

Neue Wege in der Rheumatherapie

Von Gert-Ulf Brillinger und Margrit Trude Scharschmidt

Zusammenfassung: In Anbetracht der unbefriedigenden Situation bei der Therapie von Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis kann es sich die Medizin heute nicht mehr leisten, ungeprüft ganze Therapierichtungen zu boykottieren. Unterstützend hierbei ist natürlich auch, daß heute lege artis durchgeführte klinische Studien im Doppelblind-Design vorliegen, die sowohl für degenerative Gelenkerkrankungen (wie Arthrosen) als auch für entzündliche Erkrankungen (wie chronische Polyarthritiden) Behandlungsmöglichkeiten mit NeyArthos® resp. NeyChondrin® aufzeigen. In Anbetracht der Tatsache, daß die Prüfer an diese klinischen Studien mit großer Skepsis hergingen, sind die positiven Ergebnisse umso bemerkenswerter. Es konnte gezeigt werden, daß mit den Zytoplasmatischen Präparaten, die aus den Organen gesunder Tiere (bovinen Ursprungs) gewonnen werden, Therapieerfolge zu erzielen sind, die nicht auf der Placebo-Wirkung beruhen. Diese Präparate zeichnen sich — im Gegensatz zu den heute häufig gebrauchten nicht-steroidalen Antirheumatika — durch eine Nebenwirkungsarmut aus, die beeindruckend ist. Dieser Aspekt ist mit dafür verantwortlich, daß heute diskutiert wird, ob die Behandlung mit diesem Präparaten nicht als Basistherapie eingeführt werden sollte.

Ogleich die klinische Wirksamkeit im Vordergrund des Interesses steht, sollten die Grundlagenversuche nicht unterbewertet werden. Sie zeigen Möglichkeiten auf, wie der Wirkmechanismus dieser Präparate abläuft. Auch wenn hier sicherlich noch einige Fragen offen sind, sollte das keinen Hinderungsgrund darstellen, diese Präparate einzusetzen. Wenn nur diejenigen Präparate eingesetzt werden würden, von denen der Wirkmechanismus bis in die letzten Feinheiten aufgeklärt worden ist, könnten viele nicht eingesetzt werden, die ihre heilsame Wirkung in tausenden Fällen dokumentiert haben. Als Beispiel sei hier nur »Penicillin« angeführt, dessen molekularer Wirkmechanismus erst Jahrzehnte nach seinem erfolgreichen Ersteinsatz in der Therapie letztendlich aufgeklärt worden ist. Die Zytoplasmatischen Präparate stellen sicherlich ein therapeutisches Reservoir dar, das bei weitem noch nicht ausgeschöpft ist.

Synovia, Synovialmembran und Knorpel müssen als eine Einheit betrachtet werden. Ist eine dieser Komponenten funktionsunfähig, bricht das ganze System zusammen.

Die Synovia stellt ein Blutplasmadialysat dar. Ein für die Schmierfähigkeit entscheidender Bestandteil ist die von der Synovialmembran produzierte und ausgeschiedene polymerisierte Hyaluronsäure. Ist ihr Polymerisationsgrad reduziert, nimmt die Viskosität ab. Normalerweise erfolgt diese Viskositätsabnahme erst bei erhöhtem Druck (Thixotropie), wie sie bei Belastung auftritt. In der Synovialflüssigkeit finden sich auch die Medikamente wieder, die im Blut transportiert werden. Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen lassen sich für die Immunantwort wichtige Zellen in der Synovialflüssigkeit nachweisen.

Der einzige lebende Baustein des Knorpels ist der Chondrozyt, der auch die einzige dauernd anaerob lebende Zelle des Körpers darstellt. Da die Knorpelmatrix keine Blutgefäße enthält, können die Chondrozyten sich nur durch Diffusion ernähren und sind deshalb von der Qualität der Synovia abhängig. Die Chondrozyten synthetisieren die interzelluläre Matrix, die aus Kollagen, polyanionischen Proteoglykanen und Strukturglykoproteinen besteht. Das Kollagen ist für die Zugfestigkeit des Knorpels verantwortlich. Eingelagert in das lockere Netzwerk, das von den Kollagenfibrillen gebildet wird, sind die Proteoglykane. Sie können bis zum Zehntausendfachen ihres Eigenvolumens an Wasser aufnehmen und sind somit für die mechanische Funktion des Knorpels verantwortlich. Da sie — wie ihr Name besagt — An-

ionen sind, vermögen sie Kationen (wie Natrium, Kalium und Kalzium) zu binden.

Zusammen mit den Kollagenfibrillen bilden die Proteoglykane eine Permeabilitätsbarriere, die den extrazellulären Stofftransport reguliert. Mit fortlaufendem Alter ändert sich die Zusammensetzung der Proteoglykane. Die Folge ist eine Verminderung des Wassergehalts um 10 bis 15%, wodurch die Nährstoffdiffusion vermindert wird und damit die Möglichkeit, dem Chondrozyten die für die Synthese der Matrix notwendigen Bausteine zu liefern. Normalerweise kommt im Knorpel der Kollagen-Typ II vor, der einen Kohlenhydratanteil von ca. 10% besitzt.

Bei degenerativen Arthrosen, wie sie im Alter üblich sind, wird nun der Kollagen-Typ I, der lediglich einen 0,5%igen Kohlenhydratanteil enthält, synthetisiert. Dieser Kollagen-Typ I besitzt dickere Fasern, entsprechend seiner Funktion im Binde- und Stützgewebe. Für die im Knorpel notwendige Elastizität ist er aber eigentlich ungeeignet.

Das System ist voll funktionsfähig, solange die Chondrozyten die Synthese und die Degradation der Knorpelmatrix im Gleichgewicht halten. Ist dieses jedoch gestört, gehen die Proteoglykane zugrunde, und Kollagenfasern werden abgerieben. Es kann sich eine Arthrose entwickeln und als Folge des Abriebs auch eine Synovitis.

Ein Modell der Knorpeldestruktion bei entzündlichen Gelenkerkrankungen ist in Abb. 1 dargestellt. Antigenpräsentierende Zellen (APZ) bieten das Antigen T-Helfer-Zellen (T 4) an.

