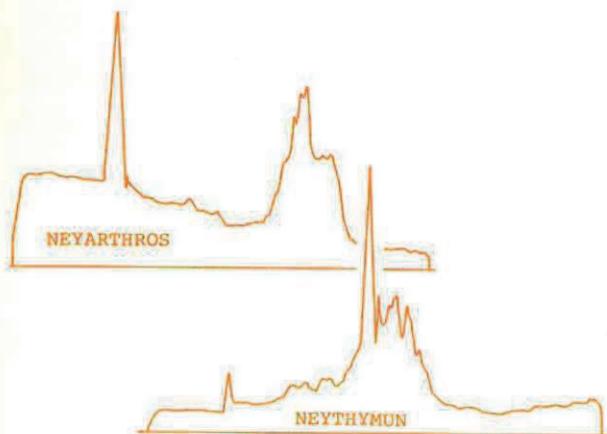


Natürliche Biomodulatoren in der Therapie

Forschung und Praxis im Dialog

Herausgegeben von Karl E. Theurer,
Götz F. Domagk und Helmut Kraft

Wissenschaftliche Organisation
Gert U. Brillinger



Natürliche Biomodulatoren in der Therapie

Forschung und Praxis im Dialog

Kongreßberichte der Jahrestagung 1987 der Gesellschaft
zur Erforschung der makromolekularen Organo- und
Immunotherapie e. V. (GEMOI)

Herausgegeben von Karl E. Theurer,
Götz F. Domagk und Helmut Kraft

Wissenschaftliche Organisation
Gert U. Brillinger

95 Abbildungen, 37 Tabellen



Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1988

Prof. Extraord./Univ. National
Autonoma de Mexico
Dr. med. Karl E. Theurer
Brunnwiesenstraße 21
D-7302 Ostfildern 1

Prof. Dr. med. Götz F. Domagk
Institut für Biochemie der
Universität Göttingen
Humboldtallee 23
D-3400 Göttingen

Prof. Dr. med. vet. Helmut Kraft
I. Med. Tierklinik der
Universität München
Veterinärstraße 13
D-8000 München 22

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Natürliche Biomodulatoren in der Therapie / hrsg. von
Karl E. Theurer ... - Stuttgart : Enke, 1988
(Kongressberichte der Jahrestagung ... der Gesellschaft
zur Erforschung der Makromolekularen Organo- und Immuno-
therapie e.V. (GEMOI) ;
1987) (Forschung und Praxis im Dialog ; Bd. 10
ISBN 3-432-97711-5
NE: Theurer, Karl E. CHrsg.]; Gesellschaft zur Erforschung
der Makromolekularen Organo- und Immunotherapie:
Kongressberichte der Jahrestagung ...; 2. GT

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt
Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist
ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeich-
erung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 1988 Ferdinand Enke Verlag, P.O.Box 101254, D-7000 Stuttgart 10
Printed in Germany
Druck: Copy-Center 2000, D-8520 Erlangen

I.	VORWORT	
	K.E. THEURER (Stuttgart-Ostfildern)	1 - 2
II.	FESTVORTRAG	
	H. SCHRIEFERS (Essen)	
	Leben als molekulare Verständigung	3 - 18
III.	RHEUMATOLOGIE / ORTHOPÄDIE	
	J. SEIFERT und H.G. HOLZMANN (Kiel)	
	Ergebnisse der zweidimensionalen Elektrophorese mit NEYMMUN, NEYPSORIN, NEYCORENAR, NEYARTHROS und NEYTHYMUN	19 - 25
	Margit SCHARSCHMIDT (Ostfildern)	
	Beeinflussung von Enzymen der Synovia durch NEYARTHROS	26 - 42
	M. HANNA (Wien)	
	Der rheumatische Formenkreis	43 - 51
	S. AL-BAZAZ (Dortmund)	
	Behandlung weichteilrheumatischer Erkrankungen mit NEYCHONDRIN	52 - 58
	U. DOLD und T. GERZ (Gauting)	
	Gonarthrosebehandlung mit NEYARTHROS	59 - 65

K. LEHNHARDT (Bad Dür rheim)

Behandlung der Chondropathia patellae mit
RevitOrgan-Preparaten 66 - 72

F. SUCHOMEL (Lahnstein)

Arthrose-Behandlung mit NEYARTHROS und
D-Glucosaminsulfat: eine randomisierte Studie 73 - 82

G. VETTER (Bensheim)

Klinische Erfahrungen mit Dilutionen makro-
molekularer Organlysate (NEYARTHROS) bei
Gonarthrosen 83 - 87

S.H. WOLF (Bad Wildungen)

Zytoplasmatische Therapie und Neuraithérapie
in der praktischen Rheumabehandlung 88 - 92

R. EBERL und A. DUNKY (Wien)

Die Möglichkeiten und Ergebnisse der
zytoplasmatischen Therapie bei entzündlichen
und degenerativen rheumatischen Erkrankungen 93 - 104

Z. FAHMY (Bad Kreuznach)

Doppelblindstudie über klinische und
laborchemische Untersuchungen mit biologischer
Kombinationstherapie (NEYTHYMUN "f" +
NEYCHONDRIN + NEYARTHROS) bei Patienten mit
rheumatoider Arthritis 105 - 114

Z. HOFFMANN (Stuhr-Brinkum)

Das Umdenken in der Polyarthrits-Therapie 115 - 119

R. REITER (Wien)

NEYARTHROS und NEYCHONDRIN in der Orthopädischen
Praxis 120 - 122

W. NEUMANN (Hamburg)

Verträglichkeit und Unbedenklichkeit von
Organotherapeutika 123 - 130

IV. ALLERGOLOGIE / IMMUNOLOGIE

R. BECKMANN (Freiburg)

Weitere Erfahrungen mit MEMBRANOSOME bei
myogenen und neuromuskulären Erkrankungen 131 - 143

E. BONNET (Reutlingen)

Erfahrungen mit REVITORGAN-Präparaten bei
allergisch bedingten Erkrankungen 144 - 145

Gerda FABIAN (Bochum)

Resorption von Organsubstanzen in die Darmzotte
und ihr lymphatischer Abtransport 146 - 157

Elke SOMMER (München)

Immunmodulatorische Behandlung bei allergischen
Erkrankungen 158 - 163

V.	ONKOLOGIE	
	M. MODELELL und P.G. MUNDER (Freiburg)	
	Neue Erkenntnisse über die immunologische Abwehr von experimentellen Tumoren	164 - 169
	K. WAHN und H. WILL (Giessen)	
	Einfluß von NEYTHYMUN, NEYTUMORIN, NEYIMMUN und NEYNORMIN auf die Infektiosität von	
	Influenzaviren in Zellkulturen	170 - 174
	F.R. DOUWES (Brannenburg)	
	Krebstherapie mit xenogenen Peptiden	175 - 184
VI.	DENTOLOGIE	
	L. EICHHORN (Isernhagen)	
	Ganzheitsmedizin in der Zahnheilkunde am Beispiel zytoplasmatischer Präparate	185 - 189
VII.	VETERINÄRMEDIZIN	
	H.G. BUSCHMANN (München)	
	Toxizitätsuntersuchungen bei bestrahlten Mäusen mit NEYTUMORIN	190 - 193
	H. KRAFT (München)	
	Die Gegensensibilisierung bei Tieren im Zusammenhang mit allergisch bedingten Erkrankungen	194 - 197

R. ROSENTHAL (Mailand)

Ausgewählte Fälle aus der tierärztlichen
Praxis

198 - 201

VIII. SACHREGISTER

202 - 206

I. VORWORT

K. E. THEURER
Stuttgart-Ostfildern

Heilen heißt nach dem lesenswerten Buch des französischen Wissenschaftlers Jacques ATTALI "Die kannibalische Ordnung - von der Magie zur Computermedizin" die Normalität wiederzufinden. Ich zitiere: "Wenn alle Anstrengungen zu ihrer Einhaltung mißlungen sind und die Prädestination Wirklichkeit geworden ist, bedeutet das Gebot, normal, d.h. rentabel zu bleiben, die Kopie nachzuahmen, die Spiegel der Normalität zu konsumieren und endlich auch die Normalität selber. In der Ordnung des Codes zielen die Arzneimittel nicht mehr auf die hochdosierte Zerstörung des Trägers des Übels, sondern wirken als Geräuschfilter des Codes, wobei das Präparat die genaue Stelle der geschädigten Elementarfunktion einnimmt, um das Verhalten der Zelle zu normalisieren. Es gelingt, Moleküle wieder in Zellen einzufügen, in denen sie eine funktionelle Rolle spielen können. Heilen bedeutet Sinn stiften, ein quasi selbst schaffen. Die Effektivität ist gewährleistet, sobald die Gesundheitskosten der menschlichen Arbeit sinken. Dank der biologischen Prothese fällt ein Teil der Chirurgie und damit auch ein Teil der Krankheitskosten weg". Soweit das Zitat.

Für die Zukunft sieht ATTALI eine Generalisierung der Prothese: Geheilt wird durch das Auswechseln eines Körperteiles. Der Mensch wird dadurch zur Ware unter anderen Waren. Nichts könne ein Wissen aufhalten, das mit dem Vorwand arbeitet, den Kampf gegen das Leiden zu führen.

In unserem Arbeitskreis beschäftigen wir uns hingegen mit der Induktion der Hygiogenese, also mit Substanzen, die die Selbstheilung, Selbstdifferenzierung, Selbsterneuerung und Selbsterhaltung auslösen und unterstützen. Es handelt sich bei unseren Methoden also um Hilfe zur Selbsthilfe über Wechselwirkungen im Organismus und nicht um Prothesen oder die alleinige Substitution fehlender Faktoren. Die Zufuhr von molekularen, nützlichen Informationen führt die Gesunderhaltung und Gesundwerdung über "molekulare Verständigung" wie es vielleicht Herr Prof. SCHRIEFERS in seinem Festvortrag nennen wird. Im einzelnen kann dies durch viele Fakten belegt werden. Man muß aber ATTALI recht geben, daß die klinische

T

- 2 -

Prothesenmedizin immer teurer wird im Gegensatz zur Induktion der Hygiogenese.

Die Revitorgan-Therapie und die Eigenbluttherapie in Form der Gegen-sensibilisierung und der Behandlung mit Antikörperfragmenten werden heute durch die Grundlagenforschung, wie auch durch den Wirksamkeitsnachweis am Patienten bestätigt. Eine Anerkennung unserer Therapiearten als gleich-berechtigt liegt letztlich im Interesse der Patienten.

II. FESTVORTRAG

Leben als molekulare Verständigung¹

H. SCHRIEFERS
Institut für Physiologische Chemie
Universität Essen

Die Zell- und Molekularbiologie der letzten drei Jahrzehnte läßt nicht mehr zu, Lebewesen unter dem Bild einer irgendwie belebten Mechanik zu sehen. Das, was lebende Systeme befähigt, sich ihre jeweilige Welt anzueignen und auszulegen, das, was sie kraft ihrer besonderen molekularen Organisation wahrnehmen, lernen, urteilen und Probleme lösen, also einsichtsvoll handeln läßt, rückt mehr und mehr ins Zentrum der Betrachtung. Einsichtsvoll handeln können setzt voraus, daß die Moleküle und Molekularaggregate, die die Handlungen zu tragen und zu vollziehen haben, sich miteinander verständigen. Verständigung zwischen Erbwelt, Umwelt, Inwelt und Mitwelt mittels molekülsprachlicher Kommunikationsketten ist mithin das Konstitutivum allen Lebens, und so wundert es nicht, daß wir von vielen Krankheiten als von "Communicative Disorders" zu sprechen beginnen.

Leben nennt GOETHE (1) "die schönste Erfindung der Natur" und begründet damit auf die allereinfachste Weise, weshalb sich die Menschen seit eh und je, ob als müßige Betrachter, als Künstler oder Naturforscher, von diesem mehr Rätsel denn aufgebenden Antworten zulassenden Phänomen zu Gedanken, Worten und Werken haben hinreißen lassen.

Vom "Leben" spricht Thomas MANN (2) durch den Mund seines dem Studium der Anatomie, Physiologie und Lebenskunde obliegenden Helden Hans Castorp als von dem "mit dem Leben begabten Stoff", als von der "zum Leben geordneten Materie" und als von der "zwischen Aufbau und Zersetzung in sonderbarer Seinsschwebe sich erhaltenden empfindlichen Substanz". Diese dreifältige Beschreibung hat für uns Heutige manches für und manches gegen sich. Betrachten wir zunächst, was aus unserer Sicht ihr entgegensteht.

¹ Nachdruck aus: Die Medizinische Welt 38, 9-15 (1987)

Es ist die Formel, die in der Erscheinung "Leben" einen mit Leben begabten Stoff sehen will: ein materiell Identifizierbares zwar, jedoch ausgestattet mit einer als *primum movens* agierenden Unbegreiflichkeit. Gleichgültig, ob der Autor das Wort vom begabten Stoff so gemeint haben mag -, die Gefahr ist groß, es nach der Denkweise der Vitalisten zu interpretieren.

Ich behaupte, es fällt selbst dem 20. Jahrhundert, wiewohl es sich anschickt ein Säkulum der Biologie einzuläuten, noch schwer, die Welt der Lebewesen nicht wenigstens partienweise - und hier insonderheit mit Blick auf den Menschen - als einer anderen Sphäre entstammend und zugehörig zu qualifizieren. Wer, kraß ausgedrückt, vom Organismus Mensch noch immer die Vorstellung mit sich herumträgt, er habe es im wesentlichen mit einem Gebilde zu tun, das sich je nach Standpunkt unter dem Modell der Taschenuhr, des Verbrennungsmotors, des Pumpen-, Röhren- und Kabelwerkes oder gar des polizeilich überwachten Zellenstaates unter der Direktive einer Kommandozentrale fassen lasse -, der kann in der Tat der Anwendung kaum widerstehen, sich die Bewegungen in dieser toten Mechanik anders zu denken denn angetrieben von außerweltlichen Kräften. Der Präpariersaal ist im übrigen ein Ort, wo solcher Auffassung geradezu Vorschub geleistet wird: Man denke in die überschaubar auf dem Tisch ausgebreitete Konstruktion ein *ens vitale* hinein, und schon belebt sie sich.

Der zweite Versuch des Thomas MANN, dem Phänomen "Leben" beizukommen, mutet uns bereits sehr modern an: Leben - die "zum Leben geordnete Materie". Das hat Anklänge an Begriffe und Konzepte, die uns die Zell- und Molekularbiologie der letzten drei Jahrzehnte nahegelegt haben.

"Wir studieren den Organismus als eine molekulare Operation" (3) -, so sagen wir heute und sagen es nicht, weil er sich etwa dem kargen Erdenrest verhaftet, oberflächlich-materialistisch so darstellt, sondern "weil er eine molekulare Operation ist", und genau das will, nach unserer Auffassung, unter dem Wort von der "zum Leben geordneten Materie" verstanden sein - und noch einiges mehr; denn das Zum-Leben-geordnet-Sein meint eine molekulare Organisation exzeptioneller Art: eine finalistisch geprägte.

Was aber heißt das? Daß ein Zweck den molekularen Operationen gebietet, ja, aber kein verordneter, kein von außen irgendwie aufgebener, kein Zweck, wie ihn VOLTAIRE karikiert, wenn er seinen Doktor Pangloss behaupten läßt, Nasen hätten in ihrer Entstehungsgeschichte das Ziel vor Augen gehabt, dereinst Brillen tragen zu können - nein, der "Leben" genannten molekularen Organisation ist Finalität immanent. Sich erhalten, sich schützen, sich verbreiten, mit einem Wort: lebendig sein und es blei-

ben, so lautet ihre Devise, und diese faktische, aller Transzendenz bare Finalität ist, wie Pierre GRASSE (4) es ausgedrückt hat, "das Leben selbst".

Die aus sich heraus finalistisch geartete und als solche einzig darstehende Errungenschaft der Natur empfängt ihre Lebensfähigkeit - und damit sind wir beim dritten Anlauf des Thomas MANN (2) zur Beantwortung der Frage "Was ist Leben?" - aus einem Balanceakt. Er nennt ihn, wie schon gesagt, die "sonderbare Seinsschwebe der zwischen Aufbau und Zersetzung sich erhaltenden Substanz".

Rückübersetzt in die Begriffswelt der Thermodynamik heißt das: Lebewesen verdanken letztlich alles dem Stoffstrom, der sie unaufhörlich durchfließt. Aus der Flut von Molekülen hohen Energie- und niederen Entropiegehaltendes extrahieren sie Energie und Ordnung und laden, was die degradierenden Prozesse, von Energie und Ordnung entleert, zurücklassen, auf ihre Umwelt ab. Wiewohl Lebewesen dieses Verhalten - Energie an sich reißen und Abfall auf die Umwelt abschieben - mit technischen und gesellschaftlichen Systemen teilen, haben sie dennoch nicht ihresgleichen. Lebewesen sind nicht einem Durchflußreaktor vergleichbar, einem Gehäuse, zwischen dessen unbeteiligten Wänden sich vom Materiefluß gespeiste Reaktionen abspielen. In lebenden Systemen fallen Stoffstrom und Gehäuse in eins. Lebende Systeme unterscheiden nicht zwischen Struktur hier und Prozeß dort; sie stellen kraft der Offenheit gegenüber ihrer Umwelt, wodurch sie es fertigbringen, sich weitab vom thermodynamischen Gleichgewicht zu halten, Struktur als Prozeß und Prozeß als Struktur dar, dergestalt, daß das histologische Bild von einer Zelle mehr sagt von dem, was die Zelle nicht ist, denn von dem, was sie ist. Von jener fast wundersamen Seinsschwebe jedenfalls läßt das Formalin-fixierte Gebilde nicht einmal mehr etwas erahnen.

Was also sind Lebewesen? Molekular organisierte, in finalistisch geprägten molekularen Prozessen sich verkörpernde, also in allen Äußerungen molekular handelnde Gebilde, die als offene Systeme mit ihrer Umwelt in einem ständigen Austausch von Stoff, Energie und Information stehen. Ein jedes Lebewesen ist sodann - und dies muß bei jeder Betrachtung hinzugenommen werden - ein exceptionelles Selbst und das in mehrfacher Hinsicht: Es vermag ohne Lenkung von außen, sich selbst zu reproduzieren, zu konstruieren und über alle Wechselfälle hinweg zu erhalten.

Das Sich-selbst-reproduzieren-, -konstruieren- und -erhalten-Können schöpft aus einem molekular verankerten Wissensschatz. Dieser, das Selbst des Systems repräsentierende und konservierende Instruktor ist seinerseits

das Produkt unzähliger Instruktionen, die in ihm als Erfahrungen aus der Geschichte von unzähligen Systemgenerationen mit ihrer jeweiligen Umwelt ihren Niederschlag gefunden haben.

Zu recht sprechen wir, Konrad LORENZ (5) folgend, von unserem Genom als vom Art- und Langzeitgedächtnis, von unserer zu Materie geronnenen Geschichte. Es mag überzogen klingen, und dennoch kommen wir nicht umhin, das Erbgut "ein Abbild der realen Außenwelt" (5) und sein Übersetzungsprodukt, uns selbst also mit allem, was wir physiologisch und psychologisch sind und haben, einen "Weltbildapparat" (5) zu titulieren. - Wir werden hierauf an späterer Stelle noch einmal einzugehen haben.

Der Organismus, die in wundersamer Seinsschwebe sich erhaltende chemodynamische, sprich: chemisch gebundene Energie in Operationen umsetzende Maschine: ein Weltbildapparat - in diesem Begriff findet sich im Grunde genommen genau das ausgedrückt, was HERDER über die Sprache gesagt hat, als er sie ein System der Weltaneignung und -auslegung nannte. Sich die Welt aneignen können, ontogenetisch und phylogenetisch, und imstande sein, sie sich auszulegen, von Augenblick zu Augenblick sowohl, wie auch in der Generationenfolge, das dürfte der Inbegriff nicht bloß unserer Existenz, nein, jeder molekularen Organisation mit der Aufschrift "lebendig" sein. Leben ist auf allen seinen Stufen, in all seinen Gestalten ein durch und durch intelligentes Unterfangen, dem es schließlich sogar gelang, sich seiner bewußt zu werden. Anders gewendet: der erste Schritt der Natur in Richtung auf geistige, will sagen abstraktionsfähige und ichbewußte Einsicht war der durch welche Ereignisse im einzelnen auch immer inszenierte Auftritt des ersten zellulären oder zellähnlichen Molekülaggregates.

Leben: ein intelligentes, also grundsätzlich einsichtsvolles Unterfangen -, wie das, wenn wir keine Anleihe bei den Vitalisten machen wollen, sondern strikt im Molekularbiologischen zu bleiben gedenken? Gehen wir zunächst den Begriff "Intelligenz" an und erlösen ihn aus der landläufigen Verkettung mit einer humanspezifischen und dazu noch pneumatischen Wesenheit.

"Das Ganze aller Begabungen, aller Talente, aller Werkzeuge, die zu irgendwelchen Leistungen in Anpassung an die Lebensaufgaben brauchbar sind, nennen wir Intelligenz". Die Definition stammt von Karl JASPERS (6), und ich sehe, so sehr sie auf die Intelligenz des Menschen gemünzt sein mag, keine Schwierigkeit, sie für jeden Organismus, jede Zelle, jedes Zellkompartiment in Anspruch zu nehmen.

Gehen wir die Leistungen, die in Anpassung an die Lebensaufgaben erbracht werden müssen, durch und fragen uns sodann, wie sie erbracht werden, unter Einsatz welcher Begabungen, welcher Talente, welcher Werkzeuge.

Wir haben das die Aufgaben lebender Systeme definierende Ziel, ihr "cogito ergo sum", schlicht durch das Verbum "leben" gekennzeichnet, leben in jeder Lage, unter allen Umständen, allen Widrigkeiten zum Trotz, leben gegen den Zeitstrom und doch auch mit ihm. Das aber setzt voraus, daß sie wahrnehmen, lernen, urteilen und Problem lösen können. Sie müssen mit Blick auf ihr individuelles Dasein wie auch unter dem Aspekt ihres evolutionären Schicksals verständigungsbereit und verständigungsfähig sein.

Ergo: Bewältigung der Lebensaufgaben setzt Intelligenz voraus; Intelligenz findet Ausdruck im einsichtsvollen Handeln; einsichtsvolles Handeln aber gedeiht nur unter der Voraussetzung partnerschaftlicher Verständigung zwischen den an der Handlung beteiligten, die Handlung vollziehenden Einheiten.

Leben als Verständigung oder, noch einen Ton höher gegriffen, Leben als Gespräch? Wer aber spricht mit wem? Die Antwort ist einfach: Ob Zelle oder Organismus, in beiden Fällen sind es vier Welten, die sich einander mitteilen: Erbwelt, Inweit, Umwelt und Mitwelt.

Aus der kodifizierten Sprache des Genoms rankt sich als dessen Übersetzung der spezifische Phänotyp mit der ihm eigenen Inweit. Dieser jedoch, sein Werden wie sein Existieren, sind alles andere als das Ergebnis starrer, einbahniger Instruktionen der Gene an die Proteine synthetisierende, die Erbinformation realisierende Maschinerie; denn fortlaufend empfängt das Genom Rückmeldungen über die innere Befindlichkeit seines Geschöpfes.

Die Embryogenese, beispielsweise, dieses Wunder des Werdens, ist nicht anders zu verstehen denn als Frucht einer delikat balancierten Zwiesprache zwischen dem genetisch fundierten Kontrollprogramm und dem, was diesem Programm an Information über den jeweiligen Ort der Zelle im Zellverband, über ihre Umwelt und ihre Inweit zufließt (7).

Eingepflanzt in einen Embryo nimmt die ihrer Natur nach embryonale Teratokarzinomzelle an dessen Entwicklung teil, als sei alles mit ihr in schönster Ordnung. Wächst sie jedoch mit ihresgleichen zu einem soliden Tumor heran, gerät sie in Konfusionen. Ihr Entwicklungsprogramm läuft zwar noch, aber es läuft unabgestimmt, unabgestimmt mit ihrem inneren

Zustand und ihren nachbarlichen Verhältnissen. Das Ergebnis ist ein Mischmasch von ansonsten durchaus differenzierten Strukturen: Haut, Knochen, Nerven, Muskeln, Knorpel (7).

