

ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis

Teilsonderdruck

XXVI. Jahrgang Nr. 80 (Seiten 3353—3362) vom 5. Oktober 1974

Aktuelle Diskussion

Zellinjektionen: Ergänzung zur zytostatischen Tumortherapie?

Hemmung des Tumorwachstums über körpereigene Abwehr

Wie erklärt man sich heute den Wirkungsmechanismus der Frisch- bzw. Trockenzelltherapie?

THEURER: Seit 1950 habe ich immer wieder darauf hingewiesen, daß die spezifische Wirkung der Zellulartherapie nur durch molekulare Reparatur- und Regulationsmaßnahmen des Organismus auf die dabei mitinjizierten Zelltrümmer zu erklären ist und daß diese nichts mit einer Wirkung von intakten Zellen oder Gewebsfragmenten zu tun hat. Die intakten Zellen gehen nämlich durch Autolyse und Nekrobiose vor und nach der Implantation rasch zugrunde, so daß auch die aus ihnen freiwerdenden Zellsubstanzen für eine organspezifische Wirkung nicht mehr in Frage kommen.

Die Zellbestandteile, die jedoch bei der mechanischen Zerkleinerung der Organgewebe bereits vor der Injektion in Freiheit gesetzt werden, behalten ihre natürlichen Eigenschaften bei. Verständlicherweise werden sie aber bei der herkömmlichen Zellulartherapie nur in sehr geringer Menge mitinjiziert. Deshalb sind dort relativ große Injektionsmengen erforderlich, die dann wegen ihres Gehaltes an Fremdeiweiß für den Organismus eine besondere Belastung darstellen. Hinzu kommt, daß die bei der Autolyse entstehenden Abbauprodukte, insbesondere biogene Amine, toxisch wirken und sicher wesentlichen Anteil an der gefürchteten Belastungsphase der Zellulartherapie haben.

Welcher Art konnten nun die Wirkstoffe sein, die für die lang anhaltende Wirkung verantwortlich zu machen sind? Es mußte sich dabei vorwiegend um Strukturbestandteile von Zellen handeln, also um hochmolekulare Eiweißkörper, wie z. B. Nukleoproteide, Lipoproteide, Proteine, dann aber auch um Nukleinsäuren (RNA

und DNA), Lipide und Polysaccharide u. a., die man bei den herkömmlichen Organextrakten und Lysaten als Ballaststoffe bezeichnet und beseitigt. Da solche Stoffe vorwiegend im strukturierten Protoplasma der Zellen, also im Zellkern, in den Mitochondrien und Mikrosomen vorkommen, habe ich deren Anwendung „zytoplasmatische Therapie“ genannt.

Wenn man den makromolekularen Strukturbestandteilen von Zellen bisher keine gebührende Beachtung geschenkt hat, so mag dies daran liegen, daß sich bei den heute üblichen Prüfungsmethoden der Pharmakologie ihre Wirkung nicht sofort und unmittelbar erkennen läßt. Sie sind ja nicht in dem Sinne Wirkstoffe wie z. B. Pharmaka, Hormone, Vitamine oder Fermente. Ihre eigentliche Wirkung dürfte vielmehr darin bestehen, daß sie in biologische Mechanismen eingreifen und geschädigte Strukturen reparieren, so daß diese wieder funktionstüchtig werden. Es ist dabei an einen Mechanismus zu denken, der im Stoffwechsel der Zelle eine Revitalisierung durch einen Reiz bewirkt, und andererseits an einen Mechanismus, der eine fehlerhafte oder fehlende Bildung gewisser Eiweißstoffe im Organismus repariert.

Die wissenschaftliche Grundlagenforschung hat inzwischen Reparaturmechanismen an defekt gewordenen Desoxyribonukleinsäuren nachgewiesen, an denen eine Kette von Repairenzymen sowie Nukleotide beteiligt sind. Diese könnten substitutionell zugeführt werden (I. Berndt: *Angew. Chem.* Nr. 1 S. 289/1973; *Sofort-Kongreß-Dienst Bayer* 1, 14. Januar 1974). Auch an Mechanismen der genetischen Rekombination durch „Gentransplantation“ ist zu denken (Theurer: *Ärztliche Praxis* 38, 1869—70 [1960]). Forschungsergebnisse über Stoffwechselregulation durch chemische Modifizierung von Enzymen (H. Holzer u. W. Duntze: *Forschung '72: Fischer-Taschenbuch Verlag* S. 116) sprechen für die Möglichkeit einer Beeinflussung von En-

zymen durch zugeführte monomere identische Bestandteile in Form von Oligo- und Polypeptiden, durch die die Funktion der Enzyme aus- bzw. eingeschaltet werden kann, so daß keine In-toto-Synthese bei Bedarf dieser Enzyme über die genetische Synthesekette erforderlich ist. Bei der zytoplasmatischen Therapie werden gerade solche Wirkungen durch großmolekulare Bruchstücke von nativen korpuskulären Zellbestandteilen (Membranen, Ribosomen, Mitochondrien) u. a. sowie Makromolekülen diskutiert. Solche Bruchstücke werden durch ein besonders schonendes Aufschließungsverfahren, die Vakuum-Säuredampfolyse bei Normaltemperatur, gewonnen.