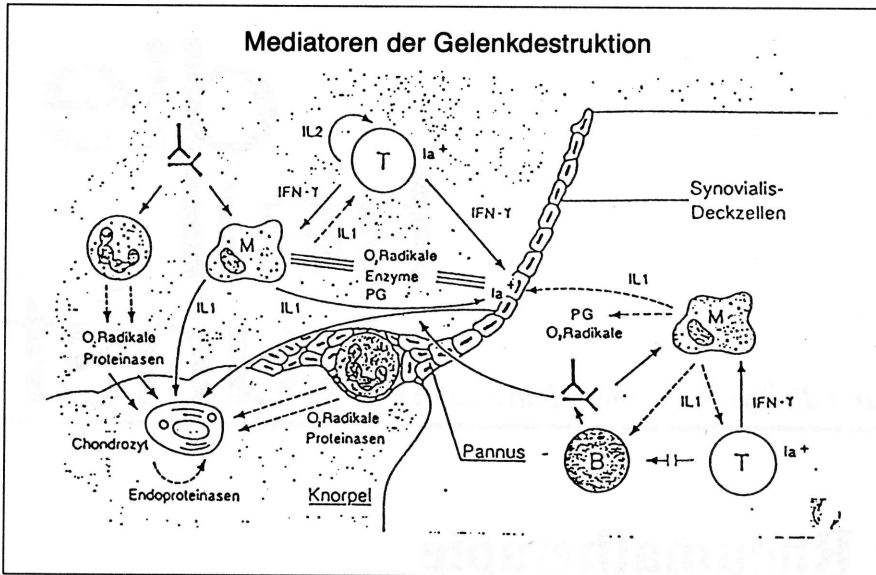


Abb. 1: Übersicht der gelenkdestruktiven Vorgänge bei der chronischen Polyarthrit (aus: »Immunologie rheumatischer Erkrankungen — II. Die Immunologie der chronischen Polyarthrit: von J. R. Kalden und G. Burmester).

Gleichzeitig sezernieren diese Zellen Interleukin-1, wodurch eine weitere T-Zellaktivierung erfolgt. Interleukin-1 ist auch für eine Stimulierung der dendritischen Zellen verantwortlich, die vermehrt Kollagenasen und Endoproteinasen synthetisieren und ausscheiden. Die Folge ist eine Zerstörung der extrazellulären Matrix der Chondrozyten.

Der eigentliche Auslöser für die Interleukin-1-Freisetzung ist Gamma-Interferon. Neben seiner Wirkung auf Produktion und Sekretion von Zytokinen der Makrophagen stimuliert es auch die Synovialdeckzellen dazu, Sauerstoffradikale, Prostaglandine und Interleukin-1 sowie Enzyme (wie Endopeptidasen) zu sezernieren. Granulozyten werden durch die chemotaktische und stimulierende Wirkung von Interleukin-1 dazu gebracht, ebenfalls knorpel- und knochendestruktiv zu wirken. Die Prostaglandine und die Sauerstoffradikale hemmen den Stoffwechsel von Chondrozyten, so daß es schlußendlich zum Absterben dieser Knorpelzellen kommt. So werden auf der einen Seite die Enzyme, die für den Abbau der extrazellulären Matrix verantwortlich sind, stimuliert, zum anderen wird durch die Hemmung des Stoffwechsels der Chondrozyten erreicht, daß nicht mehr genügend extrazelluläre Matrix nachsynthetisiert werden kann. Die Knorpeldestruktion ist die logische Folge. In der gesunden Synovia wird das Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau durch Inhibitoren reguliert, die auf die neutralen Proteasen wirken.

Nachdem das Präparat NeyArthros® (NA) durch Extraktion und Reinigung

aus Gelenkkapsel, Knorpel und Synovia gewonnen wird, war es interessant zu sehen, ob es Inhibitoren von Hydrolyasen enthält, die in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatischer Arthritis gefunden wurden. Eine Hemmung der Protease Trypsin konnte gezeigt werden, wobei eine Auftrennung nach dem Molekulargewicht ergab, daß der oder die Inhibitoren ein Molekulargewicht unter 5000 Dalton haben. Geprüft wurde der Einfluß des Präparats (Ch.-B. 704250) auf die

β -Glucuronidase, die β -Galactosidase und die Hyaluronidase.

Abb. 2 zeigt bei Auftragung nach Lineweaver und Burk, bei der der reziproke Wert der Substratkonzentration gegen den reziproken Wert der Anfangsgeschwindigkeit bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen aufgetragen wird, daß es sich bei der Wirkung auf β -Glucuronidase um eine nicht-kompetitive Hemmung handelt. Das bedeutet, daß der Inhibitor nicht mit dem Substrat um die Bindung an das katalytische Zentrum konkurriert. Derartige Inhibitoren reduzieren die Maximalgeschwindigkeit der Enzymkatalyse (V_{max}), die Affinität zum Substrat; die Michaelis-Konstante K_M bleibt jedoch unverändert. Bei Vorliegen einer nicht-kompetitiven Hemmung darf davon ausgegangen werden, daß der Hemmstoff keine oder nur eine geringe strukturelle Verwandtschaft mit dem Substrat besitzt.

Im Falle der β -Galactosidase (Abb. 3) zeigt es sich, daß NA für dieses Enzym zwei verschiedene Inhibitoren enthält. Die Kinetik bei hohen Inhibitorkonzentrationen ist verschieden von der bei geringen Inhibitorkonzentrationen. In beiden Fällen handelt es sich um eine Mischform, das heißt, sowohl die Affinität zum Substrat (ausgedrückt durch K_M) als auch die maximale Geschwindigkeit (V_{max}) sind verändert.

Hyaluronidase läßt sich ebenfalls durch das Präparat hemmen, wobei

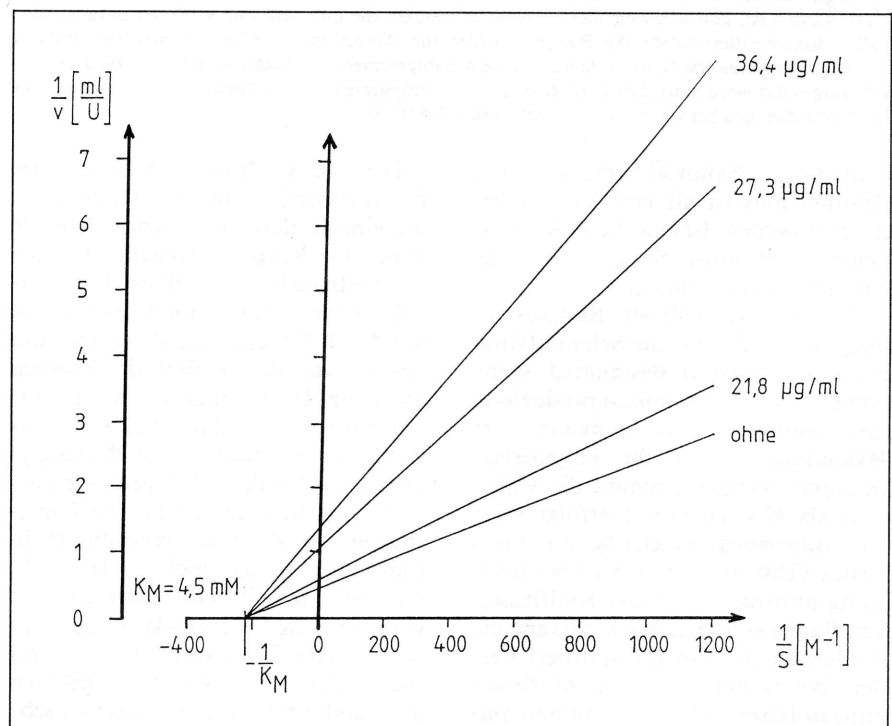


Abb. 2: Lineweaver und Burk Plot: Hemmung der β -Glucuronidase durch NeyArthros®. (Test nach Biochemica Information I der Fa. Boehringer Mannheim mit Nitrophenylglucuronid als Substrat).

