

## Die Zytoplasmatische Tumorthherapie

Von K.E. Theurer

Die Zytoplasmatische Therapie unterscheidet sich von anderen organ- oder zelltherapeutischen Methoden grundsätzlich durch das *Herstellungsverfahren* der Präparate, die *Kombination* von Faktoren aus verschiedenen Organen und nicht zuletzt durch die *immunologisch tolerogene* Dosierung. Diese verhindert eine Sensibilisierung gegen die verwendeten Präparate.

Erwähnenswert ist die *Inaktivierung von Viren* durch unser Bearbeitungsverfahren und die *Verbesserung der Wasserlöslichkeit* der Faktoren als Voraussetzung für die Anwendung in verschiedenen Verdünnungsstufen. Es werden hier *sulfatierte Moleküle* aus xenogenen, d.h. von Tieren stammenden Organgeweben in ansteigender Dosierung wiederholt in nicht längeren Abständen als 4-5 Tagen parenteral injiziert. Dabei sind alle Injektionsarten, auch *i.v.*, *intraartikulär* und *intratumoral* möglich. Es stehen Verdünnungsstufen im pg- ( $10^{-12}$ g/ml), ng ( $10^{-9}$ g/ml), µg ( $10^{-6}$ g/ml) und als Trockensubstanz im mg-Bereich ( $10^{-3}$ g/ml) zur Verfügung. NeyTumorin<sup>®</sup>-Sol ist als Lyophilisat voll wasserlöslich und kann unter den gebotenen Kautelen in jeder Applikationsform, auch *i.v.* und als Zusatz zu Infusionen angewandt werden. Die tolerogene Dosierung in kurzen Zeitintervallen entspricht dem Vorgehen bei der spezifischen Desensibilisierung in der Allergologie. Bei den Wirkfaktoren handelt es sich vorwiegend um relativ niedermolekulare Eiweißstoffe und Peptide mit einem Molekulargewicht unter 100.000 Dalton mit gesicherter Bioverfügbarkeit. Die Präparate werden aufgrund ihrer Wirksamkeit an Kulturen von menschlichen Tumorzellen und Normalgeweben nach dem Eiweißgehalt standardisiert. Der Stoffwechsel von Tumorzellen wird durch diese Faktoren gehemmt, während der Stoffwechsel von Normalzellen entweder unbeeinflusst bleibt oder signifikant stimuliert wird.

Wir haben die Wirkfaktoren entsprechend ihrem Molekulargewicht aus verschiedenen Organarten fraktioniert und an verschiedenen syngenen Tierarten und Impftumoren am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und am Krebsforschungsinstitut der Universität Wien in Zusammenarbeit mit *Munder* und *Letnansky* überprüft. Hier sei schon vorweg genommen, daß diese Organpräparate in ihrer tumorhemmenden Wirkung bekannten Zytostatika nicht nachstehen und eine direkte Hemmung der DNS-, RNS-, sowie der Eiweißsynthese bewirken. Es erfolgt eine Entkopplung der Phosphorylierung in den Tumorzellen. Dies bedeutet, daß die aerobe Glykose, durch die die Tumorzelle ihre Energie gewinnen, ausfällt. Dafür treten wieder oxidative Vorgänge in Krebszellen auf. Nachgewiesen wurde dies durch Frau *Werth* an der Universität in Homburg und *Letnansky* in Wien. *Ketelsen* vom Max-Planck-Institut in Freiburg hat auf unserer XXVIII. Jahrestagung elektronenmikroskopische Vergleichsaufnahmen von Tumorzellen aus Zellkulturen demonstriert, die zeigen, daß die behandelten Tumorzellen wieder interzytoplasmatische Verbindungen wie im Normalgewebe aufweisen. Wir werten auch dies als Zeichen für eine Ausdifferenzierung der Tumorzellen mit Verlust maligner Eigenschaften. *Mayr* und *Buschmann* haben die Stimulierung der Interferonsynthese und der Paramunität als Zeichen einer vermehrten unspezifischen Abwehr nachgewiesen. In der Milz von behandelten Tieren hat *Munder* eine starke Zellproliferation gefunden, wobei diese Zellen, übertragen in Kulturen, starke tumorhemmende Eigenschaften auf die Tumorzellen des Versuchstieres ausüben. Die Beeinflussung der Tumorgewebe durch Faktoren aus gesunden Organzellen dürfte deshalb sowohl auf immunologischen, wie auch molekularbiologischen Mechanismen

