

S O N D E R D R U C K A U S

ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Wochenzeitung des praktischen Arztes

VI. Jahrgang Nr. 19 vom 8. Mai 1954

Dr. med. K. Theurer

Zur Organotherapie

Sind die lebenden Zellen das wirksame Agens
bei der sogenannten „Frischzellentherapie“?



WERK-VERLAG DR. EDMUND BANASCHEWSKI
MÜNCHEN-GRÄFELFING

Die Klärung der Frage, ob die lebenden Zellen das wirksame Agens bei der sogenannten „Frischzellentherapie“ sind, bietet den Schlüssel zum Wirkungsmechanismus dieser Behandlung. Sie ist darum nicht nur von wissenschaftlichem Interesse. Wenn nämlich die besondere therapeutische Wirkung wirklich vom Weiterleben der implantierten Gewebsfragmente und den darin enthaltenen Zellen abhängen würde, dann wäre jeder Versuch sinnlos gewesen, die Organsubstanz zu konservieren, weil dies unter allen Umständen eine bis zum Zelltod führende Schwächung der Vitalität bedeutet. Es hat sich nun aber gezeigt, daß die Behandlung mit nach besonderem Verfahren sterilisierten, pulverisierten und getrockneten Organpräparaten¹⁾, bei denen auch die Gesichtspunkte der Gewebetherapie nach *Filatow* berücksichtigt sind, bei nur einmaliger Applikation ebenso wirksam ist, wie die sogenannte Frischzellentherapie.

Mengenmäßig sind die wenigen mg Organ-Trockensubstanz, die von unseren Präparaten jeweils als Suspension in etwa 2 ccm eines neutralen Lösungsmittels eingespritzt werden, zu gering, als daß man rein stofflich einen Wirkungsmechanismus annehmen könnte, der im Sinne einer direkten Substitution wirkt. Wenn man bedenkt, daß nach den Angaben von *Niehans* die therapeutische Wirkung oft erst Wochen nach der Injektion eintritt und bis dahin jedenfalls nichts mehr von den „Zellen“ übrig sein dürfte, die lebend injiziert

¹⁾ Hersteller: VITORGAN-G.m.b.H. Stuttgart, Postfach 905.

wurden, erscheint ein solcher Mechanismus sowieso unwahrscheinlich. Es erscheint aber auch unwahrscheinlich, daß durch eine zusätzliche Produktion des persistierenden Implantats, wie wir es hauptsächlich bei der chirurgisch durchgeführten Drüsen-Transplantation annehmen müssen, Wirkstoffe in Form von Hormonen und Fermenten ausreichend substituiert werden. Nicht nur die praktischen Erfahrungen mit genuiner Organ-Trockensubstanz sprechen gegen eine solche Vitalwirkung der Zellen, sondern auch alle bisherigen experimentellen Versuche.

Für die Aufklärung des Wirkungsmechanismus ist weniger wichtig zu wissen, ob die in den Gewebsfragmenten, den sogenannten „Frischzellen“ enthaltenen Zellen vor der Transplantation noch leben und ob man diese in Gewebskulturen in vitro weiterzüchten kann, als was mit den Transplantaten im lebenden Organismus geschieht. Gerade dort hat man nämlich mit schwer rekonstruierbaren Gegenregulationen auf das heteroplastische Gewebe zu rechnen. Durch histologische Untersuchungen mit den anerkannten Methoden der pathologischen Anatomie konnte man das Absterben der Zellen beweisen (*Th. Schäfer, Symenoides, Pischinger* u. a.). Nur läßt sich auf diese Weise die Schädigung der Zellen und ihr Tod nicht so frühzeitig wie mit der Fluoreszenzmikroskopie feststellen. Es ist dabei jedoch leicht erklärlich, daß Zellverbände länger lebensfähig sind als einzelne Zellen.

Was hat es aber nun mit der Erfahrung auf sich, daß die Gewebsaufschwemmung innerhalb 30—40 Minuten nach der Entnahme dem Patienten zugeführt sein soll? Auch sie dürfte sich nicht auf die Vitalität der Zellen beziehen, viel eher aber auf *autolytische Vorgänge*, die schon vor dem Absterben der Zelle beginnen. In dieser Beziehung sind die Untersuchungen im Fluoreszenzmikroskop, wie sie *H. Peter* anregt, außerordentlich wichtig. Man

