

# THERAPIE WOCHE

WOCHENSCHRIFT FÜR PRAKTISCHE MEDIZIN

## Immuno- und Organotherapie als Basistherapie beim entzündlichen Rheumatismus

K. Theurer

Forschungslaboratorien Karl Theurer für Organo- und Immunotherapie, Ostfildern

Therapiewoche 34, 3012-3019 (1984)

Sonderdruck Heft 19 Mai 1984

© G. Braun  
Verlag Zeitschriften  
Medizinische Bücher  
Postfach 1709  
7500 Karlsruhe 1  
Telefon 07 21/165-1  
Telex 7 826 904 vgb d

Schriftleitung  
Dr. med. H. F. Späth  
Dr. med. P. Hoffmann  
Kaiserallee 30  
7500 Karlsruhe 1  
Telefon 07 21/84 30 21

**Es wird über zwei verschiedene Modifikationen der Eigenblutbehandlung (Antikörperfragmente und Gegensensibilisierung mit zum Immunogen umgewandelten Antikörpern) sowie über makromolekulare Organpräparate zur parenteralen, lingualen und oralen Anwendung berichtet und deren mögliche Wirkungsmechanismen anhand der heutigen Kenntnisse über die komplexe Pathogenese bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dargestellt. Ziel der Behandlung sind eine biologische Blockierung von immunologischen Mechanismen der Automatisierung bzw. „self-perpetuation“ des Krankheitsgeschehens sowie die Normalisierung des veränderten Zellmetabolismus und molekulare Regeneration durch organotherapeutische Differenzierungsreize.**

**This is a report treating two different modifications of autoblood-treatment (antibody-fragments and counter sensitization with antibodies being transformed into immunogens) as well as macro-molecular organo-preparations which can be applied parenterally, lingually and orally and their mechanism of action, regarding the up-to-date knowledge concerning the complex pathogenesis of inflammatory-rheumatic diseases. The aim of this treatment is a biological blocking of immunological mechanisms of the automatization resp. "self-perpetuation" of the disease as well as the normalisation of the modified cell-metabolism and molecular regeneration by organo-therapeutical differentiation of the stimulus.**

Eine Basistherapie sollte möglichst ursächlich in die Entstehungsmechanismen einer Krankheit eingreifen und, im Gegensatz zur symptomatischen Therapie, eine Umstimmung im Krankheitsgeschehen bewirken. Vielseitige Erkenntnisse über die komplexe Pathogenese der chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen, an der besonders immunologische Mechanismen mit molekularbiologischen Vorgängen auf der Basis einer genetisch bedingten hereditären Disposition zusammenwirken, ermöglichen heute gezielte Maßnahmen. Das pharmazeutische Konzept für entzündlich-rheumatische Erkrankungen ist neu zu überdenken, weil sich in der Regel mit den üblichen Pharmaka bei einem hohen Nebenwirkungspotential wohl eine durchgreifende

Besserung, jedoch keine Heilung erzielen läßt.

Seit Jahrzehnten beschäftigt mich die Frage, wie Selbstheilungsvorgänge zustande kommen und wie man diese therapeutisch aktivieren kann. Hierin sehe ich die Grundlage für jede biologische Behandlung. Medikamente mit starken, wirkungsbedingten und auch stofflichen Nebeneffekten verhindern meist die Selbstheilung und wirken nur symptomatisch. Organotherapeutische Methoden in Form der makromolekularen zytoplasmatischen Therapie und unsere beiden Modifikationen der Eigenblutbehandlung, die Gegensensibilisierung und die Behandlung mit Antikörperfragmenten, ermöglichen und unterstützen hingegen natürliche Heilungsvorgänge.

