

Mag. pharm. Dr. Thomas Riedl

Fitness aus der Apotheke IV*

Arthrosetherapie und Knorpelprophylaxe

Komplex. *Mechanische Über- oder Fehlbelastung kann zu einer Schädigung des Knorpels führen, so dass sich in der Folge ein Ungleichgewicht zwischen dessen Auf- und Abbau einstellt. Welche Therapiemöglichkeiten bieten sich hier an?*

Hyaliner Knorpel

Die Physiologie des Gelenkknorpels wurde von G. R. Steffens (2001) ebenso präzise wie prägnant zusammengefasst: Der Gelenkknorpel oder hyaline Knorpel ist in seiner komplexen Struktur und seiner biochemischen Zusammensetzung als viskoelastisches Material einzigartig an seine verschiedenen biomechanischen Anforderungen angepasst. Er muss in der Lage sein, eine gleichmäßige Gewichtsverteilung der beteiligten Gelenkflächen bei unterschiedlichsten Gelenkaktivitäten und stark variierenden Belastungen zu gewährleisten und gleichzeitig die Reibung zwischen diesen Flächen zu minimieren. Der Knorpel bildet mit der Synovialflüssigkeit eine funktionelle Einheit. Der Hauptbestandteil des hyalinen Knorpels ist die extrazelluläre Matrix, die aus einem Netzwerk verschiedener Kollagenfibrillen, vor allem des Kollagens Typ II, und Proteoglykanen besteht. Während die Kollagenfibrillen weitgehend für die strukturelle Architektur und die biomechanische Elastizität des Knorpels verantwortlich sind und somit auch einen Schutz vor Scherkräften bieten, sind die Proteoglykane wegen ihrer hohen Wasserbindungsfähigkeit für die Steuerung der Wasseraufnahme und -abgabe zuständig. Funktionell können sie also den Knorpel auf unterschiedliche statische Belastungen einstellen. Mit der ständigen Aufnahme und Abgabe von Wasser wird gleichzeitig die Ernährung der Chondrozyten im nicht durchbluteten Knorpelgewebe sichergestellt.

Knorpelschaden (Chondropathie, Chondromalazie)

Die Chondrozyten, die nur etwa ein Prozent des Gewebevolumens ausmachen, sind für den Aufbau und den enzymatischen Abbau der Matrixmoleküle verantwortlich. Insgesamt ist die metabolische Aktivität des Knorpelgewebes jedoch sehr niedrig. Kommt es aufgrund mechanischer Überbelastung zu Schädigungen des Knorpels, kann sich ein Ungleichgewicht zwischen Auf- und Abbau des Gewebes einstellen. In der Folge ändern sich die biomechanischen Eigenschaften des Knorpels, sodass sich der Abrieb noch weiter verstärkt. Dieser Teufelskreis mag eine der Ursachen für die Entstehung einer Osteoarthritis sein.

Zur anatomischen Einheit gehört ferner die Gelenkkapsel, deren Aufgabe einerseits die Abgrenzung des Gelenks nach außen und andererseits die Produktion der Gelenkschmiere ist. Die Kapsel besitzt Faseranteile von hoher Zugfestigkeit, die sich bei chronischer querverlaufender Fehlbelastung (Sportkletterer) entzünden und sekundär narbig verdicken können.

Arthrose

Arthrosen sind primär nicht-entzündliche Gelenkerkrankungen multifaktorieller Herkunft mit biochemischem und biomechanisch geprägtem Hintergrund. Verursacher sind genetische, entwicklungsbedingte, metabolische, traumatische und z.T. offenbar auch unbekannte Faktoren. Neben einer gestörten Mechanik mit Kapseldehnungsschmerz kann eine Druckerhöhung im Gelenk bzw. intraossär oder eine gestörte Mechanik zu einer Schmerzauslösung führen. Wegen fehlender Schmerzrezeptoren in den kraftübertragenden Teilen der Gelenke korreliert die Schmerzstärke nur selten mit den radiologischen Befunden. Es können auch verschiedene Entzündungsmediatoren freigesetzt werden, die Schmerzen auslösen.

Betroffen sind alle Gelenkgewebe und -strukturen wie die Synovialmembran, Gelenkkapsel, periartikuläre Strukturen (Sehnen, Bänder, Bursen), die periartikuläre Muskulatur, das Periost und der subchondrale Knochen durch Erhöhung des intramedullären Druckes.

Die häufigsten Symptome sind Morgensteifigkeit, Wetterfühligkeit, Kälteempfindlichkeit, Bewegungseinschränkung mit entsprechendem Funktionsverlust, Gelenkinstabilität und Krepitationen (»Knisterrasseln«) bei aktiver Gelenkbewegung. Alle Symptome verschlechtern sich progredient, insbesondere der sich früher oder später einstellende Dauerschmerz wird die Patienten zur diagnostischen Abklärung veranlassen. Diese erfolgt klinisch mit Hilfe von bildgebenden Verfahren. Die Basisuntersuchung umfasst Nativröntgenaufnahmen in zwei Ebenen sowie Röntgenaufnahmen unter Belastung, um Fehlstellungen erkennen zu können. Gelenkerguss oder Synovialzysten (Bakerzysten) werden mittels Sonographie erkannt. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) braucht nur bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz zu kommen.

Ein Kennzeichen einer fortschreitenden Gonarthrose ist die zunehmende Verschmälerung (!) des femurotibialen Gelenkspaltes im Röntgenbild. Die wiederholte Messung der Breite des Spaltes ist daher ein wichtiges Instrument für die Verlaufskontrolle der Erkrankung bzw. den Erfolg einer Therapie (Normalwert 3,3 mm, bei Gonarthrose auf 3,0 mm verkleinert).

Es gibt keine arthrosespezifischen Laborwerte; Laboruntersuchungen wie Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP, Akutphasen-Protein), Serumeiweiß-Elektrophorese, Komplement-Proteine, Zytokine, Harnsäure, Autoantikörper und Erregerserologie dienen daher primär dem Ausschluss anderer Gelenkerkrankungen.

Die Therapie erfolgt symptomatisch-konservativ, in ganz ausgeprägten Fällen wird chirurgisch interveniert (3).

Therapie der Arthrose und Knorpelprophylaxe**

■ Paracetamol als Mittel der Wahl insbesondere bei klinisch dekompenzierten Formen in einer Dosierung bis 4.000 mg/Tag.

■ Falls mit Paracetamol keine ausreichende Schmerzlinderung zu erzielen ist, Kombination mit einem NSAR mit niedriger antiphlogistischer Potenz (z.B. Ibuprofen). NSAR empfehlen sich besonders bei aktivierten Stadien.