Den molekular-regenerativen Mechanismen stehen Regulationsmechanismen, z. B. durch Regulationsstoffe der Zelle wie Interferon, Chalone, Prostaglandine, dann Redoxmechanismen und energieübertragende Phosphatsysteme des Adenosins, Guanosins und Cytidins, vegetative Beeinflussungen und unspezifische Umstimmungseffekte, nicht zuletzt aber immunologische Mechanismen gegenüber.

Makromoleküle können sich aufgrund ihrer Stereospezifität in komplexen Mischungen erkennen und mit gleichartigen oder mit Rezeptormolekülen der Zelloberfläche reagieren. Hierauf beruht der Organotropismus. Die Aufnahme in die Zellen erfolgt über solche Rezeptoren oder auch durch Pinozytose, d. h. Aufnahme von Tröpfchen.

Besonders wegen der immunologischen Wirkungskomponente ist eine individuelle Dosierung der Präparate von entscheidender Bedeutung sowohl für die Verträglichkeit der Therapie als auch für die Wirkung der vielseitigen Faktoren. Durch Sensibilisierung könnten einerseits immunopathogene Autosensibilisierungen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen ausgelöst werden, andererseits eine Blockierung der antigenen Wirkungskomponenten durch Antikörper erfolgen. Eine molekulare Therapie kann durch verschiedene Verdünnungsgrade der Lösungen einwandfrei dosiert werden. Mit hohen Verdünnungen läßt sich gegen die zugeführten Organantigene Immuntoleranz erzielen, so daß danach auch bei höherer Dosierung Immun-

reaktionen unterbleiben. Bei krankheitsbedingten Organsensibilisierungen (Autoimmunkrankheiten) wird durch wiederholte Behandlung mit höheren Verdünnungen des Antigens wie in der Allergiebehandlung eine Desensibilisierung, d. h. eine biologische Immunsuppression, erzielt. Deshalb verwenden wir bei der zytoplasmatischen Therapie verschiedene Verdünnungsstufen, wobei man mit unterschwelligen Reizen beginnt und die Konzentrationen bei wiederholten Behandlungen bis zur therapeutischen Wirkung steigert (Theurer: Biologische Immunsuppression und molekulare Regeneration durch Zytoplasmatische Therapie, Zeitschrift für Allgemeinmedizin Heft 5, S. 234—237, 1972). Zell- und Gewebsfragmente lassen sich selbst nicht weiter verdünnen und können deshalb molekular nicht dosiert werden. Hinzu kommt, daß sich zur Erzeugung einer Immuntoleranz ganze Zellen und Gewebe weniger gut eignen als Moleküle (Gustav J. V. Nossal: Antikörper und Immunität, Suhrkamp Taschenbuch).

Die Erzeugung einer Immunparalyse durch sehr hohe Antigendosierung scheint bei der Zellulärtherapie möglich; sie erfordert aber eine viel höhere Dosierung der Antigene, als sie üblicherweise angewandt wird, und bedeutet für den Patienten eine Gefährdung, wenn die erforderliche Dosis nicht erreicht wird (Highzone-Toleranz). Wegen der unkontrollierbaren Immunreaktionen kann die Zellulärtherapie nur in Abständen von mehr als einem halben bis einem Jahr wiederholt werden. Bis dahin sind die ausgelösten Immunreaktionen wieder abgeklungen. Dennoch besteht dann eine Gefährdung durch hohe Antigenkonzentrationen. Da jedoch die Organpräparate schwache Antigene sind, dürften relativ selten bedrohliche Reaktionen auftreten.

Dieselben Gesichtspunkte sind auch bei Anwendung der zytoplasmatischen Trokensubstanzen zu berücksichtigen. Jedoch sind hier wegen der unmittelbaren Wirkung der Zellinhaltsstoffe viel geringere Antigenmengen erforderlich. Demgegenüber ermöglichen die aus den Trockensubstanzen hergestellten Dilutionen eine Langzeit- und Daueranwendung sowohl

als Injektionstherapie wie auch bei lingu-
larer, nasaler und konjunktivaler Anwen-
dung über die Schleimhäute in Form von
Lingual-Präparaten und Augentropfen so-
wie über die Haut als Organsalben und
-cremes.