Das richtige Gen zur richtigen Zeit -, ob es sich nun um die Regulation der Embryogenese oder einfacher Stoffwechselfvorgänge handelt, nichts geht ohne Verständigung zwischen Erbwelt und Inwelt.

Setzen wir für Erbwelt DNA und für Inwelt Protein, so müssen wir erkennen, daß die beiden, die Informations- und die Funktionspolymere, in einem dialektischen Verhältnis zueinander stehen. Die Legislative schafft sich ein Exekutivorgan und unterhält es; doch das ist nur die halbe Wahrheit. Die Information - so sollten wir es sehen - gibt sich in den Funktionspolymeren einen Sinn, der nun seinerseits sie - die Information - zum einen bestärkt und zum anderen bedarfsangepaßt abrufft.

Richard DAWKINS mag dieses dialektische Verhältnis von Genom und Peripherie vor Augen gestanden haben, da er den Organismus bezeichnete als "die Art und Weise der Gene, die Gene unverändert zu bewahren" (8).

Eine besondere Verantwortung für die Wissensbewahrung liegt bei den rund fünfzig Enzymen, die die Stabilität des Informationsspeichers zu garantieren haben. Sie schützen ihn, indem sie die unvermeidlich von außen und innen kommenden Schäden erkennen, Schadhaftes exzidieren und die Lücken wieder untadelig schließen.

Wenn wir uns getrauen, den Satz der unglaublich einsichtsvoll arbeitenden Überwachungs- und Reparaturenzyme als eine Art Verstand zu betrachten - Verstand ganz simpel im Sinne des Vermögens, etwas erkennen und der Erkenntnis gemäß handeln zu können - so liegt die Versuchung nahe, GOETHE einmal, und sei es nur probeweise, ins Molekularbiologische zu übersetzen: "Sorgend bewacht der Verstand des Wissens dürftigen Vorrat, Nur zu erhalten ist er, nicht zu erobern geschickt" (9).

Die Erbwelt-Inwelt-Verständigung isoliert zu betrachten, wie wir es soeben getan haben, ist eine mehr als leichtsinnige Vereinfachung; sie unterschlägt nämlich das Verstricktsein der Lebewesen mit ihrer Umwelt. Nicht daß diese sie mit Energieträgern versorgt, regt uns auf; denn das unterscheidet sie - die Lebewesen - nicht von der Dampflokomotive. Für lebende Systeme hat die Umwelt eine den energiewirtschaftlichen Aspekt weit übersteigende Bedeutung, und zwar in einem quasi geistigen Sinne.

Jacob von UEXKÜLL nennt das Verhältnis von Organismus und Umwelt ein kontrapunktliches (10). Die Evolution hat die Lebewesen auf ihre Umwelt passend gemacht. Durch die Kooperation von Mutation und Selektion ist ihnen die äußere Realität auf- und eingeprägt worden, jedoch nur so viel davon, wie sie in ihrer jeweiligen Nische zum Überleben brauchten. Von der Realität geprägt sein heißt Information über sie besitzen und ihr kenntnisreich begegnen zu können. Wir spiegeln unsere Welt, und die Welt spiegelt sich in uns. Sie bringt sich in uns zum Verständnis, in unseren Gliedern, Organen, Sinnen und in jener aus 10^{10} molekularen Computern zusammengesetzten Makromaschine namens Hirn. Das Spiegelbild - schreiben wir den Philosophen ins Stammbuch - gibt in allen Fällen keine Fata Morgana wieder, sondern bare Wirklichkeit, wenn auch nur "stückweise", wie der Apostel Paulus sagt.

Auf einen mehr als dreidimensionalen Raum ist, allen Sätzen der Relativitätstheorie spottend, nichts in uns und an uns eingestellt, weder Arm, noch Bein, noch das so fein registrierende Gleichgewichtsorgan. Die festen Körper sind starr, sagen wir, weil wir evolutionsbiologisch so belehrt worden sind; gegebene Distanzen halten wir für konstant, und also bringen wir nicht das geringste Verständnis auf für den, der behauptet, die Ausdehnung dessen, was uns gegenständlich umgibt, sei an die Geschwindigkeit gekoppelt, mit der man sich an den Dingen vorbeibewege.

In Rede und Gegenrede bewegen sich Leben und Welt durch die Geschichte. Die Evolution - wir zitieren noch einmal Konrad LORENZ (11) -: ein Erkenntnis gewinnender Prozeß am Leitfaden eines geradezu somatischen Dialogs, bei dem sich der Befragte, das Leben nämlich, durch die von seiner Umwelt gestellten Fragen fortwährend herausgefordert sieht, jeweils neue Antworten in Form angepaßter Konstruktionen zu finden, die ihrerseits auf den Frager zurückwirken und dadurch neue Fragestellungen erzwingen.

An kaum einem anderen Beispiel läßt sich die bewegende Kraft des Pro et Contra, des Sic et Non so anschaulich darstellen wie in der Geschichte, die unter dem Titel "Evolution bioenergetischer Prozesse" die Entwicklung des Lebens als ein ruheloses Mühen um die Lösung des Energieproblems schildert (12). Sie zeigt exemplarisch, wie Energie- und Umweltkrisen dialogisch bewältigt worden sind: Die Ernährungskrise der Anaerobier, denen der präbiotisch vorgefertigte Nährstoff ausgeht, bringt die Organismen auf den Plan, die unter Nutzung des Sonnenlichts ihre Brennstoffe selbst herstellen. Der Sauerstoff, den sie produzieren, führt eine Umweltkrise herauf: Die Abiogenese sistiert; die Anaerobier, die den Grundstein des Lebens legten,

kommen um. Unter dieser neuerlichen Bedrohung schlägt die Stunde der Sauerstoffatmer. Ihr Auftreten ist ein schlechthin Leben rettender und in neue Weiten führender Akt. Am Ende des von Krise zu Krise getragenen Dialogs steht das nach Maßgabe eines perfekten Recycling arbeitende Energietransformationssystem Biosphäre.

Drei Gesprächspartner haben wir angesprochen - Erbwelt, Inwelt, Umwelt -, nun sollten wir den vierten ins Spiel bringen: die Mitwelt. Lebewesen sind gehalten, sich auch mit ihresgleichen zu verständigen. Ich will hier nicht von Tiersozietäten sprechen, nicht von der Schimpansenfamilie, nicht vom Wolfsrudel, nicht von der Insektenkolonie. Das Problem "Mitwelt" beginnt bereits dort, wo Zellen Gesellschaften, sprich: Gewebe bilden.

Folgt man der Nomenklatur der Soziologen, so haben Gewebe den Status von Korporationen. Einer Korporation gehört man, anders als einem Verein, der Individuen verschiedenster Prägung zusammenführt, durch Stand und Geburt an. Korporationszugehörigkeit ist mithin das Ergebnis eines Vorganges, bei dem Statusgleiche als Statusgleiche einander erkennen.

Mit eben denselben Begriffen arbeiten die Molekularbiologen, wenn sie die Organogenese und das konzertierte Agieren von Zellen in der multizellulären Kommunität - das Wort erinnert passenderweise an Ordensgemeinschaft - zurückführen auf ein von Molekülen begründetes, sich gegenseitiges Am-Status-Erkennen.

Zwei Strategien führen, so viel wir heute davon wissen, zur Errichtung zellulärer Korporationen. Die eine ist wenig aufregend: Ausgehend von einer sogenannten Gründerzelle bilden sich an ihrem Platz verharrende, gleichartige Nachfolgezellen, die durch eine extrazelluläre Matrix und spezifische, die Zellen verbindende Moleküle zu einer Schicht aufgereiht werden. Wesentlich interessanter, weil weitaus mehr Verständigungspolitik beanspruchend, stellt sich die zweite Strategie dar: Aus einem Zellhaufen, etwa der Neuraileiste, wandern Zellen aus und werden schließlich an den verschiedensten Orten als so differente Gebilde wie Nebennierenmark, Zerebrospinal- und Sympathikusganglien angetroffen. Noch sind wir weit davon entfernt, ein Geschehen wie dieses durchleuchten zu können, einiges wissen wir immerhin, und zwar aus Studien an sozialen Mikroorganismen.

Dictyostelium discoideum, eine Amöbe, bildet unter Nahrungsentzug wohlgeordnete, multizelluläre Aggregate. Die Individuen bewegen sich auf ein Aggregationszentrum zu, um das sie sich in Ringen anordnen. Die besondere Anordnung der Zellen ist die Antwort auf ein Signalmolekül - cAMP -,

das in Pulsen vom Aggregationszentrum ausgesendet wird. Das Signalmolekül trifft auf spezifische Rezeptoren benachbarter Amöben, die die Information in Handlung umsetzen: Sie orientieren ihre Bewegung in Richtung Signalquelle und wandeln sich vom Signalempfänger zum Signalgeber, so daß nun auch weiter entfernt sich aufhaltende Amöben von der Informationswelle erfaßt werden.

Mit der über interzelluläre Kommunikation gesteuerten Aggregatformierung geht einher die Aktivierung einer Reihe von Genen, deren Expressionsprodukte als membranständige Glykoproteine der Zell-Zell-Adhäsion dienen und damit eine zunächst lose, wenn auch gestaltlich eindeutige Versammlung von Einzelwesen zu jener organismischen Kommunität wandeln, die wir als Korporation verstanden wissen wollen.

Zusammenschluß zur organismischen Kommunität bedeutet aber letztlich mehr als nur Festlegung und Verfestigung des Verbundes. Es ist durch Hingabe der Individualität zugunsten der Errichtung sozialer Bindungen ein neues System mit neuen, bei der frei lebenden Amöbe nicht konstatierbaren Eigenschaften entstanden. So erweist sich beispielsweise das durch die Zell-Zell-Adhäsion mittlerweile schneckenförmig imponierende Gebilde als hoch lichtsinnesempfindlich, welche Eigenschaft dem Einzeltier gänzlich abgeht.

An der interzellulären Kommunikation ist neben den vorhin angesprochenen Partnern noch ein weiterer beteiligt: die extrazelluläre Matrix, jenes makromolekulare Netzwerk, das den extrazellulären Raum fast aller Gewebe erfüllt. Dieses Netzwerk hat lange Zeit unter dem Bild eines mehr oder weniger nichtssagenden, Zellformationen stabilisierenden Gerüsts gestanden, bis klar wurde, daß seine Moleküle in reger Wechselbeziehung mit den sie kontaktierenden Zellen stehen, wobei die Zelle beiträgt zur Ordnung der Matrix und die Matrixmoleküle im Gegenzug Ordnung induzierend auf die Zelle rückwirken, ihre Gestalt prägen, ihre Ortsfindung regulieren und obendrein mitreden, wenn es um Proliferations- und also auch um Stoffwechselkontrolle geht. Es klingt übertrieben, dennoch sprechen wir es aus: Die in den Molekülen der extrazellulären Matrix steckende Information - wir denken an die Fibronectine (13) zumal -stiftet Harmonie.

Zell-Zell-Erkennung, ob durch Nachrichten übertragende oder direkten Kontakt vermittelnde Moleküle, und Zell-Matrix-Interaktion -, diese unserem Verständnis von Tag zu Tag näherrückenden Verständigungsweisen haben summa summarum drei Aufgaben zu bewältigen: Lenkung der Organogenese,

Kontrolle des Wachstums, besser: der Zellproliferation und Koordinierung der Funktionen der jeweiligen Zellengemeinschaft.

An keinem anderen Beispiel wird die Bedeutung dessen, was wir die Mitwelt-Verständigungsmechanismen zu nennen gewagt haben, so offenkundig wie dort, wo die Zellengemeinschaft an profunden Mißverständnissen leidet: Das Karzinom ist die eklatanteste Inkarnation einer Perturbation im Informationsaustausch.

Man höre einmal, welcher Begriffe und Bilder sich die Zellbiologen bedienen, wenn vom Phänomen "Karzinom" die Rede geht. Von Störungen in der Nährstoffverwertung und in der Energietransformation spricht keiner mehr. Statt dessen sind die diesbezüglichen Arbeiten voll von Formulierungen wie diesen: Krebs ist die Folge des Zusammenbruchs sozialer Bindungen; der interzelluläre Dialog ist gestört; die Konventionen, denen er sich normalerweise fügte, gelten nicht mehr, und so entschlüpft die Zelle der Proliferationskontrolle wie auch den Instanzen, die über ihre Zugehörigkeit zum Zellverband befinden, was im Endeffekt auf ungezügelter Zellteilung und invasives Wachstum hinausläuft und auch das der Metastasierung Vorschub leistende Verhalten der Krebszellen - man hat es ein zum Vagabundieren neigendes genannt - zu deuten vermag.

WEINBERG (14) hat, ein Fazit aus den bisherigen Erkenntnissen zum Thema "Krebs als Krankheit der Proliferation" ziehend, vier mögliche Ursachen für die Entgleisung der Wachstumskontrolle angesprochen. Ausgangspunkt der Überlegungen ist die Regel: Im Zellenverbund lebende Zellen proliferieren nicht, es sei denn, Wachstumsfaktoren aus ihrem Umfeld stoßen sie an. Dies in Rechnung stellend, gibt es die folgenden, mit molekularbiologischen Fakten belegten Erklärungen für die Autonomie der Krebszellen:

Die Tumorzelle selbst produziert Wachstumsfaktoren, die in den Extrazellulärraum gelangen und von hierher die Zelle einem unregelmäßigen Strom von Wachstumssignalen aussetzen.

Der Wachstumsfaktorensignale erkennende und vermittelnde Rezeptor ist derart alteriert, daß er ins Zellinnere gerichtete Signale auch in Abwesenheit von außen anflutender Wachstumsfaktoren aussendet.

Eine dem Rezeptor nachgeschaltete Einheit der intrazellulären Signalkette, das Transduktorprotein - es fungiert als an- und abschaltbarer Übersetzer extrazellulärer Information in intrazelluläre - hat seine Fähigkeit verloren, aus dem aktiven in den inaktiven Zustand zurück-

zukehren, was den mit ihm assoziierten Effektor permanent in Aktion beläßt.

Die Abstimmung zur Regulation der Expression von Genen mit Kontrollfunktion für DNA-Synthese und Zellteilung versagt.

Sinnwidrige Autostimulation der Zelle, Rezeptoren, die von sich aus aktiv, Signaltransduktoren, die nicht mehr situationsgerecht abschaltbar sind, außer Kontrolle geratende Transkription, nicht zu reden von Defekten in den Zell-Matrix-Beziehungen und von Irrtümern in der Glykosphingolipid-antigen-Ausstattung (15) der Zellmembran wem drängt sich da nicht das Wort von der babylonischen Sprachverwirrung auf die Zunge? Und wer sich sichtbar machen möchte, was Sprachverwirrung anrichtet, zu welchen Schiefheiten, Verbiegungen, stilistischen Abstrusitäten sie führt, der nehme sich, wenn ihm der Blick durchs Mikroskop des Pathologen nichts sagt, Pieter BREUGHELs Bild vom Turmbau zu Babel vor.

Verständigung zwischen Erbwelt, Inwelt, Umwelt und Mitwelt ist das Konstitutivum lebender Systeme, ihr "geistiges Band". Noch vor vierzig Jahren hätte ein Internist wie etwa SIEBECK es nicht wagen können, sich eines Begriffes wie dem des "geistigen Bandes" zu bedienen, und so schrieb er, das ihm anvertraute Kapitel des Lehrbuches der Inneren Medizin von 1949 einleitend:

"Das Einzelne, die Elemente, können wir weitgehend physikalisch und chemisch erklären, aber das Ganze, der Ablauf, die Verwirklichung, daß und wie uns nun wirklich geschieht, die 'Geschichte' ist dieser mechanischen Betrachtung unzugänglich" (16).

In der Tat, das "wie uns nun wirklich geschieht" kann nur dadurch ans Licht gebracht werden, daß wir uns den Ereignissen zuwenden, in denen die Moleküle sich kommunikativ begegnen, ihre kognitiven Potenzen entfalten, einander erkennen und den Erkennungsakt in Aktion umsetzen, sich also sprachkundig und sprachwirksam verhalten.

Verständigung über sprachkundige und sprachwirksame Moleküle tun wir, indem wir so reden, nicht einen Schritt auf verbotenes Terrain, übertragen geisteswissenschaftliche Begriffe auf materielle Verhältnisse, sprechen von Sprache, wo niemand spricht und niemand zuhört?

In der Tat, wenn wir den klassischen Sprachphilosophen nachgehen haben wir keine Chance, lebendige Organisationen als sprachbegabt deklarieren zu können. Den besonderen Habitus des Menschen würdigend, nennt

Wilhelm von HUMBOLDT Sprache "das bildende Organ des Gedankens, das Organ des inneren Seins". Sprache rüstet uns demzufolge mit der einzigartigen Fähigkeit aus, die sinnlich wahrgenommene wie die geistige Welt ins Wort und mit dem Wort ins Abstrakt-Begriffliche zu heben, und, indem sie dem Denken als Vehikel dient, schöpft der Mensch aus ihr auch die Kraft zu künstlerischem und wissenschaftlichem Gestalten (17).

So sehr Formulierungen wie diese ungeeignet sind, die Kommunikationsmittel zu beschreiben, deren sich Zelle und Viel-Zellen-Gemeinschaft bedienen, wagen wir es dennoch, die inter- und intrazelluläre Verständigung eine sprachliche zu nennen, indem wir Anleihen bei Informationstheoretikern und Kybernetikern machen. Von ihnen wird Sprache so definiert: "Sprache ist jedes natürliche oder durch Konvention gegebene System von Zeichen, durch das Information von einem kybernetischen System zu einem anderen übertragen wird" (18).

Alle chemische Kommunikation vermittelnden Moleküle sind, so behaupten wir, Systeme von Zeichen, und als solche und nur als solche entfalten sie ihre Wirkungen, nicht als Energieträger, nicht als prosthetische Gruppen oder als Transportmetaboliten. Sie erfüllen ein Grundpostulat der Semiotik, der Lehre von den Zeichen und Zeichenverbindungen, insofern als auf sie die Definition für Zeichen voll zutrifft:

Zeichen sind etwas, sind etwas Materielles mit eindeutig erkennbarer Struktur. Hierzu erübrigt sich jeder Kommentar.

Zeichen sind Zeichen von etwas. Sie stehen für einen Gegenstand, einen Sachverhalt, jedoch nicht indem sie ihn abbilden, sondern dadurch, daß sie ihn symbolisieren. So symbolisiert das Hormonmolekül Cortisol den Zellen der hypothalamischen Steuerungszentren die Nebennierenrinde, deren Funktionszustand seine Repräsentation im Cortisolspiegel findet. So symbolisiert Adiuretin den Wasserhaushalt, und der Adiuretinpiegel wird von der Tubuluszelle symptomatisch interpretiert.

Zeichen sind Zeichen für jemanden. Sie werden ausgesandt mit der Absicht, den Empfänger zu informieren. Informieren aber heißt einen Eindruck hinterlassen, eine Umstimmung herbeiführen, eine Bewegung in Gang setzen. Was tun Effektormoleküle aller Art anders als das?

Wir halten fest: Organismen sind Systeme, deren Teile sich über eine Molekülsprache miteinander verständigen. Verständigung setzt aber die Existenz von Kommunikationsketten voraus: Ein Sender möchte einem

Empfänger etwas mitteilen. Er kleidet, was er zu übermitteln wünscht, in eine Zeichenkombination und zwar in eine solche, von der er sicher ist, daß der Empfänger sie verstehen, also dekodieren und verwerten kann. Hieraus entnehmen wir: Nachrichtenübermittlung funktioniert nur dann, wenn sich Sender und Empfänger über die Bedeutung der Wörter und Sätze, mit denen sie operieren, einig sind. Wir wollen sehen, ob dies auch für die molekülsprachliche Sender-Empfänger-Beziehung zutrifft und nehmen uns hierzu eine wohlbekannte hormonale Kommunikationskette vor.

Der postprandiale Glukoseanstieg in der Blutbahn erzeugt in der B-Zelle des Pankreas die Intention "Glukosesenkung". Die B-Zelle übersetzt "Glukosesenkung" in das transportable Codewort "Insulin". Die Empfänger, Muskelzelle und Adipozyt, dekodieren das für "Glukosesenkung" stehende Wort "Insulin", was sich an einer Beschleunigung der Glukoseaufnahme in die Zelle zu erkennen gibt. Ergo: Sender "B-Zelle" und Empfänger "Muskel- und Fettzelle" sind sich dahingehend einig, daß "Glukosesenkung" "Insulin" und "Insulin" "Glukosesenkung" bedeutet.

Mit dieser Deutung des Codewortes "Insulin" werden die Diabetologen wenig einverstanden sein, und das zu Recht; denn der Insulinwirkungen sind viele. Unversehens sind wir bei einem Problem, das die Sprachphilosophen und Sprachpsychologen seit alters quält. Wenn wir sagen: Wörter und Sätze bedeuten etwas -, sagen wir dann auch: Es besteht eine verlässliche, immer gleiche, unter allen Bedingungen eindeutige Beziehung zwischen Bezeichnung und Bezeichnetem, zwischen Wort und Ding? Anders gefragt: Bedeuten Wörter - man prüfe im Extremfall solche wie Demokratie und Freiheit - "an sich" etwas, tragen sie für jeden, so er sie nur hört oder liest, den unabdingbar gleichen Sinn?

Hierauf antworten wir, moderne sprachpsychologische Einsichten zur Geltung bringend (19): Es ist der Empfänger in seiner Besonderheit, der die Wörter mit Inhalt ausstattet; er interpretiert sie seiner Situation gemäß. Bedeutung wird offenkundig in dem, was sich, vom Wort angeregt, ereignet.

Auf das Signalmolekül "Insulin" übertragen: Je nachdem, auf welchen Empfänger es stößt, in welchem zellulären Kontext, dem der Leber-, der Muskel-, der Fettzelle, es sich bemerkbar macht, wird es hier interpretiert als Befehl zur Ankurbelung der Glykogensynthese, dort als Aufforderung, Glukoseaufnahme sowie Glukoseverbrennung zu steigern und an dritter Stelle gar als Anordnung, mehr Fett zu deponieren.

Dies molekularbiologisch zu erhärten, müßten wir nun von den Rezeptoren (20) sprechen und von den mit ihnen assoziierten Funktionselementen; denn hier geht es zum einen um die Mechanismen der Erkennung molekularer Zeichenkombinationen und zum anderen um jene Vorgänge, die die empfangene Information aktionsauslösend verständlich machen. Wir würden sehen, wie es möglich ist, daß auf ein und dasselbe Signalmolekül diese Zelle so und eine andere anders antwortet, und am Ende solcher und weiterführender Betrachtungen würden wir es sogar wagen, eine Vorstellung in greifbare Nähe zu rücken, derzufolge Verstehen, soweit es das Erkennungsvermögen betrifft, im Hirn sich nicht anders vollzieht als in jeder Zelle; denn hier wie dort geht es unaufhörlich um die Zuordnung der einen Symbolkette zu einer anderen.

Und schließlich wäre auch noch - anknüpfend an ein Wort von HUFELAND, wonach die Aufgabe der Medizin darin bestehe, "dem Leben auf den Grund zu kommen und es bei Verwirrungen zurechtzuweisen" (21), von den Krankheiten zu reden, insofern als wir mehr und mehr lernen, eine Reihe von ihnen als Perturbationen in der molekularen Verständigung anzusprechen, wobei wir von Fall zu Fall noch hinzunehmen haben, daß "Communicative Disorders" - der Terminus beginnt sich einzubürgern - oft genug ausgehen von unserer Lebensführung und also von der Art und Weise, wie wir Verständigung mit uns selbst, unserem Umfeld und mit unseresgleichen pflegen.

An den Jenaer Botaniker BATSCH schrieb GOETHE 1794 (22):

"... denn wie könnten wir die Teile eines organisierten Wesens und ihre Wirkungen entwickeln und begreifen, wenn wir es nicht als ein durch sich und um sein selbst willen bestehendes Ganze beobachten?"

