

SONDERDRUCK AUS SELECTA NR. 7/1967

**Antikanzer-Effekt
von hochmolekularem
Extrakt aus der
Dezidua**

SELECTA · VERLAG DR. ILDAR IDRIS · PLANEGG BEI MÜNCHEN

Dr. med. Karl Theurer, Stuttgart:

Daß es so unterschiedliche Krebs-theorien gibt, liegt an der Vielschichtigkeit des Krebsproblems. Fast alle beinhalten etwas Wahres. Durch die neuen Ergebnisse der Molekularbiologie und der experimentellen Genetik lassen sie sich heute vereinen.

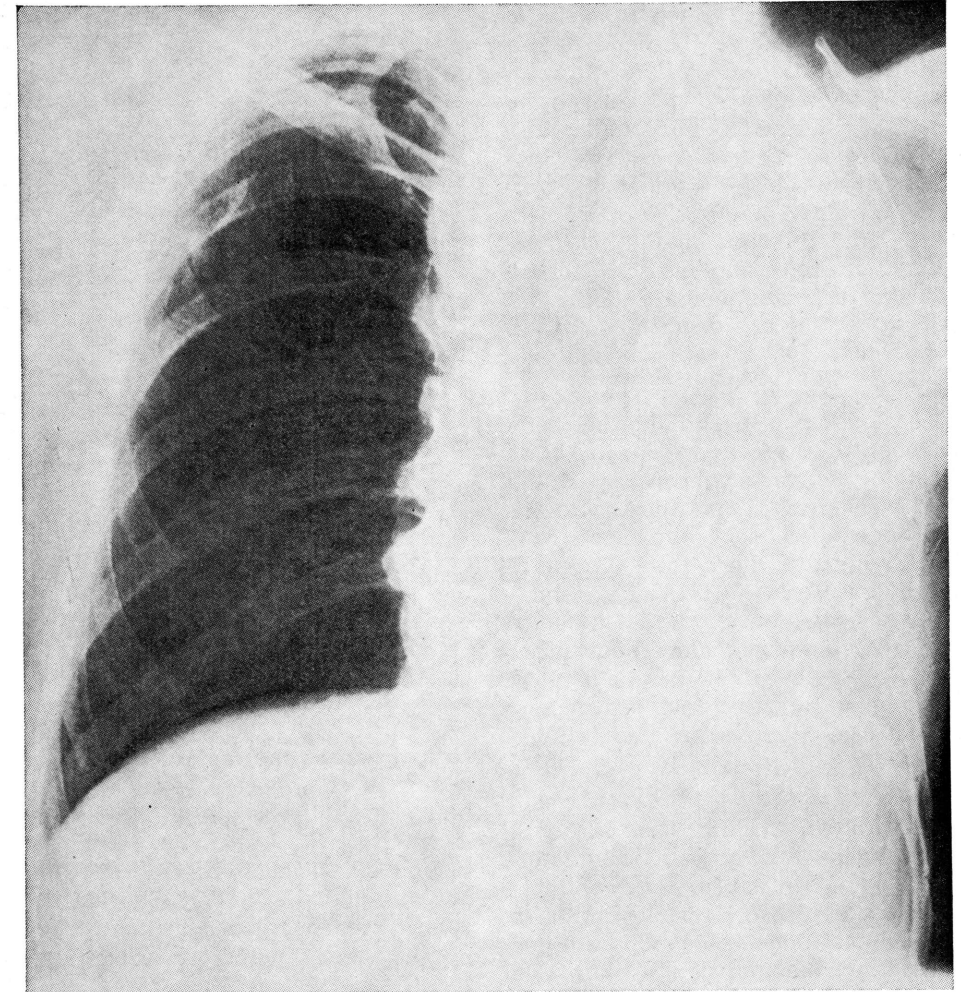
Tumorzellen besitzen gegenüber Normalzellen besondere Eigenschaften. Das „Einheitlich-Gemeinsame“, wie *Karl Heinz Bauer* es ausdrückte, ist trotz der vielfältigen Erscheinungsformen malignen Wachstums der „Generalnenner für Krebs“. Er besteht in der aeroben Glykolyse und im autonomen Wachstum. Kriterien dieses Wachstums sind der Verlust der Kontakthemmung und der abnehmende Zusammenhalt der Krebszellen. Das bedeutet, daß

