose der Faserstrukturen. Jene Faktoren, die die extrazellulären Substanzen verändern, beeinträchtigen aber auch das enzymatische Leben der Knorpelzellen, deren Organellen so sehr gestört werden können, daß der Zelltod eintritt. Durch solche Prozesse erfährt das Knorpelgewebe sowohl eine qualitative, als auch eine quantitative Rückbildung. Die qualitative Veränderung der kollagenen Fasern führt zur Leistungseinbuße des Knorpels und damit zur Verminderung mechanischer Belastbarkeit des Knorpelgewebes. Eine quantitative Veränderung äußert sich in einem Knorpelschwund und damit in einer Verschmälerung des Gelenkspaltes. Pathogenetische Faktoren

sind hier die Enzymopathien. In vielen Fällen gehen degenerative Veränderungen des Gelenkknorpels nicht auf einen Mangel an Baustoffen zurück, die im Organismus im Überschuß vorhanden sind, sondern Chondrozyten werden auch vom arthrotischen Knorpel im Überfluß gebildet. Chondroitinsulfat wird bei Enzymmangel nicht im Knorpel als Chondroprotein verankert. Es fließt über die Synovia in die Blutbahn ab und dadurch kommt es zu den degenerativen Erscheinungen am Knorpel. Weiterhin beeinflussen Hormone sowohl den intrazellulären als auch den extrazellulären Stoffwechsel als Enzyminduktoren, -aktivatoren oder -inhibitoren. So weiß man, daß es bei einer Unterfunktion der Gonaden zu arthrotischen Veränderungen kommt. Bei Frauen treten Gonarthrosen nach der Menopause um zwei Drittel mehr auf als bei Männern. Luteotrope, thyreotrope und somatotrope Hormone der Hypophyse rufen eine Hypoplasie des Stratum synoviale hervor, in dessen Folge sekundäre Knorpeldegenerationen auftreten. Die Kortikosteroide vermindern das Kollagen, die elastischen Fasern, die Mukopolysaccharide und die Mastzellen und führen damit zur Herabsetzung der Gewebsneubildung bei Hyperkortizismus. Bei der Hypothyreose sind die Grundsubstanzen und das Kollagen häufig angequollen und dadurch ist die Belastbarkeit des Knorpels vermindert. Schließlich sei auf die Wirkung des Gewebshormons Serotonin hingewiesen, das die Aktivität der Fibroblasten und damit die Bildung der kollagenen Fasern hemmt. In Zusam-

menhang mit der langzeitigen Verabreichung von Serotonin-Antagonisten können daher Fibrosen entstehen, die sich nach Absetzen des Medikamentes wieder zurückbilden.

Zuletzt möchte ich auf die Stoffwechselerkrankungen hinweisen, die sich auf den Gelenkknorpel auswirken:

- Der Diabetes mellitus, die diabetische Athropathie
- Bei der Spondylosis hyperostotica kommt es nicht nur zur Verknöcherung des vorderen Längsbandes, sondern auch zur Arthrose der kleinen Wirbelgelenke - im Bereich der HWS „Zuckergußwirbelsäule“ genannt.
- Die Hyperurikämie
- Erkrankungen des Gefäßsystems führen zu einer Mangeldurchblutung der Synovia und dadurch zu einer Mangelversorgung der Knorpelsubstanz.

Exakte Diagnostik und kausale Therapie

Mit dieser kleinen Übersicht über einige Ursachen für die Entstehung der Arthrose wollte ich darauf hinweisen, daß ein breites Spektrum an Störungen genannt werden könnte und daß man auch hier bei der Auswahl der Präparate den Grundsatz des Organotropismus berücksichtigen muß. „Herz braucht Herz, Niere braucht Niere“. Dieser Forderung wird sicherlich schon durch das Kombinationspräparat NeyChondrin® weitgehend Rechnung getragen. Ich bin aber trotzdem der Meinung, daß auch bei der Arthrose eine exakte Diagnose gestellt und die Präparate-

auswahl entsprechend den Ursachen getroffen werden sollte. *Klümper* berichtet, daß er mit NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyChondrin®N großartige Erfolge erzielt hat - und das nur mit Dilutionen der Stärke I. Wir konnten diese Erfolge an unserem Institut nicht nachvollziehen. Sei es, daß wir nicht die Entzündungsbestrahlung unter Röntgen-Tiefentherapiebedingungen einleiteten, wie *Klümper* es machte, oder daß in der Sportmedizin doch vorwiegend Arthralgien traumatischer Genese und vorwiegend relativ jugendliche Personen betroffen sind. *Klümper* stellte zur Diskussion, ob nicht der Entzündungsbestrahlung eine zusätzliche Induktionswirkung zu vermehrter Synthese der Matrixsubstanz zukommt oder die Rezeptorfähigkeit für zelluläre Wirkstoffe durch eine einleitende Entzündungsbestrahlung verbessert wird. Wir konnten auch keinen zufriedenstellenden Erfolg mit der Schnelltherapie erreichen, wie sie im Beipackzettel des NeyChondrin®-Sol angegeben ist oder wie wir sie noch mit einer Mischung aus NeyChondrin® und NeyArthros® modifizierten:

- am ersten Tag 1 Ampulle NeyChondrin® und NeyArthros® in Stärke I,
- am zweiten Tag 2 Ampullen NeyChondrin® und NeyArthros® in Stärke I,
- am dritten Tag 2 Ampullen NeyChondrin® und NeyArthros® in Stärke II usw.
- am achten Tag eine Durchstechampulle NeyChondrin®-Sol und NeyArthros®-Sol und
- am 11. Tag wiederum das gleiche.

Zufriedenstellend war erst der Erfolg, als wir zur Dilution NeyArthros® (Nr. 43) auch NeyDesib® (Nr. 78) dazu gaben und zu NeyChondrin® (Nr. 68) das NeyTroph® (Nr. 96). Es ist klar, daß bei jeder fortgeschrittenen Arthrose die umliegenden Muskelstrukturen mitbetroffen sind, meistens im Sinne einer Kontraktur oder Atrophie. Das NeyDesib® verhindert wohl durch die allgemeine immunsuppressive Wirkung eine Aktivierung der Arthrose in das entzündliche Stadium. Einen noch besseren Erfolg konnten wir erzielen, als wir bei Stoffwechselstörungen noch die Dilutionen FegaCoren® (Nr. 61) oder das NeyFaexan® (Nr. 55) dazu gaben, oder als wir bei hormonellen Störungen, z. B. bei der Gonarthrose der Frau nach der Menopause oder bei der polymodulären Arthrose, die Dilution Follikulinnorm® (Nr. 17) dazu setzten. Ein fokales Geschehen kann ja mit den Dilutionen NeyNormin® (Nr. 65) und Neyimmun® (Nr. 73) mitbehandelt werden.

Krug und *Kugler* wiesen darauf hin, daß bei manchen Patienten eine Schmerzüberempfindlichkeit vorliegt, die manchmal schon hysterische Züge annimmt. Sie gaben in diesen Fällen NeyCalm®. Damit haben auch wir diese Übersensibilität, die mit Depressionen einhergeht, leichter in den Griff bekommen. *Theurer* hat die Anregung gegeben, bei Agitiertheit, bei vegetativ bedingten sympathikomimetischen Tendenzen zusätzlich Epiphyse zu verabreichen. Epiphyse beruhigt übererregte Patienten und beeinflusst über das vegetative Nervensystem die Psyche. Auch damit konnten wir sehr gute Erfolge erzie-

len. Ich möchte hier auf die Arbeit von *Srutzker*, dem Psychotherapeuten in Wien, hinweisen, der in einer Drei-Jahres-Studie feststellte, daß Wirbelsäulen- und Arthroseschmerzen bis zu über 70% psychogener Herkunft oder stark psychogen überlagert sind. Eine amerikanische Arbeit spricht nur von 40-50 %.

Wir haben an unserem Institut im Jahre 1984 insgesamt 60 Frauen und 35 Männer mit Erkrankungen behandelt, die vorwiegend dem degenerativen rheumatischen Formenkreis zugezählt werden können. Bitte verzeihen Sie mir jetzt, wenn ich nicht harte Daten darlegen kann, weil ich die Rückantworten noch nicht alle bekommen habe. Ich kann aber bereits Tendenzen angeben.

Wir bekommen die Patienten zu einer Kur für eine Dauer von drei bis vier Wochen. In dieser Zeit können wir auch die Zytoplasmatische Therapie durchführen. Es ist nur sehr schwierig, die Erfolgskontrolle statistisch festzuhalten. Mit der Zytoplasmatischen Therapie nach *Theurer* behandelten wir vorwiegend Koxarthrosen und Gonarthrosen. Bei Koxarthrosen verabreichten wir die Dilutionen NeyArthros®, NeyDesib®, NeyChondrin®, NeyTroph® mit der Stärke I bis II intraartikulär, mit Stärke III periartikulär. Bei Gonarthrosen werden alle Injektionen periartikulär verabreicht, und zwar im Abstand von zwei bis drei Tagen. Das ist eine persönliche Angelegenheit, ich ziehe es vor, nicht in das Kniegelenk zu injizieren.

Alle Patienten waren während dieser Therapie in Kurbehandlung, und zwar wurden Radon-Thermal-Unterwasser-Therapien, Massagen und

Radon-Thermal-Wannenbäder verordnet. Bei unserer wissenschaftlichen Arbeit, die ich Ihnen leider noch nicht statistisch belegen kann, haben wir im ersten Halbjahr 1984 zehn Frauen und zehn Männer mit den Dilutionen NeyArthros® (Nr. 43), NeyDesib® (Nr. 78), NeyChondrin® (Nr. 68) und NeyTroph® (Nr. 96) behandelt. Wir haben diesen Personen einen Fragebogen zugeschickt, bei dem folgende Fragen gestellt wurden:

Kasuistik

- Wann kam es zu einer Besserung?
- Hält die Besserung heute noch an?
- Sind Ruhe- oder Bewegungsschmerzen vorhanden?
- Wenn Schmerzen vorhanden sind, geben Sie diese auf einer Schmerzskala von 1 — 10 an
(nach Prof. *Berlin*).
- Wie ist das Allgemeinbefinden nach der Kur?

Denselben Fragebogen haben wir auch zehn Männern und Frauen zugesandt, die bei uns im gleichen Zeitraum eine Kur ohne Zytoplasmatische Therapie durchführten. Aus den bis jetzt zurückgesandten zehn Fragebogen können wir folgende vorläufigen Schlüsse ziehen:

1. Bei beiden Gruppen scheint eine Dauer von drei Monaten zu verstreichen, bis es zu einer deutlichen Besserung kommt.
2. Es zeigt sich, daß mehr Personen nach drei Monaten beschwerdefrei waren, die mit der Zytoplasmatischen Therapie behandelt

wurden, als bei der Kontrollgruppe, die nur die Kur durchführte. Von zehn bisher vorliegenden Aussagen, berichteten zwei von keiner besonderen Besserung durch die Zytoplasmatische Therapie.

Der eine Fall, ein 74 Jahre alter Patient, mit einer starken schmerzhaften Koxarthrose beidseits, mit massiver Bewegungseinschränkung in der Innen- und Außenrotation, der bereits für eine Operation vorgesehen war und der noch einmal versuchte mit der Zytoplasmatischen Therapie der Operation zu entinnen. Bei ihm kam es trotz der Kur mit der Therapie im Laufe des nächsten halben Jahres zu keiner Besserung. Der Patient ließ sich operieren.

Der zweite Fall ist eine 48 Jahre alte Patientin. Sie hatte in der Kindheit einen schweren Autounfall mit Beckenzertrümmerung und massiver Wirbelweichteilverletzung im Bereich des rechten Glutaeus maximus mit nachfolgender Muskelatrophie. Dadurch kam es zu einer Fehlhaltung und dauernden polyarthralgischen Beschwerden und Schmerzen in der gesamten Wirbelsäule. Außerdem war eine Koxarthrose vorhanden. Diese Schmerzen sind sicher auf eine massive Dentopathie und teilweise arthrotische Veränderungen der Gelenke zurückzuführen. Nach zweimaliger Zytoplasmatischer Therapie konnten zwar ihre migräneartigen Kopfschmerzen beseitigt werden, jedoch nicht die Schmerzen der Wirbelsäule und der Hüfte, die durch die Fehlhaltung mit bewirkt werden.

Für mich überraschend war jedoch ein Fall, bei dem Schmerzfreiheit erzielt wurde, obwohl die statischen Voraussetzungen nicht gegeben waren. Eine 45 Jahre alte Patientin mit

einer Vagus-Gonarthrose links, die über jahrelange Schmerzen klagte und die schon viele Kuren über sich ergehen ließ, ist nach einer einmaligen Zytoplasmatischen Therapie, periartikulär injiziert, von Anfang 1984 bis zum heutigen Tag beschwerdefrei. Sie kann das Knie normal belasten, nur bei sehr starker Belastung, d. h. stundenlangem Bergabgehen, spürt sie noch geringe Beschwerden. Aber sie treten nicht mehr in der früheren Intensität auf.

Bei allen Patienten, die nur die Kur ohne Zytoplasmatische Therapie absolvierten, traten spätestens nach einem dreiviertel Jahr wieder massive Schmerzen im Bereich der Hüfte oder der Kniegelenke auf. Ein Teil konnte keinen Erfolg erzielen. Bei einem anderen Teil wurde ein geringer Erfolg erzielt, aber es wurden doch dauernd Schmerzen angegeben. Bei anderen begannen die Beschwerden nach vier bis fünf Monaten erneut. Gegenüber der Gruppe, die mit der Zytoplasmatischen Therapie behandelt wurde, und in der bis auf die zwei genannten Ausnahmen in allen Fällen eine deutliche Besserung auftrat, die bis zum heutigen Tage anhält, bescheidene Ergebnisse. Wir konnten auch keine negativen Wirkungen des Zusammenspiels zwischen Hydrotherapie und Zytoplasmatischer Therapie feststellen. Es wäre sogar interessant, zu überprüfen, ob nicht der Erfolg durch die Hydrotherapie gefestigt werden kann. Dazu fehlen uns aber noch die Unterlagen.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Günter Leiner, Monuthwegö
A-5630 Bad Hofgastein

Die Behandlung der Osteoarthrose mit NeyArthros® und NeyChondrin®

Die Behandlung und Führung von Patienten mit Erkrankungen des degenerativ rheumatischen Formenkreises gehört zu den wichtigsten Aufgabenbereichen des praktisch tätigen Fach- und Allgemeinarztes. Die relative Häufigkeit der verschiedenen rheumatischen Erkrankungen in der Allgemeinpraxis dokumentiert sich darin, daß 10-20% aller Patienten ihren behandelnden Arzt wegen rheumatischer Beschwerden aufsuchen.

Nach *Siegenthaler* verteilt sich das

Krankengut mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in einer Allgemeinpraxis auf (Abb. 1):

55 % extraartikulären Rheumatismus

38 % Arthrosen u. Spondylarthrosen

7 % rheumatoide Arthritis

Die Arthrosen gehören nicht nur klinisch und empirisch, sondern auch epidemiologisch nachweisbar zu den häufigsten chronischen Krankheiten und stellen für den Fach- genauso wie für den Allgemeinarzt ein erstrangiges Problem dar. Die Arthrose ist

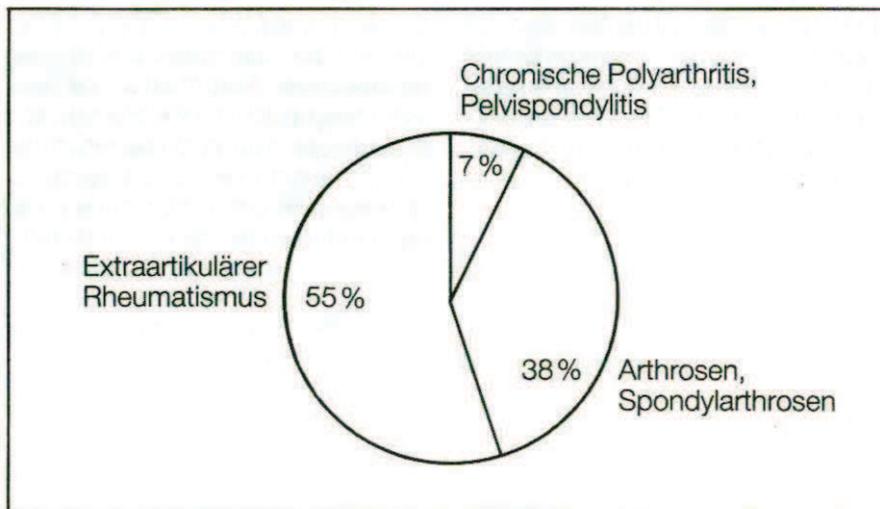


Abbildung 1 Relative Häufigkeit der verschiedenen rheumatischen Krankheitsformen bei den Patienten eines Allgemeinarztes (nach *Siegenthaler*)

eine progressiv-degenerative Erkrankung der Gelenke, die sich nicht durch systematische Symptome manifestiert. Die Symptome treten zwar im allgemeinen erst bei älteren Patienten auf, doch nimmt die Arthrose meist einen schleichenden Verlauf und beginnt schon viele Jahre früher. Im Prinzip ist die Arthrose eine isolierte Erkrankung der Gelenke. Sie manifestiert sich im Gegensatz zu der entzündlich-rheumatischen Erkrankung, die eine mesenchymale Systemaffektion darstellt, niemals viszeral und zeigt keine klinischen oder humoralen Symptome einer Allgemeinerkrankung.

Eine gezielte basale Therapie bei der Arthrose soll die Normalisierung des geschädigten Stoffwechsels des synovialen Systems herbeiführen (Tab. 1). Das Prinzip der symptomatischen Therapie, sei sie nun medikamentös (Antirheumatika und Analgetika) oder physikalisch-therapeutisch (passive, schmerzstillende Maßnahmen oder aktive Bewegungstherapie) hat zum Ziel, die dekompenzierte und aktivierte Arthrose wieder in eine latente Phase zu überführen. Von einer kausalen Therapie kann dabei natürlich nicht die Rede sein.

Tabelle 1 Gezielte basale Therapie der Arthrose

1. Reduktion von Übergewicht
2. Ausgewogene, eiweißreiche Ernährung
3. Medikamentöse Basistherapie
4. Infiltrations- und intraartikuläre Therapie
5. Physiko- und Balneotherapie
6. Konservative und operative orthopädische Therapie

Regeneration des Gelenkknorpels

Die Entstehung von Arthrosen wird heute nicht mehr ausschließlich auf reine Abnutzungserscheinungen zurückgeführt, sondern auf Veränderungen der Makromoleküle (Proteoglykane, Kollagen), besonders im Bereich des Gelenkknorpels.

Der Anwendung von NeyChondrin® und NeyArthros® liegt die Idee zugrunde, Gelenkknorpel zu regenerieren oder zumindest soweit zu stabilisieren, daß ein Knorpelschaden nicht weiter fortschreiten kann. Aus einer Arbeit von *Küntner* geht hervor, daß dieser therapeutische Ansatz eine Abwendung von der noch geltenden Lehrmeinung darstellt, es wäre der Gelenkknorpel grundsätzlich nicht regenerierbar. Andererseits wäre aber der Gelenkknorpel schon länger als ein Jahrzehnt als Vitalorgan bekannt, das nachgewiesenermaßen therapeutisch einflußbar sei und sich entsprechend der biologischen Grundregel „Die Funktion erhält die Form“, verhalte und nicht umgekehrt. In praxi stellt sich die Frage, wie die organotherapeutischen Wirkstoffe appliziert werden sollen. Wir bevorzugten ganz eindeutig die intraartikuläre Applikation von NeyArthros®-Dilutionen der Stärke I und II, natürlich unter streng sterilen Kautelen. Als Regelfall dürfen wir die intraartikuläre Injektion natürlich nicht auffassen. Wir haben bei unserem Krankengut vornehmlich die intramuskuläre und nur fallweise die intraartikuläre Injektionsform gewählt.

Material und Methodik

Wir überblicken in einem Zeitraum von mehr als zwei Jahren über 30 Patienten mit Erkrankungen des degenerativ-rheumatischen Formenkreises. Entsprechend den Empfehlungen des Herstellers wurden von uns die Substanzen NeyChondrin® und NeyArthros® in Form der Dilutionen und der Lingualpräparate verwendet. Die Wirkstoffe von NeyChondrin® stimulieren gezielt die Biosynthese von Chondroitinsulfat, Hyaluronat, sowie saurer Glykosaminoglykane, die für Turgor, Elastizität, Formkonstanz, Reißfestigkeit und Stabilität der bradytrophen Gewebe verantwortlich sind. Die Wirkstoffe von NeyArthros® regenerieren traumatisch geschädigte und degenerierte Knorpelgewebe. Die Regeneration geschädigten Knorpelgewebes beruht auf der gezielten Stimulierung zellulärer biosynthetischer Reaktionen. Insbesondere wird die Synthese von Chondroitinsulfat und Kollagen angeregt. Bei den degenerativen Gelenkerkrankungen bieten diese Präparate eine Möglichkeit zur individuellen Behandlung.