So sehr wir dem heute mehr denn je vorbehaltlos zustimmen, so wenig können wir die Frage unterdrücken, was den das organisierte Wesen als ein "durch sich und um sein selbst willen bestehendes Ganze" konstituiert, Was gibt ihm Verfassung? Was trägt dafür Sorge, daß in ihm, wie KANT es sagt (23), "alles Zweck und wechselseitig auch Mittel ist, ... nichts umsonst, zwecklos oder einem blinden Naturmechanismus zuzuschreiben"? Die Antwort heißt: Das permanente Ringen um Verständigung in der kühlen, knappen, unanfechtbaren Sprache der Moleküle.

Literatur

- 1 GOETHE, J.W.v., Die Natur. Fragment. Aus dem Tierfurter Journal 1783. Hamburger Ausgabe, Bd. 13, S. 46. Wegner, Hamburg, 1966.
- 2 MANN, Th., Der Zauberberg. Gesammelte Werke, Bd. 3, S. 383. S. Fischer, Frankfurt a.M., 1974.
- 3 MAZIA, D., What is life? In: PITTENDRIGH, C.S, VISHNIAC, W., PEARMAN J.P.T. (eds.), Biology and the exploration of Mars, p.32. National Academy of Sciences. National Research Council, Washington, 1966.
- 4 GRASSE, P.P., Das Ich und die Logik der Natur, S. 45. List, München, 1973.
- 5 LORENZ, K., Die Rückseite des Spiegels. Versuch einer Naturgeschichte menschlichen Erkennens. Piper, München, 1971.
- 6 JASPERS, K., zitiert nach EGGERS, Ch., Münch. Med. Wschr. 125, 1159-64 (1983).
- 7 STUBBLEFIELD, E., J. Theoretical Biology LL8, 129-43 (1986).
- 8 DAWKINS, R., The selfish gene. Oxford University Press, 1976.
- 9 GOETHE, J.W.v., Xenien. Hamburger Ausgabe, Bd. 1, S. 231. Beck, München, 1973.
- 10 UEXKÜLL, J.v., zitiert nach LORENZ, K., Die Rückseite des Spiegels. Versuch einer Naturgeschichte menschlichen Erkennens. Piper, München, 1971.
- 11 LORENZ, K., Knowledge, beliefs and freedom. In: WEISS, P. (ed.), Hierarchically organized systems in theory and practice. Hafner, New York , 1976.
- 12 Literatur siehe: SCHRIEFERS, H. und REHM, M., Biochemie der Entstehung des Lebens. Eine Bibliographie. F.K. Schattauer, Stuttgart-New York, 1976.
- 13 HYNES, R.O., Firbronectine. Spektrum der Wissenschaft, August 1986, S. 80-90.
- 14 WEINBERG, R.A., Science 230, 770-6 (1985).
- 15 HAKAMORI, S.-I., Glykosphingolipide. Spektrum der Wissenschaft, Juli 1986, s. 90-100.
- 16 SIEBECK, R., Begriff und Stellung der Medizin. In: SCHWIEGK, H. und JORES, A. (eds.), Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. 1, S. 1-3. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1949.
- 17 Zitiert nach: GIPPER, H., Lehrgebiet der Sprache. Sprachwissenschaftliche Grundbegriffe und Forschungseinrichtungen. M. Hueber, München, 1978.
- 18 KLAUS, G. (ed.), Wörterbuch der Kybernetik. Fischer Bücherei, Frankfurt-Hamburg 1969.
- 19 HÖRMANN, H., Psychologie der Sprache, S. 89-100. Springer, Berlin, Heidelberg, New York,, 1977.

- 20 Übersichten siehe: SCHULTZ, G. und ROSENTHAL, W., Arzneimittel-Forsch. 35, 1879-85 (1985); NAHORSKI, S.R., Arzneimittel-Forsch. 35, 1886-90 (1985).
- 21 HUFELAND, Ch.W., zitiert nach: SCHIPPERGES, H., Der Arzt von morgen. Von der Heiltechnik zur Heilkunde, S. 54. Severin und Siedler, Berlin, 1982.
- 22 GOETHE, J.W.v., Briefe, Hamburger Ausgabe, Bd. 2, S. 174-5. Wegner, Hamburg, 1968.
- 23 KANT, I, zitiert nach: FUCHS-KITTOWSKI, K., Probleme des Determinismus in der molekularen Biologie. VEB G. Fischer, Jena, 1976.

III. RHEUMATOLOGIE / ORTHOPÄDIE

Ergebnisse der zweidimensionalen Elektrophorese mit NEYIMMUN, NEYPSORIN,
NEYCORENAR, NEYARTHROS und NEYTHMYMUN

J. SEIFERT und H.G. HOLZMANN
Chirurgische Universitätsklinik
Kiel

Seit einigen Jahren gibt es die Möglichkeit, Inhaltsstoffe von REVITORGAN-Präparaten auf immunologische Art und Weise zu charakterisieren. Dies ist notwendig, damit Instanzen wie das Bundesgesundheitsamt kontrollieren können, inwieweit die Inhaltsstoffe einer Ampulle den Angaben der Firma entsprechen. Dies ist aber auch wünschenswert für die Anwender, z.B. Therapeuten bzw. Ärzte, die sich bislang darauf verlassen, daß die Angaben der Firma korrekt sind. Mit dem Auge ist es nicht möglich, zu unterscheiden, ob die Inhaltsstoffe einer vorliegenden Ampulle nun wirklich aus der Lunge oder Leber oder einem anderen Organ gewonnen wurden. Mit chemisch-biochemischen analytischen Methoden müßte ein sehr großer Aufwand betrieben werden, da Organpräparate immer Gemische von Proteinen, Polypeptiden, Peptiden und Aminosäuren enthalten. Vor zwei Jahren konnten wir zeigen, daß man mit Hilfe von Antikörpern, die durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurden, die Inhaltsstoffe von REVITORGAN-Präparaten tatsächlich identifizieren kann. Dieser Weg des Nachweises der Inhaltsstoffe ist jedoch sehr kosten- und zeitaufwendig, so daß überlegt wurde, ob es nicht einfachere Methoden gibt, um die Inhaltsstoffe von Organpräparaten zu definieren.

Eine solche Möglichkeit besteht in der Anwendung der zweidimensionalen Elektrophorese. Wie der Name dieser Trennmethode sagt, werden Proteine in zwei Dimensionen getrennt. Die erste Dimension ist eine isoelektrische Focussierung, bei der die Proteine mittels elektrischem Strom nach ihren isoelektrischen Punkten aufgetrennt werden. An diese Focussierung (IEF) schließt sich die zweite Dimension an, wobei die Proteine nach Molekulargewicht als SDS-Derivate in einem Flachgel getrennt werden. Somit resultiert aus der Anwendung der zweidimensionalen Elektrophorese eine

Auftrennung nach isoelektrischem Punkt und Molekulargewicht. Da Organpräparate aus einer Vielzahl von Proteinen und Peptiden bestehen, mußte erwartet werden, daß das Resultat der zweidimensionalen Elektrophorese auch ein sehr vielfältiges heterologes Bild ergibt. Andererseits sind die Proteine in einem Organlysat charakteristisch für das Organ. Aufgrund dieser Tatsache kann eine Organzugehörigkeit eines Präparates erkannt bzw. zugeordnet werden.

In Tab. 1 sind die Organpräparationen charakterisiert, die mit der zweidimensionalen Elektrophorese untersucht wurden. Es handelt sich dabei um NEYIMMUN, welches ein Mischpräparat aus Placenta, Thymus und Nabelgewebe ist, weiterhin um NEYPSORIN, was aus fetaler Haut hergestellt wird, weiterhin NEYCORENAR, einem Präparat, was aus fetalem Herzen hergestellt wird und NEYARTHROS, was wiederum aus Gelenknorpel und Synovia stammt und zuletzt noch das NEYTHYMUN, hergestellt aus juvenilem Thymus, Es wurden 100 µg Gesamtprotein (im Falle von NEYARTHROS 85 µg) für die Trennungen eingesetzt.

Tabelle 1 Die einzelnen Proben enthalten folgende Proteine:

Neyimmun :	50 % Placenta mat., 25 % Thymus juv., 25 % Funiculus umbilical.
NeyPsorin :	Cutis fet.
NeyCorenar :	Cor. fet.
NeyArthros :	40 % Articulii fet., 40 % Cartilago, 20 % Synovia
Neythymun k:	Thymus juv.

Pro Probe wurden 100 µg Gesamtprotein, im Falle von NeyArthros 85 µg, aufgetragen.

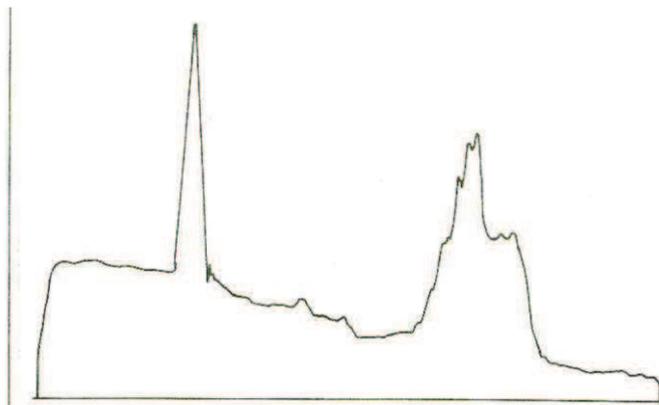


Abb. 1: Isoelektrische Focussierung von NEYARTHROS

[

Eine normale Elektrophorese wird mit einer Lichtquelle ausgewertet, deren Intensität über eine Photozelle registriert wird, d.h., je stärker eine Proteinbande, desto stärker ist auch die Verminderung des Lichtes, was als Positivausschlag registriert wird.

In Abb. 1 ist die elektrophoretische Auswertung von NEYARTHROS fotografiert. Man erkennt eine Vielzahl von Banden, deren Intensität sowohl im sauren als auch im alkalischen Bereich sehr unterschiedlich ist. Anhand dieses Bildes, das durch das gleiche Präparat immer wieder reproduziert werden kann, ist es allein schon möglich, ein Organpräparat zu identifizieren. Wesentlich genauere Auskunft gibt jedoch erst die zweite Dimension.

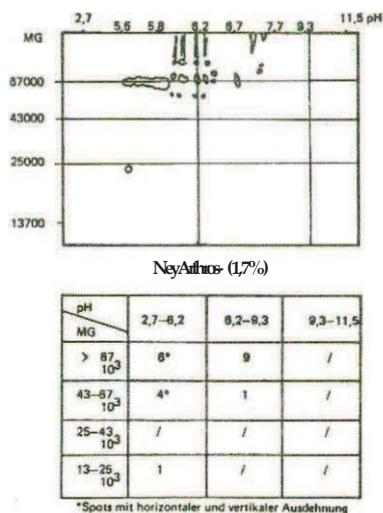


Abb. 2: Zweidimensionale Elektrophorese von NEYARTHROS und schematische Auswertung

In Abb. 2 ist die zweite Dimension schematisch dargestellt. Es ergeben sich auf einem Flachgel mehrere größere und kleinere Flecken, die durch eine Silbernitratfärbung hervorgerufen und den einzelnen Proteinen, Polypeptiden und Proteinbruchstücken zuzuordnen sind. Wie man sieht, enthält das Präparat NEYARTHROS einen hohen Anteil an großmolekularen Proteinen mit einem Molekulargewicht um 67.000. Niedermolekulare Polypeptide und Proteinbruchstücke sind nicht nachzuweisen. Versucht man, wie im unteren Teil des Bildes, dieses schematische Bild auszuwerten, so kommt man zu einer definierten Anzahl von sogenannten Spots oder Flecken, die in einem

bestimmten Quadranten, der durch Molekulargewicht und pH-Wert definiert ist, gefunden werden können. Der Lageort bzw. die Verteilung dieser Flecken ist für das jeweilige Präparat charakteristisch und kann jederzeit mit diesem Präparat wieder reproduziert werden.

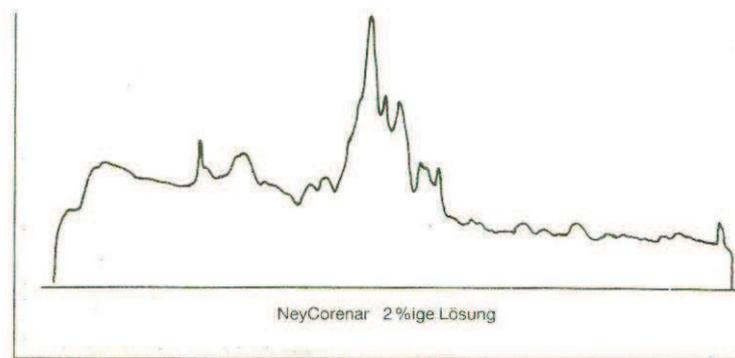


Abb. 3: Isoelektrische Focussierung von NEYCORENAR

Ein ganz anderes Bild ergibt sich bei der Auswertung von NEYCORENAR (Abb. 3). Während die erste Dimension, wenn man sie mit dem vorigen Präparat vergleicht, mehr im mittleren Abschnitt Proteinhäufungen zeigt, die bei NEYARTHROS im sauren pH-Wert bzw. neutralen pH-Wert-Bereich gefunden wurden. Wiederum deuten die vielen Zacken an, daß es sich um eine sehr starke Aufgliederung bzw. Verteilung von Proteinen und Proteinbruchstücken handelt. Das dazugehörige zweidimensionale Bild ist schematisch in Abb. 4 gezeigt. Dort erkennt man, daß sowohl im neutralen als auch im alkalischen pH-Wert-Bereich eine Menge von Proteinen nachweisbar ist. Es handelt sich hierbei vor allen Dingen um niedermolekulare Proteinbestandteile mit einem Molekulargewicht zwischen 25.000 und 15.000.

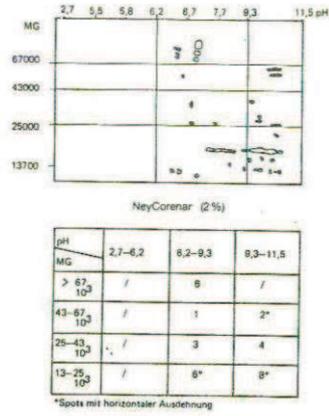


Abb. 4: Zweidimensionale Auftrennung von NEYCORENAR und Schema der Auswertung

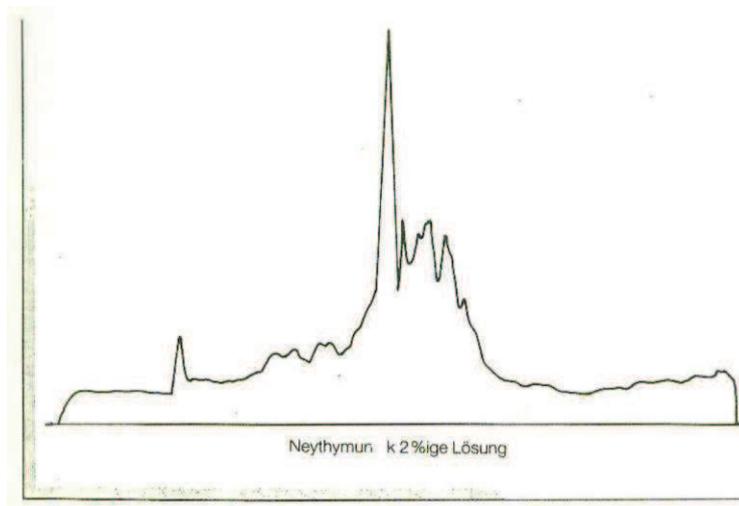


Abb. 5: Isoelektrische Focussierung von NEYTHYMUN

Als nächstes ist zu sehen, daß man mit Proben der gleichen Organpräparation auch immer wieder das gleiche Proteinverteilungsmuster bekommt. Es wurde zu diesem Zweck das Präparat NEYTHYMUN gewählt. In Abb. 5 ist die elektrophoretische Auftrennung nach isoelektrischen Punkten gezeigt, mit einem sehr starken Maximum in der Mitte der Kurve; insgesamt ist die Aufteilung aber sehr stark gegliedert. In der zweiten Dimension (Abb. 6). erkennt man, daß sowohl großmolekulare als auch sehr viele niedermolekulare Proteine im schwach sauren bis stark alkalischen Bereich zu finden sind. Wie Sie sich erinnern werden, ist das Präparat NEYIMMUN ein Mischpräparat, das Anteile von NEYTHYMUN enthält. Demzufolge müßte bei der Proteinverteilung in der zweidimensionalen Elektrophorese auch der Anteil wiedergefunden werden, der für das Monopräparat NEYTHYMUN charakteristisch ist. Abb. 7 zeigt die Proteinverteilung, aufgetrennt nach Molekulargewicht und isoelektrischem Punkt, von NEYIMMUN. Tatsächlich findet man die im schwach sauren und alkalischen Bereich befindlichen Proteine, vor allen Dingen von der niedermolekularen Größe, wieder. Zusätzlich dazu stellen sich aber groß- und kleinemolekulare Proteine im mittleren und stark sauren Bereich dar, die den weiteren Komponenten dieses Mischpräparates entstammen.

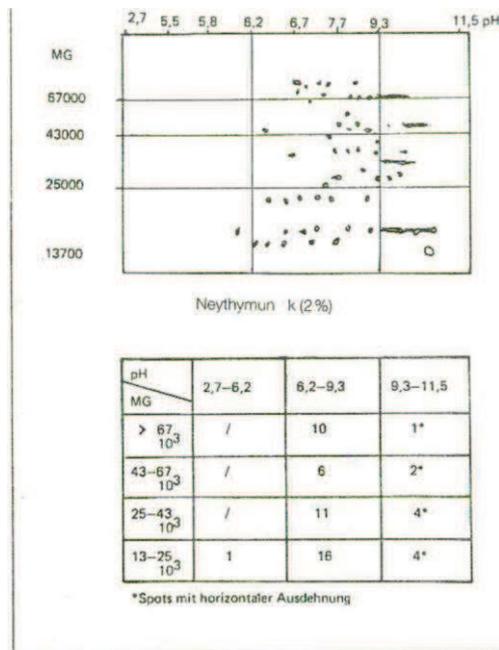


Abb. 6: Schematische Darstellung der zweiten Dimension von NEYTHYMUN k

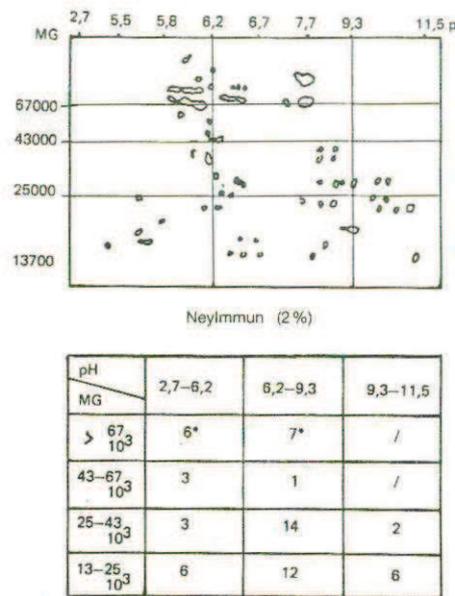


Abb. 7: Zweidimensionale Elektrophorese von NEYIMMUN. Proteinverteilung aufgetrennt nach Molekulargewicht und pH-Wert

Somit zeigen die vorgestellten Untersuchungen, daß es mit der zweidimensionalen Elektrophorese möglich ist, die Inhaltsstoffe von Organpräparaten eindeutig zu charakterisieren. Kontrollorganen wie dem Bundesgesundheitsamt, aber auch dem Therapeuten, wird es in der Zukunft möglich sein, die Qualität von Organpräparationen auf einfache und schnelle Weise kontrollieren zu können.

Beeinflussung von Enzymen der Synovia durch NEYARTHROS

Margit SCHARSCHMIDT
vitOrgan-Forschungslabor
Ostfildern

Synovialflüssigkeit, Synovialmembran und Knorpel können funktionell als eine Einheit betrachtet werden.

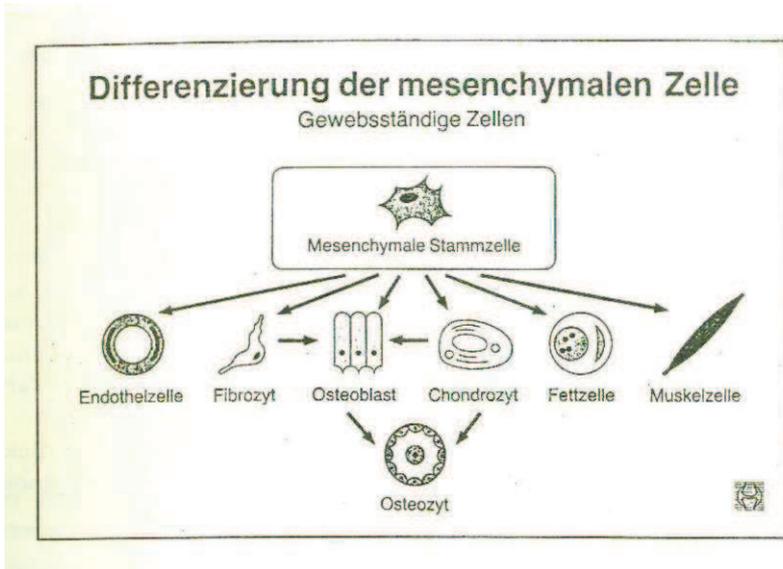
Die Synovia ist eine fadenziehende Flüssigkeit, die Fett-Tröpfchen, Eiweiß, Hyaluronsäure, abgeschilferte Zellen, Zelltrümmer, vereinzelt abgerissene Zotten und auch freie Zellen (Phagozyten) enthält. Es handelt sich um ein Blutplasmadialysat, das zusätzlich noch die von der Synovialmembran produzierte und ausgeschiedene hochpolymere Hyaluronsäure enthält. Der Polymerisationsgrad bestimmt die Viskosität und damit die Schmierfähigkeit. Eine Depolymerisation der Hyaluronsäure führt zur Abnahme der Viskosität, wodurch die Synovia ihre optimale Schmierfähigkeit und ihre Thixotropie weitestgehend verliert (Thixotropie = Viskositätsabnahme bei erhöhtem Druck). Letztere ist wichtig für die Schmierfähigkeit der Synovia.

Medikamente treten aus dem Blut leicht in die Synovia über; die Synovialmembran besitzt aber auch eine gute Resorptionsfähigkeit für intraartikulär injizierte Lösungen. Diese Eigenschaften sind wichtig für eine weitere Funktion der Synovia - die Nährstoffzufuhr zu den Chondrozyten im Knorpel mittels Diffusion.

Aus der mesenchymalen Stammzelle entstehen durch Differenzierung der knorpelbildende Chondrozyt, der knochenbildende Osteoblast oder der Fibrozyt.

Der Chondrozyt kann sich direkt oder über den Osteoblasten in Osteozyten umwandeln (Abb. 1). Der Chondrozyt ist der einzige lebende Baustein des Knorpels und die einzig dauernd anaerob lebende Zelle des Körpers. Die Knorpelmatrix enthält weder Blutgefäße noch Nerven. Die enthaltenen Chondrozyten müssen daher durch Diffusion mit Nährstoffen aus der Synovia versorgt werden und sind so sehr störanfällig. Außerdem ist der Chondrozyt nicht regenerationsfähig.

Abb. 10:



Die interzelluläre Matrix besteht vorwiegend aus polyanionischen Proteoglykanen (Mucopolysacchariden) und Strukturglykoproteinen wie Kollagen. Der Gehalt des Knorpels an Kollagen ist im Vergleich zur Leber oder Lunge sehr hoch.

