

Prof. H. Schilcher, Kommission E des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (Berlin), München
Prof. K. Völker; Institut für Sportmedizin, Universität Münster
Dr. A. Walper, med.-wiss. Abteilung, Lichtwer Pharma GmbH, Berlin.

Veranstalter:
Gesundheits-Akademie Berlin.

Sponsor:
Lichtwer Pharma GmbH, Berlin.

Literatur

1. Gabriel, H. et al.: Infektionen und Sport: Häufigkeiten, Ursachen und präventive Aspekte. Dtsch Z Sportmed 46 (1995) 1, S. 73 ff.
2. Gabriel, H. et al.: Leukozytensubpopulationen vor und nach einem 100-km-Ultramarathonlauf. Int J Sports Med 15 (1994), S. 359.
3. Gabriel, H. et al.: Herabgesetzte bakterizide Kapazität der Granulozyten nach einer lan-

gen Ausdauerbelastung. In: Tittel, K. et al. (Hrsg): Sportmedizin: gestern - heute - morgen. Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig-Berlin-Heidelberg (1993), S. 211.

4. Verde, T. et al.: Potential markers of heavy training in highly trained distance runners. Br J Sports Med 26 (1992), S. 167-175.

5. Vorberg, G. et al.: Pflanzliches Immunstimulans verkürzt grippalen Infekt. Ärztliche Forschung 1 (1989), S. 3.

6. Albrecht, M. et al.: Pflanzliche Immunstimulanzien bei Erkältungskranheiten. Therapeutikon 6 (1992), S. 89.

Erythropoietin

D. Clasing, Münster

Seit den Olympischen Spielen (OS) Calgary 1988 dreht sich die Diskussion um den Einsatz verbotener Wirkstoffe im Sport im wesentlichen um die unerlaubte Gabe von Erythropoietin zur Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit. Vorläufer dieser Manipulation waren Bluttransfusionen. Hier sollen einige Hinweise gegeben werden, die die sportbezogene Problematik der möglichen Beeinflussung näher erläutern.

Die Ausdauerleistungsfähigkeit der Sportler ist wesentlich von dem Sauerstoffaufnahmevermögen abhängig. Dabei spielen das maximale Herzzeitvolumen sowie die Sauerstofftransportkapazität des Blutes die entscheidende Rolle.

Höhentraining

Seit den OS Mexico City 1968 ist es unumstritten, daß für gute Ausdauerleistungen in der Höhe ein vorbereitendes Training über mehrere Wochen unter diesen Umweltbedingungen (gleich Akklimatisation) durchgeführt werden muß. Der nächste Schritt führte zum Training in der Höhe oder unter Höhenbedingungen zur Vorbereitung auf Wettkämpfe im Flachland. Diese Form des Trainings wird kontrovers diskutiert. Die theoretische Begründung für das Höhentraining ist die Vorstellung, daß die leistungsbegrenzenden Teilsysteme für Sauerstofftransport und Sauerstoffverwertung spezifisch angepaßt werden. Bei Einheimi-

schen lassen sich ab etwa 2500 m Höhe eine signifikante Vergrößerung des Erythrozytenvolumens, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits beobachten. Trotz vergrößerten Erythrozytenvolumens findet man nach Rückkehr von einem Höhenttraining nur in Ausnahmefällen eine erhöhte Hämoglobinkonzentration, da offensichtlich im Flachland das Plasmavolumen rasch vergrößert wird (3,17).

Blutdoping

Blutdoping stellt eine Manipulation mit Bluttransfusionen zur Erhöhung der Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff dar. Die rasche Zufuhr von Erythrozyten führt zu einem Anstieg der Hämoglobin-(Hb)-Konzentration bzw. des Gesamtvolumens der Erythrozyten. Dieser Anstieg muß mehr als 5% betragen, soll es zu einer Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität und somit zu einer Steigerung der Ausdauerleistungsfähigkeit kommen (13).