Im allgemeinen behandelten wir unsere Patienten mit nichtaktivierten Arthrosen der kleinen und großen Gelenke in einem Dosierungsschema von je einer Ampulle NeyArthros®-Dilution in aufsteigender Dosierung an den Tagen 1, 3, 5, 7 und 9, sowie NeyChondrin®-Dilution in aufsteigender Dosierung an den Tagen 2, 4, 6, 8, 10 und 12. Zusätzlich erhielten

die Patienten NeyArthros®-Liposome-Tropfen sowie NeyChondrin®-Tropfen nach dem vorgegebenen Dosierungsschema. Fallweise, vor allem im Rahmen aktivierter Arthrosen der Schulter-, Knie- und Daumengrundgelenke wurde NeyArthros® mit der Stärke I oder II in Dilutionsform intraartikulär oder periartikulär injiziert.

Insgesamt kam es bei über 90 % unseres Patientengutes zu einer wesentlichen bis deutlichen Besserung des Beschwerdebildes, wobei besonders die intraartikuläre Gabe von NeyArthros®-Dilutionen in der Stärke I und II bei aktivierten Arthrosen eine deutliche Besserung des Beschwerdebildes brachten.

Zusammengefaßt läßt sich aufgrund unserer Erfahrungen sagen, daß sich NeyChondrin® und NeyArthros® zur Basistherapie von Erkrankungen des degenerativ-rheumatischen Formenkreises anbieten, da damit eine wesentliche Besserung dieses so weit verbreiteten Krankheitsbildes ohne Nebenwirkungen erzielt werden kann.

Anschrift des Verfassers:
Dr. Bernd Mirtl, St.-Martiner-Straße 23
A-9500 Villach/Österreich

NeyArthros® und NeyChondrin® in der Orthopädischen Praxis

Im Laufe von vier Jahren wurden insgesamt 430 Patienten mit NeyArthros® (Nr. 43) und NeyChondrin® (Nr. 68) behandelt. Die Nachuntersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, so daß es sich hier nur um einen vorläufigen Bericht handelt.

Es wurden 381 weibliche und 49 männliche Patienten mit folgenden Diagnosen behandelt:

- 238 Kniearthrosen
- 43 Koxarthrosen
- 106 Spondylosen
- 13 Chondropathien der Patella
- 12 Arthrosen der oberen Sprunggelenke
- 14 Polyarthrosen
- 4 Omarthrosen

Zur Technik

Bei den Kniearthrosen wurden NeyArthros® und NeyChondrin® immer intraartikulär verabreicht, also wurden insgesamt 1560 intraartikuläre Injektionen vorgenommen. Die Injektionen erfolgten zweimal wöchentlich. Es wurde jeweils eine Originalpackung zu fünf Ampullen der Dilutionen NeyArthros® und NeyChondrin® der Stärke I - III verabreicht. Die Stärken I - III beider Medikamente wurden für die Injektionen immer in einer Spritze aufgezo-gen und intraartikulär verabreicht.

Als Abschluß dieser intraartikulären Injektionskur wurden NeyArthros® und NeyChondrin® als Sol-Präparat intramuskulär gegeben. In letzter Zeit wurde stattdessen die Stärke III der Dilutionen von NeyArthros® und NeyChondrin® intraartikulär verabreicht.

Bei der Koxarthrose ist es erfahrungsgemäß schwierig, intraartikulär zu injizieren, besonders bei ausgeprägten arthrotischen Veränderungen, so daß man bei der Koxarthrose eher eine paraartikuläre Infiltration annehmen muß.

Bei den Chondropathien der Patella und bei den Arthrosen der oberen Sprunggelenke und der Schultergelenke wurden die Injektionen ebenfalls intraartikulär gegeben.

Bei den Spondylosen wurden NeyArthros® und NeyChondrin® im schmerzhaften Segment subkutan injiziert bzw. bei Schmerzen im Bereich des gesamten Achsenskeletts intramuskulär. Ebenso bei der Polyarthrose. Die Patienten wurden sechs Wochen nach Beendigung der Injektionskur zur Kontrolluntersuchung wiederbestellt.

Verträglichkeit

Lediglich bei zwei Fällen mit Kniearthrose stellte sich nach Gabe der Stärke III intraartikulär ein Reiz-

zustand des Kniegelenkes ein, der aber nach Ruhigstellung und entsprechender kausaler Therapie zum Abklingen kam. Die Gelenkpunktate, die der bakteriologischen Untersuchung zugeführt worden waren, waren aber immer steril. Von allen übrigen Patienten wurden NeyArthros® und NeyChondrin® ohne Zwischenfälle vertragen. Dies erscheint um so eindrucksvoller, als der größte Teil der Patienten altersmäßig zwischen 60 und 80 Jahren lag (162 Pat. zwischen 70 und 80 Jahren, 98 Pat. zwischen 60 und 70, 84 Pat. zwischen 50 und 60, 57 Pat. zwischen 40 und 50 und 29 Pat. zwischen 30 und 41 Jahren).

Die bisherigen Nachuntersuchungen ergaben die besten Erfolge bei der Kniearthrose, wo NeyArthros® und NeyChondrin® an das Erfolgsorgan direkt herangebracht werden konnten. Hier fanden sich Angaben über Besserung der Beschwerden auffallenderweise schon während der Injektionskur sowie in besonders günstigen Fällen bis zu maximal zwei Jahren (30 Fälle). An dieser Stelle darf festgestellt werden, daß die Erfolge dieser Behandlung natürlich bei jenen Fällen am besten waren, bei denen die degenerativen Veränderungen noch nicht so weit fortgeschritten waren und noch genügend regenerationsfähiger Knorpel vorlag. Interessant war auch zu beobachten, daß neben der Lokalwirkung eine deutliche Beeinflussung des Allgemeinbefindens zu bemerken war (Äußerung einer Pat.: Ich fühle mich wie ein neuer Mensch). Aufgrund der bisherigen Erfahrungen kann eine Besserung der Beschwerden bei der

Kniearthrose bei bis zu 60 Prozent angenommen werden.

Etwas weniger günstig zeigen sich die Ergebnisse bei der Koxarthrose, da diese Patienten alle erst mit schwersten degenerativen Veränderungen zur Behandlung erschienen.

Bei den Spondylosen konnten vor allem alle jene Patienten gebessert werden, die ihre Beschwerden in eng umschriebenen Segmenten angaben (Zervikal-Lumbal-Syndrome) und daher einer eher gezielten lokalen Behandlung zugeführt werden konnten.

Von den 13 Chondropathien der Patella wurden zehn Patienten beschwerdefrei und drei konnten gebessert werden. Bei der Arthrose des oberen Sprunggelenkes wurden sechs Patienten beschwerdefrei, in drei Fällen trat Besserung ein, drei weitere Patienten blieben bezüglich der Beschwerden unbeeinflusst.

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen stellt die Therapie mit REVITORGAN®-Präparaten, hier im speziellen Fall mit NeyArthros® und NeyChondrin® eine wesentliche Bereicherung der konservativen Therapie bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates dar, die ich in meiner orthopädischen Praxis nicht mehr missen möchte.

Anschrift des Verfassers:
Medizinalrat Dr. Rudolf Reiter, Keplerplatz
12/9, A-1100 Wien X

Die REVITORGAN®-Behandlung bei akuten rheumatischen Beschwerden

Die Zytoplasmatische Therapie wirkt hervorragend bereits als Monotherapie, aber noch bessere Heilerfolge kann man erzielen, wenn man sie wenigstens teilweise mit anderen Naturheilverfahren, vor allem mit Akupunktur und Neuraitherapie verbindet. Ich habe meine Erfahrungen vor allem auf dem Gebiet der Rheumatologie weiter vertieft.

Die rheumatischen Beschwerden sind sehr verbreitet, haben eine unterschiedliche Ätiopathogenese und verschiedene Verlaufsmöglichkeiten: Manchmal sehen wir nur ein akutes Geschehen, manchmal chronische Verläufe mit akuten Schüben, etc. Trotz dieser Palette von Krankheitsverläufen gibt es mit den zytoplasmatischen Präparaten eine Therapieform, mit der diese verschiedenen Krankheitsbilder zum Nutzen unserer Patienten erfolgreich behandelt werden können.

Die Zytoplasmatische Therapie ist organspezifisch. Bei den rheumatischen Beschwerden sind die betroffenen Gewebe und Organe hauptsächlich Knochen, Gelenkknorpel, Gelenkkapsel, Synovialflüssigkeit, Muskeln, Sehnen und Nerven. Diese Substanzen sind in den Präparaten NeyArthros®, NeyChondrin® und NeyThroph® enthalten. Diese drei Präparate sind also die Waffen, die wir bei unseren Rheumatikern vor-

wiegend einsetzen: Sowohl einzeln, aber auch kombiniert oder alternierend - je nach Krankheitsbild.

Bei akuten rheumatischen Beschwerden ist die Verwendung dieser Präparate von der Art der Pathologie, ob degenerativ oder entzündlich, unabhängig. Nur aus diesem Grunde erlaube ich mir, von rheumatischen Beschwerden zu sprechen, auch wenn das Wort „Rheuma“ sehr differenzierte Krankheitsbilder beinhaltet und völlig ungenau ist.

Akute Schübe bei einer Pcp oder einer Arthrose, ein Lumbalsyndrom oder eine Sehnenscheidenentzündung werden - auch wenn die Ursachen der Beschwerden verschieden sind - auf die gleiche Art behandelt. Darunter verstehe ich sowohl die Präparate (NeyArthros®, NeyChondrin®, NeyTroph®), als auch die Art der Verabreichung (i.e., s.c. oder i.m.) und die Methode (Injektion in Punkte aus der Akupunktur oder der Neuraitherapie).

Vor einigen Jahren wurde das Davos-Prinzip aufgestellt, um die Akupunkturpunkte leicht aufzufinden. Das geschah damals auf einem internationalen Kongreß in Davos, bei dem die Referenten über eine Methode diskutierten, mit der man am sichersten und schnellsten den genauen Akupunkturpunkt findet. Die klassische Methode besteht in der Messung der

Cun. Cun ist eine körpereigene Maßeinheit, die bei der Bestimmung von Akupunkturpunkten zugrundegelegt wird, z. B. ist die Breite des Patientendaumens im Bereich des Interphalangealgelenkes als 1 Cun definiert. Eine neuere Methode ist die Messung des elektrischen Hautwiderstandes mit speziellen Geräten. Am Ende der Tagung wurde noch eine andere, bessere und sichere Methode vorgeschlagen, die „Dawo's-Methode“: Man soll da stechen, wo es weh tut - Dawo's weh tut. Und genauso verfährt man in der Neuraithérapie beim Quaddeln.

Bis jetzt habe ich über generelle Voraussetzungen gesprochen, nun will ich etwas in Einzelheiten nicht so sehr der einzelnen Krankheiten gehen, sondern in die der verschiedenen Lokalisationen.

Beginnen wir mit einem großen Gelenk, dem Schultergelenk, das sowohl von einem entzündlichen Prozeß, der PcP, als auch von einem degenerativen Prozeß, der Omarthrose, befallen werden kann; darüberhinaus existieren Affektionen, die vor allem zu Lasten der Gewebe gehen, die das Gelenk umgeben, und die z. B. in einer Kalkablagerung ihren Ausdruck finden. In die Schulterregion können außerdem auch Schmerzen projiziert werden, die von der Wirbelsäule ausgehen. Immer ist eine korrekte Fallaufnahme mit einer klinischen Untersuchung unerlässlich. Sie gibt wichtige Hinweise für Prognose und Therapie der Grundkrankheit.

An der Schulter unterscheidet man die Beschwerden in Vorder-, Hinter- und Lateralschmerzen. Sie manifestieren sich längs der drei Hauptmeridiane, welche die Schulter durchlau-

fen. Zusätzlich zum spontanen Bericht des Patienten und den gezielten Fragen des Arztes ist es deshalb angezeigt, auch durch eine genaue Schmerzprüfung (spontaner Schmerz, Bewegungsschmerz oder Druckschmerz?) herauszufinden, wo der Hauptschmerz lokalisiert ist. Zum

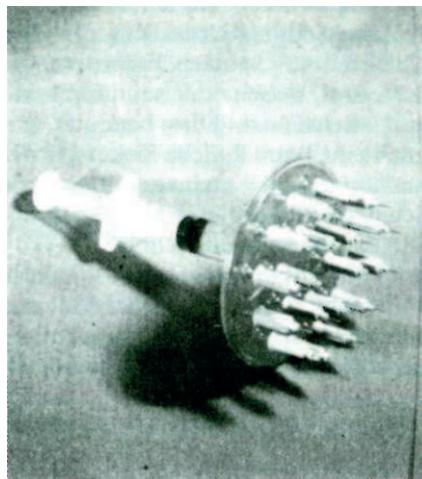


Abbildung 1 1 Aufsatz für Injektionen bei HWS-, BWS- oder LWS-Syndrom

Schluß gilt es, die Punkte der drei Meridiane aufzusuchen, die am druckempfindlichsten sind. Danach spritze ich in diese Schmerzpunkte eines der drei genannten zytoplasmatischen Präparate. Das Intervall zwischen den einzelnen Injektionen beträgt 24 bis 48 Stunden.

Analog können wir auch die anderen Gelenke der oberen und unteren Extremitäten behandeln, also Ellbogen, Hüften und Kniegelenke. Bei den großen Gelenken kann man NeyArthros® auch intraartikulär (i.a.) injizieren. Dies führt jedoch zu keinen

wesentlich besseren Ergebnissen, und das Infektionsrisiko für den Patienten ist größer. Auch eine eventuell größere Schmerzbelastung muß in Betracht gezogen werden.

Im Fall eines HWS-, BWS- oder eines LWS-Syndroms mit oder ohne Ausstrahlung rate ich, paravertebral im Abstand von 1 bis 2 cm zu spritzen. Hierbei benütze ich einen kleinen Aufsatz (Abb. 1), der mir erlaubt, gleichzeitig - je nach Erfordernis - drei, fünf, sieben oder neun Injektionen zu machen. Dies bedeutet für mich eine beträchtliche Zeitersparnis und erspart meinen Patienten Schmerzen. Bei dieser Methode werden die Injektionen nicht in die Akupunkturpunkte gegeben, sondern man geht nach den Prinzipien der Neuraitherapie vor. Wir müssen berücksichtigen, daß das vertebrale Schmerzsyndrom primär und/oder sekundär auf Muskelverspannungen

beruht, die mit diesen Injektionen erfolgreich bekämpft werden können. Auch wenn eine Schmerzausstrahlung besteht, haben wir die Möglichkeit, mit diesem Aufsatz schnell zu handeln und zu helfen.

Wenn wir jedoch auf Trigger Points stoßen, empfehle ich, die Methode nach *Kraus* aus New York anzuwenden und die Trigger Points direkt anzuspritzen, auch mit den REVITORGAN®-Präparaten. Dasselbe gilt auch bei spastischen Schmerzzonen am Rücken. Leider sprechen sie jedoch auf diese Art der Therapie schlechter an, weil sie oft der Ausdruck einer inneren Störung sind - bitte denken Sie an den „Pankreasbuckel“, den „Leberbuckel“, usw. - und somit einer internistischen Therapie bedürfen.

Anschrift des Verfassers:
Dott. B. Rupini, Medico Chirurgo
Via S. Anastasio, 20, I-34134 Trieste

Arthrose-Behandlung mit NeyArthros® und D'Glucosaminsulfat - randomisierte Studie

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von NeyArthros® im Vergleich zu D-Glucosaminsulfat führten wir mit 40 Patienten - je 20 mit NeyArthros® bzw. mit D-Glucosaminsulfat - eine offene randomisierte Studie bei Patienten mit meist aktivierten Knie- und Hüftgelenksarthrosen durch.

Die Dauer der Behandlung, die in den meisten Fällen stationär vorgenommen wurde, betrug vier Wochen. In der ersten Woche erhielten die Patienten der NeyArthros®-Gruppe das Präparat ansteigend in Form der Dilutionen Stärke I-III und in der zweiten bis vierten Woche dreimal wöchentlich je eine Ampulle NeyArthros®-Sol intramuskulär. Die Patienten der D-Glucosaminsulfat-Gruppe erhielten dreimal wöchentlich eine Ampulle intramuskulär während der gesamten vier Wochen.

Therapieerfolg, Verträglichkeit und Befindlichkeit wurden vor Beginn der Studie und anschließend im Abstand von je sieben Tagen auf entsprechenden Protokollbögen dokumentiert, und zwar anhand von Score-Zahlen für Schmerzen bei Palpation und Bewegung, Gelenkzustand, Rötung und Überwärmung, Gehfähigkeit und Gelenkkapselanschwellung. Ferner wurden die Bewegungsausschläge gemessen und der Ist-Zustand nach dem Urteil des

Arztes und der Patienten aufgezeichnet. Ebenfalls dokumentiert wurden eine eventuelle Vor-, Begleit- und Zusatzbehandlung. Nach Abschluß der Therapie erfolgte die Beurteilung des Therapieerfolges durch Arzt und Patient ebenso wie die Beurteilung der Verträglichkeit.

In der NeyArthros®-Gruppe waren zwei und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe ein Patient mit Knie- und Hüftbefall. Nicht in die Dokumentation aufgenommen werden konnten drei Patienten aus der D-Glucosaminsulfat-Gruppe, und zwar ein Patient mit Kniearthrose, der nach sieben Tagen weitere Injektionen verweigerte, und zwei Patienten aus der Gruppe der Hüftarthrosen, die wegen Herzinfarkt bzw. Operation verlegt werden mußten. Von einem ambulanten Patienten ging der Protokollbogen aus der NeyArthros®-Kniegelenk-Gruppe nicht ein.

Die folgenden Tabellen zeigen die Alters- und Geschlechtsverteilung jeweils für die Gruppe mit Knie- (Tab. 1) und Hüftarthrose (Tab. 2) unter Berücksichtigung des schon erwähnten Doppelbefalls einiger Patienten.

In Tabelle 3 ist dargestellt, welche Patienten der jeweiligen Gruppen eine Vorbehandlung hatten, die meist mit nichtsteroidalen Antirheu-

**Tabelle 1 Altersgruppen
Kniegelenke**

NeyArthros® (n = 9)	
Alter:	38 → \bar{x} 56,8 → 77 Jahre
♀ (5)	38 → \bar{x} 60,2 → 77 Jahre
♂ (4)	45 → \bar{x} 52,5 → 70 Jahre
D-Glucosaminsulfat (n = 8)	
Alter:	45 → \bar{x} 58,4 → 63 Jahre
♀ (5)	53 → \bar{x} 60,2 → 65 Jahre
♂ (3)	45 → \bar{x} 55,3 → 62 Jahre

**Tabelle 2 Altersgruppen
Hüftgelenke**

NeyArthros® (n = 12)	
Alter:	33 → \bar{x} 56,5 → 77 Jahre
♀ (6)	33 → \bar{x} 50,3 → 77 Jahre
♂ (6)	51 → \bar{x} 62,7 → 72 Jahre
D-Glucosaminsulfat (n = 11)	
Alter:	32 → \bar{x} 50 → 74 Jahre
♀ (4)	32 → \bar{x} 49,8 → 74 Jahre
♂ (6)	35 → \bar{x} 50,2 → 59 Jahre
1x k. A.	

Tabelle 3 Behandlungsgruppen

	NeyArthros®	D-Glucosaminsulfat
Vorbehandlung		
Hüftgelenke	10 von 12	9 von 11
Kniegelenke	7 von 9	7 von 8
Zusatzbehandlung		
Hüftgelenke	9 von 12	10 von 11
Kniegelenke	7 von 9	8 von 8
Begleitbehandlung		
Hüftgelenke	8 von 12	8 von 11
Kniegelenke	4 von 9	7 von 8

matika vorgenommen worden war. Weiter werden dargestellt die Zusatzbehandlungen während der Prüfung, die im wesentlichen aus Bewegungsbehandlung, Wärmeverabreichung, Elektrotherapie sowie Bädern und Massagen bestanden; schließlich wird noch die Zahl der Begleitbehandlungen der jeweiligen Patienten dargestellt. Diese waren in der Hauptsache wegen Durchblutungsstörungen, Hypertonie, Hyperurikämie und Magenulkus erforderlich. Interaktionen mit den gleichzeitig verabreichten Medikamenten wurden nicht beobachtet.

Auf weitere Einzelheiten der anamnestischen Daten soll aus Zeitgründen verzichtet werden.

