

15. November 2003
Messe / ICC Berlin



POSITIVE EFFEKTE VON KOLLAGEN-HYDROLYSAT AUF DIE KNORPELMATRIX DES GELENKS

ABSTRACTS

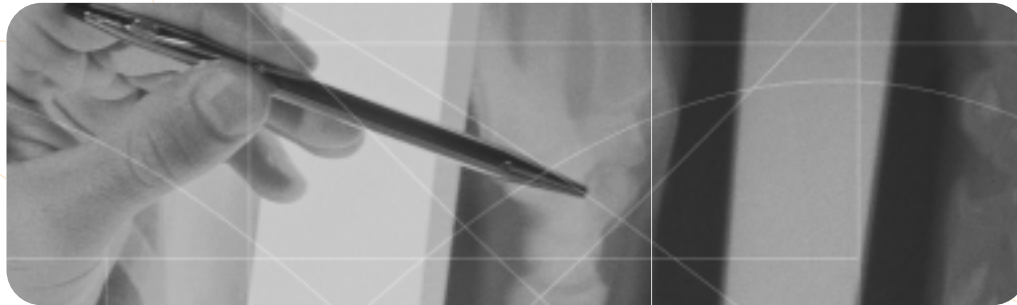
LUNCH-Symposium der GELITA Health Initiative
Samstag, 15. November 2003, 12.15-13.15 Uhr
Messe/ICC Berlin, Saal 9





POSITIVE EFFEKTE VON KOLLAGEN-HYDROLYSAT AUF DIE KNORPELMATRIX DES GELENKS

LUNCH-Symposium der GELITA Health Initiative



INHALT

Prof. Dr. med. Wolfgang Pförringer, München
„Konservative Therapie der Arthrose“

6

Dr. rer. nat. Steffen Oesser, Universität Kiel
„Einfluss von Kollagen-Fragmenten auf den Stoffwechsel der extrazellulären Matrix“

8

Dr. med. Ludwig Weh, Klinik „Berchtesgadener Land“
„Klinische Bedeutung von Kollagen-Hydrolysat aus Sicht eines konservativ tätigen Orthopäden“

14

CURRICULUM VITAE

Prof. Pförringer studierte Humanmedizin an der Universität München und arbeitete nach dem Studium als Medizinal-Assistent und Assistenzarzt an Kliniken in München, Baltimore/USA, Kapstadt/Südafrika und Davos/Schweiz. 1978 erhielt er die Anerkennung zum Facharzt für Orthopädie mit der Zusatzbezeichnung Sportmedizin und schloss 1981 seine universitäre Ausbildung mit der Habilitation ab. Als Stipendiat der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) für Österreich, Deutschland und die Schweiz (ASG Fellow) folgten ab 1986 weitere berufliche Aufenthalte in Großbritannien, Kanada und den USA. Seit 1987 ist Prof. Pförringer als apl. Professor für orthopädische Chirurgie an der Ludwig-Maximilians-Universität München tätig. 1997 wurde er zum Ärztlichen Direktor der Orthopädischen Klinik München-Harlaching ernannt und hat nunmehr seit 1998 eine Privatordination und ist Belegarzt in der Chirurgischen Klinik Dr. M. Schreiber in München.

Prof. Pförringer ist Gründungsmitglied der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (GOTS) und war bis 1994 deren Generalsekretär. Er ist Ehrenpräsident der Deutschen Vereinigung für Orthopädische Sporttraumatologie (DVOST) und Ehrenmitglied der Japanese Orthopaedic Society of Sports Medicine (JOSSM) sowie der Helenischen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie. Für die South African-German Orthopaedic Foundation (SAGOF) hat Prof. Pförringer das Amt des Generalsekretärs inne. In den Jahren 1979 bis 1997 war er Vorsitzender des Gesundheitspolitischen Arbeitskreises der CSU.

Darüber hinaus ist Prof. Pförringer Mitglied einer Reihe weiterer nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Er hat über 250 Publikationen verfasst und ist Herausgeber mehrerer Fachbücher zum Thema Orthopädie.

