

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

ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis

XXII. Jahrgang Nr. 4 (Seiten 186/187) vom 13. Januar 1970

Dr. med. K. Theurer

Immunologische Gesichtspunkte bei der Kältechirurgie



Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski · München-Gräfelfing

Immunologische Reaktionen lassen sich unterteilen in:

- a) die Synthese von Antikörpern, d. h. von besonderen Eiweißmolekülen, den Immunglobulinen in Zellen des lymphatischen Systems (Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen), auf den Reiz eines Antigens. Es gibt humorale Antikörper, die im gesamten Organismus frei zirkulieren, und an Lymphozyten gebundene Antikörper, die besonders im Gewebe zu finden sind, in denen eine Antigen-Antikörperreaktion stattfindet. Antigen kann jeder vom Organismus als körperfremd empfundene Stoff sein, u. U. sogar körpereigene Moleküle. Die Antikörper sind spezifisch gegen das sensibilisierende Antigen gerichtet und reagieren mit diesem;
- b) die Antigen-Antikörperreaktion und ihre Auswirkungen auf den Organismus. Die Folgen können erwünscht oder auch unerwünscht sein: erwünscht als Immunität bei der Abwehr von Infektionserregern, Toxinen und anderen Schädlichkeiten sowie beim Krebs — unerwünscht bei allergisch-anaphylaktischen Reaktionen, immunopathogenen Autoaggressionen gegen körpereigene Gewebe, sowie nach der Transplantation von inkompatiblen Organen.

Insgesamt sind die immunologischen Vorgänge sehr komplexer Art und noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt. Bei der Allergie führt die Antigen-Antikörperreaktion z. B. zum Freiwerden bestimmter Reizstoffe (Menkin-Stoffe und H-Substanzen), die für die allergischen Erscheinungen verantwortlich gemacht werden. Am Abbau und der Beseitigung des Antigen-Komplexes ist Komplement mitbeteiligt, eine in der Blutflüssigkeit enthaltene komplexe eiweißartige Substanz. Diese lagert sich bei bestimmten Arten von Antikörpern an den Antigen-Antikörperkomplex an. Unter Mitwirkung von Komplement werden auch Körperzellen zerstört

(lysiert), wenn sie Antigen enthalten. Ohne Komplement kann die Antigen-Antikörperreaktion gewisse Zellfunktionen blockieren. Für die zytolytische bzw. zytotoxische Wirkung müssen besonders die zellulären Antikörper verantwortlich gemacht werden.

Sind immunologische Reaktionen bei der Kältechirurgie möglich?

Voraussetzung für immunologische Reaktionen sind:

- > die Fähigkeit des Organismus zur Antikörperbildung (Kompetenz),
- > das Freiwerden von Antigen aus den absterbenden Zellen.

Im Gegensatz zur Behandlung mit ionisierenden Strahlen und Zytostatika verursacht die Kältechirurgie keine Immunsuppression. Die Kälteschädigung beschränkt sich auf das eingefrorene Gewebe. Freiwerdende Antigene können deshalb im gefundenen Gewebe Antikörperbildung auslösen.

Die Kälteschädigung durch die Bildung von Eiskristallen ist bei weniger tiefen Kälte Temperaturen und langsamerem Einfrieren effektiver als bei schlagartiger Tiefkühlung. Experimentell werden im Laboratorium Gewebezellen aufgeschlossen, indem man sie wiederholt einfriert und wieder auftaut. Es erscheint wahrscheinlich, daß dadurch auch die Membranen der Lysosomen aufgesprengt werden und die Lysenzyme in Freiheit gelangen. Diese führen dann sekundär zu einer weiteren enzymatischen Aufschließung. Im Gegensatz dazu werden zur Erhaltung der Vitalität von Zellen bei der Kältekonserverung von Sperma, Blut- und Gewebezellen höchste Kältegrade bei schlagartigem Einfrieren verwendet. Dabei wird die intrazelluläre Eiskristallbildung auf ein Minimum herabgesetzt. Die Zeit bis zur Wiederauftauung hat sowohl für die Kälteschädigung als auch für die Kältekonserverung weit weniger Bedeutung als die

Art des Einfrierens und Wiederauftauens. Normalerweise werden Zellbestandteile des eigenen Organismus als körpereigen erkannt, so daß beim Absterben von Körperzellen und der Freisetzung des Zellinhalts keine Antikörperbildung zu erwarten ist. Die Beseitigung und der Abbau des Zelldetritus erfolgt durch Phagozytose und enzymatischen Abbau.

