

VITORGAN-INFORMATIONEN

VITORGAN-Arzneimittelfabrik GmbH., Ruit bei Stuttgart

Februar 1969

1/1969

Zur Entwicklung der Serum-Desensibilisierung:

Beeinflussung der Immun-Antwort durch Antikörper

Ein Rückblick auf die Entwicklung der Immunologie in den letzten 15 Jahren beweist, daß sich unsere wissenschaftlichen Konzeptionen durchgesetzt haben und unser Weg richtig war. Schon 1955 hat THEURER beim Therapiekongreß in Karlsruhe auf die Notwendigkeit der quantitativen Steuerung von organ- bzw. zellimmunologischen Vorgängen hingewiesen („Therapiewoche“ 6, 5/6, 132 [1955]). Dies geschah zu einer Zeit, als immunopathogene Autoaggressionen wissenschaftlich noch nicht anerkannt waren. Mit der tierexperimentellen Arbeit über die Auswirkung von Antikörperseren auf schon vorhandene gleichartige Antikörpertiter („Ärztl. Forschg.“ X. Jg., Heft I [S. II/1—II/2] vom 10. Januar 1956) hat er die Möglichkeit einer Beeinflussung der quantitativen Regulation der Antikörperbildung durch entsprechende Antikörper aufgezeigt. Dabei wurden Antikörper von derselben Tierspezies verwendet.

Der nächste Schritt war die Entwicklung der Gegensenibilisierung durch Modifikation der Eigenblutbehandlung zu einer neuartigen Desensibilisierungsmethode („Medizinische“ Nr. 44: 1569—1572 [1956]). Über diese Gegensenibilisierung hat er dann beim 5. Europ. Allergie-Kongreß in Basel im Oktober 1962 berichtet (Kongreßbericht S. 230—233). Die eigens für die Gegensenibilisierung (GS) entwickelte kolloidale Komplexverbindung aus Aluminium-hydroxyd und Kieselsäure mit Zusatz von Phenol („Serum-Activator“) bewirkt, wenn sie in vitro zu patienteneigenen Immunglobulinen zugesetzt wird, deren Umwandlung zum Antigen. Mit diesem können dann durch wiederholte Injektionen in geeigneter Dosierung Gegenreaktionen gegen eine pathogene Antikörperbildung ausgelöst werden. Diese hemmen die Synthese der pathogenen Antikörper bzw. blockieren dieselben und wirken anti-anaphylaktisch.

Die GS erfordert keine Allergentestung, ist einfach durchzuführen und höchst wirtschaftlich. Sie eignet sich besonders zur Behandlung von exogenen und endogenen allergischen und Autosensibilisierungskrankheiten, an denen vorwiegend humorale Antikörper beteiligt sind („Medizin heute“ 13. Jg., Heft 8, S. 247—249, August 1964 und Berichte von den Jahrestagungen 1954—1968 über die zytoplasmatische Therapie und die Serumdesensibilisierung).

Das Präparat „Serum-Activator“ hat sich tierexperimentell aber auch als Adjuvans zur Verstärkung der Antikörperbildung erwiesen. Besonders die Antikörperbildung gegen Globuline wird dadurch aktiviert. Das üblicherweise verwendete Freund'sche Adjuvans verstärkt hingegen die Antikörperbildung gegen die Albuminfraktion. Somit ergeben sich neue Anwendungsmöglichkeiten für den „Serum-Activator“ auch zur Verstärkung der Antikörperbildung bei der aktiven Immunisierung. Bekannt war bisher schon die Verwendung der GS in hohen Konzentrationen zwischen einer Verdünnung von 1:100 bis zur Stammlösung als Fokustest, durch den latente immunologische Vorgänge provoziert werden.

Eine ganz andere Methode zur Behandlung von immunopathogenen Autoaggressionskrankheiten insbesondere auch den Kollagenosen des rheumatischen Formenkreises hat THEU-

RER durch die Anwendung von Antikörperfragmenten entwickelt, deren Tropismus zum Antigen, d. h. in diesem Falle zu körpereigenen Zellen und Geweben einschließlich von humoralen Faktoren, erhalten bleibt. Diese Modifikation der Eigenblutbehandlung eignet sich besonders zur Behandlung von Krankheiten, an denen zellständige Antikörper beteiligt sind („Ärztl. Forsch.“ XI. Jg. Heft 5 I/259 bis I/263 vom 10. Mai 1957 und „Ärztl. Praxis“ Nr. 42 vom 19. Okt. 1957 sowie „Kongreßbericht vom 5. Europ. Allergiekongreß Basel 1962“ S. 230—233). Es sollen dabei die molekularen Zellbestandteile durch Antikörperbruchstücke gegen die Reaktion mit nativen Autoantikörpern blockiert werden. Im Gegensatz zu den Antikörperbruchstücken würden native Antikörper eine Umwandlung der Zellbestandteile zum Vollantigen bewirken und die Entstehung von Autoantikörpern unterhalten. Dieser Cirkulus wird durch die Anwendung der Antikörperbruchstücke durchbrochen.