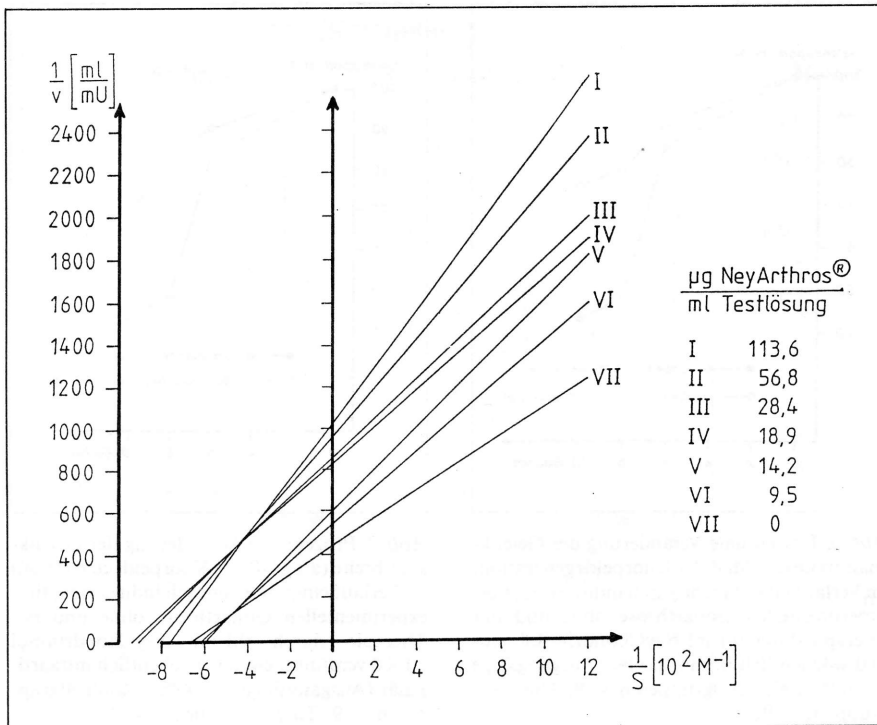


Abb. 3: Lineweaver and Burk Plot: Hemmung der β -Galaktosidase durch NeyArthros[®]. (Test nach Naider et al., Biochemistry 11/7, 3202 (1972) mit O-Nitrophenyl- β -D-Galaktosid Substrat).

weitere Untersuchungen zeigen müssen, welcher Art die Kinetik ist. Unter anderem ist die Kollagenase eine Hydrolase, deren Aktivität nicht durch NA beeinflusst wird. Damit zeigt sich, daß die Inhibitoren in dem Präparat nicht unspezifisch alle Hydrolasen hemmen, sondern nur spezifisch einige Enzyme.

Superoxid-Dismutase ist ein ubiquitäres Enzym, das dafür sorgt, daß Sauerstoffradikale abgefangen werden, die den Prozeß der Knorpeldestruktion unterhalten. Dieses Enzym wird durch NeyArthros[®] (Ch.-B. 704250) stimuliert. Diese Stimulation ist jedoch nicht auf einen Gehalt an Superoxid-Dismutase in NA zurückzuführen. Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse ist in Abb. 4 dargestellt.

Enzym	Effekt
β -Glucuronidase	Hemmung
β -Galaktosidase	Hemmung
Hyaluronidase	Hemmung
Superoxid-Dismutase	Stimulation

Abb. 4: Einfluß von NeyArthros[®] auf verschiedene Enzyme.

Ein anderer Ansatz zur Aufklärung der Wirkungsweise von NeyArthros[®] läßt sich aus dem Modellversuch von Weh, Dahmen und Frösche ableiten. Sie prüften das Elastizitätsverhalten von degenerativ verändertem Knorpel, der inoperativ an Hüft- und Kniegelenk entnommen worden war. Die

Knorpelstücke wurden nach Inkubation in einem Nährmedium, dem verschiedene antirheumatisch wirkende Substanzen zugesetzt waren, auf ihre Änderung des Elastizitätsverhaltens hin überprüft. Testsubstanzen waren:

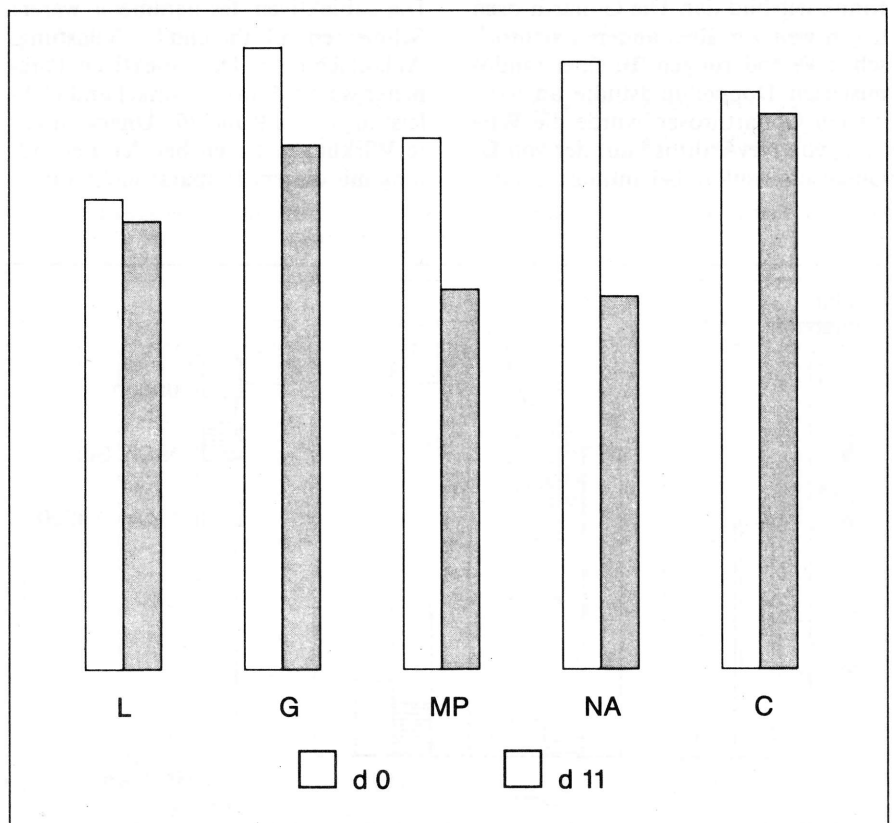


Abb. 5: Veränderung der Eindringtiefe eines Intenders in arthrotische Knorpel vor und nach 11-tägiger Inkubation (L = Leerwert; G = Glukosaminsulfat; MP = Mucopolysaccharidschwefelsäureester; NA = NeyArthros[®]; C = Corticosteroid).