Welche Indikationen für den Einsatz
der Zellulartherapie sind vertretbar?

THEURER: Der Indikationsbereich der
Zellulartherapie deckt sich mit den Trok-
kensubstanzen der zytoplasmatischen The-
rapie. Es kommen hier besonders Erkran-
kungen in Betracht, bei denen der Orga-
nismus keine Bereitschaft zu überschießen-
den Immunreaktionen besitzt: degenerati-
ve Leiden, anlagebedingte Insuffizienzen,
Leistungsabfall von Organen und Organ-
gruppen einschließlich Dysfunktionen in-
nersekretorischer Drüsen, chronisch-dege-
nerative Erkrankungen des Stütz- und Ge-
fäßapparates, Abnützungserscheinungen
und vorzeitiges Altern. Die Indikationen
betreffen also überwiegend die Revitalisie-
rung und Funktionssteigerung von Orga-
nen und eine allgemeine Umstimmung.

Kontraindikationen der Zellularthera-
pie sind allergische Erkrankungen, im-
munopathogene Autoaggressionen von Or-
ganen und Organsystemen, entzündlich-
infektiöse Erkrankungen und solche, bei
denen eine Dauersubstitution von Stoff-
wechselfaktoren notwendig ist, wie z. B.
Enzymopathien und genetische Defekte.

Der Mongolismus gilt bei der Zellular-
therapie als wichtige Indikation. Erfahrun-
gen von Prof. Wunderlich, München, u. a.
sprechen dafür, daß bei dieser chromoso-
malen Aberration, die ja nicht beseitigt
werden kann, sich die Erfolge durch eine
Dauersubstitution von Stoffwechselfakto-
ren mit Lingual-Präparaten und Injek-
tionskuren von Dilutionen in Abständen
von einem Viertel- bis einem halben Jahr
verbessern lassen. Außerdem können
Trockensubstanzen in sich verlängernden
Abständen von einem halben bis einem
Jahr injiziert werden.

Kann die Frischzelltherapie immunde-
fizitäre Zustände (partiell AK-Man-
gel-Syndrom) günstig beeinflussen?

THEURER: Beim partiellen Antikörper-
Mangelsyndrom mit insuffizienten Immun-
zellen (B-Lymphozyten) erscheint eine Be-
einflussung durch die Frischzelltherapie
möglich. Eine Frischzelltherapie mit le-
bendfrischen Immunozyten könnte hier
aber eine Gefährdung des Patienten von
seiten des Transplantats bedeuten, wenn
die übertragenen Zellen nicht vorher ge-
gen den Empfänger tolerant gemacht sind
oder genetisch mit diesem übereinstimmen.
Sonst ist eine Art Runt disease zu be-
fürchten, bei der sich die transplantierten
Immunzellen gegen den Wirt richten. Hier
gelten die Gesichtspunkte der Transplan-
tationsimmunologie. Weder die Bluttrans-
fusion noch die Übertragung von mens-
lichem Knochenmark sowie von fetalen
Thymuszellsuspensionen bei Thymusapla-
sie sind mit der Zellulartherapie identisch.
Es werden hier menschliche immunkompa-
tible Zellen und keine heterologen, in-
kompatiblen tierischen Gewebe übertra-
gen. Trockenzellen sind nicht mehr lebens-
fähig und können fehlende Immunzellen
nicht ersetzen. Es erscheint aber möglich,
daß sie die Funktion von insuffizienten
Zellen des Immunsystems anregen können.
Tierexperimentelle Untersuchungen mit
der zytoplasmatischen Therapie beweisen,
daß Präparate z. B. aus fetalem Thymus
vom Rind die zelluläre Immunität in Mäu-
sen hemmt, während solche aus jugendli-
chem Thymus diese verstärkt (Prof. Sor-
kin, Davos). Präparate aus dem fetalen
Pankreas vom Rind steigern die Eiweiß-
synthese in vivo im Pankreas von Mäusen
um 30%, Präparate aus jugendlichem
Pankreas um 50%. Präparate aus jugendli-
chem Gehirn stimulieren in einer Konzen-
tration von 10^{-9} die Eiweißsynthese im
Gehirn ebenfalls (um 50%) weitgehend or-
ganspezifisch. Durch vorherige Verdauung
der Organpräparate mit Pronase und an-
dererseits mit Ribonuklease läßt sich fest-
stellen, daß die Syntheseaktivierung durch

Eiweißbestandteile und nicht durch RNA ausgelöst wird. (Prof. Dr. P. Chandra, G. Axmann, Frankfurt). Im Gegensatz zu den Ansichten der Zellulartherapie bestehen Unterschiede von Präparaten aus fetalen und jugendlichen Geweben, entsprechend ihren biologischen Funktionen.