Krebszellen die Fähigkeit verlieren, ihr weiteres Wachstum und ihre Zellteilung einzustellen, wenn sie mit anderen Zellen in Berührung kommen. Darin liegt vermutlich die Ursache für das Infiltrieren in normales Gewebe. Daß der gegenseitige Zusammenhalt abnimmt, wie *Coman* bei squamösen Karzinomzellen fand, ist andererseits ein die Metastasierung begünstigender Faktor. Unter dem Mikroskop läßt sich Krebsgewebe mit einer Nadel leicht in einzelne Zellen trennen.

Nach den Ergebnissen der experimentellen Genetik und der Molekularbiologie ist anzunehmen, daß die verschiedenen Desoxyribonukleinsäuren (DNS) des Zellkerns und vielleicht auch der Mitochondrien den

Informationsinhalt für sämtliche Eigenschaften und Möglichkeiten einer Zelle tragen. Die DNS synthetisieren und regulieren auch die strukturellen und chemischen Einrichtungen der Atmung und beeinflussen das Milieuverhalten der Zellen. Voraussetzung

für das Entstehen von Krebs wäre deshalb die Einwirkung auf ganz bestimmte Gene, d. h. DNS-Moleküle. Dabei könnten diejenigen, die Atmung auf aerobe Glykolyse umschalten, in Mitochondrien enthalten sein.



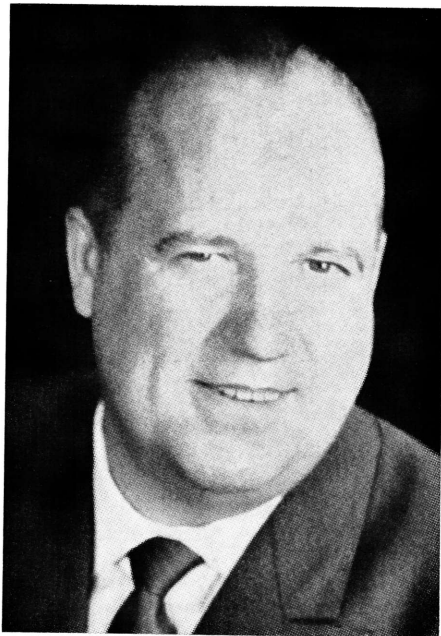
Bildarchiv für Medizin München
Bronchialkarzinom mit Atelektase. Die linke Lunge ist total verschattet, Trachea und Mediastinum sind nach links verzogen

Die Stelle, an der ein Mutagen angreift, bleibt normalerweise dem Zufall überlassen. Bei der Krebsgenese werden Genorte beeinflusst, die bereits im Fötalleben in Aktion waren. Die Krebskennzeichen entsprechen nämlich den Charakteristika der frühembryonalen Zellen beim Trophoblasten. Genetisch übereinstimmende reine Linien von Zuchtieren wurden vergleichend untersucht auf die molekulare Struktur von Tumorzellen sowie von gesunden adulten und embryonalen Zellen. *Grabar* fand, daß gewisse Substanzen, die in der Normalzelle vorhanden sind, in der Krebszelle fehlen. Andererseits enthält sie Bestandteile, die man nicht in normalen korrespondierenden Zellen eines erwachsenen Organismus findet, wohl aber zum Teil in embryonalen Zellen.

Es müssen also auch hierbei beim Krebsstruktur-Gene wieder in Aktion treten, die in embryonalen Zellen aktiv waren. Vermutlich sind es phylogenetisch sehr alte Gene bzw. DNS, die u. a. die aerobe Glykolyse und den Verlust der Kontaktinhibition hervorrufen. Auch das Wiederauftreten embryonaler Substanzen in Krebszellen läßt daran denken, daß beim Kanzerisieren vorwiegend genetische Regulationsmechanismen geschädigt werden.

Nach Ansicht der Molekulargenetik wird ein Struktur-Gen aktiviert, wenn das entsprechende Regulator-Gen oder der von diesem gebildete interne Repressor ausfällt. Dadurch kann das zugehörige Operatorgen das Seine tun und das Struktur-Gen einschalten.