Mucopolysaccharidschwefelsäureester, D-Glukosaminsulfat, Cortison und NeyArthros[®].

Mittels eines planen Intenders bzw. einer Kugel wurde die Eindringtiefe vor und nach der Inkubation gemessen. In Abb. 5 ist das Ergebnis dargestellt. Es zeigt sich, daß bei Anwesenheit von NeyArthros[®] im Inkubationsmedium die größte Zunahme der Eindringtiefe zu verzeichnen war. Daß es sich hierbei nicht um einen unspezifischen Effekt des Nährmediums handelt, ist aus dem Ergebnis des Leerwerts ersichtlich. Die Eindringtiefe ist ein Maß für die Elastizität des Knorpels, die durch NA statistisch signifikant verbessert werden konnte. Den Grund für diese Elastizitätszunahme sehen die Verfasser in einer vermehrten Einlagerung von Flüssigkeit in das Interstitium (bedingt durch das Pharmakon) und damit einer Verminderung der Knorpelhärte und gleichzeitig einer Verbesserung der Ernährungsbedingung des Knorpels, der sich nur per Diffusion ernähren kann. Die rasche subjektive Besserung nach intraartikulärer Injektion von NA ließe sich zwanglos durch die Verminderung der Knorpelhärte erklären.

Von Kalbhen wurde das Modell der Monojodacetat-Arthrose eingeführt. Hierbei wird durch eine einmalige Injektion von Monojodacetat eine

Arthrose erzeugt. Anhand von Röntgenbefunden, Gelenkspaltmessungen (jeweils vor Beginn des Versuchs sowie nach 6, 8 und 10 Wochen) sowie makroskopischen Befunden am Ende der Versuchsserie konnte ein deutlich anti-degenerativer Effekt von NeyChondrin®(NC) im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle nachgewiesen werden. Intraartikulär wurden 0,1 ml NC (7,5 mg Protein/ml), 1:1000 verdünnt, bzw. 0,1 ml NC-Sol (7,5 mg Protein/ml) einmal wöchentlich injiziert.

In den Abb. 6 und Abb. 7 ist die Abnahme des Gelenkspalts in Abhängigkeit von der Zeit beim Einsatz von NC im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe dargestellt. Deutlich ist zu erkennen, daß unter dieser Therapie die Abnahme des Gelenkspalts, die ein Maß für die Knorpeldegeneration darstellt, reduziert ist.

Besonders ausgeprägt war die anti-degenerative Wirkung bei der Applikation von NeyChondrin®-Sol. Dies zeigte sich auch bei der mittleren Intensität und Häufigkeit röntgenologisch erkennbarer Gelenkdegenerationen. Offensichtlich ist hier eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu erkennen (Abb. 8).

Therapieergebnisse bei degenerativen Arthropathien

Unter dem Oberbegriff »Rheuma« stellen die Arthrosen das häufigste Krankheitsbild dar. Die Gonarthrosen liegen weit vor allen anderen arthrotischen Veränderungen. In einer randomisierten Doppelblindstudie an aktivierten Gonarthrosen wurde die Wirkung von NeyArthros® mit der von D-Glukosaminsulfat bei intraartikulärer

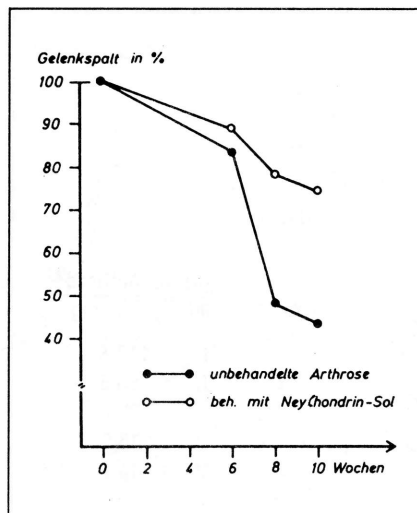


Abb. 6: Prozentuale Veränderung der Gelenkspaltbreite (als Maß der Knorpeldegeneration) im Verlauf einer biochemisch induzierten, tierexperimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch 0,1 ml NeyChondrin-Sol, einmal wöchentlich intraartikulär (Ausgangslage = 100%). Kontrollgruppen n = 9, Therapiegruppe n = 9.

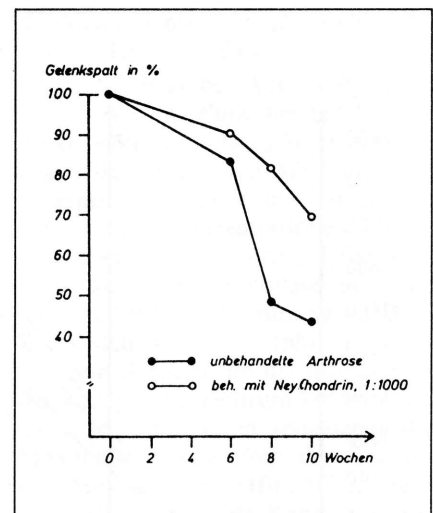


Abb. 7: Prozentuale Veränderung der Gelenkspaltbreite (als Maß der Knorpeldegeneration) im Verlauf einer biochemisch induzierten, tierexperimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch 0,1 ml NeyChondrin-Sol 1:1000 verdünnt, einmal wöchentlich intraartikulär (Ausgangslage = 100%). Kontrollgruppen n = 9, Therapiegruppe n = 9.

Anwendung verglichen. Im Falle von NA erhielten die Patienten 4 Wochen lang dreimal wöchentlich die Stärke II und anschließend für weitere 4 Wochen dreimal wöchentlich die Stärke III in das betreffende Kniegelenk intraartikulär injiziert. Bei Dona 200 S wurden dreimal wöchentlich je 3 ml D-Glukosaminsulfat intraartikulär injiziert. Die subjektiven Testparameter waren: Schmerzen in Ruhe und bei Belastung, Anlaufschmerz. Die objektiven Parameter waren: Flexionswinkel und Gehleistung (Abb. 9 und 10). Unerwünschte Wirkungen traten bei der Behandlung mit diesem Präparat nicht auf.

In der Vergleichsserie mit D-Glukosaminsulfat gab die Hälfte der Patienten einen kurzdauernden und wenig intensiven Injektionsschmerz an, der bei 2 Kranken von einem Reizerguß gefolgt war. Sowohl der Therapieerfolg als auch die Verträglichkeit des Präparats NA wurden sowohl vom Arzt als auch vom Patienten besser bewertet als bei der Behandlung mit D-Glukosaminsulfat (Abb. 11).