Nach Overhoff und Forth wird die Theorie der „autoimmunologischen Perpetuierung der Antigenproduktion im Organismus“ gegenwärtig von Sachkennern für die Chronizität und Progredienz der chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen favorisiert. Es ist für mich erfreulich, daß sich damit eine von mir schon 1957 veröffentlichte Ansicht durchsetzt [8]. Ich nannte dies damals einen „autonomen immunologischen Circulus vitiosus“. Diese „self perpetuation“ der Krankheitsvorgänge sollte durch Haptenaktivierung zum Vollantigen von molekularen Zellbestandteilen, vorwiegend von mesenchymalen Zellen, durch Konjugation mit anti-mesenchymalen Autoantikörpern zustande kommen und unabhängig vom auslösenden Agens die Zellgewebe schädigen.

Ich nahm an, daß dieser Selbstaktivierungsmechanismus durch Behandlung mit *Fragmenten* der Autoantikörper aus dem Patientenblut in der Art eines „enhancements“ blockiert wird und das Konjugat mit diesen Fragmenten nicht mehr antigen ist, so daß der pathogene Mechanismus ausgelöscht wird. Die zytotropen Fragmente können auch als Vehikel für antiphlogistische bzw. antiproliferativ wirkende Pharmaka zum Orte der Entzündung benützt werden [9]. Andererseits verhindern Fragmente, die in Beziehung zum Komplement stehen, dessen Aktivierung. Unsere zweite Modifikation der Eigenblutbehandlung, die Gegensensibilisierung, unterdrückt durch Feed-back-Mechanismen und durch die Bildung von anti-idiotypischen Autoantikörpern die Antikörper-

synthese [10, 11]. In einer dritten Behandlungsphase werden mit der zytoplasmatischen Therapie Zell- und Gewebeschäden in Form von Stoffwechselstörungen und defekten Repairmechanismen, ebenso aber auch die Krankheitsdisposition, beeinflußt [12, 7, 2]. Dieses kombinierte Vorgehen hat sich allgemein bei entzündlichen immunopathogenen Erkrankungen, einschließlich der Gefäße und der parenchymatösen Organe, bewährt. Die Ansatzpunkte für unsere organotherapeutischen Methoden zeigt das Schema über die Entstehungsmechanismen von chronisch-entzündlichen mesenchymalen Erkrankungen (Abb. 1).

Auf der Basis einer genetisch bedingten hereditären Disposition führen krankheitsauslösende Faktoren in Verbindung mit Defekten an Repairmechanismen zu Autoimmunprozessen und zur Komplementaktivierung. Dadurch werden lysosomale Enzyme in Freiheit gesetzt. Normalerweise sind körpereigene Gewebezellen und -moleküle nicht immunogen. Das Reaktionsprodukt mit einem kompletten nativen Antikörper oder mit mikrobiellen Antigenen kann dann immunogen werden und eine Autoantikörperbildung auslösen. Anstelle der primären Fremdstoffe oder der über Kreuz reagierenden Antikörper treten dann diese Autoantikörper.

Von konjugierten Antigenen ist in der Immunologie bekannt, daß sich die entstehenden Antikörper gegen den Gesamtkomplex des Konjugats wie auch gegen die einzelnen Komponenten richten. So entstehen die Gewebeautoantikörper und andererseits die Rheumafaktoren

