

Aus Forschung und Praxis

K. Theurer **Modifikationen der Eigenblutbehandlung – Die Gegensensibilisierung und die Behandlung mit Antikörperfragmenten**

Die Behandlung mit Eigenblut gilt als althergebracht. Lassen Sie mich deshalb meinen Ausführungen über Modifikationen der Eigenbluttherapie drei aphoristisch anmutende Sätze voranstellen, die ich in einem Tagungsbericht von Pfeiffer in „reformed“ gefunden habe. Sie lauten:

1. Die klinische Medizin besteht nicht nur aus einer Unzahl extrem aufwendiger Konzepte. Es handelt sich vielmehr um die ständige Optimierung des Bewährten.
2. Das Aufwendigste ist nicht immer das Beste, und schließlich
3. Das Neue ist meistens eher eine Frage des Verstehens nicht so sehr des Lernens.

Den wesentlichen Anstoß zur Entwicklung der Gegensensibilisierung hat mir das Buch von Herrn Haferkamp über die Eigenblutbehandlung gegeben. Ich möchte ihm dafür an dieser Stelle herzlich danken. Dem in diesem Büchlein zusammengefaßten Wissen habe ich Überlegungen über den möglichen Wirkungsmechanismus des Bogomoletzserums aufgrund immunologischer Gesichtspunkte gegenübergestellt.

Eigenblutbehandlung als unspezifische Reizkörpertherapie

Die Eigenblutbehandlung galt bis dahin als Methode der unspezifischen Reizkörpertherapie. Alle Modifikationen beruhten auf einer partiellen Denaturierung der Blutpräparate z. B. durch Stehenlassen oder Bestrahlen des Blutes mit UV- oder Kurzwellen bzw. Begasen mit Ozon, was die unspezifische Wirkung noch verstärken mußte. Die Ergebnisse der Immunologie zeigten aber, daß im Patientenblut krankheitsbezogene Reaktionsprodukte wie Antikörper, Autoantikörper, allergische Antikörper, Fermente und z. T. auch die sensibilisierenden Substanzen enthalten sind, die sich pathogen auswirken. Vom Organismus werden die körpereigenen Reaktionsprodukte nicht als Fremdstoffe empfunden. Deshalb unterbleiben Gegenreaktionen. Demgegenüber ist das Bogomoletzserum körperfremd und deshalb antigen. Im Gegensatz zu dem modernen Antilymphozytenserum, das ebenfalls als antimesenchymal bezeichnet werden kann, wird das Bogomoletzserum in sehr hohen Verdünnungen angewandt. Während das ALS die Lymphozyten schädigt bzw. vernichtet und damit auch die humo-

ralen Immunreaktionen zurückdrängt, soll das Bogomoletzserum das mesenchymale Gewebe aktivieren. Dies ist aufgrund unterschiedlicher Dosierung möglich. Bis heute hat aber das Bogomoletzserum noch nicht das Placet der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, während das Antilymphozyten-Serum mit der andersartigen, schädigenden Wirkung, volle Anerkennung genießt, obwohl es im Prinzip dasselbe ist. Schädigende Wirkungen sind jedoch leichter zu erfassen. Um prinzipiell ähnliche Reaktionen wie mit dem Bogomoletzserum in höheren Verdünnungen mit dem Blut von Patienten auszulösen, mußten die krankheitsbezogenen Reaktionsprodukte zunächst so verändert werden, daß sie nach Rückführung in den Organismus nicht mehr als körpereigen erkannt werden und spezifische Gegenreaktionen auslösen, die immunologisch vom beteiligten Antigen bzw. Hapten abhängig bleiben. Denaturierende Maßnahmen konnten deshalb für diese Umwandlung zu einem Antigen nicht in Betracht kommen, ebenfalls auch nicht die Konjugation mit einem anderen Antigen, wie sie seit Landsteiner in der Immunologie bekannt sind. Auch Chelatbildungen mit Schwermetallen schienen ungeeignet, wenn man eine unerwünschte zusätzliche Sensibilisierung des Organismus gegen die Umwandlungsprodukte vermeiden wollte. Ich benutzte deshalb eine selbstentwickelte, kolloidale Komplexverbindung aus Aluminiumhydroxyd und Kieselsäure mit stark adsorbierender Wirkung als Zusatz zu körpereigene Antikörper enthaltende Körperflüssigkeiten, wobei das Adsorbat durch Phenol stabilisiert und konserviert wird. Ohne Zusatz von Phenol wäre die immunologische Umwandlung reversibel. Andererseits wird durch Phenol die antigene Spezifität nicht verändert. Bei etwaiger Phenolüberempfindlichkeit wirken die hohen Verdünnungen des Phenols in Art von Nosoden desensibilisierend. Als Ausgangsstoffe können Venenblut, Serum, Plasma, Hämolysat, Liquor cerebrospinalis, Exsudate und Transudate, Gelenkergüsse, Inhalt von Kanthariden-Blasen und auch Eigenharn zum Antigen umgewandelt werden. Die so hergestellten Stammlösungen werden dann im Hunderterschritt bis 10–12g/ml und höher mit physiologischer Kochsalzlösung unter sterilen Kautelen verdünnt. Diese Verdünnungen werden in ähnlicher Weise wie die