Ergebnisse der einzelnen Gruppen

Bei den Kniearthrosen nahmen die Schmerzen bei Palpation sowie die Schmerzen bei Bewegung deutlich ab mit einer Signifikanz auf dem 5%-Niveau bei Palpation für das D-Glucosaminsulfat (Abb. 1) und auf dem 1 %-Niveau bei Bewegung für das gleiche Medikament (Abb. 2). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Ausgangslage in dieser Gruppe wesentlich schlechter war als in der Ney Arthros®-Gruppe.

Auffällig ist in der Ney-Arthros®-Gruppe die schon bekannte Tatsache, daß in den ersten zwei Wochen eine gewisse Anlaufzeit bis zum Einsetzen der Wirkung erforderlich ist.

Abbildung 3 stellt die Verbesserung der Gehfähigkeit beider Gruppen dar. Auch hier ist wieder

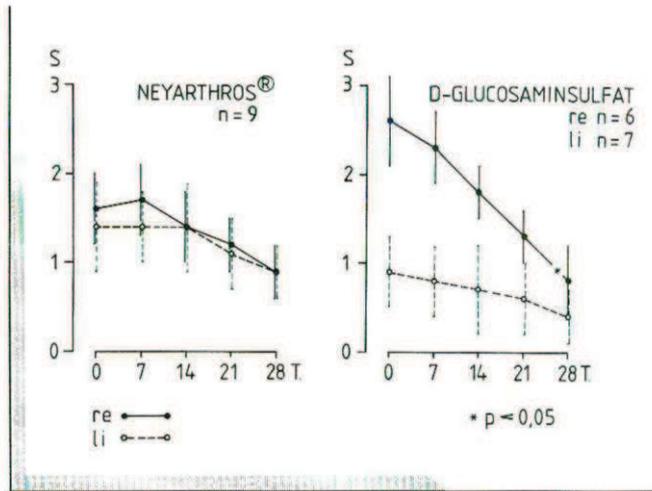


Abbildung 1 Schmerzen bei Palpation des Knies;
x, ± SEM

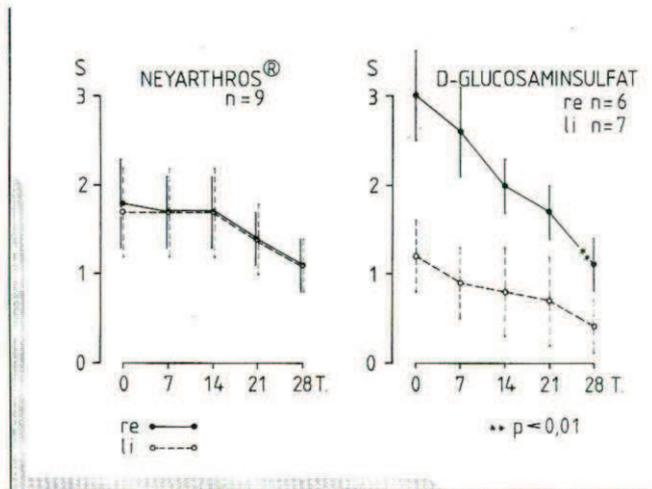


Abbildung 2 Schmerzen bei Bewegung des Knies;
x, ± SEM

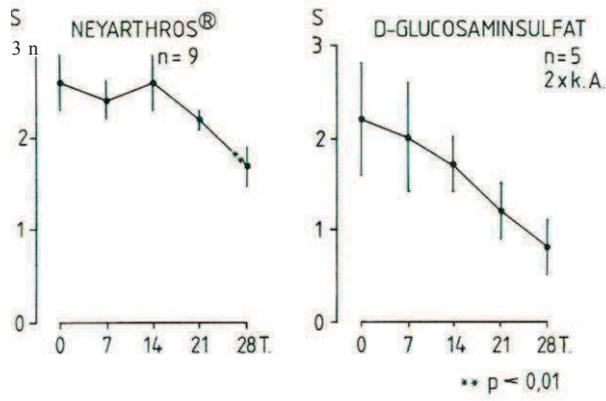


Abbildung 3
Gehfähigkeit des
Knies;
x, ± SEM

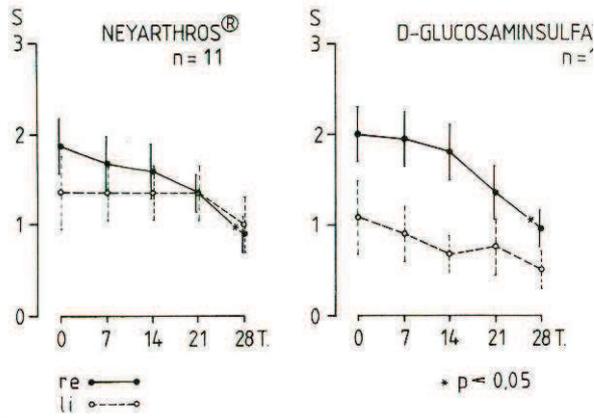


Abbildung 4
Schmerzen bei
Palpation der
Hüfte;
x, ± SEM

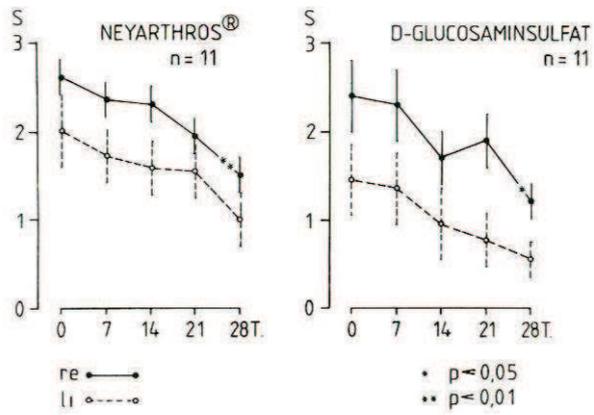


Abbildung 5
Schmerzen bei
Bewegung der
Hüfte;
x, ± SEM

Abbildung 6
Abduktion der Hüfte;
x, ± SEM

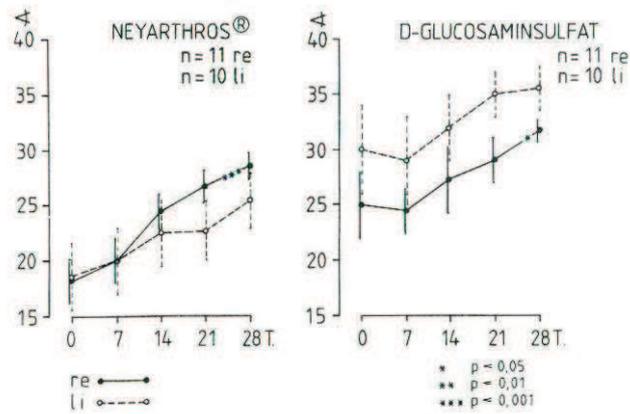


Abbildung 7
Adduktion der Hüfte;
x, ± SEM;
rechts n = 11,
links n = 10

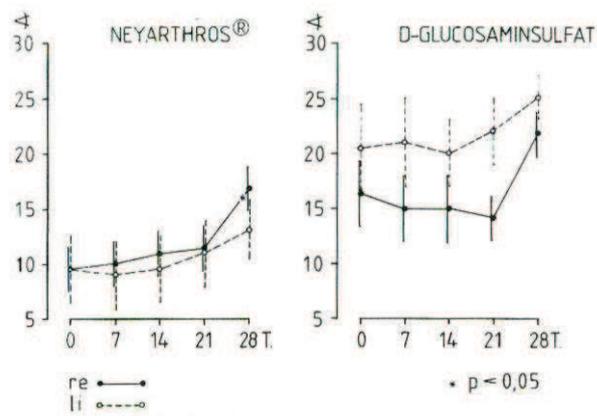
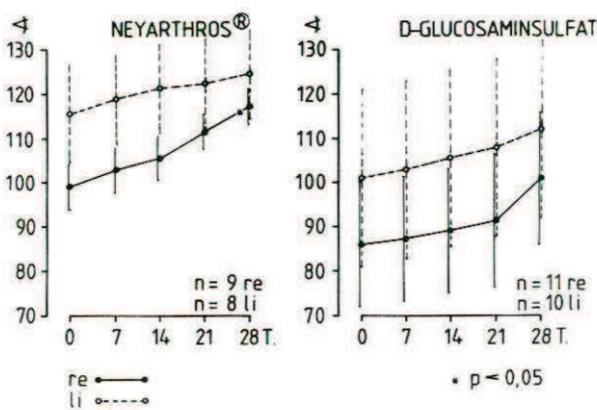


Abbildung 8
Extension der Hüfte;
x, ± SEM



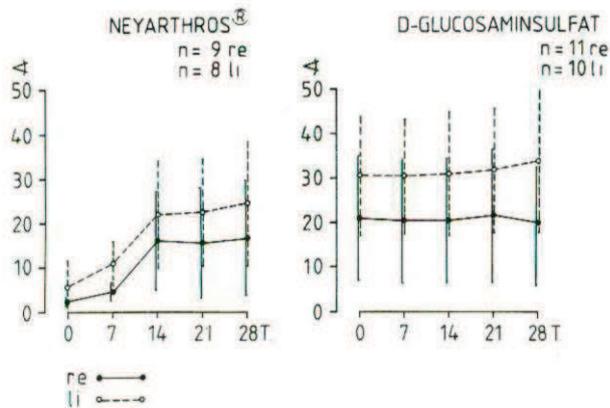


Abbildung 9
Flexion der Hüfte;
 \bar{x} , \pm SEM

die Besserung während der Behandlungsperiode mit dem langsameren Ansprechen der NeyArthros®-Gruppe zu sehen. Im Vergleich zum Vorbefund liegt die Besserung in der NeyArthros®-Gruppe signifikant auf dem 1 %-Niveau.

Auch die übrigen Parameter wie Gelenkzustand, Gelenkkapselschwellung und, falls vorhanden, Rötung und Überwärmung wurden in

beiden Gruppen während der Therapie deutlich gebessert, ebenso die Beweglichkeit im Sinne von Beugung und Streckung, letztere bei einer bei der Vorbehandlung bestehenden Streckhemmung.

Der Befund der Hüftgelenke besserte sich ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen.

Die Schmerzen bei Palpation (Abb. 4) gingen in beiden Gruppen

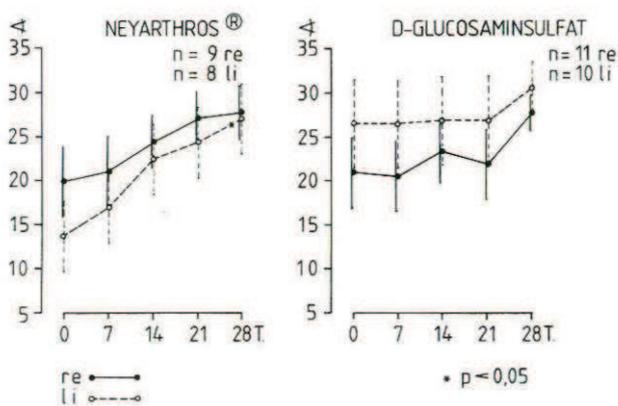


Abbildung 10
A Außenrotation der Hüfte;
 \bar{x} , \pm SEM

deutlich zurück. Die Signifikanz im Vergleich zum Vorbefund lag am Ende der Behandlung in beiden Gruppen rechts auf dem 5 %-Niveau.

Die Schmerzen bei Bewegung (Abb. 5) besserten sich ebenfalls in beiden Gruppen deutlich. Die Signifikanz lag für das rechte Hüftgelenk bei NeyArthros® auf dem 1 %-Niveau und bei D-Glucosaminsulfat auf dem 5 %-Niveau.

Die Abduktion (Abb. 6) verbesserte sich ebenfalls in beiden Gruppen. In der NeyArthros®-Gruppe war sie rechts signifikant und lag auf

dem 0,1 %- und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe auf dem 5 %-Niveau.

Die Adduktions-Besserung zeigt Abbildung 7: Eine Besserung war in beiden Gruppen zu beobachten. Die NeyArthros®-Gruppe zeigte für rechts eine Signifikanz auf dem 5 %-Niveau.

Die Extension wurde ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen verbessert. Eine Signifikanz fand sich auf dem 5 %-Niveau in der NeyArthros®-Gruppe für rechts (Abb. 8).

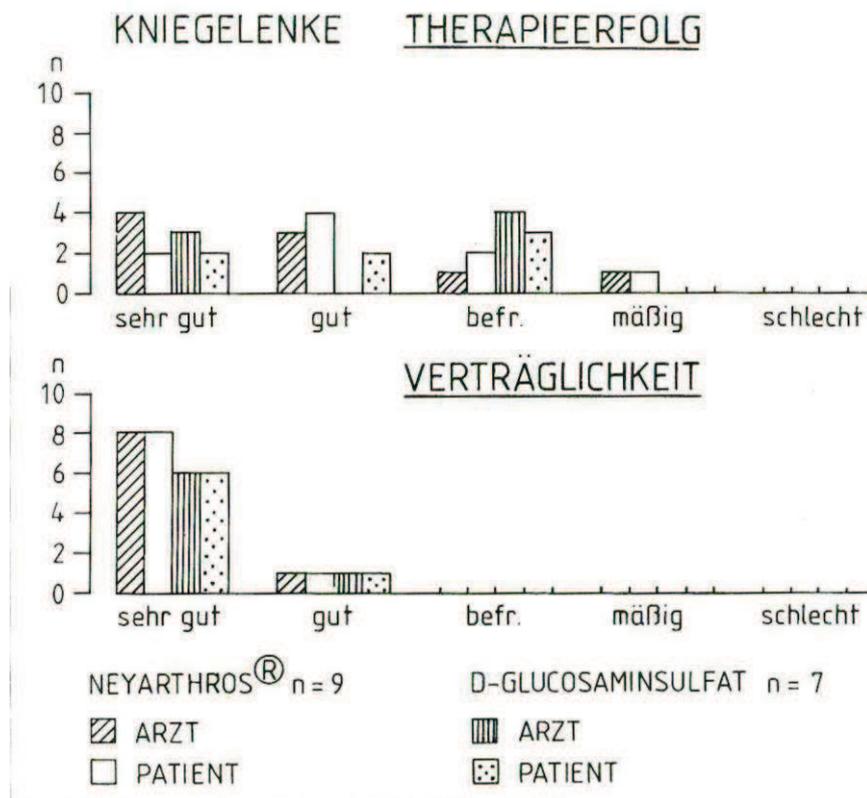


Abbildung 11 Therapieerfolg am Kniegelenk

Die Flexion (Abb. 9) wies ebenfalls eine deutliche Zunahme in der NeyArthros®-Gruppe auf. In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe war die Zunahme der Flexion praktisch unbedeutend, allerdings auch bei einer besseren Ausgangslage im Vergleich zur NeyArthros®-Gruppe.

Die Außenrotation (Abb. 10) wurde ebenfalls verbessert mit Signifikanz auf dem 5%-Niveau für links in der NeyArthros®-Gruppe. Die Innenrotation wies in beiden Gruppen eine leichte, allerdings nicht signifikante Besserung auf.

Unter diesen Behandlungsergebnissen besserte sich natürlich auch der Ist-Zustand der Patienten beider Gruppen, sowohl im Urteil des Arztes als auch des Patienten.

Begleiterscheinungen wurden von den mit NeyArthros® behandelten Patienten in drei Fällen angegeben, und zwar

- einmal Juckreiz nach der achten Injektion, der aber toleriert wurde,
- einmal starke Kopfschmerzen, die ständig bestanden und die nach drei Wochen bei bis dahin guter Besserung der Hüftbeschwerden zum Absetzen führten, und
- in einem Fall bestanden ständig Magenschmerzen, die mit Sostril® behandelt wurden.

Ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat wurde lediglich in dem Fall des Juckreizes vom Prüfer angenommen, während die anderen Fälle als fraglicher Zusammenhang beurteilt wurden.

In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe traten in einem Fall Begleiterscheinungen bei einem Patienten mit Hüftarthrose auf, und zwar wurde über ständige starke Schmer-

zen geklagt, die unter entsprechender Medikation aber toleriert wurden.

Vor Darstellung des Therapieerfolges und der Gesamt-Verträglichkeit soll noch die Dauer der Erkrankung in beiden Gruppen dargestellt werden (Tab. 4).

Tabelle 4 Dauer der Erkrankung

	NeyArthros®		D-Glucosaminsulfat	
	Kniegelenk	Hüftgelenk	Kniegelenk	Hüftgelenk
bis 6 Monate	-	-	3	1
bis 1 Jahr	2	-	1	2
bis 3 Jahre	2	2	1	2
bis 5 Jahre	2	4	2	3
über 5 Jahre	3	6	1	3

In der NeyArthros®-Gruppe sind mehr Patienten sowohl bei den Knie- als auch bei den Hüftgelenken mit einer Dauer der Erkrankung bis bzw. über fünf Jahren.

Abbildung 11 stellt die Beurteilung des Therapieerfolges in den Kniegelenksgruppen dar. Sie zeigt sowohl im Arzt- als auch im Patientenurteil ein Überwiegen der Angaben sehr gut und gut in den NeyArthros®-Gruppen.

Die Verträglichkeit der Kniegelenksgruppen wurde von Arzt und Patient für beide Gruppen als sehr gut bzw. gut eingestuft.

Den Therapieerfolg nach Arzt- und Patientenurteil bei den Hüftgelenkspatienten gibt Abbildung 12 wieder. Auch hier zeigt sich im Urteil sowohl von Arzt als auch Patient ein Überwiegen der NeyArthros®-Gruppe für das Urteil sehr gut und gut, die Verträglichkeit liegt für

beide Gruppen im Arzt- und Patientenurteil praktisch gleich.

Als Gesamtschau stellt Abbildung 13 den Therapieerfolg zusammengefaßt für die Hüftgelenks- und Kniegelenks-Gruppen dar. Die Abbildung zeigt in den Gruppen sehr gut und gut ein Überwiegen des Präparates NeyArthros®, was um so bemerkenswerter ist, wenn man die schon gezeigte bereits bestehende Dauer der Erkrankung berücksichtigt. Die

Fallzahl ist jedoch zu gering, um endgültige Aussage machen zu können. Dies bedarf noch weiterer Studien.

Die Verträglichkeit, zusammengefaßt ebenfalls in beiden Gruppen, wird sowohl für NeyArthros® als auch für das D-Glucosaminsulfat nur mit sehr gut und gut bewertet.

Ein Vergleich mit einer früher durchgeführten Vorbehandlung wurde in acht Fällen der Hüftarthrosen der NeyArthros®-Gruppe ange-

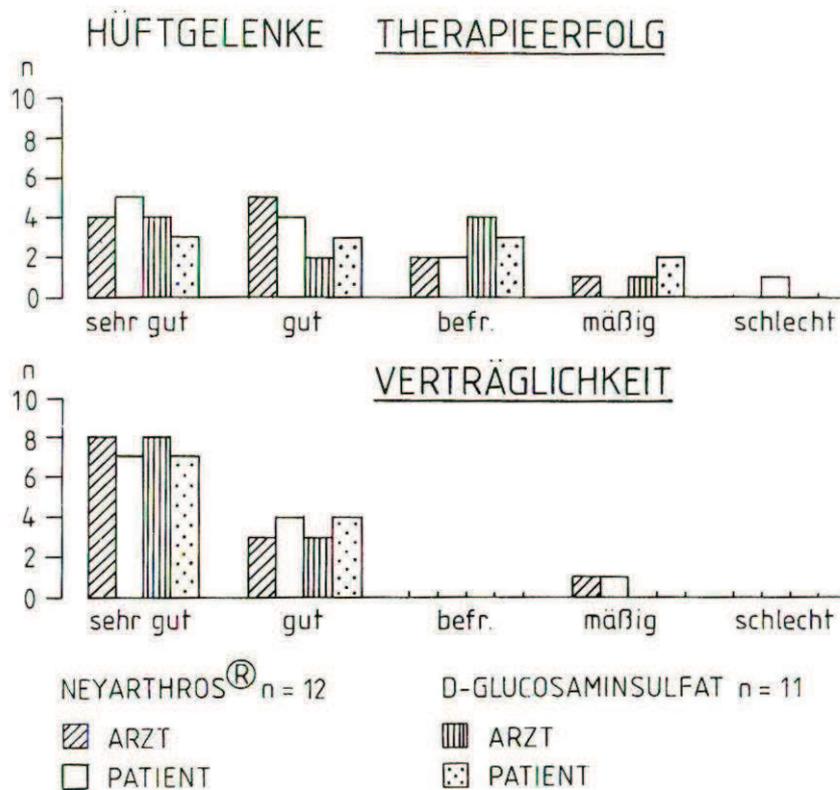


Abbildung 12 Therapieerfolg und Verträglichkeit am Hüftgelenk

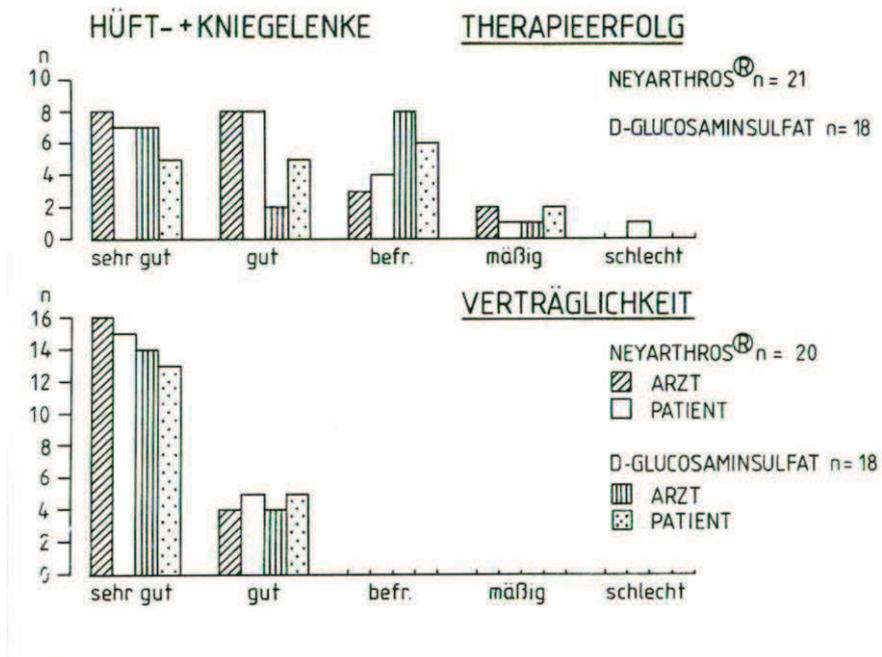


Abbildung 13 Therapieerfolg und Verträglichkeit am Hüft- und Kniegelenk

geben. Abgesehen von zwei Fällen mit der Beurteilung „etwa gleich“ wurde von sechs Patienten die NeyArthros®-Behandlung als besser bzw. viel besser angegeben im Vergleich zur Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Ein Fall aus der D-Glucosaminsulfat-Gruppe mit Hüftarthrose gab zur Vorbehandlung das Urteil „etwa gleich“ an.

