

HIPPOKRATES

Zeitschrift für praktische Heilkunde

30. Jahrgang 1959  Heft 18, Seite 669—671

Hippokrates-Verlag GmbH, Stuttgart

Organ der ärztlichen Gesellschaft für Hydrotherapie,
Physiotherapie - Kneippärztebund e. V., Bad Wörishofen

Organ des Zentralverbandes
der Ärzte für Naturheilverfahren e. V., Stuttgart

Organ der Ärzte-Gesellschaft für Naturheilverfahren, Berlin

Organ der ärztlichen Forschungs- und Arbeitsgemeinschaft
für Chiropraktik (FAC) e. V., Hamm (Westf.)

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdruckes, der
photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung vorbehalten.

Sonderdruck

**Theoretische Gesichtspunkte für die
Entwicklung einer Krebstherapie
durch Beeinflussung der Permeabilität
der Zellmembranen der Krebszellen**

Von K. Theurer

Therapeutisch wird beim Krebs eine totale Vernichtung der Krebszellen oder eine Zytostase angestrebt. Dieses Ziel könnte durch *Änderung der Permeabilität der Oberflächenmembran der Krebszellen* erreicht werden:

I. Durch *Verringerung* der Permeabilität,

II. Durch *Erhöhung* der Permeabilität.

Dabei gibt es jeweils zwei Möglichkeiten:

a) durch Beeinflussung der extrazellulären Faktoren, und

b) durch Beeinflussung der intrazellulären Faktoren, welche die Permeabilität der Membranen verändern.

Es ist bekannt, daß sich mit der Abnahme des Reifegrades von Krebszellen und der Zunahme an Malignität der Energiestoffwechsel von der Oxydation zur Gärung verschiebt. Die Energiegewinnung durch Glykolyse setzt dann eine erhöhte Aufnahme von Glucose durch die Zellmembran voraus.

Glucose kann wegen ihrer molekularen Beschaffenheit nicht ohne weiteres bei normalen Zellen die Zellwand passieren. Das Insulin übernimmt hier den Transfer und macht die Zellwand für Glucose durchgängig. Nur bei Hyperglykämie wird auch bei einer verringerten Insulinmenge die Aufnahme der Glucose möglich. Da bei Krebskranken gewöhnlich aber weder eine Hyperinsulinämie noch eine Hyperglykämie besteht, läßt sich die vermehrte Aufnahme von Glucose nur durch eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran erklären. Vermutlich betrifft diese Permeabilitätssteigerung dabei nicht nur die Glucose, sondern alle wasserlöslichen Stoffe. Die Permeabilität der gesunden Zellen ist bei der Krebskrankheit normal, deshalb hat die Steigerung der Permeabilität bei der Krebszelle intrazelluläre Ursachen.

Eine *Verringerung der Permeabilität* der Zellmembran der Krebszellen müßte, ebenso wie eine Hypoglykämie, die Krebszellen selektiv schädigen,

weil dadurch die Energiequelle in Form der zugeführten Glucose, die hier an Stelle des bei der normalen Atmung benötigten Sauerstoffes tritt, verstopft werden würde.

Dieser Weg wäre vor allem dann aussichtsreich, wenn eine intrazelluläre Beeinflussung der Permeabilität gelänge; doch kennen wir hierzu noch keine Möglichkeit. Andererseits ist für den Gesamtorganismus auf längere Zeitspannen weder eine Hypoglykämie noch eine extrazelluläre Herabsetzung der Permeabilität durch humorale Beeinflussung tragbar.

Stoffe, die in der Lage sind, die Permeabilität von Membranen zu erhöhen, wirken sowohl als „Netzmittel“ wie auch gleichzeitig als Emulgier- und Dispersionsmittel. Eine Herabsetzung der extrazellulären Faktoren der Permeabilität, d. h. die Verringerung der Netz- und Emulgierwirkung der Blutflüssigkeiten, würde also zu einer Verringerung der Stabilität der Kolloide im Blut und Gewebe und damit zu deren Ausfällung bzw. zu vermehrter Ablagerung führen. Es käme zur Erhöhung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, zur Arteriosklerose, Steinbildungen usw. und deren Folgen.

Der zweite Weg, die *Permeabilität zu erhöhen*, erscheint indessen aussichtsreicher, weil er sich bei den eben genannten Erkrankungen zusätzlich therapeutisch günstig auswirken müßte. Auch beim Diabetes mellitus und bei Myokard- und Organinsuffizienzen wäre die Steigerung der Membran-Permeabilität innerhalb gewisser Grenzen nur günstig. Sie würde auch einer zunehmenden Austrocknung der Gewebezellen, wie sie im Alter gefunden wird, entgegenwirken. Eigene Versuche über die Resistenz von Erythrozyten gegenüber verschiedenen Konzentrationen in Verdünnungsreihen von einigen bestimmten Netzmitteln, die jeweils in isotonischer

Kochsalzlösung gelöst waren, haben ergeben, daß die individuellen Unterschiede relativ groß sind, d. h. daß bei dem Blut des einen Menschen schon bei wesentlich geringerer Konzentration des Netzmittels Hämolyse eintritt als bei dem Blut eines anderen. Bekanntlich bestehen solche Unterschiede auch bei der osmotischen Resistenz von Erythrozyten. Mit dieser hat aber die lösende Wirkung der Netzmittel direkt nichts zu tun. Es ist anzunehmen, daß auch die Resistenz von fixen Körperzellen gegenüber lösend wirkenden „Giften“ ebenfalls verschieden und bei den Krebszellen sogar wesentlich verringert ist.