in Form der Antiimmunglobuline. Beide bilden neue Komplexe, die selbst wieder immunogen sind. Diese Immunkomplexe können sich durch die Gewebeantikörperbestandteile an Gewebezellen binden. Es lagert sich Komplement an. Dies führt zur Lyse der Zellen. Auch bestehen Beziehungen zur zellulären Immunität, und es werden Lymphokine freigesetzt [5]. Der Immunmechanismus steht in Beziehung zum Lysosomenmechanismus über die Komplementfaktoren bzw. über die Immunzellen der zellulären Immunität. Alles dies führt zur Veränderung des chemischen Milieus durch Säureanhäufung sowie zum Auftreten von Entzündungsstoffen, insbesondere den Prostaglandinen. Es kommt zur Änderung der Verteilungsmuster der Isoenzyme als Ausdruck eines erhöhten Sauerstoffwechsels. In Kapillarnähe wird der Sauerstoff weitgehend verbraucht, so daß die nachgeschalteten Zellen sich an die veränderte Stoffwechsellage adaptieren und ihre Energie vermehrt aus Glykolyse gewinnen [1]. Zellen mit starker Glykolyserate teilen sich häufiger und differenzieren nicht mehr so leicht. Darin liegt wohl eine Ursache für die Wucherung des Kapselgewebes. Defekte an Repairmechanismen verhindern die Reparatur der Stoffwechselveränderungen, einschließlich der veränderten Kollagentypen und Proteoglykane, und können selbst zur Autosensibilisierung führen. Es lassen sich nun folgende therapeutische Konsequenzen ableiten:

1. Die Gegensensibilisierung bewirkt eine Immunsuppression [1] der pathogenen Autoantikörper-

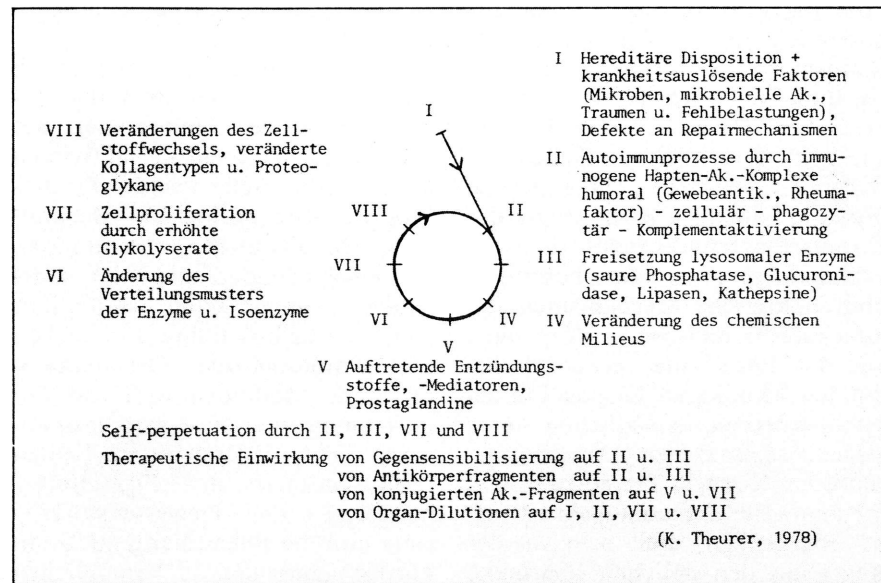


Abbildung 1 Entstehungsmechanismen von chronisch-entzündlichen Mesenchymalerkrankungen

- per und verringert dadurch die Freisetzung lysosomaler Enzyme.
- Die Antikörperfragmente blockieren die Autoimmunprozesse [4] und unterdrücken dadurch ebenfalls die Freisetzung von lysosomalen Enzymen wie auch von Mediatoren der Entzündung.
  - Antikörperfragmente, die mit Antiphlogistika konjugiert sind, hemmen lokal am Orte der Antigen-Antikörper-Reaktion die Entzündungsvorgänge, solche aber, die mit proliferationshemmenden Antimetaboliten konjugiert sind, hemmen die Zellproliferation [9].
  - Die zytoplasmatischen Organdilutionen wirken auf verschiedenen Ebenen: Durch Behandlung der für die Krankheitsdisposition und die Infektresistenz verantwortlichen Organe erfolgt eine allgemeine Umstimmung der Reaktionslage (Abb. 2 und 3). Mit Präparaten aus Organen des immunologischen Systems werden dessen Dysfunktionen beseitigt. Dilutionen aus fetalem Thymus und Milz sowie aus jugendlicher Nebenniere normalisieren und hemmen eine überschießende Antikörpersynthese.

