

ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis

Sonderdruck

XXIX. Jahrgang Nr. 67 (Seiten 2823/2824) vom 20. August 1977

Dr. med. K. Theurer

Rezeptorentheorie in der Geriatrie

Läßt sich die Ansprechbarkeit auf Arzneimittel biologisch beeinflussen?

Die veränderte Ansprechbarkeit auf Arzneimittel im Alter könnte durch die Rezeptorentheorie erklärt werden. Unter den verschiedenen Alterstheorien hat diese bisher noch keinen Platz gefunden. Sie geht von der Vorstellung aus, daß eine Substanz nur dann auf zellulärer Ebene wirksam werden kann, wenn irgendein molekularer Reaktionspartner, insbesondere auf der äußeren Zelloberfläche, vorhanden ist. Dieser Rezeptor muß gewisse spezifische Eigenschaften haben, damit eine bestimmte Substanz oder Substanzgruppe mit ihm in Wechselwirkung treten kann. Dadurch kommt ein lokaler physikochemischer Reiz zustande, der den pharmakologischen Effekt auslöst. Rezeptoren der Zellmembran können auch wie bei Insulin die Einschleusung ins Zytoplasma bewirken, so daß dann eine sekundäre Bindung am Zellkern zustande kommt, die den eigentlichen Effekt auslöst (1).

Eine Verringerung der Anzahl der Rezeptoren, ebenso deren qualitative Veränderung, muß zu einer Verminderung oder zum Verlust der Ansprechbarkeit auf bestimmte Arzneimittel führen. So soll ein quantitativer Verlust von Rezeptoren für Insulin am Altersdiabetes mitbeteiligt sein (2); das an sich ausreichend vorhandene Insulin kann nicht mehr zur vollen Wirkung gelangen. Es erscheint möglich, daß auch die Folgeerkrankungen des Diabetes, insbesondere die Angiopathien, damit in

Beziehung stehen. Auch eine qualitative Veränderung der Rezeptoren durch Defektmutation wäre zu diskutieren. In diesem Falle käme es aber zu einer partiellen bis absoluten Insulinresistenz, weil Insulin nach neueren Vorstellungen nur über Rezeptoren wirksam wird.

Auch die verringerte Ansprechbarkeit auf Arzneimittel im Alter, z. B. auf Herzglykoside, wird heute mit einer Verringerung oder Veränderung der spezifischen Rezeptoren erklärt. Andererseits könnte eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Arzneimittel ebenfalls eine Veränderung der Zellmembran zur Ursache haben, wobei die Rezeptoren vermehrt oder durch veränderte Konfiguration der Zelloberfläche die Avidität erhöht sein könnte. Schließlich können Rezeptoren auch durch Autoantikörper blockiert werden, so daß es zu einer Regulationshemmung oder andererseits durch einen permanenten Reiz, z. B. beim Morbus Basedow, zu einer Daueraktivierung der Rezeptoren bzw. anderen Zellantigenen kommt. Das Thyreoideastimulierende Immunglobulin hemmt kompetitiv die Bindung des Thyreoideastimulierenden Hormons der Hypophyse und führt zu einer Dauerstimulation der Schilddrüse (3).

Die Ausbildung der Rezeptoren ist genabhängig. Falls die verminderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren auf einer quantitativen Verringerung beruht, ist die genetische Information intakt. Es wäre dann die Synthese nur regulativ gestört. Eine verringerte Bindungsfähigkeit der Rezeptoren hätte hingegen genetische Ursachen. Bei Alterserkrankungen dürfte es sich aber weniger um eine Veränderung der Moleküle als um eine Synthesehemmung handeln.

Konzepte für Altersprophylaxe und Therapie

Eine allgemeine Stimulierung der Synthesvorgänge kann vermutlich auch zur Neubildung bzw. zur vermehrten Bildung der Rezeptoren führen. Dadurch würden die Gewebe wieder auf Arzneimittel und Hormone leichter ansprechbar werden. Es wäre dazu kein Eingriff in den genetischen Code erforderlich. Ein solcher Eingriff wäre nur notwendig bei Defektmutationen.

Diese Stimulierbarkeit der Synthesvorgänge ist experimentell an Versuchstieren und an Zellkulturen durch den vermehrten Einbau von radioaktiven Molekülen erwiesen. Die Stimulierung gelingt sowohl durch makromolekulare Zellextrakte tierischer, meist fetaler Herkunft aus verschiedenen Organ-

arten (Hypophyse, Nebenniere, Gehirn, Leber, Herzmuskel, Thymus u. a.) (4), wie auch durch Behandlung mit Anti-Organseren (5). Damit werden die empirisch-therapeutisch gewonnenen Ergebnisse einer Beeinflussung des Altersdiabetes wie auch die Verbesserung der Ansprechbarkeit auf Arzneimittel und Verbesserung des Allgemeinbefindens und der Leistungsfähigkeit auf solche Behandlungen bestätigt.