Gutartige Adenome — auch der Prostata — dürften sich in ihrer intrazellulären Zusammensetzung von Normalgewebe kaum unterscheiden. Immunreaktionen wären deshalb nur dann zu erwarten, wenn gegen bestimmte Gewebestandteile, wie z. B. gegen Blutgefäße, eine präformierte Sensibilisierung durch eine andere Krankheit besteht, so z. B. während und nach Phlebitiden, Arteriitiden, Endokarditis, Herzinfarkt, Nephritiden, Kollagenosen; auch unspezifische anamnestiche Reaktionen, die präformierte immunologische Sensibilisierungen verstärken, erscheinen theoretisch möglich.

Bei Malignomen ist eine Antikörperbildung möglich, wenn sich die Tumorzellen von Normalzellen durch zusätzliche oder abgewandelte Zellinhaltsstoffe unterscheiden. Man weiß heute jedoch, daß nicht alle Tumoren solche Tumorantigene enthalten und daß diese tumorspezifisch sind. Selbst Metastasen können sich von der Primärgeschwulst in ihrer Antigenität unterscheiden. Deshalb ist immuno-therapeutisch kein allgemein wirksamer Impfstoff gegen Tumoren zu erwarten.

Diagnostische Erfassung der Immunitätslage

Tumorantigene und Tumorantikörper können durch serologische oder biologische Reaktionen diagnostiziert werden. Dazu benötigt man das Antigen und die Antikörper. Beide lassen sich durch Gefrier-trocknung über Jahre ohne Wirkungsverlust konservieren. Man sollte deshalb vom Tumor durch Operation oder Nadelbiopsie Gewebe gewinnen und konservieren. Damit könnte man dann über lange Zeitspannen hinweg die Immunitätslage des Patienten überwachen. Die Antigenität von Tumoren und Normalgewebe läßt sich ebenfalls serologisch testen.

Neuere Forschungsergebnisse beweisen die Bedeutung der Antigendosierung (*Jacherts*). Sehr große Antigendosen blockieren die Antikörpersynthese und führen zur Immunparalyse. Mittlere Antigendosen bei einer Konzentration von 10^{-5} g pro ml Lösungsmittel induzieren optimal die Antikörperbildung. Bei Vorsensibilisierung genügen weit höhere Verdünnungen, um die Antikörperbildung wieder in Gang zu setzen. Sehr hohe Verdünnungen führen bei wiederholter Anwendung zur Immuntoleranz.

Bei der Kältechirurgie läßt sich die freiwerdende Antigenmenge nicht festlegen und der antigene Reiz deshalb schlecht dosieren. Nach den Erkenntnissen der Immunologie sollte man aber keine zu umfangreiche Vereisungen von Organgewebe vornehmen, es sei denn, daß dadurch die Hauptmasse des Gewebes abgestoßen wird und somit weniger Antigene in das reaktive gesunde Gewebe gelangen.

Unter Immuntoleranz versteht man, daß die Antikörperbildung auf den Kontakt mit dem tolerierten Antigen hin unterbleibt. Trotz Antigenität des Tumors ist es dann auch durch Freiwerden oder Injektion von sonst optimalen Antigenmengen nicht möglich, die Antikörperbildung in Gang zu setzen.

Im Verlauf der Krebserkrankung kann sich eine Immuntoleranz gegen die Krebsantigene ausbilden. Die immunologische Abwehr bricht dann zusammen und es kommt zum foudroyanten Tumorwachstum und zur Metastasierung.

Überwindung von erworbener Immuntoleranz

Ergebnisse der Grundlagenforschung über die Erzeugung und Aufhebung von Immuntoleranz lassen es als möglich erscheinen, daß eine nach der Geburt erworbene Immuntoleranz beseitigt werden kann.

1. durch Übertragung von Lymphozyten und lymphadenoiden Geweben aus Individuen, die gegen das Antigen sensibilisiert sind oder daraus hergestellten hochmolekularen Extrakten auf das tolerante Individuum.
2. durch Übertragung von Lymphozyten

aus nicht toleranten, nicht vorsensibilisierten Individuen und daraus gewonnenen hochmolekularen Extrakten auf das tolerante Individuum.