beruhen und letztlich die genetische Syntheseregulation betreffen.

Tierexperimentell und an Zellkulturen wurden Wirkungsvergleiche verschiedener Präparationen durchgeführt. Es besteht ein Unterschied zwischen den Faktoren aus verschiedenen Organarten, wie auch zwischen Präparationen unterschiedlicher Bearbeitungsverfahren. Frischhomogenate und Lyophilisate waren in wiederholten Versuchen bis zu 50% weniger wirksam, als die durch Säuredampflyse im Vakuum sulfatierten Präparationen. Die besten Wirkungen zeigten Leber, Thymus, Rinderdezi-  
dua und Gehirn. Das Präparat „NeyTumorin“ übertrifft alle Präparationen aus Einzelorganen um 30-40%. NeyTumorin enthält neben den genannten Organen noch Extrakte aus Milz, Nabelstrang, Zirbeldrüse, Zwischenhirn, Lunge, Knochenmark und andere wichtige Stoffwechselorgane. Interessant war auch, daß syngene und allogene Gewebefaktoren weniger wirksam sind als xenogene, d.h. heterologe, von anderen Spezies stammende Faktoren.

Alle bisher durchgeführten Versuche und Ergebnisse aus Klinik und Praxis zeigen eine Wirksamkeit sowohl bei soliden Tumoren, als auch bei den Hämoblastosen. Andererseits weist die unterschiedliche tumorhemmende Wirkung der Faktoren aus Einzelorganen auf die Bedeutung von organspezifischen Faktoren hin. Wir empfehlen deshalb bei bestimmten Tumorarten zusätzlich zur Basistherapie mit „NeyTumorin“ Präparate aus Einzelorganen entsprechend dem Mutterboden des Tumorwachstums mitzuverwenden, wie z.B. Leber, Knochenmark, Gehirn oder Muskulatur und bei östrogenabhängigen Tumoren, insbesondere den Mamma-Tumoren, juvenilen Testes ohne Spermatogenese oder eine Mischung aus diesem mit Corpus luteum zur Anregung der Androgen- und Gestagensynthese im Organismus; andererseits bei den androgenabhängigen Tumoren, z.B. dem Prostatakarzinom, Ovar.

Die Dilutionen enthalten zusätzlich Elektrolyte und Spurenelemente, insbesondere Zink, Man-

gan, Kupfer und Magnesium, um die Organfaktoren zu aktivieren.