■ Bei aktivierten Arthrosen ist auch die lokale Applikation von Glukokortikoiden angezeigt, zu hohe Dosen können aber zu einer Knorpel- und Knochennekrose führen! 20 mg Prednisolon-Äquivalent sind normalerweise auch für große Gelenke ausreichend.

Bei deutlicher Erguss-Bildung muss dieser punktiert werden (trotzdem kann intraartikulär Kortison verabreicht werden).

■ Bei periartikulären Muskelspasmen können Myotonolytika eingesetzt werden.

■ Die Wirksamkeit lokal applizierbarer antirheumatischer Salben ist nur im Vergleich mit Placebo belegt, randomisierte Vergleichsstudien zu oralen NSAR fehlen.

■ Selbstmassage: Wärme wirkt günstig auf Schmerz und Gelenksteifigkeit.

■ Der Einsatz von (schwachen) Opioiden zur Therapie von Arthrosen ist nach wie vor umstritten, der Einsatz von systemischen Kortikoiden ist nicht indiziert.

■ Neue Ansätze in der Therapiebegleitung der Arthrose versprechen Knorpelschutzstoffe wie Glukosamin, Chondroitin-Sulfat oder Hyaluronsäure, die mit einer gewissen Berechtigung als biologische Substanzen bezeichnet werden dürfen. Nach wie vor fehlt zwar ein überzeugender Nachweis einer knorpelprotektiven Wirkung, es gibt allerdings vermehrt Hinweise auf einen schmerzlindernden und funktionserhaltenden Effekt dieser Substanzen, sodass ihr Einsatz zu einer Reduktion der wesentlich häufiger zu Nebenwirkungen führenden NSAR führen könnte.

■ Physikalische Maßnahmen, siehe Tab. 1.

Basis-Maßnahmen	Lebensstilmodifikation (Gewichtsreduktion zur Gelenkentlastung)				
	Risikofaktorenbekämpfung (Muskelaufbau z.B. durch neuromuskuläre Elektrostimulation, Muskelkräftigung, Bewegungstherapie)				
	Hilfsmittelversorgung, Ergotherapie, Gelenkschutz				
Therapie		physikalische Therapie (Ruhigstellung bzw. dosierte Bewegung bis zur Schmerzgrenze, elastische Bandagen, lokale Wärme, Ultraschall, Massagen, Elektrotherapie, Unterwassertherapie)			
		Analgetika (Paracetamol)			
		niedrig dosierte nichtsteroidale Antirheumatika			
		Knorpelschutzstoffe: Chondroitin-Sulfat, Hyaluronsäure, Glukosamin-Sulfat, Diacerrhein In klinischer Prüfung: Hydroxychloroquin, 5-Adenosin-Methionin, Avocadoöl, Vitamine C + E, Gelatine			
				Kortikoide intraarteriell, NSAR in Volldosierung, Opioide	
				Opiate	
Operative Maßnahmen		Umstellungsosteotomie			
		Knorpeltransplantation			
		Lavage			
		Gelenkersatz			
		klinisch stumm	schmerzhaft	aktiviert	dekom-pensiert

Tabelle 1: Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Stadium der Arthrose (*Bröll und Kotz 2001, Hrsg., Konsensuspapier*). Die Knorpelschutzstoffe sind nicht in folgenden Spätstadien indiziert: bei fehlendem Gelenkspalt, Knorpelglatte bzw. mechanisch störenden Osteophyten. Diacerrhein ist in Österreich nicht erhältlich.

Glukosamin

Einige randomisierte klinische Studien belegen, dass Glukosamin-Sulfat (GS) als »symptom modifying drug« den NSAR ebenbürtig und durch die länger anhaltende Wirksamkeit überlegen ist. Auch auf einen verzögerten Knorpel-Abbau gibt es Hinweise. Ferner konnte mit Glucosamin-Sulfat eine radiologisch messbare Reduktion der Kniegelenkspaltverschmälerung gezeigt werden (2 Studien). Über den Wirkungsmechanismus ist nur wenig bekannt. Hinweise auf entzündungshemmende Wirkungen gibt es nur in Tierversuchen.

GS, stabilisiert mit Kalium-Salz, ist die einzige der gebräuchlichen Glukosen, für die sich die Wirksamkeit bei Osteoarthritis klinisch nachweisen ließ (*Wallenko, Faxmitteilung*) (4).

GS muss aus synthetischer Produktion supplementiert werden, da die vermehrte Zufuhr über die Nahrung zweifelhaft ist; nennenswert kommt GS in einigen Meeresfrüchten vor (Muscheln, Shrimps, Hummer, Krabben).

Eine Arthrosetherapie mit Glukosamin-Sulfat wurde in Langzeitstudien bis zu drei Jahren gut vertragen. Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt und sind von milder Ausprägung bzw. nach Absetzen des Präparates vollkommen reversibel (500

mg Tagesdosis). Möglicherweise sind Personen mit Magengeschwüren und Personen, die Diuretika einnehmen, häufiger betroffen.

Vorsichtshalber sollte aber erwähnt werden, dass bei Diabetikern genaue Blutzuckerkontrollen angezeigt sind, wenn sie mit GS behandelt werden. Einerseits ließen sich Hinweise in Tierversuchen, dass GS die Insulin-Resistenz erhöht, beim Menschen nicht bestätigen, andererseits fand sich in einer Dreijahres-Studie in der Verumgruppe tendenziell erniedrigte (!) Blutzucker-Spiegel. Ganz selten wird eine allergische Reaktion gesehen (*Wallenko*, Faxmitteilung).

■ Mögliche andere klinische Anwendungen von GS könnten sein: Oxalat-Stein-Prophylaxe in den ableitenden Harnwegen und Verbesserung der Wundheilung (GS ist Komponente der Glykosaminoglykane!).

Chondroitin-Sulfat

Auch für Chondroitin-Sulfat konnten analgetische und antiinflammatorische Wirkungen belegt werden, die nicht über die klassischen Wirkungsmechanismen der Analgetika und Antiphlogistika erklärbar sind (»symptom modifying drug«). Ob auch der Knorpel-Abbau verlangsamt werden kann, ist noch nicht überzeugend belegt. Bei einem arthrotisch-degenerativ veränderten Knorpel beobachtet man eine Abnahme des Chondroitin-Sulfat-Gehaltes, die von lysozymalen Enzymen verursacht und unterhalten wird. Demzufolge geht das Wasserbindungsvermögen verloren, die Knorpeldegeneration schreitet fort und die Gelenkfunktion wird stark beeinträchtigt. Durch die Gabe von Chondroitinsulfat soll das Stoffwechselgleichgewicht der Gelenkknorpel wiederhergestellt werden (Quelle Austria Codex-Fachinformation, Ausgabe April **2002**). Unbewiesen ist bis dato auch, dass Glukosamin-Sulfat und Chondroitin-Sulfat einander synergistisch ergänzen (*Wallenko*, Faxmitteilung).