Antikörperfragmente mit erhaltenem Tropismus zum Antigen können auch als Schlepperstoffe für Arzneimittel zu einem bestimmten Wirkungsort dienen (THEURER: „Physik. Med. u. Rehabil.“ 9. Jahrg., Heft 2, Februar 1968). Diese Entwicklung scheint erfolgversprechend zu sein bei Autosensibilisierungskrankheiten und bei gewissen Formen des Krebses („Physik. Med. u. Rehabil.“ 9. Jahrg., Heft 11, November 1968).

Die praktische Bedeutung einer biologischen Immunsuppression liegt nicht nur bei den immunopathogenen Autoaggressionskrankheiten, sondern auch bei den Immunreaktionen nach Organtransplantationen. Die physikalischen und chemischen Methoden haben hier nicht befriedigen können, weil sie allgemein die Abwehrbereitschaft des Organismus verringern und vermutlich auf lange Sicht cancerogen wirken. Deshalb sind biologische Methoden anzustreben, die in die Regulation der quantitativen Antikörpersynthese eingreifen und selektiv bestimmte Antikörperfraktionen zurückdrängen bzw. die Immunantwort verhindern d. h. eine immunologische Toleranz erzeugen.

Nach einem Referat in „Medical Tribune“ Nr. 3, S. 3, vom 17. Januar 1969 haben Donald A. ROWLEY, Frank W. FITCH und Frank P. STUART an der University of Chicago die Abstoßung von Nierentransplantaten bei Ratten ein ganzes Jahr lang verhindern können, ohne daß der immunologische Schutz der Tiere gegen Infektionen beeinträchtigt wurde. Sie haben mit den nach der Organtransplantation zu erwartenden Antikörpern d. h. mit Antispender-Serum wiederholt behandelt, ohne allerdings dabei ein Adjuvans zu verwenden. Diese Methode zur Immunprophylaxe und -therapie bei Organtransplantationen hat THEURER bei der „Jahrestagung über die zytoplasmatische Therapie“ 1959 in Stuttgart (Tagungsbericht S. 12) vorgeschlagen. 1965 bekam dieser Kenntnis von den Arbeiten von FITCH über die passive Immunisation mit homologem Anti-Schaf-Erythrocyten-Serum (NEIDERS, M. E., ROWLEY, D. A., and FITCH, E. W.: The sustained suppression of hemolysin response in passively immunized rats: J. Immunol. 1962, 88, 718) und übersandte FITCH Sonderdrucke seiner diesbez. Veröffentlichungen mit der Bitte, in dieser Richtung zu arbeiten. THEURER hielt es für möglich, „daß die für das Absterben von Transplantaten verantwortlich zu machende Transplantationsimmunität überwunden werden könnte durch eine prophylaktische Vorbehandlung mit den haptenkomplettierten, d. h. zum Antigen umgewandelten Antikörperfraktionen, die nach der Transplantation zu erwarten sind, indem man diese von einem anderen Individuum nach aktiver Immunisierung gewinnt und geraume Zeit vor der Transplantation in Art der GS dem Empfänger wiederholt injizieren könnte. Es müßten sich dadurch prophylaktisch immunologische Gegenreaktionen gegenüber Antikörperfraktionen bilden, die dann nach der Transplantation entstehen. Da diese Gegenantikörper früher gebildet werden, müßte die Intensität ihrer Wirkung und ihr blockierender Effekt stärker sein als die Wirkung der gegen das Transplantat sich bildenden Antikörper. Sofern es sich um größere Transplantate handelt, die selbst die Fähigkeit zur Antikörperbildung haben, könnte auf Grund der Wechselbeziehung auch der Spender in analoger Weise vorbehandelt werden.“

Im Januar 1966 befaßte sich ein von der VITORGAN GmbH durchgeführtes Symposium in Stuttgart mit der Möglichkeit zur wissenschaftlichen Fundierung dieser und anderer Problemstellungen bei unseren Therapiearten. Ein Exposé darüber wurde verschiedenen Instituten und Wissenschaftlern zugesandt.