Tabelle 1 Gehalt einiger Gewebe an Kollagen, Elastin und polyanionischen Proteoglykanen [g/100 g Trockengewebe]

Gewebe	Kollagen	Elastin	Polyanionische Proteoglykane
Leber	3,9	0,16-0,30	
Lungen	10,0	3-7	
Aorta	12-24	28-32	5,9
Ligamentum nuchae (Rind)	17	74,8	
Knorpel	46,1-63,7		20,4-37,1
Cornea	68,1		4,5
Haut	71,9	0,6	
Achillessehne	86	4,4	0,5
Gesamter Knochen	22,8		0,2
Mineralfreier Knochen	88		0,8

Das Kollagen hat eine Faserstruktur mit hoher Zugfestigkeit und sorgt für die strukturelle Integrität. Um dies zu verdeutlichen: Eine 1 mm dicke Kollagenfaser reißt erst bei einer Last von bis zu 40 kg. Im Knorpel sind sogar dünne Kollagenfibrillen von bis zu 25 nm Durchmesser, die ein lockeres Netzwerk bilden, das mit Proteoglykanen gefüllt ist. Der Durchmesser der Mikrofibrillen nimmt mit dem Alter zu, wodurch die Elastizität abnimmt. Die monomeren Kollagenmoleküle, aus 3 Proteinketten aufgebaute Helix, aggregieren parallel zueinander. Sie werden durch kovalente Bindungen, aber auch durch Wasserstoff-Brücken und hydrophobe Wechselwirkungen zusammengehalten. Abhängig von der Zusammensetzung gibt es den im Knochen vorkommenden Kollagentyp I. Er enthält lediglich einen 0,5 %igen Kohlenhydrat-Anteil, hauptsächlich Galaktose und Glukose. Der im Knorpel vorkommende Kollagentyp II besitzt mit 10 % einen deutlich höheren Kohlenhydrat-Anteil. Bei degenerativen Osteoarthrosen kommt es zu Veränderungen, wobei der Chondrozyt statt Typ II Typ I synthetisiert. Der Kollagentyp I besitzt für seine Funktion im Binde- und Stützgewebe dickere Fasern. Dadurch hat er eine geringere Elastizität und ist für den Knorpel ungeeignet.

Ein anderer Bestandteil des Knorpels sind die polyanionischen Proteoglykane. Sie werden polyanionisch genannt, da sie zahlreiche Carbonsäure- und Sulfatgruppen, also Anionen, besitzen, die Kationen binden können. Die polyanionischen Proteoglykane bestehen vorwiegend aus Kohlenhydratketten mit Disaccharideinheiten und nur zu einem sehr geringen Teil aus Protein.

Tab. 2 zeigt eine Aufstellung verschiedener Disaccharideinheiten. Die Disaccharideinheiten der Heteroglykane bestehen aus acetylierten oder sulfatierten Aminzuckern und D-Glukuronat oder D-Galaktose.

Die Hyaluronsäure ist das einzige nicht sulfatierte Glykosaminoglykan. Sein Proteinskelett ist unbekannt; einige Autoren zweifeln sogar seine Existenz an.

Das Chondroitin-4-sulfat macht bis zu 40 % des Trockengewichtes des Knorpels aus.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, enthält der Knorpel noch Keratan-sulfat. In den USA gibt es einen neuen Test zur Bestimmung von Keratan-sulfat; seine Konzentration im Serum soll ein Maß für die Knorpeldegeneration sein.

Lhelle 2 Disaccharide der Glykosaminoglykane

	Molekulargewicht	Hexosen	Stellung des Sulfats	Bindung	Vorkommen
Hyaluronsäure ^a	1-3 · 10 ⁵	N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure	-	β(1-4) β(1-3)	Synovialflüssigkeit, Glaskörper, Nabelschnur
Chondroitin-4-sulfat (Chondroitinsulfat A)	2-5 · 10 ⁴	N-Acetylgalaktosamin, Glucuronsäure	4	β(1-4) β(1-3)	Knorpel, Aorta
Chondroitin-6-sulfat (Chondroitinsulfat C)	2-5 · 10 ⁴	N-Acetylgalaktosamin, Glucuronsäure	6	β(1-4) β(1-3)	Herzklappen
Dermatansulfat (Chondroitinsulfat B)	2-5 · 10 ⁴	N-Acetylgalaktosamin, Iduuronsäure oder Glucuronsäure	4	β(1-4) α(1-3) ^b β(1-3)	Haut, Blutgefäße, Herzklappen
Heparin	1-3 · 10 ⁴	Glucosamin, Glucuronsäure oder Iduuronsäure	3,6,N	α(1-4) β(1-4) α(1-4) ^b	Lunge, Mastzellen
Heparansulfat (Heparitinsulfat)	2-10 · 10 ³	Glucosamin oder N-Acetylglucosamin, Glucuronsäure oder Iduuronsäure	N ?,3,6	α(1-4) β(1-4) α(1-4) ^b	Blutgefäße, Zelloberfläche
Keratansulfat	5-20 · 10 ³	N-Acetylglucosamin, Galaktose	6 6	β(1-3) β(1-4)	Cornea, Nucleus pulposus, Knorpel

Die Proteoglykane werden laufend metabolisiert. Abb. 2 zeigt am Beispiel von Keratansulfat und Chondroitinsulfat, wie der stufenweise enzymatische Abbau erfolgt. Die hierbei beteiligten Hydrolasen sind wahrscheinlich lysosomalen Ursprungs.

Die Proteoglykane können durch ihre Struktur bis zum 10.000-fachen ihres Eigenvolumens an Wasser aufnehmen und sind somit für die mechanische Funktion des Gelenkknorpels verantwortlich. Sie binden durch Ionenbindung Kationen wie Natrium, Kalium und Kalzium. Durch Verfilzung mit den Kollagenfibrillen bildet sich eine Permeabilitätsbarriere, wodurch der extrazelluläre Stofftransport reguliert wird.

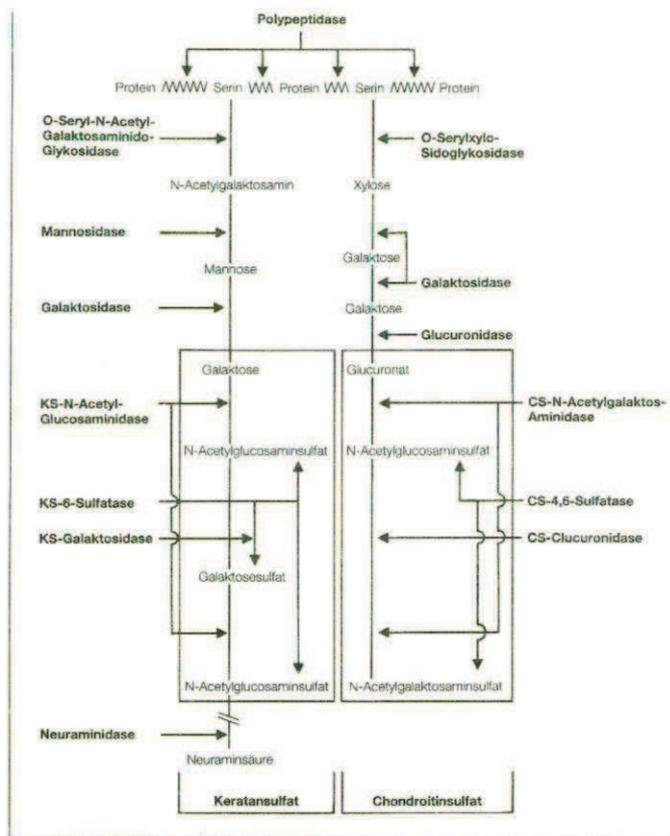


Abbildung 2 Abbau der Proteoglykane (nach Greiling aus Fricke und Hartmann: *Connective tissues, biochemistry and pathophysiology*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1974)

Die Zusammensetzung der Proteoglykane ändert sich mit dem Alter (Abb. 3). Mit zunehmendem Alter nimmt der Keratansulfatgehalt zu, die Zahl der Chondrozyten, der Wasser- und der Chondroitinsulfatgehalt und damit auch die Elastizität nehmen ab. Der Dehnungswiderstand und die Zugfestigkeit nehmen dabei zu. Die Verminderung des Wassergehaltes um 10-15 % behindert außerdem die Nährstoffdiffusion.

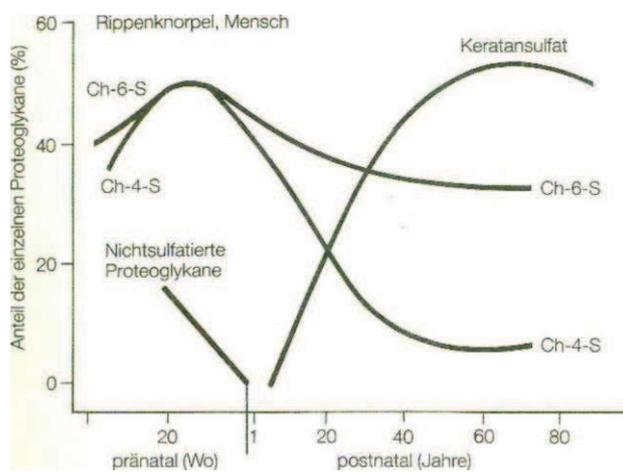


Abbildung 3 Veränderungen des Gehalts der einzelnen Proteoglykantypen mit dem Lebensalter (nach Mathews, M. B.: *Connective tissue, macromolecular structure and evolution!* Bd. 19 der Reihe: *Molecular biology, biochemistry and biophysics*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1975)

Zusammenfassend kann also folgendes gesagt werden:

Das Knorpelgewebe ist ein bradytrophes Gewebe mit verlangsamtem Stoffwechsel. Es ist ein kapillarfreies Gewebe ohne Blutgefäße. Außerdem ist es sequestriert, d.h. in einem intakten Körper hat das Immunsystem keinen Kontakt zu diesem Gewebe.

Da es jedoch über die Gelenkflüssigkeit ernährt wird, können so inflammatorische Mediatoren den Knorpel erreichen und Entzündungsvorgänge einleiten.

Werden die Chondrozyten geschädigt, so wird nicht genügend oder keine extrazelluläre Matrix mehr gebildet und der Knorpel geht zugrunde.

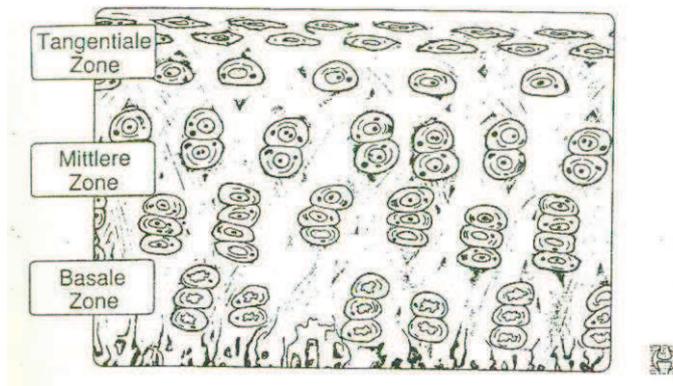
Kollagentyp II und die Proteoglykane werden als Arthritis induzierende Autoantikörper diskutiert.

In vitro schalten die Knorpelzellen von der Produktion des Kollagentyps II rasch auf Typ I um und werden fibroblastisch. In vivo leben die Chondrozyten im adulten Knorpelgewebe als postmitotische Dauerzellen. Mitotische Vorgänge sind auch bei gelenkdestruktiven Erkrankungen nur selten beobachtet worden; sie scheinen bei knorpelreparativen Vorgängen eher eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Abb. 4 zeigt, wie ein Gelenkknorpel angeordnet ist und wie die Kollagenfibrillen die Chondrozyten umgeben. In der basalen Zone finden sich Zellhaufen, die häufig degenerative Veränderungen zeigen, die sich in ausgeprägten Ansammlungen von Glykogen und Fetteinlagerungen manifestiert.

Abb. 10:

Gliederung des Gelenkknorpels



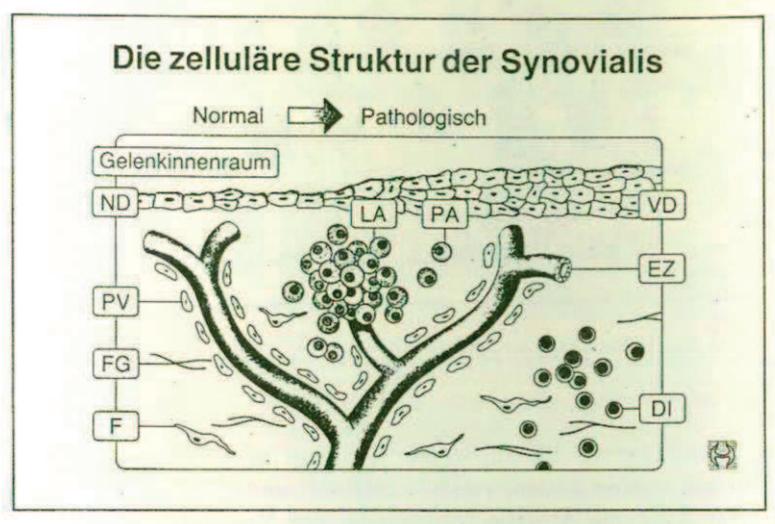
Funktionell aktive Chondrozyten befinden sich in der mittleren Zone mit runden bis ovalen Zellen, rundem Zellkern und glatter Kernmembran. Die Chondrozyten sind die Stoffwechselzentren des Knorpels. Der Nachweis von freien Ribosomen und rauhem endoplasmatischem Retikulum spricht für eine intensive Proteinsynthese in dieser Schicht. Auch hier finden sich Einlagerungen von Glykogen und Lipidtröpfchen, was für die Ernährung des bradytrophen Knorpels wichtig ist.

In der tangentialen, dem Gelenkspalt zugewandten Zone, sind die Knorpelzellen flach und parallel angeordnet und zeigen nur eine geringe Proteinsynthese-Aktivität in erwachsenen Organismus. Eine starke Belastung des Stoffwechsels ist kein Problem, solange der Knorpelstoffwechsel funktioniert und Synthese und Abbau im Gleichgewicht sind. Wenn das Gleichgewicht gestört wird, kann sich eine Arthrose entwickeln. Die Proteoglykane gehen zugrunde, Kollagenfasern werden abgerieben, der Abrieb wird abgebaut und erzeugt eine Synovitis.

Abb. 5 zeigt schematisch die zelluläre Struktur der Synovialis. Sie sehen auf der linken Seite die normale Synovialis, oben mit ND bezeichnet,

die einzellige Deckzellschicht, die nur teilweise zweizeilig ist. Darunter das mit FG bezeichnete fibröse Synovialgewebe, das von mit F bezeichneten Fibroblasten durchsetzt ist. Die Synovialmembran wird durch kleine Blutgefäße versorgt, die von perivaskulären Zellen (PV) umgeben sind.

Abb. 5:



In der pathologisch-veränderten Synovialmembran auf der rechten Bildhälfte kommt es zu einer Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht (VD) und zur Einwanderung von lymphozytären Zellelementen, die zum Teil lymphozytäre Aggregate (LA) bilden. Umgeben sind diese lymphozytären Aggregate von weiteren mononukleären Zellen (PA). Daneben manifestiert sich eine diffuse Infiltration mit mononukleären Zellen (DI).

Eine Verbreiterung der synovialen Deckzellschicht und Vermehrung fibroblastischer Zellelemente führt zur zottig verdickten Synovialmembran. Diese wuchernden Zellverbände dringen, als Pannus bezeichnet, in den Knorpel und, als Usur bezeichnet, sogar in den Knochen ein, und führen dort zur Zerstörung.

Für die Immunantwort wichtige Zellen (B-Zelle, T-Zelle, Plasmazelle, Granulozyt, Killerzelle, dendritische Zelle und Makrophage/Monozyt) lassen sich nur bei entzündlichen Gelenkerkrankungen in der Synovialflüssigkeit nachweisen, wohingegen die normale Synovialflüssigkeit diese Zellen nicht enthält.

Ein weiteres Charakteristikum der Arthritis stellt die erhebliche Vermehrung der Synovialflüssigkeit dar.

Die folgende Zusammenfassung zeigt noch einmal die Einbindung des Knorpels in das Immunsystem, obwohl er ja normalerweise eine sequestriertes Gewebe ohne Zugang zum Immunsystem darstellt.

Der Knorpel ist mesenchymales Gewebe mit enger Nachbarschaft zur Synovialis, die einen hohen Gehalt an Makrophagen hat.

Der Knorpel ist das Zielorgan bei destruktiven Gelenkerkrankungen.

Er wird von Pannus-Gewebe infiltriert und zerstört.

Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen lagern sich Immunkomplexe im Knorpel ab, die zur Destruktion führen.

Zelluläre und humorale Reaktionen gegen Knorpelbestandteile. Kollagentyp II oder Proteoglykane werden als Antigene diskutiert.

Wie kann man sich nun eine Knorpeldestruktion erklären?

Abb. 6 zeigt ein Modell der Knorpeldestruktion bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Das Antigen wird durch Antigen-präsentierende Zellen (APZ) an T-Helferzellen (T4) präsentiert, wobei die durch die Antigenaufnahme aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen Interleukin-1 sezernieren, mit einer T-zellaktivierenden Wirkung. Nach Kooperation zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Helferlymphozyt wird Gamma-Interferon freigesetzt, das Makrophagen zur Produktion und Sekretion von Zytokinen stimuliert. Das wichtigste freigesetzte Zytokin, Interleukin-1, stimuliert unter anderem dendritische Zellen (DZ) zur Produktion von Kollagenase sowie Chondrozyten zur gesteigerten Produktion und Sekretion von Endoproteinasen. Die durch Interleukin-1 induzierte Freisetzung von Enzymen und Prostaglandin-Derivaten führt zu einer Zerstörung der extrazellulären Matrix von Chondrozyten.

Abb. 10:

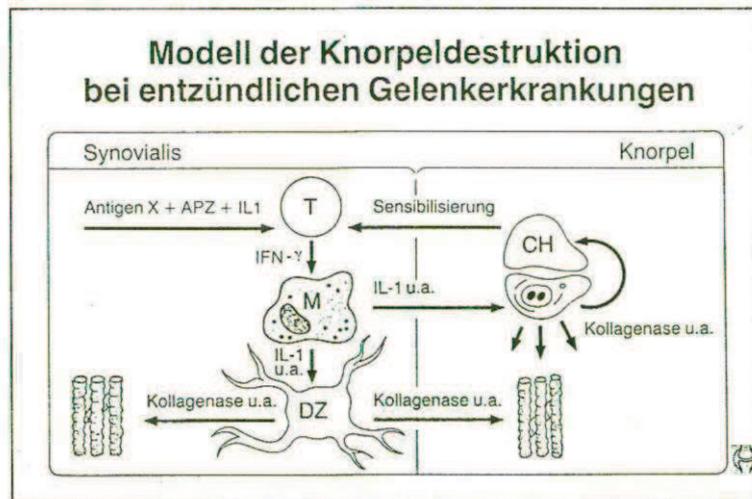


Abb. 7 zeigt eine Übersicht der Interleukin-1-Effekte auf mesenchymale Zellen. Die Proliferation der Synovialis-Deckzellen wird stimuliert, während die der Chondrozyten gehemmt wird. Die Protease- und Prostaglandin-Sekretion werden gesteigert. Die Kollagen-Synthese der Chondrozyten wird gehemmt. Die der Synovialis-Deckzellen wird jedoch genauso wie die Glykosaminoglykansynthese stimuliert.

Abb. 7:

Interleukin-1 Effekte auf Mesenchym-Zellen			
	Synovialis-Deckzellen	Chondrozyten	Osteoblasten
Proliferation	↑	↓	↑
Protease-Sekretion	↑	↑	-
Prostaglandin-Sekretion	↑	↑	↑
Kollagen-Synthese	↑	↓	↓
Glykosaminoglykan-Synthese	↑	?	↑
Alkalische Phosphatase	-	-	↓
Osteokalzin	-	-	↓
Fibronectin	-	-	-

Abb. 8, eine Übersicht der gelenkdestruktiven Vorgänge, zeigt folgendes:

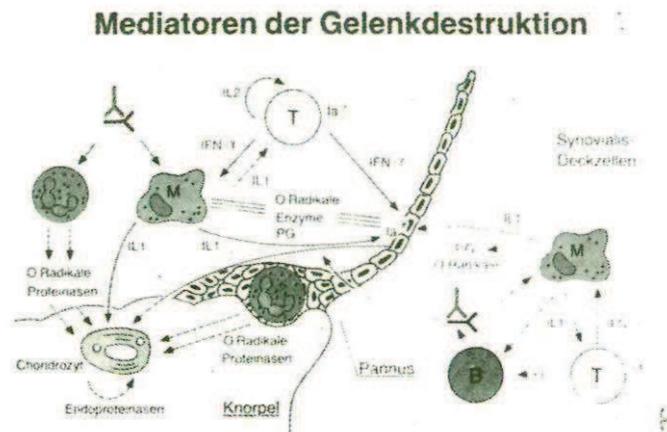


Abbildung 8 Übersicht der gelenkdestruktiven Vorgänge bei der chronischen Polyarthritis

Aktivierte T-Lymphozyten produzieren und sezernieren Interferon-Gamma. Dieses stimuliert Makrophagen und Synovialis-Deckzellen zur Produktion und Sekretion von Sauerstoff-Radikalen, Enzymen (z.B. Endopeptidasen), Prostaglandine und Interleukin-1. Interleukin-1 stimuliert die T-Lymphozyten zur weiteren Produktion von Interferon-Gamma, und hat andererseits den Effekt, in Synovialiszellen sowie in Chondrozyten die Produktion von Enzymen zu stimulieren, wobei freigesetzte Proteasen im Falle des Chondrozyts die extrazelluläre Matrix zerstören. Interleukin-1 hat eine chemotaktische und stimulierende Wirkung auf Granulozyten, die nach einer Aktivierung ebenso wie aktivierte Monozyten-Makrophagen inklusive

der Synovialis-Deckzellen durch die Freisetzung von Sauerstoff-Radikalen, Prostaglandinen, Enzymen und Zytokinen ebenfalls knorpel- und knochen-destruktiv wirken. Von Prostaglandinen sowie Sauerstoff-Radikalen ist bekannt, daß sie den Stoffwechsel von Chondrozyten signifikant inhibieren, mit der Konsequenz eines Absterbens von Knorpelzellen.

Durch das Absterben der Chondrozyten oder eine Hemmung ihres Stoffwechsels wird keine, oder nicht mehr genügend extrazelluläre Matrix, wie Kollagen und Proteoglykane, neu synthetisiert. Die Stimulation der Synthese und Sekretion von Endopeptidasen, wie Kollagenase, Elastase, Plasmin, Cathepsin D, G. usw., führt jedoch zu einem erhöhten enzymatischen Abbau der Matrix, so daß es zur Knorpeldestruktion kommt. Der Abbau des Knorpels findet vorwiegend durch neutrale Proteasen statt, für die in der gesunden Synovia Inhibitoren vorhanden sind, so daß ein reguliertes Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau der Knorpelmatrix besteht.

In Tab. 3 ist eine Liste einiger Enzyme zusammengestellt, die in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatischer Arthritis auftreten.

