

## Die medikamentöse Aktivierung körpereigener Abwehr- und Regulationsmechanismen durch nebenwirkungsfreie Revitorgan®-Präparate

Der Referent Dr. H. PORCHER gab zunächst zum

### Immunsystem: Eine Übersicht

ab und erklärte, daß die Auseinandersetzung mit unserer Umwelt die Leistungspalette des Immunsystems von der Geburt bis zum Tode prägt. Ohne Immunsystem wäre der Mensch nicht lebensfähig – es sei denn, in einer künstlichen, absolut keimfreien Umgebung. Das funktionierende Immunsystem ist damit eine *Conditio sine qua non* für das Überleben des Individuums.

Ein Versagen des Immunsystems hat Krankheiten bis hin zum Tod zur Folge. Die Aufgabe des Immunsystems ist es deshalb, den Organismus vor Fremdstoffen zu schützen, seien diese nun künstliche Moleküle, Antigene, zelluläre Fremdstoffe, Bakterien, Viren oder auch Krebszellen.

Die Immunantwort kommt nun durch das Zusammenwirken verschiedener Zelltypen zustande, wobei Makrophagen und zwei Arten von weißen Blutzellen, die B- und T-Lymphozyten, dominieren. B-Lymphozyten produzieren nach antigenem Stimulus Antikörper und sind damit Träger der humoralen Immunität. T- oder Thymus-abhängige Lymphozyten haben nun wesentlichen Anteil am Zustandekommen der zellulären Immunität. Die zelluläre Immunität ist vor allem verantwortlich für die Abstoßung von Transplantaten, aber ebenso für die Erkennung und Eliminierung von Krebszellen. Daneben gibt es eine erst neuerdings entdeckte Lymphozyten-Subpopulation, die T-Suppressorzellen. Sie sorgen dafür, daß es erst gar nicht zu einem Überschuß an Antikörpern und der damit zusammenhängenden Allergie oder Autoaggression kommt.

Die Funktion des Thymus besteht im weitesten Sinne in der immunologischen Schulung der T-Lymphozyten. Für die Entwicklung der zellulären Immunität und indirekt für die Bildung humoraler Antikörper ist der Thymus unentbehrlich.

Wir kennen heute verschiedene Typen von Antikörpern mit unterschiedlichen immunologischen Funktionen: IgM, IgG, IgA-Antikörper. Sie alle haben antibakterielle, antivirale

und antitoxische Schutzfunktionen, die zum Teil durch Komplementbeteiligung noch potenziert werden. Das IgE nimmt dagegen eine Sonderstellung ein. Es spielt bei der Ausbildung einer Allergie eine wesentliche Rolle.

Bei der Immunantwort ist es wie beim Werfen eines Steines auf eine glatte Wasseroberfläche – es ziehen sich immer weitere Kreise. Der erste Kreis der Immunität besteht allerdings nicht, wie man gemeinhin annimmt, aus Antikörpern. Antikörper kommen zeitlich erst weit später.

Im Vorfeld der Antigen- und Erreger-spezifischen Immunität – der sogenannten unspezifischen Immunität oder auch Paramunität – spielen sich die ersten Abwehrschlachten ab. Beteiligt daran sind die Makrophagen und das Interferon. Innerhalb von Stunden entsteht dadurch ein Schutz, der die Lücke zwischen dieser unspezifischen Abwehr und der beginnenden Antikörperbildung schließt.

### Biologische Infektabwehr

Es gibt nun biologische Substanzen, beispielsweise *NeyNormin*® (ein zytoplasmatischer Extrakt aus Thymus, Lymphknoten, Leber und Knochenmark) oder *CONJUNCTISAN B*, die diesen ersten Abwehrwall stärken, und das kann nur der Resistenz der Patienten zugute kommen.

Auch Interferon gehört in das Vorfeld der Antigen-spezifischen Immunität. Interferon ist ein körpereigener Schutzfaktor, der von der Virus-befallenen Wirtszelle als Signalstoff gebildet wird, um weitere Zellen vor der Virusinfektion zu schützen.

Nun gibt es exogene Interferon-Substitution, chemische Interferon-Induktion und biologische Interferon-Stimulierung. Von der exogenen Interferon-Substitution wollen wir hier absehen, denn

1. ist die exogene Interferon-Zufuhr noch sehr kostspielig und nicht ganz unproblematisch, weil der Anteil an Ballaststoffen noch überaus hoch ist,
2. wäre es doch sinnvoller, die endogene, potentiell schon vorhandene Interferon-Kapazität zu stimulieren. Dieser Methode gehört sicher die Zukunft.

Poly-I/Poly-C zählt nun zu den besten chemischen Interferon-Inducern. Dieser chemische Inducer hat jedoch einen Schönheitsfehler: er ist toxisch. *CONJUNCTISAN B* dagegen ist nun in der Lage, körpereigenes Interferon weit stärker und länger anhaltend zu stimulieren wie sein toxischer Konkurrent. *CONJUNCTISAN B*; ein biologischer Interferon-Inducer, empfiehlt sich deshalb zur Couperung beginnender viraler Infekte.