Nach den OS Montreal 1976 kam erstmals die Diskussion auf, daß Langstreckenläufer mit Bluttransfusionen ihre Ausdauerleistungsfähigkeit verbessert hätten. Der Finne *Kaarlo Maaininka*, bei den Olympischen Spielen 1980 in Moskau Silber- und Bronzemedailengewinner über 10.000 m und 5.000 m, gab zu, kurz vor den Rennen von seinem Teamarzt Blut erhalten zu haben.

Nach den Olympischen Spielen von Los Angeles 1984 bezichtigten sich 7 amerikanische Radrennfahrer, darunter 4 Medailengewinner, daß sie mit Bluttransfusionen ihre Leistungsfähigkeit verbessert hätten. Dieses wurde durch eine Untersuchung des amerikanischen Radsportverbandes bestätigt. Nach den Weltmeisterschaften im Nordischen Skilauf in Oberstdorf 1987 wurde der Amerikaner *Lynch* disqualifiziert und verlor seine Silbermedaille. Er hatte sich selbst des Blut dopings bezichtigt. *Francesco Moser* wurde bei seinen Stundenweltrekordversuchen von zwei Kardiologen und von acht 18 - 20 Jahre alten Männern begleitet, die seine Blutgruppe aufwiesen (6).

Erste brauchbare experimentelle Untersuchungen mit Eigenbluttransfusionen stammen von *Eklblom et al.* 1972 (11). Während der Trainingsphase wurde 3 Studenten 800 ml Blut und 4 Studenten 3 x 400 ml in Abständen entnommen. Durch eine 4 Wochen später erfolgte Erythrozytenrücktransfusion konnte die maximale Sauerstoffaufnahme in der 800 ml-Gruppe um 9% gesteigert werden. In beiden Gruppen ergab sich - sowohl nach Blutentnahme wie nach Reinfusion - ein enger Zusammenhang zwischen der Hb-Konzentration und der maximalen Sauerstoffaufnahme bzw. der Arbeit auf dem Laufband / Fahrradergometer.

Berglund (1) zeigte mit zwei Gruppen von guttrainierten Skilangläufern, daß eine Reinfusion von 1350 ml Blut nach 4 Wochen zu einer deutlichen Leistungssteigerung im Vergleich zur Voruntersuchung wie auch zu einer Kontrollgruppe führt. 3 Stunden nach Infusion betrug die Verbesserung der Laufzeit über 15 km



5,3%, nach 2 Wochen waren es noch 3,1% gegenüber der Kontrollgruppe. Die verbesserte Leistungsfähigkeit entspricht der Erhöhung der Hb-Konzentration um 4,2% bzw. 2,3%. In Laufzeit umgerechnet heißt dies, daß über 15 km-Skilanglauf 3 Stunden nach Reinfusion 2,5 min und 2 Wochen später 1,5 min schneller gelaufen wurde. Sechs 10.000 m-Läufer aus der Leistungsklasse 32 bis 34 min verbesserten sich nach Reinfusion von 400 ml Ery-Konzentrat um im Mittel 69 s (89 bis 42 s) (6).

Eigen- oder Fremdblut können transfundiert werden. Die Blutentnahme, Aufbewahrung und Retransfusion in direktem Wettkampfumhang sind an eine aufwendige Infrastruktur mit kundigem Personal gebunden. Risiken bestehen in einer Erhöhung der Viskosität mit Veränderung der Fließeigenschaften in den Organen. Bei Fremdbluttransfusionen kann es zu Unverträglichkeit mit allergischen Reaktionen bis zur Schocksymptomatik, hämolytischen Reaktionen, Auftreten von Fieberschüben und Gelbsucht, sowie zur Übertragung von Infektionskrankheiten (Hepatitis, AIDS u.a.) kommen. Bei korrekter Handhabung besteht bei der Eigenbluttransfusion kein zusätzliches erhöhtes Risiko.