Bei allen allergisch-hyperergischen Erkrankungen, zu denen auch die chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zählen, wurden in einer ersten Behandlungsreihe die allgemeine Krankheitsdisposition und die Dysfunktion des Immunsystems durch Organdilutionen umgestimmt. In unserem Laboratorium haben Paffenholz und ich gezeigt, daß Präparate aus Rinder-

dezidua, wie auch allgemein aus gesundem Normalgewebe, die überschießende Zellproliferation in heteroploiden Tumorzellen hemmen [7]. Ebenso wird der veränderte Zellstoffwechsel bei der chronischen Arthritis besonders durch analoge Organarten, hier z. B. Gelenkkapsel, Knorpel und Synovialschleimhaut positiv beeinflusst [2].

Im Anschluß an die einleitende Behandlung mit Organdilutionen werden die beiden Modifikationen der Eigenblutbehandlung ebenfalls als Injektionstherapie durchgeführt, um die immunologischen lysosomalen Entzündungsmechanismen zurückzudrängen. Die Blutentnahme zur Herstellung der Präparate sollte auf der Höhe der Krankheitsercheinungen vor der Behandlung mit Organdilutionen erfolgen. Zweckmäßig behandelt man zunächst mit Antikörperfragmenten plus konjugierten Antiphlogistika bei stark entzündlichen Erkrankungen, oder plus konjugierten Antimetaboliten bei proliferativen Erkrankungen. Anschließend wird die Gegensensibilisierung durchgeführt und dann die molekular-regenerative Organtherapie mit Organ-Dilutionen wiederholt. Jede der vier Behandlungsreihen benötigt für sich allein 3 bis 4 Wochen. An den injektionsfreien Tagen können Lingualpräparate von den Organdilutionen zusätzlich eingenommen werden. Diese eignen sich auch zur Nachbehandlung. Die gesamte Kur, oder einzelne Teile derselben, kann jederzeit wiederholt werden. Eine Übersicht in tabellarischer Form gestattet das umseits abgebildete Behandlungsschema.

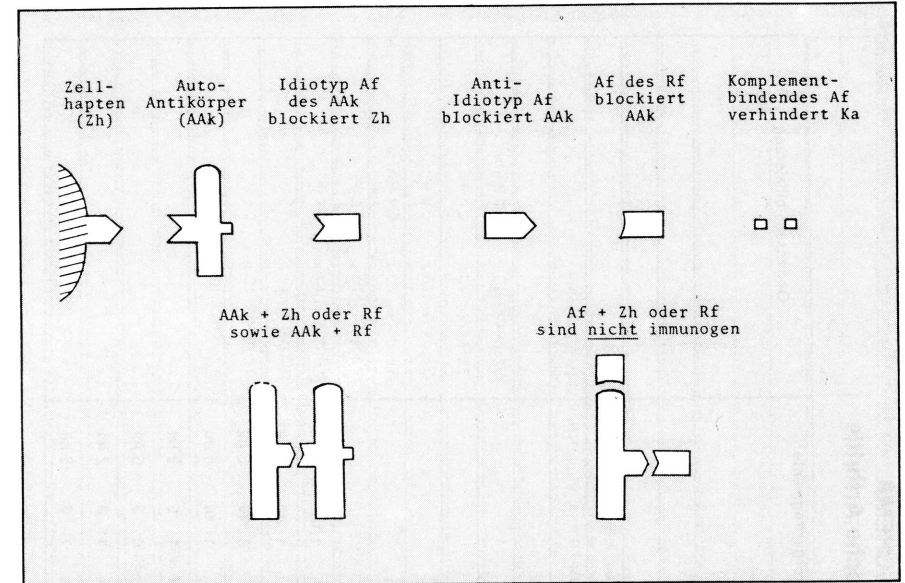


Abbildung 2 Durchbrechung der „self-perpetuation“, der Entstehung von Autoantikörpern (AAK) und des Rheumafaktors (Rf) sowie der Komplementaktivierung (Ka) durch Antikörperfragmente (Af)