Eine weitere wichtige Indikation des therapeutischen bzw. prophylaktischen Prinzips der GS wurde inzwischen ebenfalls bestätigt.

Bei der V. Jahrestagung über die „zytoplasmatische Therapie und Modifikationen der Eigenblutbehandlung 1959“ (Tagungsbericht S. 13) hat THEURER aufgrund der empirischen Erfolge der GS in der Humanmedizin zur Vermeidung der Erythroblastose und Rh-Blutinkompatibilitäten vorgeschlagen, „alle Rh-negativen Mädchen mit dem Blut von Rh-negativen Frauen, die gegen den Rh-Faktor sensibilisiert sind, in Art der GS vorzubehandeln, um bei einer etwaigen Ehe mit einem Rh-positiven Mann eine Erythroblastose des ebenfalls Rh-positiven Foeten zu vermeiden. Auch hier wäre wohl die Auswirkung der prophylaktisch durchgeführten Behandlung stärker als bei einer etwaigen späteren therapeutischen GS.“

Nach einem Bericht über die 105. Versammlung der „Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte“, die im Oktober 1968 in Heidelberg stattfand (DÄ. Nr. 1 — 4. 1. 1969 S. 39) hat Professor Dr. J. V. NOSSAL (Melbourne/Australien) die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Methode bestätigt: „Der Mutter wird sofort nach der Geburt des ersten, noch nicht geschädigten Rh-positiven Kindes eine Injektion von Anti-Rh-7S-Antikörper mit hohem Titer verabreicht. Dieser verhindert die Sensibilisierung der nächsten Schwangerschaft.“

Es ist erfreulich, daß durch die Grundlagenforschung die Wirkungsmechanismen und -möglichkeiten unserer Behandlungsmethoden bewiesen und anerkannt werden, nachdem diese sich in der Human- und Veterinärmedizin seit vielen Jahren vieltausendfach bewährt haben. Leider war es Dr. THEURER und der VITORGAN GmbH nicht möglich, in größerem Umfange tierexperimentelle Grundlagenversuche durchzuführen. Auch blieben viele Bemühungen, geeignete deutsche und ausländische Institute zu entsprechenden Versuchen zu bewegen, erfolglos. Wie auf vielen anderen Gebieten ist nun die Bestätigung für die Richtigkeit des in Deutschland eingeschlagenen wissenschaftlichen Weges aus dem Ausland zu uns gelangt. Die Veröffentlichung der Problemstellungen in den Tagungsberichten über die zytoplasmatische Therapie und die Methoden der Serumdesensibilisierung beweist aber, daß heute noch, nach mehr als 10 Jahren, diese Berichte aktuell sind.

Erzeugung von Immuntoleranz durch Antigen

ROWLY, FITCH und STUART haben auch die immunsuppressive Wirkung der wiederholten Behandlung mit kleineren Antigenmengen bestätigen können („Medical Trib.“ Nr. 3 vom 17. 1. 1969). Das Antigen allein habe die Antikörperreaktion der Ratten unterdrückt, während die intracutane Injektion von Antigen gemischt mit FREUND'schem Adjuvans, die zellgebundene Reaktion (verzögerte Hypersensibilität) unterdrückt habe.

Professor NOSSAL hat bei der erwähnten 105. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte auf die Bedeutung der Antigengröße, -dosis und -verweildauer, auch Persistenz genannt, hingewiesen. Für die Erzeugung der Toleranz sei die Persistenz eines Antigens in extrazellulärer Form wichtig.

Diese Art der Anwendung von organ- und individualspezifischen Antigenen wurde von THEURER durch die Einführung der REVITORGAN-Dilutionen 1958 vorweggenommen (R. DETMAR: Prophylaxe und Therapie allergischer Krankheiten — Bericht über den 4. Kurs über die zytoplasmatische Therapie am 14. und 15. Juni 1958 in Stuttgart: „Ärztl. Praxis“ XI. Jg., Nr. 4 [S. 110/111] vom 24. Januar 1959; THEURER: „Ärztl. Praxis“ XI. Jg., Nr. 35 und 36, S. 1120—1122 und S. 1167—1168, vom 29. August und 5. September 1959; „Kongreßbericht vom V. Europ. Allergiekongreß 1962 in Basel“ S. 230/232).