In einer weiteren randomisierten Studie, der sich in der Therapiegruppe 22 Patienten unterzogen, wurde die Wirkung von NeyArthros® bei intramuskulärer Applikation gegen eine Kontrollgruppe von 20 Patienten gemessen. Nach einer tolerogenen Vorbehandlung mit den Dilutionen des Präparats über 1 Woche erhielten die Patienten für die restlichen 3 Wochen ihres Kuraufenthaltes dreimal pro Woche je 1 Ampulle NeyArthros®-Sol. Kontroll-Gruppe und Therapie-Gruppe erhielten zugleich muskuläre Übungsbehandlungen als Gruppentraining, Elektrowärme, Fangopackungen und Wassergymnastik. Röntgenologisch erkennbare Gelenkveränderungen wurden als objektive Beurteilungskriterien herangezogen.

In der Kontroll-Gruppe war das Ausmaß röntgenologischer Veränderungen stärker als in der Therapie-Gruppe ausgeprägt. Während in der Verum-Gruppe die Verhältnisse von »gering zu mittel zu stark« »1:17:14« betragen, war die entsprechende Bewertung in der Kontroll-Gruppe »0:10:10«. Berücksichtigen muß man jedoch, daß das Beschwerdebild der

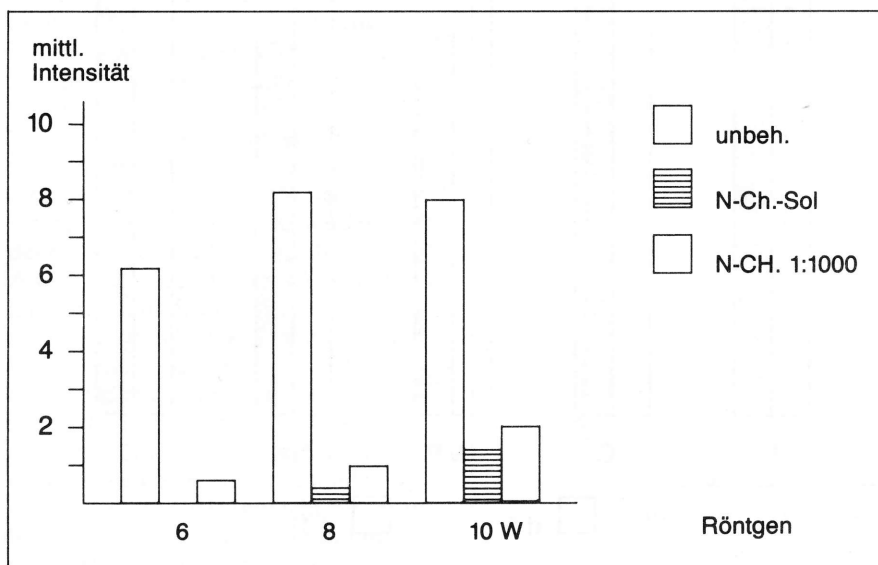


Abb. 8: Mittlere Intensität und Häufigkeit röntgenologisch erkennbarer Gelenkdegeneration im Verlauf einer 10-wöchigen biochemisch induzierten Gonarthrose ohne und mit Therapie durch NeyChondrin®, einmal wöchentlich intraartikulär injiziert.

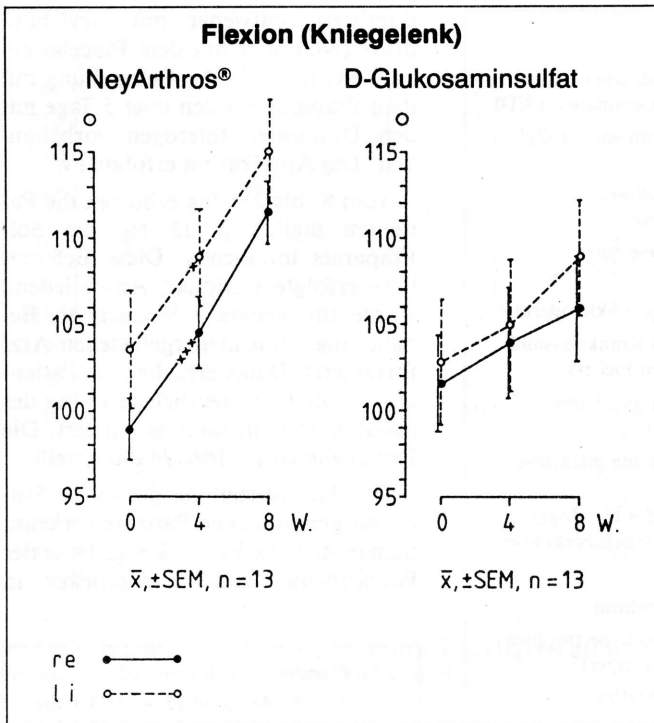


Abb. 9: Behandlungsergebnis mit NeyArthros® bzw. D-Glukosaminsulfat. Flexion des Kniegelenks.

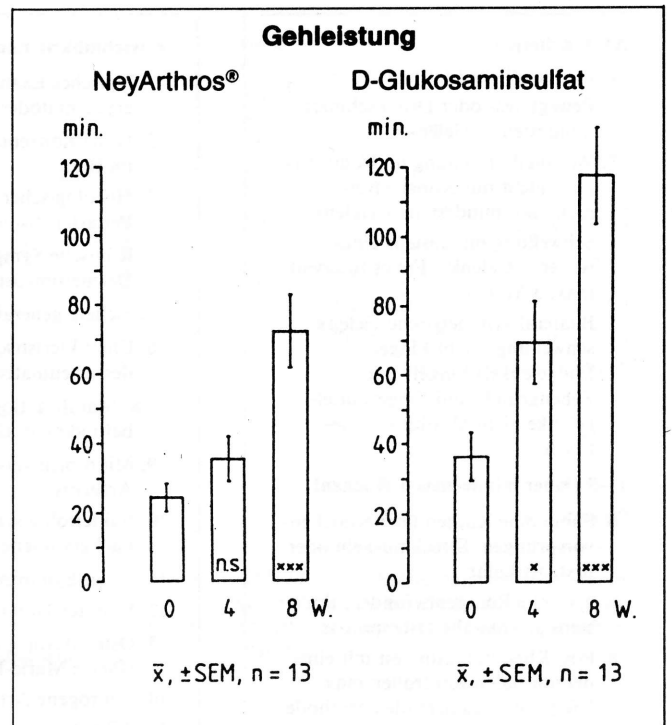


Abb. 10: Behandlungsergebnis mit NeyArthros® bzw. D-Glukosaminsulfat. Verbesserung der Gehleistung.

Arthrose nicht mit den röntgenologisch erkennbaren Veränderungen parallel geht.

Als subjektive Kriterien dienen: Ruhe-, Bewegungs- und Belastungsschmerz. Vom Arzt wurden Gelenkreiben, Bewegungseinschränkung und Weichteilschwellungen geprüft. Wöchentlich wurde die Beurteilung der subjektiven Beschwerden und der objektiven Untersuchungskriterien vorgenommen. Die Beurteilungskriterien wurden zusammengefasst und die Globalbeurteilung »gebessert, unverändert, verschlechtert« abgegeben. Die Ergebnisse sind in Abb. 12 dargestellt.

