

# *notabene medici*

*Journal für Ärzte*

notamed Verlag GmbH  
Bad Homburg/Melsungen  
Postfach 328  
3508 Melsungen

## Behandlung von Arthrosen Behandlung von chronischer Polyarthritits

G.-U. Brillinger  
Ostfildern

Sonderdruck 18. Jahrgang Okt. 1988, 10:569-577 · Dez. 1988, 12:704-711

# Behandlung von Arthrosen

## Einleitung

Aufgrund der chondrotrop-inhibitorischen Eigenschaften der bei der cP-Therapie eingesetzten Antiphlogistika ist die Gefahr negativer Wirkungen auf das Knorpelgewebe gegeben und eine Berücksichtigung dieser Faktoren geboten. Die bisher vorliegenden tierexperimentellen Befunde weisen darauf hin, daß auch bei systemischer Applikation der Antirheumatika beim Menschen eine Schädigung des artikulären Knorpelgewebes nicht ausgeschlossen werden kann (Kalbhen 1981).

Die Therapie mit zytoplasmatischen Substanzen ist ein System der molekularen Organotherapie mit Präparaten aus Foeten und Jungtieren zur stufenweisen Dosierung nach immunologisch-allergologischen Grundsätzen. Diese Präparate unterscheiden sich von der Zellulärtherapie durch das Herstellungsverfahren: Separation, Tiefgefrierung, wasserfreie Säuredampflyse im Vakuum bei Normaltemperatur. Hierdurch werden korpuskuläre Bestandteile – wie Zellkerne, Mitochondrien, Mikrosomen und Membrane sowie Makromoleküle (Proteine, Nukleinsäuren, Polysaccharide) – in Fragmente aufgespalten. Es kommt also nicht die Zelle als solche zur Wirkung, sondern nur ihre molekularen Bestandteile.

Für die Therapie mit hohen Wirkstoffkonzentrationen ist eine immunologisch-tolerogene Dosierung mit Dilutionen verschiedener Stärken Voraussetzung.

Die Arthrose steht unter den Krankheiten des sog. „rheumatischen Formenkreises“ zahlenmäßig an der Spitze. Im Gegensatz zum rheumatischen Fieber, der chronischen Polyarthritits und der Spondylitis ankylopoetica ist der Entstehungs- und Manifestationsort ausschließlich das Gelenk.

Bereits im Altertum war diese Krankheit bekannt; sie wurde aber erst im

G.-U. Brillinger  
Ostfildern

19. Jahrhundert von der entzündlichen Gelenkerkrankung abgegrenzt. Das Wort „Arthrose“ stammt von Friedrich von Müller, der es erst 1913 vorgeschlagen hat.

Die Häufigkeit der Arthrose wird verständlich, wenn man die mechanische Belastung, der die Gelenkflächen ausgesetzt sind, im Zusammenhang mit der strukturellen Schwäche des hyalinen Gelenkknorpels betrachtet.

Beim Erwachsenen ist bekanntlich der Gelenkknorpel durch die Verkalkungszone von den darunterliegenden Markgefäßen abgeschnitten, und so bleibt die einzige Versorgungsmöglichkeit für die Ernährung der Chondrozyten die Diffusion vom Gelenkspalt her. Die Nährstoffe müssen mit der Synovialflüssigkeit den Weg durch die Knorpelsubstanz zu den Chondrozyten finden, und dieser Diffusionsweg ist in erster Linie durch eine Qualitätsänderung der Knorpelsubstanz gefährdet. Mit zunehmendem Alter ändert sich die Qualität der Grundsubstanz, und der Diffusionsweg vom Gelenkspalt zum Chondrozyten wird erschwert. Eine verschlechterte Stoffwechsel-Situation beeinflusst die Syntheseleistung der Chondrozyten, und es findet eine Umschaltung der Kollagen-Synthese vom Typ II auf den für das Gelenk ungeeigneten Kollagentyp I statt (dicke Fasern, Binde- und Stützgewebe).

Synovialmembran, Synovialflüssigkeit und Knorpel sind als eine Einheit zu betrachten, und auch in der Synovialmembran (Produktion niedermolekularer Hyaluronsäure) und der Synovialflüssigkeit spielen sich Veränderungen ab, die sich u. a. in einer Depolymerisation der Hyaluronsäure der Gelenkflüssigkeit niederschlagen.

Diese Depolymerisation ist ein Grund für die Abnahme der Viskosität der Gelenkflüssigkeit, die damit ihren „Schmiereffekt“ nicht mehr optimal erfüllen kann, und auch die Thixotropie geht weitestgehend verloren.

Diese sehr vereinfacht dargestellten Vorgänge, bei denen die Veränderungen im Enzymmuster nicht einmal berücksichtigt sind, stellen den Grund für die altersbedingten, individuell unterschiedlich ausgeprägten degenerativen Gelenkveränderungen dar, denen jedes Individuum im Laufe seines Lebens unterworfen ist.

Zu diesen altersmäßig bedingten Ursachen, die in der Knorpelsubstanz und im Gelenk selbst liegen, kommen für die Entstehung der Arthrosen noch andere auslösende und begünstigende Faktoren hinzu. Hier wären u. a. zu nennen:

Biologische Minderwertigkeit (Dysplasie, M. Perthes)

Konstitution (Pykniker, Adipositas, Astheniker, Bindegewebsschwäche)

Endokrines Geschehen (Gravidität, Klimakterium)

Örtliche und allgemeine Kreislaufveränderungen (Arteriosklerose, Endangitis)

Gestörte Statik und Dynamik durch intra- und extraartikuläre Veränderungen (X-, O-Beine, Traumen, Inkongruenz der Gelenkflächen)

Initialschäden durch Einflüsse lysosomaler Enzyme auf die Knorpelgrundsubstanz (evtl. besondere Rolle der synovialen A-Zellen).

Es erhebt sich nun die Frage, inwieweit es möglich ist, die Funktion der Chondrozyten bzw. die Veränderungen der Gelenkflächen durch Medikamente bzw. zytoplasmatische Substanzen zu beeinflussen.

Einen Modellversuch hierzu führte die Arbeitsgruppe von Weh, Dahmen und Fröschle durch. An degenerativ verändertem Knorpel, der während einer Operation an Hüft- und Kniegelenken

entnommen werden konnte, wurde das Elastizitätsverhalten gemessen, und anschließend erfolgte die Überführung der Knorpelstücke in ein Kulturmedium, dem verschiedene anti-rheumatisch wirkende Substanzen zugesetzt wurden: die durchschnittliche Inkubationszeit betrug 11–12 Tage. Neben der Kontrollkultur wurde die Wirkung folgender Substanzen geprüft: Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäureester, D- Glukosaminsulfat, Cortison und NeyArthros®\*.

Gemessen wurde mit einem Härteprüfgerät jeweils die Eindringtiefe eines planen Intenders bzw. einer Kugel in Abhängigkeit von der Zeit. Die Eindringtiefen vor und nach der Inkubationszeit von 11–12 Tagen ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Darstellung zeigt, daß sich nach der Inkubation mit NeyArthros® die größte Zunahme der Eindringtiefe als Maß für die Elastizität ergibt. Die Elastizitätszunahme ist statistisch signifikant.

Die Verfasser erklären die Ergebnisse als pharmakonbedingte vermehrte interstitielle Flüssigkeitseinlagerung und sehen die Verminderung der Knorpelhärte unter dem Einfluß des Pharmakons als Faktor der raschen subjektiven Besserung nach intraartikulärer Applikation an. Die verbesserte interstitielle Flüssigkeitsaufnahme kann in

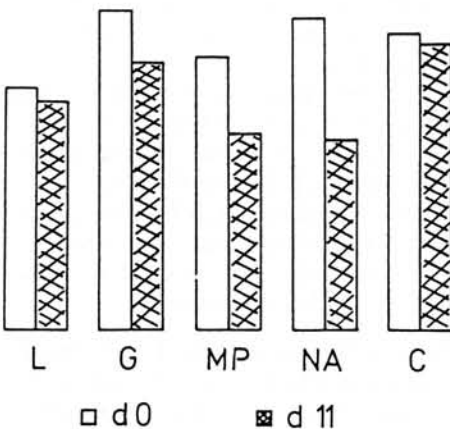


Abb. 1: Veränderung der Eindringtiefe eines Intenders in arthrotische Knorpel vor und nach 11tägiger Inkubation (L = Leerwert; G = Glukosaminsulfat; MP = Mucopolysaccharid-schwefelsäureester; NA = NeyArthros®; C = Corticosteroid).

\*Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postfach 4240, 7302 Ostfildern 1.

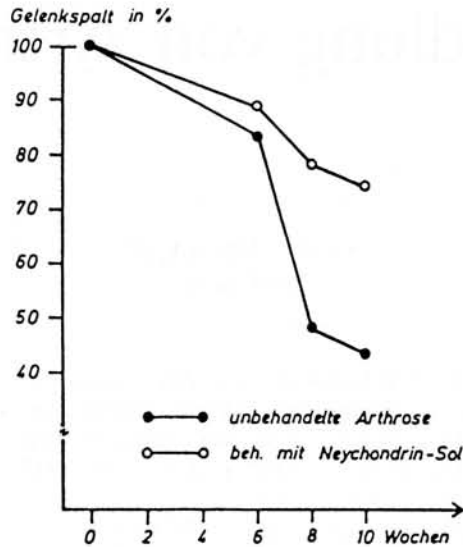


Abb. 2: Prozentuale Veränderung der Gelenkspaltbreite (als Maß der Knorpeldegeneration) im Verlauf einer biochemisch induzierten, tier-experimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch 0,1 ml NeyChondrin-Sol, einmal wöchentlich intraartikulär (Ausgangslage = 100 %). Kontrollgruppe n = 9, Therapiegruppe n = 9.

vivo als Verbesserung der Ernährungsbedingungen interpretiert werden. Einen weiteren Versuch führte Kalbhen am Modell der Monojodacetat-Arthrose des Huhnes durch. Er konnte mittels Gelenkspaltmessungen sowie durch makroskopische und röntgenologische Befunderhebung eine deutlich anti-degenerative Wirkung von NeyChondrin® im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle nachweisen. Die Tiere erhielten über 10 Wochen einmal wöchentlich eine intraartikuläre Injektion von 0,1 ml NeyChondrin®\* 7,5 mg Protein/ml, 1:1000 verdünnt, bzw. 0,1 ml NeyChondrin®-Sol 7,5 mg Protein/ml. Röntgenkontrollen wurden vor Beginn des Versuches sowie nach 6, 8 und 10 Wochen vorgenommen.