Das sind nun keinesfalls nur esoterische, immunbiologische Spielereien. Diese Aspekte haben durchaus einen konkreten Hintergrund: Beispielsweise sind die rezidivierenden Erkältungskrankheiten im Kindergarten- und Grundschulalter eine ziemliche Crux. Bis vor wenigen Jahren versuchte man, derartige grippale Infekte durch einen massiven Einsatz von Antibiotika zu bekämpfen. Heute ist man wegen der um sich greifenden Resistenzbildung und Allergisierung durch Antibiotika etwas zurückhaltender. Anstatt banale Infekte gleich mit schweren Geschützen zu beschießen, liegt das Primat heute bei natürlichen Paramunität-stimulierenden Präparaten wie *NeyNormin*® und *CONJUNCTISAN B*. Eine an Münchner Kindergärten und Grundschulen durchgeführte klinische Doppelblindstudie\*) gibt uns recht: Die Anzahl der Rückfälle im Untersuchungs-jahr lag bei den *CONJUNCTISAN B*- und *NeyNormin*-behandelten Kindern um über ein Viertel niedriger. Auch die Gesamtzahl der Krankheitstage im Untersuchungs-jahr lag bei der Therapiegruppe hochsignifikant um die Hälfte niedriger als in der Vergleichsgruppe.

### Immunopathien

#### I. Allergien

Bis jetzt haben wir uns hauptsächlich mit der Antikörperbildung und der zellulären Immunität bei gesunden Individuen beschäftigt. Nun werden wir die Rolle untersuchen, die das Immunsystem bei Krankheit spielt.

Während nun Immunität bedeutet, gegen Erkrankung geschützt zu sein, ist die Allergie ein ausgesprochen unangenehmes Phänomen. Bei Allergikern lösen Substanzen, die gemeinhin als harmlos gelten, lästige, unter Umständen sogar lebensgefährliche Krankheitssymptome aus. Ungefähr 10% aller Menschen leiden an Allergien der einen oder anderen Art, und diese Tendenz ist steigend. Allergien treten in verschiedenen Formen auf, am häufigsten als Heuschnupfen, Nesselausschlag, Asthma bronchiale, Kontaktdermatitis und Nahrungsmittel-Allergien. Zentrale Ursache der Allergie sind Antikörper

\*) H. M. WEINMANN: »Klinische Doppelblindstudie: Beeinflussung der Infektanfälligkeit von Kindern mit makromolekularen Organpräparaten« aus EHK 2 (1979).

per. Die meisten, wenn nicht alle, dieser allergischen Antikörper gehören zur IgE-Klasse der Immunglobuline und werden als Reagine bezeichnet. Die Reagine binden sich an Hautzellen, Schleimhautzellen und Mastzellen. Die Bindung an Mastzellen löst eine ganze Kettenreaktion aus:

Ruptur der Mastzelle und Freiwerden pharmakologisch wirksamer Substanzen:

### **Histamin, Heparin, Serotonin.**

Histamin beispielsweise hat die unangenehme Eigenschaft, Gefäße zu dilatieren, die Gefäßpermeabilität zu steigern und die glatte Muskulatur schnell zu kontrahieren. Nun werden die kleinsten Äste der Luftröhre in der Lunge von glatter Muskulatur umgeben. Durch Histamin-Einwirkung verengen sich diese Gefäße: Es kommt zum gefährdeten Bronchialasthma.

In einigen leichter gelagerten Fällen kann der Ärger nun dadurch abgewendet werden, daß der Kontakt mit dem betreffenden Antigen vermieden wird. Patienten mit Heuschnupfen bleiben im Frühling am besten zu Hause oder reisen auf die relativ Pollen-freie Insel Helgoland. Eine Allergenkarrenz ist allerdings nicht immer möglich.

Die Behandlung von Allergien kann in zwei Kategorien unterteilt werden:

- 1) in eine symptomatische,
- 2) in eine mehr kausal orientierte Behandlung.

1) Zunächst zu den symptomatischen Arzneimitteln wie Cortison oder Antihistaminika. Eine Cortison-Behandlung beispielsweise sollte nur als Ultimo ratio durchgeführt werden. Die Negativliste der eingreifenden Wirkungen von Kortikoiden müßte jedem Therapeuten zu denken geben, der diese wichtige Waffe bei Notfällen, etwa beim Status asthmaticus, als Allheilmittel bei Allergien propagiert.

