

## Tumorthherapie mit Organsubstanzen\*)

Von *Heinrich Peter*

Die Geschwülste spielen im Gesamt-Krankheitsgeschehen der Bundesrepublik, wie auch in anderen Ländern, eine große Rolle: sie stehen in der Todesursachen-Statistik, nach den Herz-Kreislauf-Schäden, an zweiter Stelle. Darüberhinaus ist zu berücksichtigen, daß auch die ärztliche Versorgung und die übrige Betreuung dieser großen Zahl von Kranken besonders hohe Ansprüche stellen und kostenaufwendig sind. Hier sei nur an die zumeist notwendige chirurgische Entfernung von Tumoren und die teuren Nachsorgeverfahren, besonders die Bestrahlungs- und die zytostatische Therapie, erinnert.

All diesen Tatsachen wird Rechnung getragen dadurch, daß eine große Zahl von Onkologen sich mit der Erforschung der Tumorkrankheiten beschäftigt und enorme Mittel dafür aufgewendet werden. Leider steht deren Höhe nicht im günstigen Verhältnis zu den Erfolgen auf dem Gebiet der Geschwulstbekämpfung, denn trotz einer umfangreichen Grundlagen- sowie klinischen Forschung ist Entscheidendes auf diesem Gebiet noch nicht erreicht worden. Zweifellos sind allerdings allzu pessimistische Darstellungen, daß sich am Tumorgeschehen in den letzten 50 Jahren nichts verändert hätte, nicht berechtigt. Hier sei nur an die Verhütung zahlreicher Geschwulstkrankheiten durch die Vorsorge-Untersuchung erinnert. Aber offenbar handelt es sich bei diesen Erkrankungen um Probleme besonderer Art, die noch nicht gelöst sind und vielleicht sogar unlösbar bleiben. Dies kann allgemein an der unermeßlichen Vielfalt der einzelnen Geschwülste liegen, die nicht nur an sich schon in den verschiedensten Formen auftreten, sondern auch bei jedem einzelnen Patienten einen besonderen Verlauf zeigen.

Bei dieser Sachlage gilt nach wie vor die Regel, daß zunächst eine möglichst radikale Tumorentfernung, also in der Regel chirurgisch, vorgenommen werden muß. Ist dieser Eingriff aus irgendwelchen Gründen nicht möglich, folgt die Strahlenbehandlung, beziehungsweise die zytostatische Therapie. Die beiden letzteren sind häufig auch zusätzlich nach der Operation indiziert, die zytostatische sogar in der Nachsorge. Den Vorrang dabei hat selbstverständlich immer die radikale Entfernung durch den Chirurgen, da die großen Tumormassen mit keiner anderen Methode schnell und ohne Nachwirkungen beseitigt werden können. Dies gilt nicht für die Bestrahlungs-

und zytostatische Therapie, die später auch andere Nachsorgeverfahren erforderlich machen.

Bei dieser in sich unbefriedigenden Lage muß man nach neuen Methoden suchen und dabei gegebenenfalls nach einem Strohalm greifen, wenn er sich experimentell als haltbar erweist. Solche Möglichkeiten könnten unter Umständen in der Therapie mit Organsubstanzen liegen.

Zu ihrer Auswahl und Anwendung muß man sich an einige Grundtatsachen der Geschwulstbildung erinnern, die ich als Nicht-Onkologe darstellen möchte. Die Tumorzelle zeichnet sich unter anderem von der normalen dadurch aus, daß sie zu unbegrenzter Teilbarkeit und zum infiltrativen Wachstum befähigt ist. Dies kann also zum Beispiel durch Degeneration oder Beschädigung der Zellen zustandekommen, die ihren Regulationsmechanismus zerstören. Degenerative Schäden können z. B. schon durch die Alterung hervorgerufen werden. Dies würde also zum Beispiel der Tatsache entsprechen, daß sich bestimmte Tumoren im Alter häufen. Hier könnte die Summierung aller irgendwie gearteten Schädlichkeiten ursächlich in Betracht kommen, die den Körper im Laufe eines langen Lebens treffen und beim alten Menschen häufiger sind als beim jungen Patienten. In diesem Zusammenhang ist in den letzten Jahren auch auf immunologische Ursachen hingewiesen worden, die durch Abnahme der Immunabwehr im Alter eine Zunahme der Geschwülste erklären wollen. Für bestimmte Tumorklassen spielt das Alter sicher eine geringe Rolle, nämlich zum Beispiel für die des Blut- und Lymphsystems, die bei Jugendlichen häufiger sind als bei Erwachsenen. Diese hämatologischen Tumoren haben aber zumeist auch andere Charakteristika als die Geschwülste alter Patienten; und so tritt die Frage auf, ob beide Gruppen überhaupt eine gemeinsame Ursache haben.