3. durch Behandlung des toleranten Individuums mit Antikörperseren, die nach aktiver Immunisierung und mit dem entsprechenden Antigen von einem nicht toleranten Individuum gewonnen wurden.

Die erste Methode ist bezüglich des Antigens spezifisch und deshalb wirksamer als die zweite, unspezifische Methode. Als Modifikation der zweiten Methode verwenden wir hochmolekulare Extrakte aus hyperergisch-allergisch reagierenden lymphatischen Geweben, insbesondere aus menschlicher Milz. Wir nehmen an, daß dadurch die hyp- bzw. anergische Reaktionslage des Krebspatienten besonders stark aktiviert werden kann. Im Rahmen unserer sogenannten „multifaktoriellen Krebstherapie“ verwenden wir aber auch sensibilisierte Immunozyten und Antikörperseren von freiwilligen Spendern, die mit dem jeweiligen Tumorantigen mehrmals vorsensibilisiert sind. Die Antikörper werden hier jedoch durch Merkaptoäthanol-Spaltung in ihre leichten und schweren Ketten fragmentiert. Diese tumortropen Bruchstücke benutzen wir dann als Vehikel für zytolytische bzw. zytostatische Substanzen, die an den Tumorzellen angereichert werden, u. a. verwenden wir 5-Fluorurazil. Bei der multifaktoriellen Krebstherapie wird zwischen Phasen der Tumorchemmung bei gleichzeitiger aktiver Immunisierung mit den körpereigenen Tumorantigenen und Behandlung mit lymphatischen Geweben zur Überwindung einer etwaigen Immuntoleranz wiederholt abgewechselt mit dieser immunochemischen Behandlung. Diese ist ebenfalls geeignet, Immuntoleranz zu überwinden. Alle Gefahren einer etwaigen Tumorübertragung werden durch Behandlung der Tumorantigene mit Formalin und Ultraschall beseitigt. Die Tumorantigene werden abwechselnd sc. und im. am 1., 3., 8. und 15. Tag, dann in monatlichen Abständen in einer Verdünnung von 1:1000 der Trockenextrakte injiziert.

Bei der Kältechirurgie von Tumoren er-

scheint es ebenfalls zweckmäßig, die Methoden zur Überwindung einer etwaigen Immuntoleranz gegen Tumorantigene mitzuverwenden. Unmittelbar vor und kurz nach der Einfrierung können dazu menschliche Lymphozyten transfundiert werden. Es ist aber auch möglich, hochmolekulare tierische Organextrakte aus Lymphknoten oder in Form eines Kombinationspräparates aus Milz, Thymus und Lymphknoten wiederholt in zweitägigem Abstand zu injizieren.

Adjuvantien und Boosterung

In der Immunologie bestehen umfangreiche Erfahrungen darüber, wie man die Antikörper-Antwort des Organismus verstärken kann. Gerade bei Tumoren sollte eine möglichst intensive Antikörperbildung ausgelöst werden, um das Tumorstadium einzudämmen. Wir versuchen dies zu erreichen, indem wir hochmolekulare Extrakte aus hyperergisch-allergisch reagierenden lymphatischen Geweben, insbesondere aus menschlicher Milz, zusammen mit den Tumorextrakten wiederholt injizieren. Tierexperimentell haben wir gefunden, daß insbesondere auch hochmolekulare Extrakte aus fetalen tierischen Geweben — ungeachtet der Artspezifität — die Antikörperbildung auf eine Antigengabe hin bei nicht vorsensibilisierten Individuen bis über das Zehnfache der Normalreaktion auf das Antigen allein steigern können. Besonders scheinen dazu Extrakte geeignet aus fetaler Leber und dem mütterlichen Anteil der Plazenta. Letztere hemmen gleichzeitig den Stoffwechsel von Krebszellen und steigern denjenigen von Normalzellen (*Wrba, Geipel, Jacherts*). Wiederholte Injektionen von Verdünnungen in einer Konzentration von 10^{-9} führen zur Roborierung und Schmerzbefreiung. Diese Behandlung erscheint besonders auch im Anschluß an die Kältechirurgie zweckmäßig und kann kombiniert mit den Methoden zur Überwindung einer etwaigen Immuntoleranz angewandt werden.