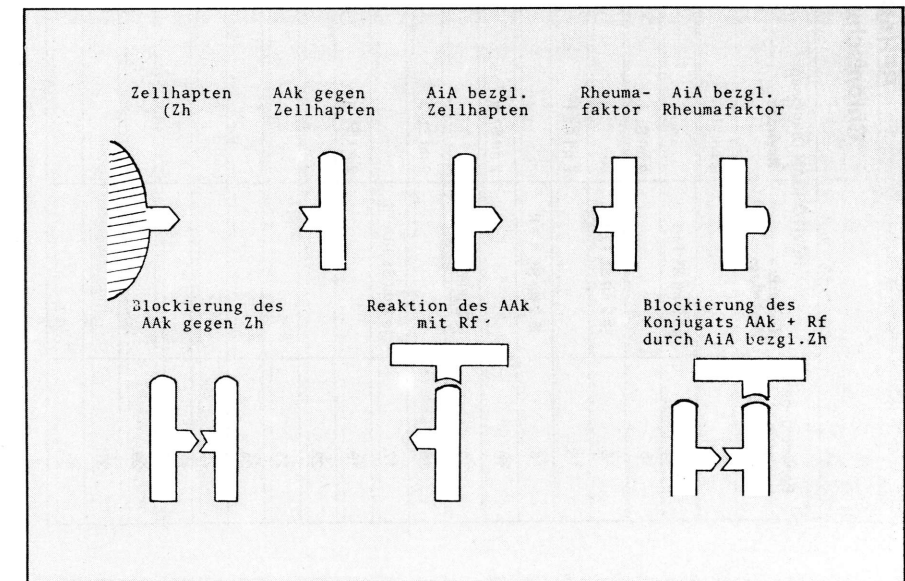


Abbildung 3 Gegensensibilisierung zur Blockierung von Autoantikörpern (AAK) und Rheumafaktoren (Rf) durch antidiotypische Antikörper (AiA) und Immunsuppression durch Feedback-Mechanismen

## BEHANDLUNGSSCHEMA Chronische rheumatische Arthritis

Behandlungs- tage	REVITORGAN-Dilutionen <b>NeyTroph</b> <b>NeyDesib +</b> <b>NeyArthros</b>	Antikörperfragmente	Gegensensibilisierung
1.	je 2 ml St. I + I		
2.	2 ml St. I		
3.	je 2 ml St. I + I		
5.	2 ml St. I		
8.	je 2 ml St. II + II		
10.	2 ml St. II		
12.	je 2 ml St. II + II		
15.	2 ml St. II		
17.	je 2 ml St. III + III		
19.	2 ml St. III		
22.		Hy-Verd.: 1:100 5 ml	
23.		Hy-Verd.: 1: 50 5 ml	
24.		Hy-Verd.: 1: 20 5 ml	
25.		Hy-Verd.: 1: 10 5 ml	
26.		Hy-Verd.: 1: 5 2 ml	
29.		Hy-Verd.: 1: 5 5 ml	
31.		Hy-Verd.: 1: 3 2 ml	
33.		Hy-Verd.: 1: 3 5 ml	