kann daraus schließen, daß der genuine Zustand der Gewebe schon sehr frühzeitig konserviert werden muß, wenn man größeren Veränderungen der Zellbestandteile zuvorkommen will. Die Auflösung der morphologischen Struktur setzt nämlich autolytische Vorgänge innerhalb der Zelle voraus, die zu einer Denaturierung der zellspezifischen Bausteine führen. Diese besitzen, wenn sie in Freiheit gesetzt sind, antigene Fähigkeiten und lösen im lebenden Organismus die Bildung von Antikörpern aus. Antikörper gegen denaturierte Zellantigene sind aber nur noch gegen das Implantat gerichtet. Deshalb kann man auch die denaturierten Zellantigene nur als *unspezifische Reizkörper* bezeichnen, durch die allerdings andere immunbiologische Vorgänge verstärkt werden. Da normalerweise das Absterben der implantierten Zellen ebenfalls durch Autolyse erfolgt, wirken die dabei freiverdenden Zellbestandteile also vorwiegend unspezifisch. Es gehen dabei die Zellen erst nach und nach zugrunde. Dies führt dann zu einer protrahierten, *unspezifischen Verstärkung der schon präformierten immunbiologischen Vorgänge*.

Man wird sich nun fragen, worin der *spezifische Faktor* bei der „Frischzellentherapie“ besteht. — Wenn man einen immunbiologischen Wirkungsmechanismus annimmt, dann kann man diesen Faktor also nur auf nicht denaturierte Zellbestandteile zurückführen. Diese finden wir in großer Menge in der Aufschwemmung des zerhackten Gewebes. Durch das Zerschneiden werden viele Zellen vernichtet und deren Bestandteile unmittelbar in Freiheit gesetzt. Dabei kommt keine Denaturierung zustande wie beim idiopathischen Zelltod oder bei der Zerkleinerung in hochtourigen Maschinen. Wenn man die in der üblichen Weise hergestellten Gewebsaufschwemmungen nicht unmittelbar nach der Zerkleinerung einspritzt, dann werden sie

durch Oxydation an der Luft ebenfalls denaturiert. Das Medium, in dem die Gewebsfragmente aufgeschwemmt und zerkleinert werden, ist dabei von untergeordneter Bedeutung, solange es biologisch inaktiv ist und keine Veränderungen am Substrat setzt. — Alle empirisch gefundenen Tatsachen lassen sich also zwanglos *immunbiologisch* erklären. Die lebende Zelle ist aber dabei nicht das wirksame Agens, so daß der Name „Zellulärtherapie“ demnach nur seine Berechtigung behielte, wenn er mit Hinsicht auf die Wirkung der Therapie an der zu behandelnden Zellart gebraucht wird.

In konsequenter Verfolgung solcher immunbiologischer Ansichten war es nun möglich, die therapeutische Wirkung der konservierten zell- und organspezifischen Antigene zu dosieren und wesentlich zu verstärken, wenn man diese zusammen mit *gewebefremden, unspezifischen Reizkörpern* kombiniert und durch nicht denaturierende, *resorptions-hemmende Stoffe* für längere Zeit ein Antigendepot setzt. Dieses Verfahren ist in der Immunbiologie bekannt. Die dadurch erreichte *Steigerung der therapeutischen Wirkung* ist aber ein weiterer Beweis für einen immunbiologischen Mechanismus.

Wo liegen nun aber die Schwierigkeiten für die *allgemeine Anerkennung eines immunbiologischen Mechanismus*? In unzähligen Experimenten ist die Bildung und das Vorhandensein von organ- und zellspezifischen Antikörpern serologisch bewiesen und es steht auch ihre zytotoxische Wirkung fest. Schon P. Ehrlich sprach vom „horror autotoxicus“. Durch systematische Überimmunisierung mit Organzellen-Antigenen konnten abakterielle Myokarditiden, Pneumonien, Nephritiden usw. erzeugt werden (Frick). Diese schädigende Wirkung ist auch in vitro an Gewebskulturen gefunden worden. Bei den Arbeiten über antiretikuläre Seren nach Metschnikow,

Bogomoletz, finden wir dann Anklänge an die Vorstellung einer anregenden regenerationsfördernden Wirkung zytotroper Antikörper, die aber auf das mesenchymale Gewebe beschränkt bleiben. Der scheinbare Widerspruch, daß niedere Konzentrationen von zytotropen Antikörpern anregen und hohe hemmen, läßt sich jedoch durch folgende Überlegungen aufklären:

Zellspezifische zytotrope Antikörper können wie alle Antikörper nur auf Grund einer *Antikörper-Antigen-Reaktion* wirken, d. h. nur, wenn sie an das bestimmte Antigen gelangen, gegen das sie spezifisch gerichtet sind. Dieses ist hier aber intrazellulär gelegen und ein Bestandteil der lebenden Zelle. Durch diese Kopplung fällt es daher für die ihm zukommenden Aufgaben innerhalb der Zelle aus. Darin liegt für diese ein Schaden, den sie, um lebensfähig und funktionstüchtig zu bleiben, reparieren muß. Das Ausmaß des Schadens hängt dabei von der Menge der so ausgefallenen zellspezifischen Bausteine ab. Diese Zellbestandteile können ebenso wie auch die gegen sie gerichteten Antikörper von ganz verschiedener Art sein. Der Schaden ist also proportional der Konzentration der Antikörper, die an die einzelne Zelle gelangen. Fallen durch niedere Konzentrationen nur wenige aus, so kann dieser leicht repariert werden; sonst muß aber die Zelle daran zugrunde gehen. Die Regeneration ist wie das Wachstum aber eine *aktive Zelleistung*, bei der hochspezifische und hochmolekulare Zellbestandteile durch Autosynthese entstehen. Der Gedanke, mit fertigen Zellbausteinen eine Zelle von außen substituieren zu wollen, trägt deshalb den physiologischen Gegebenheiten keine Rechnung. Es ist überhaupt noch fraglich, ob solche hochmolekularen Stoffe, wie sie die zellspezifischen Bestandteile darstellen, überhaupt in eine Zelle aufgenommen, eingebaut und verwertet werden können. Die

Regeneration der Zelle ist aber nicht nur darauf gerichtet, den gesetzten Schaden zu überwinden, sondern sie führt meines Erachtens auch zur Revitalisierung und zur Beseitigung anderer Schäden, die vielleicht schon latent vorhanden waren, jedoch unter der Reizschwelle zur Auslösung der Regeneration gelegen haben können. Gerade solche Schäden beeinträchtigen unter Umständen aber die Funktion der Organe sehr. Man schafft also *durch ein gezieltes partielles Trauma den Anreiz zur Regeneration* und damit zur Harmonisierung der korrelativen Beziehungen der Organsysteme untereinander. Wir kennen diesen biologischen Vorgang besonders von Versuchen an Einzellern und an niederen Lebewesen, wie z. B. Süßwasserpolyphen und Strudelwürmern. Aber auch bei Gewebekulturen in vitro ist die Zerstückelung durch Zerschneiden bei den Passagen Voraussetzung für das Weiterleben.

Die Möglichkeit, zerstörend zu wirken, schließt bei der Therapie mit frischen oder konservierten Zellantigen-Präparaten keine Gefahr ein; denn die dazu erforderliche „Überimmunisierung“ wird schon aus der Art des Vorgehens heraus vermieden. Die einzige wirkliche Gefahr, die in der Übertragung von Zoonosen und banalen Infektionserregern liegt, entfällt aber bei sterilisierten Präparaten. Immunbiologische Vorgänge laufen langsam ab, so daß keine Organschäden entstehen können, wenn man nur einmal das Antigen einbringt. Zudem würden aber Gegenregulationen die Entstehung von zu hohen Antikörpertitern durch Bildung von gegen die Antikörper gerichteten Abwehrstoffe verhindert. Wenn der immunbiologische Mechanismus intakt ist, dann funktioniert er nämlich auch bei den Gegenregulationen.

Selbst wenn noch ein weiterer substituierender Mechanismus bei der aktiven Zellulärtherapie beteiligt sein sollte, dann

müßte man sich die Frage stellen, ob es richtig ist, daß man dabei jede andersartige Behandlung unterlassen soll. Diese Ansicht vertritt *Niehans*. Sie ist sicher nicht richtig, weil diese Therapie vorwiegend den *Reiz zur Regeneration* abgibt, durch den dann eine Umstimmung erfolgt. Dabei muß man jedoch bedenken, daß eine gewisse Zeit vergeht, ehe sich der regenerative Reiz auswirken kann. Man wird also im Anschluß an die Therapie mit einem Präparat aus Myokard einem kranken Herzmuskel bei dekompensiertem Kreislauf nicht das stützende Digitalis oder Strophanthin vorenthalten dürfen, genau so wenig wie man einem Diabetiker das Insulin entziehen oder auf die Zufuhr von Vitaminen, Spurenelementen und Nährstoffen verzichten kann. Notwendig ist es allerdings, daß man Gifte und Schädigungen vermeidet. Eine wesentliche Voraussetzung ist weiterhin, daß die Ursachen einer Erkrankung nach Möglichkeit beseitigt werden. Wir wissen aber, daß damit allein eine Krankheit noch nicht geheilt ist, wenn sonst die Tendenz zur Regeneration fehlt.

Anschrift des Verfassers: Stuttgart S, Gaisburgstraße 8.

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der Übersetzung vorbehalten.
Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing. — Druck: Hier. Mühlberger, Augsburg.
Printed in Germany.