Erythropoietin (EPO)

Während der OS Calgary 1988 kam die Diskussion auf, daß Erythropoietin zur Erhöhung der Hämoglobinkonzentration und damit zur Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit eingesetzt würde. EPO ist ein Glykoprotein aus 165 Aminosäuren und 3 kohlenhydrathaltigen Seitenketten mit einem Molekulargewicht von rund 34.000 Dalton. Es wird vorwiegend in den kortikalen Tubuluszellen der Niere und zu einem geringen Teil in der Leber gebildet. Sauerstoffmangel des Gewebes führt zur Ausschüttung von EPO. Dieses gelangt mit dem Blut ins Knochenmark und stimuliert dort die Zellteilung von Vorläuferzellen der Erythrozyten. Die Erythrozytenmasse und somit die O₂-Transportkapazität werden erhöht. Bei gesunden Menschen beträgt die EPO-Konzentration im Blut 10 - 25 mU/ml (100 - 250 pg/ml). Die Entfernung der Nieren führt regelmäßig zur Entwicklung einer renalen Anämie mit normochromen, normozytären Erythrozyten, die quantitativ stark ver-

mindert sind, sowie zu einer Halbierung der Hb-Konzentration und einem Abfall des Hämatokrits auf 20 - 35%. Die Gabe von EPO kann die renale Anämie vollständig korrigieren. Die subkutane Applikation weist eine höhere Effizienz auf als die intravenöse (14,15).

Seit 1989 steht gentechnologisch hergestelltes EPO als lebenswichtiges Medikament für Patienten mit chronischem Nierenversagen (Dialysepatienten) zur Verfügung. Für die Herstellung wird die CHO (Chinese Hamster Ovary)-Zelle verwendet. Sie gewährleistet eine dem humanen Glykoprotein weitgehend identische Glykosylierung. Beide derzeit in Europa zugelassenen EPO Präparate (Recormon®, Erypo®) basieren auf den Arbeiten der Firmen Amgen und Genetics Institute und stammen aus den CHO-Zellen (14). Weltweit gibt es noch weitere Anbieter. In Deutschland nicht zugelassene Präparate sind auch hier aufgetaucht.

Bei 25 anämischen Patienten mit Nierenversagen stieg der Hämatokrit bei iv. Gabe von EPO dosisabhängig innerhalb von 3 Wochen von 15 - 20 % auf Werte von bis >40%. Die höchste verabreichte Dosis betrug 500 U/kg 3mal wöchentlich (12).

Eklom und Berglund (10) zeigten, daß nach einer 6wöchigen EPO-Behandlung (3 x 20 IU/kg pro Woche) bei 15 gesunden Sportstudenten die Hb-Konzentration (von $15,5 \pm 0,4$ auf $16,9 \pm 0,9$ g/dl) und der Hämatokrit (von $44,5 \pm 1,5$ auf $49,7 \pm 1,9$ %) deutlich anstiegen. Die maximale Sauerstoffaufnahme nahm von $4,52 \pm 0,45$ auf $4,88 \pm 0,42$ l/min zu. Somit verlängerte sich die Laufzeit bis zur Erschöpfung von 500 ± 87 auf 583 ± 97 s. Gleiche Effekte erzielten sie bei 7 von 15 Sportstudenten 4 Monate zuvor mit autologer Bluttransfusion (1350 ml).

Das Blut war 2 Monate vorher entnommen worden. Bei etwas geringerem Hb- und Hämatokritanstieg wurden eine vergleichbare Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Laufzeit bis zur Erschöpfung wie nach EPO festgestellt.

Unter EPO-Therapie entwickeln etwa 30% der Dialysepatienten eine arterielle Hypertonie, bzw. eine bestehende Hypertonie erfordert eine Neueinstellung. Der Mechanismus ist nicht genau geklärt und beruht nicht ausschließlich auf einer

Zunahme des Hämatokrits und der Blutviskosität (12). Die Neigung zu Thrombosen wird durch die erhöhte Blutviskosität und eine leichte Zunahme der Thrombozyten erklärt (4).