36.		Hy-Verd.: 1: 1 2 ml	
38.		Hy-Verd.: 1: 1 5 ml	
40.		Hy-Konzentrat: 2 ml	
43.		Hy-Konzentrat: 5 ml	
44.			GS-Verd.: 10 <sup>-12</sup> 0,2 ml
45.			GS-Verd.: 10 <sup>-12</sup> 0,4 ml
47.			GS-Verd.: 10 <sup>-10</sup> 0,2 ml
50.			GS-Verd.: 10 <sup>-10</sup> 0,4 ml
54.			GS-Verd.: 10 <sup>-8</sup> 0,2 ml
57.			GS-Verd.: 10 <sup>-8</sup> 0,4 ml
60.			GS-Verd.: 10 <sup>-6</sup> 0,2 ml
64.			GS-Verd.: 10 <sup>-6</sup> 0,4 ml
66.			GS-Verd.: 10 <sup>-4</sup> 0,2 ml
68.	je 2 ml St. I + I	zusätzlich	
71.	2 ml St. I	Revitorgan-Lingual Antifocal und NeyChondrin	
73.	je 2 ml St. I + I	im Wechsel alle 3-4 Std. 8-10 Tropfen	
78.	2 ml St. I		
81.	je 2 ml St. II + II		
85.	2 ml St. II		
88.	je 2 ml St. II + II		
92.	2 ml St. II		
95.	je 2 ml St. III + III		
96.	2 ml St. III		

Die makromolekulare zytoplasmatische Therapie nimmt unter den verschiedenen Arten der Organotherapie wegen des besonderen Herstellungsverfahrens der Präparate durch Gefriertrocknung und wasserfreie Säuredampflyse im Vakuum bei Normaltemperatur eine Sonderstellung ein. Dadurch wird die Wasserlöslichkeit verbessert und eine subtile Dosierbarkeit nach immunologisch-allergologischen und molekularbiologischen Grundsätzen erreicht. Die Präparate werden von Tierfeten und Jungtieren gewonnen und enthalten Proteine, Nukleinsäuren (DNS und RNS), Lipide sowie deren makromolekulare Untereinheiten und Bestandteile\*. Die Anwendung erfolgt wie bei der allergologischen spezifischen Hyposensibilisierung in ansteigenden Konzentrationen vom pg-, ng-, µg- bis ggf. zum mg-Bereich. Die zytoplasmatische Therapie ist demnach die erste nach immunologischen Grundsätzen durchgeführte Organotherapie.

Umfangreiche empirische Erfahrungen der Human- und Veterinärmedizin werden durch Ergebnisse von Grundlagenforschungen an zellfreien Synthesystemen, Zellkulturen und Tierversuchen wie auch durch klinisch kontrollierte Doppelblindstudien in der Humanmedizin fundiert. Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß solche Präparate als wäßrige Verdünnung im ng-Bereich ( $10^{-9}$  g/ml Lösungsmittel) die DNS-Reparatur und die Interferonsynthese signifikant stimulieren sowie den Metabolismus der Zellen durch Aktivierung der

Synthesevorgänge in diploiden Normalzellen und Hemmung in proliferierenden heteroploiden Zellen, bei gleichzeitiger Erhöhung der oxydativen Atmung [13], beeinflussen. Die analgetische Wirkung läßt eine Stimulierung der Endorphinsynthese bzw. Hemmung der Prostaglandinsynthese vermuten. Dies soll in weiteren Versuchen nachgeprüft werden.

Paffenholz und ich konnten an erschöpften Zellkulturen zeigen, daß diese wieder zur Zellteilung gebracht werden [6]. Auch konnten wir an Zellkulturen die Enzymsynthese in Zellen von muskeldystrophen Patienten (Morbus Duchenne) stimulieren. All dies spricht für eine molekulare Regeneration und Resistenzsteigerung.

Bereits aus den Arbeiten von Speemann [3] ist bekannt, daß embryonale Induktionsstoffe, insbesondere ein mesenchymaler Faktor, der die Bildung von Muskelgewebe, Chorda und Nierenlager auslöst, und der neurale Faktor, der Nervengewebe und Augen induziert, Proteine sind. Auch wurde ein chondrogener Faktor als Determinationsstoff gefunden, der Knorpelgewebe induziert. Für das Wachstum und die Regeneration von Nerven ist der Nervenwachstumsfaktor erforderlich, ein Protein vom Molekulargewicht 60 000. Weckerle und Ketelsen haben aus jungem und adultem Thymus pluripotente Stammzellen von Osteoblasten, Chondroblasten, Myoblasten, Thymusretikulumzellen und hämatopoetischen Zellen in Monolayerkulturen züchten können [15]. Es erscheint deshalb möglich, durch zelluläre Induktionsstoffe aus Organ-