Um Struktur-Gene zu reaktivieren, sind keine Genmutationen erforder-



Generalnenner für Krebs
Dr. Karl Theurer, Stuttgart

Archiv

lich. Die allgemeine Mutationstheorie des Krebses könnte also hier eine gewisse Einschränkung erfahren. Nach wie vor kann man mit ihr aber den Verlust gewisser Zellsubstanzen oder auch das Auftreten neuer Antigenarten im Krebsgewebe erklären.

Wenn nach dem biologischen Grundgesetz von *Haeckel* die Ontogenese die Phylogenese kurz wiederholt, dann dürften solche phylogenetisch alten Struktur-Gene ganz am Beginn eines neuen Lebens, im Trophoblasten bzw. in den Chorionzellen wirksam werden. Hier sind Vergleiche mit Tumorzellen möglich, zumal Geschwülste aus Chorionzellen zu den bösartigsten Krebsarten zählen. Die von solchen phylogenetisch alten Genen gesteuerten Syn-

theseketten sind vermutlich nicht art-spezifisch, weil sie in ganz frühen Stadien der Phylogenese entstanden sind.

Medikament Plazenta

Im mütterlichen Organismus wird beim Einnisten des befruchteten Eies, ausgehend von den Chorionzellen, fast schlagartig das Endokrinium auf ergotrope, wachstumsbegünstigende Tendenzen umgestimmt. Im Verlauf des Krebsleidens stößt man oft auf eine ähnliche Reaktionslage als endokrine Krebsdisposition. Es erscheint deshalb wahrscheinlich, daß auch Krebszellen einen solchen Umschwung bewirken können. Bei ergotroper Reaktionslage wird allgemein im mütterlichen Organismus die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, verringert. Dies benachteiligt die immunbiologische Krebsabwehr.

Als Abwehrwall und Schutz gegen die zelluläre Aggression embryonaler Zellen wie auch gegen den endokrinen-vegetativen Wandel bildet der mütterliche Körper den maternalen Anteil der Plazenta aus, die *Dezidua*. Sie fungiert als Antagonist gegenüber dem fötalen Bereich. Wirksame Faktoren sehe ich in „internen Repressoren“, die in die Chorionzellen eindringen und dort die phylogenetisch alten Gene über ihre Regulationsmechanismen inhibieren. Dadurch werden die autonomen Eigenschaften und der abwegige Stoffwechsel unterdrückt.

Die vegetative Reaktionslage im mütterlichen Organismus kommt wieder ins Gleichgewicht durch trophotrope Gegenregulationen, die vom maternalen Anteil der Plazenta ausgehen. Dadurch werden auch die immunbiologischen Abwehrvorgänge

intensiviert. Bei normal verlaufender Gravidität gleichen sich maternaler und fötaler Anteil der Plazenta zellulär wie funktionell einander an, bei Gestosen anscheinend nicht.

Da sich die Funktionen des Trophoblasten und der Krebszellen ähneln, habe ich, zusammen mit *Triebel*, den maternalen Anteil der Plazenta zur Krebstherapie verwendet. Bei Semiplazenten kann der mütterliche Anteil vollkommen getrennt vom fötalen bearbeitet werden. Als besonders schonendes Aufschlußverfahren habe ich die wasserfreie Vakuum-Säuredampf-Hydrolyse bei Normaltemperatur entwickelt. Aufgeschlossen wird hier durch Bedampfen der lyophilisierten Organpulver im Vakuum. Dadurch bessert sich die Wasserlöslichkeit der Zellbestandteile beträchtlich, und die Art-spezifität wird verringert, gleichwohl bleibt die Organspezifität optimal erhalten. Versuche sind im Gange, die wirksamen Faktoren zu isolieren und anzureichern.