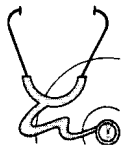
Das Risiko einer Manipulation mit EPO liegt bei einem gesunden Sportler vornehmlich in der Möglichkeit, daß er bei erhöhter Viskosität des Blutes in Kombination mit der dauerleistungsbedingten Bradykardie und Hypotonie eine Thrombembolie erleidet. Bei unerwarteten Todesfällen von jungen Ausdauersportlern wird eine EPO-induzierte Thrombembolie zunehmend häufiger vermutet (16). Als kritische Grenze wird ein Hämatokrit von 55% angesehen. Ein Ausdauerleister kann seinen normalen Ausgangshämatokrit von 42 - 43% bei einer Belastung in großer Hitze und durch den entstandenen Flüssigkeitsverlust auf 55% steigern. Steht er unter EPO und beginnt sein Rennen bei einem Hämatokrit von 52 - 58%, kann der Wert im Ziel deutlich über 60% liegen. In den nächsten Tagen besteht die Tendenz zu weiterem Ansteigen. Diese Situation kann zu Herzversagen und Lungenödem führen (9). Der Gefahr der Bluteindickung versuchen die Sportler durch Einnahme von Aspirin® und reichlich Flüssigkeit zu begegnen.

Prävention - Bekämpfung

Das Internationale Olympische Komitee hat erst 1988 Blutdoping (Transfusion) und 1989 Peptidhormone auf seine Liste verbotener Wirkstoffe und Methoden gesetzt. Unter Peptidhormonen wurde Erythropoietin erstmals zu den OS 1992 Barcelona genannt.

EPO ist mittels Immunassey im Blut und Urin zu bestimmen. Die Blutkonzentrationen betragen beim gesunden Menschen etwa 10 - 25 mU/ml (100 - 250 pg/ml), im 12h-Sammelurin 2 - 5mU/ml (5,15). Bei den Golden Four lagen bei 58 von 99 Athleten die EPO-Werte im Blut unter der Bestimmungsgrenze des Assays (2).

Ein sicherer Nachweis der mißbräuchlichen Anwendung gentechnologisch hergestellten EPO's ist bislang nicht möglich. Somit sind die an positive Befunde von Dopingkontrollen zu stellenden Anforderungen nicht zu erfüllen (7).



Zum Schutz der Gesundheit der Sportler und zur psychologischen Abschreckung vor dem EPO-Mißbrauch haben einzelne internationale Sportverbände Präventivmaßnahmen ergriffen. Neben verstärkter Aufklärung werden Blutentnahmen zur Bestimmung des Hämatokrits bzw. der Hb-Konzentration durchgeführt. Seit 1989 nimmt die International Ski Federation (FIS), nach Langlaufwettbewerben bei Weltmeisterschaften und Weltcuprennen neben den üblichen Dopingkontrollen Blutproben bei den vier Besten und zwei Gelosten. Zahlreiche Blutparameter wurden überprüft. Die maximalen Hb-Werte lagen bei den Männern um 21, bei den Frauen um 19 g/dl. Konsequenzen wurden nicht gezogen. Seit Januar 1997 sind pre-competition-Kontrollen eingeführt. Vor dem Rennen werden 20 Langläufer/-innen ausgewählt und überprüft. Wird der Grenzwert bei den Frauen von 16,5 und bei den Männern von 18,5 g/dl überschritten, wird der Sportler zum Start nicht zugelassen, da bei diesen Werten von einer gesundheitlichen Gefährdung ausgegangen wird.

Die International Amateur Athletic Federation (IAAF) hat 1993 und 1994 bei 8 World-Cup-Meetings (Golden Four) bei 99 Sportlern (darunter 36 Frauen) bei den Dopingkontrollen auch Blut entnommen. Die Analysen erfolgten auf verschiedene Blutparameter. Sie werden denen von Kontrollpersonen gegenübergestellt. Die Hb-Konzentration betrug bei den Sportlern $14,9 \pm 1,0$ (Kontrolle: $15,2 \pm 0,9$) g/dl und bei den Sportlerinnen $13,5 \pm 1,0$ (Kontrolle $13,6 \pm 0,8$) g/dl. Der höchste Wert eines Leichtathleten lag bei 18,9 g/dl (2).

