

# Biologische Knorpelregeneration

Lebende Bausteine des Knorpels sind die Chondrozyten. Sie synthetisieren die für die Funktion der Knorpelmatrix so wichtigen Proteoglykane, Kollagen und Strukturglykoproteine, bauen diese jedoch auch ab. Solange das System des Auf- und Abbaus sich in einem Gleichgewicht befindet, ist es voll funktionsfähig. Mit zunehmendem Alter ändert sich jedoch die Zusammensetzung der Proteoglykane, die für die Wasserbindung und damit die elastischen Eigenschaften des Knorpels entscheidend sind. Chondrozyten können nur per diffusionem über „Wasserstraßen“ mit Nährstoffen versorgt werden, eine Reduzierung dieser Transportwege hat damit fatale Folgen. Die Stoffwechsellage der Knorpelzellen verschlechtert sich und anstelle des elastischen Kollagentyps II wird nun Kollagen vom Typ I produziert. Er besitzt entsprechend seiner Funktion im Binde- und Stützgewebe dickere Fasern und vermindert damit die mechanische Qualität des Knorpels. Auch die Neusynthese von Proteoglykanen ist reduziert. Als Folge dieses komplexen Geschehens, das hier nicht vollständig dargestellt wird und zu dem auch Veränderungen im Enzymmuster gehören, entwickeln sich degenerative Gelenkveränderungen. Wenn man die Verteilung der Häufigkeit von Arthrosen betrachtet, stellt man fest, daß

- Wirbelsäule mit 59,9%
- Kniegelenke mit 26,7%
- Hüftgelenke mit 7,3%
- Sprunggelenke mit 4,1%
- Großzehengrundgelenk mit 1,6%
- Schulter-, Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenke mit 1,1%

daran beteiligt sind. Diese Überbeteiligung der tragenden Gelenke zeigt, daß degenerative Gelenkerkrankungen auch einen Tribut an den aufgerichteten Gang darstellen, oder anders ausgedrückt: Dafür ist der Mensch ursprünglich nicht konzipiert worden.

Neben den altersbedingten Ursachen für die Entstehung von arthrotischen Veränderungen gibt es jedoch noch andere Faktoren, wie

- muskuläre Imbalanz
- Inkongruenz der Gelenkflächen
- Achsenfehler (X- und O-Beine)
- Instabilität der Bänder

welche die Progredienz des Geschehens auslösen und begünstigen. Vor jeder arthrotischen Therapie müssen diese Faktoren soweit wie möglich korrigiert werden, um die richtigen Voraussetzungen für eine anschließende Knorpelregeneration zu schaffen.

Bei Sportlern führt nach Lehnhardt die spezifische Gelenkbelastung zu einer Knorpelgefährdung (Abb. 1). Dieser

- Golfer, Speerwerfer: Ellenbogen
- Alpiner Skilauf, Sportkegler: Kniescheibenrückfläche
- Marathonläufer, Hallensportarten wie Volleyball und Handballspielen: tragende Gelenke

Abb. 1: Sportarten mit spezifischer Gelenkknorpelgefährdung

Gruppe empfiehlt er deshalb eine prophylaktische Knorpelbehandlung.

Bei

- posttraumatischer Fehlstabilität
- rezidivierenden Gelenkschmerzen nach Sportbelastung
- sportspezifische Schmerzschübe im Gelenk
- arthroskopisch nachgewiesenen Knorpelschäden ohne
- röntgenologisches Substrat
- familiär nachgewiesener biologischer Minderwertigkeit des Gelenkknorpels

ist die Indikation für diese Prophylaxe gegeben.

Jede Knorpelregeneration muß über den Chondrozyten erfolgen, da nur über ihn die Knorpelmatrix wieder normalisiert werden kann. Das Präparat NeyArthros® (Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postfach 42 40, 7302 Ostfildern 1) wurde in Grundlagenversuchen und klinischen Doppelblindstudien auf diese Eigenschaft hin überprüft, um auf der einen Seite die jahrzehntelangen Erfahrungen aus Klinik und Praxis zu objektivieren und auf der anderen Seite eine Erklärung für die Wirkung zu finden.

In der Zellkultur an Gingivafibroblasten wurde von Willershausen und Schumacher der Einfluß von NeyArthros® auf den Einbau von <sup>3</sup>H-Glukosamin in Glykosaminoglykane geprüft. Dazu wurden die Fibroblasten 48 Stunden mit NeyArthros® und anschließend 24 Stunden mit <sup>3</sup>H-Glukosamin inkubiert. Hierbei zeigte sich (Abb. 2), daß unter dem Einfluß von NeyArthros® in Abhängigkeit von der Konzentration die Einbaurate von <sup>3</sup>H-Glukosamin im Vergleich zur Kontrolle deutlich erhöht war. Wichtig dabei ist ganz besonders der Befund, daß diese vermehrte intrazelluläre Glykosaminoglykansynthese auch zu