POSITIVE EFFEKTE VON KOLLAGEN-HYDROLYSAT AUF DIE KNORPELMATRIX DES GELENKS

Prof. Dr. med. Wolfgang Pförringer
Facharzt für Orthopädie, München

// Ziel der konservativen (nicht-operativen) Behandlungsmöglichkeiten der Arthrose ist im Wesentlichen, die Gelenkfunktion so lange wie möglich aufrechtzuerhalten und vor allen Dingen, den bestehenden Gelenkschmerz zu lindern.

Zum praktischen Einsatz kommen dabei beispielsweise nicht-steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika, Ademetionin, Glucosamin oder Chondroitin-Sulfat. Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist die intraartikuläre Applikation von Hyaluronsäure. Cox/Lox-Hemmer stellen die modernste und zur Zeit wirksamste Substanzklasse für die Kontrolle von entzündlichen Prozessen dar.

Trotz dieses relativ breiten Spektrums an symptomatischen Therapiemöglichkeiten bleibt die Feststellung, dass es gegenwärtig keine kausale medikamentöse Therapie oder zuverlässige medikamentöse Prophylaxe der Arthrose gibt.

Unter diesem Aspekt sind besonders für die medizinische Praxis alle Erkenntnisse wichtig, die eine Prävention und Therapieunterstützung denkbar machen oder den Verlauf der komplexen Therapie begünstigen. Chondroprotektive Maßnahmen finden in sinnvoller Anwendung spezifischer Nahrungsergänzungsmittel wie Kollagen-Hydrolysat durchaus eine hilfreiche Unterstützung, denn die Bedeutung des weitgehenden Wegfalls lang dauernder Immobilisation arthrotischer Körperpartien kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. //

LUNCH-Symposium der GELITA Health Initiative



Prof. Dr. med.
WOLFGANG PFÖRRINGER

CURRICULUM VITAE



Dr. rer. nat.
STEFFEN OESSER

Dr. Oesser studierte **Biologie und Chemie** an der Universität Kiel mit anschließender Promotion. Als wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Universität Kiel galt sein besonderes Augenmerk den Fachbereichen Zellphysiologie und der Chemie der Proteine. Seit 1993 ist Dr. Oesser nun in der Medizinischen Forschung der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie tätig. Er forscht vornehmlich auf den Gebieten der Entwicklung neuer Therapien fortgeschrittener, degenerativer Gelenkerkrankungen sowie der Rolle eines möglichen Einsatzes von Kollagenfragmenten in der Arthrosetherapie.

Seit Oktober 2003 ist Dr. Oesser Geschäftsführer des Collagen Research Institute in Kiel.

Dr. rer. nat. Steffen Oesser

Chirurgische Forschung der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Christian-Albrechts-Universität Kiel

// Mittlerweile ist unstrittig, dass das therapeutische Ziel einer kausalen Arthrose-Behandlung nur über eine zielgerichtete Beeinflussung des Chondrozyten-Stoffwechsels erreicht werden kann. Prinzipiell sind dabei zwei Therapiekonzepte denkbar. Zum einen kann durch Hemmung der Degradation struktureller Makromoleküle in der extrazellulären Matrix (ECM) der fortschreitende Verlust an Knorpelsubstanz gestoppt werden. Die andere theoretische Behandlungsmöglichkeit beruht auf der Überlegung, durch eine spezifische Stimulation der Biosynthese der Knorpelzellen einen pathologisch gesteigerten Abbau der ECM zu kompensieren. Grundvoraussetzung für beide Therapie-Ansätze ist allerdings eine detaillierte Kenntnis des Chondrozyten-Stoffwechsels sowie der damit verbundenen regulatorischen Prozesse. Dieses Wissen ist jedoch trotz intensiver Forschung noch sehr lückenhaft. Vor allem die Pathomechanismen der Arthrose werden bislang nur unzureichend verstanden.

In den letzten Jahren konnte in zahlreichen klinischen Beobachtungen und Studien der positive Einfluss von oral appliziertem Kollagen-Hydrolysat (KH) auf degenerative Gelenkerkrankungen gezeigt werden. Das therapeutische Wirkprinzip sowie die intestinale Resorption der Kollagen-Fragmente war bisher jedoch unklar.