Tab. 3:

ENZYME IN DER SYNOVIALFLÜSSIGKEIT VON PATIENTEN MIT RHEUMATISCHER ARTHRITIS

Lactatöhydrogenase	(EC 1.1.1.27)
Pyruvatkinase	(EC 2.7.1.10)
Aspartatamlnotransferase	(EC 2.6.1.1)
5'-Nucleotidase	(EC 3.1.3.5)
Leuc naml nopept idase	(EC 3.4.11.1)
Pepsin	(EC 3.4.23.1)
Trypsin	(EC 3.4.21.4)
Saure Phosphatase	(EC 3.1.3.2)
Alkallsche Phosphatase	(EC 3.1.3.1)
Cathepsin D	(EC 3.4.23.5)
Cathepsin 6	(EC 3.4.21.20)
Müramldase (Lysozym)	(EC 3.2.1.17)
o&-Mannosidase	(EC 3.2.1.24)
N-Acety1-β-D-g1ucosam ln dase	(EC 3.2.1.30)
β-Glucuronidase	(EC 3.2.1.31)
Myeloperoxidase	(EC 1.11.1.7)
Collagenase	(EC 3.f.24.3)

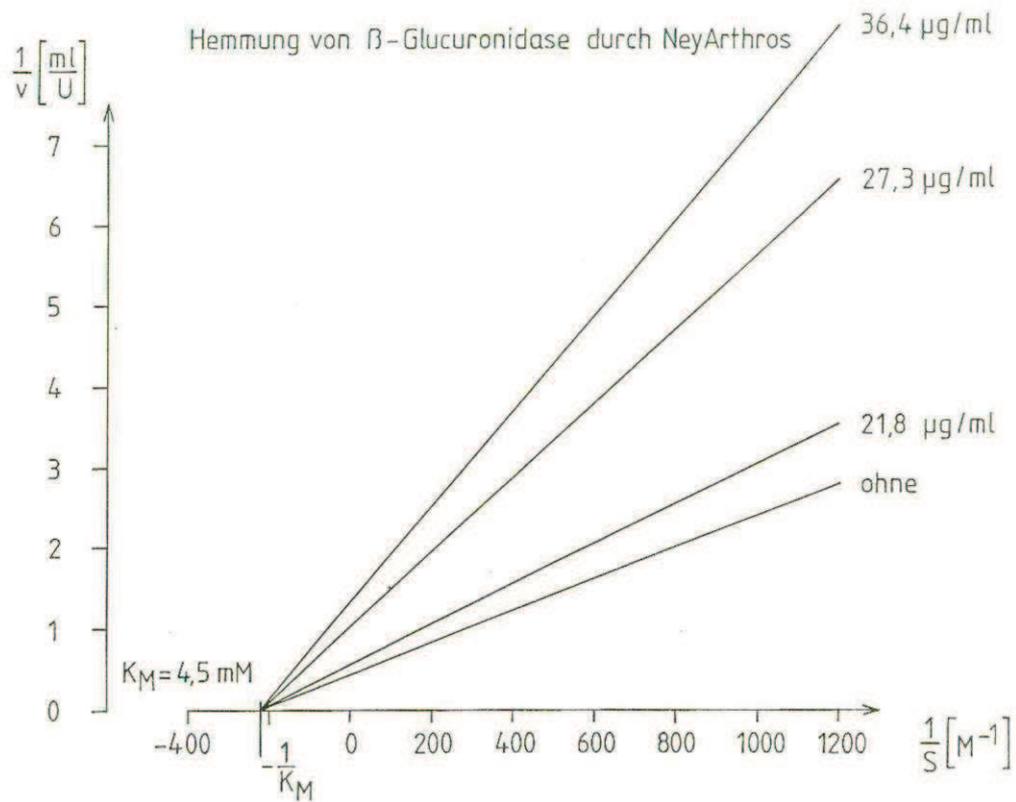
Unser Interesse bestand nun darin, zu untersuchen, welchen Einfluß das Präparat NEYARTHROS auf Hydrolasen haben würde, nachdem es selbst durch Extraktion und Reinigung aus Gelenkkapsel, Knorpel und Synovia gewonnen wird. Wie vorhin schon erwähnt, sind in der Synovia Protease-Inhibitoren vorhanden.

Erste Versuche haben gezeigt, daß NEYARTHROS die Peptidase Trypsin hemmt. Eine Auftrennung von NEYARTHROS nach dem Molekulargewicht ergab, daß der Inhibitor, oder die Inhibitoren ein Molekulargewicht unter 5000 haben. Um genauere Aussagen machen zu können, werden noch weitere Untersuchungen durchgeführt.

Daraufhin wurde der Einfluß auf einige wichtige Enzyme untersucht, die am Abbau der Proteoglykane beteiligt sind. Die β -Glukuronidase hydrolysiert Beta-D-Glukuronide und deren Schwefelsäureester, wobei freie Glukuronsäure entsteht. Es ist ein wichtiges Enzym im Mukopolysaccharid-Katabolismus. Dieses Enzym wird durch NEYARTHROS gehemmt. Die Auftragung nach LINEWEAVER und BURK (Abb. 9) von $1/S$ gegen $1/v$ der enzymatischen Katalyse mit mehreren unterschiedlichen NEYARTHROS-Konzentrationen zeigt, daß es sich um eine nichtkompetitive Hemmung handelt. Der Hemmstoff übt keine Konkurrenz mit dem Substrat S um die Bindung an das Enzymprotein aus. Er hat also keine oder nur sehr wenig strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat. Nichtkompetitive Inhibitoren reduzieren die Maximalgeschwindigkeit der Enzymkatalyse, die ein bestimmte Enzymmenge unter optimalen Bedingungen erreichen kann. Dies bedeutet, daß die Maximalgeschwindigkeit kleiner wird, während die Affinität zum Substrat, ausgedrückt durch K_m unverändert bleibt.

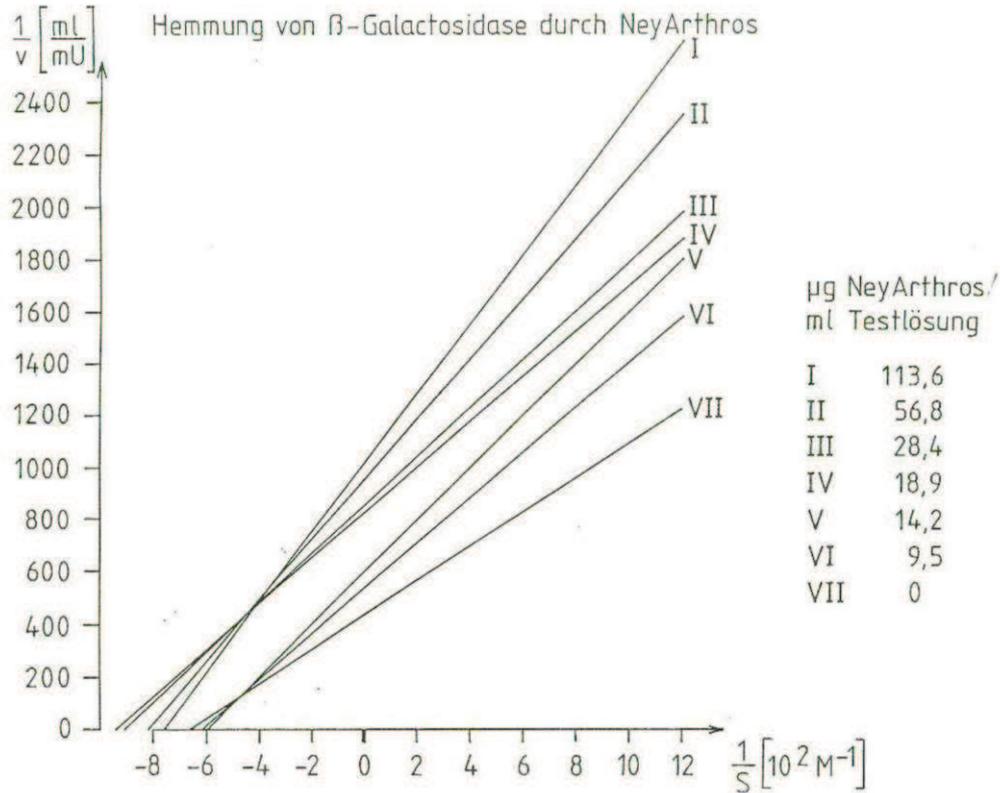
β -Galaktosidase besitzt eine breite Substratspezifität. Sie spaltet terminale nichtreduzierende Galaktose von Chondroitinsulfat und Keratansulfat, deren Zuckergehalt teilweise abgebaut sein muß. Das SH-Enzym ist empfindlich gegen Oxidation und wird vom Reaktionsprodukt Galaktose gehemmt.

Abb. 10:



Wie aus Abb. 10 ersichtlich, muß es sich um zwei verschiedene Inhibitoren handeln. Bei hohen NEYARTHROS-Konzentrationen läuft eine andere Kinetik ab als bei geringeren Konzentrationen. Nach dem Schnittpunkt der Kurven zu urteilen, dürfte es sich in beiden Fällen um eine Mischung zwischen einer kompetitiven und einer nicht kompetitiven Hemmung handeln, wobei sich sowohl K_m als auch die maximale Geschwindigkeit ändern.

Abb. 10:



Als weiteres Enzym wurde die Hyluronidase getestet über die Reduktion der Trübung durch Hyaluronsäure. Dieses Enzym, das endständige N-acetylierte Disaccharide abspaltet, ist wichtig für den Abbau der Hyaluronsäure. Im Augenblick kann nur festgestellt werden, daß mit NEYARTHROS eine Hemmung zu finden ist; welcher Art die Kinetik ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Superoxid-Dismutase ist ein Enzym, das unter dem Handelsnamen Peroxinorm Eingang in die Behandlung von entzündlichen Arthrosen und rheumatischer Arthritis gefunden hat. Sie wird aus Schweine-Erythrozyten gewonnen und über die Hemmung der Pyrogallol-Autoxidation getestet. Auch hier werden xenogene Proteine für die Therapie eingesetzt. Die Superoxid-Dismutase sorgt dafür, daß Sauerstoff-Radikale abgefangen werden.

Sauerstoff-Radikale haben eine hemmende Wirkung auf das knorpelprotektive Enzymsystem und unterhalten den Prozeß der Knorpeldestruktion. NEYARTHROS stimuliert die Superoxid-Dismutase. Daß es sich nicht um eine Zufuhr von Superoxid-Dismutase handelte, konnte nachgewiesen werden.¹

Zusammenfassung

In NEYARTHROS sind Substanzen vorhanden, die abbauende Enzyme, wie β -Glukuronidase, β -Galaktosidase und Hyaluronidase, hemmen und somit die sich selbst unterhaltende Progredienz der Arthrose stoppen. Darüber hinaus enthält NEYARTHROS einen oder mehrere Faktoren, die die Superoxid-Dismutase stimulieren. Somit greift NEYARTHROS auf verschiedener Ebene in das arthrotische Geschehen ein. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind geplant, um die nähere Struktur des oder der Inhibitoren zu klären.

*Das für die Enzymversuche verwendete NEYARTHROS war Charge ChB 704250; die Superoxid-Dismutase (aus Rinder-Erythrozyten) stammte von Boehringer-Mannheim.

Der rheumatische Formenkreis

Vortrag von M. HANNA, Wien
Referiert von I. UNOLD, Stuttgart

Ziel dieser Ausführung ist, eine Begriffsbestimmung durchzuführen und das zu erarbeiten, was man unter "rheumatischem Formenkreis" versteht.

Einleitend ein paar Zahlen: Die Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates haben eine große volkswirtschaftliche Bedeutung. Wenn man die Krankenstandstage mit 6 Millionen berechnet, dann liegen die rheumatischen Erkrankungen bereits an erster Stelle, die Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems erst an vierter Stelle. Was nun den Krankenhausaufenthalt bei solchen Erkrankungen betrifft, bedürfen beide Krankheitsgruppen mit ungefähr 16 bzw. 17 Tagen gleich lang einer stationären Betreuung. Die Zahl der Störungen des Bewegungsapparates nimmt also ständig zu. Das bedeutet, daß die Ärzte in Zukunft viel eindeutiger diagnostische Maßnahmen kennenlernen müssen, um damit geeignete Therapieformen entwickeln zu können, die den Krankenhausaufenthalt verringern bzw. die Anzahl der Erkrankungen oder die Krankenstandsdauer selbst reduzieren.

Zur Terminologie: Im allgemeinen Sprachgebrauch unterscheidet man zwischen klassischem Rheumatismus - das ist eine ganz kleine Gruppe von 3-5 % - und der viel größeren Gruppe, den sogenannten weichteilrheumatischen Erkrankungen und degenerativ-rheumatischen Erkrankungen. Konservativ tätige Orthopäden lehnen zwar den Begriff "Weichteil" und besonders den Begriff "degenerativer Rheumatismus" insofern ab, als sie der Morphologie nicht diese Bedeutung zumessen, wie es z.B. die Radiologen oder andere Ärzte tun. HANNA stützt sich primär auf drei Säulen der Diagnose: Erstens auf die Schmerzoptik. Aus der Schmerzoptik, d.h. dem Ort wo der Patient die Schmerzen angibt, wird zunächst eine Arbeitshypothese abgeleitet, z.B. die Diagnose Halswirbelsäulensyndrom, Zervikalsyndrom, Schulter-Arm-Syndrom usw. Was aber diesen Störungen, diesen schmerzhaften Äußerungen zugrundeliegt, das versucht HANNA mit einer Strukturanalyse zu erfassen. Das heißt, es wird geklärt, wie die gestörte Struktur beschaffen ist, welche anatomische Struktur überhaupt weh tut. Noch einmal zur Schmerzoptik. Als Panalgesie bezeichnet man ein Schmerzbild, bei dem der Schmerz auf den ganzen Körper verteilt ist. Im klassischen rheumatischen

Formenkreis könnte das einer Polymyalgia rheumatica entsprechen. Wenn man als funktionell denkender Mensch den Patienten untersucht und klassische rheumatische Erkrankungen ausgeschlossen hat, findet man einer Fülle von Strukturen, die schmerzen können. HANNA bezeichnet das Krankheitsbild mit dem Namen der Schmerzoptik, was nur heißt, daß zunächst eine Diagnose für den Patienten vorhanden ist. Erst die Strukturanalyse erlaubt Aussagen, ob ein Trauma in der Anamnese war, ob es entzündliche Veränderungen waren wie bei einem Morbus Bechterew, oder ob es die Spondylose ist. An der Spondylose selbst eine Krankheit oder Diagnose aufzuhängen, ist falsch. Das sind abgelaufene Prozesse, das ist der Versuch der Natur, Funktionsstörungen zur Heilung zu bringen.

Weitere Gebiete der Strukturanalyse sind die Tumoren und Metastasen. Ferner gibt es neurologische Erkrankungen, radikuläre Störsyndrome, Nervenwurzelkompressionen. Zu erwähnen wäre auch die Psyche, die den Hypotonus der Muskulatur triggert und umgekehrt. Schließlich die zahlreichen viszerovertebralen Erkrankungen, bei denen die Wirbelsäule oder das gestörte Vertebra Ausdruck einer viszeralen Erkrankung ist.

Beim rheumatischen Formenkreis hat man es am Beginn vornehmlich mit gestörten Strukturen zu tun. Erst im Verlauf der Krankheit, wenn es zur Zerstörung kommt, kann unsere Therapie als Remedium adjuvans gelten.

Der Patient kommt zu Ihnen. Sie haben die Schmerzoptik, Sie haben die Strukturanalyse, weil Sie ihn untersucht haben. Was machen Sie jetzt? Sie behandeln das vordergründige Störsyndrom, das Sie aus der aktuellen Anamnese erfahren. Ist es der Schmerz, der den Patienten am meisten stört, ist es die Bewegungsstörung, das Empfindensdefizit? Ist es mehr die psychische Alteration, die Antriebshemmung, die Angst oder sind es die vegetativen Störaußerungen, die Beschwerden des rheumatischen Formenkreises begleiten oder andere vegetative Erscheinungen wie Schwindel? Was steht im Vordergrund? Ist es Schwindel, dann muß der Schwindel behandelt werden; ist die Wirbelsäule Auslöser des Schwindels, dann wird die Wirbelsäule behandelt. Das ist ein ökonomisches und rationales Vorgehen bei Erkrankungen des Bewegungsapparates.

Krankheit ist eine Fehlfunktion. Eine Fehlfunktion des Stratum synoviale kann sich in einer Polyarthritits äußern, sie kann sich auch in einem traumatisierten Meniskus als Reizerguß äußern. Das heißt, die Funktion dieser Schicht ist gestört. Die therapeutischen Konsequenzen, die sich daraus ergeben, sind mannigfaltig. Noch einmal: Dieses Segment hatte einmal eine Fehlfunktion. Wenn es versteift ist, hat es keine Funktion mehr. Denn

die Funktion dieses Bewegungssegmentes war die Bewegung. Störäußerungen aus solchen fixierten Segmenten sind nach Ansicht von HANNA selten. Sie stammen aus darüberliegenden oder darunterliegenden Segmenten, die reaktiv eine vermehrte Beweglichkeit zeigen.

Wie kommt es überhaupt zum Schmerzgeschehen? Es scheint dem Organismus gleichgültig zu sein, ob der Schmerz ausgelöst wird durch Prostaglandine oder durch O₂-Minus-Radikale. Der Schmerz muß perzipiert werden. Und wie kann er perzipiert werden? Über den Eingang ins Hinterhorn des Rückenmarks. Das gilt im Prinzip für jeden Schmerz, für jede nozizeptive Äußerung. Wenn der Schmerz einmal das Hinterhorn erreicht hat, dann gibt es im Prinzip drei mögliche Ausgänge: die Antwort bzw. die Weiterleitung des Schmerzes über den Seitenstrang zur Gegenseite der subkortikalen und kortikalen Strukturen; die zweite Möglichkeit wäre zur motorischen Vorderhornzelle und über die Gammamotorik eine Erhöhung des Muskeltonus; und die dritte wäre zu vegetativen Ganglien im Seitenstrang und zu vegetativen Antworten (Abb. 1).

Diese drei Prinzipien müssen jetzt erarbeitet werden: Also die Kreuzung zur Gegenseite, vorderer Seitenstrang und die Konsequenz daraus. Die Konsequenz daraus ist eine kortikale Projektion des Schmerzes in die Hautzone, d.h. in die Head'sche Zone, z.B. bei Erkrankungen der Galle die Projektion des Schmerzes in die Schulter, oder bei der Leber die Projektion des Schmerzes etwa in Höhe D8. Diese Projektion in die Haut ist eine kortikale Leistung. Zu bedenken ist, daß der Schmerz auch muskuläre Antworten auslösen kann. Das heißt, Muskelgruppen im Bereich der Bauchdecke können bei viszeralen Erkrankungen einen Hypertonus erlangen. Das entspräche den McKenzie'schen Zonen, die auch helfen können, eine Diagnose zu finden.

Den ersten Hinweis für eine vegetative Störung im Segment finden Sie, wenn Sie mit den Fingern über die Haut am Rücken streichen und zwar dort, wo der Ramus dorsalis der Spinalnerven sich teilt. Dort finden Sie vegetative Äußerungen wie vermehrtes Schwitzen, eine Verdickung des Unterhautzellgewebes, die sog. Killerfalte, die Sie abbauen können. Das sind vegetative Störäußerungen, die Sie diagnostizieren müssen, um später richtig behandeln zu können.

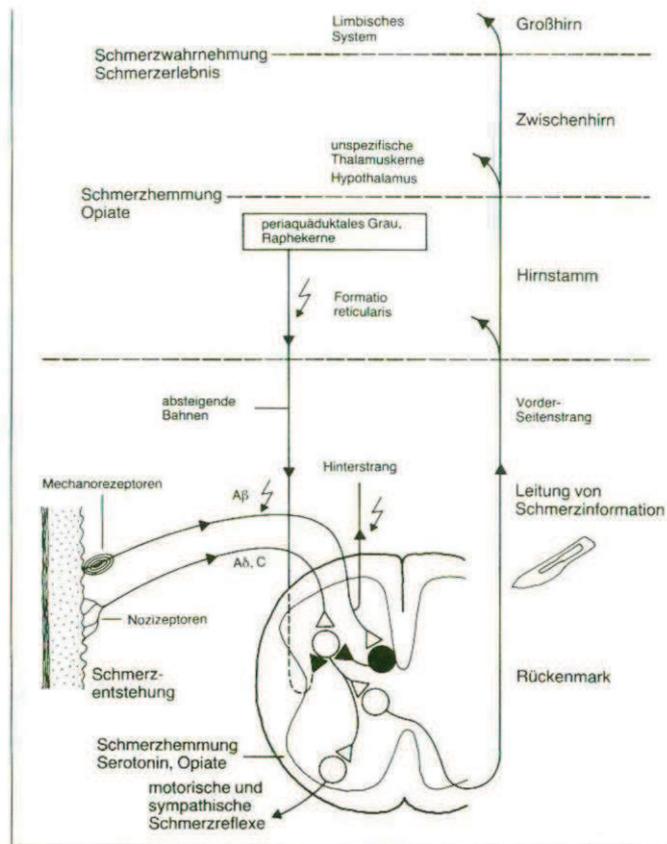


Abb. 1: Übersicht über die Verarbeitung von Schmerzreizen im Rückenmark (nach ZIMMERMANN). Afferenzen von Nozizeptoren (A δ -, C-Fasern) erregen über Synapsen Rückenmarksneuronen, Verbindungsglieder zu sympathischen und motorischen Reflexen sowie zu aufsteigenden Bahnen (Vorderseitenstrang). Die Information aus den Nozizeptoren wird über die aufsteigenden Bahnen zu mehreren Bereichen des Gehirns geleitet, neurologische Substrate von Schmerzwahrnehmung und -verhalten. Die Rückenmarksneuronen können gehemmt werden, symbolisiert durch hemmende Synapsen (schwarz). Hemmung geht aus von spinalen Neuronen (schwarz) und vom Hirnstamm über absteigende Bahnen. Die Elektropfeile zeigen an, wodurch elektrische Stimulation Hemmungen von Schmerzinformation bzw. Analgesie ausgelöst werden kann. Das Skalpell symbolisiert die neurochirurgische Schmerzausschaltung durch Chordotomie. Die Bezeichnungen in den weißen Feldern geben einige funktionelle und pharmakologische Zuordnungen zur Anatomie an

Noch einmal zurück zum Ausgang motorische Vorderhornzelle und zur Erhöhung des Muskeltonus. Der Muskel, der bei den meisten Menschen aus irgendwelchen Gründen, z.B. durch Streß, Fehlbewegung, Fehlhaltung, hyperten wird, ist der Musculus trapezius. Daher gilt es primär, den Musculus trapezius beim Patienten zu palpieren. Das heißt, eine Tastpalpation durchzuführen, zu schauen, wie der Tonus ist, und dann auf Triggerpunkte zu untersuchen. Über diese Triggerpunkte können Sie die rheumatischen Störsyndrome ausschalten. Ist das Schmerzbild oder die Funktionsstörung übergroß, dann kommt es nicht nur zum Hypertonus einzelner Muskelgruppen, sondern einer ganzen Muskelkette.

Störungen des Schultergelenks, Ausstrahlungsschmerz bis in den Daumen können verwirren. Sie könnten es für einen radikulären Schmerz oder ein pseudoradikuläres Syndrom halten. Jetzt taucht zum ersten Mal der Begriff "pseudoradikulär" auf, d.h. es wird ein Ausstrahlungsschmerz der Nervenwurzelkompression imitiert, aber es handelt sich um nichts anderes als die sekundär gestörte Struktur, die Verspannung der gesamten Muskelkette.

Denken Sie daran, daß Sie in den verschiedensten Regionen des Körpers Muskelpunkte finden, mit denen Sie einen Lokalschmerz, aber auch einen fortgeleiteten Schmerz auslösen können. Der Musculus infraspinatus sei als Beispiel genannt, die Omalgie als Diagnose, also der Schulterschmerz. Was liegt ihm zugrunde? Sie analysieren, Sie schauen, ob das Dermatium hyperalgetisch ist, ob es vegetative Störäußerungen gibt, wie z.B. Kältegefühl, oder ob schmerzhafte Muskelpunkte vorhanden sind. Hier müssen Sie wieder anatomische Kenntnisse auffrischen. Ist es der M. infraspinatus, denken Sie an Ausstrahlungsschmerz. Das heißt, Sie suchen sich den Triggerpunkt und behandeln ihn.

Bei Funktionsstörungen der Gelenke kann man prinzipiell zwischen einer Hyperfunktion, einer Eufunktion und einer Hypofunktion unterscheiden. Bei der Hyperfunktion denken Sie an die Instabilität, sei sie posttraumatisch, konstitutionell oder wie auch immer. Und die Hypofunktion ist die Domäne der manuellen Medizin.

Als Rheumatologe werden Sie primär an die Binnenstruktur im Kniegelenk denken. Als konservativ tätiger Orthopäde oder "Reflextherapeut" werden Sie nicht nur daran denken, sondern auch an Störäußerungen, d.h. an nozizeptive Reize von anderen anatomischen Strukturen, die Sie ja mit Ihrer Strukturanalyse gefunden haben. Das heißt, an die Bänder, an bestimmte Punkte, an denen Muskeln inserieren, an den Reservestreckappa-

rat, der an der Patella ansetzt. Es gibt also mannigfaltige Strukturen, die Sie zuerst diagnostizieren müssen, um sie behandeln zu können. Die Rheumatologen behandeln mit intraartikulären Injektionen oder mit der Basistherapie und zusätzlicher Therapie mit Antirheumatika die primäre Störung. Die sekundären Störäußerungen, die hier aufgezeigt wurden, gehören aber ebenso mitbehandelt, im Sinne eines Remedium adjuvans.

Nozizeptive Äußerungen von Bändern sind die letzte große Gruppe. Bänderschmerzen können Störsyndrome des Spinalkanals vortäuschen. Das Sacrotuberalband bewirkt eine Schmerzausstrahlung in S1, das Ileolumbalband eine Schmerzausstrahlung seitlich in L5. Das sind Fakten, die Sie kennen müssen, denn da können Sie praktisch ansetzen.