In der NeyArthros®-Gruppe fand sich nach einer vierwöchigen Behandlung eine Besserungsrate von 68% gegenüber 50% in der Kontrollgruppe.

Bei der halbjährigen Nachuntersuchung waren in der NA-Gruppe 59% gebessert, während in der Kontrollgruppe nur noch 20% eine Besserung angaben. Nach 1 Jahr waren 50% der mit dem Präparat behandelten Patienten subjektiv und objektiv gebessert; in der Kontrollgruppe waren es noch 30%. Auch hier zeigte sich, daß mit NeyArthros® eine Besserung der Beschwerden und auch der objektiven Parameter zu erzielen war.

Klinische Ergebnisse bei der chronischen Polyarthrit

Bei gesicherter Diagnosestellung — entsprechend den ARA-Kriterien (Abb. 13) — wurden die Patienten ran-

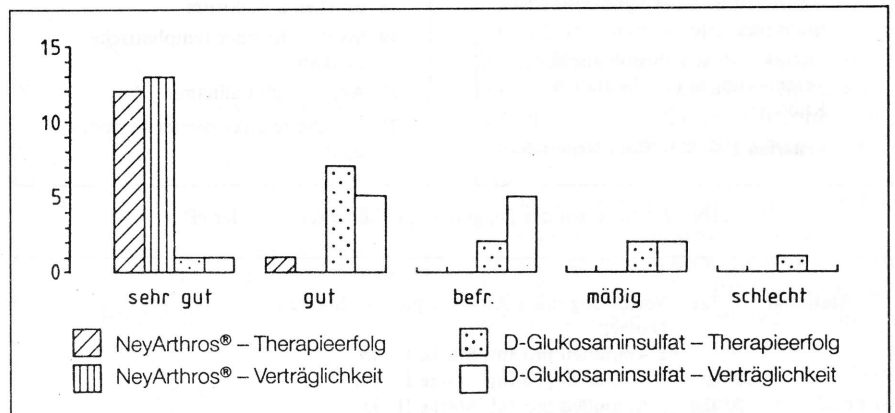


Abb. 11: Therapieerfolg und Verträglichkeit in der Beurteilung von Arzt und Patient sind gleich (n = 13/13). Vergleich von NeyArthros® mit D-Glukosaminsulfat.

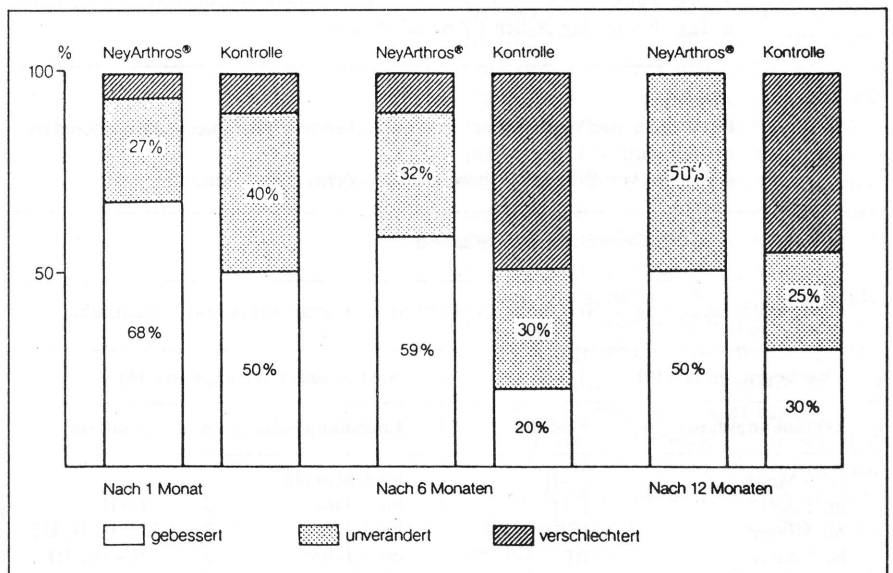


Abb. 12: Gonaarthrose. Randomisierte Einjahres-Studie mit NeyArthros® und physikalischer Therapie (n = 22) gegenüber einer Kontrollgruppe (n = 20) nur mit physikalischer Therapie.

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 Periarthritis 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

Abb. 13: Kriterien der Diagnose zur Früherkennung der cP.

domisiert, entweder mit NeyChondrin® (NC) oder mit dem Placebo behandelt. Im Falle der Behandlung mit dem Präparat wurden über 5 Tage mit den Dilutionen tolerogen vorbehandelt. Die Applikation erfolgte i.v.

Vom 8. bis 28. Tag erhielten die Patienten täglich je 15 mg des Sol-Präparats intravenös. Diese Behandlung erfolgte stationär. Anschließend wurde für weitere 8 Wochen die Behandlung beim niedergelassenen Arzt fortgesetzt. Dabei erhielten die Patienten zweimal wöchentlich je 15 mg des Sol-Präparats intravenös injiziert. Die Dosierung ist in *Abb. 14* dargestellt.

Die Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Patienten erkennt man in *Abb. 15*, Erkrankungs-dauer der Polyarthrits nach *Steinbrocker* in

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

Abb. 15: Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Patienten.

Abb. 16. Hierbei zeigten sich in der NC-Gruppe 2 Fälle mit *Steinbrocker*-Stadium I bis II, 3 Fälle mit *Steinbrocker*-Stadium II, 2 Fälle mit *Steinbrocker*-Stadium II bis III und 2 Fälle mit *Steinbrocker*-Stadium III. In der Placebo-Gruppe waren 3 Patienten dem *Steinbrocker*-Stadium I bis II, 3 Patienten dem *Steinbrocker*-Stadium II und nur 1 Patient einem höheren *Steinbrocker*-Stadium zuzuordnen.

Während der stationären Behandlung wurde sowohl bei der Placebo- als auch bei der Kontroll-Gruppe eine physikalische Therapie durchgeführt. Antirheumatika wurden abgesetzt; Ausschlußkriterien waren Patienten, die unter einer Basistherapie mit Gold oder Penicillamin standen.

Als Meßparameter dienten einmal die Greifkraft, die Blutsenkung, der *Ritchie*-Index und immunologische Parameter. Verglichen wurden 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 dem Präparat.

In *Abb. 17* ist die Veränderung der Greifkraft nach rechter und linker Hand getrennt aufgetragen. Während in der NC-Gruppe eine stete Zunahme (rechts knapp unter dem 5%-Niveau) gemessen werden konnte, ist in der

- 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. Stärke I i.v.
 3. Tag 3 Ampullen pro Inj. Stärke II i.v.
 4. Tag 3 Ampullen pro Inj. Stärke II i.v.
 5. Tag 3 Ampullen pro Inj. Stärke 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

Abb. 14: Dosierung — NeyChondrin® (PcP-Studie). Präparat A und B identisch.

