

# Der Kassenarzt

Deutsches Ärztemagazin · Sonderdruck aus Heft 3/4 (2002) 43–45

Jürgen Seifert

## Einfluss von NeyArthros® auf den Stoffwechsel von Knorpelzellen

„Unsere Forschungen erklären die großen Therapieerfolge“

© Kassenarzt-Verlag GmbH  
Werrastraße 4, 60486 Frankfurt am Main  
Postfach 90 07 07, 60447 Frankfurt am Main  
Telefon 0 69 / 97 08 07-0

Redaktion  
Kastanienstraße 8–10, 44534 Lünen  
Postfach 19 20, 44509 Lünen  
Telefon 0 23 06 / 7 51 20-0

Jürgen Seifert

## Einfluss von NeyArthros® auf den Stoffwechsel von Knorpelzellen

„UNSERE FORSCHUNGEN ERKLÄREN DIE GROSSEN THERAPIEERFOLGE!“

Es waren die eindrucksvollen Therapieerfolge, die weitere Grundlagenforschungen induzierten. Deren Ergebnisse lassen aufhorchen. Für die Funktion des Gelenkknorpels ist es von geradezu existenzieller Bedeutung, dass dieser Kollagen II bildet. Unter der Wirkung eines biomolekularen Peptidgemisches, NeyArthros®\*, wird die Kollagen-II-Produktion der Knorpelzellen im Vergleich zu normalen Kontrollbedingungen bzw. der Stimulation mit einem pflanzlichen Peptid nahezu verdoppelt. NeyArthros® steigert die Stoffwechselaktivität von Knorpelzellen um rund 50 Prozent, was weitere Untersuchungen zum Einbau von radioaktivem Prolin – diese Aminosäure ist ein Leitparameter für die Nahrungsnutzung von Knorpelzellen – gegenüber unbehandelten Kontrollzellen erwiesen. Die aktuellen zellbiologischen Grundlagenforschungen tragen zur Erklärung der hohen therapeutischen Wirksamkeit des biomolekularen Präparates – von der Arthrosebehandlung bis hin zu an sich therapieresistenten, progressiv-chronischen Polyarthritiden – wesentlich bei. So kann, den neuesten Erkenntnissen zufolge, davon ausgegangen werden, dass Kollagenpeptide, die durch NeyArthros® wie auch durch NeyChondrin®\* exogen zugeführt werden, intakte Knorpelzellen über einen „Feed back“-Mechanismus anregen, verstärkt extrazelluläre Matrix zu produzieren. Dadurch wird ein aufgrund arthrotischer bzw. arthritischer Prozesse verstärkter Knorpelabbau kompensiert.

Professor Dr. Jürgen Seifert

Im Jahr 2000 ist Dr. Z. HOFFMANN, Orthopäde aus Bremen, für seine Verdienste mit der Ehrenplakette unserer Gesellschaft zur Erforschung der molekularen Organ- und Immunotherapie (GEMOI) ausgezeichnet worden. Seine therapeutischen Erfolge bei der chronischen Polyarthrit (cP) mit vitOrgan-Präparaten, im Wesentlichen mit NeyArthros®, waren der Anstoß zu weiteren tierexperimentellen und zellbiologischen Untersuchungen, die den Wirkmechanismus aufklären sollten.

### DEUTLICHE BESSERUNGEN IN ALLEN STADIEN DER PROGRESSIVEN CP

Zunächst möchte ich noch einmal etwas ausführlicher auf die therapeutischen Ergebnisse von HOFFMANN (1) eingehen. Er hat Patienten mit einer progressiv-chronischen Polyarthrit behandelt, wobei die Patienten entsprechend der Kriterien der amerikanischen Rheumagesellschaft (ARA) in drei Stadien eingeteilt wurden:

- Patienten im Stadium I sind Patienten mit Arthralgien,
- im Stadium II weisen die Patienten zusätzlich zu den Gelenkschmerzen eine klinische und labortechnisch nachweisbare Entzündungssymptomatik und gelegentlich eine gelenknahe Osteoporose auf,
- während im Stadium III eine Polyarthrit mit röntgenologisch nachweisbaren Skelett- und Knorpeldestruktionen, eine Einschränkung der Beweglichkeit, Muskelatrophie und extraartikuläre Bindegewebsschäden wie Knötchen und eine Tendovaginitis zu beobachten sind.