Gerade der überwiegend anoxybiotische Stoffwechsel der Krebszelle verlangt eine erhöhte Permeabilität der Membranen für wäßrige Lösungen. Dann aber dürfte die Krebszelle gegenüber einer weiteren extrazellulären Steigerung dieser Permeabilität durch Verwendung von Netzmitteln wesentlich empfindlicher sein als eine normale Zelle. Zu der bereits vorhandenen Permeabilitätssteigerung aus innerzellulären Ursachen würde sich die künstliche extrazelluläre Permeabilitätssteigerung addieren.

Die therapeutische Dosierung von Netzmitteln wäre also so zu wählen, daß der Blutspiegel unter der Grenzkonzentration liegt, bei der normale Zellen aufgelöst werden. Bei intratumoraler Injektion könnten auch höhere Konzentrationen des Netzmittels verwendet werden.

Auf Grund von In-vitro-Versuchen mit Blut erscheint es möglich, als Vergleichsmaß für die Erhöhung der Permeabilität der Zellmembranen, die Abnahme der Oberflächenspannung der Blutflüssigkeit zu messen. Dies läßt sich leicht durch vergleichende Bestimmung der Kapillarsteighöhe des Serums oder Plasmas durchführen. Bei zunehmender Netzfähigkeit und erhöhter Stabilität der Kolloide

ist sie verringert. Vielleicht könnte auch eine etwaige Zunahme des Körpergewichts bei Anwendung von Netzmitteln als Maß für die Dosierung verwendet werden; jedoch braucht eine Permeabilitätssteigerung der Oberflächenmembran der Zellen nicht absolut zu vermehrter Wassereinlagerung zu führen.

In Vorversuchen konnten wir feststellen, daß durch Zusatz von Netzmitteln zur Blutkörperchen-Senkungsreaktion in jedem Falle diese praktisch verhindert wird, selbst wenn sie ohne solche Zusätze stark erhöht war. Der Grad der Senkungshemmung war innerhalb einer gewissen Grenze abhängig von der Konzentration des zugegebenen Stoffes. Aber auch mit zytoplasmatischen Organsubstanzen in Form von Lösungen bzw. Aufschwemmungen von Trockensubstanzen, sowie den daraus hergestellten Dilutionen, war in vielen Fällen die BKS zu normalisieren. Auch dies kann nur durch eine Stabilisierung der Kolloide erfolgt sein, wie man sie auch bei der therapeutischen Anwendung dieser Substanzen im Organismus erreicht.

Damit ist die Bedeutung der Blutkörperchen-Senkungsreaktion zur Erkennung einer Eiweißverschiebung im Plasma in Frage gestellt; denn diese ist für das Ausmaß der Senkung nicht so sehr verantwortlich wie die emulgierenden Stoffe des Blutes.

Die Blutkörperchen-Senkungsreaktion könnte deshalb in Verbindung mit der einfach durchzuführenden Messung der Oberflächenspannung durch Messung der Kapillarsteighöhe ergänzt werden. Vergleichende Untersuchungen der Oberflächenspannung des Blutes haben auch hier große individuelle Unterschiede erkennen lassen.

Im Organismus beeinflussen vielerlei Stoffe die Permeabilität der Zellmembranen und wirken gleichzeitig auf die Stabilität der Kolloide des Blutes und die Suspension der Blutzellen.

Unter anderem sind dies die Gallensäuren, die ungesättigten Fettsäuren und besonders die Lipide (Phosphatide, Lecithin u. a.). Cholesterin soll die Permeabilität der Zellmembranen verringern, während die anderen genannten Stoffe sie steigern. Alle diese physiologisch im Organismus vorkommenden Stoffe unterliegen in ihrer Konzentration, wie Fütterungsversuche beweisen, weitgehend einem Steuerungsmechanismus. Dieser ist von außen kaum zu durchbrechen oder zu beeinflussen. Trotzdem wurden empirisch von den mehrfach ungesättigten Fettsäuren günstige therapeutische Wirkungen bei Arteriosklerose und Krebs gefunden. In der Technik werden jedoch heute Netz- und Emulgiermittel mit viel stärkerer Wirkung verwendet, die physiologischerweise nicht dem Steuerungsmechanismus unterliegen, so daß man von ihnen in vivo wohl stärkere Effekte erwarten darf.