Zunächst wurde in Resorptionsexperimenten an Mäusen der Zeitverlauf der KH-Absorption und die anschließende Verteilung der Kollagen-Fragmente in verschiedenen Geweben untersucht. Hierfür wurde nach der intragastralen Applikation die Resorption von ^{14}C -markierten KH mit einer Kontrollgruppe verglichen, der ^{14}C -Prolin verabreicht worden war. Es konnte gezeigt werden, dass KH zu einem gewissen Anteil auch in hochmolekularer Form, mit Peptiden von bis zu 10 kDa resorbiert wird, und dass sich diese kollagenen Peptide bevorzugt im Knorpelgewebe anreichern (Oesser et al. 1999). Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte im Knorpelgewebe der Tiere, die KH erhalten hatten, eine signifikant erhöhte Radioaktivität ermittelt werden (Abb. 1).

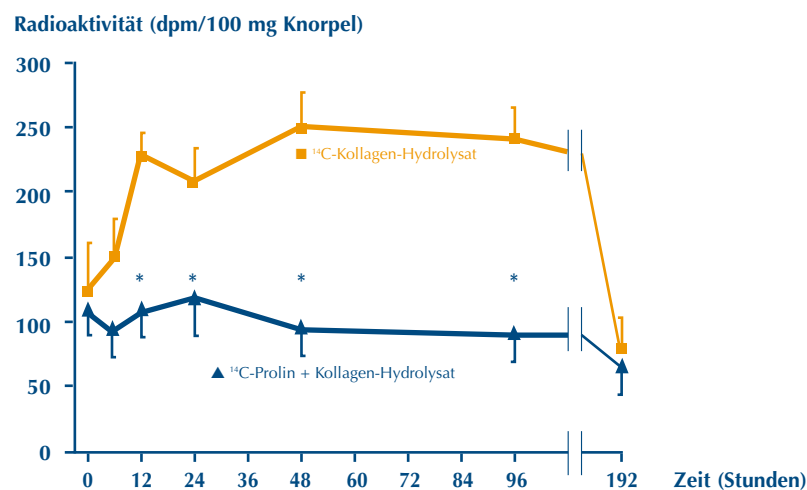


Abb. 1: Radioaktivität im Gelenkknorpel von Mäusen nach oraler Applikation ^{14}C -Kollagen-Hydrolysat bzw. ^{14}C -Prolin in der Kontrollgruppe. Den Tieren wurde standardisiert eine Radioaktivität von 580 Bq/g Körpergewicht (KGW) sowie 10 mg Kollagen-Hydrolysat/g KGW verabreicht. Dargestellt sind die Mittelwerte und SD für $n = 6$; * $p < 0.01$.

In weiteren tierexperimentellen Studien wurde der Einfluss von KH auf den Stoffwechsel von Knorpelzellen mittels primärer Chondrozytenkulturen untersucht (Oesser et al. 2003). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Zugabe von KH zum Zellkulturmedium zu einem dosisabhängigen Anstieg der Biosynthese von Typ-II-Kollagen führte (Abb. 2 und 3), wohingegen die Chondrozytenkulturen die mit nativem Kollagen bzw. kollagenfreien Protein-Hydrolysat versetzt worden waren keine Stimulation der Typ-II-Kollagen Synthese aufwiesen. Diese Ergebnisse zeigen eindeutig die stimulierende Wirkung von KH auf die Typ-II-Kollagen Biosynthese der Chondrozyten und weisen auf einen möglichen Regulationsmechanismus des Kollagen-Turnovers im Knorpelgewebe hin.