Von den 91 Patienten befanden sich 27 im Stadium I, 39 Patienten im Stadium II und 25 Patienten im Stadium III. Die ausgiebigen Untersuchungen wurden sowohl anhand objektivierbarer, gelenk- und laborspezifischer als auch subjektiver Parameter vor der Behandlung mit vitOrgan-Präparaten und nach einer siebenwöchigen Therapie durchgeführt, und die Änderungen in den jeweiligen Prozentwerten der Abweichung vom Ausgangswert aufgelistet. Besonders augenfällig sind die

therapeutischen Fortschritte im Stadium I mit einer durchschnittlichen Besserungsrate von 93 Prozent und im Stadium II von immerhin 69 Prozent. Selbst im Stadium III ließ sich noch bei 24 Prozent der Patienten mit röntgenologisch nachweisbaren, schweren und schwersten Skelett- und Knorpeldestruktionen Beschwerdefreiheit erreichen.

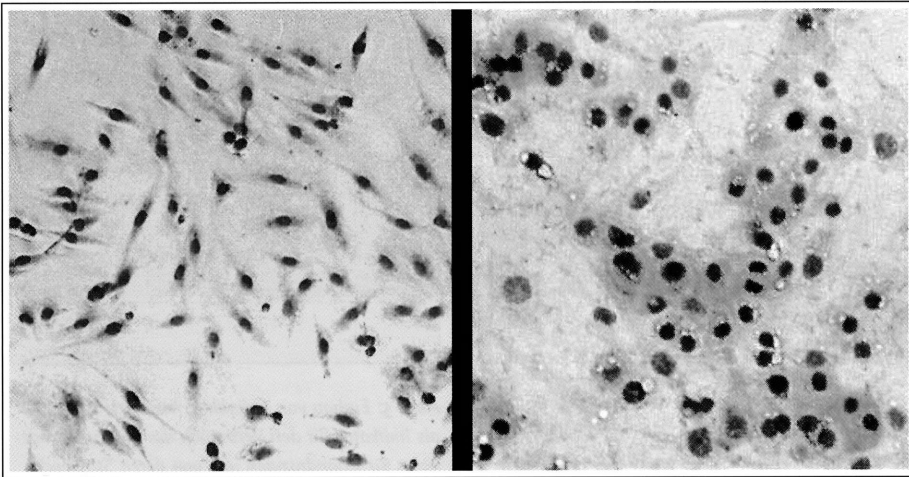
### WARUM SO WIRKSAM BEI AN SICH THERAPIERESISTENTEN ARTHITIDEN?

Bei dieser Untersuchung handelte es sich zwar um keine randomisierte, plazebokontrollierte Studie, aber sie umfasste allsamt Patienten, die entweder auf andere Präparate nicht angesprochen hatten oder so starke Unverträglichkeiten aufwiesen, dass die Therapie mit herkömmlichen Präparaten nicht fortgeführt werden konnte. HOFFMANN beendet seinen Untersuchungsbericht mit dem Satz: „Dieser neuartige Ansatz zur Behandlung therapieresistenter Arthritiden zwingt zur weiteren Analyse des Wirkungsprinzips dieser Substanzen.“ Einen Baustein, der dieses Wirkungsprinzip vielleicht teilweise erklären kann, haben wir im vergangenen Jahr etwas näher unter die Lupe genommen. Wenn man das komplexe Geschehen von entzündlich veränderten Gelenken verstehen möchte, muss man seine Betrachtungsweise auf die Einzelkomponenten des Gelenkes reduzieren: Das ist in unserem Falle die Knorpelzelle.