Voraussetzungen für die Wirkung von Chondroitin-Sulfat sind (*Bröll und Kotz* 2001):

■ Chondroitin-Sulfat muss resorbiert werden, die Resorption beim Menschen liegt zwischen 7 und 14%.

■ Chondroitin-Sulfat darf nicht zu weit abgebaut werden (maximal bis zu Octasacchariden), sonst bindet es sich nicht mehr an den Rezeptor; Chondroitin-Sulfat muss eine ausreichende Konzentration am Chondrozyten erreichen. Aus kleineren Chondroitinsulfat-Bausteinen, die das Zellinnere erreichen (Mono- oder Disaccharide), wird wiederum Chondroitin-Sulfat synthetisiert.

Folgende Wirkmechanismen von Chondroitin-Sulfat werden diskutiert (*Bröll und Kotz* 2001):

- direkte Hemmung von Enzymen (Kollagenase, Elastase, Chondroitinase)
- bindet über eine Rezeptorenbarriere und bewirkt eine Signalinduktion, was eine Proteoglykan-Produktion auslöst
- blockiert Interleukin-1 und den NO-Zutritt
- Inaktivierung von reaktiven Sauerstoff-Radikalen, Hemmung der NO-Synthese
- Hemmung der COX-2-medierte Prostaglandin-Synthese

Auf Grund der besseren Verträglichkeit und geringeren Nebenwirkungsrate im Vergleich zu NSAR ist Chondroitin-Sulfat ein viel versprechender Ansatz in der Arthrose-Therapie; ein Einsparungspotenzial in Bezug auf den Verbrauch von NSAR und Analgetika darf als gesichert gelten. Chondroitin-Sulfat ist in der Indikation Kniegelenk-Arthrose zugelassen; als mögliche Indikation ist generell eine Polyarthrose in Frühstadien anzusehen. Aufgrund der Studienergebnisse werden zwei Behandlungszyklen pro Jahr empfohlen (jeweils 2–3 Monate).

Bezüglich der möglichen unerwünschten Wirkungen gilt Ähnliches, was zu Glukosamin-Sulfat ausgesagt wurde: die Verträglichkeit ist sehr gut; nur selten treten Magen-Darm-Beschwerden und ganz vereinzelt allergische Reaktionen auf. Bei Einnahme höherer Dosen kann es zu einer Wirkungsverstärkung von Thrombozytenaggregationshemmern kommen.

Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist im Körper weitverbreitet, in Gelenken etwa findet sie sich in allen

Strukturen. Sie wird von den Synovialzellen der Basalmembran produziert und fungiert als eine semipermeable Membran, die den metabolischen Haushalt des Knorpels und der Synovialflüssigkeit reguliert. Die Synovialflüssigkeit, ein Blutserum mit geringem Protein-Gehalt, übernimmt den Transport von Metaboliten und ist damit für die Knorpelernährung und für den Knorpel-Stoffwechsel verantwortlich. Ihre durch den Hyaluronsäure-Gehalt viskoelastischen Fähigkeiten und die Eigenschaft Wasser aufzunehmen, verleihen ihr Schmiermitteleigenschaften, die einhergehen mit dem Schutz vor Gewichtsdruck und Stoß.

Hyaluronsäure ist ein fadenförmiges Polysaccharid aus N-Acetyl- β -D-Glukosamin und β -D-Glukuronsäure. Über den Hyaluronan-Rezeptor erfolgt eine spezifische Bindung von Hyaluronsäure an Proteine der Zelloberfläche. Das transmembranäre Protein CD44 dient als Hyaluronsäure-Bindungsstelle.

Das Natrium-Salz der Hyaluronsäure heißt Hyaluronan. Ein Molekül besteht aus 12.500 Disaccharid-Einheiten (Molekulargewicht $5 \cdot 10^6$). 1 g Hyaluronan bindet 3 Liter Wasser (!); ein Sättigungsgleichgewicht stellt sich ein. Im menschlichen Knie ist die Hyaluronan-Konzentration um den Faktor 10 größer.

Das in Hahnenkämmen vorkommende Hyaluronan dient als Ausgangssubstanz für die Herstellung von Hylanen. Durch Quervernetzung können größere Moleküle mit einem höheren Molekulargewicht erzeugt werden; die ursprüngliche Molekülkette des Hyaluronan wird dabei nicht verändert. Die rheologischen Eigenschaften (Viskosität, Elastizität, Löslichkeit, Pseudoplastizität) der Hylane sind größer als die des nativen Hyaluronan-Moleküls. Hylane besitzen aber die gleiche Biokompatibilität wie das hochgereinigte Hyaluronan.

Hylan Fluid (Hylan A) ist ein quervernetztes, wasserlösliches, elastoviskoses Polysaccharid. Da nicht jedes Molekül mit einem anderen quervernetzt ist, behält dieses Polymer seine Wasserlöslichkeit. Durch einen weiteren Vernetzungsschritt kann aus Hylan A das wasserunlösliche Hylan B Gel entstehen. Jede Hyaluronan-Kette ist nun mit einer anderen Polysaccharid-Kette verbunden. Hylan B behält aber eine begrenzte Quellfähigkeit, die von der Dichte der Quervernetzung im Polymer und vom Salzgehalt der Lösung abhängig ist. Bei geeigneter Mischung der Hylane A und B (z.B. Synvisc®: 80% 1%-igem Hylan A, 20% 0,5%-igem Hylan B) kann die Halbwertszeit der Flüssigkeitsprothese (Synovial-Prothese) von wenigen Stunden bei nicht modifizierten Hyaluronsäure-Präparaten auf bis zu 7 Tage im Gelenk ausgedehnt werden, was sich nachhaltig auf den therapeutischen Erfolg auswirken soll (5, 6). Ein hohes Molekulargewicht von beispielsweise 6 Mio. Dalton kann eine Wirkungsdauer von mehr als 18 Monate bei dreimaliger Injektion bringen. Die rheologischen Eigenschaften entsprechen denen der gesunden Gelenkflüssigkeit (7).

Eine andere Möglichkeit ist die Gewinnung von Hyaluronsäure aus Kulturen von *Streptococcus zooepidermicus* mittels Fermentation und nachfolgender Reinigung (8). Die Gelenkbewegungen (Beugen und Strecken) stellen ein metabolisches Pumpsystem dar. Bei Belastung wird die Synovialflüssigkeit in die Knorpelsubstanz gepresst. Dabei werden Nährstoffe, im Besonderen Glukose, durch die interzelluläre Matrix des Knorpels zu den Chondrozyten transportiert. Bei Entlastung des Gelenks gelangt die Synovialflüssigkeit wieder zurück in den Gelenkspalt (9).