Typ-II-Kollagen ($\mu\text{g}/10^6$ Chondrozyten)

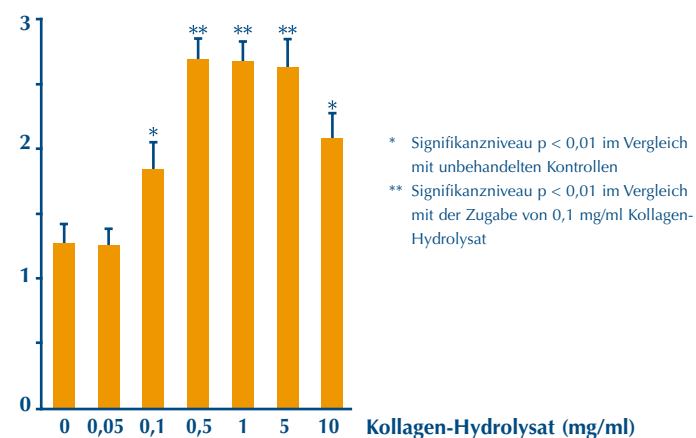


Abb. 2: Sekretion von Typ-II-Kollagen in den Überstand 11 Tage alter Rinder-Chondrozyten-Kulturen nach Behandlung mit Kollagen-Hydrolysat. Angegeben sind die Durchschnittswerte und Standardabweichungen von sechs unabhängigen Ansätzen in jeweils doppelter Ausführung.

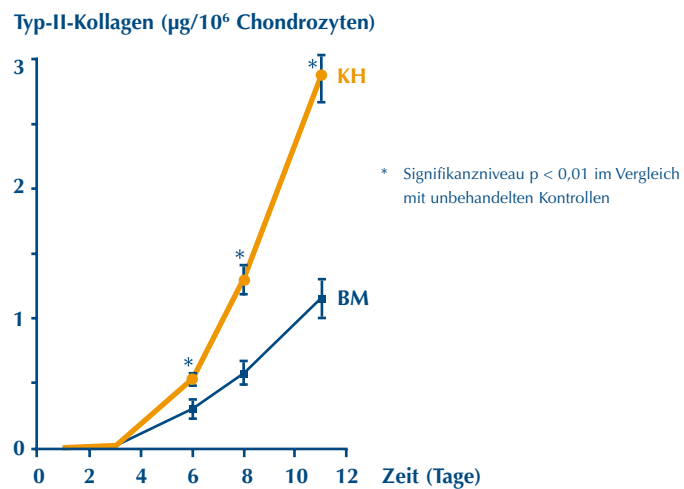


Abb. 3: Zeitverlauf der Sekretion von Typ-II-Kollagen in den Überstand von Rinder-Chondrozyten, die in Basalmedium (BM) oder in Kollagen-Hydrolysat supplementiertem Medium (KH; 0,5 mg/ml) kultiviert wurden. Angegeben sind die Durchschnittswerte und Standardabweichungen von vier unabhängigen Chondrozyten-Präparationen, die jeweils dreifach durchgeführt wurden.

In ergänzenden Untersuchungen konnte anhand von immunzytochemischen Methoden demonstriert werden, dass die Behandlung der Knorpelzellen mit KH neben einer gesteigerten Synthese von Typ-II-Kollagen auch zu einer signifikanten Zunahme des perizellulären Proteoglykans Aggrecan führte. Dies lässt den Schluss zu, dass die Chondrozyten durch KH zur vermehrten Synthese einer kompletten ECM stimuliert werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse könnte KH von besonderer Bedeutung für die Ernährung des Knorpelgewebes sein und in der Folge degenerativen Veränderungen entgegenwirken.

LITERATUR

Oesser *et al.* (1999): Oral administration of ^{14}C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice; *Journal of Nutrition* 129: 1891-1895

Oesser *et al.* (2003): Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen; *Cell & Tissue Research* 311: 393-39

CURRICULUM VITAE



Dr. med.
LUDWIG WEH

Dr. med. Ludwig Weh studierte Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach der Promotion arbeitete er in der Kardiologischen Abteilung sowie in der Allgemeinchirurgischen und Unfallchirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten, Konstanz. Anschließend wechselte Dr. Weh als wissenschaftlicher Assistent an die Orthopädische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, an der er später als Oberarzt tätig war. Hier erwarb er den Facharzt für Orthopädie sowie den Facharzt für Physikalische und Rehabilitative Medizin. Darüber hinaus führt Dr. Weh die Zusatzbezeichnungen „Spezielle Schmerztherapie“, „Chirotherapie“, „Physikalische Therapie“, „Sportmedizin“ und „Sozialmedizin“.