### NEYARTHROS®: KOLLAGEN-II-PRODUKTION FAST VERDOPPELT

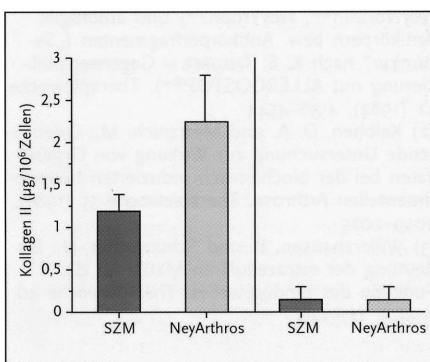
Bis vor nicht allzu langer Zeit war es nicht möglich, Knorpelzellen in Kultur zu halten und daran Untersuchungen zu machen. Unter normalen Kulturbedingungen haben sich Knorpelzellen relativ schnell in Fibroblasten umgewandelt und sich dann auch wie diese verhalten. In der Funktion und im Stoffwechselverhalten bestehen aber zwischen beiden Zellarten große Unterschiede. Für die Funktion des Knorpels ist es entscheidend wichtig, dass eine Knorpelzelle Kollagen II bildet. Während die Kollagen-II-Produktion, wie die Abbildung 1 zeigt, ein normales Stoffwechselprodukt von lebenden Knorpelzellen ist, können Fibroblasten kein Kollagen II bilden. Der Trick, Knorpelzellen in Kultur zu halten, besteht in den dreidimensionalen

\* Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH  
Postfach 42 40, 73745 Ostfildern



**Abb. 1:** Fibroblastenkultur (links); Chondrozytenkultur. Beide Kulturen wurden mit einem Antikörper gegen Kollagen II behandelt. Während Fibroblasten kein Kollagen II bilden, zeigt die Braunfärbung der Chondrozytenkultur eine starke Kollagen-II-Produktion (rechts)

Kulturbedingungen und einer verminderten Sauerstoffversorgung. Das Kollagen II ist in Abbildung 1 braun angefärbt, das heißt als brauner Mantel um die Knorpelzelle herum angeordnet. Abgesehen von der Möglichkeit, Kollagen II färbetechnisch nachzuweisen, gibt es aber auch eine quantitative Nachweismöglichkeit mittels eines Enzymimmunoassay. Um den vorher beobachteten Befund quantitativ nachzuweisen, wurden zwei Versuchsansätze durchgeführt: Knorpelzellen wurden mit NeyArthros® einerseits und einem Kontrollmedium andererseits stimuliert, zum anderen wurden Fibroblasten mit NeyArthros® bzw. dem Kontrollmedi-



**Abb. 2:** Die Kollagen-II-Produktion wurde sowohl bei Chondrozyten (links) als auch bei Fibroblasten (rechts) mittels eines ELISA quantitativ bestimmt. Während Fibroblasten weder unter normalen Kulturbedingungen (SZM) noch unter Stimulation mit NeyArthros® eine nennenswerte Kollagen-II-Produktion zeigen, wird diese bei Chondrozyten durch NeyArthros® um nahezu das Doppelte gesteigert

um stimuliert. Die Ergebnisse der quantitativen Messung von Kollagen II mittels Enzymimmunoassay sind in der Abbildung 2 dargestellt. Während Fibroblasten praktisch kein Kollagen bilden, produzieren Knorpelzellen auch unter der Wirkung des Kontrollmediums reichlich Kollagen II. Unter der Wirkung von NeyArthros® wird aber diese Kollagen-II-Produktion fast auf das Doppelte gesteigert.

### VITORGAN-PRÄPARAT STIMULIERT KNORPELZELLEN GANZ SPEZIFISCH

NeyArthros® ist bekanntlich ein Peptidgemisch tierischen Ursprungs. Nun sollte geklärt werden, ob diese beobachtete Stimulation ein spezifischer Effekt von NeyArthros® ist, oder ob man ähnliche Effekte auch mit anderen Peptidgemischen erzielen kann. Deswegen wurde im nächsten Versuchsansatz die Wirkung von NeyArthros® auf die Kollagen-II-Produktion mit der Wirkung eines pflanzlichen Proteinhydrolysates bzw. mit einem Kulturmedium verglichen. Wie die Kollagen-II-Werte in der Abbildung 3 zeigen, lässt sich durch ein vergleichbares pflanzliches Proteinhydrolysat die Produktion von Kollagen II nicht stimulieren. Daraus haben wir die Schlussfolgerung gezogen, dass NeyArthros® die Kollagen-II-Synthese in Knorpelzellen spezifisch anzuregen vermag.