Eine Verstärkung der Antikörperbildung läßt sich auch durch Wiederholung der Antigengaben erreichen (Boosterung). Bei der Kältechirurgie kann dies durch

wiederholte kleinere Einfrierungen des Tumors geschehen. Man sollte dann nach dem Schema der Überimmunisierung vorgehen und soweit möglich am 1., 3., 8. und 15. Tag kleinere Einfrierungen durchführen.

Kombination von Kältechirurgie und Immunotherapie

Unmittelbar nach Wiederauftauung eingefrorener Tumoren könnte man durch Elektroresektion Tumorgewebe gewinnen und daraus konservierte Tumorantigene herstellen. Diese ließen sich dann sowohl diagnostisch zur Überprüfung der immunologischen Abwehr als auch therapeutisch zur Erhaltung und Verstärkung der Immunabwehr verwenden.

Im Anschluß an eine gezielte immunologische Tumortherapie in Art der multifaktoriellen Krebstherapie sollte man jedoch bei erreichter Sensibilisierung gegen die Tumorantigene keine Kältechirurgie anwenden, weil der immunologische Reiz dabei nicht dosiert werden kann und unerwünschte Immunreaktionen eintreten können.

Mögliche immunologische Komplikationen

Bei hyperergischer Reaktionslage des Patienten könnten durch die Kältechirurgie anamnestiche Reaktionen die präformierten immunologischen Vorgänge verstärken. Dabei ist besonders an die unspezifische Provokation allergischer Phänomene von immunopathogenen Autoaggressionen zu denken.

Wegen des Gehaltes an Blutgefäßen in der Prostata kann auch eine spezifische Aktivierung von präformierten Auto sensibilisierungsvorgängen besonders gegen Gefäßgewebe erfolgen. Dies könnte zur Verschlimmerung von chronischen und zur Exazerbation von rezidivierenden Organerkrankungen führen. Insbesondere scheint Vorsicht geboten zu sein bei Phlebitiden, beim Herzmuskelinfarkt, Nephritiden und bei den chronisch-rheumatischen Erkrankungen.

Hyperergisch-allergische Reaktionen in Art der Serumkrankheit erscheinen theoretisch möglich, wenn größere Gewebebe-

zirke durch die Vereisung zugrunde gehen oder eine spezielle Sensibilisierung durch etwaige Vorbehandlung (multifaktorielle Krebstherapie, Immunotherapie) besteht. Die Wahrscheinlichkeit, daß solche Komplikationen auftreten, ist jedoch sehr gering. Man sollte nur darauf gefaßt sein, um sie ggf. gleich zu erkennen und richtig zu behandeln.

Praktische Konsequenzen

Die Wirksamkeit der immunologischen Tumorabwehr dürfte umgekehrt proportional zur Anzahl der Tumorzellen sein. Wenn das Gleichgewicht zu Gunsten des Tumors gestört ist, kann die Reduzierung der Geschwulstzellen oder aber eine immunochemische tumorlytische Therapie den immunologischen Effekt verstärken. Bei einer biologischen Krebstherapie ist aber zu fordern, daß die immunologische Abwehr erhalten bleibt und möglichst aktiviert wird.

Immunreaktionen unterliegen gewissen rhythmischen Schwankungen, deshalb wäre es wünschenswert, die Immunitätslage kontrollieren und die immunologische Abwehr ggf. reaktivieren zu können.

Nach Beseitigung des Antigens sistiert die Antikörperbildung. Deshalb sollte man auch nach der Beseitigung des Tumors wiederholt aktiv mit Tumorantigen immunisieren und darauf achten, daß sich keine Immuntoleranz ausbildet. Es erscheint also zweckmäßig, in gewissen Abständen organo- und immuntherapeutische Kuren durchzuführen.

Antigen-Antikörperreaktionen sind im gesamten Organismus möglich, weil die Antikörper überall hingelangen. Sie erreichen deshalb auch versprengte Tumorzellen und Metastasen. Die Neuentstehung von Tumorzellen wird durch immunologische Abwehr in Schach gehalten. Es ist deshalb besonders wichtig, diese natürlichen Abwehrmechanismen zu erhalten und zu unterstützen.

Nach einem Vortrag, gehalten anläßlich des Symposiums über die Kältechirurgie in der Urologie am 24. Oktober 1969 in der Urolog. Privatklinik Dr. Reuter in Stuttgart.

Anschrift des Verfassers: 7000 Stuttgart, Frauenkopfstraße 49.

... die ...

... die ...