Disposition unterdrückt

Zur Krebstherapie werden die hydrolysierten Organtrockenpulver in isotoner Lösung in Verdünnungen von 10^{-6} , 10^{-9} und 10^{-12} g/ml Lösungsmittel versetzt mit oberflächenaktivem Natrium-Laurylsulfat parenteral injiziert. Die oberflächenaktive Substanz verhindert, daß die Moleküle an der Ampullenwand hängenbleiben, verbessert die Permeabilität der Wirkstoffe im Gewebe, verringert ihre Antigenität und wirkt konservierend. Die verwendeten Konzentrationen sind immunologisch unschwellig, so daß Dauersubstitution möglich wird. Zudem sind sie einwandfrei verträglich. Alle bisherigen

Erfahrungen sprechen dafür, daß die malignen Eigenschaften von Tumoren, ebenso wie die endokrine Krebsdisposition, durch diese Präparate unterdrückt werden. Die Behandlung muß aber über lange Zeitspannen hinweg dauernd durchgeführt werden.

Auch Rekombinationen sind möglich. Dabei werden genetische Defekte an somatischen Zellen erbständig behoben. Auf Grund von Analogieschlüssen aus der experimentellen Genetik dürfte jedoch die Rekombinationsrate relativ gering sein, so daß diesem Wirkmechanismus bei der Krebstherapie keine wesentliche Bedeutung zukommt.

Aus verschiedenen Kliniken und aus der Praxis der Human- und Veterinärmedizin liegen bereits günstige Ergebnisse vor. *Wrba* stellte fest, daß an Tumorexplantaten die Stoffwechselaktivität bis zu 30 % gehemmt war und bei Leberzellen in derselben Größenordnung gesteigert, gemessen am Umsatz von radioaktivem Phosphat. Da der Stoffwechsel gesunder Zellen gleichzeitig angeregt wird, dürfte die zelluläre Abwehr gegen Krebs verbessert werden. *Jacherts*, *Jacherts* und *May* konnten an einem zellfreien System zur Eiweißsynthese aus HeLa-Zellen nach Inaktivierung zeigen, daß die Synthesevorgänge durch entsprechende Extrakte aus dem fötalen Teil der Plazenta, nicht aber aus dem materalen, wieder in Gang gebracht werden können. In Versuchen soll erforscht werden, wie die kanzerösen Eigenschaften rückgebildet werden können, insbesondere die aerobe Glykolyse, wie man die Kontaktinhibition wiedergewinnen und die vegetative Reaktionslage sowie die

Fähigkeit zur Antikörperbildung beeinflussen kann.

Nicht nur Krebs

Hochmolekulare Extrakte aus dem maternalen Anteil der Plazenta haben sich experimentell und klinisch auch zur Therapie des akuten Strahlensyndroms bewährt, desgleichen zum Umstimmen einer sympathikotonen Reaktionslage, bei Hypertonien und Gefäßleiden sowie bei degenerativen Erkrankungen. Extrakt des fötalen Plazentateils ist entgegengesetzt indiziert, z. B. bei Strahlenspätchäden, Unterfunktionsschäden der Hypophyse und der endokrinen, peripheren Drüsen, bei hyperergischen und allergischen Zuständen, Hypotonie, mangelhafter Fettmobilisation u. a.; er wirkt nicht kanzerogen.

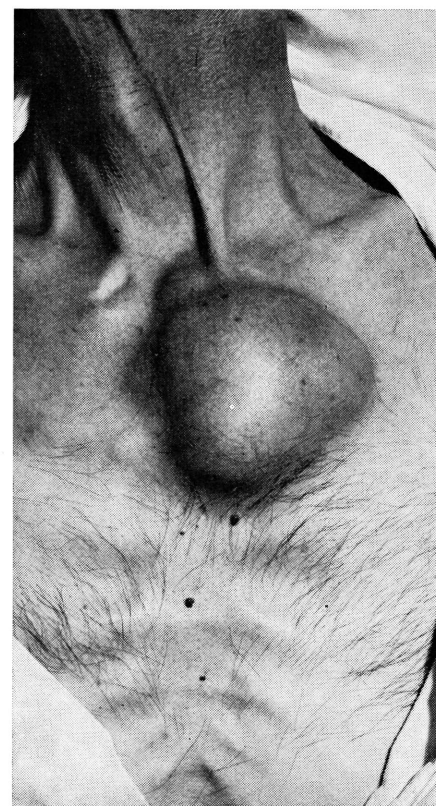
Wendet man den isolierten maternalen bzw. fötalen Anteil der Plazenta gezielt an, machen sich keine Nebenwirkungen bemerkbar. Es werden hier physiologische Wirkstoffe verwertet, die allerdings der Organismus in entsprechender Konzentration nur fakultativ während der Schwangerschaft bildet. Prinzipiell sind jedoch Hemmstoffe für phylogenetisch alte Gene in jeder Normalzelle vorhanden. Deshalb kann man diese Art der Krebstherapie mit dem maternalen Anteil der Plazenta als „eubiotische Regulationstherapie“ bezeichnen.