Betrachtet man die Produktion über die Zeitachse, wie es in der Abbildung 4 dargestellt ist, so lässt sich erkennen, dass

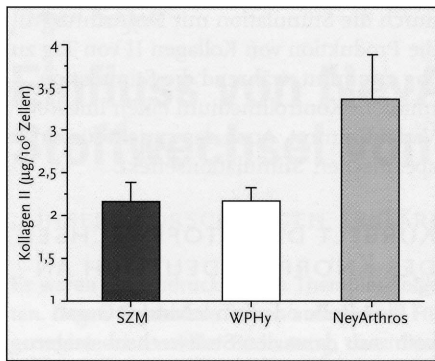
durch die Stimulation mit NeyArthros® die Produktion von Kollagen II von Tag zu Tag zunimmt, während die Stimulation mit dem Kontrollmedium einen linearen Verlauf nimmt. Auch das spricht für einen spezifischen Stimulationseffekt.

### KURBELT DEN STOFFWECHSEL DES KNORPELS DEUTLICH AN

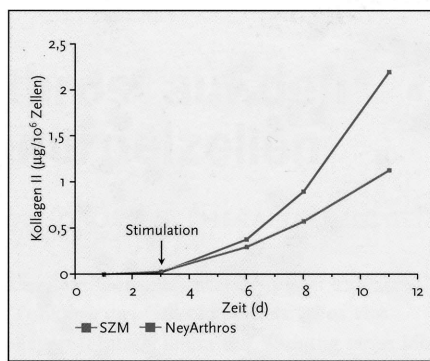
Eine Zelle oder ein lebendes Organ kann nur dann den Stoffwechsel steigern, wenn auch das Nahrungsangebot vorhanden ist und die Nutzung der Nahrung gesteigert werden kann. Ein Leitparameter für die Nutzung von Knorpelzellen ist die Aminosäure Prolin. Deswegen haben wir die Zellkulturen mit radioaktivem Prolin gefüttert und die Aufnahme von Prolin mittels der zellgebundenen Radioaktivität gemessen. Wie die Abbildung 5 zeigt, ist unter der Wirkung von NeyArthros® tatsächlich der Einbau von radioaktivem Prolin in die Knorpelzellen gesteigert. Die Stoffwechselaktivität liegt um circa 50 Prozent über der von Kontrollzellen. In den vorliegenden Experimenten wurde nur ein Parameter des speziellen Knorpelstoffwechsels gemessen. Selbstverständlich gibt es noch andere Parameter wie Glukosaminoglykan-Ketten. Zu diesem Thema wurden vor einigen Jahren Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um B. WILLERSHAUSEN vorgestellt, die jedoch an Fibroblasten erhoben worden sind, aber auch einen gesteigerten Einbau von Glukosaminen zeigen (3). Der wesentlich aussagekräftigere Parameter ist Kollagen II, was ausschließlich von Knorpelzellen gebildet wird.

### WAS MESSUNGEN AM GELENKSPALT BESTÄTIGTEN

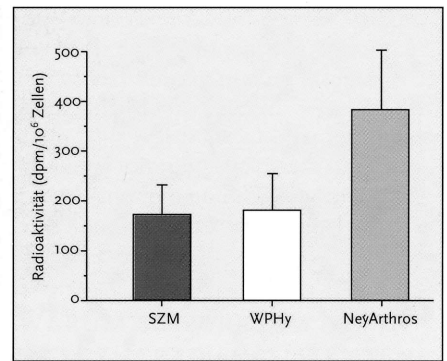
Zum Schluss soll noch der Hinweis gegeben werden, dass die Wirksamkeit von vitOrgan-Präparaten auch in einem tierexperimentellen Modell erbracht worden ist. Die Untersuchungen stammen von D. A. KALBHEN und M. MERTZNICH (2) und wurden an Legehennen erhoben. Dabei bekamen die Tiere eine Injektion von Monodazetat in den Gelenkspalt. Das induziert eine Arthritis und später eine Arthrose, deren Inzidenz und Ausmaß durch röntgenologische Gelenkspaltmessungen und durch makroskopische wie mikroskopische Veränderungen verifiziert wurden. Unter der Wirkung des vitOrgan-Präparates NeyChondrin®, so das Ergebnis,



**Abb. 3:** Vergleich der Kollagen-II-Produktion von Chondrozyten unter normalen Kontrollbedingungen (SZM), unter Stimulation mit einem pflanzlichen Peptid (WPHy) und unter NeyArthros®