Eine andere Schädlichkeit, die zum Beispiel den Regulationsmechanismus der Zellen stören kann, ist die einfache mechanische Reizung: So kann man durch regelmäßiges Pinseln eines Kaninchenohres über längere Zeit Haut-Tumoren erzeugen. Hierdurch werden offenbar die Wachstumszentren der Zellen in Unordnung gebracht; es entstehen gegebenenfalls auch Regenerationsvorgänge, die überschießend zur Tumorbildung führen können. Solche direkten mechanischen Schäden können auch durch das Tragen von intra- oder extrauterinen mechanischen Verhütungsmitteln hervorgerufen werden, die zum Beispiel bei

\*) Nach dem, auf dem Kongreß für Ganzheitsmedizin am 12. 3. 1981 in Garmisch-Partenkirchen, gehaltenen Vortrag.

war allerdings insofern unwahrscheinlich, als bei Tieren die wiederholte Gabe der Präparate nicht zu Reaktionen geführt hatte. Daher konnte man auch den Schritt wagen, beim hoffnungslos erkrankten menschlichen Geschwulst-Patienten, über längere Zeit, Trockensubstanzen zu geben.

Inzwischen sind bei einer großen Zahl von Geschwulst-Kranken in der Woche bis 3 Trockensubstanz-Injektionen durchgeführt worden, ohne daß unangenehme Reaktionen beobachtet worden sind. Äußerst selten trat einmal eine primäre allergische gefahrlose Reaktion ein. Diese verschwand bei weiteren Trockensubstanzinjektionen, die gewagt werden mußten, da es hier um ein höheres Gut ging. Um alle Nebenwirkungen abzufangen, wurde von da an die große Trockensubstanz-Behandlung durch die seit Jahrzehnten geübte Dilutionsbehandlung vorbereitet. Sie hat sich bei anderen Allergien und Überempfindlichkeiten zur Unterdrückung etwa vorhandener Antikörper bewährt. Wird also jetzt vor die lange Reihe der Trockensubstanzen eine kurze Dilutionsbehandlung vorgeschaltet, so bleiben Nebenwirkungen völlig aus. Diese Vorbereitung, die 5 oder höchstens 10 Tage dauert, spielt praktisch keine Rolle, da der Tumor ja damit bereits anbehandelt wird. Sofort nach der Dilutionsbehandlung beginnt die Reihe der Trockensubstanzinjektionen, die in der Regel zweimal in der Woche vorgenommen wird.

Kommt es nur auf die Tumorbekämpfung an, und ist der Stoffwechsel sonst in Ordnung, genügt es, nur *Neytumorin* zu injizieren. Sollte aber nach etwaigen Bestrahlungen oder zytostatischen Injektionen der Stoffwechsel stark darniederliegen, so empfiehlt es sich, zunächst *Neytumorin* mit *Fegacoren\** im Wechsel zu injizieren, da letzteres den Stoffwechsel stimuliert und der Zustand des Patienten sich bessert.

Diese Art der Behandlung ist inzwischen bei über 100 Patienten durchgeführt und reaktionslos über lange Zeit vertragen worden. Werden bei einem Patienten von der Klinik Bestrahlungen oder Zytostatika-Injektionen vorgenommen, ist es zweckmäßig, in dieser Zeit nur die Trockensubstanz *Fegacoren* zur Stoffwechselregulierung zu injizieren. Man kann dies bis zum Beginn der klinischen Therapie tun, während der Behandlung unterbrechen und sofort nach ihrer Beendigung wieder beginnen. Die Unterbrechung ist zu verantworten, da nicht genau feststeht, welche Veränderungen der Organpräparate durch die Bestrahlungs- und zytostatischen Eingriffe erfolgen.