Während des Krankheitsprozesses der Osteoarthritis verändert sich die Synovialflüssigkeit sowohl quantitativ als auch qualitativ. Die Synovialmembran ist vergrößert und produziert eine gering visköse Synovialflüssigkeit, wodurch ihre Funktion als Gleitmittel stark vermindert ist. Dies bewirkt eine Veränderung im Knorpel: Er entzündet sich und verliert seine Elastizität. Der Knorpel erodiert langsam und kann sogar komplett verschwinden; starke Knochenveränderungen sind die Folge. Viskosupplementation ist die intraartikuläre Verabreichung von Hyaluronsäure mit dem Ziel, die rheologischen Eigenschaften der Synovialflüssigkeit wieder herzustellen. Mittelfristig wird damit auch der Schmerz reduziert sowie Beweglichkeit und biomechanische Funktionen des Gelenks verbessert (10).

Folgende pharmakodynamische Ansatzpunkte intraartikulär bzw. systemisch verabreichter Hyaluronsäure im physiologischen Konzentrations- und Dosisbereich

werden diskutiert (*Bröll und Kotz 2001*):

- Viskositäts­erhöhung (Viskosupplementierung) im Sinne eines physikalischen Effekts.
 - Entzündungshemmung: Hyaluronsäure entfaltet in vitro eine Hemmwirkung auf die Migration und Chemotaxis von PMN-Leukozyten, im Tiermodell ist nach systemischer Zufuhr ebenfalls eine lang anhaltende Entzündungshemmung beschrieben.
 - Regeneration der Knorpelmatrix: Diese Wirkung wird mit einer in vitro beobachteten wachstumsfördernden Wirkung von Hyaluronsäure auf Chondrozyten in Zusammenhang gebracht.
 - Stimulierung der endogenen Hyaluronsäure-Synthese.
 - Existenz von Hyaluronsäure-Rezeptoren mit vielfachen Effekten auf entzündungsmodulierende Zellen und Chondrozyten.
- Hyaluronsäure-Präparate zur Osteoarthrose-Therapie existieren derzeit in unterschiedlicher Zusammensetzung, der Hauptunterschied liegt im Molekulargewicht.

Die praktische Verwendung von Hyaluronsäure-Präparaten lässt sich aufgrund klinischer Studien derzeit wie folgt zusammenfassen (*Bröll und Kotz 2001*):

- Die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure führt, gemessen an der Schmerzskala und der funktionellen Verbesserung des Gelenkes, bei allen Patienten zu einer signifikanten Besserung im Vergleich zu Placebo und erreichte vergleichbare Werte wie bei nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Indikation Osteoporose wird daher international unterstützt (EULAR²).
- Der Nachweis einer knorpelprotektiven Wirkung steht allerdings bis dato aus.
- Bei bis zu 20% der mit Hyaluronsäure behandelten Patienten treten, abhängig vom verwendeten Produkt vorübergehende lokale Nebenwirkungen wie Schmerzen, Schwellung und Rötung auf.
- Systemische Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt.
- Der Wirkungseintritt ist langsamer als nach Kortison-Injektionen, ab der dritten bis vierten Woche diesen in ihrer Wirkung allerdings überlegen.
- Die Anwendung richtet sich nach dem klinischen Bild, zugelassen sind fünf Anwendungen, in der Regel sind jedoch drei bis vier Einzelgaben ausreichend.
- In Bezug auf BSE sind alle in Verwendung stehenden Präparate unbedenklich.

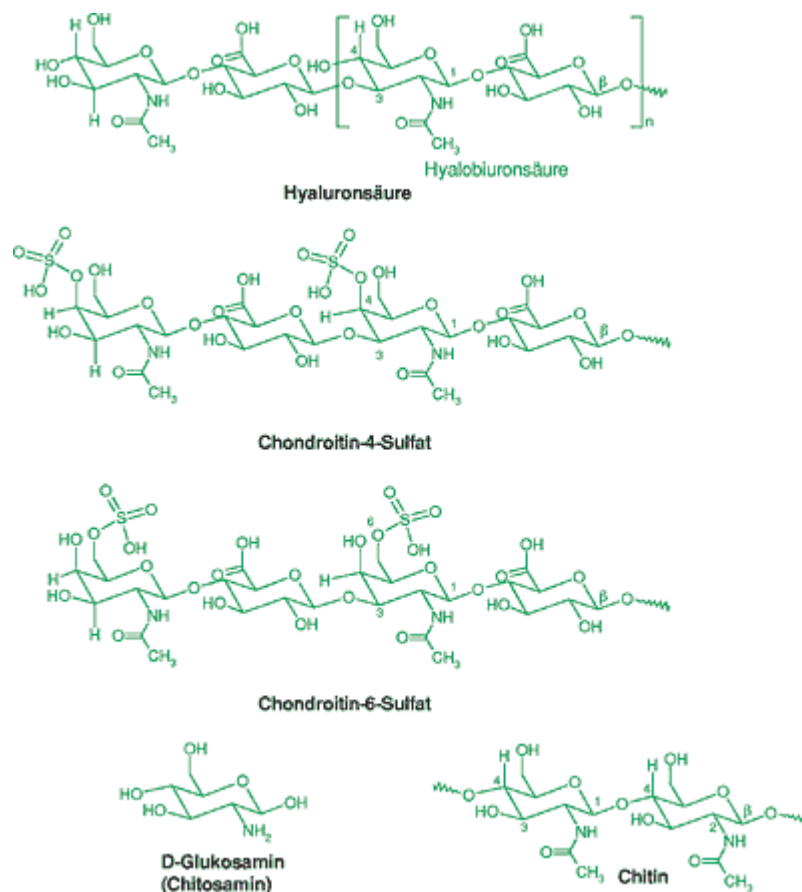


Abbildung 1: Glykosaminoglykane haben im menschlichen und tierischen Organismus vielfältige Aufgaben. Beeindruckend ist die biologische Vielfalt, die mit marginalen chemischen Veränderungen (Amin-Bildung, Acetylierung, Sulfatierung, Epimerisierung etc.) erreicht wird. Dermatan-Sulfat, ein Bestandteil der Haut, der Herzklappen sowie von Bandscheiben, Knorpeln und Knochen, enthält im Vergleich zu Chondroitin-4-Sulfat anstelle der Beta-D-Glukuronsäure Alpha-L-Iduronsäure; formal wirkt also die Carboxylgruppe am C-6 von der äquatorialen in die axiale Position. In Keratan-Sulfat ist die Carboxyl-Gruppe der Beta-D-Glukuronsäure zum Alkohol reduziert und mit Sulfat verestert; dafür liegt im zweiten Ring eine unsubstituierte Beta-D-Galaktose vor. Die Amino-Gruppe in D-Glukosamin reagiert basisch und kann daher protoniert werden. Gebräuchlich sind Hydrochlorid- und Sulfat-Salze; die Sulfate werden zusätzlich mit Kalium-Chlorid stabilisiert. Neben der dargestellten Beta-Form ist auch die Alpha-Form bekannt (OH am C-1 axial).