Die Ergebnisse unserer Studie dürften gezeigt haben, daß die intra-

muskuläre Behandlung der Knie- und Hüftarthrosen mit NeyArthros® eine echte und erfolgreiche Alternative in der Therapie dieser degenerativen Erkrankungen darstellt.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. F. Suchomel, Chefarzt der Orthopädischen Klinik Lahnhöhe, Am Kurpark 1, 5420 Lahnstein

Klinische Erfahrungen mit Dilutionen makromolekularer Organlysate (NeyArthros®) bei Gonarthrosen

Entsprechend ihrer klinischen und sozial-medizinischen Bedeutung wird die Arthroseforschung weltweit intensiv vorangetrieben und Jahr für Jahr werden erstaunliche Erkenntnisse gewonnen. Die entscheidende Rolle des Chondrozyten im Krankheitsgeschehen und seine Fähigkeiten, sowohl die degenerativen, als auch die regenerativen Vorgänge zu steuern, werden erneut bestätigt. Auch der Stoffwechsel der Proteoglykane und die Biomechanik der Hydroelastizität der Knorpelgrundsubstanz konnten auf molekularer Ebene weiter abgeklärt werden.

Bei diesen Tatsachen war es logisch, Dilutionen makromolekularer Organlysate aus xenogenen Gelenkgeweben (NeyArthros®) therapeutisch bei Arthrose einzusetzen.

Um harte Kriterien für die Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu schaffen, wurde im klinischen Versuch ein Prüfungsdesign gewählt, das pragmatisch und konkret ist, nämlich die intraartikuläre Injektion.

Bei einer vorausgegangenen Pilot-Studie wurden bemerkenswert gute Ergebnisse und eine überzeugende lokale und allgemeine Verträglichkeit festgestellt. Deswegen wurde

eine Doppelblindstudie eingeleitet, in der NeyArthros® mit einem bis dahin gängigen intraartikulär anwendbaren Antiarthrotikum, nämlich dem Glukosaminsulfat, verglichen wird.

In die Studie gingen jeweils 20 Patienten ein, die nach Alter und Geschlecht, aber auch nach Begleitkrankheiten und der dadurch notwendigen Begleittherapie vergleichbar waren. Es wurden nur Schweregrade II und III in einer aktiven, d.h. schmerzhaften Krankheitsphase zugelassen.

Während des Versuches konnten die Patienten bedarfsweise ein Schmerzmittel (Paracetamol) benutzen, mußten dies aber dokumentieren.

Prüfkriterien waren subjektive Symptome, wie Ruhe, Druck- und Bewegungsschmerz und objektive Befunde, wie Ausmaß der Gelenkfunktion, Schwellungszustand und Geheleistung.

Diese Untersuchungen wurden zu Beginn, nach vier und acht Wochen bzw. nach drei und sechs Wochen durchgeführt, nachdem es sich ergeben hatte, daß über die Sechswochen-Frist hinaus eine Befundänderung nicht mehr erfolgte.

Die Injektionen wurden drei-

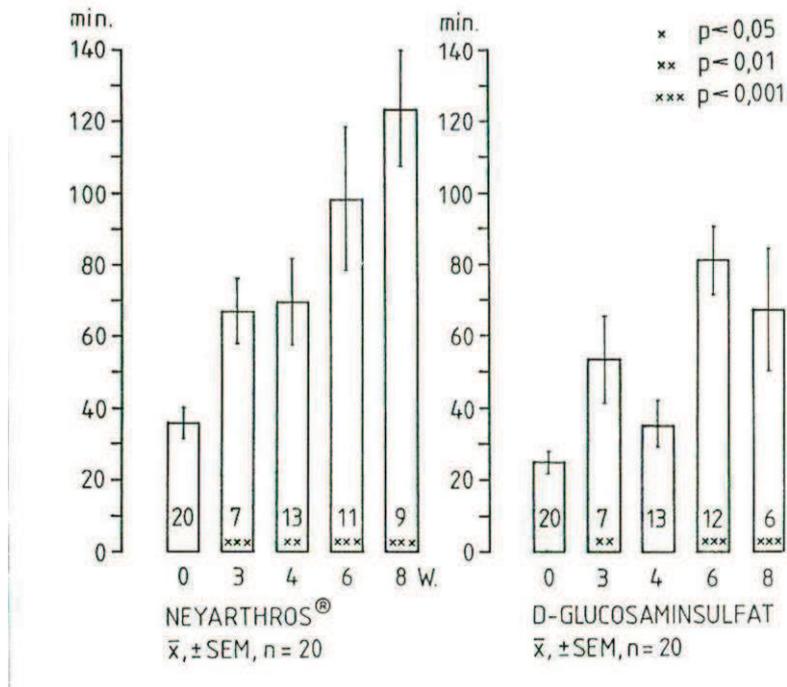


Abbildung 1 Gehleistung

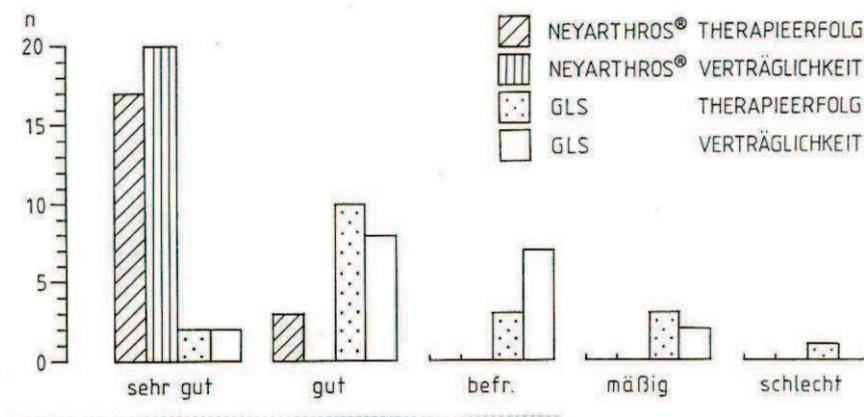


Abbildung 4 Therapieerfolg/Verträglichkeit (Beurteilung Arzt und Patient gleich). NeyArthros® n = 20; GLS n = 19 (1 Patient nach 3 Wochen)

mal wöchentlich nach den Regeln der Kunst intraartikulär verabreicht. Es handelte sich überwiegend um ambulante Patienten.

Im Labor wurden die üblichen Sicherheitskontrollen, wie BSG, Blutbild, Leberfermente, Nierenfunktionswerte und Stoffwechselfparameter zu Beginn und am Ende der Studie kontrolliert.

Behandlungsabbrüche erfolgten unter der Therapie mit NeyArthros® in keinem Falle; unter Glukosaminsulfat in zwei Fällen; unerwünschte Wirkungen traten bei

NeyArthros® weder lokal noch allgemein auf, während bei Glukosaminsulfat sechsmal ein leichter Injektionsschmerz und zweimal ein mäßiger Reizerguß beobachtet wurde.

Was die Wirksamkeit anbelangt, so kann allgemein von einer deutlichen Besserung der subjektiven und objektiven Phänomene im Laufe der Behandlung gesprochen werden (Abb. 1-3). Unter NeyArthros® traten diese Effekte aber in der Regel schneller ein und zeigten auch global ein besseres Ergebnis.

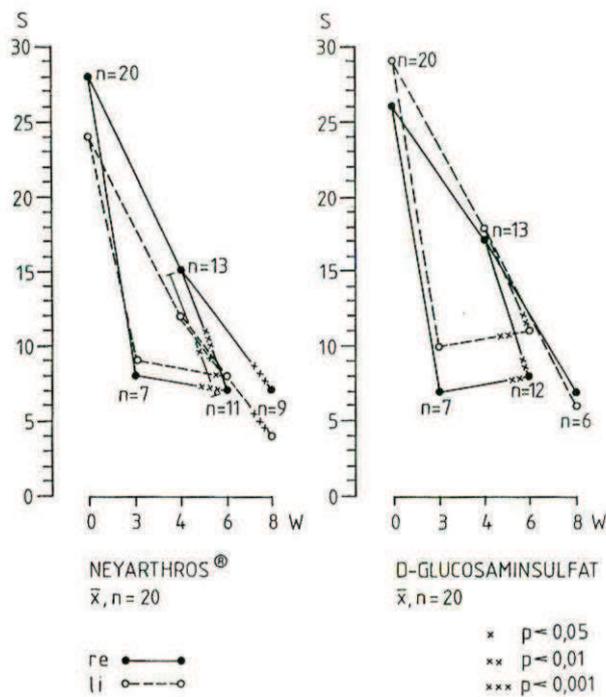


Abbildung 2 Bewegungsbehinderung

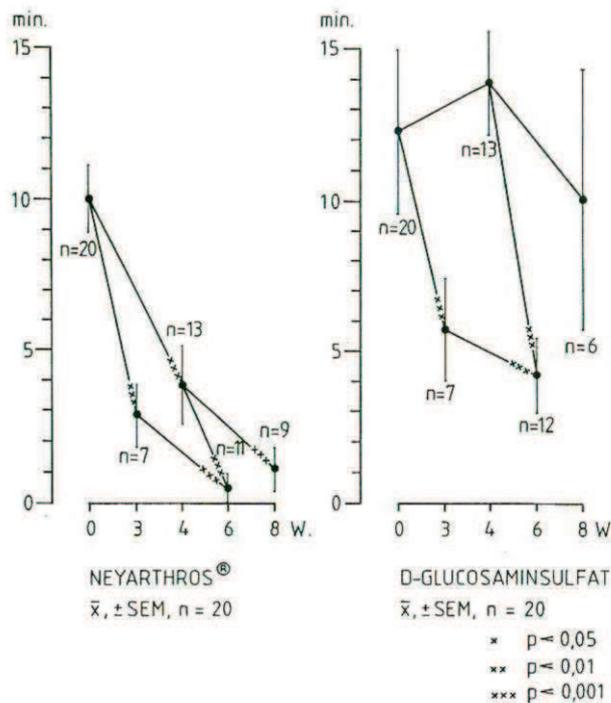


Abbildung 3 Anlaufschmerz

Eindrucksvoll war der Vergleich von Therapieerfolg und Verträglichkeit (Abb. 4) hinsichtlich dieser Parameter zu der letzten Vorbehandlung. Die Patientenpräferenz fiel deutlich besser aus zugunsten von NeyArthros®, ebenso auch die Verträglichkeit.

Zusammenfassung

In einem randomisiert durchgeführten Doppelblind-Versuch wurden Dilutionen makromolekularer Organlysate (NeyArthros®) mit einem Glucosaminsulfat-Präparat bei intraartikulärer Anwendung bei Gonarthrosen verglichen.

Vergleichbarkeit hat bei den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schwere, Dauer der Erkrankung sowie dem Spektrum der Begleitkrankheiten bestanden. Die Injektionen wurden dreimal in der Woche für insgesamt sechs bis acht Wochen gegeben, die lokale und allgemeine Verträglichkeit war unter NeyArthros® in allen Fällen ohne Beanstandung, bei Glucosaminsulfat wurde sechsmal leichter Injektionschmerz angegeben, zweimal trat ein Reizerguß auf.

Die Wirksamkeit auf die subjektiven und objektiven Krankheits-symptome war bei beiden Präparaten überzeugend, trat aber bei Ney-

Arthros® in der Regel früher auf und war auch deutlicher ausgeprägt.

Auch im Vergleich zur Vorbehandlung hatte das Organlysat deutliche Vorteile. Die Untersuchungen wurden noch vor der Indikationsbeschränkung für Glukosaminsulfat durch das BGA abgeschlossen.

Insgesamt ergibt sich, daß Dilutionen makromolekularer Organlysate aus xcnogenen fetalen Gelenk-

geweben einen überzeugenden Therapieeffekt bei praktischem Fehlen unerwünschter Wirkungen haben und sich somit im therapeutischen Gesamtprofil günstiger darstellen als die Vergleichssubstanz.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. G. Vetter, Heinrichstraße 4,
6140 Bensheim 3

Zytoplasmatische Therapie und Neuraitherapie in der praktischen Rheumabehandlung

Über die Zytoplasmatische Therapie ist bisher theoretisch und praktisch schon viel referiert worden. Ich möchte Ihnen deshalb heute nur über unsere dreijährzehntelangen Erfahrungen mit der REVITORGAN®-Therapie in der sinnvollen und zweckmäßigen Kombination mit der Neuraitherapie oder, was dasselbe ist, mit der lokaltherapeutischen Anästhesie berichten.

Die Neuraitherapie hat ihre größte Bedeutung als Regulations-therapie in der Schmerzbehandlung. Der Rheumatismus ist aber eine allergisch-entzündliche Erkrankung des Bindegewebes und des Gefäßsystems mit vielfältigen Auswirkungen auf den Bewegungsapparat, die Wirbelsäule und die Körperorgane. Den Betroffenen zeigt sich diese Krankheit durch wechselnd heftige Schmerzen, dem Hauptsymptom der Entzündung. Somit bietet sich die Kombination der REVITORGAN®-Therapie mit der Neuraitherapie zur Effizienzsteigerung an..

Wenn wir den Rheumatismus als ein allergisch-entzündliches Krankheitsgeschehen des Grundsystems verstehen, finden wir bei allen Rheumatikern eine Dysbiose des Darmes als Hauptursache der laufen-

den Allergisierung des Gesamtorganismus.

Aus diesem Grunde bietet sich die ALLERGOSTOP® I-Behandlung nach *Theurer* als Basistherapie jeder Rheumabehandlung an. Hier verweise ich auch auf die verschiedenen Referate der diesjährigen Tagung, was die Grundlagen und Effizienz von ALLERGOSTOP® I (GS) betrifft.

Die zweite therapeutische Säule einer erfolgreichen Kombinationstherapie des Rheumatismus bietet die zytoplasmatische Dilutionsbehandlung mit der Zielsetzung der gerichteten Desensibilisierung des Organismus und der gleichzeitig gezielten Regeneration der betroffenen Organe, hauptsächlich des Bewegungsapparates. Für uns haben sich fünf Organkombinationen der REVITORGAN®-Reihe bewährt:

- NeyArthros® (Nr. 43) mit der vorzüglichen regenerativen Wirkung auf den Bewegungsapparat.
- NeyNephrin® (Nr. 63) mit der Schwerpunktwirkung auf Ausscheidung der Toxine und Regeneration der Nieren.
- NeyNormin® (Nr. 65) mit der Zielsetzung der Stabilisierung des Vege-

tativums als übergeordnetem Regelorgan.

- NeyChondrin® (Nr. 68) zur gezielten Regeneration der Wirbelsäule.

- NeyDesib® (Nr. 78) zum Abbau der Autoaggression, welche jedem rheumatischen Geschehen mit zugrunde liegt.

Für uns brachte in den zurückliegenden Jahrzehnten die Kombination der REVITORGAN®-Therapie mit der Neuraitherapie eine verlässliche, deutlich potenzierte Wirkung beider Therapieformen, die wir heute nicht mehr missen möchten!

Zur REVITORGAN®-Therapie erübrigen sich weitere Darlegungen, da diese in den vorangegangenen Referaten reichlich geboten wurden.

Zur Neuraitherapie muß ich grundsätzlich erklären, daß diese keine Außenseitertherapie ist, wie heute allgemein behauptet wird, sondern spätestens nach den Arbeiten von *Head*, *Mackenzie*, *Spieß*, *Fleckenstein*, den Engländern *Mercak* und *Ball*, den Gebrüdern *Hunecke* und *Dorsch* in die Schulmedizin Eingang gefunden hat.

Alle Lokalanästhetika, die Grundstoffe jeder Neuraitherapie, greifen in den Zyklus: Schmerzreiz - Hypoxie - Zellschädigung durch Unterbrechung dieses Zirkels ein. Darüber hinaus bieten sie eine monomolekulare Schutzmantelfunktion der Zelloberflächen des Gewebes, sind doch alle Lokalanästhetika oberflächenaktive Substanzen. Außerdem vermindern sie die Freisetzung von Schmerzsubstanzen, wie Histamin, organische Säuren, Kinine u.a.m., und führen zur Repolarisierung der Gewebezellen. Weiterhin wirken die

Lokalanästhetika auf die Zellrezeptoren und Nervenendigungen abschirmend gegen übermäßige Reizung und gegen Entzündungsmediatoren. Durch die passagere Schmerzunterbrechung kommt es zur Minderung der Erregungsafferenzen in den Nervenfasern mit allen Rückwirkungen auf die efferente Reflektorik.

Somit stellt sich die Wirkung der Neuraitherapie als ein Problem der Physiologie respektive der Pathophysiologie der Sensomotorik dar. Die Grundlage hierfür ist die metamere Gliederung des menschlichen Organismus mit ihrer peripheren Neuralschaltung.

Jedes Rückenmarksegment ist zuständig für die segmentale Versorgung der Muskeln, Gelenke, Bänder, Organe, Gefäße und der Haut und über das Rückenmark selbst gekoppelt mit dem Grenzstrang des Sympathikus.

In diesem segmentalreflektorisches Komplex werden ablaufende Vorgänge im Segment afferent und efferent geregelt. Jeder kutane Reiz löst z. B. eine Resonanzwelle im Segment und allen mit diesem verschalteten Geweben und Organen aus. Die Biofeedbacks laufen kutiviszeral-kutan und viszero-muskulär etc.