Kortikoide sind auf keinen Fall harmlos. Kortikoide führen zu tiefgreifenden Veränderungen verschiedener physiologischer Funktionen:

- ▶ Hemmung der endogenen ACTH bzw. Glucocorticoid-Produktion,
- ▶ Atrophie der Hormon-produzierenden Gewebe bei langanhaltender Hormonzufuhr,
- ▶ Abmagerung durch Beeinflussung des Protein- und Fettstoffwechsels,
- ▶ Wachstumshemmung bei Kindern,
- ▶ Ödeme durch Natriumretention,
- ▶ Muskelschwäche und EKG-Veränderungen durch Kaliumverlust,
- ▶ Mobilisierung von Kalk aus dem Skelett; dadurch kann es zur Osteoporose und eventuell zu Spontanfrakturen an Rippen und Wirbeln kommen,
- ▶ ausgeprägte Neigung zu Duodenal- und Magengeschwüren,
- ▶ Petechien oder Hautblutungen durch erhöhte Fragilität der Kapillaren.

Kortikoide erfordern deshalb eine strenge Indikation:

*Notfälle, oder aber Fälle, bei denen biologische Maßnahmen nicht mehr greifen.*

2) Ein weiterer Zugang zum Problem der Allergie ist die Antigen-spezifische Desensibilisierung. Meist jedoch findet man das Allergie-auslösende Antigen gar nicht, oder es liegt eine Poly-Allergisierung vor. Was bei

der aufwendigen Diagnostik herauskommt – die schon eine ziemliche Tortur für den Patienten bedeutet –, sind dann so hilflose Diagnosen wie »Hausstaub-Allergien«.

3) Die Gegensensibilisierung dagegen, eine modifizierte Eigenblutbehandlung nach Prof. Theurer, hat gegenüber der symptomatischen Therapie mit Kortikoiden und der Antigen-spezifischen Desensibilisierung entscheidende diagnostische und therapeutische Vorteile:

- a) Man braucht das sensibilisierende Agens gar nicht erst mühsam zu testen, erspart dem Patienten also diese Tortur. Der den Krankheitsverlauf unterhaltende pathologische Antikörper befindet sich ja bereits im Blut.
- b) Die Gegensensibilisierung wirkt gegen alle Arten von Sensibilisierungen, selbst unspezifische und gemischte Allergien werden auf diese Weise erfaßt.
- c) Gefahrenmomente, die der spezifischen Desensibilisierung anhaften, entfallen.

Die Gegensensibilisierung wirkt zwar nicht so rasch wie Glucocorticoide, dafür vermag sie jedoch eine langanhaltende Umstimmung zu erreichen. Sie wirkt gezielt biologisch immunsuppressiv, schützt die biologische Abwehrfunktion, ohne sie chemisch zu kastrieren.

## II. Autoimmunität

Der Organismus besitzt gegen seine eigenen Antigene eine natürliche Toleranz. Dieses Prinzip der Toleranz wird nun im Alter durchlöchert. Im Alter kommt es zur Atrophie des Immunapparates mit Immunschwäche und höherer Infektanfälligkeit. Möglicherweise nutzen sich im Alter die T- und B-Zellen ab, so daß »falsche« Antikörper entstehen. In der Tat findet man mit zunehmendem Alter in Seren häufig Antikörper gegen verschiedene körpereigene Organe.

Durch Verschleiß körpereigener Stoffe mit Denaturierung von Zell- und Molekülbestandteilen kann es zu geriatrischen Autoaggressionskrankheiten kommen. Möglicherweise sind derartige Autoimmunerkrankungen sogar eine der Komponenten, welche unsere Lebenserwartung begrenzen. Der Immunschwäche im Alter und der geriatrischen Autoaggression gilt es rechtzeitig gegenzusteuern, sei es, daß man die defekten Zellen repariert und zwar zytoplasmatisch oder es gar nicht so weit kommen läßt. Der altersbedingte Leistungsabfall der Thymusdrüse kann nämlich durch entsprechende Substitution von Thymusfaktoren kompensiert werden.

*Thymus ist aber nicht gleich Thymus.*

Entscheidend für die therapeutische Wirkung von Thymuspräparaten ist:

- 1) die biologisch schonende Isolierung der Thymussubstanzen,
- 2) deren Dosierbarkeit nach immunologischen Kriterien,
- 3) eine Konservierungsmittel-freie Darreichungsform.

*Neythymun®* erfüllt sämtliche dieser Kriterien. Es ist optimal verträglich. *Neythymun®* führt zu keinen immunbedingten Reaktionen wie Infiltrationen, Fieber und Schüttelfrost, Allergien auf Fremdeiweiß und Konservierungsmittel wie Phenol. Und schließlich ist es nicht ganz ohne Bedeutung, von welchem Thymusstadium Präparate gewonnen werden:

▶ Foetale Thymusextrakte beispielsweise hemmen überschießende Immunreaktionen - sind also indiziert bei Allergien und Autoimmunerkrankungen.