Eine sonstige zusätzliche Behandlung braucht während der Trockensubstanz-Injektionen nicht zu erfolgen. Hier wird also auch bewußt auf die früher vorgenommene Immunprovokation mit dem Patientenserum verzichtet, denn bei den Tierversuchen wurde diese Therapie auch nicht gegeben; und in der Zellkultur spielen immunologische Einflüsse keine Rolle. Dies soll die allgemeine Bedeutung der Geschwulst-Immunologie nicht schmälern. Die großen Hoffnungen, die man seit einer Reihe von Jahren in sie setzte, haben sich leider bisher nicht erfüllt. So spielt sie zur Zeit zwar für die Diagnostik noch eine große Rolle, therapeutisch ist man entscheidend damit aber nicht weitergekommen, wie die BCG-Impfung und die Gabe von *Corynebacterium parvum* nach *Mathé* beweisen. Umso mehr halten wir uns an die in der Zellkultur und dem Tierexperiment nachgewiesenen Ergebnisse mit zytoplasmatischen Trockensubstanzen, die bis jetzt bei einer großen Zahl behandelter Patienten gute Ergebnisse gebracht haben.

Dabei betonen wir, daß nach der bisher laufenden Beobachtungszeit von etwa 1 Jahr Entscheidendes noch nicht ausgesagt werden kann. Da sich ein großer Teil aber ausgezeichnet fühlt, und zum Beispiel auch nach heftigen Bestrahlungs- und zytostatischen Eingriffen im Leistungsniveau nicht abfällt, wird die Therapie für Tumor-Patienten, die dafür geeignet sind, weiterempfohlen. Nebenwirkungen treten nicht auf. Auch andere Schäden sind nicht zu befürchten, besonders deshalb nicht, weil von der Klinik etwa vorgesehene lebenswichtige Eingriffe jederzeit durchgeführt werden können. Von besonderer Wichtigkeit ist diese Therapie auch für Patienten, die Bestrahlungen und zytostatische oder sogar chirurgische Eingriffe ablehnen, da sie nach den Tierversuchen Aussicht auf Rückbildung der Tumoren und der Metastasen haben. Wird die Behandlung nach strenger ärztlicher Indikation planmäßig und damit nebenwirkungsfrei durchgeführt, so hat sie bis jetzt schon hoffnungslos Tumorkranken neuen Lebensmut und -wert gegeben. Es ist völlig klar, daß über diese neue Therapie endgültig erst nach Vorliegen größerer Patientenzahlen, auch in Kliniken, und nach einem längeren Zeitraum, also etwa den bekannten 5 Jahren, geurteilt werden kann. Immerhin ist mit dem bereits behandelten Patientengut der 5-Jahres-Zeitraum bereits begonnen worden; und obgleich die Bedeutung klinischer Untersuchungen nicht unterschätzt wird, ist es so gut wie aussichtslos, diese durchführen zu können. Da die Nachsorge-Kliniken mit bereits festgefahrenen onkologischen Nachsorgeplänen arbeiten, bleibt also nichts übrig, als aus der ärztlichen Praxis Geschwulst-Kranke zu sammeln und sie entsprechend zu behandeln. Es hat schon jetzt den Anschein, als ob auch an diesen Patienten die neue zytoplasmatische Behandlung ebenso gute Erfolge bringt wie die bisher übliche Tumornachsorge, ja sie sogar übertrifft. Dabei muß man sich im klaren sein, daß jeder Tumor seine eigenen Gesetze hat, und daß man zur endgültigen Beurteilung die verschiedensten Geschwülste geprüft haben muß. Dabei könnte sich durchaus herausstellen, daß bestimmte sehr gut, und andere nicht auf die Therapie ansprechen. Für diese Entscheidung ist das bisher zu Verfügung stehende Patientengut noch zu klein.

Es muß besonders darauf hingewiesen werden, daß alle Ergebnisse sowohl in der Zellkultur wie im Tierexperiment und bei der Behandlung von Patienten mit zytoplasmatischen Organpräparaten gewonnen worden sind. Diese werden bekanntlich nach bestimmten Verfahren hergestellt und dabei so verändert, daß Nebenwirkungen durch etwa zugeführtes tierisches Antigen so gut wie ausgeschlossen sind. Dies ist bei der Gabe nicht vorbehandelter tierischer Organpräparate durchaus nicht gegeben. Auch über den eigentlichen Effekt solcher Medikamente, also die Tumorchemmung, kann keine Aussage gemacht werden, da diese Frage von uns nicht geprüft worden ist.