Als Chefarzt der Orthopädischen Rehabilitations-Abteilung der Rheumaklinik Bad Bramstedt widmete er sich vornehmlich der rehabilitativen Medizin und Forschung und übernahm später die Position des Ärztlichen Direktors an der Rheumaklinik Bad Bramstedt. Seit 2002 ist Dr. Weh Chefarzt der Orthopädischen Abteilung des Klinikums Berchtesgadener Land in Schönau am Königssee.

Gemeinsam mit seinem Kollegen, Dr. Eickhoff, wurde Dr. Weh 1982 der Neuroorthopädie-Preis verliehen. Von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie erhielt er ein Reisestipendium in die Länder USA, Kanada und Großbritannien. Dr. Weh war Vorsitzender des Arbeitskreises „Sitzmöbel“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie und Schriftleiter der medizinischen Fachzeitschrift „extracta orthopaedica“. Des Weiteren war Dr. Weh Gutachter an der Sozialmedizinischen Untersuchungsstelle Itzehoe der LVA Schleswig-Holstein.

Dr. med. Ludwig Weh

Facharzt für Orthopädie und Facharzt für Physikalische und Rehabilitative Medizin, Berchtesgaden

// Verschleiß an Wirbelsäule und peripheren Gelenken ist ein Menschheitsthema seit Urzeiten. Arthrosetherapie und -prophylaxe sind für uns Ärzte entsprechend eine zentrale Aufgabe. Die Möglichkeiten der konservativen Therapie und die Fortschritte der letzten Jahrzehnte müssen schlichtweg als dürftig bezeichnet werden. Das Interesse an neuen Forschungsergebnissen ist infolgedessen groß.

Theoretische Erwägungen und experimentelle Studien der letzten Jahre untermauern die Empirie der Wirkung von Kollagen-Hydrolysat auf den Gelenkknorpel in eindrucksvoller Weise. Inzwischen liegen klinische Studien vor, welche für einen therapeutischen Effekt von Kollagen-Hydrolysat bei degenerativen Gelenkerkrankungen sprechen.

Studie 1 – Adam *et al.*, 1991:

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung des Effektes der Einnahme von Kollagen-Hydrolysat auf den Arthroseschmerz. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Cross-Over-Studie. Analysiert wurden 81 Patienten mit degenerativen Erkrankungen der Knie- bzw. Hüftgelenke. Sie erhielten pro Tag 10g Kollagen-Hydrolysat oder Gelatine oder Gelatine mit Glycin und Kalzium oder Albumin über einen Studienzeitraum von 16 Monaten (4 x 2 Monate Therapie und 2 Monate Wash-Out). Kollagen-Hydrolysat und Gelatine zeigten eine signifi-

kante Minderung der Schmerzen und damit einen verminderten Bedarf an Analgetika. Diese positiven Daten veranlassten nachfolgende größere Studien.

Studie 2 – Moskowitz *et al.*, 2000:

Zielsetzung dieser Studie war die Untersuchung des Effektes der Einnahme von Kollagen-Hydrolysat auf den Arthroseschmerz und die Gelenk- bzw. Alltagsfunktion. Es handelte sich um eine multizentrische (USA, UK, Deutschland), randomisierte, doppelblinde Placebo kontrollierte Studie. Untersucht wurden 389 Patienten mit Gonarthrose. Sie erhielten pro Tag 10g Kollagen-Hydrolysat oder Placebo. Die Studie dauerte 32 Wochen (24 Wochen Therapie und 8 Wochen Wash-Out). In der deutschen Studiengruppe ergaben sich signifikante therapeutische Effekte des Kollagen-Hydrolysats im Sinne einer Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung. In den USA und in Großbritannien errechneten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Drop-out-Raten: Deutschland (7%), USA (42%), UK (37%).