Jedes Dermatome wiederum ist aus drei Rückenmarkssegmenten überlappend versorgt und verläuft schräg horizontal. Die Extremitätensegmente hingegen sind durch ihre entwicklungsgeschichtliche Auswanderung vertikal streifenförmig angeordnet. An die möglichen Verschiebungen von Dermatome und Myotome möchte ich hier nur kurz erinnern. Diese Tatbestände sind die fundierte Grundlage jeder Neuraitherapie,

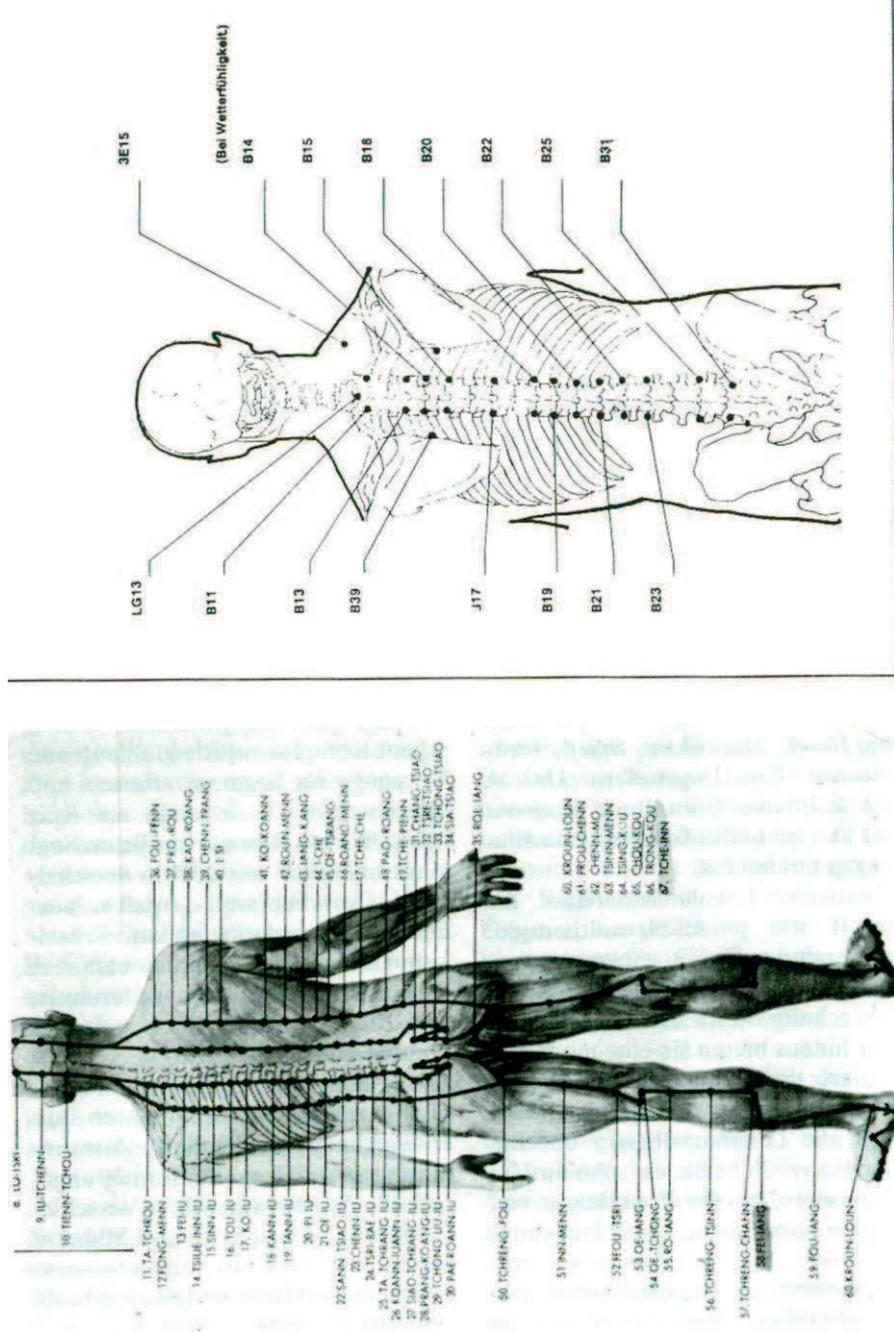


Abbildung 1 Die Lokalisierung der elektrisch vorzüglichen Punkte auf dem inneren und äußeren Blasenmeridian

auch der Akupunktur! Die enge Reflektorik von Haut und Muskulatur, Gelenken und inneren Organen sollte immer im Blickpunkt aller Therapeuten stehen. Auf die rezeptorischen Felder als Areale vorzüglicher Erregbarkeit mit multipler Nervenversorgung und somit erhöhter Sensibilität möchte ich hier nur kurz hinweisen. Hier finden Sie auch fast alle Akupunkturpunkte. Der therapeutische Reiz, auf diese rezeptorischen Felder gesetzt, verbürgt hohe regulatorische und reflektorische Wirkung. Russische Arbeiten aus jüngster Zeit weisen die verstärkte Durchsetzung dieser rezeptorischen Felder mit vegetativen Fasern vom adrenergen Typ aus.

Erlauben Sie mir auch noch einen kurzen Hinweis auf die Hinterhorntransmissionszellen als die Drehscheibe der afferenten und efferenten Erregungsausbreitung und Entstehung des Schmerzes. Wichtig ist auch, daß die vegetativen C-Fasern die Hinterhorntransmissionszellen durch Hemmung vor Übererregung schützen.

Lokale Anästhetika in der einfachen Anwendung der Quaddeltherapie entlasten auf diesem Reflektionsweg den Hinterhorneingang, dämpfen die Signalweitergabe afferent und efferent und führen konsekutiv zur Schmerzdämpfung auf reflektorischem Wege.

Die Praxis der neuraltherapeutischen REVITORGAN®-Therapie wird in unserem Hause folgendermaßen durchgeführt:

Die Dilutionen der angegebenen fünf REVITORGAN®-Präparate mischen wir mit dem halben Volumen einer 2%igen neutralen Procainlösung. Bei den Patienten, die

zur Allergie neigen, empfiehlt sich die Mischung mit einer 2%igen Lidocain-Lösung (Xyloneural®).

Die Neuraltherapie der elektrisch vorzüglichen Punkte führen wir durch in Form der

1. Quaddeltherapie
2. Punktierung der Triggerpoints und Gelosen
3. Punktierung der Processi spinosi der Vertebra
4. Punktierung der Processi laterales der Vertebra und
5. periartikulären Punktierung.

Die Lokalisierung der elektrisch vorzüglichen Punkte finden wir auf dem inneren und äußeren Blasenmeridian der Akupunktur, die Sie in Abbildung 1 sehen können. Links sehen Sie das plastische Bild des Blasenmeridians aus dem Atlas von *Bachmann*, rechts die reduzierten Biopunkte der Akupunktur. Entsprechend der Schmerzsymptomatik finden Sie den Punktewurf im Bereich der HWS. beim Schulter-Arm-Syndrom, weiters beim interskapulären Syndrom und dem LWS-Syndrom. Diese Punkte sollten Sie segmentabhängig auch bei allen peripheren Gelenkserkrankungen mit in Ihre Therapie einbeziehen, um ihre Effizienz und den anhaltenden Effekt sicherzustellen.

Nebenwirkungen bei dieser Kombinationstherapie sind sehr selten. Im wesentlichen passagere Kreislaufregulationsstörungen. Diese lassen sich durch sofortige Flachlagerung des Patienten, Anheben der Beine und, wenn möglich, O₂-Inhalation beheben. Bei uns haben sich die sogenannten S.O.S.-Punkte der Akupunktur bewährt: Kettenschlußnadelung des Konzeptionsgefäßes 8 -

12 - 15 - 17, Gouverneur 26 Mitte Oberlippe, Herz 7 und 9 in Verbindung mit Magen 36.

Ich habe die S.O.S.-Akupunktur-Punkte deshalb vorgestellt, weil sie durch hohe Effizienz ausgezeichnet sind. Wir bedienen uns ihrer routinemäßig und haben keine größeren Schwierigkeiten bei Zwischenfällen und benötigen kaum die systematisch wirksamen, starken Mittel der Notfallmedizin.

Die neuraltherapeutische Kombinationsbehandlung mit den REVITORGAN®-Präparaten kann ich Ihnen aufgrund unserer langjährigen klinischen Erfahrung bestens empfehlen, vor allem wegen der Effizienzsteigerung durch die Kombinationstherapie.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. S. H. Wolf, Dr.-Born-Straße
3590 Bad Wildungen

R. Eberl/A. Dunky, Wien

NeyChondrin® bei der Therapie der chronischen Polyarthritis

Meine Vorredner *Baudet* und *Dold* haben Ihnen schon den Aufbau und die Pathogenese der Arthrosen gezeigt. *Lehnhardt* und *Vetter* haben die Wirksamkeit auch in fundierten kontrollierten Studien nachgewiesen. Erlauben Sie nun, daß ich Ihnen einige einführende Worte zur chronischen Polyarthritis gebe und anschließend unsere Untersuchungen mit NeyChondrin® bei der Polyarthritis dokumentiere.

Die chronische Polyarthritis, eine

entzündliche, immunologisch untermauerte Gelenkerkrankung zeichnet sich durch ihre Chronizität und durch einen progredienten, destruktiven Verlauf aus. Wenn wir uns den Beginn der Erkrankung anschauen, sind es ca. 22% der Erkrankungen, die akut auftreten, während 78% einen schleichenden Beginn aufweisen und sich über Wochen bis Monate allmählich zum vollen Krankheitsbild ausbilden.

Der akute Beginn erfolgt innerhalb



Abbildung 1 Formen der chronischen Polyarthritis

von Tagen oder Wochen. Manchmal kann man anamnestisch kleine Prodromalstadien wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit erheben. In langfristigen, retrospektiven Untersuchungen konnte nun der Verlaufstyp dieser chronischen Polyarthritis definiert werden. Wir sehen dabei, daß ca. 50% der Fälle einen remittierenden Verlauf aufweist und die zweite Hälfte entweder in eine chronisch maligne Form oder allmählich über Jahre in eine intermittierende Form übergeht. Das heißt, das Anfangsstadium, die ersten eineinhalb Jahre sind entscheidend für den späteren Verlauf der Erkrankung.

Abbildung 1 zeigt einzelne Formen der chronischen Polyarthritis. Sehen wir uns die Hände an, die Hände als Visitenkarte des Patienten. Hier können wir die Veränderungen sehr deutlich erkennen. Rechts sehen wir eine deutliche Synovitis im Bereich der Strecksehne, des Karpalgelenkes, auch eine leichte Schwellung im Bereich der Metakarpophalangealgelenke, während die anderen distalen Gelenke noch nicht befallen sind. Am linken Bild dagegen schon eine beginnende ulnare Deviation, auf der rechten Hand eine Subduktion des Ulnarisklappchens und eine ausgeprägte Synovitis (der Dickung) im Bereich der MCP-Gelenke.

Welche Möglichkeiten der Früherkennung haben wir? Abbildung 2 zeigt die verschiedenen Kriterien, die aufgestellt wurden. Einerseits die New Yorker Kriterien, dann die ARA-Kriterien und die Rom-Kriterien. Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose im Frühstadium wird nach diesen Kriterien bewertet. Die New York-Kriterien werden in vier

Punkte eingeteilt. Hier werden erwähnt:

- Früher oder jetzt auftretende Entzündung und Gelenkschmerzen in mindestens drei Gelenken.
- Gleichzeitig Schwellung und Bewegungseinschränkung sowie teilweise Subluxation in mehr als drei Gelenken. Sie müssen vom Arzt festgestellt werden. Zwei bis drei Gelenke sollen symmetrisch befallen sein.
- Röntgen: Erosionen im Bereich der Hände-Füße, Grad II-III.
- Positiver Rheumafaktor.

Sie sehen, daß diese New York-Kriterien eigentlich ein späteres Stadium der Erkrankung genau definieren, so daß wir heute hauptsächlich die ARA-Kriterien verwenden.

Sie umfassen insgesamt 11 Punkte, und zwar sowohl klinische als auch serologische Punkte. Die ersten fünf Punkte sollten mindestens über einen Zeitraum von sechs Wochen bestehen. Eine Morgensteifigkeit, eine Bewegungs- und Druckschmerzhaftigkeit in mindestens einem Gelenk, Weichteilschwellung in mindestens einem Gelenk und eine Schwellung in einem anderen Gelenk, symmetrische Gelenkschwellung, subkutane Knoten, typische Röntgenbefunde, eventuell ein positiver Rheumafaktor, Synovialflüssigkeitsanamnesen und eventuell histologische Veränderungen. Diese Kriterien faßt man wieder in einzelnen Punkten zusammen. Stimmen davon zwei Kriterien, dann spricht man von einer möglichen chronischen Polyarthritis, bei drei von einer wahrscheinlichen, bei fünf von einer sicheren und bei sieben von einer klassischen Polyarthritis.

Wir haben uns nach diesen vorliegen-

den Kriterien die Frage gestellt: Was müßten wir und was möchten wir von den Untersuchungen mit NeyChondrin® erfahren? Wir möchten einen objektiven Wirkungsnachweis erbringen. Wir möchten bei gesicherter Diagnosestellung die Patienten - entsprechend den ARA-Kriterien - selektieren und wir möchten eine kontinuierliche Dokumentation der klinischen Befunde.

Abbildung 3 zeigt den Studienaufbau. Bei einer Eingangsuntersuchung wurden Laboruntersuchungen inklusive immunologischer Parameter durchgeführt und der klinische Status erhoben. Bis zum 28. Tag fanden die Kontrollen wöchentlich statt, dann in monatlichen Abständen bis zur 12. Woche. Die Altersverteilung zeigt Tabelle 1.

ARA-Kriterien

1. Morgendliche Steifheit
2. Bewegungs- oder Druckschmerz: mindestens 1 Gelenk
3. Weichteilschwellung und/oder Erguß (nicht nur Knochenverdickung): mindestens 1 Gelenk
4. Schwellung mindestens eines weiteren Gelenks. Freies Intervall, max. 3 Monate
5. Bilateral-symmetrische Gelenkschwellung (nicht Finger-Endgelenke!) Finger- und Zehengrund- und Fingermittelgelenke nicht absolut symmetrisch.

1 - 5 Dauer mindestens 6 Wochen!

6. Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen. Streckmuskeln oder juxtaartikulär
7. Typische Röntgenbefunde, mindestens gelenknahe Osteoporose
8. Pos. Rheumafaktor-Test mit einer bei normalen Kontrollen max. 5% positiv reagierenden Methode
9. Synovialflüssigkeit: schwaches Muzin-Präzipitat
10. Charakteristische histologische Veränderungen der Synovialmembran: mindestens 3 Kriterien
11. Charakteristische histologische Veränderungen in subkutanen Knoten

Kriterien 1 - 8 = Rom-Kriterien

Ausschlußkriterien

1. Typisches Exanthem eines Lupus erythematoses disseminatus (LED)
2. Hohe Konzentration von LE-Zellen im Blut
3. Histologischer Nachweis einer Periarteriitis nodosa
4. Klinische Symptome einer Dermatomyositis
5. Sichere generalisierte Sklerodermie
6. Charakteristisches Krankheitsbild des Rheumatischen Fiebers
7. 8. Manifestationen und Laborbefunde von Gicht
9. Mikrobiell verursachte infektiöse Arthritis
10. Bakteriologisch oder histologisch nachgewiesene Gelenktuberkulose
11. Reiter-Syndrom
12. Schulter-Hand-Syndrom
13. Osteo-Arthropathia hypertrophica (Pierre Marie Bamberger)
14. Neurogene Arthropathie
15. Alkaptonurie
16. Histologisch gesicherte Sarkoidose
17. Multiples Myelom
18. Erythema nodosum
19. Myeloische oder lymphatische Leukämie
20. Agammaglobulinämie
21. Gesicherte ankylosierende Spondylitis

Abbildung 2 Kriterien der Diagnose zur Früherkennung der cP

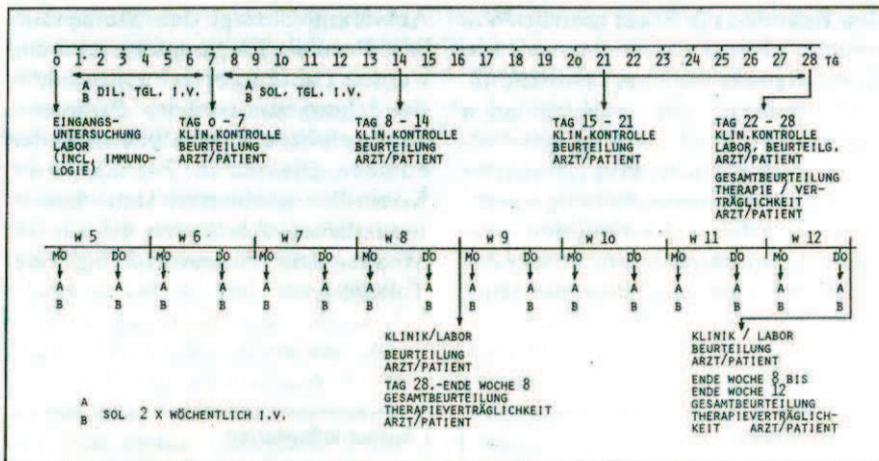


Abbildung 3 NeyChondrin®-PcP-Studie. Zeitlicher Ablauf

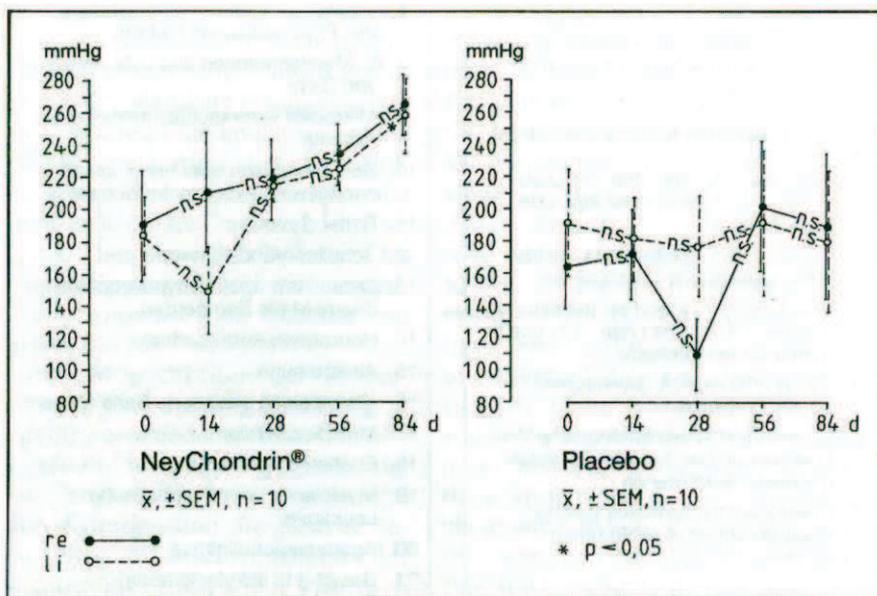


Abbildung 4 Veränderung der Greifkraft (gemessen in mmHg) bei der Behandlung von Polyarthrits-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

Tabelle 1 Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Patienten

Placebo (n = 10)		
n = 8	49 - x	64,25 -> 74 Jahre
n = 2	59 - x	60,5 -> 62 Jahre
NeyChondrin® (n = 10)		
n = 8	37 - x	56,5 -> 67 Jahre
n = 2	42 - x	44,5 -> 47 Jahre

Bei der Behandlung mit NeyChondrin® (Tas 2) haben wir mit der Dilution Stärke I vorgetestet, anschließend die Dilution Stärke I intravenös injiziert. Am zweiten Tag gaben wir drei Ampullen und laufend weiter. Der sechste und siebte Tag war injektionsfrei und vom achten bis 28. Tag erhielten die Patienten je 15 mg des Sol-Präparates intravenös. Die Be-

Tabelle 2 Dosierung - NeyChondrin® (PcP-Studie). Präparat A und B identisch.

Stationär

1. Tag Vortestung mit 1 Ampulle pro Inj. Stärke I s.c.
Danach
2 Ampullen pro Inj. Stärke I i.v.
2. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. I i.v.
3. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. II i.v.
4. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. II i.v.
5. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. III i.v.
6. Tag Pause
7. Tag Pause
8. Tag bis 28. Tag täglich 1 Ampulle-Sol i.v.

Ambulant

Für weitere vier Wochen und bei entsprechendem Therapieergebnis nochmals für weitere 4 Wochen von Präparat A bzw. B 2mal wöchentlich 1 Ampulle i.v.

A = NeyChondrin®; B = Placebo

Tabelle 3 Erkrankungsdauer. Einteilung der Polyarthrits nach Steinbrocker

Placebogruppe (n = 10)			NeyChondrin®-Gruppe (n = 10)		
Erkrankungsdauer	n	Stadium	Erkrankungsdauer	n	Stadium
bis 6 Monate	1	I-II	bis 6 Monate	-	-
bis 1 Jahr	1	I-II	bis 1 Jahr	2	I-II
bis 3 Jahre	3	I-II, II,II	bis 3 Jahre	3	I-II, II,III
bis 5 Jahre	1	III	bis 5 Jahre	2	II-III, III
über 5 Jahre	4	II	über 5 Jahre	3	II, II, II-III

handlung erfolgte in den ersten vier Wochen stationär, die restliche Behandlung wurde ambulant durchgeführt, entweder beim niedergelassenen Arzt oder auch in der Klinik. NeyChondrin® wurde dabei mit einem Placebo verglichen.

Tabelle 3 zeigt die Erkrankungsdauer und die Ein- und Verteilung der Patienten in die Steinbrocker-Stadien. Das Patientenkollektiv umfaßte jeweils zehn Patienten mit Placebo. Unter den Patientendaten sind die Steinbrocker-Stadien sehr wichtig. In der NeyChondrin®-Gruppe haben wir zwei Fälle, die dem Steinbrocker-Stadium I—II entsprechen und drei Fälle, die dem Stadium II zuzuordnen sind. Im Steinbrocker-Stadium III hatten wir in der NeyChondrin®-Gruppe drei Patienten, in der Placebogruppe nur einen Patienten. Die Krankheitsdauer lag in der NeyChondrin®-Gruppe zwischen ein und fünf Jahren, in der Placebogruppe zwischen sechs Monaten und fünf Jahren. Begleitend war während der stationären Behandlung eine physikalische Therapie erlaubt. Antirheumatika wurden abgesetzt, ebenso wurden keine Patienten in die Studie einbezogen, die unter einer Basistherapie mit Gold oder Penicillinamin standen.