Die Entwicklung der REVITORGAN-Dilutionen beruht auf der Analogie zu der sog. spezifischen Hyposensibilisierung bei allergischen Erkrankungen durch Anwendung von spezifischen Allergenen. Der Gedanke, der zur Entwicklung dieser Organ-Dilutionen führte, war, „durch Verdünnung der Organvollsubstanzen und der darin enthaltenen Eiweißkörper alle Gefahren von allergisch-anaphylaktischen Stresssituationen zu beseitigen und bei gleichzeitig erhaltener regenerativer Wirkung einen desensibilisierenden Effekt zu erzielen“ (THEURER: „Therapiewoche“ 11, 9, 511 [1961]). Die Herstellung der Dilutionen wurde möglich durch das besonders schonende, eigens entwickelte VITORGAN-Aufschließungsverfahren der REVITORGAN-Trockensubstanzen (DBP Nr. 1 090 821), das die Wasserlöslichkeit von Zellbestandteilen beträchtlich steigert und bei erhaltener Funktionsspezifität die Artspezifität tierischer Organextrakte verringert. Die Mitverwendung einer geeigneten oberflächenaktiven Substanz (Lauryl-Natriumsulfat) ermöglicht es, Lipide emulgiert zur Wirkung zu bringen und die Organ-Dilutionen ohne Denaturierung zu konservieren. Durch geeignete Verdünnungen wurde eine individuelle Dosierung des antigenen Reizes möglich. Die von Professor NOSSAL für die Entstehung einer Immuntoleranz erkannte Persistenz im extrazellulären Raum wird durch Mitverwendung der oberflächenaktiven Substanz gesteigert.

Im erwähnten Symposium im Januar 1966 in Stuttgart hat THEURER diese Methode prophylaktisch und therapeutisch auch für die Erzeugung bzw. Unterhaltung einer Immuntoleranz bei Organtransplantationen vorgeschlagen, wobei „der Empfänger mit individualspezifischen Organ- bzw. Zellantigenen des Spenders (Haut oder Blutzellen) in hohen Verdünnungen wiederholt behandelt werden sollte“. Professor M. HASEK, Prag, hat diese Wirkung experimentell bestätigt (Research Report 1959—1966 of the Institute of Experimental Biology and Genetics, S. 214: Czechoslovak Academy of Sciences).

Die REVITORGAN-Dilutionen haben sich besonders bei der Therapie chronischer Organerkrankungen mit Autosensibilisierungsvorgängen bewährt. Erstmals steht hier ein organimmunologisches, molekular-regeneratives therapeutisches System zur stufenweisen Dosierung zur Verfügung. Auch die perlinguale Wirkung solcher Dilutionen in Form besonderer Präparate (REVITORGAN-Lingual) kann experimentell als gesichert gelten (Jahrestagungen 1967 und 1968).

Die molekular-regenerative Wirksamkeit solcher hohen Organverdünnungen (10^{-6} , 10^{-9} , 10^{-12} g bezogen auf die Menge von löslichem Eiweiß in Trockenform) läßt sich vielleicht erklären durch die Erzeugung einer immunologischen Toleranz bzw. durch eine biologische Immunsuppression als Voraussetzung für eine induzierte Reduplikation der makromolekularen Wirkstoffe im Organismus. Die Vermehrung dieser Wirkstoffe könnte über eine Kettenreaktion erfolgen, die von Zelle zu Zelle verläuft, ähnlich wie im negativen Sinne bei der Virusvermehrung. Hier sind die Wirkstoffe aber nicht pathogen, sondern wirken als *Euthetisine*. Dieser Terminus wird in Anlehnung an Arbeiten von B. KERN, Stuttgart, als Gegenbegriff zu den Toxinen vorgeschlagen. Er soll den Unterschied zur Allopathie ausdrücken, bei der die therapeutischen Wirkungen meist durch Hemmungseffekte zustande kommen.

Der grundsätzliche Unterschied zur sogen. Zellulärtherapie besteht bei der zytoplasmatischen Therapie in der Dosierbarkeit des immunologischen Reizes durch die unmittelbar wirksamen, chemisch aufgeschlossenen, hochmolekularen zellulären Wirkstoffe mit erhaltener Funktionsspezifität und in der Verringerung der Artspezifität dieser Euthetisine durch die VITORGAN-Verfahren. Bei der zytoplasmatischen Therapie sind deshalb keine nachteiligen Zwischenfälle oder Komplikationen zu befürchten. Ein Persistieren von tierischen oder foetalen Zellen im Organismus wäre nur bei Immunsuppression oder nach Erzeugung einer immunologischen Toleranz möglich (THEURER: Tagungsbericht über die cytoplasmatische Therapie vom Juni 1959, S. 12, sowie „Die Kleintierpraxis“ 9. Jg., H. 4, 1964).