Die Abbildungen 2–4 entstammen diesem Forschungsbericht:

Die Abnahme der Gelenkspaltbreite als Maß der Knorpeldegeneration bei Behandlung mit NeyChondrin® im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle zeigen die Abbildungen 2 und 3. Die geringste Befundänderung im Spalt zeigt die Gruppe, die mit NeyChondrin®-Sol behandelt wurde. Die

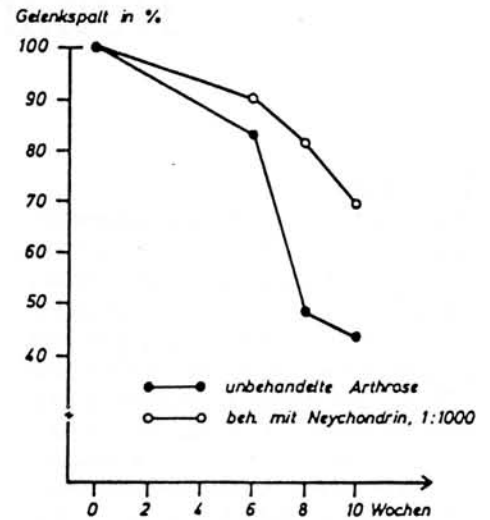


Abb. 3: Prozentuale Veränderung der Gelenkspaltbreite (als Maß der Knorpeldegeneration) im Verlauf einer biochemisch induzierten, tier-experimentellen Gonarthrose ohne und mit Therapie durch 0,1 ml NeyChondrin 1:1000, einmal wöchentlich intraartikulär (Ausgangslage = 100 %). Kontrollgruppe n = 9, Therapiegruppe n = 11.

röntgenologischen Veränderungen, die bei den drei Gruppen nach 6, 8 und 10 Wochen erhoben werden konnten, sind in Abbildung 4 dargestellt: Es zeigt sich, daß die NeyChon-

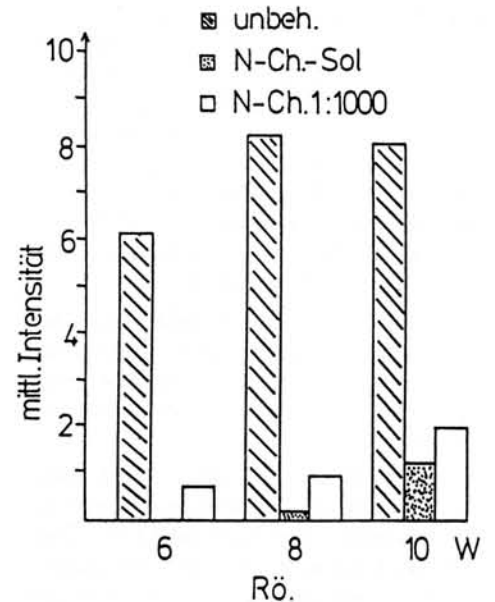


Abb. 4: Mittlere Intensität und Häufigkeit röntgenologisch erkennbarer Gelenkdegeneration im Verlauf einer 10wöchigen biochemisch induzierten Gonarthrose ohne und mit Therapie durch NeyChondrin®, einmal wöchentlich intraartikulär injiziert.

drin®-Sol-Behandlung zu den geringsten röntgenologischen Veränderungen geführt hat.

In zwei weiteren Modellversuchen konnte Wanderka mittels fototechnischer Beobachtung der Heilungsvorgänge bei 3 Pferden bei je einem Kniegelenk nachweisen, daß nach intraartikulären Injektionen von NeyChondrin® und NeyArthros® (je Stärke I) über je 6 Wochen eine morphologische Regeneration des geschädigten Knorpels stattfand.

Der zweite Modellversuch wurde an Jungschweinen mit traumatischer Wirbelsäulenschädigung durch Prellung und Überlastung durchgeführt. Auch hier zeigte sich im Bereich der Wirbelsäule ein befriedigender Reparatursprozeß nach 6 Wochen (6 Tiere: nur 1 Tier negativ).

In der unbehandelten Vergleichsgruppe konnten keine Reparatursvorgänge festgestellt werden. Bei einer Gruppe von Tieren, die mit Superoxid-Dismutase behandelt wurden, war lediglich bei 2 von 6 Tieren eine beginnende Reparatur und bei 3 Tieren ein Abbau von Ödemen nachweisbar. Ein Tier blieb völlig negativ.

Es konnte im Experiment gezeigt werden, daß durch zytoplasmatische Substanzen, wie NeyArthros® und NeyChondrin®, die Qualität des degenerierten Knorpels verbessert wird, und daß ein antidegenerativer Effekt besteht.

## Klinische Ergebnisse

Als Beispiel für die Behandlungsergebnisse bei degenerativen Erkrankungen sollen die nachfolgenden Studien dienen:

Aus dem Bereich der Sporttraumatologie der Universität Freiburg wird über Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Chondropathia patellae und posttraumatischen Knorpelschäden berichtet. Hier wurde NeyArthros® oder NeyChondrin® als Dilution der Stärke I intraartikulär verabreicht. Im Laufe von 3 Jahren wurden insgesamt 5000 intraartikuläre Injektionen vorgenommen. Einer Entzündungsbestrahlung über dem betroffenen Gelenk folgten 3 intraartikuläre

Injektionen. Anschließend wird dann 3- bis 4mal in 4wöchigen und 3- bis 4mal in 8wöchigen Abständen nachinjiziert und danach für mindestens 2 Jahre in vierteljährlichem Turnus.

Eine erste Auswertung bei rund 70 Fällen nach einjähriger Behandlungszeit ergab wieder eine normale Funktions- und Belastungsfähigkeit. Röntgenologisch war die Besserung verifizierbar und teilweise vorgenommene Rearthrotomien bzw. Rearthroskopien bestätigten eine deutliche Besserung bis hin zur Normalisierung des vorher geschädigten Knorpels. Nach Ansicht des Untersuchers hält der Effekt der zytoplasmatischen Substanzen länger an als der anderer Substanzen. Die heterologen Makromoleküle besitzen offenbar eine längere Bioverfügbarkeit und tragen somit zu einer Besserung des geschädigten Knorpels durch Stabilisierung und morphologischer Regeneration bei.

In einer weiteren Studie (Mund-Hoym) wurden 20 Patienten – 8 Männer und 12 Frauen – mit einem durchschnittlichen Alter von 60,3 Jahren (49–73 J.) mit einer Hüftarthrose über 4 Wochen mit steigenden Dosen von NeyChondrin®-Dilutionen I–III und anschließender Weiterbehandlung für 12 Wochen mit NeyChondrin®-Tropfen (3 × 12 Tropfen tgl.) therapiert. Zusätzlich wurde eine physikalische Behandlung durchgeführt.

Die Behandlungsergebnisse einschließlich der Nachbeobachtung bis zu 2 Jahren nach Therapieabschluß sind in den Abbildungen 5–7 dargestellt.

Die Veränderungen von Ruhe- und Bewegungsschmerz zeigen die Abbildungen 5 und 6.

Die Verschiebung der Schmerzqualitäten mit Abnahme der starken und mäßigen Schmerzen und die Zunahme der Schmerzfreiheit wird sichtbar. Auch für die weitere Nachbeobachtung bis zu insgesamt 2 Jahren bleibt das gezeigte Behandlungsergebnis weitestgehend konstant. Hingewiesen werden soll auf die weitere Abnahme der Schmerzen nach Absetzen der Behandlung, eine Nachwirkung der Therapie, die auch aus anderen Untersuchungen bekannt wurde.

## Ruheschmerz

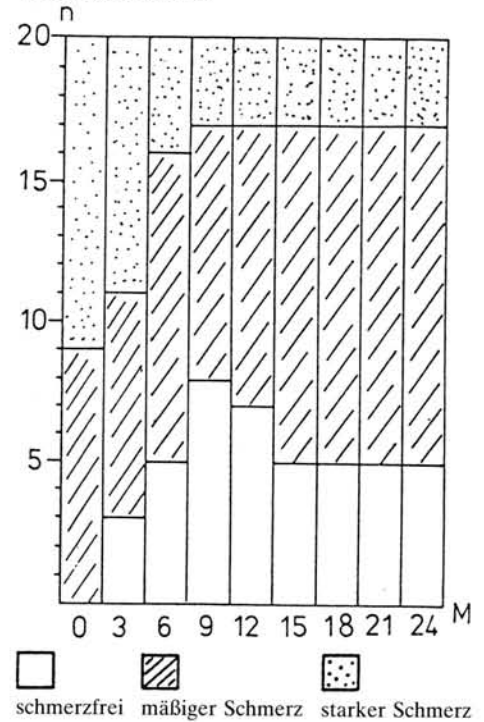


Abb. 5: Veränderung des Ruheschmerzes unter der Therapie mit NeyChondrin® bei 20 Patienten mit Hüftarthrose.

## Bewegungsschmerz

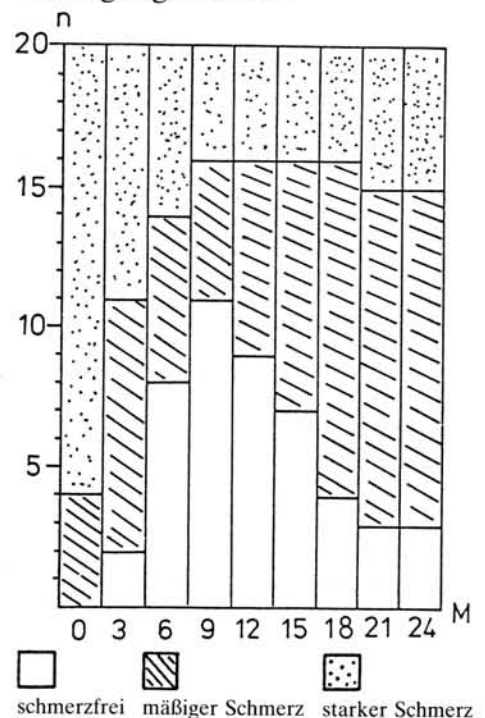


Abb. 6: Veränderung des Bewegungsschmerzes unter der Therapie mit NeyChondrin® bei 20 Patienten mit Hüftarthrose.

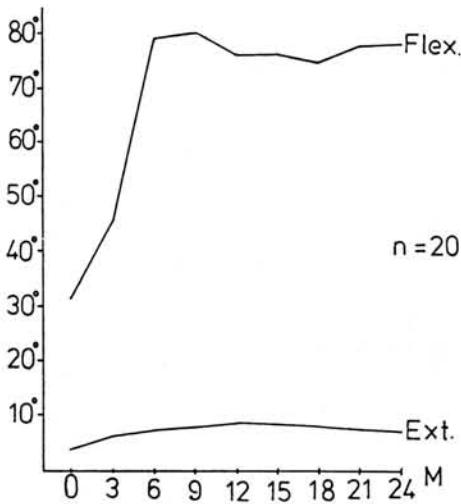


Abb. 7: Veränderung des Flexionswinkels (Flex) und des Extensionswinkels unter der Therapie mit NeyChondrin® bei 20 Patienten mit Hüftarthrose.

Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Veränderung des Flexionswinkels des betroffenen Gelenkes und des Extensionswinkels (Überstreckung) dieses Patientenkollektivs.

Auch Abduktion, Adduktion, Innen- und Außenrotation wiesen Verbesserungen auf.

Weitere 15 Patienten – 9 Männer, 6 Frauen –, mittleres Alter 60,3 Jahre

(47–72 J.) mit Lendenwirbelsäulen-Syndrom wurden in gleicher Weise behandelt, und auch hier nahmen Bewegungs-Stauchungsschmerz und Verspannungen der Lendenmuskulatur ab (Abb. 8–10).