Nach einer mündlichen Mitteilung hat Prof. *Friedrich-Ernst Stieve*, München, bei einer Patientin festgestellt, daß bei Behandlung mit Dilutionen aus dem maternalen Anteil der Plazenta eine Krebsmetastase im Wachstum stagnierte und sich wohl sogar zurückbildete. Bei der anschließenden

Strahlentherapie zeigte sich dann, daß die Strahlensensibilität dieser Metastase gegenüber der Muttergeschwulst beträchtlich verringert war. Dies könnte einen Verlust an Malignität bedeuten, da die Strahlensensibilität einer Geschwulst sich proportional zur Malignität und der Wachstumstendenz verhält.

Mehrschritts-Therapie

Nun konnte man daran denken, im Rahmen einer karzinolytischen Krebstherapie mit unseren hochmolekularen Organextrakten zu arbeiten.



Bildarchiv für Medizin München
Metastase eines Kniesarkoms am linken oberen Sternumrand

Vermutlich werden durch den fötalen Anteil der Plazenta die Krebszellen stimuliert und dadurch gegen äußere Reize noch empfindlicher. Derart sensibilisiert werden könnten sie auch durch Mitverwenden oberflächenaktiver Substanzen, die ich bereits 1959 zur Tumorthherapie vorgeschlagen habe. Prof. *Manfred von Ardenne* will nun bei seinen weiteren Versuchen im Rahmen einer Mehrschritts-Synkarzinolyse die Extrakte aus dem fötalen Anteil der Plazenta und oberflächenaktive Substanzen überprüfen. Bei dieser Therapie werden gleichzeitig oder nacheinander verschiedene Mittel benutzt, deren Wirkungen sich kumulieren oder potenzieren sollen, um in Kombination mit der extremen Ganzkörperhyperthermie Krebszellen abzutöten.

Je empfindlicher die Krebszellen im Vergleich zu Normalzellen werden, desto besser kann man sie selektiv abtöten. Sollten dennoch einige überleben, so könnten sie im Anschluß an eine solche Kur durch Weiterbehandlung mit dem Faktor aus dem maternalen Anteil der Plazenta in ihren autonomen Eigenschaften und in ihrem Wachstum bis zu einer erneuten kanzerokolytischen Kur gehemmt werden. Unmittelbar vor und während dieser Wiederholung können dann wieder die Extrakte aus dem fötalen Anteil der Plazenta zusammen mit oberflächenaktiven Substanzen angewandt werden, um die Krebszellen für abtötende Maßnahmen zu sensibilisieren. Dadurch wäre vielleicht auch die Wirkung der Strahlentherapie und von Zytostatika zu verbessern.

Mehrmaliger Wechsel von Zytolyse und Zytostase könnte uns einer idealen Krebstherapie näherbringen.

Zur Vorbeugung dürften indessen wiederholte Kuren mit hochmolekularen Extrakten oder dem entsprechenden Faktor aus dem maternalen Anteil der Plazenta geeignet sein. In der Diskussion dieses Vortrags wurde auf neuere Arbeiten von Kirby, Oxford, hingewiesen, wonach die Transplantation von lebenden Trophoblastenzellen Krebs auslöst. Hin-

gegen führt bei der Frischzellentherapie nach *Niehans* die Übertragung von gesamer lebender Plazenta, einschließlich dem maternalen Anteil, nicht zur Krebsbildung, ebensowenig wie Extrakte aus dem fötalen Anteil. Dies bestätigt die Annahme eines Faktors im maternalen Anteil der Plazenta, der die kanzerogenen Potenzen fötaler Plazentazellen unterdrückt. ■