



Die zytoplasmatische Therapie — eine gezielte Regenerationstherapie

K. Theurer

Leben bedeutet Stoffwechsel mit gesetzmäßig verlaufendem Aufbau, Umbau und Abbau von Molekülen. Krankheit ist deshalb Ausdruck einer Stoffwechselentgleisung. Die dabei entstehenden pathologischen Veränderungen des Stoffwechsels lassen sich histochemisch bereits feststellen, bevor die üblichen Krankheitssymptome auftreten.⁽¹⁾ Unser Wissen darüber wurde durch Biochemie und Molekularbiologie sprunghaft erweitert. Der klassische Begriff „Regeneration“, unter dem man bisher den Ersatz von verlorengegangenem Gewebe verstand, ausgehend von Zellen, die innerhalb des veränderten Bezirks noch normal geblieben sind, hat nun neben dieser morphologischen eine molekularbiologische Bedeutung erhalten. Diese molekulare Regeneration verläuft vollkommen unsichtbar. Sie kann aber durch moderne Methoden der radioaktiven Markierung von Grundbausteinen, die zur Synthese erforderlich sind, sowie von Stoffwechselmetaboliten an Stellen studiert werden, wo künstlich ein Defekt gesetzt wurde. Man kann auch von der sichtbaren Regeneration auf die unsichtbare Regeneration rückschließen. Selbst sog. fixierte postmitotische Zellen, wie die Ganglien-Zellen des ZNS, von denen man annimmt, daß sie sich morphologisch nicht regenerieren, besitzen eine molekulare Regeneration.

Neue biologische Erkenntnisse haben aber auch das bisherige Dogma überwunden, daß es unmöglich sei, intrazelluläre Synthesevorgänge qualitativ zu manipulieren. Damit wird der Weg frei für eine molekular-regenerative Therapie. Ihre Mechanismen kennt man im negativen Sinne schon lange von den Virusinfektionen. Nach teleologischen Gesichtspunkten sollte aber ein biologischer Mechanismus mit negativer Auswirkung auch positive Funktionen besitzen.

Inzwischen weiß man von der Antikörpersynthese, daß informative Ribonucleinsäuren (iRNS) die Information für die Antikörperbildung zwischen den Makrophagen und andererseits auch zwischen den Lymphozyten übertragen.⁽²⁾ Auch bei somatischen Säugerzellen hat man nachweisen können, daß RNS aus diesen Zellen austreten und von anderen Zellen aufgenommen werden.⁽³⁾ Es dürfte sich hier um einen fundamentalen Mechanismus der Selbsterhaltung und der Reparation von Stoffwechseldefekten handeln, wobei geschädigte, kranke Zellen eine Reparationshilfe aus den noch verbliebenen gesunden Zellen erhalten. Diese natürliche Regenerationshilfe ist bei hereditären genetischen Defekten und bei umfangreichen Schäden infolge Zelldegeneration und Altersvorgängen, ebenso aber auch durch physikalische oder chemisch-toxische

Einwirkungen nicht mehr möglich. Hier muß die Substitution solcher molekularer Informationen therapeutisch durch Übertragung aus einem anderen, gesunden Organismus erfolgen. Dies ist das Prinzip der molekular-regenerativen Therapie, bei dem fehlende oder defekt gewordene Faktoren der Syntheseketten für die funktionell wichtigen Moleküle und Organellen der Zellen von außen substituiert werden.⁽⁴⁾

In günstig gelagerten Fällen können defekte Funktionen dauerhaft durch Übertragung genetischen Materials, insbesondere der Desoxyribonucleinsäuren (DNS) des Zellkerns aus gesunden, gleichartigen Zellen wiederhergestellt werden. Solche genetischen Rekombinationen wurden zunächst am Modell der Mikroorganismen gefunden.⁽⁵⁾ Inzwischen sind sie aber auch an defekt-mutierten menschlichen Zellen in der Gewebekultur nachgewiesen worden. Die anderen Faktoren der Syntheseketten, zu denen die verschiedenen Arten von RNS, Ribosome, aktivierende Fermente u. a. gehören, müssen indessen langfristig substituiert werden. Auch hier besteht jedoch die Möglichkeit zu einer dauerhaften Reparatur defekter Moleküle durch Rekonstruktion an den substituierten Molekülen, die dafür als Muster dienen. Experimentell sind solche Rekonstruktionen für DNS- und RNS-Moleküle nachgewiesen worden.⁽⁶⁾