Ferner wurde die Bewegung der Wirbelsäule verbessert und ein positiver Lasègue schwand in 5 Fällen völlig. In 8 Fällen imponierte er nur noch als Muskeldehnsschmerz. Positiv blieb er nach 2 Monaten nur noch in 2 Fällen. Auch aus diesen Studien wurden keine Nebenwirkungen berichtet und die Verträglichkeit war lokal und allgemein gut.

2 weitere Studien zur Behandlung von Kniearthrosen mit NeyArthros® wurden von Dr. Vetter durchgeführt. In die erste offene Studie gingen 23 Frauen und 17 Männer (Durchschnittsalter der Frauen: 69,9, der Männer: 69,3 Jahre). Die Patienten waren alle vorbehandelt.

Als Testparameter wurden Schmerz in Ruhe und Bewegung, Morgensteifigkeit, Bewegungsbehinderung, Kapselanschwellung und Gehleistung bestimmt. Die Patienten erhielten 3mal wöchentlich eine intraartikuläre Injektion mit NeyArthros®.

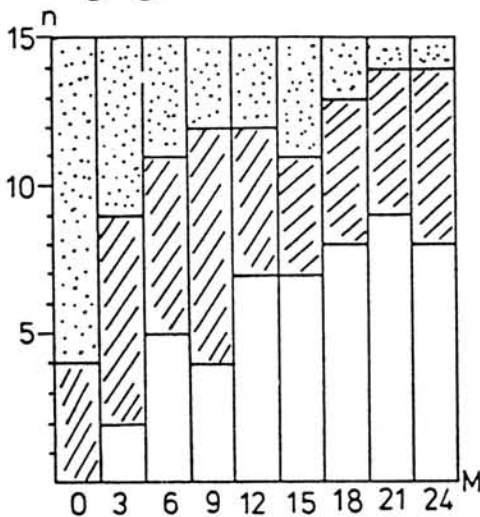
2 Wochen lang wurde Stärke I, dann weitere 6 Wochen Stärke III injiziert. In Abb. 11–16 sind die Veränderungen der Testparameter während der Therapie dargelegt.

Das Urteil der Patienten und des Arztes über den Therapieerfolg im Vergleich zur Vorbehandlung fiel in den meisten Fällen sehr gut und gut aus (Abb. 17).

Die Verträglichkeit war außerordentlich gut; in keinem Fall führten unerwünschte Wirkungen zum Abbruch der Behandlung.

Zur weiteren Absicherung dieser guten Ergebnisse wurde eine Doppelblind-Studie mit NeyArthros® gegen Glucosaminsulfat durchgeführt. Die Patienten erhielten 3 Wochen lang die Dilutionen Stärke II, anschließend 3 Wochen lang die Stärke III intraartikulär injiziert. Bei Glucosaminsulfat wurde 3mal 1 Amp. zu 3 ml intraartikulär injiziert. Insgesamt gingen 20 Patienten in diese Studie ein (Abb. 18). Als Beurteilungskriterien wurden Schmerzen in Ruhe und Bewegung, Anlaufschmerz, Bewegungsbehinderung, Flexionswinkel und Gehleistung bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abb. 19–24 dargelegt.

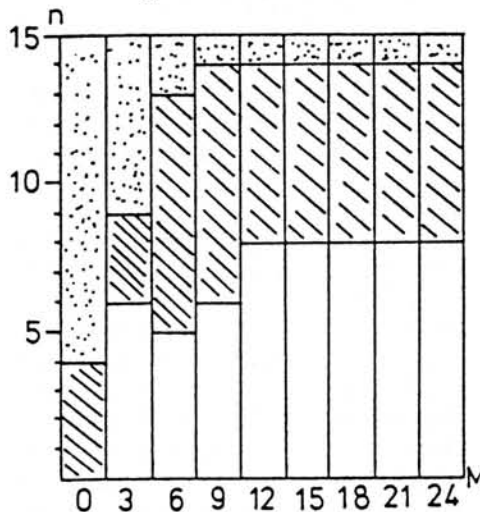
## Bewegungsschmerz



schmerzfrei mäßiger Schmerz starker Schmerz

Abb. 8: Veränderung des Bewegungsschmerzes unter der Therapie mit NeyChondrin® bei 15 Patienten mit Lendenwirbelsäulen-Syndrom.

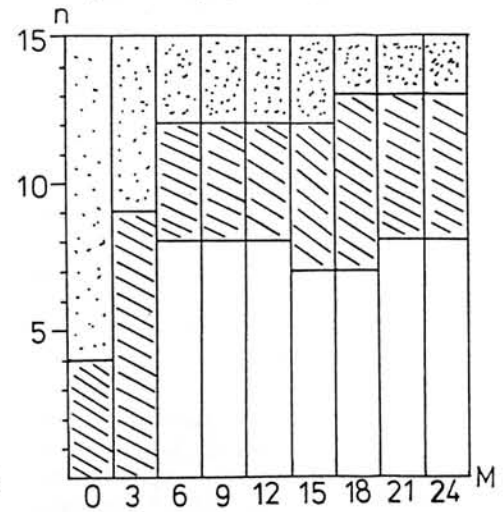
## Stauchungsschmerz



schmerzfrei mäßiger Schmerz starker Schmerz

Abb. 9: Veränderung des Stauchungsschmerzes unter der Therapie mit NeyChondrin® bei 15 Patienten mit Lendenwirbelsäulen-Syndrom.

## Verspannung (lumb.)



schmerzfrei mäßiger Schmerz starker Schmerz

Abb. 10: Veränderung der Verspannung der Lendenmuskulatur unter der Therapie mit NeyChondrin® bei 15 Patienten mit Lendenwirbelsäulen-Syndrom.

Abb. 11

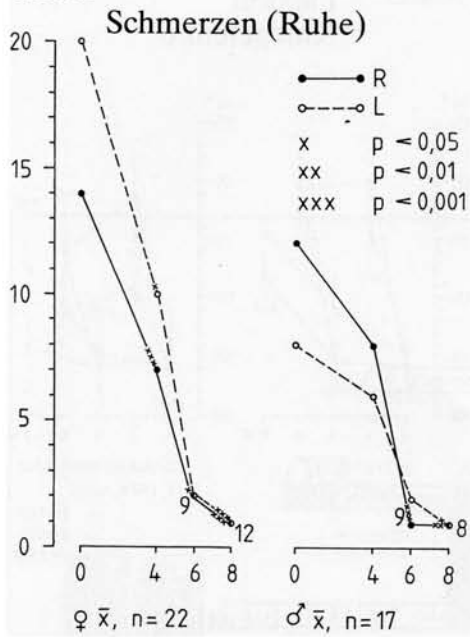


Abb. 14

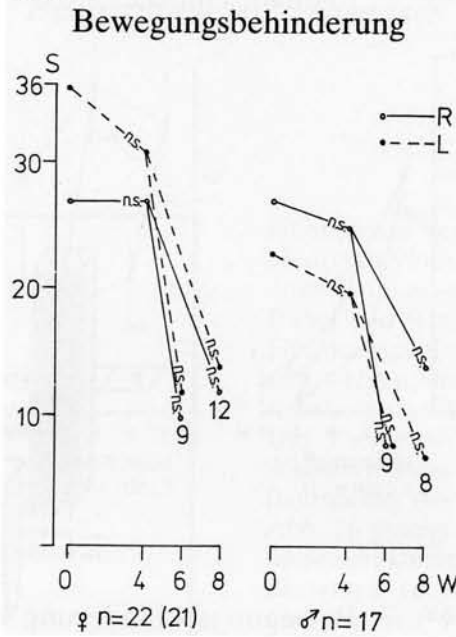


Abb. 12

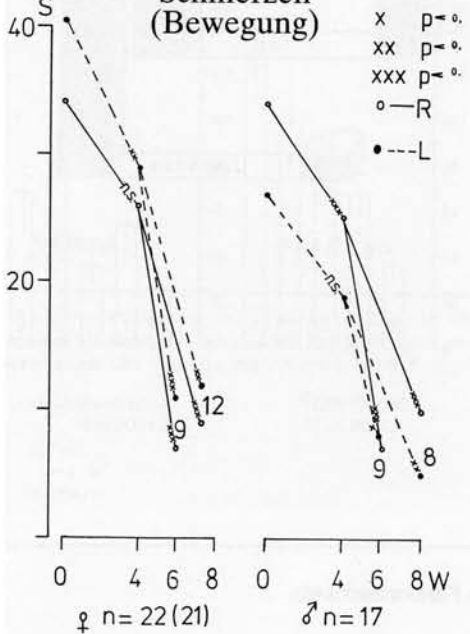


Abb. 15 Kapselschwellung

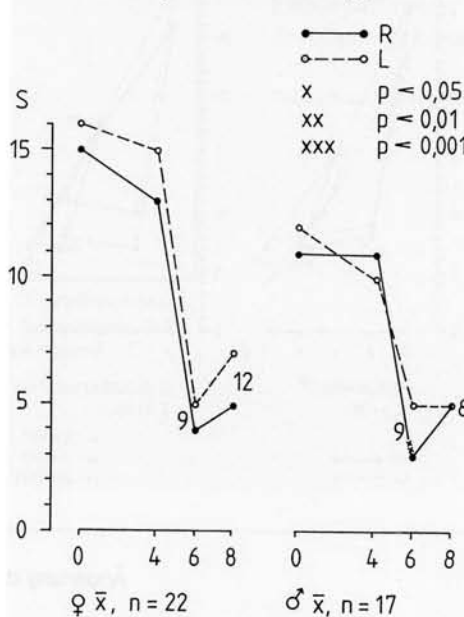


Abb. 13

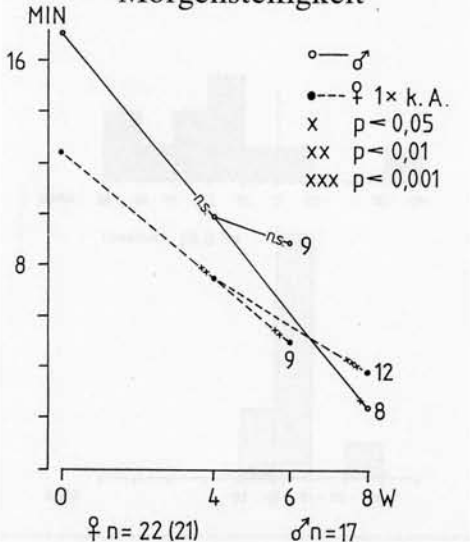
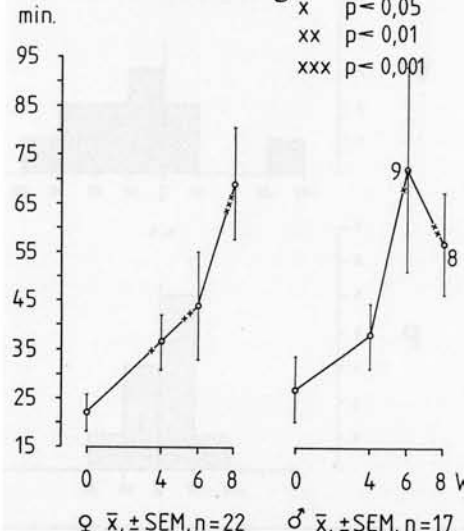


Abb. 16 Gehleistung



Es zeigte sich, daß sowohl die subjektiven als auch die objektiven Testparameter wesentlich schneller und in einem wesentlich stärkeren Ausmaß bei Verwendung von NeyArthros® gebessert wurden als mit der Referenzsubstanz. Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Auch hier traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf.