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, III	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

Abb. 16: Erkrankungsdauer. Einteilung der Polyarthrits nach *Steinbrocker*.

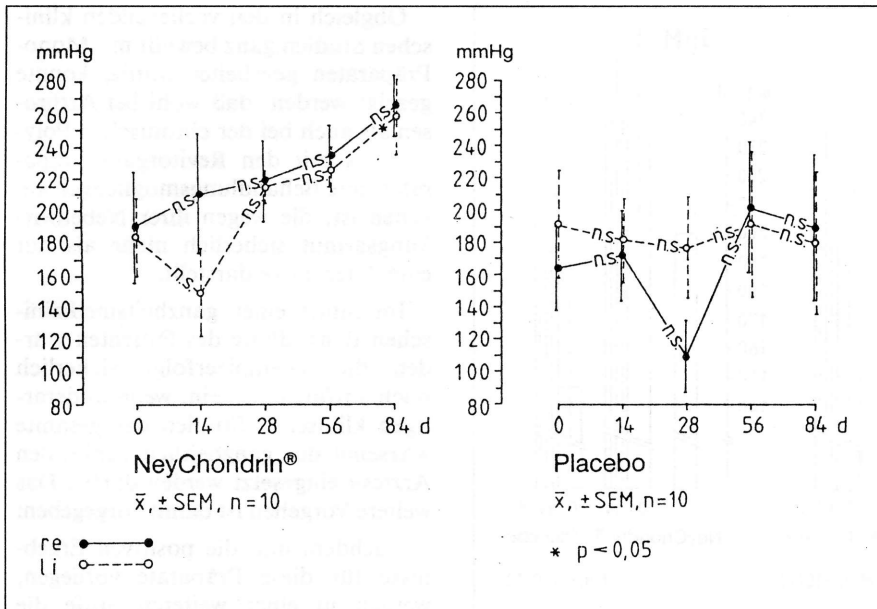


Abb. 17: Veränderung der Greifkraft (gemessen in mmHg) bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo.

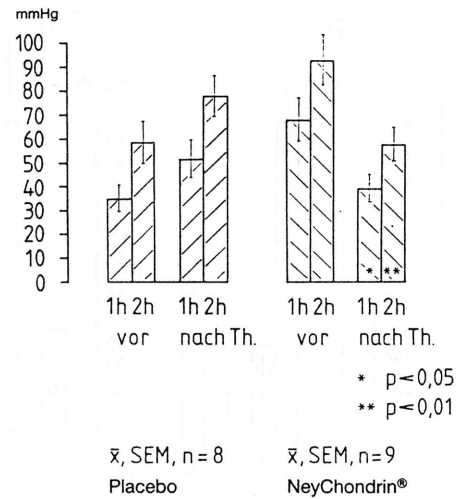


Abb. 18: BKS. Veränderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo.

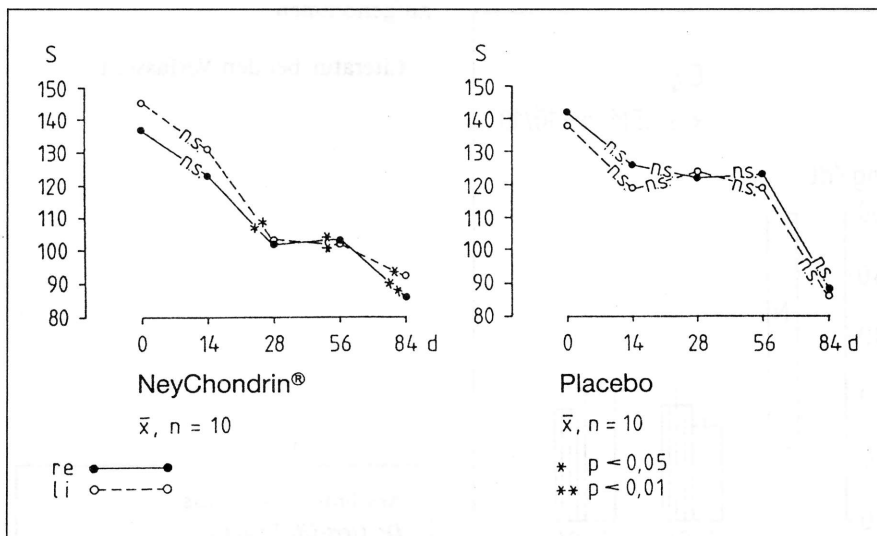


Abb. 19: Veränderung des Ritchie-Index bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo.

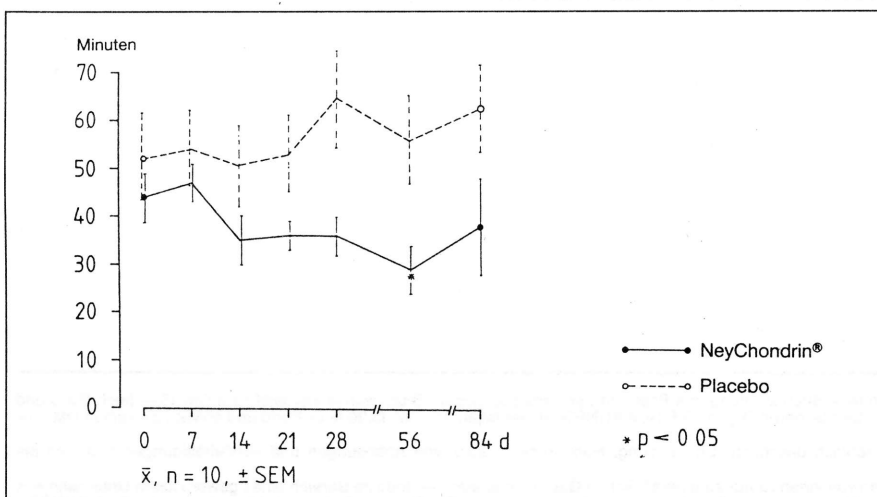


Abb. 20: Veränderung der Morgensteifigkeit bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo.

Placebo-Gruppe ein deutlich konstanter gleichbleibender Trend zu erkennen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist sowohl für den 1- als auch für den 2-Stunden-Wert in der NC-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert signifikant reduziert. Die Placebo-Gruppe hingegen weist keine Signifikanz auf (Abb. 18).

Die Veränderung des Ritchie-Index ist in Abb. 19 dargestellt. In der NC-Gruppe zeigt sich eine Signifikanz auf dem 5%- bzw. 1%-Niveau, während die Ergebnisse der Placebo-Gruppe statistisch nicht signifikant waren.

Die Abnahme der Morgensteifigkeit ist in Abb. 20 dargestellt. Die Abnahme der Morgensteifigkeit liegt nach 56 Tagen signifikant auf dem 5%-Niveau.