▶ Juvenile Thymusextrakte dagegen stimulieren das Immunsystem - ihr Anwendungsgebiet liegt also nicht bei hyperergischen Krankheitsbildern, sondern bei Immundefizienzen und in der Tumorthherapie.

Innerhalb der *Neythymun®*-Palette gibt es deshalb drei verschiedene Thymuspräparate:

*foetale/juvenile und eine Mischung.*

Nur so wird man den therapeutischen Erfordernissen gerecht.

Nun gibt es auch immunologisch privilegierte Gewebe und Körperbestandteile wie zum Beispiel gewisse Antigene des ZNS, Proteine der Augenlinse, sowie Spermatozoen, die normalerweise nie mit dem Immunsystem in Kontakt treten, es sei denn durch irgendwelche Noxen, traumatische Einflüsse oder Infekte.

Nehmen wir einmal die Augenlinse:

Die Linse des Auges ist nicht durchblutet. Die Zellen versorgen sich per Diffusion durch die Linsenkapsel mit Sauerstoff und Energie-liefernden Stoffen. Weil die geschlossene Linsenkapsel schon früher im Embryo entsteht als das reife Immunsystem, wirkt das Linsenkristallin, wenn es durch irgendwelche Traumen einmal ins Blut gelangen sollte, auf die Lymphozyten immunogen und löst eine Autoantikörperbildung gegen Linsenkristallin aus. Dadurch kommt es zu entzündlichen Reaktionen im Augennern bis hin zur gefährlichen Uveitis.

Auch das zentrale Nervensystem ist eine immunologisch privilegierte Seite. Autoimmunisationsvorgänge als pathogenetische Faktoren werden bei Erkrankungen des Nervensystems schon seit langem diskutiert. Im Vordergrund steht dabei die postinfektiöse Enzephalomyelitis und die Multiple Sklerose. Beim Demyelinisierungsprozeß der Multiplex Sklerose sind humorale und zelluläre Immunreaktionen gegen Hirngewebsbestandteile, zum Beispiel basisches Markscheidenprotein, beteiligt.

Bei derartigen krankheitsbedingten Sensibilisierungsvorgängen gegen körpereigene Zellbestandteile entlastet eine Desensibilisierung mit dem entsprechenden Antigen des autoreaktiv angegriffenen Gewebes den pathologischen Mechanismus.

Kürzlich ging durch die Laienpresse eine Empfehlung, bei der Multiplen Sklerose beispielsweise Schweinehirn zu verwenden.

Nun kann man natürlich durch eine unkritische Verabreichung von Schweinehirn-Extrakten in hoher Dosierung den Demyelinisierungsvorgang bei der Multiplen Sklerose geradezu aufschaukeln, anstatt ihn zurückzudrängen. Also Vorsicht! Bei derartigen autoimmunopathogenen Erkrankungen ist eine Desensibilisierung über eine längere Zeitspanne hinweg nur mit höheren Verdünnungen des Antigens in Form der Organ-Dilutionen angezeigt, so wie sie in der Revitorgan-Reihe zur Behandlung autoimmunopathogener Prozesse zur Verfügung stehen.

Beim Beispiel der Multiplen Sklerose bleibend, wird mit den sich im Blut befindlichen pathogenen Antikörperfraktionen gegensensibilisiert und mit zytoplasmatischen Monoextrakten des jeweiligen Schockorgans or-

gansspezifisch desensibilisiert. In Frage kommt hier speziell die Revitorgan-Dilution Nr. 13, zytoplasmatische Extrakte aus Medulla spinalis und Medulla oblongata, womit ganz gezielt Autoaggressionsvorgänge am jeweiligen Schockorgan zurückgedrängt werden können.

Weitere Beispiele von Autoimmunerkrankungen:

- ▶ Hämolytische Anämie:  
Hier bildet der Patient Antikörper gegen seine eigenen roten Zellen.
- ▶ Chronische Thyreoiditis oder auch Hashimoto-Krankheit: Hier handelt es sich um eine fortschreitende Schädigung der Schilddrüse bis zu deren völligen Zerstörung und Ersatz durch funktionsloses Bindegewebe.
- ▶ Lupus erythematodes:  
Hier ist das Bindegewebe Zielscheibe der Autoimmunität.

Beim Lupus erythematodes kommt ein Gutteil des Schadens nicht einmal so sehr durch die direkte Antikörper-Attacke zustande, als vielmehr durch die schädigende Wirkung der Antigen-Antikörper-Komplexe. Beim Lupus erythematodes werden Antikörper gegen die eigene DNS und verschiedene Zellkernbestandteile gebildet, die im Blut zirkulieren und sich nach Komplexbildung quasi als »Immunbombe« in den Kapillaren festsetzen. Auf diese Weise entsteht die Immunvasculitis, wie sie besonders in den Nierenkapillaren bei Lupus erythematodes visceralis als Immunkomplex Nephritis gefürchtet wird.