Die hochmolekulare zytoplasmatische Therapie⁽⁷⁾ verwendet besonders genetische DNS, die verschiedenen Arten von RNS sowie Zellfermente und andere Proteine bzw. Proteide wie auch Polysaccharide und Lipide. Als Ausgangsstoffe dienen gesunde tierische und — soweit möglich — humane Organgewebe. Tierische Organgewebe können auf Grund der Ähnlichkeit der funktionellen Moleküle und Informationen zur Synthese dieser Moleküle für die molekulare Regenerationstherapie Verwendung finden. Die hochmolekularen Zellinhaltsstoffe besitzen einen Tropismus zu gleichartigen Organzellen und dienen normalerweise schon als Schlepperstoffe für Nucleinsäuren und andere wichtige Zellinhaltsstoffe, die keinen selektiven Tropismus zu gleichen Zellen besitzen. Ein Beweis von der negativen Seite her sind auch hier die Viren, deren Tropismus zu bestimmten Zellarten auf ihrer Eiweißkomponente beruht. Die Organspezifität kann durch serologische Methoden sowie in vivo durch radioaktive Markierung nachgewiesen werden.⁽⁸⁾

Bekanntlich gibt es fast unzählige Eiweißarten und Fermente, denen informative genetische Substanzen und Überträgersubstanzen zugehören. Sie alle haben spezifische Funktionen. Eine molekularspezifische bzw. funktionsspezifische Diagnostik mit isolierten Molekülen wird wohl auf bestimmten Gebieten, wie z. B. beim Krebs, notwendig sein. Sonst dürfte eine organspezifische Therapie mit einem Mosaik der verschiedenen zellspezifischen Faktoren ausreichen.

Die zytoplasmatische Therapie ist seit Beginn der Fünfzigerjahre in Klinik und Praxis der Human- und Veterinärmedizin eingeführt. Sie gewinnt im gleichen Maße zunehmend an Bedeutung, wie sich die Erkenntnisse der Molekularbiologie und Organimmunologie durchsetzen, und kann nicht mehr nur als unliebsame Außenseitermethode abgetan werden. Die Erfahrun-

gen über die therapeutische Wirksamkeit werden speziell für diese Präparate durch Ergebnisse der Grundlagenforschung fundiert. So konnte an Kulturen von menschlichen Geweben in vitro nachgewiesen werden, daß die hochmolekularen Regenerationsstoffe in die Zellen eindringen und den Synthese-Stoffwechsel aktivieren. Dies wurde sowohl in der Warburg-Apparatur⁽⁹⁾ als auch durch Aufnahme von radioaktivem Phosphat⁽¹⁰⁾ gemessen. Die Wiederherstellung von Defekten an Syntheseketten ließ sich an zellfreien Systemen zur Eiweißsynthese beweisen.⁽¹¹⁾ Durch Vergleich verschiedener Präparatearten ließ sich dabei auch die Organspezifität demonstrieren. Es dürfte sich hier um die modernste pharmakologische Beweisführung handeln. Ein besonderes Aufschließungsverfahren, die wasserfreie Vakuum-Säuredampf-Hydrolyse,⁽¹²⁾ ermöglicht es, die Artspezifität der hochmolekularen Zellextrakte unter Beibehaltung der Organspezifität zu verringern und korpuskuläre Zellbestandteile, wie Mitochondrien, Mikrosomen und Zellmembranen, zum Teil in eine wasserlösliche oder emulgierbare Form zu überführen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit hoher Verdünnungsgrade, die aus den Organextrakten hergestellt werden. Um die Eindringfähigkeit der hochmolekularen Organextrakte in die Zellen weiter zu verbessern und ihre Antigenität zu verringern, werden permeabilitätssteigernde oberflächenaktive Substanzen mitverwendet.