Die Zytoplasmatische Tumorthherapie findet seit etwa 3 Jahren in steigendem Ausmaß Anwendung in der Humanmedizin. Die Ergebnisse entsprechen den Behandlungserfolgen in der Veterinärmedizin bei Spontantumoren. Zur Zeit werden einige hundert Patienten mit verschiedenen Tumorarten behandelt. Die Beobachtungszeit beträgt jedoch nur bei Einzelpatienten mehr als 3 Jahre. Man kann deshalb über eine mögliche Lebensverlängerung statistisch noch nichts aussagen. Auch werden anfänglich nur besonders schwere Fälle im terminalen Zustand behandelt. Übereinstimmend war die einwandfreie Verträglichkeit der Behandlung. Bei wenigen Patienten traten jedoch bei der dauernden Gabe der Trockensubstanzen nach Tagen bis Wochen Fieberreaktionen auf. Diese ließen sich auf den Abbau von Tumorgewebe zurückführen und waren nicht Ausdruck einer Sensibilisierung gegen das verwendete Präparat. Durch den Tumorabbau sind auch Blutungen möglich, die evtl. ein chirurgisches Eingreifen nötig machen. Die Behandlung sollte aber nur dann unterbrochen werden, wenn lokale oder hyperergische Reaktionen auftreten. Diese wären an sich durch eine antiallergische Behandlung leicht zu beherrschen; doch ist anzunehmen, daß dadurch Antikörper entstehen, die die Wirkfaktoren des Präparates und möglicherweise auch ähnliche körpereigene Faktoren blockieren und die tumorhemmende Wirkung beeinträchtigen. Hier sollte man gleich mit den hohen Verdünnungen der Organpräparate in ansteigender Dosierung eine Desensibilisierung bewirken und während der erreichten antianaphylaktischen Phase mit höheren Konzentrationen der Präparate weiterbehandeln. Bei mehr als 90% aller Patienten wurde die Behandlung aber ausgezeichnet vertragen. Meist kam es zu einer Rückbildung der Tumore und der Metastasen. Schon nach der ersten Behandlungswoche ist eine wesentliche Besserung der subjektiven Beschwerden festzustellen. Die Patienten können größtenteils auf Schmerzmittel ver-

## Originalia

zichten. Es kommt zu einer ausgesprochenen Euphorie. Appetit und Leistungsfähigkeit nehmen zu. Objektiv normalisieren sich die Blutwerte. Eine verschiedentlich aufgetretene Eosinophilie wurde mit dem Tumorabbau in Zusammenhang gebracht. Terminale Fälle fühlen sich auffallend wohl bis einige Tage ante finem.

An verschiedenen Krankenanstalten werden zur Zeit Pilotstudien bei Magenkarzinom, Kolonkarzinom, chronischer lymphatischer Leukämie, Plasmozytom, Melanom, Hypernephrom und Mammakarzinom durchgeführt. Wir wollen aber auch die Ergebnisse aus der Praxis erfassen und stellen dazu für jeden Behandlungsfall Fragebogen zur Verfügung, deren Beantwortung eine statistische Auswertung ermöglicht.

Wichtig erscheint uns die Beeinflussung und Veränderung von Krebstesten, insbesondere Untersuchungen über tumorassoziierte Antigene. Die immunologisch tolerogene Dosierung erlaubt die Behandlung mit Präparaten jederzeit neu zu beginnen und so lange durchzuführen, bis der Therapieerfolg erreicht ist. Bei Tumoren sollte sie gleich nach Diagnosestellung, vor und nach chirurgischen Eingriffen erfolgen. In fortgeschrittenen Fällen kann die Zytoplasmatische Therapie intermittierend mit Zytostatika oder einer Bestrahlungstherapie durchgeführt werden. Günstige Ergebnisse werden auch bei gleichzeitiger kombinierter Anwendung erzielt. Dadurch werden die achrestischen Nachwirkungen und Nebenwirkungen der Chemotherapie beträchtlich vermindert. Dies konnte auch tierexperimentell bestätigt werden. In einer Klinik wird die systemische Wirkung durch intravenöse Injektion der Dilutionen verstärkt. Zusätzlich werden die Dilutionen, wenn möglich, direkt in den Tumor bzw. in die Metastasen injiziert. Diese Anwendungsart scheint die Wirkung gegenüber der bisherigen subkutanen und intramuskulären Injektion zu optimieren. Solange Tumorsymptome bestehen, sollte die Behandlung gegebenenfalls mit Unterbrechungen fortgesetzt werden. Während der Remission sind dann wiederholte Erhaltungskuren in sich verlängernden Abständen von 2-6 Monaten zu empfehlen. Ganz

besonders wichtig scheint mir bei Risikopatienten eine Tumorphylaxe in Abständen von 1/2 bis 1 Jahr oder möglicherweise auch die ständige Einnahme von tumorhemmenden Faktoren mit der Nahrung. Hierüber liegen tierexperimentelle Ergebnisse aus dem Krebsforschungsinstitut der Universität Wien vor.