**Abb. 4:** Sekretion von Kollagen II in das Kulturmedium von Chondrozyten über die Zeit von 11 Tagen. Durch die Stimulation mit NeyArthros® wird am Ende der Beobachtungszeit doppelt so viel Kollagen II produziert wie unter Kontrollbedingungen (SZM)



**Abb. 5:** Einbau von radioaktiv markiertem Prolin als Indikator für den Verbrauch des Nahrungsangebotes für Chondrozyten und von deren Stoffwechsellaktivität. Durch Stimulation mit NeyArthros® wird signifikant mehr radioaktives Prolin in den Zellen nachweisbar (SZM = Kontrollmedium; WPHy = pflanzliches Kontrollpeptid)

waren sowohl die Gelenkspaltverminderung als auch die makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren pathologischen Veränderungen wesentlich geringer als in der plazebebehandelten Kontrollgruppe. Das belegt, dass auch unter tierexperimentellen Bedingungen der therapeutische Einsatz von NeyChondrin® zu einer Verbesserung der Symptomatik einer Arthrose und zu messbaren Therapieerfolgen führen kann.

### WIE NEYARTHROS® DEN ARTHROTISCHEN KNORPELABBAU ZU KOMPENSIEREN VERMAG

Die in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete Steigerung der Kollagen-II-Produktion in Knorpelzellen durch die Applikation von NeyArthros® kann zu einem großen Teil die von HOFFMANN beobachtete positive therapeutische Wirksamkeit des Präparates erklären. Offensichtlich wirken kleinere kollagene Peptidstrukturen, die in dem Präparat vorhanden sind, stoffwechsellanregend, beson-

ders auf die Produktion von extrazellulärer Matrix. Das bedeutet, dass es möglicherweise einen „Feed back“-Mechanismus gibt, der für die Regulation des Knorpelstoffwechsels verantwortlich ist. Wenn durch altersbedingten Knorpelabbau oder verletzungsbedingten Knorpelschaden Kollagenpeptide entstehen, sorgen diese durch Stimulation der intakten Knorpelzellen für einen verstärkten Knorpelaufbau. Da offensichtlich auch exogen zugeführte Kollagenpeptide die Stoffwechsellleistung von Knorpelzellen zu stimulieren vermögen, kann die Zufuhr von solchen Peptiden über Präparate wie NeyArthros® oder NeyChondrin® zu einem Heilungseffekt führen. Damit wird ein bei der Arthrose vorhandener verstärkter Knorpelabbau kompensiert, indem die Produktion von extrazellulärer Matrix durch Knorpelzellen stimuliert wird.

Nach einem Vortrag anlässlich der 48. Jahrestagung über die Biomolekulare vitOrgan-Therapie mit Vortragsveranstaltung der Gesellschaft zur Erforschung der molekularen Organo- und Immunotherapie e.V. (GEMOI), 13. Oktober 2001, Leinfelden bei Stuttgart.

Der Autor möchte sich bei Herrn S. Oesser und Frau A. Raabe für die Hilfe bei der Durchführung der Zelleexperimente bedanken.

#### Korrespondenzadresse:

Professor Dr. med. Jürgen Seifert  
Chirurgische Forschung der Klinik für  
Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie  
Michaelisstraße 5  
24105 Kiel  
E-mail: sekr.expechir@klinikum.uni-kiel.de

#### Literaturhinweise:

- (1) Hoffmann, Z.: Progressiv-chronische Polyarthrit – Eine katamnestiche Studie an 91 ambulanten Patienten mit biologischen Antirheumatika (NeyArthros®, Neythymun f®\*, NeyNormin®\*, NeyTroph®\*) und autologen Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten („Serumkur“ nach K. E. THEURER = Gegenseibilisierung mit ALLERGOSTOP®\*). Therapiewoche 32 (1982), 4538–4544
- (2) Kalbhen, D. A. und Mertzlich, M.: Orientierende Untersuchung zur Wirkung von Organlysaten bei der biochemisch induzierten tierexperimentellen Arthrose. Therapiewoche 35 (1985), 2019–2025
- (3) Willershausen, B. und Schumacher, U.: Bedeutung der extrazellulären Matrix für die Funktion des Bindegewebes. Therapiewoche 40 (1990), 117–120