Anschrift des Verfassers:  
Professor Dr. Heinrich Peter,  
Lerchenweg 16, D-7911 Holzheim / Neu-Ulm

\*) Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postfach 4240, D-7302 Ostfildern 1.

vielen jungen Frauen zunächst mechanische Schäden des Uterus und später Karzinombildungen hervorrufen. Dies entspricht der Warnung alter Chirurgen, Fremdkörper jeder Art im Organismus für längere Zeit nicht zu dulden, da sie chemisch und mechanisch reizen. Dies kann bei empfindlichen Organismen zu Geschwulstbildungen führen.

Für manche Tumoren kommt zu dieser mechanischen Reizung auch die chemische als Ursache. Dazu sei an den alten Schornsteinfegerkrebs erinnert, der zum Beispiel dadurch entstand, daß der Betreffende sich beim Bedienen des Fegegerätes an den Schornstein lehnte. Damit trat in der Unterbauchpartie ein chronischer mechanischer, zugleich aber auch ein chemischer Reiz auf, da am Schornsteinrand unverbrannte oder nur teilweise verbrannte Kohlenwasserstoffe hafteten und zu Karzinomen führen konnten. Störungen der Wachstumszentren von Zellen können auch durch Strahlenschäden entstehen, zum Beispiel durch übermäßige Sonneneinwirkung auf die Haut. Mit Recht wird daher immer wieder vor übermäßigem, sinnlosem Sonnenbaden gewarnt.

Bekannt ist heute auch eine riesige Zahl von chemischen Körpern, die allein, ohne mechanische Reize, zu einer Krebsbildung führen können und deren technische und sonstige Verwendung immer mehr eingeschränkt werden muß. Hier ist zum Beispiel an die Wirkung atemwegsgefährdender Chemikalien, z. B. der Nitrosamine, zu denken, die bevorzugt zu Tumoren an der Lunge und der sonstigen Atemwege führen. Dabei sind zum Beispiel Rostschutzpapiere zu nennen, die mit Nitrosaminen imprägniert sind und zum Einwickeln u. a. blanker Stahlwellen oder von Geschützteilen verwendet werden. Eigene Mäuseversuche zeigten, daß ein bestimmter Teil der Mäuse, die Dämpfen solcher Papiere ausgesetzt waren, Karzinome der Atemwege bildeten. Ähnlich gefährliche Dämpfe können sich bei der Herstellung und Verarbeitung der Papiere wie auch in Lagerräumen bilden und eine Gefährdung der tätigen Personen herbeiführen. Hier ist auch der Zigarettenkonsum zu erwähnen, ganz gleich, welche eigentlichen chemischen Gifte hierbei wirken.

Bei allen diesen Ursachen scheint also primär eine direkte Zellschädigung vorzuliegen, die regenerativ und regulativ nicht aufgefangen werden kann und daher zu Störungen des weiteren Zellwachstums führt. Dies kann selbstverständlich auch in einer Abnahme der Zellvitalität liegen, also durch einfache Alterung hervorgerufen werden.

Für diese Zusammenhänge sind im Zellkulturlaboratorium der Fa. vitOrgan von *Paffenholz* und *Theurer* Beweise erbracht worden. Es ist dabei gelungen, normale menschliche Fibroblasten durch Organpräparate der zytoplasmatischen Reihe in ihrer Zellteilung zu stimulieren. Diese Ergebnisse wurden nicht in optimalen Zellkulturmedien, sondern mußten in sogenannten Mangelmedien erarbeitet werden, bei denen absichtlich Wachstumsfaktoren aus tierischem Serum fortgelassen worden waren.

In diesem Mangelmedium starben die Zellen nicht ab, lebten aber in einer Art Ruhestadium, in dem sie sich seltener als Normalzellen teilten und weniger Eiweiß synthetisierten. Bezeichnet man die Zellteilungsrate dieses Ruhestadiums mit 100%, so gelingt es durch Zusatz von zytoplasmatischen Präparaten, eine Steigerung auf das Doppelte zu erreichen. Das ist also die gleiche Wirkung, wie man sie durch Zusatz menschlichen Wachstumshormons oder von

Wachstumsfaktoren aus tierischem Serum erreicht. Die Messungen dieser Werte erfolgen durch Zusatz radioaktiv-markierter Substanzen und mit absoluter Genauigkeit. Bemerkenswert dabei ist, daß die zytoplasmatischen Substanzen selbst in sehr hoher Verdünnung eine Stimulierung der Zellteilung bei normalen Fibroblasten hervorrufen. Sie zeigen damit eine stärkere Wirkung als Wachstumshormone, von denen höhere Dosen benötigt werden.