Allergenverdünnungen bei der spezifischen Hyposensibilisierung in individualisierender, ansteigender Dosierung wiederholt reinjiziert. Die Applikation kann i. c., s. c. oder auch i. m. erfolgen oder aber auch nasal oder lingual.

Gegenreaktionen durch Reiztherapie

Durch die Behandlung werden Gegenreaktionen ausgelöst, die von der Konzentration des Präparates den Zeitabständen zwischen den Anwendungen und der jeweiligen Reaktionslage des Patienten abhängen. Zur Desensibilisierung werden Verdünnungen von 10^{-12} und höher ansteigend bis etwa 10^{-4} angewandt. Höhere Konzentrationen zwischen 10^{-4} bis 10^{-2} führen beim Menschen zur Provokation der immunologischen Vorgänge, wodurch sich infektiöse Herde erkennen und einer Sanierung zuführen lassen. Auch kann damit die Reaktionsbereitschaft des Organismus reaktiviert werden, z. B. bei Krebspatienten oder auch bei Akne vulgaris bzw. bei Immuntoleranz gegen bestimmte Bakterien, z. B. bei Dauerausscheidern und bei den sog. Dysbakterien. Während für die Gegensensibilisierung relativ kurze Intervalle zwischen den einzelnen Applikationen zu wählen sind, z. B. 1 bis 3 Tage täglich, dann 1 bis 2 Wochen jeden 2. Tag und schließlich jeden 3. Tag, sollte die Anwendung als immunologische Provokation z. B. am 1., 5., 12. und 20. Tag von je 0,5 ml s. c. oder i. m. erfolgen. Ich möchte annehmen, daß diese Provokationsmethode für den Organismus schonender ist, als die heute oft durchgeführte unspezifische Provokation des immunologischen Systems mit Bakterienextrakten, insbesondere in der Tumorbehandlung mit der BCG-Immunisierung.

Indikationen für die Gegensensibilisierung sind exogene wie endogene allergische bzw. hyperergische Erkrankungen und die biologische Immunsuppression einschließlich von immunopathogenen Autoaggressionen.

Vorteile der Gegensensibilisierung gegenüber der herkömmlichen Hyposensibilisierung mit dem Allergen sind: Keine Allergentestung ist erforderlich.

Nur einmalige Blutentnahme bzw. erneute, wenn sich das Allergenspektrum ändert, wobei dann für die neuen Verdünnungen die vorangehende und die neue Stammlösung zusammengemischt werden können.

Einfache und wirtschaftliche Herstellung der Präparate.

Bedeutung der Antikörper

Bei allen Erkrankungen, die sich immunologisch auswirken, sind die krankheitsbedingten Antikörperfraktionen erhöht gegenüber den anderen praeformierten Antikörperfraktionen ohne aktuelle Bedeutung. Immunreaktionen sind konzentrationsabhängig vom Antigen. Sehr hohe Verdünnungen des Antigens bleiben unerschwellig für die Auslösung der Antikörperbildung. Etwas weniger hohe Verdünnungen führen zur spezifischen Immuntoleranz gegenüber dem Antigen, d. h. daß auch bei höheren Konzentrationen keine Antikörperbildung mehr erfolgt. Mittlere Konzentrationen induzieren die Antikörperbildung, und sehr hohe Konzentrationen erzeugen eine allgemeine Immunparalyse. Die Dosierung richtet sich bei der Gegensensibilisierung deshalb nach der krankheitsbedingten Antikörperfraktion. Andere Blutbestandteile, die ebenfalls zum Antigen umgewandelt sein können, bleiben dann entweder unerschwellig oder führen bei wiederholter Behandlung zur Toleranz, so daß von ihnen keine nachhaltigen Wirkungen ausgelöst werden. Gegenreaktionen richten sich deshalb besonders gegen die aktuellen krankheitsbedingten Immunreaktionen.