NeyArthros® (µg/ml)	Einbaurate
4	+ 19,1% (Medium)
5,6	+ 10,3% (Zelle)
9,66	+ 20,6% (Medium)
10,6	+ 14,7% (Zelle)
19,13	+ 19,1% (Medium)
20,43	+ 22,1% (Zelle)
38,68	+ 36,8% (Medium)
40,98	+ 35,3% (Zelle)
97,8	+ 32,6% (Medium)
101	+ 35,3% (Zelle)

Abb. 2: Einfluß von NeyArthros® auf den Einbau von <sup>3</sup>H-Glukosamin in Glykosaminoglykane in Medium und Zelle im Vergleich zur Kontrolle

einer erhöhten Abgabe dieser Moleküle in das Medium führte. Da Chondrozyten von den Fibroblasten abstammen und Glykosaminoglykane an Protein gebunden die für das elastische Verhalten des Knorpels so wichtigen Proteoglykane bilden, findet man hier eine Erklärung für die gute Wirksamkeit des Präparats.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muß auch berücksichtigt werden, daß die im Experiment eingesetzten Fibroblasten unter den optimalen Stoffwechselbedingungen voll funktionsfähig waren. Bei vorgeschädigten Zellen darf man davon nicht ausgehen, die Verbesserung der Syntheseleistung sollte dort deshalb noch viel deutlicher ausfallen. Die Versuche von Weh, Dahmen und Fröschle wurden an degenerativ verändertem Knorpel durchgeführt, der von Hüft- und Kniegelenken entnommen wurde. Geprüft wurde hierbei die Veränderung der Elastizität des Knorpels nach elf- bis zwölf-tägiger Bebrütung in einem Kulturmedium, dem verschiedene Prüfsubstanzen zugegeben wurden. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

Medium	Elastizitätszunahme
Kulturmedium (KM)	+ 4,55%
KM + Glukosaminsulfat	+ 15,52%
KM + Mucopolysaccharid-Schwefelsäure-ester	+ 27,28%
KM + NeyArthros®	+ 38,94%
KM + Corticosteroid	+ 3,71%

Abb. 3: Veränderung der Elastizität von degenerativ verändertem Knorpel nach elf- bis zwölf-tägiger Bebrütung

Unter dem Einfluß von NeyArthros® wurde mit 38,9% eine Elastizitätszunahme gemessen, die von keinem der anderen Prüfpräparate auch nur annähernd erreicht wurde. Die Wirkungslosigkeit der Corticosteroidgabe im Sinne einer Knorpelregeneration wurde hier erneut bewiesen. Die Elastizitätszunahme wurde auf die vermehrte interstitielle Flüssigkeitseinlagerung zurückgeführt. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Willershausen und Schumacher, da Proteoglykane bis zum

10 000fachen ihres Eigenvolumens an Wasser aufnehmen können.

Die Ergebnisse der klinischen Doppelblindstudie bei aktivierter Gonarthrose von Vetter zeigt beispielhaft, welche Therapieerfolge mit NeyArthros® zu erzielen sind. Als Vergleich wurde Glukosaminsulfat herangezogen. Beide Präparate wurden intraartikulär appliziert. Das Vergleichspräparat enthielt neben Glukosamin (400 mg) u. a. das Lokalanästhetikum Lidocain. Bei NeyArthros® wurden ausschließlich die Dilutionen verwendet. Parameter für die Beurteilung des Behandlungsergebnisses waren:

- Schmerzen in Ruhe
- Schmerzen in Bewegung
- Morgensteifigkeit
- Bewegungsbehinderung
- Kapselschwellung
- Flexionswinkel
- Gehleistung

Die Abb. 4 zeigt als Beispiel für die subjektiven Parameter die Ergebnisse bei „Schmerzen in Bewegung“ und Abb. 5 für die objektiven Parameter die Ergebnisse bei der „Gehstrecke“. Die verschiedenen Schmerzqualitäten wie auch Beweglichkeit und Gehstrecke besserten sich unter der NeyArthros®-Therapie wesentlich schneller als bei dem Vergleichspräparat. Die Unterschiede waren statistisch signifikant. Unerwünschte Wirkung wie kurzdauernder Injektionsschmerz wurden bei der Hälfte der Patienten aus der Glukosaminsulfatgruppe berichtet, bei zwei Patienten trat danach noch ein Reizerguß auf. In der NeyArthros®-Gruppe trat keine unerwünschte Wirkung auf. Dies spiegelt sich auch in Abb. 6 wieder, bei der Verträglichkeit und Therapieerfolg zusammengefaßt sind.