Verwendet man nun für ähnlich angelegte Versuche nicht menschliche Normalzellen, also Fibroblasten, sondern tumorähnliche oder sogar echte Melanomzellen, so erhält man völlig andere Ergebnisse: die gleichen zytoplasmatischen Substanzen, die Normalzellen stimulieren, hemmen die Zellteilung von Geschwulstzellen, und zwar selbst in der hohen Verdünnung von einmal  $10^{-5}$  bis einmal  $10^{-6}$  g/ml. Dies zeigen z. B. Substanzen aus Herzmuskel, Großhirn, aber auch aus Thymus und ein Gemisch aus diesen und anderen Organen, das schon längere Zeit als *Neytumorin* zur Geschwulstbekämpfung eingesetzt wird.

Bei weitester Auslegung dieser Versuche kann man also sagen, daß den Tumorzellen offenbar Regulationsstoffe fehlen, die ihnen durch Vitalstoffe aus den zytoplasmatischen Präparaten zugeführt werden. Dadurch kann dann ein normales Wachstum wieder herbeigeführt werden.

Sollte diese Vermutung richtig sein, so müßten die gleichen Stoffe auch im Tierversuch beim wachsenden Tumor zu einer Hemmung führen. In dieser Richtung hat *Munder* am Max-Planck-Institut in Freiburg mehrere Mäuse- und Ratten-Tumor-Modelle geprüft. Er hat die Tiere mit den entsprechenden Geschwülsten inokuliert, einen Teil davon mit zytoplasmatischen Substanzen behandelt und einen anderen als Kontrolle unbehandelt gelassen. Dabei erhielt er das bemerkenswerte Ergebnis, daß diejenigen zytoplasmatischen Präparate, die in der Zellkultur die Teilung von Tumorzellen gehemmt hatten, einen entsprechenden Effekt am lebenden Tier hatten. Die verschiedenen Organe wirkten dabei unterschiedlich stark. Die stärkste Hemmung wurde mit dem Präparat *Neytumorin*\* erreicht. Bei den behandelten Tieren trat nicht nur eine Rückbildung der Tumoren ein, sondern es wurden auch eine geringere Metastasierung und eine wesentlich längere Überlebenszeit als bei unbehandelten Tieren festgestellt. Bei manchen Versuchen starben 100% der unbehandelten und weniger als 10% der behandelten Tiere. Wichtig ist, daß auch eine Leukämieform der Ratte im gleichen Sinne wie solide Tumoren beeinflusst wurde. Bei manchen der Tierversuche war das Ergebnis so eindrucksvoll, als hätte man sie mit chemischen Zytostatika behandelt.

Obleich nun Tiergeschwülste nicht ohne weiteres mit menschlichen zu vergleichen sind und jedes Tumorsystem seine eigenen Regeln hat, war nunmehr der Zeitpunkt gekommen, eine entsprechende Behandlung auch bei menschlichen Tumoren zu beginnen. Hierfür wurden zunächst nur Geschwulstkranken mit schlechter Prognose und ausgiebigen Metastasierungen ausgewählt. Da für Tiere relativ große Präparatmengen notwendig waren, kam für den Menschen nur eine ständige Behandlung mit Trockensubstanzen in Betracht, und zwar über längere Zeit. Über solche umfangreiche Trockensubstanzen lagen beim Menschen noch keine Erfahrungen vor, und so konnten gegebenenfalls Reaktionen auftreten. Dies

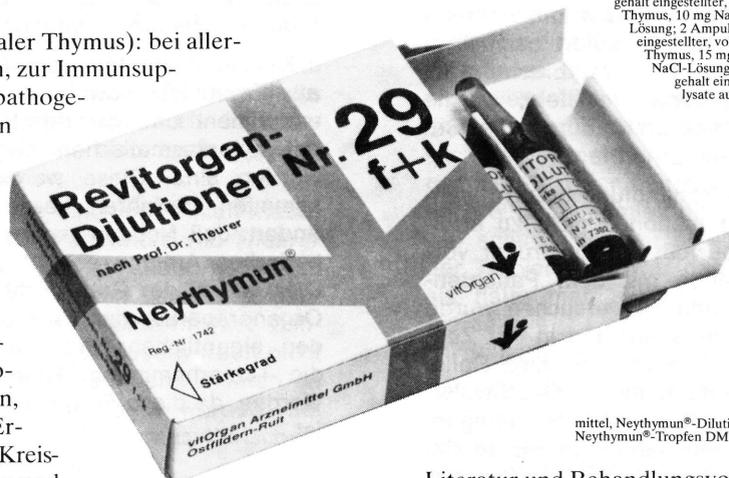
# Der 3-fach-Treffer in der Thymus-Therapie