Methylsulfonylmethan (MSM)

Im Zusammenhang mit chondroprotektiver Therapie muss die Substanz MSM, Methylsulfonylmethan, angesprochen werden, die einigen Produkten zugesetzt ist. Diese haben nach der gegenwärtigen Rechtslage den Status als Verzehrprodukt, werden aber nach der momentan stattfindenden Prüfung im Gesundheitsministerium vermutlich Arzneimittelstatus erhalten.³ In der Schlagwortcharakteristik ist MSM ein Schwefel-Lieferant und als normales Oxidationsprodukt von Dimethylsulfoxid (DMSO) Bestandteil eines globalen Schwefel-Zyklus. Das chemische Element Schwefel wird vorzugsweise zur Erzeugung von Proteinen

benötigt, die in Haaren, Muskeln und in der Haut vorkommen. Als Katalysator für die Produktion der Gallensäuren besitzt Schwefel Bedeutung für die Fett-Verdauung. Disulfid-Brückenbildung bringt in Proteinen eine essenzielle Stabilisierung der räumlichen Struktur von Proteinen. Maßgeblich findet sich Schwefel in Knochen, Zähnen und im Kollagen. Schwefel-Quellen sind bestimmte Aminosäuren, die in proteinreichen Nahrungsmitteln gefunden werden, z.B. Fleisch, Geflügel, Fisch, Eiern und Bohnen. Besondere Schwefel-Verbindungen mit möglicherweise gesundheitsfördernden Wirkungen gibt es in Zwiebeln, im Knoblauch und in anderen Lauchgemüsen. Der menschliche Körper speichert Schwefel vorzugsweise in Form der Aminosäuren Methionin, Cystein und Cystin. Kleine Mengen Schwefel sind in Vitamin B₁, Biotin und Pantothersäure gebunden.

Ein Schwefel-Mangelbild ist unbekannt; theoretisch könnte aber eine dauerhaft eiweißarme Ernährung zu einer Verarmung an Schwefel führen. Gelegentlich wurde ein erniedrigter Cystin-Spiegel mit dem Auftreten einer Arthritis in Zusammenhang gebracht, worauf sich die Empfehlung zur Supplementierung von Schwefel gründet; der Träger für die Schwefel-Supplementierung ist MSM. Weder über Nebenwirkungen noch über Arzneimittelwechselwirkungen wurde bisher berichtet. Verbindliche Empfehlungen zur Dosierung gibt es nicht.

MSM wird vorzugsweise in Pflanzen sowie in der Milch und im Urin von Menschen und Rindern gefunden. MSM kommt daher in Nahrungsmitteln vor. Wie DMSO und Glukosamin-Sulfat erhöht MSM letztlich den Sulfat-Spiegel im Plasma. Die Zufuhr von organisch gebundenem Schwefel erhöht die Synthese von (S)-Adenosyl-methionin (SAME), Glutathion (GSH), Taurin und N-Acetylcystein (NAC), was ein reiches Feld für medizinische Indikationen eröffnet; auch die oben genannten schwefelhaltigen Aminosäuren können die Biosynthese von SAME, GSH und NAC steigern (11). Mittels radioaktiv markiertem MSM kann man zeigen, dass der MSM-Schwefel zu einem gewissen Grad in Methionin und Cystein von Serumproteinen eingebaut wird (Experimente an Meerschweinchen; die Biosynthese von Methionin ist mehr gesteigert als jene von Cystein, insgesamt werden aber nur 30% der eingesetzten Radioaktivität im Plasma gefunden). Entscheidend ist die Aufbereitung von MSM durch Mikroorganismen im Darm. Die Ausscheidung von MSM und seiner Folgeprodukte erfolgt zum überwiegenden Teil mit dem Urin (12).

Auf Grund günstiger klinisch-praktischer Erfahrungen wird MSM mit Glukosamin-Sulfat kombiniert; unter anderem wurden synergistische Wirkungen in Bezug auf die Vernichtung freier Radikale gefunden (*H. Wallenko*, telefonische Mitteilung).

In jüngerer Zeit wird MSM klinisch mit zufriedenstellendem Erfolg bei der saisonalen allergischen Rhinitis erprobt (2600 mg/Tag peroral, 30 Tage lang); die IgE- und die Histamin-Plasmaspiegel sind allerdings unverändert. Der Wirkstoff soll hinsichtlich seiner toxikologischen Daten sicher sein (13).

Antiphlogistika mit Sonderstatus	
Glykosaminoglykan-Peptid Komplex aus bovinem Knorpel- und Knochenmark	■ in Rumalon® (Zulassung zurückgelegt) – degenerative Gelenkerkrankungen
Orgotein, Ormotein, Superoxiddismutase	■ Peroxinorm® (Zulassung für Humanzwecke zurückgelegt) ■ Palosein® (veterinär, Rp) – aktivierte Arthrosen, rheumatoide Arthritis, Tendinitis, Tendovaginitis, Periarthritis, Bursitis
Trypsin – Proteolytisches Verdauungsenzym – Großmolekulare Substanzen wie die in Phlogenzym® enthaltenen Enzyme	■ in Phlogenzym® Ftbl (Rp) – 90 mg Bromelain entspr. 450 F.I.P.-E, 48 mg Trypsin vom Schwein (17), 100 mg Rutosid-Trihydrat