Die Internationale Biathlon Union (IBU) hat seit Dezember 1994 bei Weltmeisterschaften und Weltcuprennen fast 2000 Blutproben (1 ml) gesammelt und den Hämatokrit überprüft. Auffällige (?) Schwankungen wurden mit den Sportlern besprochen. In der Saison 96/97 wurden keine Auffälligkeiten mehr gefunden (*Haberstroh* persönliche Mitteilung).

Am 24.01.1997 hat die Union Cycliste Internationale (UCI) in einer Konferenz mit den Verantwortlichen der großen Radställe beschlossen, Prävention des EPO-Mißbrauchs zu betreiben. In wissenschaftlichen Untersuchungen (?) war bei

500 Blutproben von Hochleistungssportlern ein Hämatokrit von $43 \pm 2,95\%$ ermittelt worden. Außerhalb der 3fachen Standardabweichung sollte der Grenzwert auf 53% festgelegt werden. In einem allgemeinen Konsens wurde der Wert auf 50% reduziert. Die praktische Durchführung dieser Maßnahme sieht vor, daß vor den Rennen einer größeren Zahl Fahrern ca. 4 ml Blut entnommen wird. Die automatische Hämatokritbestimmung durch ein unabhängiges Labor erfolgt direkt vor Ort. Liegt der Wert höher als 50% wird die Lizenz einbehalten. Somit ist an dem Tag kein Start möglich. Nach 2 Wochen kann eine Nachuntersuchung stattfinden. Hier handelt es sich nicht um einen Dopingverstoß. Die Fahrer werden zum eigenen Schutz eine Zeit aus dem Wettkampfgeschehen genommen.

Einen weiteren Hinweis auf EPO-Mißbrauch könnte *Conconis* (8) Beobachtung liefern. Bei 50% seiner EPO-behandelten gesunden Sportler ($n = 20$) traten hypochrome Macrocyten (> 28 pg, > 120 fl) auf. Diese wurden bei keiner der 240 Kontrollpersonen beobachtet.

In der Diskussion um mögliche Unterschiede des humanen und des gentechnologisch hergestellten EPO als Basis für den Aufbau eines entsprechenden Dopingtests gilt es zu bedenken, daß das natürliche, sich im Blut befindliche EPO noch nie einer Feincharakterisierung unterzogen wurde. Die einzigen Daten zum menschlichen EPO stammen aus urinärem EPO, gewonnen von Patienten, die an aplastischer Anämie litten. Gentechnologisch hergestelltes EPO ist sowohl in seinem Protein- wie im Kohlenhydratteil nicht von natürlichem verlässlich zu unterscheiden. Es gibt keine eindeutigen Strukturmerkmale, die eine zweifelsfreie Identifizierung von gentechnologisch hergestelltem EPO zulassen, insbesondere falls es zusammen mit dem natürlichen EPO vorliegt. Die Zelllinien, die zur Produktion des EPO eingesetzt waren, bilden zwar Glykoforme mit unterschiedlichen Glykosidketten. Von den CHO-Zellen werden längere Zuckerketten synthetisiert.

Eine kapillarelektrophoretische Trennung des natürlichen von dem gentechnisch hergestellten EPO wird im Blut und Urin nach der Methode von *Wide* (18) durchgeführt. Die jeweilige Konzentration wird mit einem Immunassay

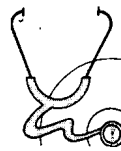
bestimmt. Bis 24 h nach der letzten Injektion ist gentechnologisch hergestelltes EPO' in allen untersuchten Fällen festzustellen. Danach nimmt die Treffsicherheit ab. Diese Methode ist aufwendig und teuer. Sie ist z.Z. nicht ausgeübt, um den EPO-Mißbrauch routinemäßig zu bekämpfen. Sobald es auf der anderen Seite gelungen ist, EPO mit menschlichen Zelllinien zu produzieren, sind elektrophoretische Unterschiede nicht mehr zu erwarten (14).

Ein weiterer Ansatz, EPO-Mißbrauch nachzuweisen, geht über statistische Methoden, über die Festlegung von Referenzbereichen. In wissenschaftlichen Untersuchungen werden diese Bereiche unter den Bedingungen des Leistungs- und Hochleistungssports ermittelt.