Auch die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung par excellence mit Mesenchymbeteiligung und Befall der Gelenke. Bei der Behandlung hyperergisch-allergischer Reaktionen, wie sie bei der Allergie und Autoimmunität vorliegen, geht es im wesentlichen um zwei Dinge:

- 1) muß die Intensität der immunologischen Schädigung reduziert werden durch Zurückdrängung überschießender Immunreaktionen. Biologisch sinnvoll sind hier die Gegsensensibilisierung und Antikörperfragmente, sowie foetale Thymuspräparate wie Neythymun® Nr. 29f, die einen positiven Einfluß auf die T-Suppressoraktivität haben.
- 2) muß jede wesentliche, durch die Gewebszerstörung defekte Körperfunktion wieder repariert, ersetzt, substituiert werden, und das geschieht wiederum mit der Zytoplasmatischen Therapie auf der Basis von jeweils organbezogenen Dilutionen in tolerogener Dosierung. Eine Zellulärtherapie mit unkontrollierbar hohen Dosen an Organeiweiß ist hier kontraindiziert. Allergien und Autoimmunerkrankungen sind und bleiben das Terrain der Zytoplasmatischen Therapie mit REVITORGAN-Dilutionen und der Gegsensensibilisierung.

Blieben wir einmal bei der primär-chronischen Polyarthritiden als Beispiel einer rheumatischen Erkrankung. Bei der pcP sind vor allem die kleinen Gelenke betroffen.

Der Beginn einer rheumatischen Entzündung ist gewöhnlich immer eine Art von Gewebsschädigung, ein einfaches Trauma, eine Infektion oder Antigen-Antikörper-Reaktion. Wie auch immer diese Gewebsschädi-

gung zustande kommt, sie löst den entzündlichen Prozeß im Gefäßsystem und im umliegenden Gewebe aus. Prostaglandine und andere Entzündungsmediatoren werden freigesetzt. Die Komplementkaskade kommt in Schwung. Und damit nicht genug, sorgen chemotaktische Peptide für den Austritt polymorph-kerniger Leukozyten. Diese wandern zum Entzündungsherd und phagozytieren Zelltrümmer.

Das Ganze eskaliert so still vor sich hin, es kommt zu einer Vergrößerung der Makrophagen, zu deren Vermehrung und Auswanderung in die Blutbahn.

Schon haben wir die Schwelle zur Autoaggression überschritten. Zerstörtes Gewebe wirkt antigen. T-Lymphozyten und B-Lymphozyten reagieren darauf mit zellulärer Aggression und Autoantikörperbildung. Die Autoimmunreaktion steht in voller Blüte und mündet schließlich in das rheumatische Gelenk.

Bei einem typischen Rheumagelenk sind die Gelenkinnenhäute, das Synovialgewebe, entzündet. Über eine Gewebsvermehrung führt das Ganze zum sogenannten Pannus, der in den umgebenden Gelenkknorpel und -knochen eindringt und dort weitere Zerstörungen hervorruft.

Die Erhaltung des Gelenkes kann nach dem heutigen Stand der Kenntnisse folgendermaßen erreicht werden:

Beeinflussung und Zurückdrängung der autoaggressiven Vorgänge mit der Gegsensensibilisierung und Antikörperfragmenten, sowie zytoplasmatische Rekonstruktion der angegriffenen Knorpelgewebe. NeyArthros zusammen mit der Gegsensensibilisierung und Antikörperfragmenten zählen derzeit zu den potentesten biologischen Antirheumatika ohne chemische Nebenwirkungen.

### Immunbiologische Fertilitätsstörungen

Nun wollen wir uns einem pikanten immunbiologischen Aspekt zuwenden: Diesmal nicht der körpereigenen Sensibilisierung, wie im Falle der Allergie und Autoimmunität, sondern der Fremdsensibilisierung bei Fertilitätsstörungen. Haben Sie beispielsweise schon einmal daran gedacht, daß unerfüllter Kinderwunsch bei kinderlosen Ehen immunologische Ursachen haben könnte? Bei Versagen der sonst üblichen symptomatischen Therapie mit Hormonen sollte man einmal an die Sensibilisierung der Frau gegen Spermabestandteile des Mannes denken. Durch eine Kombination der Ihnen schon bekannten Gegsensensibilisierung und REVITORGAN-Dilutionen aus Totalovar und Gelbkörper zur Stimulierung der zyklischen Hormonwirkung bei der Frau ist die Zytoplasmatische Therapie im letzten Jahr schon viermal Vater geworden, und das bei hoffnungslosen Fällen\*).

### Tumorimmunologie

Unsere Forschungslaboratorien und das Max-Planck-Institut in Freiburg haben ein neues tumorhemmendes Prinzip entdeckt: NeyTumoren.