Für die therapeutische Anwendung war es notwendig, immunbiologische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Bei Dauersubstitution müssen heterologe Organsubstanzen wegen ihrer Antigenität in immunologisch unterschwelliger Dosis, entsprechend einer spezifischen Hyposensibilisierung, injiziert werden. Dabei kommen Konzentrationen zwischen 10^{-6} bis 10^{-12} g der Organtrockensubstanzen zur Anwendung. Grundlagenversuche beweisen, daß für die Induktion der Antikörperbildung eine Antigenkonzentration von 10^{-5} optimal ist.⁽¹³⁾ Bei höheren wie auch bei niedrigeren Konzentrationen fällt die Antikörperbildung parallel zur Konzentrationsänderung ab. Bei höheren Konzentrationen erfolgt zunächst ein Abbau der Antigene, bis die optimale Konzentration erreicht wird, bei der die Antigene wieder die Antikörpersynthese induzieren können. Bei unterschwelligen Konzentrationen unterbleibt die Antikörperbildung. Durch wiederholte Behandlung wird hier sogar eine immunologische Toleranz erzeugt, die dann bei nachfolgender höherer Dosierung die Antikörper-Antwort verhindert.⁽¹⁴⁾ Die Erzielung einer immunologischen Toleranz kann auch als Desensibilisierungseffekt gedeutet werden, der besonders bei krankheitsbedingten Autosensibilisierungsvorgängen durch wiederholte Behandlung mit unterschwelligen Konzentrationen des entsprechenden Organ-Antigens in Art einer spezifischen Hyposensibilisierung erreicht werden kann.⁽¹⁵⁾ Andererseits liegt die Reizschwelle für die molekulare Regeneration bei einer Molekülverdünnung von etwa 10^{-16} . Bei immunopathogenen Sensibilisierungsvorgängen ist also die therapeutische Breite groß genug, um allergisch-anaphylaktische Reaktionen zu vermeiden und trotzdem die molekular-regenerative Wirkung zu gewährleisten.

Von jeder wichtigen Organart gibt es Einzelpräparate, zum Teil als Mischungen von fötalen, juvenilen, tierischen und humanen Geweben. Für bestimmte Indikationen stehen Kombinationspräparate aus verschiedenen Organarten, die korrelativ am Krankheitsgeschehen beteiligt sind, zur Verfügung. Bei der zytoplasmatischen Therapie handelt es sich also um kein Einzelpräparat und deshalb auch nicht um ein Allheilmittel, sondern um ein besonderes therapeutisches System, bei dem je nach Art der Erkrankung die geeigneten Wirkstoffkomplexe zusammengestellt werden und die Dosierung der Reaktionslage des Patienten angepaßt werden kann. Dazu werden die verschiedenen Organpräparate in abgestuften Konzentrationen hergestellt. Durch klinische und Tierversuche wurde die Wirksamkeit solcher Verdünnungen auch bei lingualer Anwendung bestätigt.⁽¹⁶⁾

Hochmolekulare zytoplasmatische Organsubstanzen wirken auf höchster Ebene des zellulären Synthesestoffwechsels. Voraussetzung dafür ist, daß die behandlungsbedürftigen Zellen noch fähig sind, ihre molekularen Defekte zu reparieren und die Reparationshilfe zu nutzen. Dies hängt von der Intensität der Synthesevorgänge ab, die einem ständigen Wechsel unterworfen ist, der sowohl von den Zellteilungsphasen als auch von einem tages- und jahreszeitlichen Rhythmus abhängt. Für die Synthesefunktionen erhalten die Zellen Impulse durch vegetative Regulationen, insbesondere durch die humorale Steuerung mit Hormonen. Es hat den Anschein, daß an der Regeneration ein weiterer humoraler Faktor beteiligt ist, der nach Zellschädigung auftritt und dem ein immunologischer Mechanismus zugrunde liegt.⁽¹⁷⁾ Neuere Arbeiten über den Wirkungsmechanismus der Hormone sprechen dafür, daß Synthesevorgänge in Zellen durch Hormone ausgelöst werden.⁽¹⁸⁾ Dabei spielt die zeitliche Aufeinanderfolge der verschiedenen Hormonwirkungen eine Rolle. Es konnte nachgewiesen werden, daß besonders die RNS-Synthese sowohl im Zellkern als auch in den Ribosomen, ebenso wie auch die Synthese von Protein angeregt wird. Deshalb erschien es wahrscheinlich, daß durch initiale Beeinflussung der regenerationsbedürftigen Zellen mit geeigneten Hormonen ihre Fähigkeit zur Biosynthese und molekularen Regeneration verbessert werden könnte. Die molekulare Regeneration sollte sozusagen durch Initialzündung vorbereitet und die Zellen zur Verwertung der angebotenen Regenerationshilfsstoffe kompetent gemacht werden. Es erschien wünschenswert, daß die Hormonwirkung gezielt in den behandlungsbedürftigen Zellen ohne eine Erhöhung der allgemeinen Hormonkonzentration im Organismus erfolgt. Dies wurde mit Hilfe von organotropen Schlepperstoffen erreicht, vorwiegend von Proteinen, Proteiden und Polysacchariden, die bei der zytoplasmatischen Therapie an sich schon therapeutisch verwendet werden. Bei besonderen Präparatearten⁽¹⁹⁾ werden deshalb anabole Hormone, Hypophysen-Vorderlappen-Hormone, Trijodthyronin, Cortisol bzw. Östrogene in Verbindung mit Vitaminen an solche organotropen Wirkstoffe chemisch und adsorptiv gebunden. Die