Die Therapie der Akutphase eines Schmerzsyndroms des Bewegungsapparates ist im Prinzip ein Reizabbau, also Ruhigstellung durch therapeutische Lokalanästhesie oder medikamentöse Ruhigstellung. Bei chronischen rheumatischen Erkrankungen setzt man dagegen Reize über Mechanorezeptoren, Nozizeptoren, Thermorezeptoren usw.

Sie können alle diese Strukturen, die Haut, die Muskulatur, die Gelenke und die Bänder behandeln über die Haut mit Reflexzonen-Massage: die Muskulatur mit Inhibition, Friktion, Massagetechniken, manualmedizinischen Techniken; die Gelenke mit Mobilisation oder Manipulation. Dieses Setzen von Reizen bewirkt im Organismus nichts anderes, als daß dicke, wenig myelinisierte Fasern erregt werden, die auch Schmerzen, dabei aber nicht so einen unangenehmen Beigeschmack haben. Der durch dünne Nervenfasern geleitete, nozizeptive Schmerz ist der lästige. Er wird, wenn Sie diese Fasern reizen, unterdrückt. Das ganze System nennt man "Gate control theory" nach MELZACK und WALL (Abb. 2). In gewissen Grenzen gilt diese Theorie, sie ist noch nicht widerlegt. Was dann weiter geschieht, ist die Schmerzverarbeitung - subkortikal, kortikal mit Störäußerungen über die Muskulatur, motorischen und vegetativen Mechanismen usw. Das ist das Grundprinzip aller reflextherapeutischen Maßnahmen, wie sie jeder Arzt eigentlich schon durchführt.

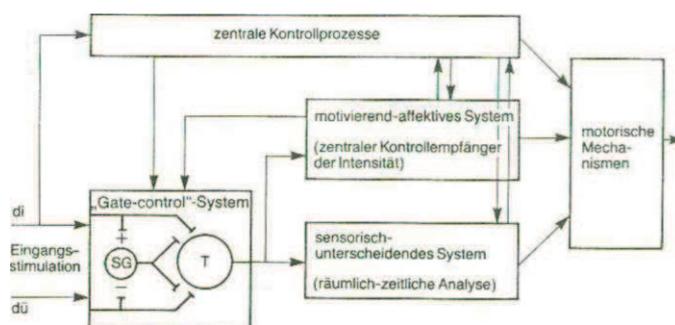


Abb. 2: Schaltbild der Gate-control-Theorie von MELZACK und WALL. Aktivitäten der dicken, schnell leitenden Fasern schließen das "Tor" für Schmerzmechanismen, während andererseits Impulse, vor allem der C-Fasern, den gegenteiligen Effekt bewirken.

Die Therapie über die Haut ist eine der ältesten Behandlungsmaßnahmen. Die primitivste Form ist die Salbenanwendung. Der taktile Reiz bewirkt über die hyperalgetische Zone bereits eine Schmerzlinderung.

Intensiver wirkt die therapeutische Lokalanästhesie, das Setzen von Quaddeln, um die Anzahl der nozizeptiven Afferenzen zu mindern. Zur therapeutischen Lokalanästhesie benutzt man gern Akupunkturpunkte, es gibt hier also Gemeinsamkeiten.

Als weiteren Schritt kann man Reize über die Muskulatur setzen, z.B. durch Inhibition. Inhibition heißt, über eine Minute lang steigenden Druck auf dem Triggerpunkt auszuüben und in der nächsten Minute mit dem Druck nachzulassen. Dies bewirkt eine Relaxation des Muskels. In Frage kommt auch die Friktion: das sind Reibungen mit Zeige- und Mittelfinger im muskulotendinösen Ansatz.

Bei hypertone Musculus trapezius arbeitet man mit postisometrischer Relaxation (Abb. 3). Sie spannen den Muskel gegen Widerstand 10 Sekunden lang an und in der postisometrischen, in der Relaxationsphase dehnen Sie. Sie ziehen die Schulter hinunter. Das hat einen detonisierenden und einen schmerzlindernden Effekt.



Abb. 3: Prinzip der postisometrischen Relaxationsbehandlung

Wenn man jetzt eine Übersicht über alle behandelbaren Strukturen der Muskulatur aufstellt, wobei ja die Muskulatur der erste Schmerztonator ist, muß man primär die schmerzhafte Verspannung und die schmerzhafte Insertion unterscheiden. Und je nach Stadium - akut, subakut, chronisch - gibt es Therapieformen, die mehr oder weniger gut ansprechen. Eine Domäne ist die therapeutische Lokalanästhesie, andere Domänen sind die manualmedizinische Technik und die postisometrische Relaxation. Im weiteren Verlauf, in der Rehabilitation, sind Bewegungstherapie und Gymnastik wichtig. Außerdem gibt es die Fülle elektrotherapeutischen Möglichkeiten, die natürlich in jedem Stadium je nach Reizstärke gut tun.

Die Kombination von manualmedizinischer Therapie und therapeutischer Lokalanästhesie scheint sehr effizient zu sein. Die Injektion setzt man an bestimmte Orte, auf die man mit der Strukturanalyse gekommen ist. Wenn der Schmerz verschwindet, bestätigt das die Diagnose, andererseits ist es zugleich eine Infiltration. Funktionsstörungen, die reversibel sind, kann man mit normalen medizinischen Techniken behandeln.

Zum Schluß noch einige Zahlen zur therapeutischen Lokalanästhesie. In 15 Jahren führte HANNA 114660 Einzeltechniken durch mit nur zwei reversiblen Komplikationen, und zwar einmal mit einer Blutung und einmal mit einem Kollaps, der etwas länger anhielt, aber voll reversibel war. Das heißt zusammenfassend, Sie haben die Behandlungsmöglichkeit der Haut, der Muskulatur, der Bänder, Sehnen, Gelenke. Nervöse Strukturen können auch über die Nahrung beeinflußt werden. Gelenke, Muskeln und Haut sind manualmedizinischen Techniken zugänglich. Insgesamt lassen sich also alle Störäußerungen des für die Dynamik geschaffenen Bewegungsapparates mit einer Fülle von Therapien erfolgreich behandeln.

Behandlung weichteilrheumatischer Erkrankungen mit NEYCHONDRIN

S. AL-BAZAZ
Dortmund

Von April 1985 bis März 1986 wurde eine offene Prüfung durchgeführt. Ziel dieser Prüfung war der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von NEYCHONDRIN bei Patienten mit extraartikulärem Rheumatismus (Weichteilrheumatismus).

In die Studie sollten 30 ambulante Patienten beiderlei Geschlechts mit Tendopathien, Periarthropathia humero-scapularis, Schulter-Arm-Syndrom, Bursitis und Myalgie einbezogen werden. Die Prüfdauer sollte 3 bis maximal 4 Wochen betragen.

Patienten unter 15 Jahren sowie bettlägerige Patienten und solche mit schweren Leber- und Nierenerkrankungen sollten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Antiphlogistika, Antirheumatika oder Steroid-Präparate durften während der Prüfung nicht eingenommen werden und vor Aufnahme in die Prüfung sollten die Patienten möglichst 3 bis 7 Tage lang keine der vorgenannten Präparate eingenommen haben. Zur Behebung starker Schmerzzustände war das Analgetikum Paracetamol (bis zu einem täglichen Maximum von 6 Tabletten) erlaubt.

Die zusätzliche Einnahme des Analgetikums sollte gesondert auf dem Prüfbogen dokumentiert werden, ebenso wie eine eventuell verabreichte physikalisch-balneologische Therapie und weitere therapeutische Maßnahmen wie z.B. eine Ruhigstellung.

Der therapeutischen Bewertung dient die klinische Untersuchung, die jeweils vor Therapiebeginn sowie in 7-tägigen Abständen bis zum Ende der 4-wöchigen Prüfdauer vorgenommen wurde. Neben Palpations- und Bewegungsschmerzen wurden Schwellung, Gelenkzustand, Rötung und Überwärmung sowie Muskelverspannung bewertet. Für die vorgenannten Parameter wurden Schlüsselzahlen als Beurteilungskriterien verwandt.

Anhand eines Verlaufsboogens sollten die Patienten auf der Schmerzskala jeden Tag den Zustand der Gelenkschmerzen sowie die Menge des eventuell zusätzlich eingenommenen Schmerzmittels markieren.

Am Schluß der Prüfung wurden von Arzt und Patient Pauschaltherapie und Verträglichkeit nach der Skalierung "sehr gut", "gut", "befriedigend", "mäßig", "schlecht" beurteilt und im Vergleich zu einer eventuellen Vorbehandlung sollte die gleiche Pauschalbeurteilung nach der Skalierung "viel besser", "besser", "etwa gleich", "schlechter" vorgenommen werden.

Eventuelle Nebenwirkungen waren an der vorgesehenen Stelle im Protokoll anzugeben, einschließlich eine Mitteilung über den eventuellen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (ja, nein, fraglich) sowie mit einer Angabe zur Dauer und eventueller Behandlung der Nebenwirkung. Behandlungsabbrüche waren an der vorgesehenen Stelle im Protokoll zu dokumentieren mit Angabe des Abbruchgrundes (Nebenwirkung, Ineffektivität, andere, nicht medizinische Gründe).

Begleiterkrankungen und eine eventuelle Begleitmedikation sollten an der dafür vorgesehenen Stelle im Prüfprotokoll angegeben werden. Alkohol und Schlafmittel sollten während der Prüfung vermieden werden.

Von dem Präparat NEYCHONDRIN wurden in der ersten Woche in steigender Dosierung die Dilutionen intravenös verabreicht und anschließend bis zum Ende der Prüfung erhielten die Patienten 2 x wöchentlich NEYCHONDRIN-SOL i.V.

Nach Abschluß der Prüfung wurden 26 Protokolle von Patienten, die in die Studie aufgenommen worden waren, vorgelegt. Diese 26 Patienten gliederten sich auf in 8 weibliche und 18 männliche. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten betrug 57,1 (30 - 85) Jahre und das der männlichen 49,7 Jahre (16 - 86).

19 Patienten (7 Frauen, 12 Männer) waren bereits antirheumatisch vorbehandelt.

In die Studie wurden folgende Erkrankungen einbezogen:

Epicondylitis, Schulter-Arm-Syndrom, Tendovaginitiden, Tendopathien, Myalgien des Rückens und Lumbago, Achillodynie und Bursitiden. Bei 14 der 26 Patienten lagen Mehrfacherkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor. Diese Mehrfacherkrankungen bezogen sich bei 7 Patienten auf weichteilrheumatische Erkrankungen, bei 6 Fällen war der Weichteilrheumatismus

kombiniert mit Arthrosen bzw. Arthralgien und in einem Fall lag nur eine Coxarthrose mit Varicen vor.

14 männliche und 6 weibliche Patienten erhielten zusätzliche physikalische Therapiemaßnahmen wie Bewegungsbehandlung, Wärme- oder Kältetherapie, Massagen, Ultraschall oder Reizstrom. Ein Patient erhielt neben NEYCHONDRIN bei Bedarf DONA 200 S, eine Patientin AMUNO.

Eine Begleittherapie mußte bei 8 Patienten (2 weibliche, 6 männliche) wegen Herzinsuffizienz, Varicosis, Gastritis, Psychose, cerebrale Durchblutungsstörung und Ulcus cruris vorgenommen werden. Diese während der gesamten Prüfzeit durchgeführte Begleitbehandlung wurde mit CARDIAMED, LANICOR, DUSUDRIL, SEDAPUR, VITAMIN B₁₂, PHLEBODRIL, SOSTRIL und einem Antacidum durchgeführt.

Die bisherige Dauer der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises lag bei 7 Patienten über 5 Jahren, die kürzeste Erkrankungsdauer betrug bis zu 2 Monaten; bei den meisten Patienten dauerten die Erkrankungen zwischen 6 Monaten und 3 Jahren.

Ergebnisse

Im Verlauf der 4-wöchigen Behandlung gingen die Palpations- und Bewegungsschmerzen gleichmäßig, deutlich zurück. Bei jeder Nachuntersuchung war eine konstante weitere Besserung dieser beiden Parameter zu verzeichnen (Abb. 1).

Schwellungen, bzw. Gelenkkapselschwellungen gingen unter der Behandlung ebenfalls zurück, am deutlichsten - wie zu erwarten - in den ersten 14 Tagen der Behandlung (Abb. 2).

Auch der Gelenkzustand (Abnahme der Gelenkgeräusche, Besserung der Gelenkfunktion) besserte sich im Laufe der Behandlung deutlich, vor allen Dingen bis zur 3. Behandlungswoche (Abb. 3).

Muskelverspannungen gingen ebenfalls unter der Therapie deutlich zurück, am stärksten in den ersten beiden Wochen (Abb. 4).

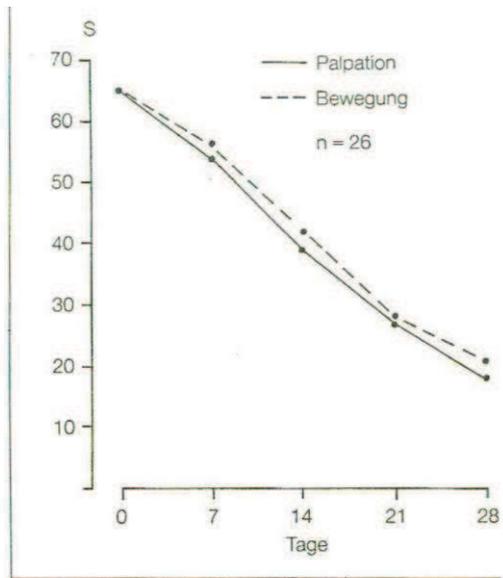


Abb. 1: Schmerzen bei Palpation und Bewegung

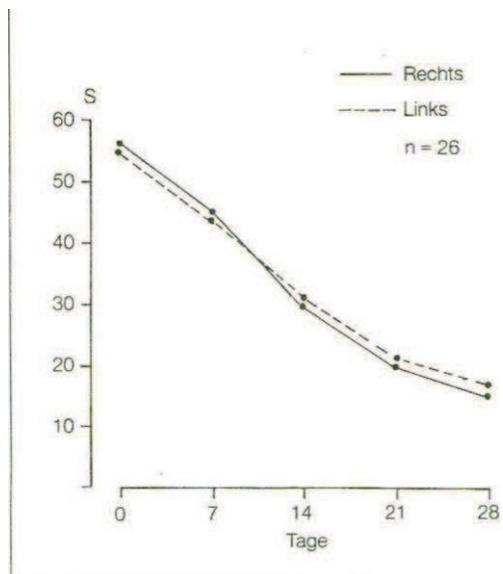


Abb. 2: Schwellung

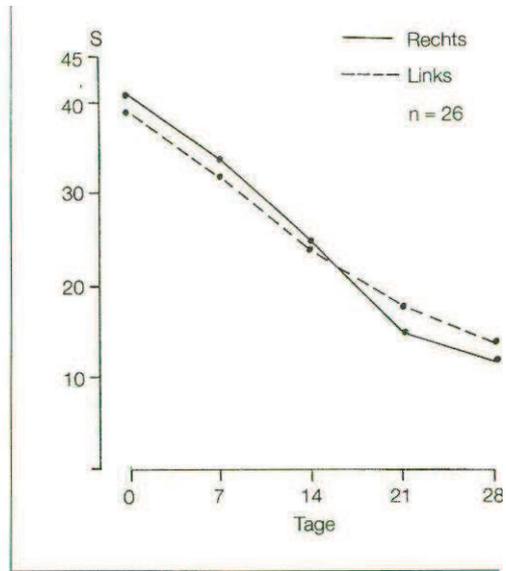


Abb. 3: Gelenkzustand

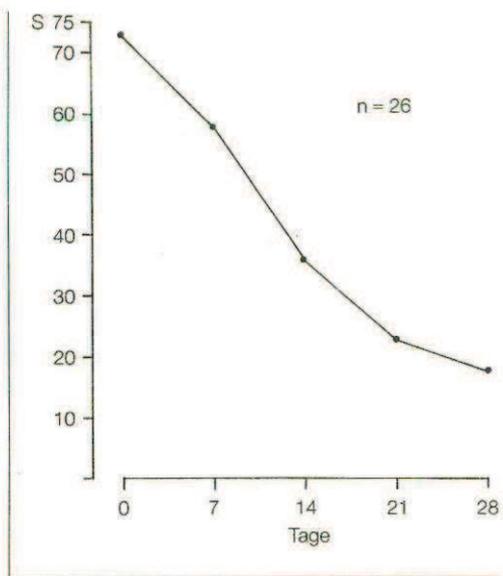


Abb. 4: Muskelverspannung

Nimmt man aus der Gesamtgruppe der Patienten jene mit der Diagnose Myalgie des Rückens heraus, so zeigt sich bei diesen 11 Patienten ebenfalls die deutliche Besserung der Muskelverspannung, mit stärkstem Abfall der Kurve zwischen dem 7. und 21. Behandlungstag (Abb. 5).

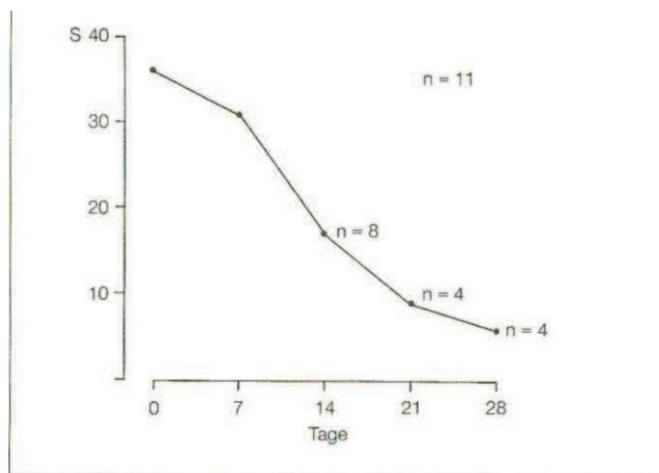


Abb. 5: Muskelverspannung, Lumbago

Nach 14 Tagen waren bereits 11 der Patienten beschwerdefrei, nach 21 Tagen 7 und am Ende der Prüfung klagten nur noch 4 Patienten über Rückenschmerzen, die allerdings deutlich im Vergleich zum Befund vor Aufnahme der Behandlung zurückgegangen waren.

Die Beurteilung des Therapieerfolges der NEYCHONDRIN-Behandlung und die Verträglichkeit dieser Therapie wurden von Arzt und Patient identisch beurteilt.

In 10 Fällen wurde der Therapieerfolg mit "sehr gut", in 7 mit "gut", in weiteren 7 mit "befriedigend" beurteilt, in einem Fall war der Therapieerfolg "mäßig" eingestuft worden und in einem Fall als "schlecht".

Bei der Patientin mit einem als "mäßig" beurteilten Therapieerfolg bestand seit mehr als 5 Jahren eine beidseitige Coxarthrose, sowie eine beidseitige Gonarthrose und der mit "schlecht" beurteilte Behandlungserfolg lag bei einem 65 Jahre alten Patienten vor, bei dem bereits bis zu 5 Jahren neben generalisierten Durchblutungsstörungen eine 4-fach Diagnose von rheumatischen Erkrankungen vorlag und zwar: Myalgie des Rückens, Tendopathie beide Beine, Coxarthrose linke Hüfte und Spondylose. Es muß allerdings angegeben werden, daß, nachdem die Behandlung mit NEYCHONDRIN über den Prüfzeitraum hinaus auf 5 Monate ausgedehnt worden war, noch ein zufriedenstellendes Ergebnis auch bei diesem Patienten erzielt werden konnte.

Nebenwirkungen konnten nur bei einem Patienten festgestellt werden. Dieser gab die Verträglichkeit mit "befriedigend" an, es wurde eine leichte Rötung und ein Juckreiz im Protokoll angegeben, jedoch wurden diese Veränderungen vom Patienten ohne spezifische Therapie gut toleriert, die Behandlung mußte nicht abgebrochen werden.

Behandlungsabbrüche wurden keine verzeichnet. Interaktionen mit den aufgrund der Begleiterkrankungen verabreichten Medikamente konnten nicht beobachtet werden.

Sieben weibliche und 12 männliche Patienten konnten vergleichende Angaben zu einer Vorbehandlung machen. Hinsichtlich des Therapieerfolges wurde von den 19 Patienten die Behandlung mit NEYCHONDRIN von 4 als "viel besser", von 10 als "besser" und von 5 als "etwa gleich" mit der Vorbehandlung, die im wesentlichen mit nicht-steroidalen Antirheumatika, Antiphlogistika, physikalischer Behandlung und Vitamin B₁₂ durchgeführt worden war, beurteilt. Die Verträglichkeit von NEYCHONDRIN im Vergleich zur Vorbehandlung wurde aus dieser Gruppe von 5 Patienten mit "viel besser", von 9 mit "besser", von 4 mit "etwa gleich" beurteilt und in einem Fall lag zur vergleichenden Verträglichkeit keine Angabe vor.

Gonarthrosebehandlung mit NEYARTHROS

U. DOLD und T. GERZ
Gauting

Das Kniegelenk ist besonders häufig arthrotisch verändert. Etwa die Hälfte aller Menschen zeigt am Kniegelenk, mit dem Alter zunehmend, röntgenologisch nachweisbare Gelenksveränderungen. Etwa ein Viertel aller Menschen leidet früher oder später im Laufe des Lebens unter Gonarthrosebeschwerden. Damit ist die Kniegelenksarthrose eines der häufigsten chronischen Leiden überhaupt.

Was führt zu einer Arthrose? 1. Eine statische Fehlbelastung, 2. Traumen und wahrscheinlich auch Mikrotraumen, z.B. beim Sport, 3. eine altersbedingte Abnützung sowie 4. stoffwechselbedingte Veränderungen der Knorpelstruktur.

Alle vier Störungen führen zu einem vermehrten Abrieb der Knorpelsubstanz. Röntgenologisch wird dies erst in fortgeschrittenem Zustand sichtbar durch eine Verschmälerung des Gelenkspaltes. Greift der Prozeß auf den angrenzenden Knochen über, werden arthrotische Zackenbildungen sichtbar.

Knorpel besteht aus Kollagenfasern, umgeben von Proteoglykan-Makromolekülen mit eingestreuten Knorpelzellen als Steuerungszentralen. Das Kollagen stellt das Gerüstfaserwerk des Gewebes, die Proteoglykanknäule die Quellschubstanz für ein Wasserpolster.

Knorpelgewebe galt früher als nahezu totes, jedenfalls sehr stoffwechselträges Gewebe. Neuerlich durchgeführte Stoffwechseluntersuchungen haben dagegen einen erstaunlich raschen Stoffaustausch erkennen lassen.

Der Abbau wird durch eine Reihe von Enzymen bewirkt, so der Hyaluronidase, Elastase, Kathepsinen, Plasmin und Metallproteasen.

Ein neuerlicher Knorpelaufbau nach Substanzdefekten in Form mechanisch widerstandsfähiger Regenerate konnte experimentell im Tierversuch nachgewiesen werden. Sogenannter Faserknorpel, der allerdings in Aussehen und mechanischen Eigenschaften von genuinem Knorpel verschied-

den ist, kann auch beim Menschen nach Abtragung von degenerierten Knorpelschichten als Regenerat beobachtet werden.

Destruierter Knorpel kann also in einem gewissen Umfang wieder aufgebaut werden. Diese Regenerationsvorgänge treten um so besser auf, je jünger der Organismus ist.

Umstritten ist bis heute die Frage, ob es eine wirksame medikamentöse Arthrosebehandlung gibt. Im allgemeinen wird beim älteren Menschen in der Arthrose ein schicksalhafter Abnutzungsprozeß gesehen, der hinzunehmen ist.

Experimentelle und klinische Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch Befunde erbracht, die annehmen lassen, daß auf dem Wege eines verbesserten Knorpelstoffwechsels das Arthrosegeschehen aufgehalten und teilweise rückgängig gemacht werden kann.

Es gibt auf dem Pharmamarkt eine Reihe von Medikamenten mit der Indikation einer Chondroprotektion (Tab. 1).