Die gute Verträglichkeit zeigte sich auch darin, daß Probleme mit der Patienten-Compliance nicht auftraten, was beachtlich ist, wenn man bedenkt, daß bis zu 24 intraartikuläre Injektionen durchgeführt wurden.

Von Dr. Lachnit wurden am Alterskrankenhaus in Wien-Lainz 40 Patienten (Alter: 65–95 J.) mit Knie- und Hüftarthrosen sowie Spondylitis deformans behandelt. Die Untersuchung wurde über 6 Wochen doppelblind randomisiert in 2 Gruppen zu je 20 Patienten gegen Placebo vorgenommen. Nach Verabreichung der Di-

Abb. 17

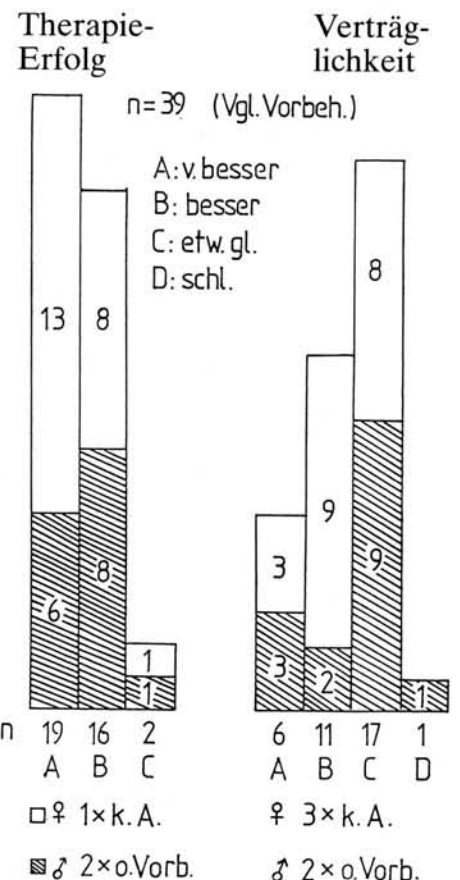


Abb. 18 Altersgruppen

NEYARTHROS®		n = 20
♀	n = 9	55 — $\bar{x}$ 70,3 —> 80 Jahre
♂	n = 11	61 — $\bar{x}$ 69,9 —> 78 Jahre
GLUCOSAMINSULFAT		n = 20
♀	n = 8	64 — $\bar{x}$ 69,9 —> 79 Jahre
♂	n = 12	54 — $\bar{x}$ 70,8 —> 83 Jahre

Abb. 21 Anlaufschmerz

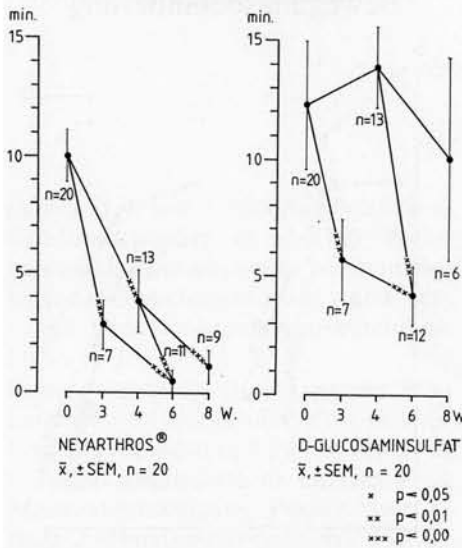


Abb. 23 Flexion Kniegelenke

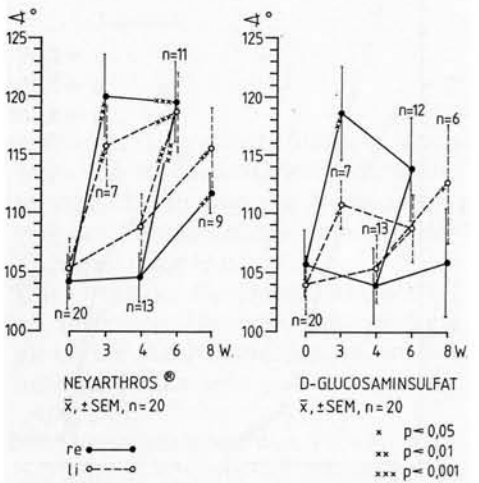


Abb. 19 Schmerzen in Ruhe

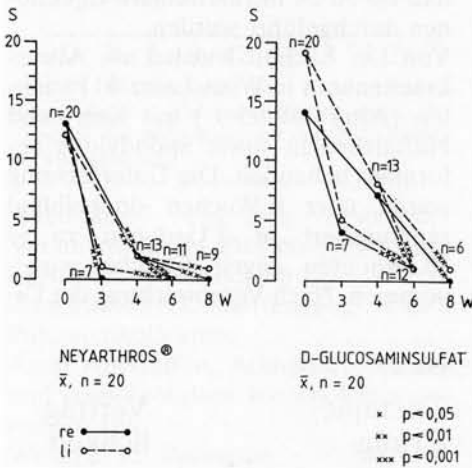


Abb. 22 Bewegungsbehinderung

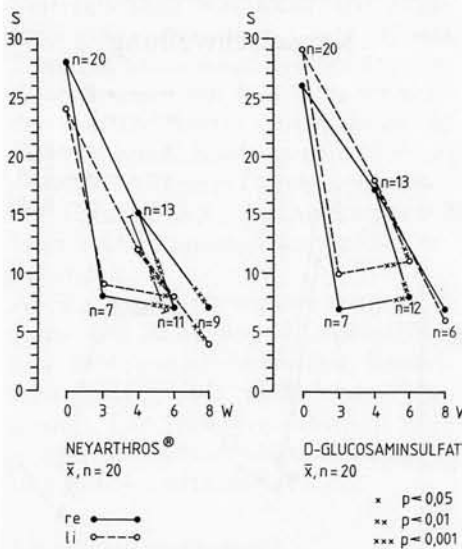


Abb. 24 Gehleistung

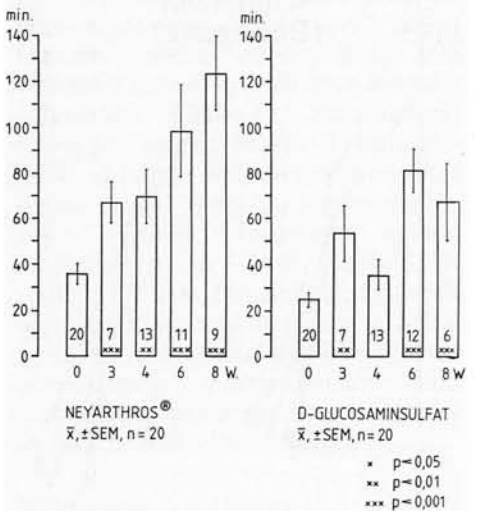


Abb. 20 Schmerzen in Bewegung

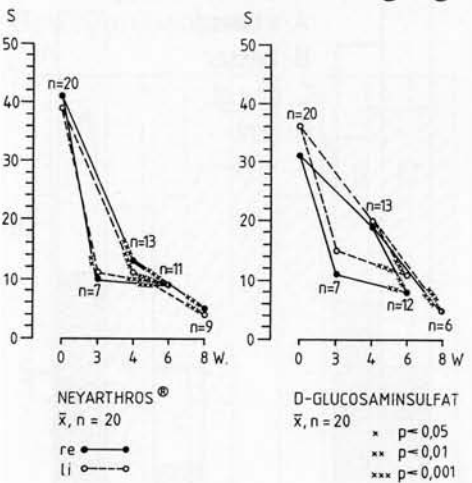
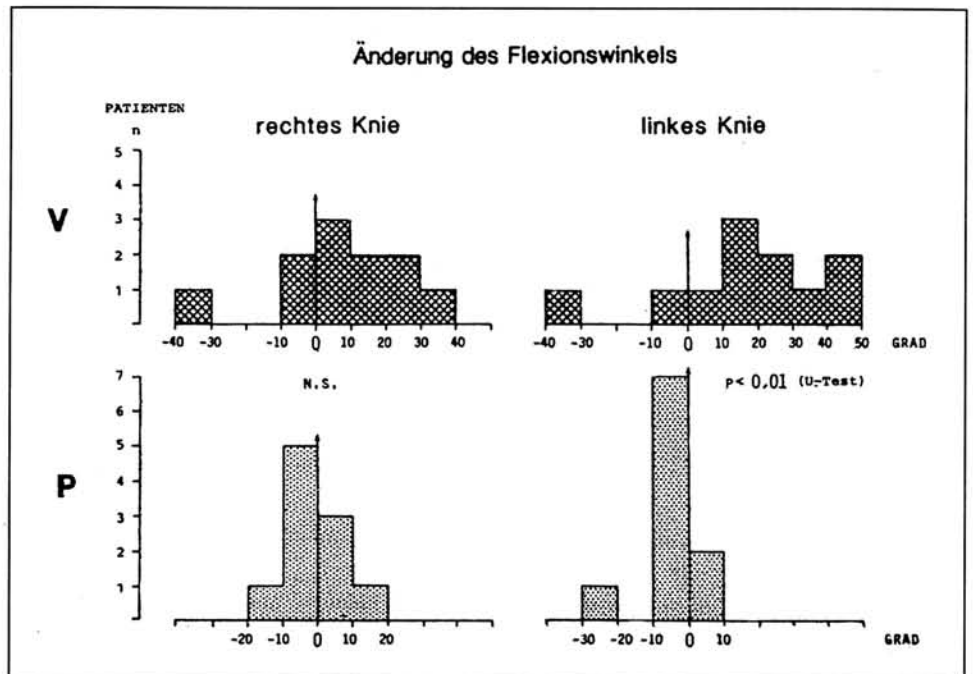


Abb. 25: Veränderung des Flexionswinkels in einer Doppelblind-Studie an 40 Patienten mit Knie- und Hüftarthrosen sowie Spondylitis deformans unter der Therapie mit NeyChondrin® und NeyArthros® (V = Versuchsgruppe; P = Plazebogruppe).