# Neythymun®

Die Thymusdrüse beeinflusst das Wachstum, das Immunsystem, den Blutkreislauf und das Endokrinum. Thymus ist aber nicht gleich Thymus. Je nach Entwicklungs- und Reifegrad dieses wichtigen Immunorgans, bestehen Wirkungsunterschiede. Foetaler Thymus hemmt pathogene Immunreaktionen, jugendlicher Thymus stimuliert das Immunsystem. Auch hat das Herstellungsverfahren, die schonende Isolierung und Haptensierung, einen entscheidenden Einfluß auf die therapeutische Potenz. Die vitOrgan-Forschung hat daraus die einzig richtige Konsequenz gezogen: dreifach therapeutische Effizienz durch Differenzierung innerhalb der Entwicklungsstadien der Thymusdrüse.

**Neythymun® Nr. 29f** (foetaler Thymus): bei allergischen Erkrankungen, zur Immunsuppression von immunopathogenen und rheumatischen Erkrankungen.

**Neythymun® Nr. 29k** (jugendlicher Thymus): zur Stimulierung der Immunabwehr und des RES, zur adjuvanten Therapie bei Tumoren und Präkanzerosen, zur Behandlung von Erkrankungen von Herz, Kreislauf- und Lymphsystem und zur allgemeinen Revitalisierung.



**Neythymun® Nr. 29f+k** (Mischung aus foetalem und jugendlichem Thymus): zur Stimulierung der körpereigenen Abwehrkräfte, bei Infektionserkrankungen, bei Immunsuffizienzen jeglicher Genese und bei geriatrischen Indikationen.

Die hohe Qualität der Neythymun®-Spezialitäten wird durch virologische und bakteriologische Untersuchungen an einem staatlichen Hygiene-Institut gewährleistet. Neythymun®-Präparate sind nach ihrer Wirkung auf den Eiweißgehalt standardisiert. Ihre Wirkung wird laufend an menschlichen Zellkulturen überprüft.

**Zusammensetzung:** Neythymun®-Sol vollständig: 1 OP enthält 1 Ampulle mit 15 mg einer Mischung steriler, nach dem Proteingehalt eingestellter vollsüchtiger, standardisierter Organlysate (Mol. Gewicht < 1 Mio.) aus Thymus und 1 Ampulle mit 2 ml physiol. NaCl-Lösung. Neythymun®-Dilutionen: 1 OP enthält 2 Ampullen Stärke I: 2 µg nach dem Proteingehalt eingestellter, vollsüchtiger, standardisierter Organlysate aus Thymus, 10 mg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 2 Ampullen Stärke II: 2 ng nach dem Proteingehalt eingestellter, vollsüchtiger, standardisierter Organlysate aus Thymus, 15 mg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 1 Ampulle Stärke III: 2 µg nach dem Proteingehalt eingestellter, vollsüchtiger, standardisierter Organlysate aus Thymus, 20 mg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung.

**Neythymun®-Tropfen:** 1 OP enthält 15 ng nach dem Proteingehalt eingestellter, vollsüchtiger, standardisierter Organlysate aus Thymus, 150 mg Natriumlaurylsulfat, 1,226 g Glycerin ad 15 ml physiol. NaCl-Lösung.

**Art der Anwendung:** Intrakutan, subkutan, intramuskulär oder intravenös, 2-3 x wöchentlich 1 Amp.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Preise (AVPr. m. MwSt.): Neythymun®-Sol DM 99,37 1 Amp. 15 mg m. Lösungsmittel, Neythymun®-Dilutionen DM 50,57 5 Amp. je 2 ml, Neythymun®-Tropfen DM 15,41 Tropffläschchen à 15 ml.

Literatur und Behandlungsvorschläge bitte beim wissenschaftlichen Beratungsdienst anfordern.

**THYMUS PRÄDIKAT**  
DBP Nr. 28 19 131  
EUROPÄISCHE UND  
INTERNATIONALE PATENTE

vitOrgan Arzneimittel –  
Ursachen behandeln,  
nicht nur Symptome



vitOrgan Arzneimittel GmbH  
7302 Ostfildern 1, Postfach 4240  
Telefon (07 11) 4 48 12 - 0