Ergebnisse

An klinischen Daten wurden ausgewertet: Die Greifkraft, die Blutsenkung, der Ritchie-Index und immunologische Parameter. Bei der stati-

stischen Auswertung wurden stets der Zustand bzw. die Werte nach 28 Tagen (Ende der stationären Behandlung) und nach 84 Tagen (Ende der Studie) mit dem Wert vor Beginn der Behandlung mit Placebo oder NeyChondrin® verglichen.

Die Greifkraft (Abb 4)

Die Ergebnisse der Greifkraftmessung liegen in der NeyChondrin®-Gruppe (durchgezogen rechts, gestrichelt links) rechts knapp unter dem 5%-Niveau (gemessen in mmHg). Bei Placebo ist ein deutlich konstanter, gleichbleibender Trend erkennbar. Es besteht jedoch im Gegensatz zur NeyChondrin®-Gruppe in keinem Fall eine Signifikanz.

Die serologischen Daten

Bei der Blutsenkung (Abb. 5) zeigt sich eine Signifikanz des ersten und zweiten Stundenwertes nach der Behandlung mit NeyChondrin® gegenüber dem Ausgangswert. Der Einstundenwert ist nach 84 Tagen in seiner Abnahme signifikant auf dem 5%-Niveau und der Zwischstundenwert signifikant auf dem 1 %-Niveau. Die Placebogruppe weist keine Signifikanz auf. Gleichzeitig wurde der Ritchie-Index, Gelenkkapselschwellung, aktive Beweglichkeit, Schmerzen bei Ruhe, Schmerzen bei aktiver Bewegung und Schmerzen bei Palpation gemessen. Hier zeigt sich beim Ritchie-Index (Abb. 6) summarisch eine Signifikanz zwischen dem 1. und 28. Tag bei der Verumgruppe, bei Placebogruppe jedoch nicht. So lag der Ritchie-Index rechts nach 28 Tagen signifikant auf dem 5%-Niveau, nach 84 Tagen auf dem 1 %-Niveau. Links lag er nach 28 und nach 84 Tagen signifikant auf dem 5%-Niveau.

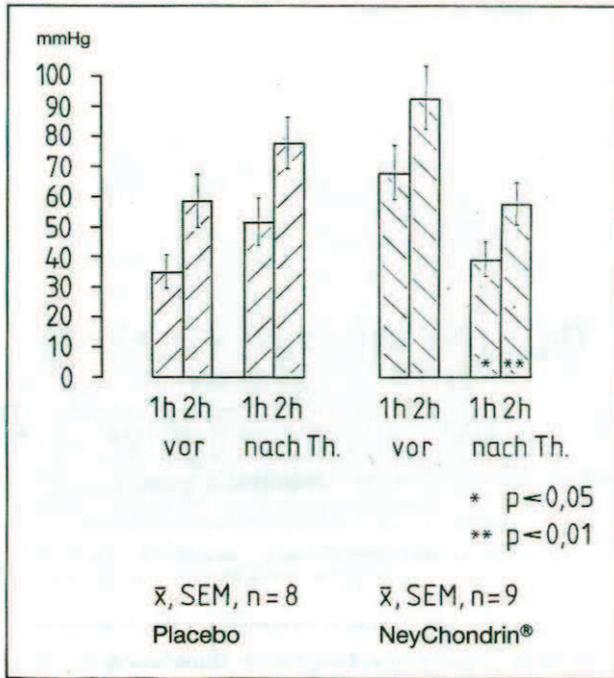


Abbildung 5 BSG. Veränderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

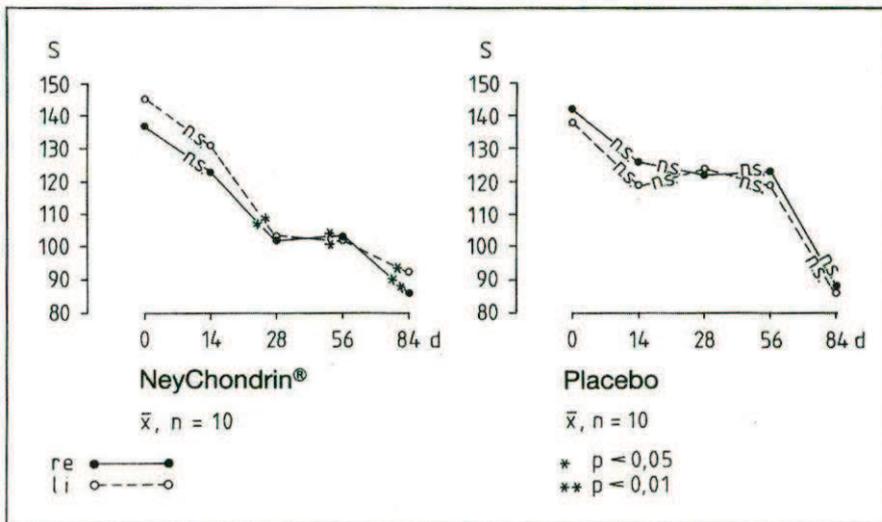


Abbildung 6 Veränderung des Ritchie-Index bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

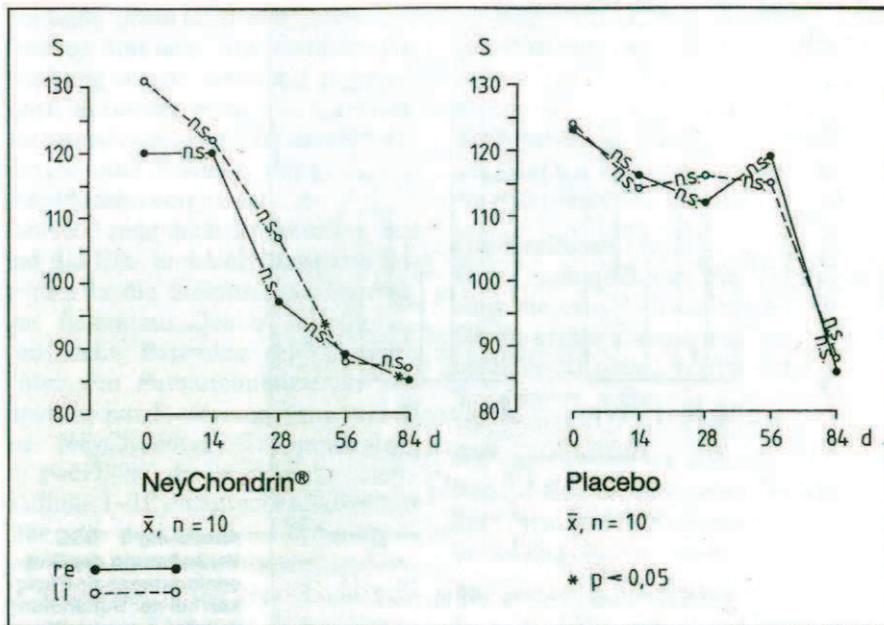


Abbildung 7 Veränderung der Gelenkkapselschwellung bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

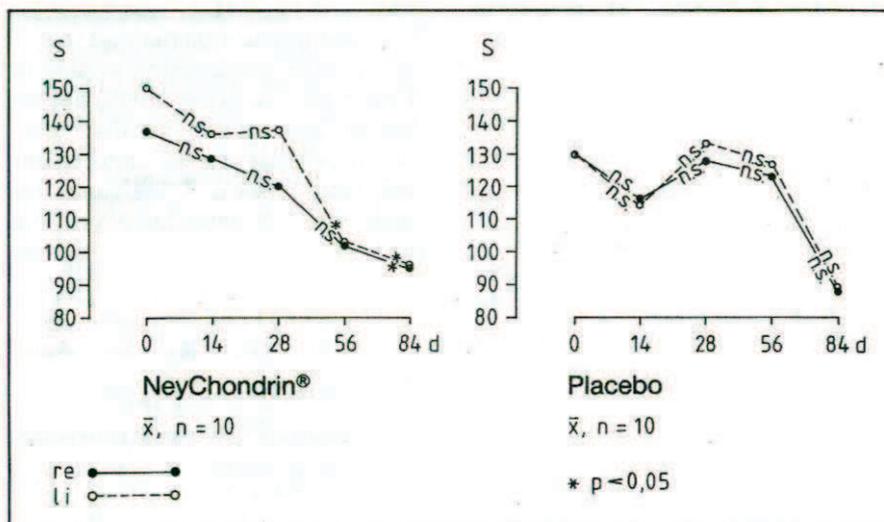


Abbildung 8 Veränderung der aktiven Beweglichkeit bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

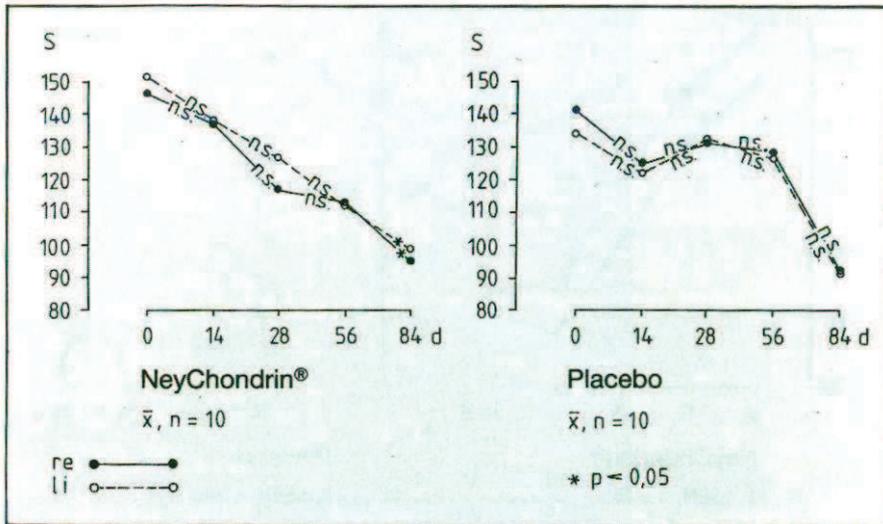


Abbildung 9 Veränderung der Schmerzen bei aktiver Bewegung bei der Behandlung von Polyarthriti-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

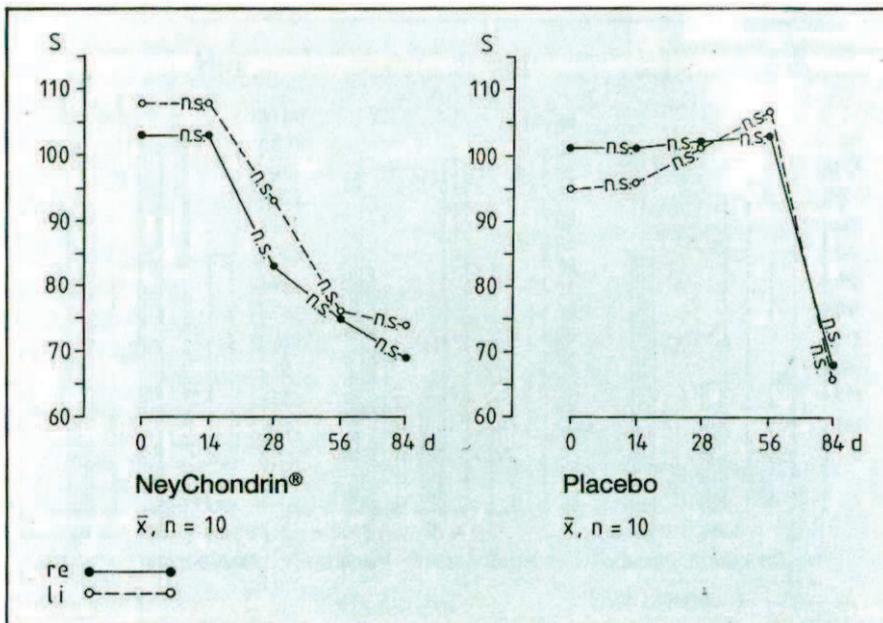


Abbildung 10 Veränderung der Schmerzen in Ruhe bei der Behandlung von Polyarthriti-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

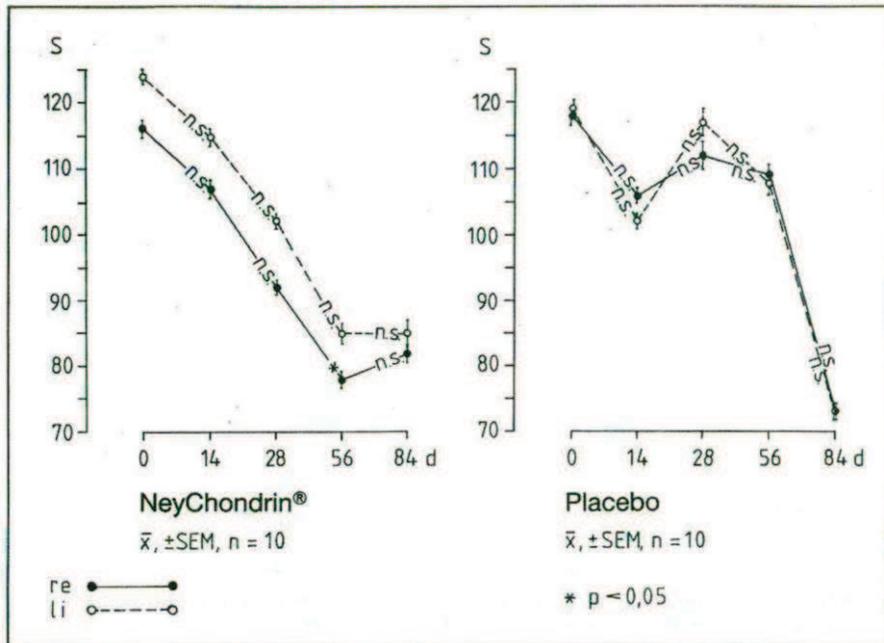


Abbildung 11 Veränderung der Schmerzen in Palpation bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

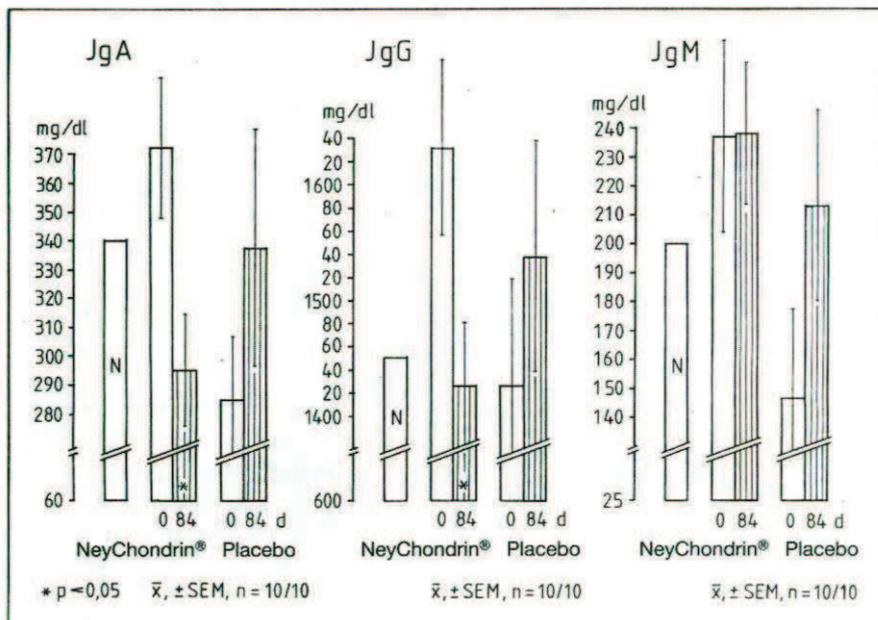


Abbildung 13 Veränderung der Immunglobulinkonzentration bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

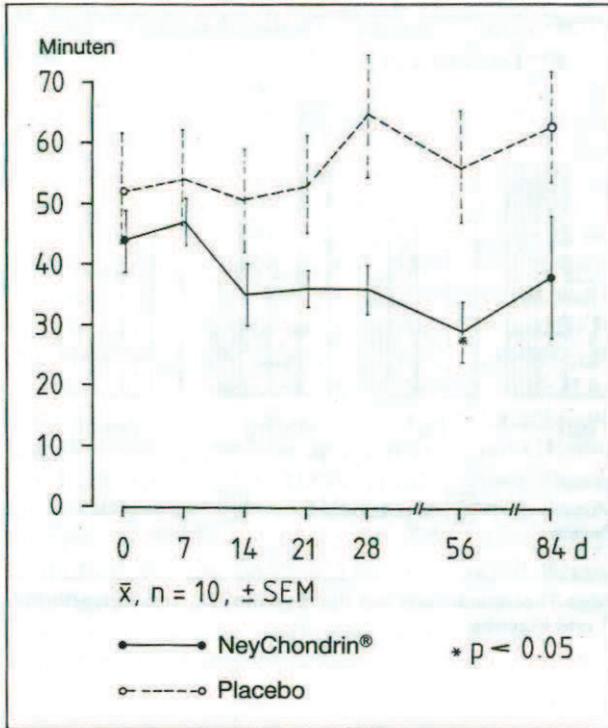


Abbildung 12 Veränderung der Morgensteifigkeit bei der Behandlung von Polyarthritis-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

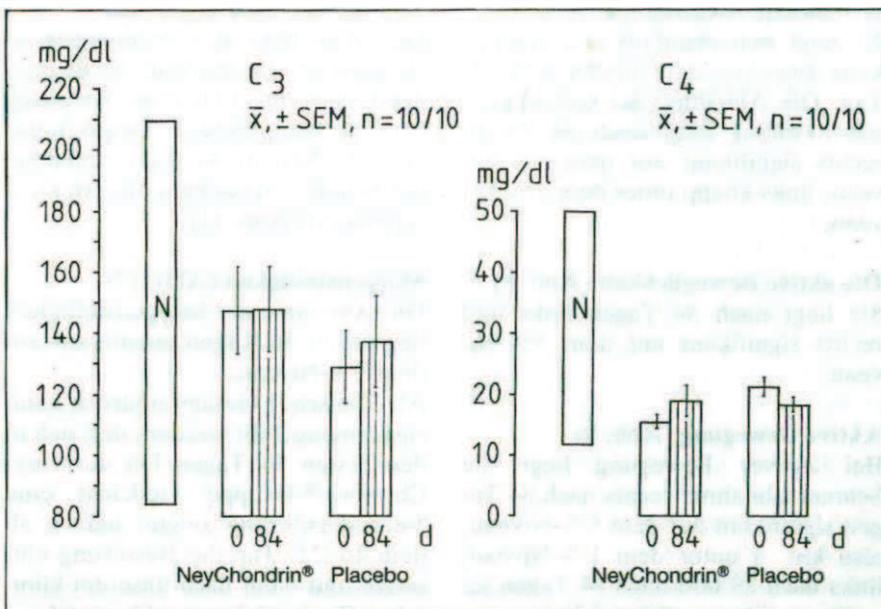


Abbildung 14 Veränderung der Komplementkomponenten C3 und C4 bei der Behandlung von Polyarthritis-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

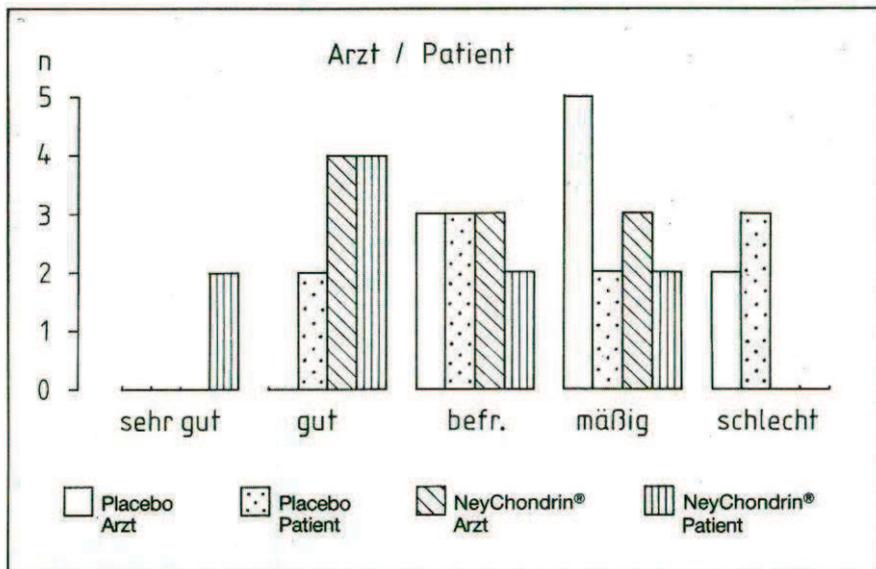


Abbildung 15 Beurteilung des Therapieerfolgs bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

Gelenkkapselschwellung (Abb. 7)

Es zeigt sich ebenfalls eine Signifikanz zwischen dem ersten und 84. Tag. Die Abnahme der Gelenkkapselschwellung liegt nach 84 Tagen rechts signifikant auf dem 5%-Niveau, links knapp unter dem 5%-Niveau.