Inwieweit erfolgt bei Injektion dieser Präparate eine heterologe Sensibilisierung?

THEURER: Fetale und juvenile Gewebezellen, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden, sind schwache Antigene, so daß auch bei der Zellulartherapie allergische Nebenwirkungen relativ selten sind. Ob eine Sensibilisierung eintritt, hängt sowohl von der Dosierung als auch von den Zeitabständen zwischen den Wiederholungsbehandlungen (Toleranzerzeugung) sowie von der immunologischen Reaktionsbereitschaft des Patienten ab. Da man es bei der Zellulartherapie nicht in der Hand hat, Toleranz zu erzeugen, sollten hier besonders bei Wiederholungsbehandlungen alle Kautelen zur Vermeidung von Allergie, insbesondere durch Vorprüfung auf Sensibilisierung, berücksichtigt werden. Fetale tierische Zellen wirken ebenfalls im Menschen antigen, doch richten sich die Antikörper hauptsächlich gegen fetale Antigenqualitäten, die nach der Geburt verlorengehen, so daß mit Normalgewebe kaum eine Antigen-Antikörper-Reaktion zustande kommen dürfte.

Sind schon Tierversuche bekannt, wonach maligne Tumoren durch das eventuell induzierte immunologische Enhancement-Phänomen beeinflusst werden?

THEURER: Solche Tierversuche über Enhancement bei der Zelltherapie sind mir nicht bekannt.

Das Enhancement bedeutet, daß die allogenen Antigene von Gewebezellen durch humorale Antikörper maskiert werden, so daß sie gegen zelluläre Attacken der T-Lymphozyten bzw. „Killerzellen“ geschützt sind. Enhancement kann also durch Behandlung mit Tumorantigenen oder mit fetalen Antigenen auftreten, unter Umständen aber auch durch Organantigene aus dem Mutterboden der Tumorzellen. Ob nun Enhancement oder eine zytotoxische Immunreaktion durch eine Sensibilisierung zustande kommt, scheint von der Art der Immunisierung, den Antigen-dosen und den Zeitintervallen zwischen den Wiederholungsinjektionen sowie ganz besonders von der Mitverwendung von Adjuvantien abzuhängen. Bei alleiniger Anwendung von Präparaten aus fetalen Zellen erscheint das Entstehen von Enhancement möglich. Bei der zytoplasmatischen Therapie wird zur Suspension der Trockensubstanzen im Lösungsmittel II eine kolloidale Komplexverbindung aus Aluminiumhydroxyd und Kieselsäure als Adjuvans mitverwendet.

Auch bestimmte Zellfaktoren aus dem mütterlichen Anteil der Rinderplazenta (Dezidua) scheinen die Entstehung von Enhancement zu verhindern. Darüber hinaus enthält Dezidua Faktoren, die selektiv in Krebszellen die Synthesevorgänge hemmen, die Oxydation steigern und in Normalzellen in entgegengesetzter Weise die Abwehrvorgänge aktivieren (K. Letnansky, H. Wrba: Exp. Path. Bd. 8, 205 [1973]).

Die Wirkung der Zellulartherapie und der Therapie mit zytoplasmatischen Trockensubstanzen auf Malignome sehe ich

- > in einer möglichen Sensibilisierung oder Durchbrechung von tumorbedingter Immuntoleranz durch Fetoproteine aus fetaler Leber und Darm, die auch in bestimmten Krebszellen wieder in Erscheinung treten, so daß die dagegen gebildeten Antikörper zytotoxische Reaktionen an den Krebszellen auslösen könnten,
- > in einer unspezifischen allgemeinen Aktivierung der zellulären und immunologischen Abwehrsysteme,
- > in einer Aktivierung von Stoffwechsellleistungen von funktionsinsuffizienten Organen, insbesondere auch von Mast-

zellen, in denen vermehrt Heparin produziert wird (Prof. H. Hoepke und Mitarbeiter, Heidelberg). Bekanntlich verringern Antikoagulantien die Tendenz zur Fibrinausfällung und die Klebrigkeit

von Thrombozyten und Tumorzellen, wodurch die Gefahr einer Metastasierung vermindert wird (Theurer: Physikal. Medizin u. Rehabil. 6, 127 [1971]; Z. f. Blut- u. Geschwulstkrkh. 1 [1971]).