Tab. 1: Aufstellung von Medikamenten zur Arthrosebehandlung

ARTEPARON	C-lukosaminoglykan-Polysulfat
RUMALON	Extrakt aus Knorpel- und Knochenmark
DONA 200	Glukosamin-Sulfat
STRUCTUM	Chondroitin-Sulfat
GLYVENOL	Tribenosid
NEYCHONDRIN	Extrakt aus diversen Organen
NEYARTHROS	Extrakt aus Knorpel und Synovia
GUMBARAL	Ademetionin-Tosilat

Durchführung der Studie

Die hier vorgestellte Studie wurde für die Aufnahme von 50 Patienten geplant. Die Einteilung in die beiden Studiengruppen erfolgte nach dem Losverfahren. Dazu lagen - von außerhalb vorbereitet - 50 fortlaufend nummerierte Losbriefe vor, in denen je zur Hälfte die Zuteilung zur NEYARTHROS-Behandlung oder zur Vergleichsgruppe vermerkt war. Von 2 Patienten wurde die vorgesehene NEYARTHROS-Behandlung verweigert. Diese

schieden aus der Studie aus. Dieses Los wurde dem nächsten konsekutiv anstehenden Patienten zugeteilt.

Patienten

Alle Patienten waren wegen Gonarthrosebeschwerden in eine Heilbehandlung durch einen Rentenversicherungsträger eingewiesen worden. Patienten mit Kniegelenkserguß wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Alter und Geschlecht

Das rechnerische Mittel lag bei 55 Jahren, sowohl für Männer wie für Frauen, wobei 39 Jahre der jüngste und 67 Jahre der älteste Patient war. In der NEYARTHROS-Gruppe waren Männer und Frauen gleichverteilt (11/11), in der Kontrollgruppe mehr Männer (14/5).

Röntgenbefunde

Bei allen Patienten waren röntgenologisch sichtbare degenerative Veränderungen an einem oder an beiden Kniegelenken nachweisbar. Doppelseitige Veränderungen fanden sich in der NEYARTHROS-Gruppe bei 19 von 22 Patienten, in der Vergleichsgruppe bei 11 von 19 Patienten. Ausgeprägtere Veränderungen fanden sich in der NEYARTHROS-Gruppe bei 3 Patienten, in der Vergleichsgruppe bei 8 Patienten. Bezüglich der Beschwerden gibt es jedoch keine enge Korrelation zum Röntgenbefund.

Beurteilungskriterien

Zur Beurteilung des Studienergebnisses mußten überwiegend subjektive Kriterien herangezogen werden. Herangezogen wurden die folgenden: Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Belastungsschmerz. Weiterhin geprüft wurden die Kriterien Weichteilschwellung, Bewegungseinschränkung und Gelenkreiben.

Diese Kriterien wurden vor Beginn der Behandlung und dann über die 4 Behandlungswochen wöchentlich geprüft und dokumentiert. Nachuntersuchungen wurden bei allen erreichbaren Patienten nach 6 und nach 12 Monaten vorgenommen.

Behandlung

Alle Patienten erhielten in gleicher Weise über 4 Wochen physikalisch-therapeutische Maßnahmen in Form von Kräftigungsübungen der Oberschenkelmuskulatur sowie Wärmeanwendungen und Elektrotherapie. Die Patienten

der NEYARTHROS-Gruppe erhielten das Präparat in der 1. Woche als Dilution ansteigend von Stärke I bis III intramuskulär verabreicht und in der 2., 3. und 4. Woche je dreimal eine Ampulle NEYARTHROS-SOL intramuskulär. Die Vergleichsgruppe erhielt keine Medikation.

Vorbehandlung nach der Anamnese

In der NEYARTHROS-Gruppe hatten 12 Patienten, in der Vergleichsgruppe 14 Patienten in unterschiedlichem Zeitraum vor der stationären Aufnahme eine Behandlung erhalten, die im wesentlichen mit Wärmeapplikationen und nicht-steroidalen Antirheumatika durchgeführt worden war.

Medikamente während der Studie

Die Patienten erhielten während der Durchführung der Studie keine zusätzliche antirheumatische Medikation. Herz- und Hochdruckmedikamente wurden, wo erforderlich, beibehalten.

Nebenwirkungen

Bei der Injektion von NEYARTHROS-Dilutionen wurden keinerlei Reaktionen beobachtet. Nach der Injektion von NEYARTHROS-SOL kam es vereinzelt zu lokalen Rötungen über einige Tage. Allergische Allgemeinreaktionen traten nicht auf. Lokale Schmerzen bei der Injektion, die nach einigen Minuten abklangen, wurden häufiger angegeben. In keinem Fall veranlaßten die Klagen ein Absetzen der Injektionsbehandlung.

Die zu Beginn und am Ende der Behandlung erhobenen Laborparameter (BSG, Blutbild, Kreatinin, Harnsäure und Gamma-GT, GOT, GPT und alkalische Phosphatase) ließen im Vergleich beider Gruppen keine präparat-bedingten Veränderungen erkennen.

Ergebnisse

Von den insgesamt 50 Protokollen konnten 41 mit vollständigen Daten ausgewertet werden. Acht Patienten konnten bei Nachuntersuchungen nicht mehr erreicht werden. Die Daten eines Patienten wurden wegen Protokollverletzung bei der Auswertung herausgenommen.

Die Beurteilungskriterien Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Schmerzen nach Kniebeuge und Grepitatio (Gelenkreiben) zeigten mit nur geringer Abweichung in beiden Gruppen innerhalb der ersten 4 Wochen aufgrund der intensiven Behandlung eine deutliche Besserung. Nach 6 Monaten zeigte die Nachuntersuchung in beiden Gruppen wieder eine Verschlechterung. In der

Kontrollgruppe wurde dabei fast durchweg die Beschwerdeintensität erreicht, die vor Beginn des Heilverfahrens bestanden hatte. In der NEYARTHROS-Gruppe dagegen war bezüglich der Bewegungsschmerzen z.B. fast der gleiche Stand wie bei Kurende gehalten.

Bei den Belastungsschmerzen (nach Kniebeuge) werden auch aus der NEYARTHROS-Gruppe wieder vermehrt Schmerzen angegeben, jedoch mit geringerer Intensität als in der Kontrollgruppe (Abb. 1 und 2). Nach einem Jahr werden in beiden Gruppen stärker divergierende Befunde angetroffen, teils mit Besserung, teils mit Verschlechterung.

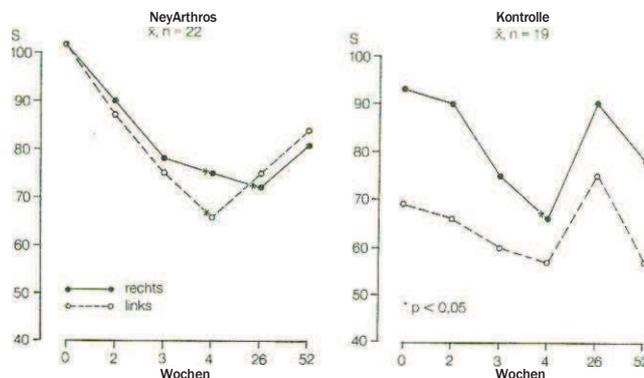


Abb. 1: Bewegungsschmerz. Vergleich der skalierten Intensität von Bewegungsschmerzen getrennt für rechtes und linkes Kniegelenk dargestellt zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

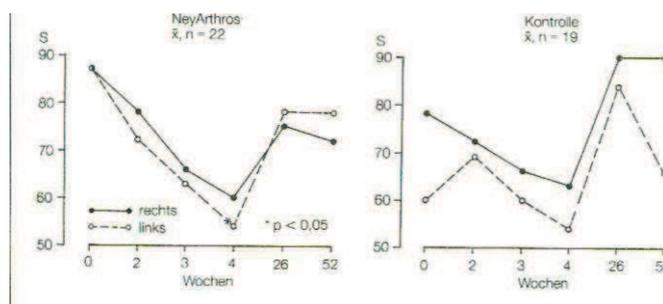


Abb. 2: Belastungsschmerz nach Kniebeuge. Vergleich der skalierten Intensität von Belastungsschmerzen getrennt für rechtes und linkes Kniegelenk dargestellt zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Ein etwa gleichbleibender Anteil in beiden Gruppen zeigt über den ganzen Zeitraum der Beobachtung unveränderte Befunde.

Diskussion

Die Randomisierung der relativ kleinen Zahl von 25 zu 25 Patienten ließ bei den Röntgenbefunden und dem Beschwerdebild keine völlige Gleichverteilung erreichen.

In der NEYARTHROS-Gruppe sind doppelseitige Befunde wesentlich häufiger, in der Kontrollgruppe bei einseitigem Befund ausgeprägte Veränderungen und auch etwas stärkere Beschwerden häufiger. Diese Unterschiede sind jedoch weitaus geringer als die sehr deutlichen Unterschiede im Therapieergebnis.

Der Nutzen der physikalischen Therapie in der Arthrosebehandlung ist bekannt, ebenso aber auch, daß diese Wirkung nur begrenzte Zeit anhält.

Bei zusätzlicher medikamentöser Behandlung mit NEYARTHROS wurde eine wesentlich länger anhaltende Besserung der Beschwerden erreicht. Über den Zeitraum eines Jahres klingt jedoch auch diese Wirkung ab. Eine Wiederholung dieser therapeutischen Maßnahmen in halbjährlichen zumindest jährlichen Abständen erscheint daher zweckmäßig.

Zusammenfassung

In einer randomisierten Studie mit 50 Patienten wurde die Wirksamkeit von NEYARTHROS auf Gonarthrosebeschwerden geprüft. Die Patienten wurden nach 4 Wochen, nach 6 Monaten und nach einem Jahr nachuntersucht.

Alle Patienten erhielten eine physikalische Therapie, die Hälfte der Patienten zusätzlich NEYARTHROS als intramuskuläre Injektion. Nach vierwöchiger stationärer Behandlung kam es in beiden Gruppen zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden.

Nach einem halben Jahr war in der Gruppe, die allein mit physikalischer Therapie behandelt wurde, die erreichte Besserung weitgehend abgeklungen (21 % Besserung) gegenüber den Patienten in der NEYARTHROS-Gruppe, die noch zu 59 % eine Besserung angaben.

Wenn das Beschwerdebild der Patienten aufgrund deren Angaben aufgeliedert wird nach "Besserung", "keine Veränderung" und "Verschlechterung" zeigen sich sehr deutliche Unterschiede in beiden Gruppen.

Eine Besserung des Befundes war in der NEYARTHROS-Gruppe bei 15 von 22 Patienten (in 68 %) nach 4 Wochen festzustellen, in der Kontrollgruppe nur bei 9 von 19 Patienten (in 47 %).

Nach einem halben Jahr ist der Unterschied noch deutlicher mit 17 von 22 Patienten (59 %) in der NEYARTHROS-Gruppe gegenüber 4 von 19 Patienten (21 %) in der Kontrollgruppe.

Nach einem Jahr ist der Unterschied wieder geringer mit 11 zu 22 (50 %) Patienten in der NEYARTHROS-Gruppe zu 6 von 19 Patienten (32 %) in der Kontrollgruppe (Abb. 3).

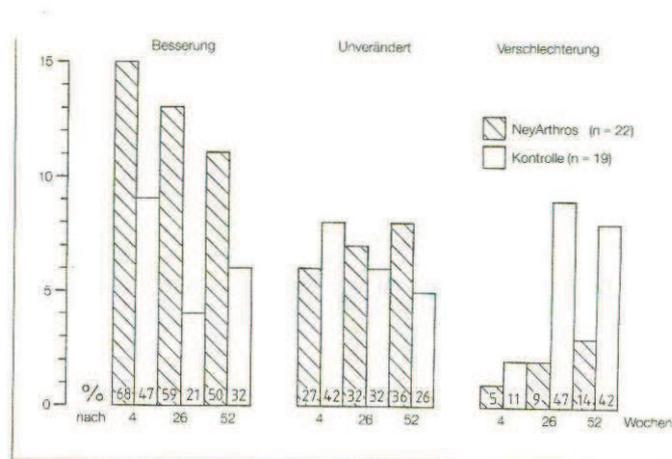


Abb. 3: Angabe der Befundbesserung. Die einzelnen Säulen geben die Zahl der Patienten wieder, die zu den Nachuntersuchungszeitpunkten eine Besserung, einen unveränderten Befund oder eine Verschlechterung ihrer Kniegelenksbeschwerden angegeben haben

Behandlung der Chondropathia patellae mit RevitOrgan-Präparaten

K. LEHNHARDT
Bad Dürkheim

Die Chondropathia patellae als Vorstadium der arthrotischen Kniegelenksveränderung ist als häufigste Erkrankung des jüngeren Menschen anzusehen. Der prozentuale Anteil des Patienten bis zum 30. Lebensjahr mit Kniebeschwerden, bei denen ein retropatellärer Knorpelschaden beobachtet werden kann, dürfte ca. 80 % des Gesamtkrankengutes einer allgemeinen oder fachorthopädischen Praxis betragen.

Bei der Pathogenese der Chondropathia patellae bzw. deren Folgebild, - der Femoropatellararthrose - spielen in erster Linie endogene mechanische Scherfaktoren im Sinne angeborener Dyskongruenzen des retropatellären Gleitlagers, d.h. Artikulationsstörungen zwischen den Facetten der Kniescheibenrückfläche und dem femoralen Gleitlager eine Rolle. Wir unterscheiden hier in erster Linie die Dysplasie der Kniescheibe mit ihren verschiedenen Fehlformen, die nach WIBERG einklassiert werden sowie Formveränderungen der Kniescheibe im Sinne einer Patella parva, magna und partita. Daneben kommen Fehlstellungen der Kniescheibe, d.h. der Hochstand, die sog. Patella alta, als Ursache in Fragen, die meistens zusätzlich mit einer Lateralisation derselben gepaart sind bis hin zur chronischen Subluxation, oder kompletten rezidivierenden Patellaluxation.

Ebenso können natürlich auch exogene mechanische Schädigungen wie Knorpelkontusionen, Rupturen bzw. Abscherungen schließlich Patellafrakturen durch direkte sagittale oder schräg auf die Patella einwirkende Scherkräfte auftreten. Die Diagnose kann bei der schweren Knorpelkontusion durch das eindruckliche klinische Bild eines Haemarthros und der mechanischen Behinderung, bei der Fraktur natürlich zusätzlich durch das Röntgenbild leicht gestellt werden. Bei reinen Knorpelkontusionen findet man dagegen sehr oft nach Abklingen eines stechenden Initialschmerzes über mehrere Wochen ein beschwerdefreies Intervall bis dann retropatellär störende Dauerschmerzen auftreten.

Die Diagnose eines retropatellären Knorpelschadens ist leicht zu stellen. Typisch ist die hinter und neben der Kniescheibe lokalisierte

Schmerzhaftigkeit, die beim Treppensteigen oder Bergwandern, besonders bei der Abwärtsbewegung, durch den vermehrt auftretenden Druck auf die Kniescheibenrückfläche auftritt. Bei sportlicher Belastung ist bevorzugt der alpine Skiabfahrtslauf mit der vermehrten Belastung der Kniescheibenrückfläche durch die dabei praktizierte Knievorlage problematisch. Häufig kommt es auch zu einem blitzartigen Einknicken des Kniegelenkes, dem sog. Giving-way-Phänomen. Schließlich werden als statische Hinweise einer Hyperpression Schmerzen beim längeren Sitzen in Rechtwinkelstellung des Knies angegeben. So ist z.B. längeres Autofahren qualvoll und das Knie muß zwischendurch mehrfach durchbewegt werden. Ebenso werden Kinobesuche als mühsam angegeben, meist sitzt man am Rande der Sitzreihe, um das erkrankte Kniegelenk gestreckt lagern zu können.

Das typische Symptom einer Chondropathia patellae ist der Verschiebeschmerz der Kniescheibe bei Druck auf dieselbe, das positive sog. ZOHLEN-Zeichen, wobei bei bereits konsekutiv aufgetretener Retropatellararthrose außerdem bei Verschiebung der Patella eine deutlichen Krepitation nachweisbar wird. Meistens ist zusätzlich ein Schmerz unter der medialen Patellafacette durch Palpation auslösbar.

Die Beurteilung der Ausdehnung und der Schwere des retropatellär aufgetretenen Knorpelschadens war früher allenfalls während operativer Maßnahmen möglich, heute bietet die Arthroskopie eine elegante und problemlose ambulant durchzuführende Möglichkeit der Beurteilung der Ausdehnung, aber auch allgemein der Abklärung eines unklaren Kniebefundes.

Den Schwergrad eines retropatellären Knorpelschadens teilen wir nach OUTERBRIDGE in drei Stadien ein:

- Grad I: matter und gelblich verfärbter Knorpel mit verminderter Elastizität bei Druck (Abb. 1).
- Grad II: Knorpelrisse und -sprünge bis hin zu scholligem Zerfall mit z. T. dem Bild eines zottigen Lammfells (Abb. 2).
- Grad III: Risse und Sprünge bis auf den Knochen, z. T. Ablösung größerer Knorpelbezirke von der Unterlage (Abb. 3).



Abb. 1: Retropatellärer Knorpelschaden Grad I nach OUTERBRIDGE



Abb. 2: Retropatellärer Knorpelschaden Grad II nach OUTERBRIDGE



Abb. 3: Retropatellärer Knorpelschaden Grad III nach OUTERBRIDGE

Die Behandlung und der Erfolg hängen naturgemäß vom Ausmaß des Knorpelschadens ab, aber auch wesentlich von den Ursachen. So gibt es generell zwei verschiedene Ansatzpunkte.

Einmal die Beseitigung der Störfaktoren, d.h. die Normalisierung des Gelenkspiels zwischen Patella und dem Gleitlager, andererseits die Verbesserung der Knorpelqualität. Das erstere ist im wesentlichen nur durch aufwendige operative Maßnahmen zu erreichen. So können wir bei den verschiedenen massiven Fehlformen der Patella den retropatellären Druck durch Vorverlagerung der Kniescheibe vermindern, wobei diese von BANDI angegebene Methode heute wegen der aufwendigen operativen Maßnahmen und den störenden Begleitveränderungen am Kniescheibenansatz weitgehend verlassen wurde.

Ebenso kann die Verlagerung der Kniescheibe nach außen in schweren Fällen durch Spaltung des äußeren Retinaculums nach VIERNSTEIN oder bei totaler habitueller Luxation oder Luxationsneigung durch Ablösung der Tuberositas, d.h. des Kniescheibenbandansatzes und Neufixation weiter medial und distal normalisiert werden.

Glücklicherweise sind derartige Maßnahmen nur selten erforderlich, häufig kann durch spezielle Bandagen die Patella bei sportlicher Belastung in zentrierter Stellung gehalten werden, ebenso kann durch spezielle Schuhänderungen wie Sohlenerhöhung, die zu einer Hyperextension des Kniegelenks mit entsprechender Entlastung der Kniescheibenrückfläche führen oder bereits mit der Gewichtsreduktion eine wesentliche Reduktion des retropatellären Drucks und damit Verminderung des Knorpelabriebs erreicht werden.

Die wesentlichen konservativen Möglichkeiten der Behandlung der Chondropathia patellae, die uns in der Praxis gegeben sind, sind die Verbesserung der Knorpelkonsistenz bzw. möglicherweise einer Auffüllung aufgetretener Knorpelrisse bzw. Rupturen durch Substanzen, denen eine gewisse Kittfähigkeit bzw. knorpelfestigende Wirkung nachgesagt werden kann.

Als bekannteste sog. chondroprotektive Substanzen galten bisher Bausteine des hyalinen Knorpels, wie die Mukopolysaccharidpolyschwefelsäure-Ester und Glukosaminsulfate, die unter den Handelsnamen ARTEPARON und DONA 200 bekannt sind. Vergleichende experimentelle Untersuchungen von WEH aus der Orthopädischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zeigten eindeutig, daß unter diesen Substanzen die VitOrganpräparate NEYARTHROS bzw. NEYCHONDRIN den stärksten chondroprotektiven Effekt zeigten. Nachdem DONA 200 und ARTEPARON neuerdings für die Lokalbehandlung nicht mehr angewandt werden dürfen, bieten sich heute lediglich noch VitOrganpräparate für eine gezielte Knorpelschutzbehandlung an.

Darüber hinaus kann nach unseren Erfahrungen mit diesen Präparaten möglicherweise sogar eine gewisse Chondrostimulation des Knorpels, bzw. eine Art Verklebung oder Verkittung von Knorpelrissen erwartet werden, wie sie von KLÜMPER durch Einlagerung intraartikulär injizierter zytoplasmatischer Makromoleküle mit möglicher Umwandlung in Kollagensubstanzen vermutet wurde. Die von uns durchgeführten Untersuchungen mit NEYARTHROS, bei denen wir einen Teil der Patienten arthroskopisch dokumentativ vor und nach der Behandlung mit NEYARTHROS untersucht haben, rechtfertigen bisher diese Thesen.

Ähnlich wie beim Therapieschema zur Behandlung der Kniearthrose mit NEYARTHROS hat sich mir bei der Chondropathia patellae bei den bereits erwähnten Stadien I und II nach OUTERBRIDGE die intraartikuläre Anwendung von NEYCHONDRIN pro inj. der Stärke I 2 x wöchentlich über 3 Wochen

und eine gleichartige Wiederholungsserie nach 4 Wochen mit der Stärke II bewährt (Tab. 1 bis 4).

Tabelle 1

Behandlungsschema mit NeyArthros pro inj. bei i.a. Anwendung
NeyArthros Stärke I 2x/Woche f. 3 Wochen
Behandlungspause f. 4 Wochen, dann NeyArthros Stärke II 2x/Woche f. 3 Wochen
Wiederholungsbehandlung der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabelle 3

Behandlungsschema mit NeyChondrin pro inj. bei i.a. Anwendung
NeyChondrin Stärke I 2x/Woche f. 3 Wochen
Behandlungspause f. 4 Wochen, dann NeyChondrin Stärke II 2x/Woche f. 3 Wochen
Wiederholungsbehandlung der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabelle 2

Behandlungsschema mit NeyArthros pro inj. bei periartikulärer bzw. i.m. Anwendung
NeyArthros Stärke I 2x/Woche = 1. Woche
NeyArthros Stärke II 2x/Woche = 2. Woche
NeyArthros Stärke III 1x/Woche = 3. Woche
Wiederholungsbehandlung nach 4 Wochen sowie der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabelle 4

Behandlungsschema mit NeyChondrin pro inj. bei periartikulärer bzw. i.m. Anwendung
NeyChondrin Stärke I 2x/Woche = 1. Woche
NeyChondrin Stärke II 2x/Woche = 2. Woche
NeyChondrin Stärke III 1x/Woche = 3. Woche
Wiederholungsbehandlung nach 4 Wochen sowie der Gesamtserie nach 6 Monaten

Fast genauso effektiv dürfte auch die periartikuläre, d.h. parapatelläre subcutane Injektionstechnik sein, wobei zu empfehlen ist, bei diesem Vorgehen in der 1. Woche die Stärke I 2 x pro Woche, danach die Stärke II 2 x pro Woche und abschließend in der dritten Woche die Stärke III 1 x zu injizieren. Auch diese Behandlungskonzept sollte nach ca. 4 Wochen wiederholt werden.

Bei röntgenologischem Nachweis von bereits sekundär aufgetretenen arthrotischen Veränderungen der Patella im Sinne einer beginnenden Retropatellararthrose bzw. schwerer Dysplasie der Patella, die auch subjektiv einem schweren Knorpelschaden vom Typ OUTERBRIDGE III zugeordnet werden müssen, hat sich mir die kombinierte Anwendung von NEYCHONDRIN mit NEYARTHROS bewährt, wobei die gleichen Dosierungsschemen und Behandlungsabläufe angewandt werden sollten.