Die aktive Beweglichkeit (Abb. 8)

Sie liegt nach 84 Tagen links und rechts signifikant auf dem 5%-Niveau.

Aktive Bewegung (Abb. 9)

Bei aktiver Bewegung liegt die Schmerzabnahme rechts nach 84 Tagen signifikant auf dem 5%-Niveau, also knapp unter dem 1%-Niveau; links nach 28 und nach 84 Tagen jeweils signifikant auf dem 5 %-Niveau.

Schmerzurückgang (Abb. 10)

Die Abnahme der Schmerzen in Ruhe ist nicht signifikant, sie liegt jedoch nach 84 Tagen im Vergleich zum Ausgangsbefund knapp unter dem 5 %-Niveau. Auch die Abnahme der Schmerzen bei Palpation ist nicht signifikant (Abb. 11).

Morgensteifigkeit (Abb. 12)

Die Abnahme der Morgensteifigkeit liegt nach 56 Tagen signifikant auf dem 5%-Niveau.

Als klinischer Gesamteindruck kann zusammengefaßt werden, daß sich in den ersten 14 Tagen bei der NeyChondrin®-Gruppe vielleicht eine Verschlechterung zeigte, jedoch ab dem 14./21. Tag die Besserung einsetzte und dann nach unserem klinischen Eindruck konstant bestand.

Bei den Immunglobulinen zeigten IgA und IgG (Abb. 13), die am Anfang und Ende der Studie untersucht wurden, eine Signifikanz in der NeyChondrin®-Gruppe. Die Abnahme liegt im Vergleich zum Vorbefund am Ende der Studie signifikant auf dem 5%-Niveau. Bei den Komplementkomponenten C3 und C4 (Abb. 14) bestand innerhalb der einzelnen Gruppen keine Signifikanz, jedoch in der NeyChondrin®-Gruppe, wie ersichtlich, ein Trend zur Stabilisierung.

Die Beurteilung der Therapie durch den Patienten und den Arzt zeigt die große Gruppe der guten und befriedigenden Ergebnisse bei der NeyChondrin®-Gruppe (Abb. 15) im Gegensatz zur Placebogruppe, bei der eine Tendenz zu mäßigem bis schlechtem Therapieerfolg festzustellen ist.

Abschließend möchten wir unsere Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen: Wir konnten bei der NeyChondrin®-Behandlung der chronischen Polyarthritiden einen analgetisch-antiphlogistisch modulierenden Ef-

fekt, eventuell auch eine Wirkung in Richtung einer Basistherapie feststellen. Wichtig ist dabei der Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie. Frühformen sprechen wesentlich früher und besser an. Die Nebenwirkungsarmut der zytoplasmatischen Präparate muß bei der heutigen Situation der nicht-steroidalen Antirheumatika hervorgehoben werden. Sicher ist unsere Patientenzahl mit 20 Patienten - zehn NeyChondrin®, zehn Placebo-Patienten - noch zu klein. Und schließlich müssen wir als Klinik eine Offenheit der Schulmedizin für diese Behandlungsformen fordern. Wenn wir eine solche Therapie einleiten, müssen wir im Interesse unserer Patienten das möglichst geringe Risiko des jeweiligen Präparates bedenken.

Anschrift des Verfassers:
Primarius Prof. Dr. R. Eberl und
Dr. med. A. Dunky
Krankenhaus der Stadt Wien-Lainz
2. Medizinische Abteilung
Wolkersbergenstraße 1, A-1130 Wien

Eine alternative Therapie der cP nach immunologischen Gesichtspunkten

7jährige Erfahrung an 500 cP-Patienten 1985

Langzeitstudien zeigen immer mehr, daß die reaktive Infektarthritis oft den Beginn einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung bildet. Als Folgeerkrankung werden die ankylosierende Spondylitis, die Sakroilitis, die seropositive chronische Polyarthritis und das Reiter-Syndrom erwähnt [24]. In der täglichen Praxis fällt auf, daß rheumatoide polyarthritische Schübe durch Infekte ausgelöst werden, die oft als Bagatellinfekte erscheinen.

Es gelang *Schulz* und *Ueberschär* [16], an drei verschiedenen Tiermodellen die chronische Polyarthritis durch intraperitoneale Infektion mit *Erysipelotrix rhusiop.*, Mykoplasmen und Rheovirus zu erzeugen. Die damit provozierten Gelenkprozesse entsprachen in allen Stufen der Entwicklung der menschlichen cP. Daraus könnte man schließen, daß auch beim Menschen die unterschiedlichen Mikroorganismen in der Lage sind, eine cP in Gang zu setzen, wenn weitere Bedingungen erfüllt sind, von denen noch zu sprechen sein wird.

Die cP kann durch Persistieren eines infektiösen Antigens ausgelöst werden [16, 21, 24]. Dadurch wird ein vaskuläres Syndrom im Grenzgebiet der bradytrophen Gewebe (Gelenk, Herzklappen, Arterien, Auge) aus-

gelöst, mit Absiedlung der Erreger vorwiegend im Gelenk. Das Erregerantigen bewirkt eine Immunstimulation und bestimmt im Zusammenwirken mit Leukozyten die frühe Phase der Knorpeldestruktion. Nachdem die Erreger im Gelenk nicht mehr nachweisbar sind, werden durch Autoantigene Immunprozesse ausgelöst. Bei der cP von Tieren läuft die Proliferation und Destruktion weiter, wenn die in den Gelenken ohnehin lange nachweisbaren Erreger schon nicht mehr mit mikrobiologischen Methoden zu isolieren sind. Beim Rotlauf z. B. konnten nach diesem Zeitpunkt antigenwirksame Komponenten des Erregers mittels der Immunfluoreszenz dargestellt werden; und es besteht eine Korrelation zwischen dem Nachweis des bakteriellen Antigens und der Aktivität der lysosomalen Enzyme [16].

Die Lokalisation der Absiedlung ist im wesentlichen anatomisch bedingt. Die Kapillaren im Endstromgebiet der bradytrophen Gewebe bilden Schlingenformen, in denen das Blut verwirbelt, verlangsamt fließt. Wenn sich dann noch durch eine Sensibilisierung das Kapillarendothel auflockert, können hier besonders leicht Plasma, Neutrophile, Lymphozyten und Mikroorganismen hindurchtre-

ten und in die Gelenkhöhle oder in andere Bereiche der bradytrophen Gewebe gelangen.

Drommer [3] zeigt den Angriff von Bakterien und neutrophilen Granulozyten auf den Gelenkknorpel ein bis zwei Tage p.i. und Fibrininkorporation in die oberflächlichen Schichten mit Degeneration einzelner Chondrozyten und Fibrillendemasierung schon nach drei bis zehn Tagen p.i. Es gilt heute als gesichert, daß die Ätiologie der chronischen Polyarthritiden von drei Faktoren geprägt ist: dem Infekt, der Immunantwort und der Genetik. Die genauere Kenntnis des Zusammenspiels dieser Faktoren und ihrer Untereinheiten ist wichtig für die Möglichkeit einer kausal gerichteten Therapie, die wir heute anstreben.

Die Immunantwort auf den Infekt kann lokal im Gelenk bei Antigenpersistenz erfolgen, durch kreuzreagierende Autoantikörper oder durch Immunkomplexe lokal im Gelenk oder systemisch. Durch die Genetik wird wahrscheinlich die Lokalisation der arthritischen Prozesse bestimmt und besonders die Fehler im Immunsystem. Das bedeutet einmal die Bildung nicht kompetenter Antikörper oder autoaggressiver Immunkomplexe sowie die Infektabwehrschwäche überhaupt. Dazu gehören auch genetisch programmierte Mangelzustände im Komplementsystem.

Man geht heute davon aus, daß die T-Lymphozyten im Zusammenspiel mit den Makrophagen das Antigen erkennen und damit die Immunantwort auslösen. Der Thymus ist das wichtigste Organ für die Auslösung dieser zellulären Immunität. Bei dem Auslösemechanismus scheinen auch die

neurohormonalen Zellen eine wichtige Funktion zu haben [22]. Die antigenpräsentierende Zelle wird von der entsprechenden T-Helferzelle über einen Antigenrezeptor erkannt und veranlaßt den Makrophagen zur Bildung von Interleukin 1. Interleukin 1 wiederum stimuliert die Helferzelle zur Produktion von Interleukin 2, das T-Suppressor- wie auch T-Helferzellen in einem aktiven Zustand hält. Von den aktivierten Helferzellen wiederum wird ein B-Zell-growth-Faktor synthetisiert, der die B-Zellen anregt.

Bei den rheumatischen Erkrankungen wird körpereigenes Antigen als Fremdanigen verkannt und gegen körpereigene Bestandteile eine Immunantwort ausgelöst. Die Reaktionsfähigkeit der T-Lymphozyten ist im Gewebe von cP-Patienten eindeutig herabgesetzt. Sie sind kaum zur Abwehrleistung in der Lage. Daraus wäre zu folgern, daß die Aktivität der T-Zellen zu stimulieren wäre, um die Abwehr gegen Infekte zu aktivieren und das physiologische Gleichgewicht zwischen T- und B-Lymphozyten wieder herzustellen. Hier wäre ein Ansatzpunkt für die zytoplasmatische Therapie.

In der Synovialis fällt bei Polyarthritiden vermehrte Plasmaexsudation an, es treten polymorphkernige Neutrophile aus den Kapillaren aus. In der Gelenkhöhle der Synovia sorgen chemotaktische Faktoren für das Einwandern dieser Neutrophilen, die weiter in den Knorpel eindringen. Sie sind die Hauptverantwortlichen für die Knorpeldestruktion bei der chronischen Polyarthritiden. Gleichzeitig gelangen Proteine des Komplementsystems aus dem Blut in die Gelenk-

höhle, um hier mit Immunkomplexen zu reagieren.

Diese Immunkomplexe entstehen dadurch, daß sich IgG mit den AG-AK-Komplexen verbindet, wobei aber das Immunglobulin denaturiert ist. Dadurch werden verborgene antigene Determinanten freigelegt, gegen die wiederum IgG reagiert. Da ist der Rheumafaktor, der in allen Ig-Klassen vorkommen kann, was seine verschiedene Spezifität bedingt. Infolge der T-Zellenschwäche überwiegen die B-Lymphozyten und bilden ungehindert ein Übermaß an AK-Faktoren, wodurch die fortgesetzte Bildung der RF-Komplexe bedingt ist. Es entsteht eine Überlastung der AK-bildenden Zellen, wodurch sie für andere Aufgaben blockiert werden.

Die Funktion des Komplements

Nach Bildung des Komplement-Gesamtkomplexes aus den Faktoren Q bis C₉ dient er dazu, die Zelle anzustechen und damit irreparabel zu schädigen. Die Komplementfunktion ist völlig unspezifisch, spezifisch ist nur die AG-AK-Bildung. Im Falle der Autoaggression verursacht dieser Komplex Vaskulitis und Nekrose durch Mobilisierung von Proteinase aus den Neutrophilen.

Lymphozyten wie auch Makrophagen können Komplementproteine synthetisieren. Das Komplement und die Antikörper sind Abwehrsysteme auch gegen Parasiten. Derselbe Satz von Proteinen wird auch zur Immun-

regulation verwendet [10]. Solche Prozesse stimulieren die Neutrophilen zur Bildung der proteolytischen Enzyme, der Kollagenase und Elastase. Sie können die Grundsubstanz des Gelenkknorpels desintegrieren, die kollagenen Fasern demaskieren und abbauen, die Chondrozyten angreifen, wobei uns *Drommer* [3] gezeigt hat, daß die Neutrophilen schon nach drei bis vier Tagen in die mittlere Schicht des Knorpels eingedrungen sind.

Therapie mit drei Wirkprinzipien

In das Wechselspiel von Infekt, genetisch falsch determinierter Kooperation immunkompetenter Zellen und der dadurch ausgelösten Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Proteasen können wir therapeutisch eingreifen und zwar mittels dreier Wirkprinzipien, womit man die Polyarthritis unterschiedlicher Ätiologie erfassen kann.

1. Wir folgen der Idee von *Theurer*, der die Vorstellung hatte, daß man die im patienteneigenen Blut enthaltenen Autoantikörper nutzt. Sie werden durch einen biochemischen Prozeß mit anschließender Anlagerung an Aluminiumhydroxyd antigenisiert. So nützt man die körpereigenen Abwehrmechanismen zur Regulation pathologischer Immunreaktionen. Diese Antigenisierung pathogener Autoantikörper (Gegensensibilisierung [GS]) [17, 18] induziert im Organismus die Bildung von Antiidiotyp-Antikörpern, also kreuzreagierenden

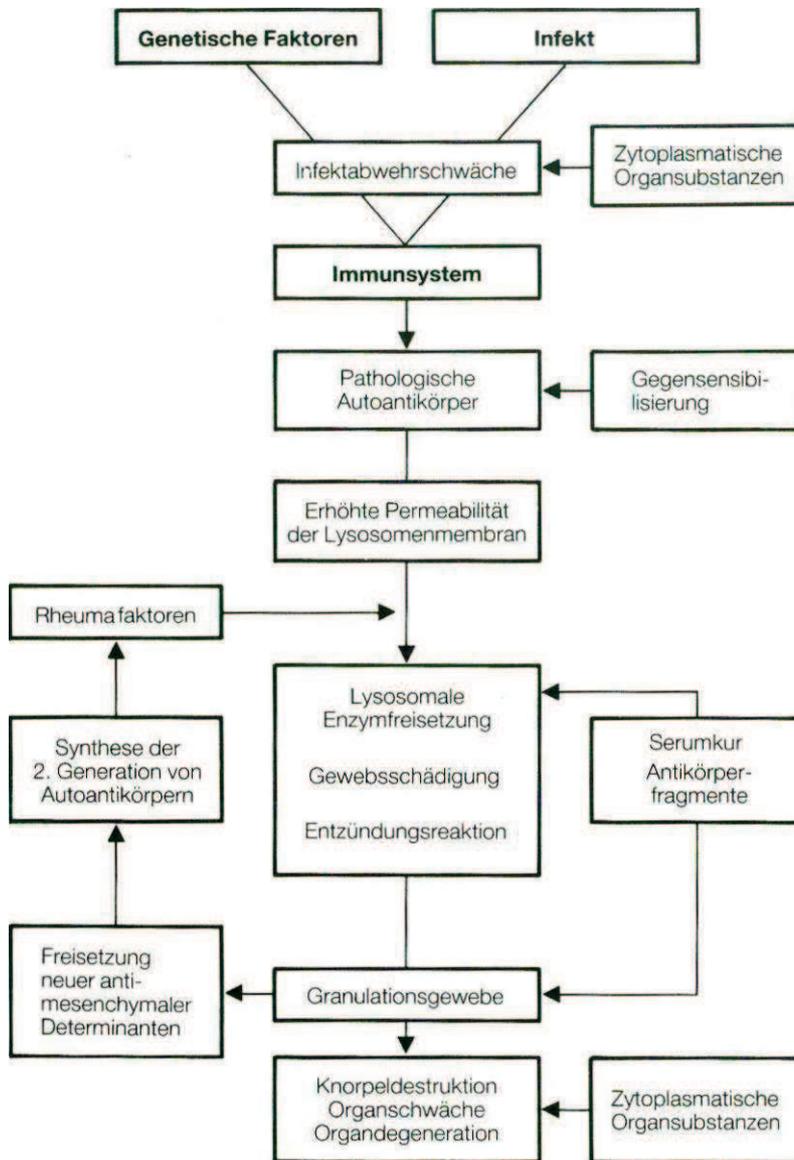


Abbildung 1 Angriffsorte der kombinierten oP-Therapie nach immunologischen Gesichtspunkten

Antiantikörpern, die auch gegen das noch vorhandene pathogene Agens gerichtet sind. Die pathogene Antigen-Antikörper-Reaktion wird dadurch spezifisch zurückgedrängt.

Die Wirksamkeit dieser Antigenisierung autologer pathogener Antikörper wurde von *Seifert et al.* (Institut für experimentelle Chirurgie, München) an mehreren Tiermodellen nachgewiesen.

2. Der zweite Bestandteil der Serumkur (Hydrolysat) wirkt über einen kompetitiven Mechanismus der pathologischen Aktivierung des Komplementsystems entgegen. Nach Isolierung der pathogenen Autoantikörper aus den Serumproben der Patienten erfolgt eine enzymatische Spaltung in Fab- und Fc-Fragmente. Diese autologen Antikörperfragmente blockieren nach subkutanen Injektionen den ablaufenden Immunprozeß durch kompetitive Inhibition an den Autoantigenen sowie den Bindungsstellen der Autoantikörper für das Komplementsystem (Abb. 1).

3. Das dritte therapeutische Prinzip sind die zytoplasmatischen Organsubstanzen. Sie haben verschiedene Wirkungsmechanismen. Zytoplasmatische Gewebefaktoren besitzen einen Organotropismus entsprechend ihrem Herkunftsorgan und werden - auch nach oraler Applikation - in immunologisch intakter Struktur im Zielgewebe angereichert. Experimente belegen die Substitution von Wirkfaktoren, die Stimulierung von Repair-Mechanismen, die Induktion und Aktivierung des Synthesestoffwechsels und die Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen. Tumorzellen hingegen werden inhibiert, was insofern für die cP von Be-

deutung ist, als es sich bei dem Proliferationsgewebe in der Synovialis um ein Gewebe handelt, dessen Proliferationsverhalten nicht mehr den normalen Regulationsmechanismen unterliegt. Außerdem ist es möglich, den Organismus gegen seine eigenen autoaggressiv gewordenen Zellbestandteile zu immunisieren, indem man solche in hohen Verdünnungsstufen zuführt und somit eine Toleranz erzeugt.

Wir gehen also derartig vor, daß wir die Gegensensibilisierung mit D₁₂ beginnen. Zusätzlich muß die Hypersensibilität des Immunsystems allgemein gedämpft werden. Hierzu wird das biologische Immunsuppressivum Neythymun®f, das fetale Thymushormon enthält, eingesetzt. Die infektfälligen Schleimhäute müssen für die Abwehrfunktion im mikrobiologischen Bereich der Zellen wieder intakte Informationen für eine normale Funktion erhalten. Dazu erwies sich NeyNormin® für Rachenraum und Luftwege oder NeyNephrin® für die Harnwege als besonders wirksam.