Die Ergebnisse einer Langzeitbeobachtung sind in Abb. 7 zusammengefaßt. Eine ganz besondere Bedeutung bekommen diese Resultate, wenn man die Altersverteilung des Patientenkollektivs betrachtet, das im Mittelwert bei den Frauen bei 70,1 und bei den Männern bei 69,6 Jahren lag. Daß bei diesen Patienten unbehandelt das arthrotische Geschehen sehr schnell weiter fortschreitet, erkennt man an den Patienten, die nur eine Behandlungsserie mit NeyArthros® erhalten haben. Während sich zwölf Monate nach Therapieende bei beiden Gruppen sowohl der Schmerzscore/Patient wie auch die Gehleistung auf demselben Niveau befinden, haben sich bei der Gruppe mit einmaliger Behandlung beide Parameter dramatisch verschlechtert. Die Prognose des arthrotischen Geschehens konnte offensichtlich durch einen er-

Abb. 4: Schmerzen in Bewegung nach intraartikulärer Injektion von NeyArthros® und Glukosaminsulfat

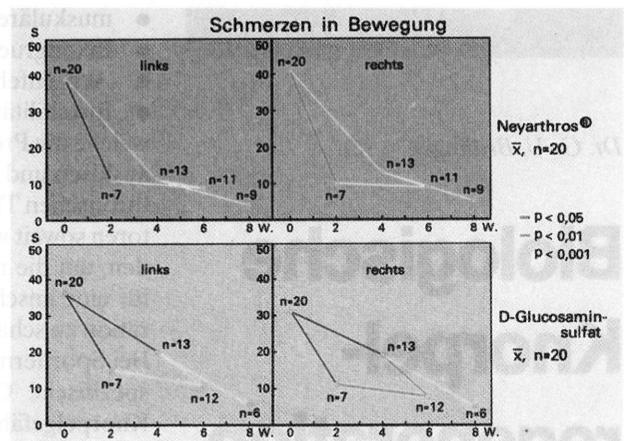


Abb. 5: Gehleistung nach intraartikulärer Injektion von NeyArthros® und Glukosaminsulfat

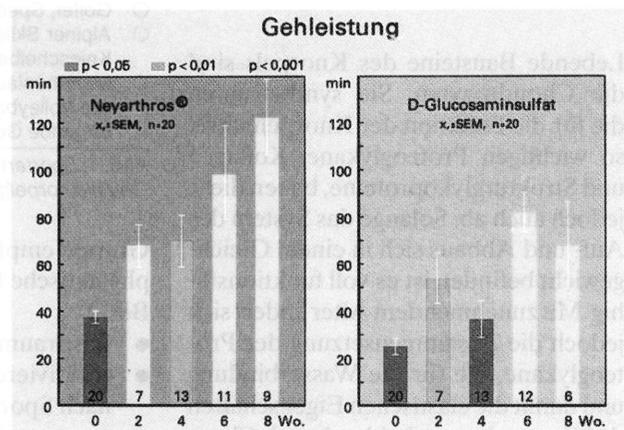


Abb. 6: Therapieerfolg und Verträglichkeit nach intraartikulärer Injektion von NeyArthros® und Glukosaminsulfat

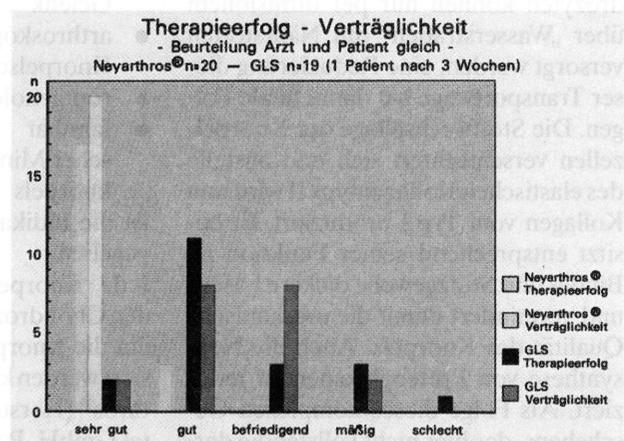


Abb. 7: Langzeitbeobachtung an Patienten mit intraartikulärer NeyArthros®-Behandlung

	Veränderung [%]	
	Schmerzscore/Pat.	Gehleistung
1. Einmaliger Therapiezyklus		
○ 12 Monate	+ 27,9	- 28,5
○ 24 Monate	+ 69,3	- 90,4
2. Wiederholung des Therapiezyklus nach 12 Monaten		
○ 12 Monate	+ 27,0	- 24,8
○ 24 Monate	+ 29,7	- 33,1

neuten Behandlungszyklus deutlich verlangsamt werden, wie die Resultate bei beiden Gruppen nach 24 Monaten zeigen.

In einer vorhergehenden offenen Studie mit NeyArthros® bei intraartikulärer Injektion war von Vetter geprüft worden, wie lang der Therapieerfolg nach

einem achtwöchigen Behandlungszyklus anhält. Dabei zeigte sich, daß sowohl Schmerzscore/Patient wie auch Gehleistung sechs Monate lang praktisch unverändert auf dem Niveau bei Therapieende verbleiben, um dann zwölf Monate nach Therapieende deutlich schlechter zu werden. Bei dieser Patientengruppe sollte man deshalb eine Wiederholungsbehandlung nach sechs bis zwölf Monaten vorschlagen, um den ursprünglichen Therapieerfolg auf dem hohen Niveau zu stabilisieren. Studien mit NeyArthros®-Dilutionen bei periartikulärer Anwendung und mit NeyArthros®-Sol bei intramuskulärer und intravenöser Applikation brachten im wesentlichen dieselben Ergebnisse und runden damit das positive Bild dieses biologischen Antiarthrotikums ab.