1955 habe ich beim Therapiekongreß in Karlsruhe auf die Notwendigkeit einer quantitativen Steuerung von organ- und zellimmunologischen Vorgängen hingewiesen (Thera-

pie-Woche 6, 5–6, 132, 1955). Dortmals waren immuno-pathogene Autoaggressionen noch nicht als pathogenetisches Prinzip anerkannt. In einer tierexperimentellen Arbeit über die Auswirkungen von Antikörperseren auf schon vorhandene gleichartige Antikörpertiter habe ich 1956 die Möglichkeit einer Beeinflussung der quantitativen Regulationen der Antikörperbildung durch entsprechende Antikörper derselben Tierspezies aufgezeigt (Ärztliche Forschung, X. Jahrg., Heft 1, S. 2/1–2, vom 10. Januar 1956). Der nächste Schritt war 1956 die Entwicklung der Gegensensibilisierung durch Modifikation der Eigenblutbehandlung zu einer neuartigen Desensibilisierungsmethode (Medizinische Nr. 44:15/69 bis 15/72, 1956). Darüber konnte ich dann beim V. Europäischen Allergiekongreß in Basel 1962 berichten (Kongreßbericht S. 230 bis 233). Bei unseren seit 1954 alljährlich durchgeführten Jahrestagungen über die *Zytoplasmatische Therapie* und die *Methoden der Serumdesensibilisierung* in Stuttgart habe ich 1959 auf die Möglichkeit einer Prophylaxe der Erythroblastose bei blutinkompatiblen Schwangerschaften hingewiesen (Tagungsbericht S. 13). Es ist möglich, daß ich damit den Anstoß zur Entwicklung der Anti-D-Immunprophylaxe der Erythroblastose gegeben habe. Wie Sie wissen, hat sich bei nicht vorsensibilisierten Müttern diese Methode sehr segensreich ausgewirkt, indem sie die Sensibilisierung gegen inkompatible Blutgruppen, insbesondere den Rh-Faktor, für die folgenden Schwangerschaften zurückdrängen bzw. verhindern. Es werden hier menschliche Antikörper gegen die inkompatiblen Blutfaktoren des Kindes unmittelbar nach der Geburt in sehr hoher Dosierung der Mutter parenteral injiziert. Diese Methode läßt sich aber bei vorsensibilisierten Müttern nicht anwenden, wohl aber die Gegensensibilisierung. Diese muß dann während der ganzen inkompatiblen Schwangerschaft durchgeführt werden. Auch nach Organtransplantationen ist an eine solche fortlaufende Gegensensibilisierung zu denken.

Regulation der Immunantwort

Heute wird die Regulation der Immunantwort durch Antikörper in den Lehrbüchern der Immunologie wie z. B. v. *Humphry* und *White* im Thieme-Verlag und von *Nossal* als Suhrkamp-Taschenbuch beschrieben. Ich freue mich, daß durch die Grundlagenforschung die Wirkungsmechanismen und Möglichkeiten dieser Modifikation der Eigenblutbehandlung, wie auch der Anwendung hochmolekularer Organextrakte in Form hoher Verdünnungen bei der Zytoplasmatischen Therapie, anerkannt werden. Die Auswirkung solch hoher Verdünnungen zur Toleranzerzeugung bzw. Desensibilisierung nennt man heute „*low zone-Toleranz*“.

Tierexperimentelle Untersuchungen von Prof. *Kraft*, in der Medizinischen Tierklinik der Universität München, bestätigen die Wirksamkeit der Gegensensibilisierung. In Tierärztlicher Umschau Nr. 6/1973, S. 273, berichtet dieser: „Die deutlichsten Erfolge in unserer Klinik haben wir bisher bei hartnäckigen chronischen Hauterkrankungen verschiedener Genese, vor allem bei Pferden und Hunden und bei chronischen Affektionen der Luftwege besonders bei Pferden, gesehen. Gerade bei diesen Krankheiten sind asthmatoide Symptome häufig und die GS bringt hier noch bessere Erfolge als die Behandlung mit Corticoiden“. Prof. *Kraft* hat aber auch tierexperimentelle Versuche durchgeführt, wobei Hunde, die gegen Pferdefleisch sensibilisiert waren, nach der GS auf den Allergenextrakt keine Reaktionen mehr zeigten. Die sensibilisierten Meerschweinchen blieben beim Zitzen-Test nach der GS ohne feststellbare Reaktionen. Bei Meerschweinchen, die i. p. mit Pferdeserum sensibilisiert waren, blieben nach der GS anaphylaktische Reaktionen bei Anaphylaxie-Versuchen aus. Letzteres hat auch Dr.