Behandelt man Tiere vor Übertragung eines aggressiven Methylcholanthren-Sarkoms mit Frischhomogenaten aus foetaler Leber, erzielt man zwar eine gewisse Schutzwir-

kung, einmal angegangene Tumoren waren allerdings nicht mehr zu bremsen.

Mit zytoplasmatischen Leberlysaten lassen sich hingegen sowohl Tumor-protective, als auch therapeutische Effekte erzielen. Besonders wirksam erwiesen sich diese zytoplasmatischen Leberextrakte, wenn sie intramuskulär oder intravenös bis zu 14 Tage nach Transplantation des Malignoms verabreicht wurden.

Auf Leberantigene kam man, weil das Wachstum maligner Tumoren oft von einem »Wiederaufflackern« foetaler oder embryonaler Antigenqualitäten begleitet wird, insbesondere im Falle von Magen-Darm-Geschwülsten. Man wollte mit foetalen Antigenstrukturen eine »Kreuzimmunität« erzwingen. Für den tumorhemmenden Effekt scheint die Kreuzimmunität jedoch nicht ausschließlich verantwortlich zu sein, da zytoplasmatische Extrakte menschliche Tumorzellen auch in der Kultur hemmen - und die Zellkultur hat ja bekanntlich kein Immunsystem.

Werden mit diesem Leberpräparat Tiere präimmunisiert, bevor der Tumor überimpft wird, überleben 70% von ihnen, keines hingegen in der unbehandelten Kontrollgruppe. Appliziert man foetale oder auch juvenile Leberantigene dreimal nach Inokkulation des Tumors, überlebten sogar 80% der Versuchstiere, keines hingegen in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse waren reproduzierbar und auf weitere Tumormodelle übertragbar:

- ▶ 3-Lewis-Lung-Tumor  
(hier wurde sowohl das Wachstum des Primärtumors deutlich gehemmt, als auch die Metastasierung in der Lunge vollständig verhindert),
- ▶ DS-Sarkom,
- ▶ Leukämie 522  
(selbst bei diesem, bisher nicht therapierbaren Tumorsystem konnte eine deutlich verlängerte Überlebenszeit und bei 30% der Tiere eine vollständige Remission in der Beobachtungszeit erzielt werden).

Als bisher stärkste antitumorale Substanz dieser Gruppe überhaupt, erwies sich NeyTumoren, eine Mischung zytoplasmatischer Substanzen aus Plazenta, Thymus und Leber. Diese Kombination brachte normal wachsende Tumoren nahezu vollständig zur Regression. Die bei chemischen Zytostatika üblichen Nebenwirkungen blieben aus.

Parallel zu den Tierexperimenten wurden in unseren Forschungslaboratorien Untersuchungen an humanen Tumorzellen wie Melanomzellen und Normalzellen durchgeführt und zur Relativierung mit stark wirkenden Chemozytostatika verglichen.

Die stärkste inhibierende Wirkung auf humane Melanomzellen erzielten wir wiederum mit NeyTumoren. Die DNA-Syntheserate der menschlichen Tumorzellen wurde um 60% gehemmt, die von normalen Fibroblasten hingegen um 160% gesteigert. Nach 7-tägiger Inkubation mit NeyTumoren waren die Melanomzellen vollständig abgetötet, die Normalzellen wuchsen dagegen rege weiter. Durch diese Eigenschaft, Tumorzellen zu hemmen, bei gleichzeitiger Stimulation von Normalzellen, zählt NeyTumoren damit zu den ersten biologischen Zytostatika ohne Nebenwirkungen.

An verschiedenen Kliniken laufen derzeit einige Pilotstudien mit NeyTumoren bei Mammatumoren, Leberkarzinomen, Colonkarzinomen und Leukämien. Wir sind sehr

\* ) H. BREIDENBACH: »Ein Weg zur Fertilität«, *Sexualmedizin* 10, 410-411 (1981)

zuversichtlich, daß NeyTumoren dazu beiträgt, die Stagnation auf onkologischem Gebiet zu überwinden.

Ob es sich nun um Allergien, Autoimmunerkrankungen oder Tumoren handelt, eine biologische Therapie, die Zytoplasmatische Therapie, ist prädestiniert, die ganze Spannweite immunbiologischer Aspekte abzudecken, seien diese nun anergischer, hyperergischer oder hyperergischer Natur. Ermöglicht wird dies durch Zellextrakte in verschiedenen immunologischen Konzentrationsstufen:

#### REVITORGAN-Dilutionen

zur organspezifischen Desensibilisierung bei Allergien und Autoimmunerkrankungen und

#### REVITORGAN-Trockensubstanzen

zur Stimulierung bei Immundefizienzen und in der Tumorthherapie. ■

*Referent: Dr. H. Porcher, Forschungslaboratorien Karl Theurer für Organo- und Immuntherapie, 7302 Ostfildern 1 (Ruit)*