<p>werden vom Gastrointestinaltrakt resorbiert und an verschiedene Transportproteine, z.B. Alpha₁-Antitrypsin, Alpha₂-Makroglobulin, gebunden</p> <p>– Aufbau des therapeutischen Plasmaspiegels an Trypsin und Bromelain im Laufe von vier Tagen</p> <p>– Nicht resorbierte Proteasen oder Rutin werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Die resorbierten Enzyme werden durch die Zellen des mononukleären-phagozytären Systems abgebaut (16).</p>	<p>– Schwellungen, Entzündungen oder Schmerzen als Folge von Traumen, Entzündungen des Urogenitaltraktes, schmerzhafte und aktivierte Arthrosen und Weichteilrheumatismus</p> <p>– Richtdosierung 6 Tabl/Tag</p> <p>■ in Wobenzym® Drag (Rp)</p> <p>■ in Wobe-Mugos® Drag, Klistiertbl (Rp)</p>
<p>Bromelain, Bromelin</p> <p>■ Proteolytisches Enzym</p> <p>■ Antiphlogistikum</p>	<p>■ Bromelain 2400 P.E.® Kaps</p> <p>– 250 mg Bromelain, 3 mg Ascorbyl-Palmitat</p> <p>– Antiphlogistikum</p> <p>– 3-mal 1–2 Kaps vor oder zwischen den Mahlzeiten</p> <p>■ in A. I. Enzymes P.E.® Kaps</p> <p>– 120 mg Bromelain, 120 mg Papain, 100 mg Amylase, 50 mg Protease, 50 mg Lipase, 60 mg Rutin</p> <p>– Verdauungsförderung, Unterstützung des Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydrat-Abbaus</p> <p>– 3-mal 1–2 Kaps zwischen oder zu den Mahlzeiten</p> <p>■ in A. I. Formula P.E.® Kaps</p> <p>– 250 mg Quercetin, 150 mg Gelbwurzel-Extrakt (standardisiert auf 97% Curcumin), 200 mg Bromelain (2400 gdu/g), 100 mg Weißdorn-Extrakt (standardisiert auf 2% Vitexin-4'-Rhamnosid), 14 mg Ascorbyl-Palmitat</p> <p>– Regulation der Histamin-Produktion</p> <p>– 2-mal 1 bis 3-mal 3 Kaps/Tag zwischen den Mahlzeiten</p> <p>■ in Arca Enzym® Manteldrag (Rp)</p> <p>■ in Wobenzym® Drag (Rp)</p> <p>■ in Phlogenzym® Ftbl (Rp)</p> <p>■ in Nutrizym® Drag (Rp)</p>
Präparateverzeichnis Knorpelaufbau	
<p>Chondroitin-Sulfat-Gemisch, Natriumsalze</p>	<p>■ Condrosulf® Kaps, Gran (jew. 400 mg, Rp)</p> <p>– 14 Tage lang 2-mal 2 Stück, dann 2-mal 1</p> <p>■ Chondroitin Sulfat P.E.® Kaps (400 mg, 5 mg Askorbyl-Palmitat)</p> <p>– 3-mal 1–2 Kaps zu den Mahlzeiten</p> <p>■ In Visconat® Lösung z. intraokularen Anw.</p>
<p>Ossa, Knochengrundsubstanz vom Kalb</p>	<p>■ Osteogenon® Ftbl (Rp)</p>

(Bos taurus), Ossein-Hydroxylapatit-Komplex	<ul style="list-style-type: none"> – 830 mg, bestehend aus 75 mg nicht-kollagenen Peptiden, 216 mg Kollagenen, 444 mg Hydroxylapatit (entsprechend 216 mg Kalzium, 82 mg Phosphor) – Osteoporose, Heilungsförderung bei Knochenbrüchen, Kalzium-Mangel in Schwangerschaft und Stillperiode ■ Ossopan® Drag (200 mg Ossein-Hydroxylapatit-Komplex, Zusammensetzung und Anwendung analog Osteogonon®) ■ Osteogenes Protein® zur Herstellung einer Suspension zur Impantation (Rp) – Human, rekombinant – traumatische Tibiafrakturen mit Pseudoarthrosenbildung (seit mindestens 9 Monaten bestehend)
Kalzium als <u>mikro</u> kristallines Hydroxylapatit	<ul style="list-style-type: none"> ■ Calcium (microcristalline hydroxyapatite) P.E.® Kaps – 150 mg – 2-mal 1 bis 3-mal 3 Kaps zu den Mahlzeiten
<ul style="list-style-type: none"> ■ Bovine Cartilage P.E.® Kaps (Rp) – Bildung und Erhaltung der Knorpelgrundsubstanz – 3-mal 1 bis 3-mal 4 Kaps/Tag zu den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> – enthält 500 mg hormonfreien Rinderknorpel, bestehend aus 225 mg Glykosaminglykan,⁴ 225 mg Protein, 10 mg Ascorbyl-Palmitat
<ul style="list-style-type: none"> ■ Shark Cartilage P.E.® Kaps (Rp) – 3-mal 1 bis 3-mal 4 Kaps/Tag zwischen oder zu den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> – enthält 500 mg Haifischknorpel-Konzentrat, bestehend aus 105 mg Glykosaminglykanen (Mischung aus Mukopolysacchariden inklusive Chondroitin-4-Sulfat und Dermatan-Sulfat), 135 mg Protein; 10 mg Askorbyl-Palmitat
<ul style="list-style-type: none"> ■ Cartilage Factors P.E.® Kaps (Rp) – Bildung und Erhaltung der Knorpelgrundsubstanz – 3-mal 1 bis 3-mal 3 Kaps/Tag zu den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> – enthält 200 mg Haifischknorpel-Konzentrat, bestehend aus 42 mg Glykosaminglykan und 54 mg Protein, 200 mg hormonfreien Rinderknorpel bestehend aus 90 mg Glykosaminglykan und 90 mg Protein, 200 mg Chondroitin-Sulfat, 12 mg Askorbyl-Palmitat, 4 mg Mangan-Askorbat
Sanarter® Muschelextrakt Granulat 8% Sanarter Pernaplus® Kaps	<ul style="list-style-type: none"> – enthalten Glykosaminglykanen aus den Keimdrüsen von Neuseelandmuscheln – empfohlene Kurdauer 2–3 Monate
Arthrotana® Granulat	<ul style="list-style-type: none"> – enthält ein Konzentrat aus Gerüsteiweißen und Knorpelgrundsubstanzen – empfohlen zur täglichen Nahrungsergänzung bei erhöhter körperlicher Beanspruchung
■ + Cal + E (<i>spricht: Cal plus</i>) P.E.®	<ul style="list-style-type: none"> – 100 mg Kalzium als MCHA, 100 mg