Vitamine fördern und erleichtern den Ablauf der Synthesevorgänge und der molekularen Regeneration. Verständlicherweise lassen sich auch andere Pharmaka in gleicher Weise mit einer organo-therapeutischen Wirkung kombinieren. Eine gleichzeitige Kopplung von verschiedenartigen initialen Umstimmungsmitteln sowie von Vitaminen muß stufenweise bzw. getrennt erfolgen. Das Mosaik von Wirkstoffen kann dann konzentrisch an die regenerationsbedürftigen Organarten gebracht werden. Dort werden die Wirkstoffe vom Trägermolekül abgekoppelt und können die Zellen für die Wirkung der hochmolekularen Organsubstanzen vorbereiten und deren Wirkung erleichtern. Die für die Ankopplung verwendeten Mengen an zusätzlichen Arzneimitteln besitzen keinen Einfluß auf den normalen Hormonspiegel im Organismus. Die Verträglichkeit ist einwandfrei, und es sind bei individueller Dosierung keine nachteiligen Reaktionen zu befürchten. Das neue Prinzip der gezielten Arzneimittelanwendung durch Verwendung von zytotropen bzw. organotropen Schlepperstoffen bietet vielseitige Möglichkeiten für Diagnostik und Therapie.

Literatur:

- 1) W. Licht: Ztschr. f. klin. Medizin 158, 183—195/1964; 158, 196—207/1964; 158, 208—220/1964; Tagungsber. zytoplasm. Th. 1964 — 2) D. Jachertz: Z. med. Mikrobiol. Immunol. 152, 112—133, 262—272/1966; Tagungsber. zytoplasm. Th. 1967 — 3) zit. nach Ärztl. Praxis 13, S. 547/1968 — 4) K. Theurer: D. Landarzt 17, 466/1952; A. P. 42, 1954; Therapiewoche 6, 5/6, 132, 1955; 7, 11, 340 (1957) — 5) D. Jachertz: Elemente der Bakterienphysiologie: Akadem. Verlagsges. Frankf./M. — 6) Thiele: Naturw. Rdsch. 2, 52—57/1968 — 7) Leitfaden 1964 zytoplasmatische Therapie: Vitorgan GmbH Stuttgart — 8) v. Mayersbach; Licht; Liska; Podrouček: Tagungsber. zytoplasm. Th. 1965 S. 10 u. f. — 9) M. Rüsse: Tagungsber. zytoplasm. Th. 1966 s. 21 — 10) H. Wrba: Die Naturwissensch. 5/1962 S. 97—101; Tagungsber. zytoplasm. Th. 1965 — A. Geipel: Zentralbl. f. Gynäkologie 42/1965 — 11) D. Jachertz: Med. Klin. 18/1963 s. 752—754 — 12) K. Theurer: Verfahren zum gesteuerten chem. Aufschluß von organ. Stoffen und biol. Geweben: DBP 1090821 — Graul, Rütger u. Steiner: Med. Klin. 17/1964 S. 691—694 — 13) D. Jachertz: Tagungsber. zytoplasm. Th. 1967 — 14) K. Theurer: A. P. 35 S. 1120—1122 und 36 S. 1167 bis 1168/1959 — D. A. Rowley, F. W. Fitch: The Journ. of Experimental Medicine 6/1964 (987—1005); 5/1965 (671—681) und (683—695) — M. Hasek: Research Report 1959—1966 of the Institute of Experimental Biology and Genetics, Czechoslovak Academy of Sciences Praha; Tagungsber. zytoplasm. Th. 1965 — 15) K. Theurer: Kongreßband des 5. Europ. Allergiekongreß, Basel — 16) Kraft; Schlossarek; Fiorioli; Stopka u. a.: Tagungsber. zytoplasm. Th. 1965, 1966, 1967 — 17) H. Wrba: Tagungsber. Zytoplasm. Th. 1965 S. 17—20 — K. Theurer: Physikal. Mediz. u. Rehabilitation 9/1966 — 18) Mosbacher Kolloquium der Ges. f. Biol. Chemie zt. nach Fortschr. Med. 11/1967 S. 475/76 — 19) Revitorgan-Dilutionen „Neu“ mit Arzneimittelzusätzen: Hersteller: Vitorgan GmbH-Stuttgart.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. Karl Theurer, 7 Stuttgart, Frauenkopfstr. 49.