## Behandlung von Arthrosen

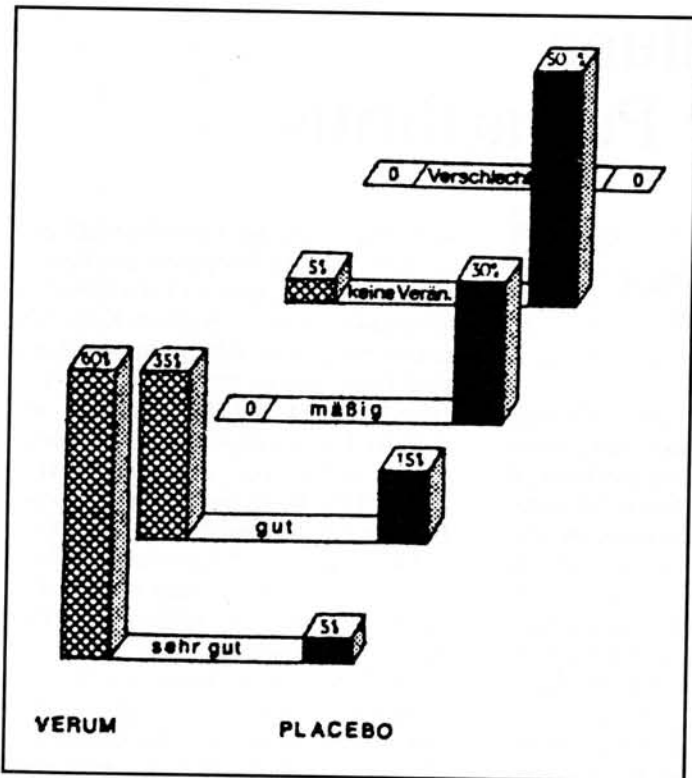


Abb. 26: Beurteilung der Therapie-Erfolge in einer Doppelblind-Studie an 40 Patienten mit Knie- und Hüftarthrosen sowie Spondylosis deformans unter der Therapie mit NeyChondrin® und NeyArthros®.

lutionen von NeyArthros® und NeyChondrin® in der ersten bis dritten Woche – Stärken I–III i. m. – und von NeyChondrin®-Sol i. m. in der 4. Woche (2× wöchentlich), wurden Ruhe- und Bewegungsschmerzen deutlich gebessert. Der Flexionswinkel des rechten Kniegelenkes konnte verbessert werden, links war diese Verbesserung der Flexion statistisch signifikant (Abb. 25).

Das Therapie-Ergebnis im Bereich der Wirbelsäule war Schmerzreduktion und eine freiere Beweglichkeit. Die Beurteilung des Therapieerfolges durch den Arzt wird in Abb. 26 gezeigt.

Insgesamt konnte gegenüber Placebo eine hochsignifikante Besserung ( $p < 0,001$ ) nach dem exakten Fisher-Test nachgewiesen werden. Auch in dieser Studie war die Verträglichkeit problemlos.

Nebenwirkungen traten nicht auf und die untersuchten Laborparameter ließen keine medikamentbedingte Veränderungen erkennen.

Nach einem Vortrag beim interdisziplinären Seminarkongreß in Puerto de la Cruz.

*Anschrift des Verfassers*

Dr. Gert-Ulf Brillinger  
Brunnwiesenstraße 21  
7302 Ostfildern



# Behandlung von chronischer Polyarthrit

## Chronische Polyarthrit

Im allgemeinen verbindet sich mit dem Begriff „chronische Polyarthrit“ (cP) die Vorstellung, daß hier ein entzündlicher Mechanismus zugrunde liegt, der für alle weiteren Schäden verantwortlich ist. Dies trifft zwar auch zu, doch sind beim Zustandekommen der Erkrankung noch wichtige andere Mechanismen beteiligt.

Ziff und seiner Schule (1969) gebührt das Verdienst, die Entzündungsvorgänge beim Lupus erythematodes und vor allem bei der chronischen Polyarthrit im Hinblick auf immunologische Vorgänge untersucht und festgestellt zu haben, daß bei diesen Entzündungen immunologische Phänomene verschiedener Intensität auftreten und daß daneben auch Entzündungsmediatoren eine Rolle spielen, die mit verschiedenen Phasen des Entzündungsablaufes gekoppelt sind. Weiterhin hat die Entdeckung der Lysosomenenzyme zu der Erkenntnis geführt, daß durch die Aufspaltung von Immunglobulinen und anderen Proteinen Autoimmun-Reaktionen induziert werden können, die den „entzündlichen Vorgang“ unterhalten. Neben den synovitischen Prozessen bei der cP, die den Gesetzen der allgemeinen Entzündungspathologie folgen, gibt es noch Veränderungen, die sich hiervon unterscheiden. In der Subkutis, im Sehngewebe, im Myokard, im Perikard, in der Pleura und in der Sklera des Auges finden sich nekrotische Zonen, die von einem dichten, palisadenartigen Fibroblastensaum umgeben sind. In diesen Nekrosen lassen sich Immunkomplexe nachweisen, und es wird gefolgert, daß Autoimmunprozesse für den Tod der zentralen Gewebsstrukturen verantwortlich sind. Das Vorhandensein der Nekrosen ist an die Anwesenheit der Rheumafaktoren gebunden. Wir wissen heute, daß im lymphatischen Sy-

G.-U. Brillinger  
Ostfildern

stem nach Durchlaufen des Knochenmarks aktivierte Lymphozyten entstehen, die sich durch entsprechenden Antigen-Kontakt in Plasmazellen umwandeln. Diese Plasmazellen produzieren Antikörper gegen das Gelenk-Antigen. Es wird ein Antigen-Antikörper-Komplex gebildet. In der Synovia wird dieser von den dort vorhandenen Phagozyten phagozytiert. Durch die Phagozytose werden Proteasen, Peroxide und Prostaglandine, ebenso wie proteolytische Enzyme freigesetzt. Diese wiederum unterhalten bzw. initiieren eine Entzündung, die dazu führt, daß sich erneut Antigene aus dem Knorpel lösen. Es kommt wieder zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion mit den schon geschilderten Folgen, und zusätzlich tritt eine Komplementaktivierung ein. Also ein „circulus vitiosus“, der sich solange selbst ernähren kann, wie die Knorpelstrukturen als mögliche Antigene zur Verfügung stehen.

Aus dieser Kenntnis heraus lassen sich Ansätze einer Therapie ableiten. Neben dem Einsatz von chondroprotektiven Substanzen und Faktoren, die schnell proliferierende Zellen inhibieren sollen, kann – um den eben geschilderten circulus vitiosus zu unterbrechen – direkt am Immunsystem angegriffen werden. Diese drei Komponenten lassen sich mit den zytoplasmatischen Substanzen beeinflussen. Zum Knorpelschutz wird NeyChondrin® eingesetzt und der Eingriff am Immunsystem erfolgt mit Neythymun® und NeyDesib®.

Zusätzlich können wir noch zwei Methoden einbeziehen: Wir können entweder die Antikörper, die ja letztendlich pathologisch sind (IgE), weil sie

sich gegen eigene Gewebsstrukturen richten, aus der Blutprobe des Patienten entnehmen, und nach Zusatz eines Serumaktivators (Kolloid-Komplexverbindung von Aluminiumhydroxid und Kieselsäure) immunologisch verfremden. Bei der Re-Injektion soll nun der Körper gegen diese pathologischen Antikörper Antiidiotyp-Antikörper bilden, die regulatorisch in das Immunsystem eingreifen. Die Wirksamkeit dieser Antigenisierung autologer pathogener Antikörper wurde von Seifert et al. an mehreren Tiermodellen nachgewiesen.

Krankhafte Auswirkungen einer bestehenden Sensibilisierung werden durch diese Methode – die Gegensenibilisierung nach Theurer – zurückgedrängt oder beseitigt.

Ein weiterer Eingriff in das Immunsystem ist durch das sogenannte Hydrolysat möglich. Hier werden aus Patientenblut entnommene pathologische Antikörper in Fab<sub>2</sub>-Fragmente sowie in Fc-Fragmente enzymatisch gespalten. Die Erstgenannten haben eine Bindungsfähigkeit zum Antigen oder Hapten. Die Fc-Fragmente können Komplement aktivieren. Die Fc-Fragmente werden abgetrennt. Bei Re-Injektion der Fab-Fragmente werden die Bindungsstellen durch die Antikörper-Fragmente blockiert. Da die Aktivierung des Komplementes unterbleibt, kommt es nicht zu einer weiteren Aktivierung der Entzündungsmechanismen.

Mit dem Hydrolysat arbeitet man in Konkurrenz zu den vorhandenen pathogenen Antikörpern, während die Gegensenibilisierung eine Methode ist, die bewirkt, daß gegen die pathogenen Antikörper wiederum Antikörper gebildet werden. Mit anderen Worten: Durch die Immuntherapie mit autologen, patienteneigenen Antikörpern (GS) und Antikörperfragmenten (Hydrolysat) werden die krankheitsbedingten immunologi-

# Behandlung von chronischer Polyarthrititis

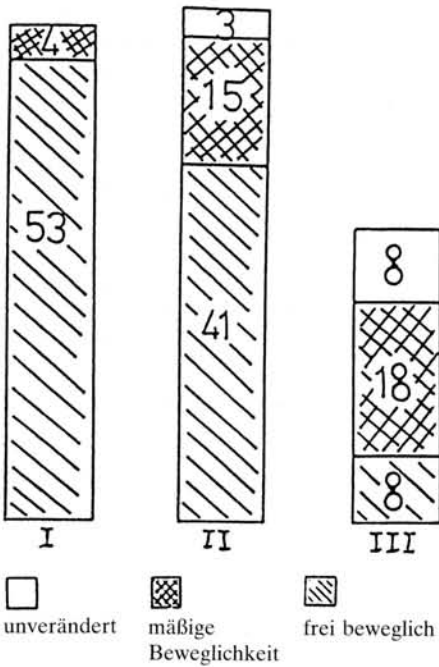


Abb. 1: Einfluß der Behandlung mit NeyChondrin®, NeyArthros®, NeyDesib®, der Gegensensibilisierung und dem Hydrolysat auf die Gelenkfunktion von cP-Patienten der Stadien I, II, III nach Ara

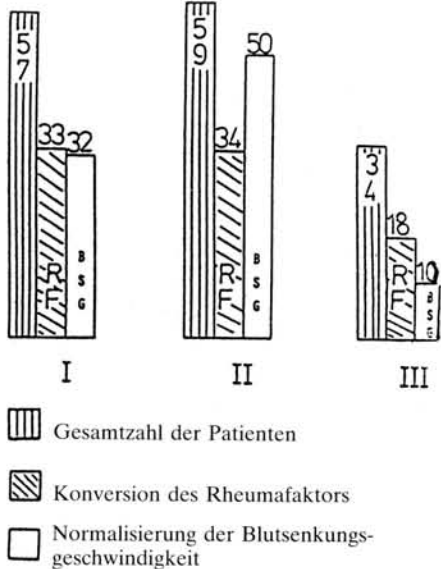


Abb. 2: Konversion des positiven Rheumafaktors (RF) und Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei cP-Patienten der Stadien I, II, III nach Ara als Folge der Therapie mit NeyChondrin®, NeyArthros®, NeyDesib®, der Gegensensibilisierung und dem Hydrolysat