<p>Kaps – Unterstützung der Knochenstruktur und -neubildung, Förderung der Elastin-Biosynthese (wichtig in den Knochen und im Bindegewebe) – 3-mal 1–2 Kaps/Tag zu den Mahlzeiten</p>	<p>Kalzium (zitat/malat), 83,3 mg (S)-Lysin, 50 mg Schachtelhalm-Extrakt (5:1), 19,2 mg Magnesium-Aspartat, 5 mg Mangan-Aspartat, 5 mg Zink-Pikolinat, 0,42 mg Kupfer-Glycinat, 66 I.E. Vitamin D₃, 0,0833 mg Vitamin K₁, 3,7 mg Askorbyl-Palmitat</p>
<p>Kollagen aus Rinderblut</p>	<p>■ Zyderm Collagen Implant® (Zulassung zurückgelegt) ■ in Zyderm Collagen Test® Fertigspr (Zulassung zurückgelegt)</p>
<p>Kollagen aus Rinderblut, kreuzvernetzt mit Glutaraldehyd</p>	<p>■ Zyplast Collagen Implant® Fertigspr (Zulassung zurückgelegt)</p>
<p>Hydrolysierte Kollagenpeptide</p>	<p>■ Arth Red P.E.® Pulver (8000 mg/Messlöffel) – 1 Messlöffel täglich in einem Getränk, kurmäßige Anwendung über 6 Monate ■ Arth Red P.E.® Kaps (500 mg) – 9–18 Kaps/Tag zu oder zwischen den Mahlzeiten – Gewebefestigung, Blockade des Knorpelabbaus</p>
<p>Hyaluronsäure, Mucinase, hochgereinigt, aus Rinderhoden</p>	<p>■ Hyaluronidase Novartis® (Zulassung zurückgelegt) ■ Neopermease® (Zulassung zurückgelegt) ■ Permease® Tramp (Zulassung zurückgelegt) ■ in Lemuval® Salbe</p>
<p>Hyaluronsäure-Natriumsalz sowie quervernetzte Hylane – Indikationsbereich Arthrosen – Artzal® und Hyalgan® gelten in Österreich als Arzneimittel, Synvisc®, Adant®, Orthovisc® und Suplasyn® sind als Medizinprodukte in Verkehr – Die Indikationsgebiete für die verschiedenen am Markt befindlichen Präparate sind unterschiedlich! – Anwendung der Veterinär-Präparate bei nicht-entzündliche Gelenkerkrankungen bei Einhufern (vorzugsweise Pferden)</p>	<p>■ Hyalgan® Spramp, Stamp (jew. 20 mg) ■ Artzal® Lsg Fertigspr, Amp (jew. 25 mg) ■ Synvisc® z. intraartikulären Inj (Wirkstoff Hylan G-F 20) ■ Adant® Fertigspr (1%-ige Lösung) ■ Orthovisc® ■ Suplasyn® ■ Hyalovet® Spramp Stamp (20 mg, veterinär) ■ Hyonate® Stamp (10 mg/1 ml, veterinär) ■ Hylatril® Spramp (10 mg/1 ml, veterinär) (Zulassung zurückgelegt)</p>
<p>– Indikationsbereich Hilfsmittel bei chirurgischen Eingriffen, z.B. Glaukombehandlung, Retinaablatio, Linsenimplantation, Katarakt-Extraktion, Korneatransplantation – Lösungen zur intraokularen Anwendung</p>	<p>■ Etamucin® ■ Healonid® (Zulassung zurückgelegt) ■ Amvisk® (Zulassung zurückgelegt) ■ Provisc® (Zulassung zurückgelegt) ■ in Viscoat® Lsg (Zulassung zurückgelegt) ■ Hylase Bessan®</p>
<p>– Indikationsbereich Hautulcera, Verletzungen, Hautatrophie,</p>	<p>■ Connettivina® Creme, Cremegaze, Spray</p>

Hauttransplantation, Förderung der Wundheilung	
– Indikationsbereich symptomatische Behandlung des trockenen Auges, Befeuchtung der Augenoberfläche, Fremdkörpergefühl und Brennen am Auge	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hylo-Comod® Augentropf (0,1%, Rp) – Konservierungsmittelfrei – Zugelassene Verwendungsdauer ab Anbruch 3 Monate ■ Na-Hyaluronat Rezepturkonzentrat (0,25, 0,5%, Rp) – Kein Zuzusatz anderer Substanzen, insbesondere Benzalkoniumchlorid wegen möglicher Inkompatibilitäten (Trübung der Lösungen) ■ FermaVisc® (0,25, 0,5%, Rp) – Langkettige Hyaluronsäure, abgepackt in Einzeldosenbehältnissen – Biophysikalische Eigenschaften, die denen der Glykoproteine der Muzin-Phase der natürlichen Träne entsprechen
– Befeuchtung der Nasenschleimhaut Glukosamin-Sulfat	<ul style="list-style-type: none"> ■ Family Wet Gel (Hyaluronsäure-Ester) ■ Glucosamine Sulfate P.E.® Kaps (Rp ?) – 500, 1000 mg, Kalium-Chlorid als Stabilisator, 8 bzw. 16 mg Ascorbyl-Palmitat) – 3-mal 1–2 Kaps/Tag zwischen den Mahlzeiten ■ Glukosaminsulfat Gallpharma® Kps (Rp ?)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucosamine Complex P.E.® Kaps (Rp ?) – Erhöhung der Knorpelstärke und Widerstandskraft – 3-mal 1–2 Kaps/Tag zu den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> – 250 mg Glukosamin-Sulfat (2 KCl), 250 mg Glukosamin-HCl, 250 mg N-Acetyl-D-Glukosamin, 15 mg Ascorbyl-Palmitat, 5 mg Mangan-Ascorbat
<ul style="list-style-type: none"> ■ Glucosamine/MSM P.E.® Kaps (Rp ?) – Knorpelaufbau – Ingwer steuert die Prostaglandin- und Leukotrien-Biosynthese positiv – Curcumin interagiert mit der neutrophilen Reaktion und fängt Radikale ab, z.B. Stickoxide – 2–3-mal 1–2 Kaps/Tag zu den Mahlzeiten 	<ul style="list-style-type: none"> – 250 mg Glukosamin-Sulfat, 250 mg Methylsulfonylmethan (MSM), 125 mg Ingwer-Extrakt (standardisiert auf 5% Gingerol), 125 mg Gelber Ingwer-Extrakt (standardisiert auf 97% Cucurmin), 8 mg Ascorbyl-Palmitat – Einzelheiten zu MSM siehe Haupttext
Anhang: Methylsulfonylmethan, MSM	<ul style="list-style-type: none"> ■ MSM® Kaps (850 mg), Plv (3 g/Messlöffel)⁵
<p>Tabelle 2: Zusammenstellung von Arzneispezialitäten und einigen Nahrungsergänzungsprodukten, die in der Therapie und Prophylaxe von Sportverletzungen Anwendung finden. Rp = nach österreichischer Rechtslage rezeptpflichtige Arzneispezialität. P.E. = Pure Encapsulations. Die P.E.-Produkte werden z.Z. am Ministerium auf ihren zukünftigen Status als Verzehrprodukte oder Arzneimittel geprüft. Alle getätigten Aussagen zu Eigenschaften und Wirksamkeit bestimmter Inhaltsstoffe in den Nahrungsergänzungsmitteln fußen auf Herstellerangaben. Dosis-Angaben ohne Gewähr!</p>	

Chirurgische Therapie

Selbst chirurgische Interventionen an Gelenken und Knorpeln können keine vollständige Regeneration des Knorpels schaffen. Folgende Operationsmethoden sind gebräuchlich:

- Arthroskopisches Gelenkdebridement, Knorpelglättung
- Anbohrung des Knorpeldefekts (nach *Pridie*)
- Mikrofrakturierung
- Osteotomie (Eröffnung des Markraumes, intramedulläre Drucksenkung, bewährt bei dumpfen Ruheschmerzen, Mittel der Wahl bei Achsenfehlstellungen des Kniegelenks)
- Knorpeltransplantation/-implantation
- künstlicher Gelenkersatz

Bei den Methoden, bei denen künstliche Verletzungen gesetzt werden, besteht das Prinzip darin, die Differenzierung von Stammzellen in Knorpelzellen zu erwirken, sodass körpereigenes neues Knorpelgewebe entsteht. Die langfristige biomechanische Belastbarkeit dieses Narbengewebes bleibt aber unvorhersehbar.