V. Paffenholz konnte in unserem Zelllabor mit makromolekularen Organextrakten aus Hypophyse wie auch aus Nebenniere erschöpfte Zellkulturen wieder zur Zellteilung bringen. Dies beweist die Stimulierbarkeit des Zellstoffwechsels noch am Ende der Teilungsfähigkeit. Wir haben auch gefunden, daß makromolekulare Organextrakte den Stoffwechsel von heteroploiden Zellen, d. h. Tumorzellen, nicht in dem Maße stimulieren wie Normalzellen. Extrakte aus dem maternalen Anteil der Plazenta und aus fetalem Thymus hemmen sogar den Stoffwechsel von Tumorzellen und stimulieren andererseits Normalzellen (6). Dies begründet unsere Bestrebungen für eine biologische Tumorthherapie.

Weitere Versuche an Zellkulturen sind vorgesehen, um in vitro eine Beeinflussung der Ansprechbarkeit auf Insulin und Corticoide durch vorausgehende Behandlung mit den zellulären Wachstumsfaktoren zu überprüfen. Da diese Hormone über Rezeptoren zur Wirkung kommen, ließe sich eine Steigerung der Hormonwirkung über eine Vermehrung der Rezeptoren erklären. Der direkte Nachweis einer Vermehrung würde indessen eine viel umfangreichere Versuchsanordnung erfordern.

In der Therapie wirken Organextrakte, die im ng- und pg-Bereich den Zellstoffwechsel stimulieren, immunologisch tolerogen und bei vorhandener krankheitsbedingter Autosensibilisierung desensibilisierend bzw. immunsuppressiv (7). Dadurch läßt sich vermutlich auch eine bestehende immunologische Blockierung der Rezeptoren rückgängig machen. Die Anwendung gleicht hier der spezifischen Hyposensibilisierung in der Allergologie.

Ein andersartiges Prinzip ist die Anwendung der krankheitsspezifischen Antikörper, wobei patienteneigene Antikörper individualspezifisch durch Anlagerung an ein Adjuvans (Revitorgan Serum Activator) oder auch heterologe organspezifische Seren angewandt werden können (8).

Der Vorteil der modifizierten Eigenbluttherapie liegt besonders in der Individualspezifität der Faktoren und der dadurch

ausgeschlossenen Gefahr einer Sensibilisierung, wie sie bei Anwendung von Fremdseren möglich ist.

Die Anwendung von Immunglobulinen mit Organspezifität ermöglicht keine Beeinflussung von Gendefekten. Es wird hier keine genetische Information übertragen wie bei den makromolekularen Organextrakten. Von diesen ist ebenfalls durch Grundlagenversuche nachgewiesen, daß die Möglichkeit zur Defektüberbrückung substitutionell wie auch durch direkte oder indirekte Beeinflussung der genetischen Substanz über Repairmechanismen (9) und Rekombinationen (10), also durch Informationsübertragung, besteht.

L i t e r a t u r : 1. Goldfine, I., and G. Smith: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 1428 (1976). — 2. Schwandt, P.: Ärztl. Prax. 93, 3665 (1976). — 3. Deicher, H.: Tag. d. Dt. Ges. f. innere Medizin 1977: Bericht in ÄRZTL. PRAX. 34, 1720 (1977). — 4. Gospodarowicz, D., and J. Moran: Exptl. Cell Res. 90, 279 (1975). — 5. Theurer, K.: Therapiewoche 6, 5/6, 132 (1955); ders.: Physik. Med. u. Rehabil. 9. Sept. 1966. — Wiedemann, F.: ÄRZTL. PRAX. 17, 814 (1977). — 6. Letnansky, K.: Exp. Path. 9, 354 (1974). — 7. Theurer, K.: Z. f. Allgemeinmed. 5, 234 (1972); ders.: Infection 3, 178 (1975). — 8. Theurer, K.: Physikal. Med. u. Rehabil. 12, 266 (1974). — 9. Theurer, K.: Kongr.-Bericht über DNA-Repair and late Effects: Internat. Sympos. of the „IGEGM“ in Vienna, Dec. 1975, p. 165—168. — Altmann, H.: Tagungsbericht XXII. Jahrestagung Zytoplasmatische Therapie Okt. 1976: Vitorgan Ruit. — 10. Butenandt, A.: Genetik: Biochemie der Gene und Genwirkungen: Kröners Taschenbuchausgabe Bd. 260.

Dr. med. K. Theurer, Forschungsinstitut für makromolekulare Organ- und Immunotherapie, Brunnwiesenstraße 21, 7302 Ostfildern 1.

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der Übersetzung, vorbehalten. — Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing. — Druck: Hieronymus Mühlberger, Augsburg. Printed in Germany.