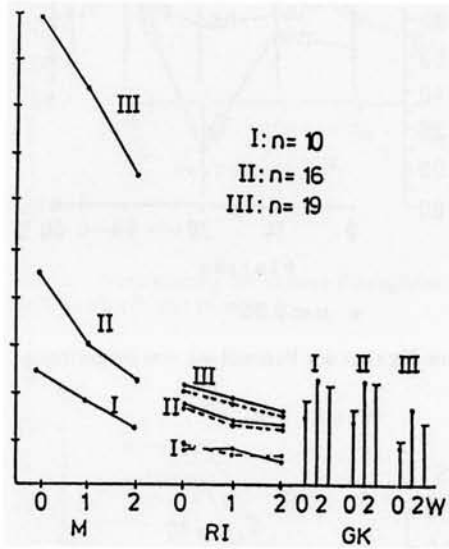


Abb. 3: Teilergebnisse einer Studie mit 45 cP-Patienten nach Therapie mit NeyChondrin® und Neythymun® über 14 Tage. Gruppe I = Befall von 3-4 Gelenken; Gruppe II = Befall von 5-6 Gelenken; Gruppe III = Befall von 7 und mehr Gelenken (M = Morgensteifigkeit; RI = Ritchie-Index; GK = Zunahme der Greifkraft)

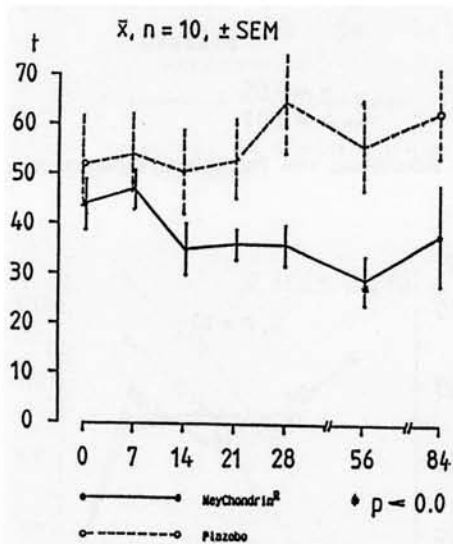


Abb. 4: Veränderung der Morgensteifigkeit bei der Behandlung von Polyarthrititis-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

Behandlungsbedürftigkeit dieser Nebenwirkungen und zum Abbruch der Therapie führt, sowie durch Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die durchaus klinische Relevanz haben (Antacida, Antikoagulantien, Lithium-Clearance, Digoxin). Die zytoplasmatischen Substanzen hingegen zeichnen sich durch das Fehlen von Nebenwirkungen aus, Interaktionen sind nicht berichtet worden.

## Therapieergebnisse

Ausgehend von den Überlegungen, Knorpelprotektion, Hemmung der proliferierenden Zellverbände und Eingriff in das Immunsystem konnte Hoffmann an 150 Patienten mit cP unter dem Einsatz zytoplasmatischer Präparate (NeyChondrin®, NeyArthros® sowie NeyDesib®, verbunden mit Gegensensibilisierung und Hydrolysat) gute Behandlungserfolge bei Patienten der Stadien I, II, III nach Ara erzielen.

Abbildung 1 zeigt den Einfluß der Behandlung auf die Gelenkfunktionen dieser drei Patientengruppen. In Abbildung 2 wird das Ergebnis der Therapie bei 3 Patientengruppen auf die Konversion des positiven Rheumafaktors und die Normalisierung der BSG dargestellt.

Die Therapiedauer bei diesen Patienten betrug rund 2 Monate. Bei über 3 Jahre Therapie-resistenten Patienten wird eine zweite Behandlungsserie angedacht. Die Verträglichkeit war problemlos, Nebenwirkungen traten nicht auf und Laborparameter zeigten keine negativen, medikamentbedingten Veränderungen.

Abbildung 3 zeigt die ersten Teilergebnisse einer Studie (Fahmy), bei der 45 Patienten mit cP mit NeyChondrin®- und Neythymun® f-Dilutionen über 14 Tage behandelt wurden. Die Dosierung: 2 Tage je 2 Ampullen Stärke I, 2 Tage je 2 Ampullen Stärke II, 11 Tage je 2 Ampullen Stärke III i.v. Das Durchschnittsalter der 40 weiblichen und 4 männlichen Patienten – in einem Falle fehlte die Geschlechtsangabe – betrug 62,6 Jahre (19-83 Jahre). In der Gruppe I sind Patienten mit dem Befall von minde-

sthen Mechanismen selektiv blockiert. Die bisher bei der antirheumatischen Therapie eingesetzten Substanzen zeichnen sich durch eine u. U. beträchtliche Nebenwirkungsrate aus, die in zahlreichen Fällen zu einer

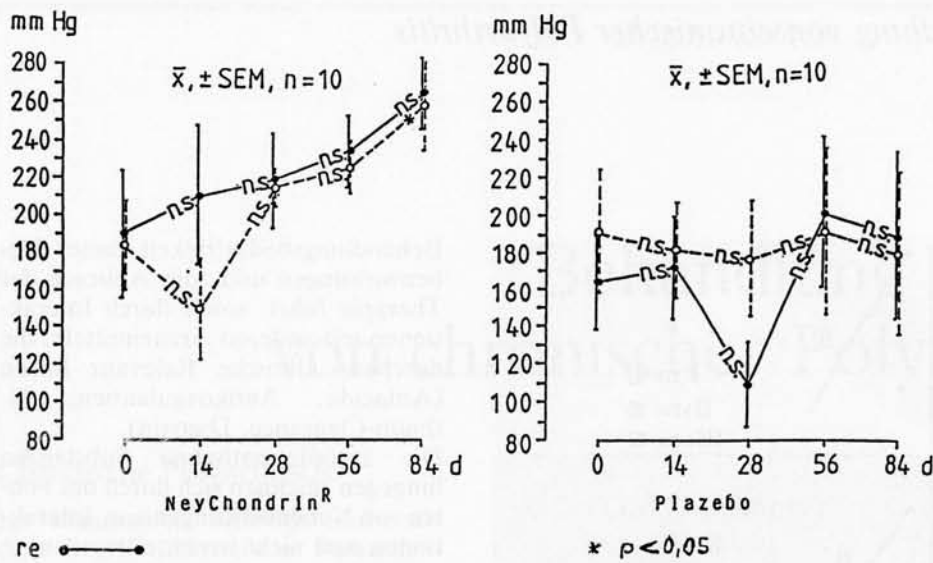


Abb. 5: Veränderung der Greifkraft (gemessen in mm Hg) bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

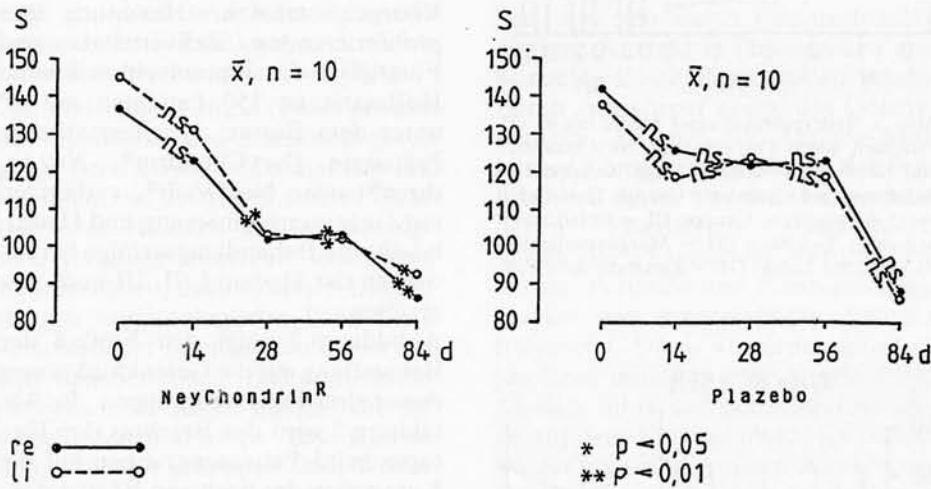


Abb. 6: Veränderung des Ritchie-Index' bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

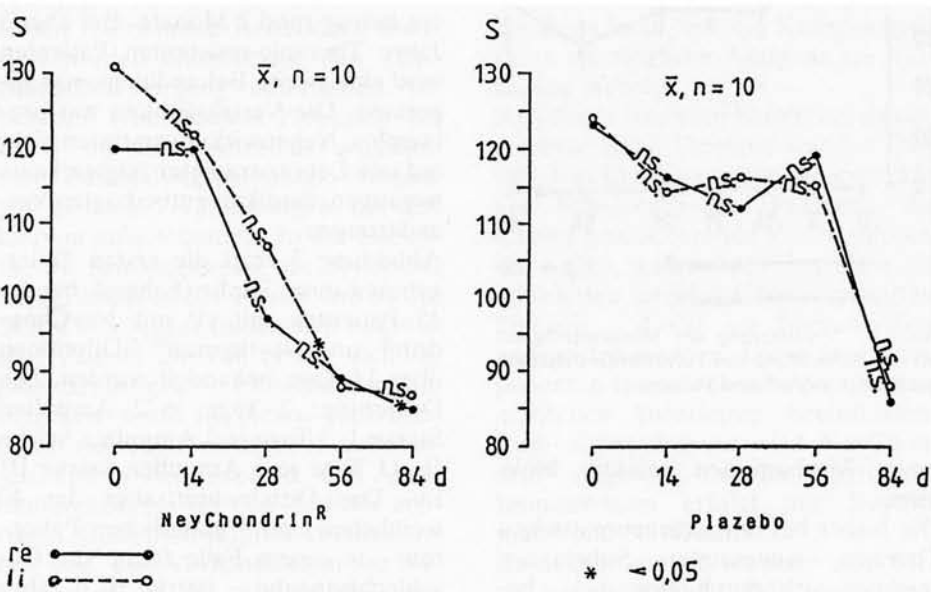


Abb. 7: Veränderung der Gelenkkapselschwellung bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

stens 3-4 Gelenken, in der Gruppe II mit dem Befall von 5-6 Gelenken und in der Gruppe III Patienten mit einem Befall von 7 und mehr Gelenken zusammengefaßt.

Die Abbildung zeigt für jede Gruppe die Abnahme der Morgensteifigkeit (M), die Besserung des Ritchie-Index (RI) und die Zunahme der Greifkraft (GK). Parallel hierzu besserten sich die Gehfähigkeit, die BSG, und eine Normalisierung von Blutbildverschiebungen trat ein. Nebenwirkungen sowie Verträglichkeitsprobleme lokaler oder allgemeiner Art traten in dieser Studie nicht auf.

In einer Doppelblind-Studie wurden je 10 Patienten mit chronischer Polyarthrititis, entweder mit Placebo oder mit NeyChondrin®, behandelt.

Das Durchschnittsalter der Frauen betrug in der Placebo-Gruppe 74, in der NeyChondrin®-Gruppe 67 Jahre, das der Männer 62, resp. 47 Jahre (Tab. 1).

Erkrankungsdauer und Einteilung der Polyarthrititis in die entsprechenden Steinbrocker-Stadien sind in Tab. 2 dargelegt.

Als Testparameter wurden jeweils die Veränderung der Morgensteifigkeit, Greifkraft, des Ritchie-Index', der Gelenkkapselschwellung, aktiven Beweglichkeit, Schmerzen in Ruhe, bei Palpation und bei aktiver Bewegung, der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie der immunologischen Parameter geprüft (Abb. 4-14).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ab dem 14./21. Tag eine Besserung einsetzte und danach auch konstant blieb.