Kennzeichnend für unsere Tumorthherapie ist wie gesagt die immunologische toleranzerezeugende Dosierung mit ansteigenden Konzentrationen in kurzen, sich verlängernden Intervallen. Nach neuesten Erkenntnissen ist folgendes Behandlungsschema für die Behandlung mit NeyTumorin vorzuschlagen.

Mo - 1. Tag	2 Amp.	NeyTumorin®-Dil. St. I	s.c. oder i.m. oder i.v. (nach Vortestung mit 1 Amp. i.c./s.c.)
Di - 2. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil. St. I	s.c. oder i.m. oder i.v.
Mi - 3. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil. St. II	s.c. oder i.m. oder i.v.
Do - 4. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil. St. II	s.c. oder i.m. oder i.v.
Fr - 5. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil. St. III	s.c. oder i.m. oder i.v.
Sa - 6. Tag			
So - 7. Tag			
Mo - 8. Tag	1 Vial	NeyTumorin®-[Sol]	i.m. oder i.v.
Di - 9. Tag			
Mi - 10. Tag			
Do - 11. Tag	2 Vials	NeyTumorin®-[Sol]	i.m. oder i.v.
Fr - 12. Tag			
Sa - 13. Tag			
So - 14. Tag			
Mo - 15. Tag	2 Vials	NeyTumorin®-[Sol]	i.m. oder i.v.
Di - 16. Tag			
Mi - 17. Tag			
Do - 18. Tag			
Fr - 19. Tag	2 Vials	NeyTumorin®-[Sol]	i.m. oder i.v.

Zusätzlich NeyTumorin®-Lingual 3mal täglich 8-10 Tropfen.

Weiterbehandlung alle 3-4 Tage i.m. bzw. i.v., insgesamt 6mal oder als Dauerbehandlung 2mal wöchentlich, z. B. montags und donnerstags jeweils den Inhalt 1 Ampulle i.m. bzw. i.v. bis zum Verschwinden der Symptome.

Als zusätzliche Behandlung ist zu empfehlen: Bei östrogenabhängigen Tumoren (Mammakar-

zinom) zusätzlich zu den Dilutionen jeweils 2 ml, d.h. der Inhalt von 1 Ampulle Dilution Nr. 19 im gleichen Stärkegrad wie NeyTumorin-Dilutionen, ebenso auch bei den Injektionen der Trockensubstanzen am 10., 13. und 17. Tag, zusätzlich der Inhalt von 1 Ampulle Trockensubstanz Nr. 19 oder 49. Sonst kommen zur individuellen Therapie zusätzlich die Einzelpräparate, z.B. Nr. 17, 26, 39, 3, 43 oder 11 als Dilutionen und Trockensubstanzen in Betracht. Gleichzeitig mit den Trockensubstanzen können auch zusätzlich Dilutionen der Stärke II ( $10^{-9}$ g/ml) weiterhin i.v. oder intratumoral injiziert werden. Als Dauertherapie auch im injektionsfreien Intervall ist NeyTumorin-Lingual, 2-3mal täglich 8-10 Tropfen zu empfehlen.

Wenn auch Statistiken und tierexperimentelle Ergebnisse erkennen lassen, daß ein bestimmter

prozentual gleichbleibender Anteil der Bevölkerung krebsanfällig ist und erkrankt, sobald er das dafür erforderliche Alter erreicht, besteht Hoffnung, einer Tumordisposition durch präventive Behandlung entgegenzuwirken und bei bereits Erkrankten die Lebensqualität und die Lebenserwartung entscheidend zu verbessern.

(Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. Karl E. Theurer, Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, Brunnwiesenstraße 21, 7302 Ostfildern 1-Ruit)