Bislang ist keine der Methoden in der Routine der Dopingkontrolle einsetzbar. So bleibt augenblicklich nur die Prävention, der dargestellte unbefriedigende indirekte Weg, über die Bestimmung von Hb und/oder Hämatokrit unmittelbar vor dem Start wie bei den Radfahrern und Skilangläufern.

Literatur

- 1) *Berglund, B., Hemmingson, P.*: Effect of reinfusion of autologous blood on exercise performance in cross-country skiers. *Int. J. Sports Med.* 8 (1987) 231.
- 2) *Birkeland, K.I., Donike, M., Ljungquist, A., Fagerhol, M., Jensen, J., Hemmersbach, P., Oftebro, Haug, E.*: Blood sampling in doping control. *Int. J. Sports Med.* 18 (1997) 8
- 3) *Böning, D.*: Höhenttraining - was ist gesichert? *Dtsch. Z. Sportmed.* 47 (1996) 196 und dort angegebene Literatur
- 4) *Bommer, J., Ritz, E., Weinreich, T., Ziegler, T.*: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* (1988,3) 406
- 5) *Breidbach, A., Platen, P., Schänzer, W.*: Erythropoietin - Influence of physical strain and application on concentrations in blood and urine. In: *Schänzer, W., Geyer, H., Gotzmann, A., Mareck-Emgelke, U.* (ed): Recent advances in doping analysis (4). Sport und Buch Strauß Köln 1997
- 6) *Brien, A.J., Simon, T.L.*: The effect of red blood cell infusion on 10-km race time. *JAMA* 257 (1987) 2761
- 7) *Clasing, D.* (Hrsg.): Doping - verbotene Arzneimittel im Sport. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York 1992 und dort angegebene Literatur
- 8) *Conconi, F., Casoni, I., Manfredini, F. et al.*: Detection of Erythropoietin administration in Sports. In: *Hemmersbach, P., Birkeland,*



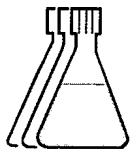
K.I. (ed): Blood samples in doping control. Allkopi Norway 1994
 9) Cowart, V.S.: Erythropoietin: A dangerous new form of blood doping? Physician Sport-med. 17 (1989) 115
 10) Ekblom, B., Berglund, B.: Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power. Scand. J. Med. Sci. Sports 1 (1991) 88 - 93
 11) Ekblom, B., Goldberg, A.N., Gullbring, B.: Response to exercise after blood loss and reinfusion. J. Appl. Physiol. 33 (1972) 175
 12) Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R., Browne, J.K., Adamson J.W.: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. N. Engl. J. Med. 316 (1987) 73
 13) Gledhill; N.: Blood doping and related issues: a brief review. Med. Sci Sports Exerc. 14 (1982) 183

14) Haselbeck, A.: Erythropoietin: ein rekombinant hergestelltes Glykoprotein. Kleinkonferenz: Endokrinologische Fragen in der Dopingbekämpfung. Bundesinstitut für Sportwissenschaft, Eigendruck Köln 1996
 15) Krone, W., Jockenhövel, F.: Erythropoietin: Klinischer Nutzen und Mißbrauch im Sport. Kleinkonferenz: Endokrinologische Fragen in der Dopingbekämpfung. Bundesinstitut für Sportwissenschaft, Eigendruck Köln 1996
 16) Ramotar, J.E.: Cyclists' deaths linked to erythropoietin? Physician Sportsmed. 18 (1990) 48
 17) Schmidt, W., Hartmann, U.: Physiologische Leistungsförderer - Sauerstoffzufuhr und Blutdoping. Leistungssport 25 (1995) 2:22
 18) Wide, L., Bengtsson, C., Berglund, B., Ekblom, B.: Detection in blood and urine of re-

combinant erythropoietin administered to healthy men. Med. Sci. Sports Exerc. 27 (1995) 1569

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Dirk Clasing
Universität Münster,
Fachbereich Sportwissenschaft
Lohöfenerweg 31
48153 Münster