Bei den Immunglobulinen war bei IgA und IgG nur bei NeyChondrin® eine signifikante Abnahme zu verzeichnen.

Tab. 1 Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Patienten

PLAZEBO		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

Tab. 2 Erkrankungsdauer und Einteilung der Polyarthritiden nach Steinbrocker

NeyChondrin®-Gruppe n = 10		
ERKR.-DAUER	n	STEINBR.
bis 6 Monate	—	—
bis 1 Jahr	2	I-II
bis 3 Jahre	3	I-II, II, III
bis 5 Jahre	2	II-III, III
über 5 Jahre	3	II, II, II-III
	10	

PLAZEBO-GRUPPE n = 10		
ERKR.-DAUER	n	STEINBR.
bis 6 Monate	1	I-II
bis 1 Jahr	1	I-II
bis 3 Jahre	3	I-II, II, II
bis 5 Jahre	1	III
über 5 Jahre	4	II
	10	

Bei den Komplement-Komponenten C3 und C4 war in der NeyChondrin®-Gruppe ein Trend zur Stabilisierung zu vermerken.

Die Beurteilung des Therapieerfolges durch den Arzt und den Patienten erbrachte in der NeyChondrin®-Gruppe zum Großteil gute und befriedigende Ergebnisse, während in der Plazebo-

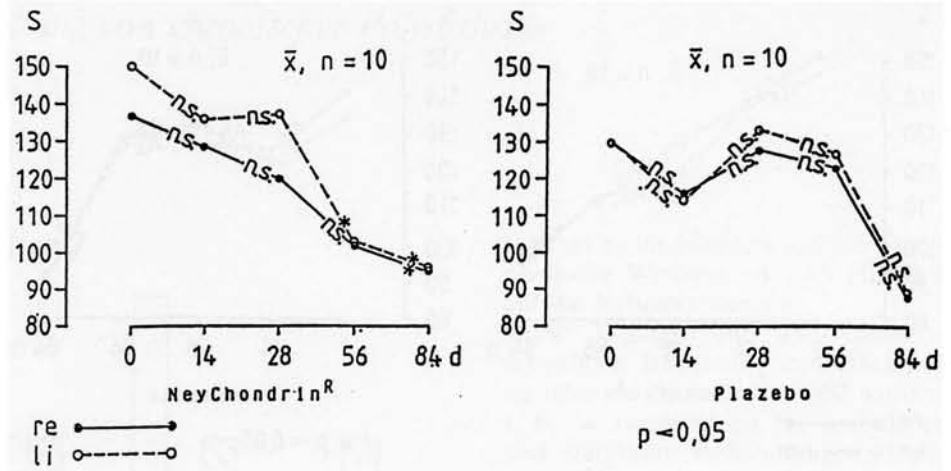


Abb. 8: Veränderung der aktiven Beweglichkeit bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Plazebo

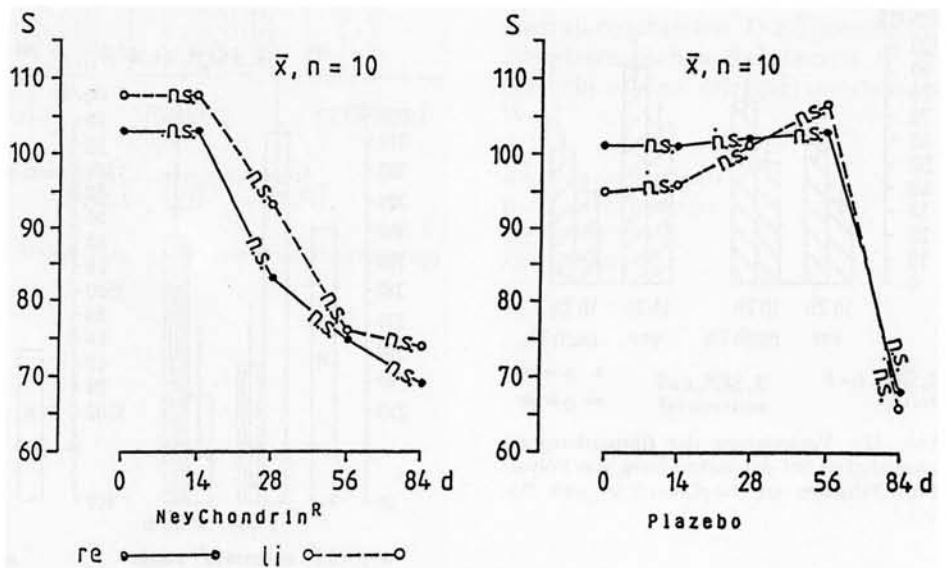


Abb. 9: Veränderung der Schmerzen in Ruhe bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Plazebo

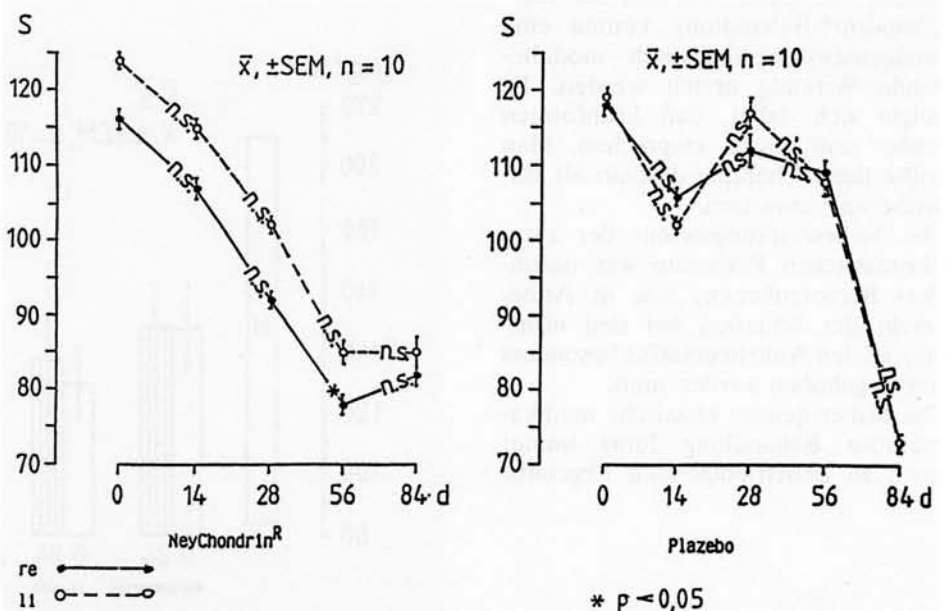


Abb. 10: Veränderung der Schmerzen bei Palpation bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NeyChondrin® und Plazebo

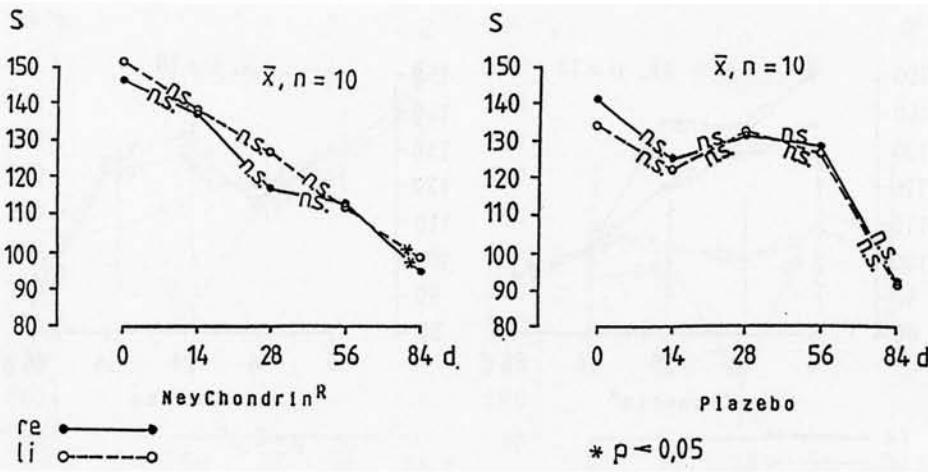


Abb. 11: Veränderung der Schmerzen bei aktiver Bewegung bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

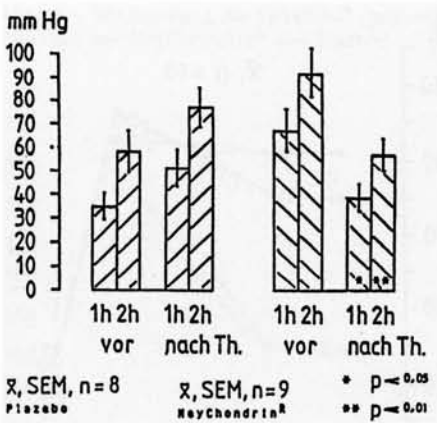


Abb. 12: Veränderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

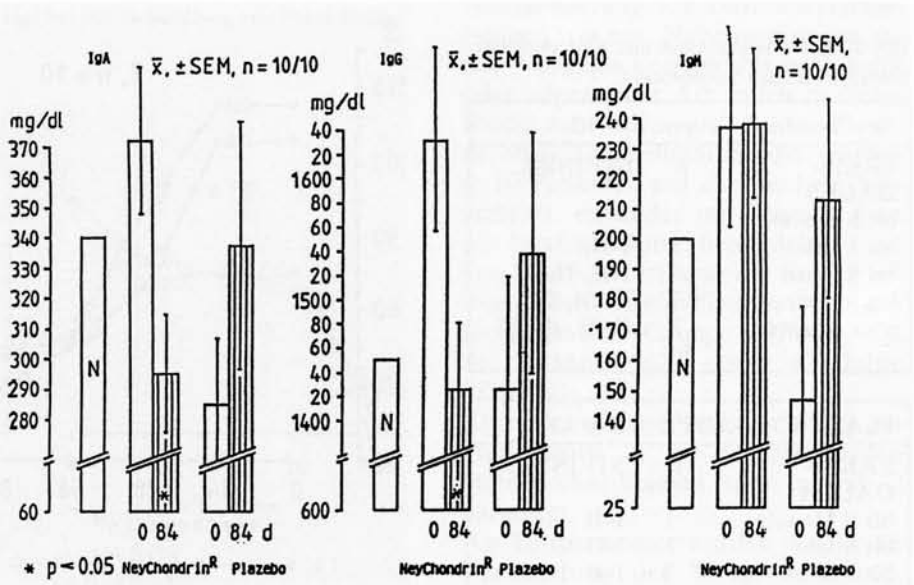


Abb. 13: Veränderung der Immunglobulin-Konzentration bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

bo-Gruppe ein Trend zu mäßigen bis schlechten Therapieerfolgen festzustellen war (Abb. 15). Mit der NeyChondrin®-Behandlung konnte eine analgetisch-antiphlogistisch modulierende Wirkung erzielt werden. Es zeigte sich dabei, daß Frühformen früher und besser ansprechen. Man sollte diese Therapie deshalb als Basistherapie einsetzen.