Die in Betracht kommenden Stoffe sind im biochemischen Taschenbuch von R a u e n (Seite 1177/78) zusammengestellt. Für die therapeutische Anwendung kommen natürlich nur solche Stoffe in Betracht, die außer einer lytischen Wirkung bei den erforderlichen Konzentrationen keine andere toxische Wirkung besitzen. Bei unseren Vorversuchen verwendeten wir vorwiegend Fettsulfate und Natriumsalze von Fettalkohol-Schwefelsäureestern, bei denen die Einzelkomponenten physiologisch sind. Sulfate schienen mir besonders geeignet, weil normalerweise Entgiftungsvorgänge in der Leber durch Sulfatierung erfolgen. Es wäre aber zu empfehlen, auch andere in Frage kommende Stoffe systematisch auf ihre Toxizität und lytischen Eigenschaften zu prüfen. Gewebekulturen dürften dazu besonders geeignet sein.

Die Frage der Permeabilitätsänderung von Membranen hat auch für die Genese des Krebses Bedeutung:

Wenn man bedenkt, daß mit zunehmendem Alter des Menschen die Stabilität der Kolloide abnimmt und sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit

erhöht, wobei sich die Permeabilität der Gewebezellen verringert und gleichzeitig die Häufigkeit der Krebskrankheit zunimmt, so liegt es nahe, für die relativ lange Latenzzeit zur Entstehung der Krebserkrankung folgende Überlegungen anzustellen:

Solange die Permeabilität der normalen Körperzellen in der Jugend noch relativ groß ist, bedeutet eine weitere Zunahme derselben aus innerzellulären Ursachen für eine sich entwickelnde Krebszelle eine solche Schädigung, daß nur solche Zellen weiterleben können, deren Energiegewinnung noch weitgehend oxydativ erfolgt und bei denen die Permeabilität noch derjenigen von normalen Zellen entspricht. Diese bereits lädierten Zellen haben noch keine Tendenz zur Wucherung. Die Krebszellen mit überwiegendem Gärungsstoffwechsel gehen aber wegen der zu großen Permeabilität ihrer Membran infolge des noch hohen extrazellulären Faktors zugrunde. Es kommt noch zu keiner Krebserkrankung. Erst wenn dann der extrazelluläre permeabilitätssteigernde Faktor mit zunehmendem Alter abnimmt, können die Zellen mit überwiegendem Gärungsstoffwechsel auch am Leben bleiben und sich ungehindert entwickeln.

Die Abhängigkeit der Zytolyse von den extra- und intrazellulären Faktoren des Permeabilitätsverhaltens der Zellmembranen läßt sich wie folgt darstellen:

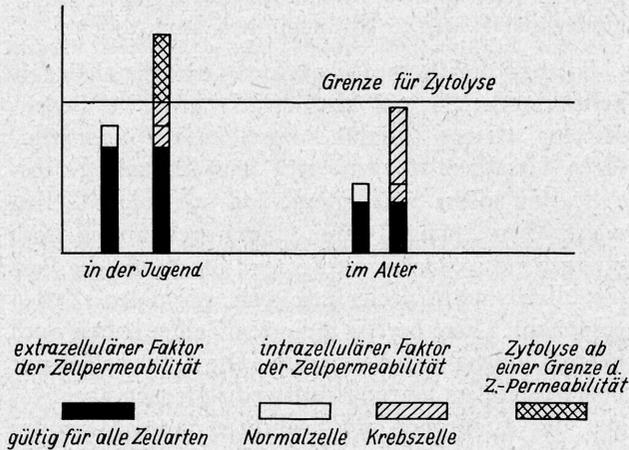
In der Jugend:

Extrazellulärer und intrazellulärer Faktor für die Permeabilität der Zellmembranen sind groß. Zusätzliche Permeabilitätssteigerung bedingt bei Krebszellen mit überwiegend anoxämischem Stoffwechsel Zytolyse.

Im Alter:

Extrazellulärer und intrazellulärer Faktor sinken ab. Grenze der Permeabilität, von der ab Zytolyse eintritt,

steigt eventuell etwas an. Intrazelluläre Faktoren der Krebszellen bleiben gleich wie in der Jugend; alle Krebszellen können sich nun ungehindert entwickeln.



Die Hypothese über die Latenzzeit bei der Entwicklung einer Krebsgeschwulst gibt auch eine Erklärung, weshalb nicht jeder, der der gleichen krebszerzeugenden Noxe ausgesetzt war, an Krebs erkrankt:

Entweder nimmt der humorale permeabilitätssteigernde Faktor bei zunehmendem Alter nicht ab, so daß die in ihrem Stoffwechsel stark entarteten Krebszellen weiterhin in ihrem Wachstum behindert sind, oder dieser Faktor war zur Zeit der Krebsnoxe schon so groß, daß alle Zellen, die aufgrund der Noxe die Tendenz für eine zusätzliche Permeabilitätssteigerung besaßen, zugrunde gingen, bevor der humorale Permeabilitätsfaktor mit zunehmendem Alter des Patienten absank.

DK 616 - 006.6 - 08 : 615 - 092.18

Anschriř: Dr. med. Karl Theurer,
Stuttgart S, Gaisburgstraße 8