Bei der Bestimmung der Immunglobulinkonzentration sind die Abnahmen von IgA und IgG in der NC-Gruppe signifikant auf dem 5%-Niveau (Abb. 21). Bei den Komplementkomponenten C3 und C4 bestand innerhalb der einzelnen Gruppen keine Signifikanz, jedoch war in der NeyChondrin®-Gruppe ein Trend zur Stabilisierung ersichtlich (Abb. 22).

Der klinische Gesamteindruck zeigte eine Erstverschlechterung in der NeyChondrin®-Gruppe für ca. 14 Tage. Anschließend setzte jedoch eine Besserung ein, die konstant blieb. Frühformen sprechen wesentlich schneller und besser an. So sollte man daran denken, diese Therapie als Basistherapie einzusetzen, was angesichts der Nebenwirkungsarmut des Präparates sehr gut zu vertreten ist in Anbetracht der heutigen Situation der nicht-steroidalen Antirheumatika.

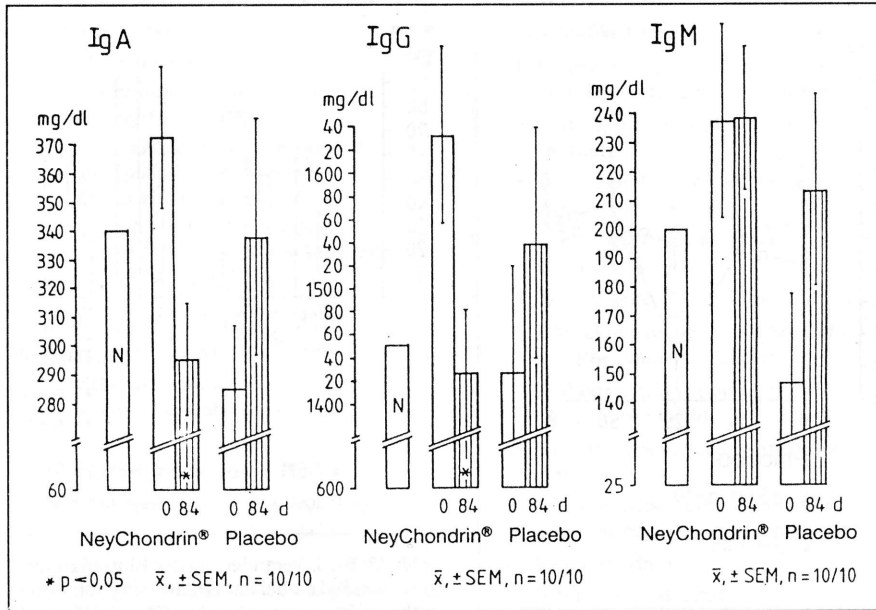


Abb. 21: Veränderung der Immunglobulinkonzentration bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo.

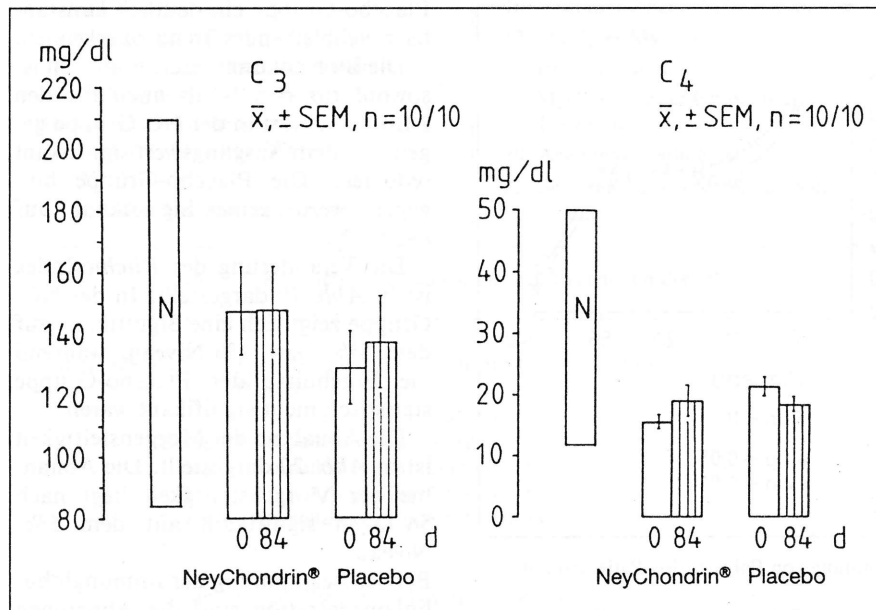


Abb. 22: Veränderung der Komplementkomponenten C₃ und C₄ bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo.

Obgleich in den vorliegenden klinischen Studien ganz bewußt mit Mono-Präparaten gearbeitet wurde, konnte gezeigt werden, daß wohl bei Arthrosen als auch bei der chronischen Polyarthritiden mit den Revitorgan®-Präparaten eine Behandlungsmöglichkeit gegeben ist, die wegen ihrer Nebenwirkungsarmut sicherlich mehr als nur eine Alternative darstellt.

Im Sinne einer ganzheitsmedizinischen Behandlung des Patienten würden die Therapieerfolge sicherlich noch auffallender sein, wenn in derartigen klinischen Studien das gesamte »Arsenal des ganzheitlich denkenden Arztes« eingesetzt werden dürfte. Das weitere Vorgehen ist damit vorgegeben:

Nachdem nun die positiven Ergebnisse für diese Präparate vorliegen, werden in einer weiteren Stufe die Methoden der Serum-Desensibilisierung (Gegensensibilisierung und Hydrolysat) Allergostop®I und Allergostop®II mit in die Studien-Designs aufgenommen.

Literatur bei den Verfassern.

Anschrift des Verfassers:
 Dr. Gert-Ulf Brillinger,
 Dr. Margrit Trude Scharschmidt,
 Brunnwiesenstr. 21, D-7302 Ostfildern 1

»DIE HEILKUNST« erscheint monatlich. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung, die Post und der Verlag entgegen. Bezugspreis vierteljährlich DM 16,— (incl. Porto und MWSt.), Studenten, nicht besoldete Ärzte und Mitglieder der Verbände, deren Organ »DIE HEILKUNST« ist, vierteljährlich DM 13,20 (incl. Porto und MWSt.) Einzelheft DM 5,—. Probehefte kostenlos durch den Verlag.
 Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Übersetzung, Nachdruck — auch von Abbildungen und Vervielfältigungen bedürfen die Genehmigung durch den Verlag.
 Die Herstellung von Einzel Exemplaren von Beiträgen oder Teilen von ihnen ist nur zum persönlichen Gebrauch erlaubt. — Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens zulässig hergestellte und benutzte Kopie dient gem. § 54 (2) Urh. G. gewerblichen Zwecken und verpflichtet damit zur Gebührenzahlung an die Verwertungsgesellschaft WORT, Abt. VG Wissenschaft, Goethestraße 49, D-8000 München 2. Wenn Wertmarken der VG Wissenschaft verwendet werden, muß jedes vervielfältigte Blatt mit einer Wertmarke von DM —,40 versehen sein.