Kindler, damals im Blutgruppenforschungsinstitut unter Prof. *Bahr* in Bensberg, tierexperimentell an vorsensibilisierten Kaninchen festgestellt.

Anwendung von Antikörper-Fragmenten

Eine zweite Modifikation der Eigenblutbehandlung beruht auf der therapeutischen Anwendung von Antikörper-Fragmenten mit erhaltenem Tropismus zum Antigen bzw. Allergen oder Hapten. Basis für diese Entwicklung waren Überlegungen über die mögliche Haptensierung von makromolekularen Organbestandteilen durch Zerkleinerung der Molekülgröße, wie wir sie bei der *Zytoplasmatischen Therapie* in die Organtherapie eingeführt haben. Der Informationscharakter der molekularen Fragmente muß dabei erhalten bleiben. Erste Versuche über die Aufspaltung von Antikörperfragmenten habe ich zusammen mit Prof. *Jachertz* 1956 am Hygiene-Institut in Tübingen durchgeführt. *Porter* hat dann 1959 mit der Aufklärung der molekularen Struktur von Antikörpern begonnen, während wir diese Methode in die Therapie einführen.

Die Behandlung mit Antikörper-Fragmenten eignet sich besonders für Krankheiten, an denen zellständige Antikörper beteiligt sind (Ärztliche Forschung, zu 11. Jg., Heft 5, 1/259—1/263 v. 10. Mai 1957; „Ärztliche Praxis“ Nr. 42 v. 19. Oktober 1957; sowie Kongreßbericht vom V. Europäischen Allergiekongreß 1962, S. 230 bis 233). Es werden dabei die molekularen Zellbestandteile bzw. Rezeptoren für Antikörper durch Antikörper-Bruchstücke (leichte und schwere Ketten oder das Fab-Fragment) gegen Reaktionen mit nativen Antikörpern und T-Lymphozyten blockiert. Im Gegensatz zu den Antikörper-Bruchstücken würden native Antikörper eine Umwandlung der Zellbestandteile zum Voll-

antigen bewirken und die weitere Entstehung von Autoantikörpern unterhalten. Dieser *Circulus vitiosus* wird durchbrochen. Andererseits ermöglicht eine Absättigung der antigenen Zellrezeptoren durch Antikörper-Fragmente ein Enhancement, d. h. eine Verstärkung bzw. einen Schutz dieser Zellen gegen zytotoxische bzw. zytolytische Wirkungen, die unter Mitbeteiligung von Komplement stattfinden. Dieses kann sich nicht an das Konjugat dieser Antikörper-Bruchstücke anlagern. Auch T-Lymphozyten, die als Killer-Zellen wirken, können durch die Blockierung der Rezeptoren nicht mit den jeweiligen Körperzellen, gegen die sie gerichtet sind, reagieren und diese vernichten.

Diese Methode eignet sich deshalb besonders zur Behandlung der sogenannten Kollagenosen und Autoaggressionskrankheiten, dann aber möglicherweise auch zur Erhaltung von Organtransplantaten. Ungeeignet ist sie beim Krebs. Hier können aber die Antikörper-Fragmente mit Tropismus zu Krebszellen als Schlepperstoffe für zytotoxische Substanzen dienen, die sich dann an den Krebszellen anreichern und diese vernichten. Hierüber habe ich 1968 an dieser Stelle berichtet. (Physikal. Med. u. Rehab., 9. Jg., Heft 2, Febr. 1968, u. Heft 11, 1968). Bei Autosensibilisierungsvorgängen werden hingegen die Antikörper-Bruchstücke an Corticoide angekoppelt, um die Auswirkungen der Antigen-Antikörper-Reaktionen durch Bildung von H-Substanzen in den betroffenen Zellen zu vermeiden.

Weitere Einzelheiten bitte ich aus der zur Verfügung stehenden Literatur zu entnehmen.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. KARL THEURER, 7302 Ostfildern 1, Brunnwiesenstraße 21.

Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH, 311 Uelzen 1, Ringstraße 4, Postfach 120/140
Schriftleitung: H. Haferkamp
Probehefte erhalten Sie gerne auf Wunsch. Jahresbezugspreis 60,— DM

Druck: C. Beckers Buchdruckerei, 311 Uelzen 1