### **NeyTumoren®: Ein biologisches Zytostatikum mit neuen Perspektiven für die Tumorthherapie**

Trotz intensiver Krebsforschung auf dem Gebiet der experimentellen Medizin und Epidemiologie sowie der Immunologie, Biologie und Biochemie sind wir heute weit davon entfernt, gesicherte Aussagen zur Entstehung des Krebses machen zu können. Auch die mit großen Hoffnungen verbundene Entwicklung von chemischen Substanzen, die zu einer Hemmung des Tumorwachstums führen, hat uns, im Hinblick auf eine leistungsfähige Tumorthherapie, enttäuscht. Die Chemozytostatika sind mit erheblichen Nebenwirkungen belastet, so daß vor einem therapeutischen Einsatz sorgfältig eine Nutzen-Schaden-Analyse mit all ihren Risiken und Unzulänglichkeiten durchgeführt werden muß.

Der einzige Weg, aus dieser Sackgasse herauszufinden, ist intensive Erforschung alternativer Möglichkeiten in der Krebstherapie. Eine dieser Möglichkeiten stellt die Zytoplasmatische Therapie dar. Sie bietet bereits heute einige konkrete, experimentell nachweisbare Ansatzpunkte für eine biologische Beeinflussung des Tumorgeschehens.

Im Zellkern sind in Form von DNA-Molekülen alle Informationen gespeichert, um einen kompletten Organismus aufzubauen. Das Zytoplasma einer Zelle ruft aber nur diejenigen Informationen ab, die für die besonderen Aufgaben dieser Zellspezies benötigt werden. Die differenzierte gesunde Zelle unterliegt im Organismus nicht nur dieser zellinternen Regulation, sondern wird außerdem von extrazellulären Signalstoffen aus umliegenden Gewebezellen (z. B. Chalone, Interferon) oder von übergeordneten Regulationsorganen (z. B. Hormone) sowie über immunologische Mechanismen gesteuert. Die Tumorzelle besitzt, wie wir heute wissen, zwar einen gegenüber Normalzellen veränderten, jedoch voll funktionsfähigen Stoffwechsel. Sie »verstehet« aber nicht mehr die proliferationshemmenden extrazellulären Signale, sondern teilt sich ungehindert weiter. Dies kann am Phänomen der Kontaktinhibition in der Zellkultur sehr gut studiert werden: Normalzellen hören auf, sich zu teilen,

wenn sie eine Nachbarzelle »spüren«, während Tumorzellen ungehindert weiter proliferieren.

Die Zufuhr zytoplasmatischer Substanzen, gesunder, heterologer Zellen, die durch die Säurelyse nach Prof. Dr. Theurer in ihrer Antigenität stark reduziert wurden, bewirkt eine Hemmung der Proliferation von Tumorzellen in vivo und in vitro. Diese, in zahlreichen Experimenten abgesicherte inhibierende Wirkung auf Tumorzellen, ist die Grundlage der Zytoplasmatischen Tumorthherapie.

Bei der Entwicklung des biologischen Krebs-therapeutikums NeyTumoren® ging Prof. Theurer zusätzlich von der Überlegung aus, daß die alleinige Inhibierung der Tumorzelle nicht ausreicht, vielmehr sollte durch die »multifaktorielle Krebstherapie« eine ganzheitliche Behandlung angestrebt werden. Neben der Inhibierung des Tumorwachstums sollte der Gesamtorganismus in eine optimale Tumorabwehrlage versetzt werden. Dazu gehören folgende Maßnahmen:

- Stimulierung der Immunabwehr
- Harmonisierung des allgemeinen Stoffwechsels
- Normalisierung endokriner und vegetativer Dysregulationen

Nach Theurer wird dies durch Behandlung mit einer Kombination verschiedener zytoplasmatischer Substanzen aus korrespondierenden Organsystemen erreicht. So enthält NeyTumoren® nicht nur zytoplasmatische Extrakte aus Leber, Thymus und maternem Anteil der Plazenta, sondern ebenfalls Präparate aus Nabelstrang, Knochenmark, Milz, Niere, Lunge, Magenschleimhaut, Epiphyse, Schilddrüse und Zwischenhirn.