substanzen die Differenzierung solcher und anderer Zellen für Reparaturvorgänge auszulösen. Dafür sprechen auch die geschilderten Ergebnisse bei heteroploiden Tumorzellen. Diese Wirkung kommt vermutlich durch die Beeinflussung der genetischen Regulationen über die Zufuhr von Histon- und Nicht-Histon-Repressorproteinen zustande. Ebenfalls kann eine genetische Rekombination diskutiert werden. Jachertz, Jachertz und May sowie Letnansky haben an zellfreien Synthesystemen und Axmann und Chandra *in vivo* nach differenziertem enzymatischem Abbau der verwendeten makromolekularen Organsubstanzen festgestellt, daß auch hier Wirkstoffe mit Protein- bzw. Peptidnatur vorhanden sind. Solche Faktoren wurden bislang therapeutisch nicht verwendet, weil man Sensibilisierungen und mögliche allergische Reaktionen befürchtete. Wir haben dieses Problem durch unser besonderes Herstellungsverfahren gelöst. Dadurch wird die Art- und Individualspezifität verringert bzw. aufgehoben; jedoch bleibt die Organspezifität erhalten. Die Sterilität der Präparate ist durch das Herstellungsverfahren und durch Sterilfiltration sowie durch eingehende virologische und bakterielle Untersuchungen gewährleistet. Die verschiedenen Verdünnungsstufen der Organextrakte werden in ansteigender Dosierung injiziert, und dadurch wird immunologisch eine Toleranz induziert [14]. Seit 1956 verwenden wir in unserem Arbeitskreis die sogenannte Gegenensibilisierung zur krankheitsspezifischen Immunsuppression und Desensibilisierung. Dabei werden die

Immunglobuline des Patientenblutes *in vitro* an unseren „Serum-Activator“, eine kolloidale Komplexverbindung aus Aluminiumhydroxyd, Kieselsäure und Phenol, angelagert und zum Immunogen umgewandelt [10]. Aus dieser Stammlösung werden Verdünnungen im Hunderterstschritt bis zu  $10^{-12}$  (pg) und höher hergestellt und ebenfalls, wie bei der spezifischen Desensibilisierung, in ansteigender Dosierung wiederholt reinjiziert oder lingual verabreicht. Diese Methode hat sich allgemein bei allergischen Erkrankungen bewährt. Die Präparate kann der Arzt selbst in seinem Laboratorium, unter Verwendung des „Serum-Activators“, herstellen lassen. Die krankheitsbezogenen Antikörperfragmente werden ebenfalls aus dem Patientenblut gewonnen, und zwar in unserem Speziallaboratorium. Sie werden seit 1968 von uns auch als Schlepperstoffe für Arzneimittel benützt. Bei den entzündlichen Gelenkerkrankungen werden Antiphlogistika, wie z. B. Salizylsäurederivate, aber auch Glukokortikoide, und zur Unterdrückung der Proliferation Antimetaboliten angekoppelt. Die Ankopplung erfolgt nach der Fragmentierung der Antikörper über die freigesetzten SH-Gruppen [9]. Der so gewonnene Tropismus konjugierter Pharmaka zum Orte der Antigen-Antikörper-Reaktion ermöglicht dort eine Anreicherung von stark wirkenden, sonst mit Nebenwirkungen behafteten Stoffen. Dadurch ist im Blut und in den übrigen Geweben eine nur niedrige Konzentration vorhanden, so daß die therapeutische Breite der Pharmaka erweitert wird. Dies bedeutet eine Verringerung der

\* Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Ostfildern b. Stuttgart