Der Stoffwechsel und die mitotische Aktivität der Chondrozyten [11, 20] sowie der Stoffwechsel der Mesothelzellen der Synovialis müssen reaktiviert werden. Dazu erwies sich das Präparat NeyArthros® als besonders geeignet, da die in diesem Präparat enthaltenen Faktoren aus Knorpelgewebe die Mitose der Chondrozyten nachhaltig aktivieren. Dies konnte in vitro menschlicher Knorpelzellkulturen nachgewiesen werden. Andererseits wird in diesen Zellen die Syntheserate der sauren Glykosaminoglykane signifikant gesteigert. Diese Effekte erklären auch die Zunahme der Elastizität eines bereits arthrotisch

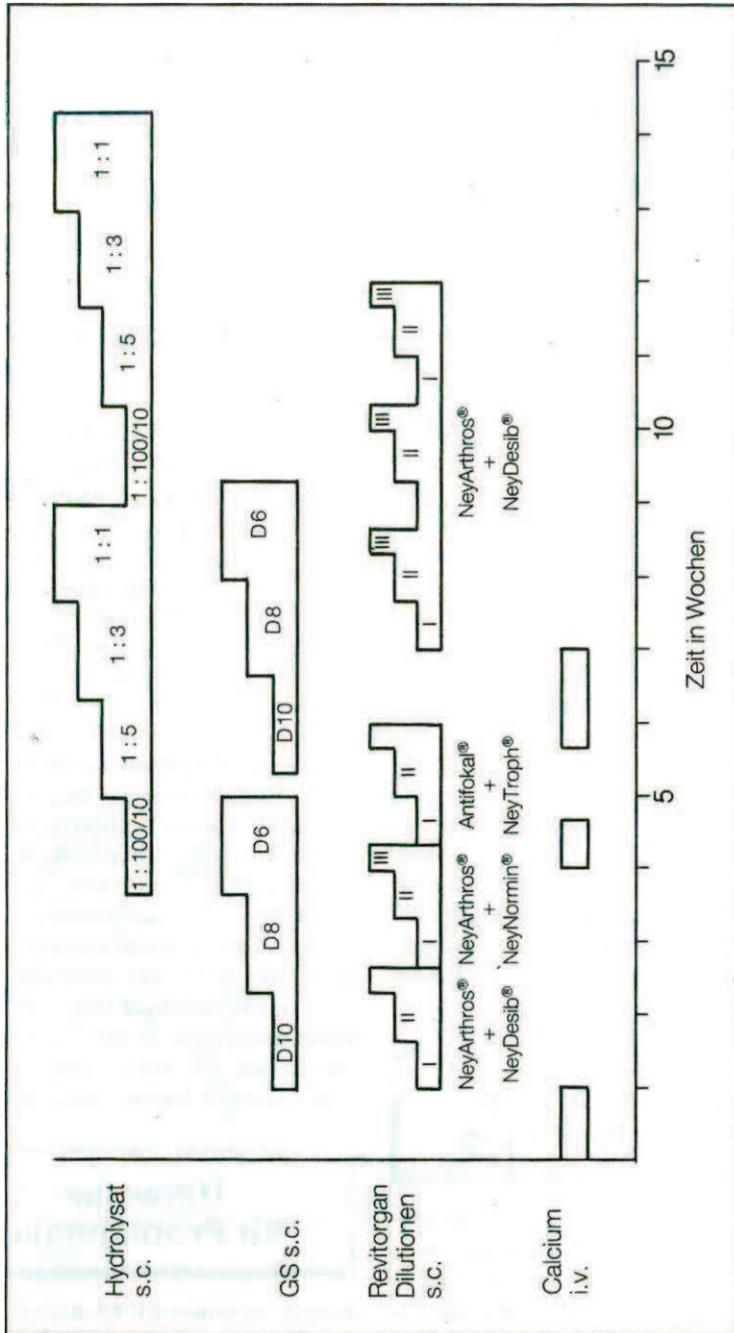


Abbildung 2 Alternative pcP- Therapie

veränderten Knorpelgewebes, wie sie von *Dahmen* et al. (Universitätsklinik Eppendorf) durch Inkubation von arthrotisch veränderten Gelenkknorpelfragmenten mit NeyArthros® demonstriert werden konnte [20]. In der Auswahl der zytoplasmatischen Präparate muß man sich nach dem jeweiligen Fall richten.

Wanderka hat in experimentellen Untersuchungen am Kniegelenk der Springpferde, an der geschädigten Wirbelsäule der Schweine und an rachitiskranken, kaum lebensfähigen Schildkröten und Krabben nachgewiesen, daß der sehr sensible Stoffwechsel des Knorpels durch zytoplasmatische Organsubstanzen wieder normalisiert werden kann. Mit Hilfe von NeyChondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® kann im Gelenk und Wirbelkörperbereich sowie bei Schildkröten und Krabben mit der Entwicklung des Hauptpanzers der Heilungs- und Repairmechanismus ganz wesentlich verbessert werden. Mit Hilfe spezieller mikroskopischer sowie an Enzephalographen angeschlossener Sonorechototen wurde deutlich, daß die zentralen Regelkreise im Hauptstoffwechsel, die körpereigenen Abwehr- und Kontrollmechanismen, zu reaktiven und zur Normreaktion zurückzuführen sind [23].

Durchführung der Behandlung

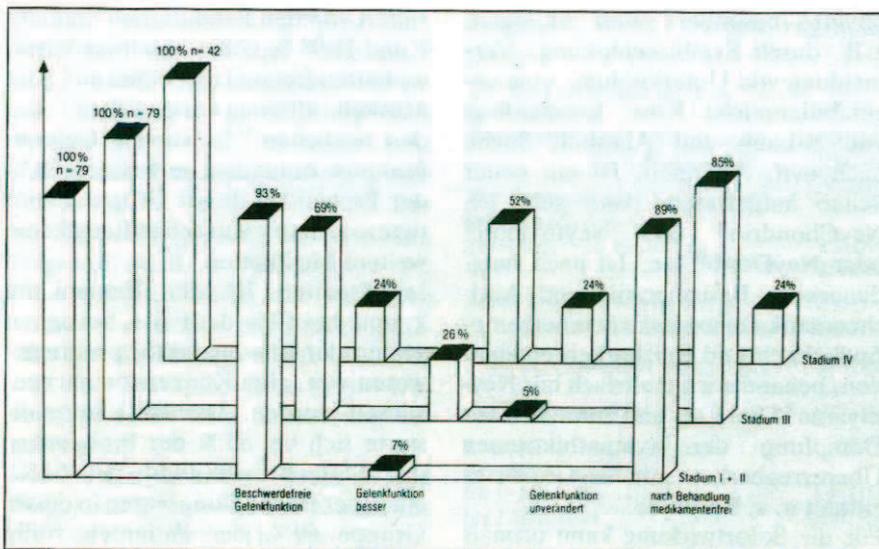
Eine Behandlung dauert ca. zwei bis drei Monate (Therapieschema siehe Abb. 2). Zu beachten ist die empfohlene einschleichende Dosierung der REVITORGAN®-Präparate. Man

beginnt mit den Dilutionen der Stärke I über Stärke II, Stärke III zu den Trockensubstanzen bzw. Solen (15 mg), die nach Suspension bzw. Lösen mit dem beigelegten Lösungsmittel intramuskulär appliziert werden. Die autologen Antikörperbehandlungen wurden ab dem 14. Behandlungstag ebenfalls in ansteigender Dosierung vorgenommen. Wenn eine cP bereits über drei Jahre bestand und wenn gegen Chemotherapeutika Resistenz eingetreten war, dann wird man eine zweite Behandlungsserie anschließen müssen.

In einem Zeitraum von sieben Jahren wurden in unserer Ambulanz 500 nach statistischen Kriterien ausgewählte Patienten mit chronischer Polyarthritiden unterschiedlicher Ätiologie mit dem angegebenen Therapie-schemata behandelt. Die 200 nachuntersuchten Fälle befanden sich in den Stadien I und II (n = 79); III (n = 79) und IV (n = 42) der Erkrankung. Die Hälfte der Patienten wies einen positiven Rheumafaktor, aber alle eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Zu Beginn der Behandlung wurden die Patienten nach den Richtlinien der American Rheumatism Association in die Stadien I bis IV eingeteilt. Bei 80% der Patienten hatte eine zuvor durchgeführte chemische Immunsuppression nicht den erhofften Erfolg, sie litten unter den typischen starken Nebenwirkungen.

Hinweise für Problemfälle

Da jeder Infekt einen neuen Schub auslösen kann, ist auf die Infektpro-



Ergebnisse der katamnestischen Studie an 200 Patienten mit chronischer Polyarthritis der Stadien I + II, III + IV nach ambulanter Behandlung mit REVITORGAN®-Präparaten

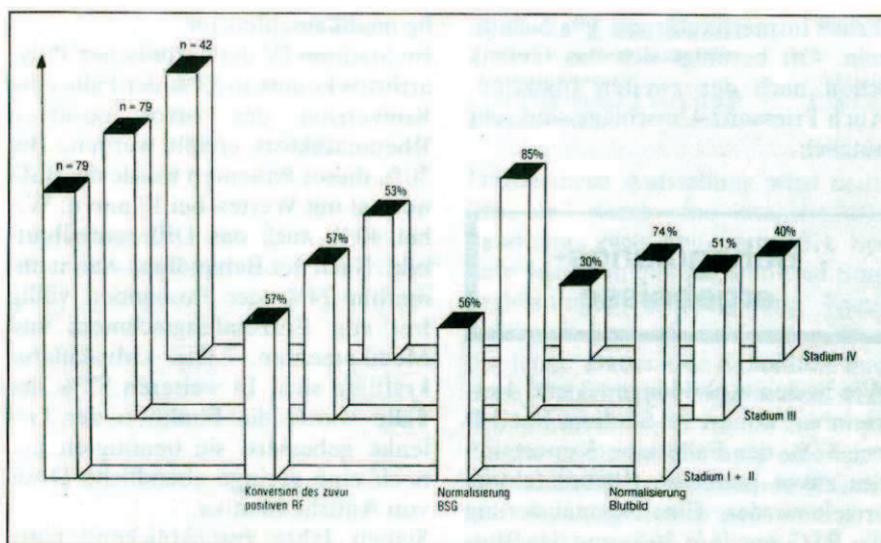


Abbildung 3 und 4 Therapie der chronischen Polyarthritis nach immunologischen Gesichtspunkten

phylaxe besonders Wert zu legen, z.B. durch Symbioselenkung, Vermeidung von Unterkühlung, eine vegetabilienreiche Kost, Vermeidung von Nikotin und Alkohol, Suche nach evtl. Allergien. Ist ein neuer Schub aufgetreten, dann gebe ich NeyChondrin® und Neythymun® oder NeyDesib® s.c. Ist nach langdauernder Basistherapie und Antirheumatika eine starke Schmerzempfindlichkeit und Reizbarkeit entstanden, behandle ich mehrfach mit Neythymun®f-Sol i.m. und zusätzlich zur Dämpfung der sympathikotonen Übererregbarkeit mit NeyGluc®, es enthält u. a. Epiphyse.

Für die Sofortwirkung kann oftmals die Verabreichung von Antirheumatika für einige Patienten nicht umgangen werden. Wegen ihrer immunsuppressiven Wirkung müssen diese jedoch alsbald schrittweise ausgelassen werden. Ist ein Gelenk besonders schmerzhaft, dann gebe ich NeyArthros® intraartikulär mit 1 % Scandicain. Oft beruhigt sich das Gelenk schon nach der zweiten Injektion. Auch Priessnitz-Umschläge sind sehr nützlich.

Behandlungsergebnisse

Wie in den Abbildungen 3 und 4 erkennbar, konnte im Stadium I und II bei 57% der Fälle eine Konversion des zuvor positiven Rheumafaktors erzielt werden. Eine Normalisierung der BSG wurde in 56% und des Blutbildes in 74% der Fälle erreicht. Nach Beendigung der Behandlung

waren von den Patienten im Stadium I und II 93% völlig beschwerdefrei, sie hatten freies Gelenkspiel und gute Muskelkräftigung wiedererlangt. Bei den restlichen 7% war die Gelenkfunktion zumindest verbessert. 89% der Probanden dieser Gruppe benötigten nach der Kurzbehandlung keine weitere Medikation.

Im Stadium III der Erkrankung konnte bei 57% der Fälle, bei denen vorher der Rheumafaktor positiv gewesen war, eine Konversion nachgewiesen werden. Die BSG normalisierte sich bei 85% der Probanden, das Differentialblutbild bei 51%. Nach der Behandlung waren in dieser Gruppe 69% der Patienten völlig entzündungs- und beschwerdefrei, und bei weiteren 26% konnte zumindest die Gelenkfunktion verbessert werden. Nur bei 5% dieser Gruppe blieb die Gelenkfunktion unverändert. Jedoch waren nach beendeter Behandlung 85% dieser Gruppe völlig medikamentenfrei.

Im Stadium IV der chronischen Polyarthritis konnte in 53% der Fälle eine Konversion des zuvor positiven Rheumafaktors erzielt werden. Bei 30% dieser Patienten wurde die BSG normal mit Werten bei 10 mm n. W., bei 40% auch das Differentialblutbild. Nach der Behandlung waren immerhin 24% der Probanden völlig frei von Entzündungsschmerz und Medikamenten. Die Muskulatur kräftigte sich. In weiteren 52% der Fälle wurde die Funktion der Gelenke gebessert, sie benötigten nur noch eine geringe abendliche Dosis von Antirheumatika.

Sieben Jahre zurückblickend hatte ich keinen Fall, der sich unter Behandlung mit REVITORGAN®-Prä-

paraten verschlechterte. Synoviektomien sind bis auf drei Fälle nicht mehr notwendig geworden. Iatrogene Schäden traten nicht auf. Das Wohlbefinden der Patienten hebt sich deutlich, depressive Reaktionen verschwinden. Interessant wird dieser Behandlungserfolg vor dem Hintergrund, daß, ausgenommen der Fälle mit Stadium I, alle Patienten vorher alieno loco mit Antirheumatika und Basistherapie behandelt waren. Die Therapie wurde wegen Unverträglichkeit oder Schädigung abgebrochen.

Die Kosten für meine Therapie und Folgekosten habe ich den Kosten für die konventionelle Therapie gegenübergestellt. Die Gegenüberstellung zeigt die hohe Wirtschaftlichkeit und damit auch die therapeutische Überlegenheit meiner Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus.

Folgende Werte wurden zugrunde gelegt:

Die Krankenkassen rechnen für eine Kur im Rheumabad für 4 Wochen mit	5000DM
für 6 Wochen mit	7500 DM

Der Tagessatz für Klinikaufenthalt liegt je nach dem Ort zwischen	170 DM
und	280DM

Somit kostet 1 Woche Klinik	1400 DM
3 Wochen Klinik	4200DM

1 Goldkur kostet für $\frac{1}{2}$ Jahr etwa	560 DM
bis 600 mit Erhaltungsdosis	800DM

Kortikoide, Tabletten und Ampullen, muß man für $\frac{1}{2}$ Jahr etwa	500DM
für 1 Jahr etwa rechnen.	1000DM

Antirheumatikatabletten kosten im Laufe 1 Jahres mindestens	400 DM
---	--------

Die Gegensensibilisierung kostet das Serum-Hydrolysat	75 DM
die REVITORGAN®-Präparate ca.	300DM
	525 DM

Somit kostet eine Behandlungsserie etwa	900 DM
---	--------

Da nun das Serum-Hydrolysat für 2 Serien ausreicht, kostet die Wiederholungskur	600DM
so daß ich immer 2 Serien mit gerechnet habe.	1500 DM

Durch diese Aufstellung wird deutlich, daß durch eine intensive Behandlung, zwar im Augenblick höhere Medikamentenkosten und Sonderleistungen (Injektionen, Kurzweile usw.) erforderlich sind, jedoch die lange Dauer der Krankheit und hohe Folgekosten abgefangen werden können.

Da durch meine Therapie eine nach meiner Erfahrung werdende Krankheit abgefangen und zum Stillstand gebracht werden kann, halte ich die Ihnen vorgestellte Behandlungsart auch kostenmäßig für vertretbar.

Zusammenfassung

Eine Alternative zur heute üblichen Polyarthritistherapie mit der chemischen Immunsuppression mit 7jähriger Erfahrung wird dargestellt. Sie geht von der Erkenntnis aus, daß die Polyarthritiden aus dem Wechselspiel von drei pathogenen Prinzipien entstehen: Der Infektion, dem Immunsystem und der Genetik. Jeder Faktor ist mit mehreren Varianten beteiligt, so daß die Vielfalt von Lokalisation und Laborbefunden erklärbar wird. Die röntgenologisch darstellbare morphologische Gelenkdestruktion bleibt aber als Kriterium für Therapieerfolge bestehen.

Die Therapie wendet sich gegen die Bildung der Autoantikörper (Gegensensibilisierung) und gegen Bildung und Bindung des Rheumafaktors mit Hilfe der Antikörperfragmente (Hydrolysat). Die Infektabwehrschwäche wird mit zytoplasmatischen Thymuspräparationen, die überschießende Immunreaktion sowie Infektanfälligkeit der Schleimhäute mit dem Kombinationspräparat NeyNormin® behandelt, knorpelprotektiv ist NeyArthros®.

Zusätzlich können je nach Art der Ätiologie eine Reihe weiterer zytoplasmatischer Präparate eingesetzt werden, so daß Morbus Crohn (3 Fälle), Bechterew (46 Fälle), Psoriasis-Polyarthritis (13 Fälle) Lupus erythematodes (3 Fälle) mit Erfolg behandelbar sind. Die infektiöse Arthritis benötigt eine gezielte antibiotische Behandlung und zusätzlich NeyNormin® und NeyDesib®, damit die Infektquelle geschlossen wird.

Bei der postinfektiösen Arthritis mit der lokalen Immunreaktion muß die Gegensensibilisierung zusätzlich eingesetzt werden, hinzu sollte NeyArthros® intraartikulär gegeben werden. Ich sah dabei nie Komplikationen. Bei der reaktiven Arthritis kann man kreuzreagierende Autoantikörper mit der GS zurückdrängen. Gleichzeitig behandelt man mit NeyDesib®, NeyArthros® sowie NeyNormin®, letzteres führt zur Dämpfung der hyperergischen Diathese. Für die rheumatoide Arthritis und den Lupus erythematodes gilt das Prinzip der dreifach-kombinierten Wirkmechanismen von GS, Antikörperfragmenten und zytoplasmatischen Präparationen.

Insgesamt sind bisher 500 Polyarthritiden behandelt worden. Davon ist im Verlauf von sieben Jahren keine in ein schlechteres Stadium abgesunken. Röntgenologisch ist keine Progredienz nachweisbar. Angesichts der Beobachtung, daß trotz einer konsequenten Chemotherapie im Laufe von sechs bis sieben Jahren Patienten völlig versteiften, ist dieses Ergebnis überraschend.

Literatur

- [1] Bacon P. A.: Zirkulierende Immunkomplexe bei rheumatoiden Krankheiten. Therapiewoche 29, 452-457 (1979)
- [2] Chlud K.: Maligne chronische Polyarthritis. Therapiewoche 30, 4486-4508 (1980)
- [3] Drommer W.: In: Otte P., Mainz: Gelenkdestruktion bei Polyarthritis. Steinkopff-Verlag 1980
- [4] Fassbender H. G.: Die Rolle der Bindegewebszellen im Synovialgewebe. Therapiewoche 29, 439-440 (1979)
- [5] Gauss V.: Z. Orthopädie 116, 580 (1978)
- [6] Hoffmann Z.: Behandlung von Gelenkerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung immunopathogener Prozesse. Z. Allgemeinmed. 15, 847-851 (1978)

- [7] Jansen W.: Wirkung von zytoplasmatischen Organtherapeutika auf die zerebrale Leistungsfähigkeit und altersbedingte Beschwerden. *Z. Allgemeinmed.* 15, 852-854 (1978)
- [8] Lindstaedt R., K. Wahn: Über Behandlungserfolge bei Problempatienten mit zytoplasmatischen Therapeutika. *Z. Allgemeinmed.* 11, 545-548(1975)
- [9] Maini R. N.: Immunpathologische Mechanismen bei rheumatoider Arthritis. *Therapiewoche* 29,466-472(1979)
- [10] Müller-Eberhard H. J.: Veränderungen des Komplement-Systems und ihre Auswirkungen: Klinische Bedeutung. *Tempo Med.* 2 (1980)
- [11] Paffenholz V., K. Theurer: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro. *Kassenarzt* 27, 5218-5226 (1978)
- [12] Panayi G.: Genetische Determination, β -Lymphocyten-Alloantigene und rheumatoide Arthritis. *Therapiewoche* 29,458-464 (1979)
- [13] Porcher H.: Grundlagenforschung weist nach: Revitalisierung möglich. *Ärztl. Praxis* 29, 1461 (1979)
- [14] Rainer u. Ulreich: *Therapiewoche* 32, 5892-5897 (1982)
- [15] Rütter W. et al.: Die Bearbeitung zytoplasmatischer Probleme unter Verwendung von Radioeiweißkörpern. *Med. Klinik* 17, 691-694 (1964)
- [16] Schulz L. Cl., S. Ueberschär: In: Otte P., Mainz: Gelenkdestruktion bei Polyarthritis, Steinkopff-Verlag 1980
- [17] Schwarz P.: Über die Modifikation der Eigenblutbehandlung nach Theurer - Die Gegenseibilisierung. *Z. Allgemeinmed.* 16, 769-772 (1978)
- [18] Theurer K.: Immuno- und Organotherapie als Basistherapie beim entzündlichen Rheumatismus. In: Porcher H., K. Theurer (Hrsg.): *Organo- und Immunotherapie: Neue Perspektiven in der Medizin.* Erike, Stuttgart 1979
- [19] Wagenhäuser F. J.: *Polvarthritiden.* Hans Huber, Bern 1977
- [20] Weh L., G. Dahmen, G. Fröschle: Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenknorpel Eigenschaften in vitro. *Akt. Rheumatol.* 5/6 (1981)
- [21] Hartl P. W.: Rheumatische Krankheitsbilder und ihre Beziehungen zu Infektionen. *Therapiewoche* 33, 5621-5638 (1983)
- [22] Sunder-Plasmann P.: Die Plastizität informations-relevanter neurohormonaler Zellen des Thymus. *Materia Med. Nordmark* 35/2 (1983)
- [23] Wanderka H.: Experimentelle Untersuchungen über die regenerierende Wirkung von Ney-Chondrin®, NeyArthros® und NeyGeront® auf das Stütz- und Knorpelgewebe. *Therapiewoche* 33,116-124(1983)
- [24] Rüdert R., S. Weber: Die reaktive Infektarthritis nach Yersiniainfektion. *Therapiewoche* 35, 3536-3543 (1985)

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Zvonimir Hoffmann, Bahnhofstraße 26, 2805 Stuhr-Brinkum