Für diese Unterschiede zwischen den Ländern gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:

1. Unterschiede in der Gewohnheit der Analgetikaeinnahme
2. Unterschiede in den Studienbedingungen
3. Unterschiede in den Ernährungsgewohnheiten

Studie 3 – Rippe *et al.* (to be published):

Zielsetzung dieser Studie war die Untersuchung des Effektes der Einnahme von Kollagen-Hydrolysat auf Knieschmerz und -steifigkeit bzw. isometrische und isokinetische Kraftausübung. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo

kontrollierte Studie. Untersucht wurden 176 Patienten. Sie nahmen täglich Nutrajoint™ (Kollagen-Hydrolysat+Kalzium+Vitamin C) über einen Zeitraum von 14 Wochen ein.

Bezüglich der Gehfähigkeit, Knieschmerzen, Steifigkeit oder Beweglichkeit zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Auch die Kraftmessungen ergaben in der Gruppe „unspezifischer Knieschmerz“ keine statistischen Unterschiede. Bei der Gruppe „Gonarthrose“ zeigte sich jedoch unter Therapie eine signifikante Verbesserung von 8 isokinetischen Kraftmessgrößen. Die Resultate sprachen somit für eine Besserung derjenigen Parameter, welche besonders von der Belastbarkeit der Gelenkflächen abhängen. Die Ergebnisse können somit im Sinne einer Steigerung der Belastbarkeit der Gelenkflächen unter Einnahme von Kollagen-Hydrolysat gedeutet werden.

Studie 4 – Weh und Petau, 2001:

Kollagenfasern bestimmen die Festigkeit des Gewebes und beeinflussen damit die Disposition für zahlreiche orthopädische Krankheiten. Zielsetzung dieser Studie war die Untersuchung der Beeinflussbarkeit der mechanischen Gewebeeigenschaften durch Kollagen-Hydrolysat. Es wurde ein computergesteuertes Fingerhyperextensometer entwickelt, welches die Bestimmung biomechanischer Charakteristika der Fingerkapseln gestattete. Eine Gruppe von 24 Personen nahm über 6 Monate jeweils 10g Kollagen-Hydrolysat ein. Vor und nach der Einnahme wurden die biomechanischen Gewebeeigenschaften mittels des Fingerhyperextensometers bestimmt. Es ergab sich nach 6 Monaten eine verminderte relative Integralfläche der Kraft/Winkel-Regressionskurve ($p < 0,001$), besonders bei der Gruppe mit anfänglich hoher Fingerüberstreckbarkeit (Laxität). Die Ergebnisse lassen auf eine Erhöhung der Gewebefestigkeit unter Kollagen-Hydrolysat-Einnahme schließen.

Zusammenfassung

Alle klinischen Studien sprechen für einen positiven Effekt von Kollagen-Hydrolysat auf die Gelenkgesundheit:

- Die Schmerzen wurden signifikant reduziert
- Der Schmerzmittelverbrauch wurde signifikant gesenkt
- Gelenkbeweglichkeit und Kraft wurden verbessert
- Die Gelenkbelastbarkeit wurde gesteigert und das periartikuläre Gewebe gefestigt

In Anbetracht der positiven klinischen und experimentellen Ergebnisse bietet sich Kollagen-Hydrolysat als interessante Nahrungsergänzung bei der Prävention und Therapieunterstützung von degenerativen Gelenkerkrankungen an. Besonders attraktiv erscheint sein Einsatz bei Menschen mit erhöhter Gelenk-, Sehnen- und Wirbelsäulenbelastung wie beispielsweise bei Sportlern. //

LITERATUR

Adam M (1991): Therapy of osteoarthritis: What effect have gelatine products? *Therapiewoche* 41, Heft 38: pp 2456-2461

Moskowitz RW *et al.* (2000): Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Seminars in arthritis and rheumatism* Vol 30, No 2 (Oct), pp 87-99

Rippe JM *et al.* (to be published): A randomized prospective parallel design study to assess the efficacy of Knox Nutrajoint on indices of joint health, physical activity, and quality of life in individuals with mild osteoarthritis of the knee.

Weh L, Petau C (2001): Änderung der Gewebeeigenschaften durch Gelatine-einnahme – eine biomechanische in-vivo-Pilotstudie. *Extracta orthopaedica* 4, pp12-15



GELITA Health Initiative
health.initiative.eu@gelita.com
www.gelita-health-initiative.com