Diese Mischung hat sich dann auch experimentell sowohl im Tierversuch, als auch an menschlichen Tumorzellen als stärkste antitumorale Substanz erwiesen. Diese von P. G. Munder (MPI Immunbiol. Freiburg) am Meth-A-Sarkom in der Maus nachgewiesene antitumorale Wirkung konnte inzwischen an mehreren, auch metastasierenden experimentellen Tumorsystemen bestätigt werden. Die 3malige prophylaktische Behandlung erbrachte ein signifikant gehemmtes Tumorwachstum der behandelten Gruppe. Wurden die Tiere nach Implantation des Tumors mit zytoplasmatischen Präparaten behandelt, so erbrachte die einmalige Injektion von 1 mg Präparat am 5. Tag nach Tumortransplantation bereits in der zweiten und dritten Woche eine signifikante Verringerung des Tumorumfanges. Die 3malige Injektion von 1 mg am +5., +7. und +9. Tag nach Tumorimplantation verstärkte diesen tumorhemmenden Effekt. Neben der direkt meßbaren Tumorregression konnte eine bis zu 80% gesteigerte Überlebensrate beobachtet werden. Neben der tumorhemmenden Wirkung auf den Primärtumor konnte durch die Behandlung mit zytoplasmatischen Präparaten auch die Metastasierung des 3-Lewis-Lung-Tumors in der Lunge nahezu vollständig verhindert werden. Auch das besonders aggressive Tumormodell einer Leukämie in Ratten konnte therapeutisch signifikant beeinflusst werden. Alle geprüften Organsubstanzen, die in relativ hohen Dosen verabreicht wurden, erzeugten keinerlei Nebenwirkungen, auch bei 10maliger intravenöser Applikation von 1 mg Lebergewebe/Tier über 1/2 Jahr hinweg, wurden keinerlei anaphylaktische Reaktionen beobachtet.

Dieses Fehlen jeglicher Nebenreaktionen konnte bisher bei keinem Chemozytostatikum beobachtet werden.

Die in vivo im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse konnten auch in ausführlichen Untersuchungen an humanen Tumor- und diploiden Normalzellen bestätigt werden. Zunächst wurde die Dosis-Wirkungs-Relation einer Mischung von fetalem und juvenilem Lebergewebe bestimmt. Dazu wurden  $0,5 \cdot 10^6$ -Zellen 8 Stunden mit Präparaten in verschiedenen Konzentrationen behandelt. 4 Stunden nach Präparatzugabe wurde mit  $^3\text{H}$ -Thymidin versetzt. Gemessen wurde die Einbaureate von  $^3\text{H}$ -Thymidin in die DNA, d. h. die DNA-Biosynthese. Als Ergebnis konnten sowohl in der Tumorzelle als auch in der Fibroblastenkultur klare Dosis-Wirkungs-Beziehungen festgestellt werden. Der Vergleich beider Funktionen zeigt, daß Tumorzellen spezifisch in ihrer DNS-Synthese inhibiert werden, während diploide Fibroblasten durch die gleichen Konzentrationen stimuliert werden. Gesunde Zellen werden also im Gegensatz zu Tumorzellen von den geprüften Präparaten nicht angegriffen, sondern eher in ihrer Syntheseaktivität stimuliert. Dieser Effekt konnte bei NeyTumoren® noch ausgeprägter bestätigt werden. Auch der 20tägige Test einer täglich mit Leberpräparation behandelten Tumorzellkultur bestätigte diese Wirkungen: nach 20 Tagen war die Zellzahl der behandelten Kultur auf 60% der Kontrolle zurückgegangen. Das in Parallelversuchen mitgeprüfte Chemozytostatikum 6-Mercaptopurin reduzierte die Zahl der Tumorzellen bei täglicher Behandlung deutlich stärker, Normalzellen wurden aber von diesem Präparat ebenso attackiert, während sie vom zytoplasmatischen Präparat stimuliert wurden.

Rechnet man die in diesen Experimenten als optimal gefundene Dosis auf die Verhältnisse beim Menschen um, so kommt man zu Dosierungen, die nur durch den Einsatz von NeyTumoren®-Trockensubstanzen erreichbar sind.

Für diese hohe Dosierung mit NeyTumoren® (Vorbehandlung mit NeyTumoren®-Dilutionen, dann wöchentlich 2 Trockensubstanzinjektionen über 1/2 Jahr hinweg) verfügt die Firma vitOrgan inzwischen über Erfahrungen bei Tumorpatienten, die die experimentellen Ergebnisse bis jetzt zu bestätigen scheinen. Eine endgültige Beurteilung der Leistungsfähigkeit dieser biologischen Krebstherapie wird jedoch erst möglich sein, wenn die zur Zeit laufenden klinischen Studien ausgewertet sind. Erst nach Abschluß dieser Untersuchungen wird es darüberhinaus möglich sein, fundierte Angaben zur optimalen Dosierung zu machen, sowie die besonders ansprechbaren Tumoren zu klassifizieren. Nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungen ist das Kombinationspräparat NeyTumoren® in Bezug auf die Tumoringhibition durchaus mit starken Chemozytostatika vergleichbar. Im Gegensatz zu den Chemozytostatika, die auch gesundes Gewebe massiv angreifen und so erhebliche Nebenwirkungen auslösen, stimuliert NeyTumoren® die Proliferation von Normalzellen. Es wird auch in hohen Dosen gut vertragen und besitzt bis heute keinerlei erkennbare Nebenwirkungen. ■

*Referent: Dr. Th. Stiefel, Forschungslaboratorien Karl Theurer für Organo- und Immuntherapie, 7302 Ostfildern 1 (Ruit)*