Autologe Chondrozyten-Implantation (»Knorpelimplantation« am Beispiel des Kniegelenks)

Die Implantation von chondrogenem Gewebe, z.B. Periost zusammen mit autologen kultivierten Knorpelzellen, brachte einen entscheidenden Fortschritt in der Regeneration von hyalinem Knorpelgewebe. Die Erfolgsrate der Knorpelimplantation kann mit bis zu 90% angegeben werden.

Knorpelzellen werden aus einer arthroskopisch gewonnenen Knorpelbiopsie isoliert, in der Zellkultur in Speziallabors in einem Zeitraum von vier Wochen auf das 20–50-Fache (Gesamtzahl 12 Millionen) vermehrt und frühestens 4 Wochen nach der Biopsieentnahme wieder implantiert. Dazu wird zunächst ein rundlich-ovaler Bereich des Knorpeldefekts präpariert. Anschließend wird ein passgenaues Stück Knochenhaut aus dem medialen Schienbeinareal entnommen und über dem Defektbereich in den gesunden Knorpel eingenäht. Die Knorpelzell-Suspension wird schließlich in die so entstandene biologische Kammer injiziert. Zur Abdichtung werden die Nähte noch mit Fibrinkleber bedeckt.

Eine ausgedehnte Rehabilitationsphase ist für den Erfolg einer Behandlung von entscheidender Bedeutung. Nach der Implantation darf das Gelenk für 6 bis 12 Stunden nicht bewegt werden, da sich in diesem Zeitraum die implantierten Zellen an dem darunter liegenden Knochen festsetzen, ab dann aber soll das Bein passiv mit einer Motorschiene mehrere Stunden täglich bewegt werden. Diese frühe Mobilisierung ist einerseits zur Prävention von Adhäsionen, andererseits vor allem für die Ernährung der gerade implantierten Chondrozyten essenziell. Je nach Defektlokalisierung sollte die Beugung zunächst begrenzt werden. Während der ersten 14 Tage sollte jede Gewichtsbelastung vermieden werden. Einen Sohlenkontakt soll es nicht vor Ablauf von 4 bis 6 Wochen geben, anschließend darf während der nächsten 2 bis 4 Wochen unter fachlicher Anleitung langsam belastet und trainiert werden. Leichte sportliche Aktivitäten wie Radfahren oder Schwimmen können nach etwa 6 Monaten, Fußballspielen oder Schifahren nach 12 Monaten wieder aufgenommen werden. Die autologe Chondrozyten-Implantation eignet sich für größere Knorpeldefekte von 2 bis 15 cm² (14, 15).

Neueste Entwicklungen erlauben, diese Zellen auf einem Vlies zu züchten (Hyaluronsäure-Vlies) und dann ohne Periostlappen zu implantieren.

Da sich der gesamte Vorgang der Knorpelimplantation immer noch in der Phase der Valorisierung befindet, wird die Bezahlung für ausgesuchte Fälle von der öffentlichen Hand übernommen (Sozialversicherungsträger). Mit der Standardisierung zu einer Therapie der ersten Wahl ist aber unbedingt zu rechnen.

Anschrift des Verfassers: Mag. pharm. Dr. rer. nat. Thomas Riedl, Engel-Apotheke A-3500 Krems-Stein, Tel. 02732/84567, Fax-Dw 2, www.engelapo.at, E-Mail:

engelapo@utanet.at

Verwendete Literatur:

- (3) *H. Bröll, R. Kotz*, Hrsg., Arthrose, Diagnostik und Therapie, Konsensus-Statement vom 2001-03-08, veröffentlicht in *CliniCum*, Sonderausgabe September **2001**.
- (4) *Heinz Wallenko*, Geschäftsführer der Firma pro medico pewa med, Brehmstraße 2, A-8053 Graz, Tel. 0316/262633, Fax 0316/2626336, www.promedico.at;
Literaturservice zu Pure Encapsulations-Produkten, Faxmitteilung und persönliche Mitteilungen vom **2002-06-04** und **2002-06-13**.
- (5) *A. Lussier, A. A. Cividino, Ch. A. McFarlane, W. P. Olszynski, W. J. Potashner, R. de Médicis*, *J. Rheumatol.* **1996**, 23, 1579–1585.
- (6) *M. Wobig, G. Bach, P. Beks, A. Dickhut, J. Runzheimer, G. Schwieger, G. Vetter, E. Balazs*, *Clin. Therapeutics*, **1999**, 21 (9), 1549–1562.
- (7) N. N., Information der Firma Biomatrix Austria GmbH Wien, Tel. 01/774653–8, Fax –89, E-Mail: biomatrix@utanet.at.
- (8) Fachinformation der Mundipharma GmbH anlässlich der Markteinführung von Adant® im April **2002**.
- (9) N. N., Synvisc® – Basisbroschüre, herausgegeben von Wyeth Pharma GmbH, D-48159 Münster, Stand April **2001**.
- (10) Übersetzung der »Basisbroschüre Adant®« im Auftrag des Österreichischen Depositeurs. April **2002**.
- (11) *S. Parcell*, *Altern. Med. Rev.* **2002**, 7 (1), 22–44.
- (12) *V. L. Richmond*, *Life Sci.* **1986**, 39 (3), 263–268.
- (13) *E. Barrager, J. R. Veltmann, A. G. Schauss, R. N. Schiller, J.* *Altern. Complement Med.* **2002**, 8 (2), 167–173.
- (14) *G. R. Steffens*, *Hylan-News* **2001**, 3 (1), 1–3.
- (15) Carticel, Autologe Chondrozyten-Implantation. Basisinformation der Firma Genzyme Biosurgery GmbH, Röntgenstraße 4, D-63755 Alzenau, Tel. 00496023–9792–26, Fax –49, www.genzymebiosurgery.com, E-Mail: carticel@genzyme.de. Stand April **2001**.
- (16) N. N., Fachinformation Phlogenzym®, herausgegeben von Firma Mucos Emulsionsgesellschaft mbH, Leberstraße 96, A-1110 Wien, Tel. 01/7495901, Fax –85085, <http://www.mucos.de>, E-Mail mucos@netway.at, Stand April **1999**.
- (17) *B. Lotz*, Geschäftsführer der Mucos Emulsionsgesellschaft, Informationsschreiben, Jänner **2001**.