Die Nebenwirkungsarmut der zytoplasmatischen Präparate war besonders hervorzuheben, was in Anbetracht der Situation bei den nicht-steroidalen Antirheumatika besonders hervorgehoben werden muß.

Die bisher geübte klassische medikamentöse Behandlung führt immer noch zu unbefriedigenden Ergebnis-

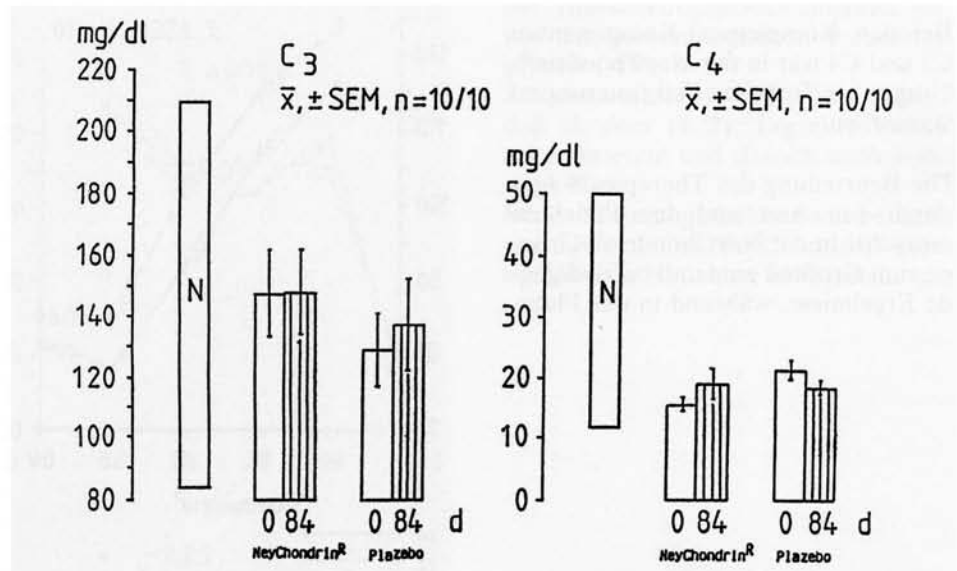


Abb. 14: Veränderung der Komplement-Komponenten C3 und C4 bei der Behandlung von Polyarthritispatienten mit NeyChondrin® und Placebo

## Behandlung von chronischer Polyarthrititis

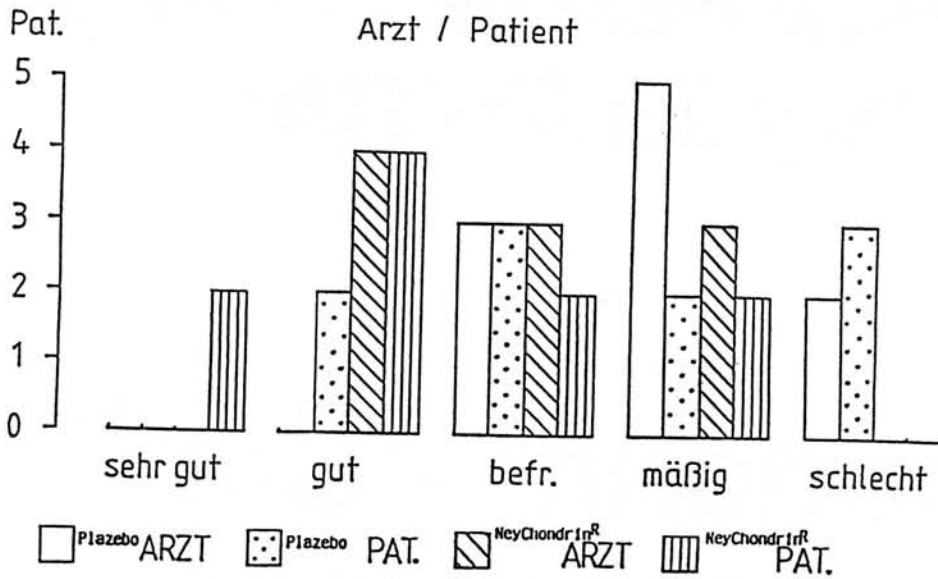


Abb. 15: Beurteilung des Therapieerfolgs bei der Behandlung von Polyarthrititis-Patienten mit NeyChondrin® und Placebo

sen, sei es im Hinblick auf die therapeutische Wirkung oder im Hinblick auf die Nebenwirkungen.

Diese Tatsache und die volkswirtschaftliche Bedeutung des Rheumas als teuerste Krankheit – 1982 wurden z. B. in Deutschland für ambulante und stationäre Behandlungen, Heil- und Hilfsmittel sowie Kurkosten zusammen rund 11 Mrd. aufgewandt – machen es erforderlich, auch neue Wege in der Therapie zu suchen und auch zu beschreiten. Die Therapie mit zyttoplasmatischen Substanzen ist sicher ein solcher erfolversprechender Weg!

*Anschrift des Verfassers*  
 Dr. Gert-Ulf Brillinger  
 Brunnwiesenstr. 21  
 7302 Ostfildern 1

# RHEUMA

## BIOLOGISCH BEHANDELN!

# NeyChondrin® - Sol \*

### Die klare Lösung bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates

#### Indikationen:

- **Rheumatische Erkrankungen**
- **Erkrankungen des Bewegungsapparates, der Wirbelsäule und Gelenke**
- **Chondropathia patellae und Arthrosen**
- **Osteochondrose**
- **Ischialgien und Neuritiden**

**Eigenschaften:** Die Wirkstoffe von NeyChondrin® stimulieren gezielt die Biosynthese von Chondroitinsulfat, Dermatan-sulfat sowie anderer saurer Glucosaminglucane, die für Turgor, Elastizität, Formkonstanz, Reißfestigkeit und Stabilität der bradytrophischen Gewebe verantwortlich sind. Durch ihre vermehrte Synthese sowie die erhöhte Zellteilungsrate der Chondrozyten wird die Regeneration geschädigten Knorpelgewebes ermöglicht. Weiterhin werden die rheologischen Eigenschaften des Gelenkknorpels verbessert, was ebenfalls zu der angestrebten Elastizitätszunahme beiträgt.

**Dosierungs- und Anwendungshinweise:** NeyChondrin®-Sol wird nach einleitender Toleranzzerzeugung mit NeyChondrin® pro inj. i.m. oder i.v. in ansteigender Konzentration individualisierend nach immunologischen Gesichtspunkten appliziert. Tagesmaximaldosis (TMD): 3-5 mg/kg Körpergewicht. Diese immunologisch-tolerogene Dosierung gewährleistet die volle Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von NeyChondrin®-Sol. Zur Aufrechterhaltung der erworbenen Toleranz darf das Injektionsintervall zwischen den Injektionen 2-3 Tage nicht überschreiten. Bei einer Verlängerung der Intervalle oder einer Wiederholung der Therapie ist eine erneute immunologisch-tolerogene Vorbehandlung mit NeyChondrin® pro inj. erforderlich. Eine Behandlungsserie umfasst – soweit nicht anders verordnet – 15 Injektionen NeyChondrin® pro inj. und 2 Injektionen NeyChondrin®-Sol. Zur Stabilisierung des Therapieerfolgs kann dieser Behandlungszyklus in Abständen von 3-6 Monaten wiederholt werden.

**Besondere Hinweise:** Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien ist nicht mit Nebenreaktionen zu rechnen. In Ausnahmefällen kann es bei allergisch disponierten oder vorsensibilisierten Patienten unter der vorgeschlagenen Dosierung zu Übelkeit, Pulsbeschleunigung, Oppressionsgefühl kommen. Die Dosierung sollte dann um eine bis zwei Konzentrationsstufen reduziert und nach Verschwinden der Symptome erneut gesteigert werden.

#### Zusammensetzung:

NeyChondrin®-Sol vollständig: 1 OP enthält 1 Amp. mit 15 mg Ausgangsmischung und 1 Amp. mit 2 ml physiol. NaCl-Lösung  
NeyChondrin®-Dilutionen: 1 OP enthält 2 Amp. St. I: 2 µg der Ausgangsmischung, 10 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 2 Amp. St. II: 2 ng der Ausgangsmischung, 15 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 1 Amp. St. III: 2 µg der Ausgangsmischung, 20 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung



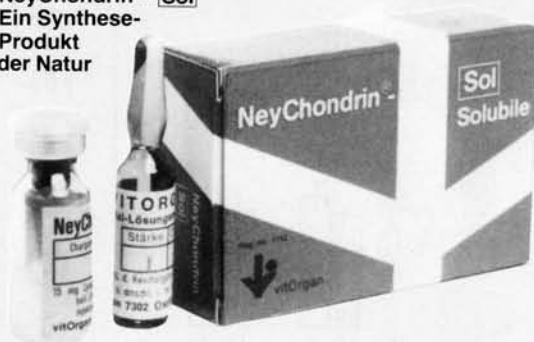
NeyChondrin® »N«-Dilutionen: 1 OP enthält 3 Amp. St. I: 2 µg der Ausgangsmischung und 4,0 µg Metenolonacetat, 5,0 µg Prednisolon-21-acetat, 40,0 µg α-Tocopherolacetat, 8,0 µg Procainhydrochlorid, 10 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 2 Amp. St. II: 2 ng der Ausgangsmischung und 4,0 ng Metenolonacetat, 5,0 ng Prednisolon-21-acetat, 40,0 ng α-Tocopherolacetat, 8,00 ng Procainhydrochlorid, 15 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung.  
NeyChondrin®-Tropfen: 1 OP à 15 ml enthält 15 ng der Ausgangsmischung, 30 ng Metenolonacetat, 37,5 ng Prednisolon-21-acetat, 60 ng Procainhydrochlorid, 0,3 µg α-Tocopherolacetat, 150 µg Natriumlaurylsulfat, 0,99 ml Glycerin, ad 15 ml physiologische NaCl-Lösung.

**Ausgangsmischung:** 0,1 g Thymus fetalis, 0,05 g Hypophyse, 0,05 g Diencephalon, 0,03 g Medulla spinalis, 0,05 g Glandula suprarenalis, 0,01 g Testes juveniles, 0,08 g Hepar, 0,1 g Pankreas, 0,1 g Musculi, 0,2 g Columna vertebralis fetalis, 0,05 g Articulii fetales, 0,03 g Ren, 0,1 g Placenta, 0,05 g Nucleus pulposus

**Packungsgrößen, Darreichungsformen und Preise (AVPr. m. MwSt.):**  
NeyChondrin®-Sol – DM 99,37 1 Amp. à 15 mg m. Lösungsmittel  
NeyChondrin®-Dilutionen – DM 48,48 5 Amp. je 2 ml  
NeyChondrin® »N«-Dilutionen – DM 63,11 5 Amp. je 2 ml  
NeyChondrin®-Tropfen – DM 18,59 OP à 15 ml

**\* Biologische Rheumatherapie – natürlich wirksam**

**NeyChondrin®-Sol**  
Ein Syntheseprodukt der Natur



Bitte fordern Sie ausführliche wissenschaftliche Unterlagen an.