AUS DER INDUSTRIE

Biofenac - ein neues NSAR, das den Knorpel schützt

Auf einer Pressekonferenz im Rahmen des internationalen Symposiums „From cartilage metabolism to clinics“ stellte ucb-Pharma mit Biofenac ein neues NSAR vor, das auf dem internationalen Markt schon längere Zeit gute Verbreitung genießt und im November auch die deutsche Zulassung erhielt. Hauptvorteile des neuen Präparates mit dem Wirkstoff Aceclofenac, ist eine, in mehreren klinischen Studien erhärtete, bessere Magen-Darm-Verträglichkeit gegenüber anderen NSAR und damit bessere Compliance. In vitro-Experimente legen zudem nahe, daß es unter Aceclofenac zu einer Stimulation der Glykosaminsynthese der Knorpelmatrix kommt. Sollten diese Ergebnisse auf die in vivo-Situation übertragbar sein, käme es unter Aceclofenac zu einem Schutz des Knorpels, wohingegen die meisten anderen NSAR den Glykosaminstoffwechsel unbeeinflusst lassen oder sogar hemmen.

„Tissue-Engineering“ - eine Chance für zerstörten Knorpel?

Beim „Tissue-Engineering“, einem jungen interdisziplinären Forschungsgebiet, steht im Vordergrund die Entwicklung lebender Ersatzgewebe für den Einsatz in Klinik und Forschung. Dr. Michael Sittinger, Berlin, stellte auf dem Symposium „From cartilage metabolism to clinics“ die neuen Techniken vor, die sich mit der Herstellung von Geweben und Organen aus lebenden Zellen und speziellen Biomaterialien befassen. Die biologischen Trägermaterialien (Polyglykane oder Polypropylen) bilden eine dreidimensionale Gerüststruktur, um ein Gewebe zu formen oder das Zellwachstum zu leiten. So können z.B. isolierte Knorpelzellen eines Patienten in einer Faserstruktur verteilt werden und ein neues Gewebe ausbilden. Einige Wochen nach Implantation des gezüchteten Gewebes löst sich die Stützstruktur auf und läßt ausschließlich körpereigenes Gewebe zurück. In den gegenwärtigen Forschungsprojekten steht die Herstellung von Knorpeltransplantaten für die Reparatur des Gelenkknorpels und den Einsatz in der plastischen Chirurgie in der HNO im Vordergrund. Zusätzlich lassen sich auf diese Weise Knorpelmodelle zur Erforschung physiologischer und pathophysiologischer Vorgänge herstellen, die Tierversuche vermeiden könnten.

Dabei ergeben sich folgende Probleme:

- 1) Lassen sich die entnommenen Zellen ausreichend vermehren. Gute Voraussetzungen z.B. beim Nasenseptum mit einem Faktor 1000, schlechter bei Gelenkknorpel mit Faktor 10-30.
- 2) Das Gewebe sollte eine hohe Formstabilität, eine maximale innere Oberfläche und möglichst wenig Fremdmaterial aufweisen.

Beim Aufbau von Gelenkknorpel ergab bisher sich als Nachteil, daß dieser fibrös umgebaut wird. Hierfür könnten Wachstumsfaktoren ursächlich sein. Auch ist die mechanische Stabilität des gezüchteten Gewebes meist nicht ausreichend hoch. Ein weiteres Problem stellt die Abstoßreaktion bzw. schlechte Akzeptanz nach Implantation dar. Hierzu werden oft Bioprothesen benutzt, die den Knorpel im Knochen verankern. Eine weitere Möglichkeit bietet der Transfer von Genen differenzierender und antiinflammatorischer Faktoren (z.B. BMP), der Ziel weiterer Forschungsprojekte ist und eine in vivo Protektion der gezüchteten Transplantate anstrebt. Die knochenaufbauenden Proteine (Bone Morphogenetic Proteins) setzen sich nach Einbau ins Gewebe frei und erhöhen die Festigkeit. Möglicherweise könnte eine Züchtung dieser BMP auch bei degenerierendem Knorpel frühzeitig die Festigkeit wieder erhöhen.

PRAXIS