Die bisherigen Ergebnisse bei der Behandlung mit VitOrganpräparaten geben zu großer Hoffnung Anlaß. Von den bisher von mir behandelten 26,

meist jugendlichen Patienten im Alter zwischen 16 und 30 Jahren waren alle zunächst mit lokalen physikalischen Maßnahmen, oralen Knorpelschutzpräparaten wie DONA 200 oder AHP 200, bzw. i.m.-Injektionen mit ARUMALON ergebnislos behandelt worden. Bei allen konnte - z.T. mit zusätzlicher 2-3 monatiger Sportkarenz eine Besserung erzielt werden. Problematisch sind die Therapieerfolge bei berufsbedingten Chondropathien bzw. beginnenden Femoropatellararthrosen, z.B. bei Maurern, Tiefbauarbeitern und Automechanikern oder besonders bei Fliesenlegern, von denen regelmäßig knieende oder hockende Tätigkeit verlangt wird. Bei diesen Patienten muß z.T. eine Umschulung diskutiert werden, wenn eine begleitenden ungünstige Grunddisposition im Sinne einer erheblichen Störung des femoropatellaren Gleitlagers besteht.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß die Chondropathia patellae bzw. Femoropatellararthrose bei kritischer und exakter Beurteilung des Patientengutes einer Allgemein- bzw. orthopädischen Fachpraxis eine häufiges Krankheitsbild darstellt.

Die Schwierigkeiten bei der Beseitigung der kausalen Ursachen dieser Erkrankungen führen den behandelnden Arzt des öfteren zur therapeutischen Ohnmacht, die in generellem Sportverbot des Jugendlichen bzw. Arbeitsumstellung bei beruflich disponierten Patienten mündet.

In dieser therapeutischen Problematik stellt die Behandlung mit den chondroprotektiven bzw. chondrostimulierenden Präparaten NEYCHONDRIN und NEYARTHROS eine neue hervorragende und erfolgreiche Alternativbehandlung dar.

Arthrose-Behandlung mit NEYARTHROS und D-Glucosaminsulfat:
eine randomisierte Studie

F. SUCHOMEL
Lahnstein

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von NEYARTHROS im Vergleich zu D-Glucosaminsulfat führten wir mit 40 Patienten - je 20 NEYARTHROS bzw. D-Glucosaminsulfat - eine offene randomisierte Studie bei Patienten mit meist aktivierten Kniearthrosen und Hüftgelenksarthrosen durch.

Die Dauer der Behandlung, die in den meisten Fällen stationär vorgenommen wurde, war 4 Wochen. In der ersten Woche erhielten die Patienten der NEYARTHROS-Gruppe das Präparat ansteigend in den Dilutionen I - III und für die Wochen 2 bis 4 wurde dreimal wöchentlich je eine Ampulle NEYARTHROS-Sol intramuskulär verabreicht. Die Patienten der D-Glucosaminsulfat-Gruppe erhielten dreimal wöchentlich eine Ampulle intramuskulär in den gesamten 4 Wochen.

Therapieerfolg, Verträglichkeit und Befindlichkeit wurden vor Beginn der Studie und anschließend im Abstand von je 7 Tagen auf entsprechenden Protokollbögen dokumentiert und zwar anhand von Score-Zahlen für Schmerzen bei Palpation und Bewegung, Gelenkzustand, Rötung und Überwärmung, Gehfähigkeit und Gelenkkapselschwellung. Ferner wurden die Bewegungsausschläge gemessen und der Ist-Zustand nach dem Urteil des Arztes und der Patienten aufgezeichnet. Ebenfalls dokumentiert wurden eine eventuelle Vor-, Begleit- und Zusatzbehandlung. Nach Abschluß der Therapie erfolgte die Beurteilung des Therapieerfolges durch Arzt und Patient, ebenso wie die Beurteilung der Verträglichkeit. In der NEYARTHROS-Gruppe waren 2 und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe 1 Patient mit Knie- und Hüftbefall.

Nicht in die Dokumentation aufgenommen werden konnten 3 Patienten aus der D-Glucosaminsulfat-Gruppe und zwar 1 Patient mit Kniearthrose, der nach 7 Tagen weitere Injektionen verweigerte und 2 Patienten aus der Gruppe der Hüftarthrosen, die wegen Herzinfarkt bzw. Operation verlegt

werden mußten. Von einem ambulanten Patienten ging der Protokollbogen aus der NEYARTHROS-Kniegelenks-Gruppe nicht ein.

Tab. 1 und 2 zeigen die Alters- und Geschlechtsverteilung jeweils für die Gruppe mit Knie- und Hüftarthrosen unter Berücksichtigung des schon erwähnten Doppelbefalls einiger Patienten.

Tabelle 1 Altersgruppen Kniegelenke

NeyArthros (n = 9)	
Alter:	38 → \bar{x} 56,8 → 77 Jahre
♀ (5)	38 → \bar{x} 60,2 → 77 Jahre
♂ (4)	45 → \bar{x} 52,5 → 70 Jahre
D-Glucosaminsulfat (n = 8)	
Alter:	45 → \bar{x} 58,4 → 63 Jahre
♀ (5)	53 → \bar{x} 60,2 → 65 Jahre
♂ (3)	45 → \bar{x} 55,3 → 62 Jahre

Tabelle 2 Altersgruppen Hüftgelenke

NeyArthros (n = 12)	
Alter:	33 → \bar{x} 56,5 → 77 Jahre
♀ (6)	33 → \bar{x} 50,3 → 77 Jahre
♂ (6)	51 → \bar{x} 62,7 → 72 Jahre
D-Glucosaminsulfat (n = 11)	
Alter:	32 → \bar{x} 50 → 74 Jahre
♀ (4)	32 → \bar{x} 49,8 → 74 Jahre
♂ (6)	35 → \bar{x} 50,2 → 59 Jahre
1x k. A.	

Tab. 3 zeigt, welche Patienten der jeweiligen Gruppen eine Vorbehandlung hatten, die meist mit nichtsteroidalen Antirheumatika vorgenommen worden war. Weiter werden dargestellt die Zusatzbehandlungen während der Prüfung, die im wesentlichen bestanden aus Bewegungsbehandlung, Wärmeverabreichung, Elektrotherapie sowie Bäder und Massagen und schließlich wird noch die Zahl der Begleitbehandlungen der jeweiligen Patienten dargestellt. Diese war in der Hauptsache erforderlich wegen Durchblutungsstörungen, Hypertonie, Hyperurikämie und Magengeschwür. Interaktionen mit den gleichzeitig verabreichten Medikamenten wurden nicht beobachtet.

Tab. 3:

<i>Behandlungsgruppen</i>		
	NeyArthros	D-Glucosaminsulfat
Vorbehandlung		
Hüftgelenke	10 von 12	9 von 11
Kniegelenke	7 von 9	7 von 8
Zusatzbehandlung		
Hüftgelenke	9 von 12	10 von 11
Kniegelenke	7 von 9	8 von 8
Begleitbehandlung		
Hüftgelenke	8 von 12	8 von 11
Kniegelenke	4 von 9	7 von 8

Auf weitere Einzelheiten der anamnestischen Daten soll aus Zeitgründen verzichtet werden.

Nun zu den Ergebnissen der einzelnen Gruppen.

Bei den Kniearthrosen nahmen die Schmerzen bei Palpation sowie die Schmerzen bei Bewegung deutlich ab mit einer Signifikanz auf dem 5 %-Niveau bei Palpation für das D-Glucosaminsulfat und auf dem 1 %-Niveau bei Bewegung für das gleiche Medikament. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Ausgangslage in dieser Gruppe wesentlich schlechter war als in der NEYARTHROS-Gruppe (Abb. 1 und 2).

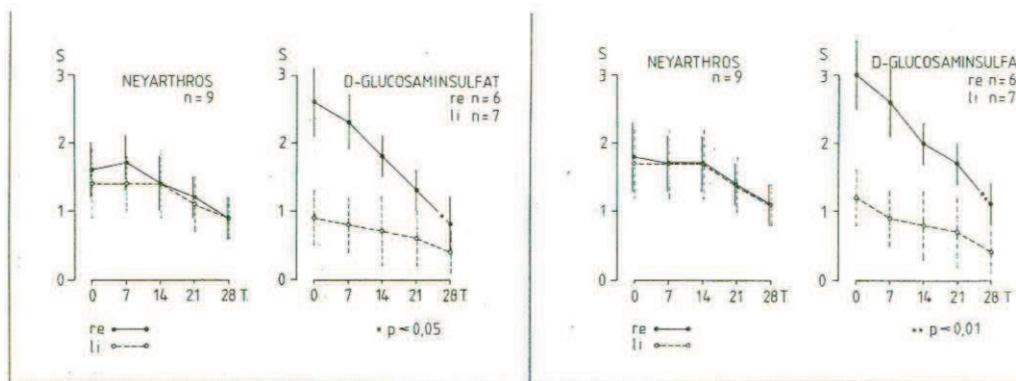


Abbildung 1 Schmerzen bei Palpation des Knies;
 \bar{x} , \pm SEM

Abbildung 2 Schmerzen bei Bewegung des Knies;
 \bar{x} , \pm SEM

Auffällig ist in der NEYARTHROS-Gruppe die schon bekannte Tatsache, daß in den ersten zwei Wochen eine gewisse Anlaufzeit bis zum Einsetzen der Wirkung erforderlich ist.

Abb. 3 stellt die Verbesserung der Gehfähigkeit beider Gruppen dar. Die Besserung während der Behandlungsperiode mit dem langsameren Ansprechen der NEYARTHROS-Gruppe ist gut zu sehen. Im Vergleich zum Vorbefund ist die Besserung in der NEYARTHROS-Gruppe signifikant auf dem 1 %-Niveau.

Auch die übrigen Parameter wie Gelenkzustand, Gelenkkapselschwellung und, falls vorhanden, Rötung und Überwärmung wurden in beiden Gruppen während der Therapie deutlich gebessert ebenso wie die Beweglichkeit im Sinne von Beugung und Streckung, letztere bei einer Vorbehandlung bestehender Streckhemmung.

Der Befund der Hüftgelenke besserte sich ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen.

Die Schmerzen bei Palpation gingen in beiden Gruppen deutlich zurück mit Signifikanz im Vergleich zum Vorbefund am Ende der Behandlung auf dem 5 %-Niveau für rechts in beiden Gruppen (Abb. 4). Die Schmerzen bei Bewegung besserten sich ebenfalls in beiden Gruppen deutlich mit einer Signifikanz jeweils für das rechte Hüftgelenk bei NEYARTHROS auf dem 1 %-Niveau und bei D-Glucosaminsulfat auf dem 5 %-Niveau (Abb. 5). Die Abduktion besserte sich ebenfalls in beiden Gruppen. In der NEYARTHROS-Gruppe rechts signifikant auf dem 0,1 %-Niveau und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe auf dem 5 %-Niveau (Abb. 6).

Die Adduktions-Besserung zeigt Abb. 7: eine Besserung in beiden Gruppen mit Signifikanz für rechts auf dem 5 %-Niveau in der NEYARTHROS-Gruppe. Die Extension wurde ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen verbessert mit Signifikanz auf dem 5 %-Niveau in der NEYARTHROS-Gruppe für rechts (Abb. 8).

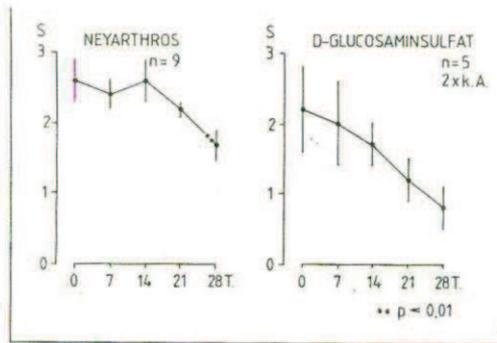


Abbildung 3 Gehfähigkeit des Knies; \bar{x} \pm SEM

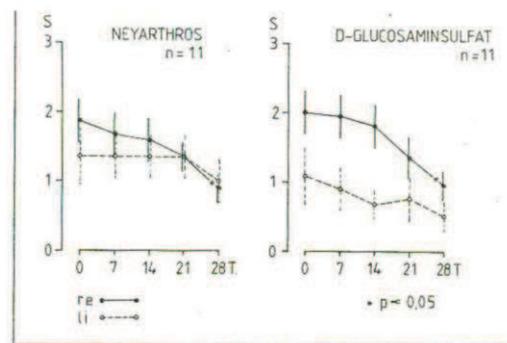


Abbildung 4 Schmerzen bei Palpation der Hüfte; \bar{x} \pm SEM

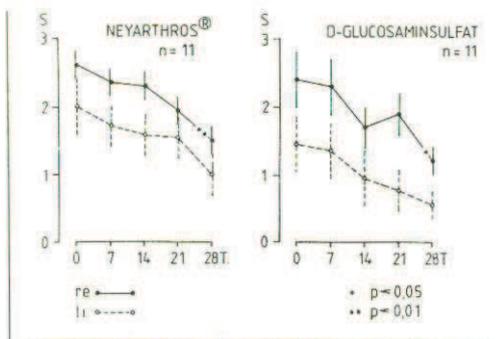


Abbildung 5 Schmerzen bei Bewegung der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

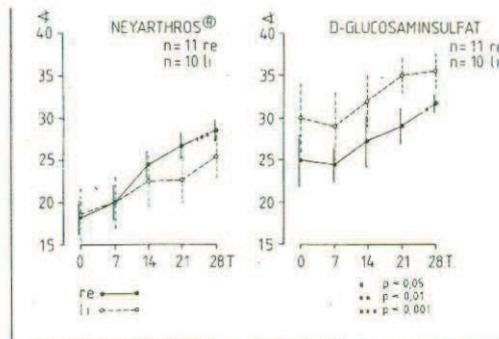


Abbildung 6 Abduktion der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

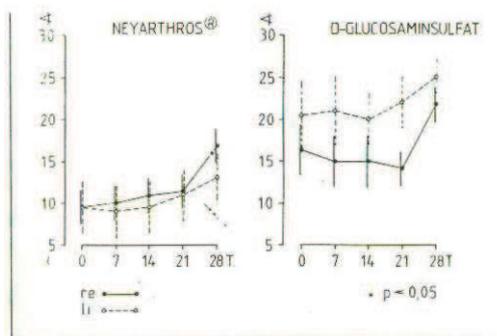


Abbildung 7 Adduktion der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM; rechts $n = 11$, links $n = 10$

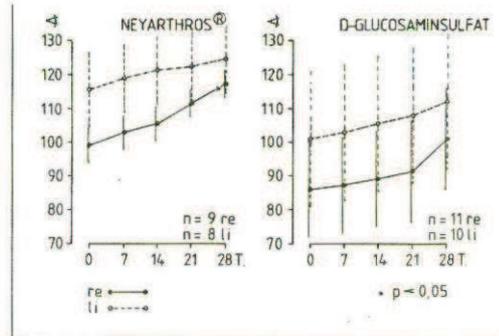


Abbildung 8 Extension der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

Die Flexion der Hüfte (Abb. 9) wies ebenfalls eine deutliche Zunahme in der NEYARTHROS-Gruppe auf, während in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe die Zunahme der Flexion praktisch unbedeutend war, allerdings auch bei einer besseren Ausgangslage im Vergleich zur NEYARTHROS-Gruppe. Die Außenrotation (Abb. 10) wurde ebenfalls verbessert mit Signifikanz auf dem 5 %-Niveau für links in der NEYARTHROS-Gruppe und die Innenrotation wies in beiden Gruppen eine leichte Besserung, allerdings nicht signifikant auf.

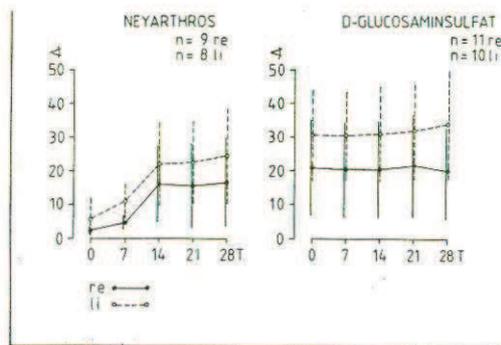


Abbildung 9 Flexion der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

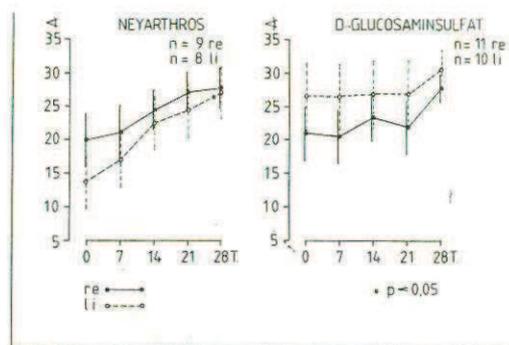


Abbildung 10 Außenrotation der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

Unter diesen Behandlungsergebnissen besserte sich natürlich auch der Ist-Zustand der Patienten beider Gruppen, sowohl im Urteil des Arztes als auch des Patienten.

Begleiterscheinungen wurden von den mit NEYARTHROS behandelten Patienten in 3 Fällen angegeben und zwar einmal Juckreiz nach der 8. Injektion, der aber toleriert wurde, einmal starke Kopfschmerzen, die ständig bestanden und die nach drei Wochen bei bis dahin guter Besserung der Hüftbeschwerden zum Absetzen führten, und in einem Fall bestanden ständig Magenschmerzen, die mit SOSTRIL behandelt wurden. Ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat wurde lediglich in dem Fall mit Kopfschmerzen vom Prüfer angenommen, während der Juckreiz als fraglicher Zusammenhang beurteilt wurde.

In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe traten in einem Fall Begleiterscheinungen bei einem Patienten mit Hüftarthrose auf und zwar wurde über ständige Schmerzen geklagt, die unter entsprechender Medikation aber toleriert wurden.

Vor Darstellung des Therapieerfolges und der Gesamt-Verträglichkeit soll noch die Dauer der Erkrankung in beiden Gruppen dargestellt werden. Wie aus Tab. 4 hervorgeht, sind in der NEYARTHROS-Gruppe mehr Patienten sowohl auf den Knie- als auch bei den Hüftgelenken mit einer Dauer der Erkrankung bis bzw. über 5 Jahren.

Tabelle 4 Dauer der Erkrankung

	NeyArthros		D-Glucosaminsulfat	
	Knie-gelenk	Hüft-gelenk	Knie-gelenk	Hüft-gelenk
bis 6 Monate	-	-	3	1
bis 1 Jahr	2	-	1	2
bis 3 Jahre	2	2	1	2
bis 5 Jahre	2	4	2	3
über 5 Jahre	3	6	1	3

Abb. 11 stellt die Beurteilung des Therapieerfolges in den Kniegelenksgruppen dar. Es zeigt sowohl im Arzt- als auch im Patientenurteil ein Überwiegen der Angaben "sehr gut" und "gut" in den NEYARTHROS-Gruppen. Die Verträglichkeit der Kniegelenksgruppen wurde von Arzt und Patient für beide Gruppen als "sehr gut" bzw. "gut" eingestuft.

Den Therapieerfolg nach Arzt- und Patientenurteil bei den Hüftgelenkspatienten zeigt Abb. 12.

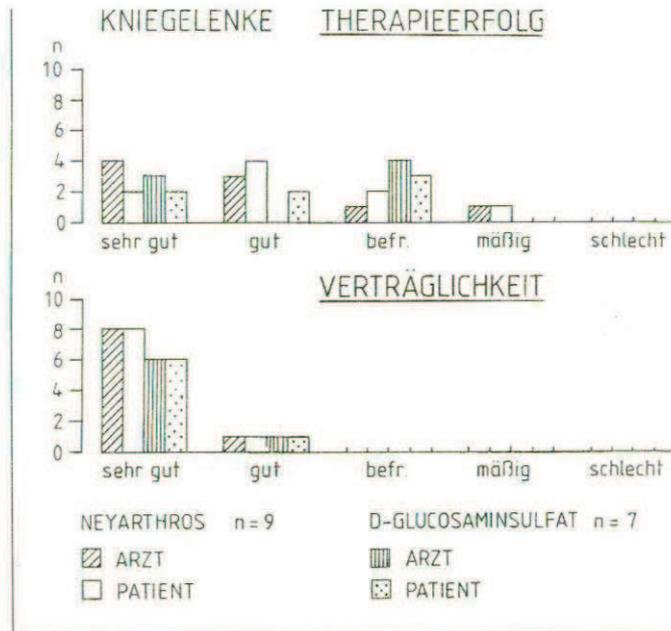


Abbildung 11 Therapieerfolg am Kniegelenk

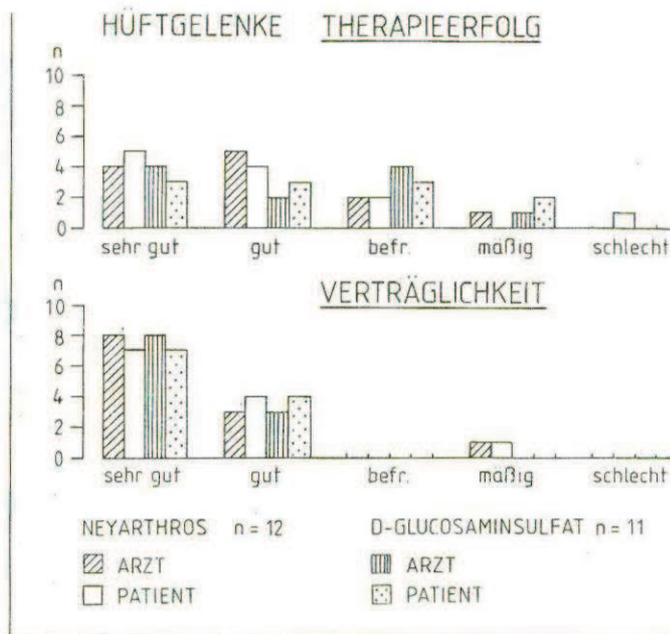


Abbildung 12 Therapieerfolg und Verträglichkeit am Hüftgelenk

Auch hier zeigt sich im Urteil sowohl von Arzt als auch Patient ein Überwiegen der NEYARTHROS-Gruppe für das Urteil "sehr gut" und "gut", und die Verträglichkeit liegt für beide Gruppen im Arzt- und Patientenurteil praktisch gleich.

Als Gesamtschau zeigt Abb. 13 den Therapieerfolg zusammengefaßt für die Hüftgelenks- und Kniegelenks-Gruppen.

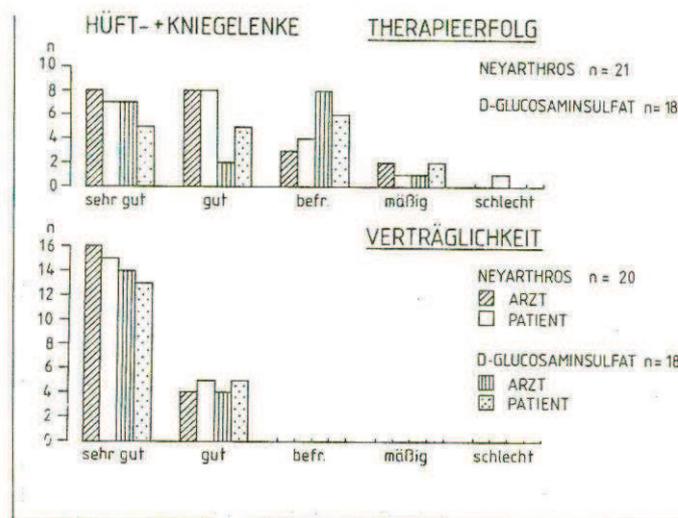


Abbildung 13 Therapieerfolg und Verträglichkeit am Hüft- und Kniegelenk

Man sieht in den Gruppen "sehr gut", "gut" ein Überwiegen des Präparates NEYARTHROS, was um so bemerkenswerter ist, wenn man die im Vorangehen gezeigte bereits bestehende Dauer der Erkrankung berücksichtigt.

Die Verträglichkeit wird zusammengefaßt in beiden Gruppen, sowohl für NEYARTHROS als auch für das D-Glucosaminsulfat, nur mit "sehr gut" und "gut" bewertet.

Ein Vergleich mit einer früher durchgeführten Vorbehandlung wurde in 8 Fällen der Hüftarthrosen der NEYARTHROS-Gruppe angegeben. Abgesehen von 2 Fällen mit der Beurteilung "etwa gleich", wurde von 6 Patienten die NEYARTHROS-Behandlung als "besser" bzw. "viel besser" angegeben im Ver-

gleich zur Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Ein Fall aus der D-Glucosaminsulfat-Gruppe mit Hüftarthrose gab zur Vorbehandlung das Urteil "etwa gleich" an.

Die Ergebnisse unserer Studie dürften gezeigt haben, daß die Behandlung der Knie- und Hüftarthrosen mit NEYARTHROS intramuskulär eine echte und erfolgreiche Alternative in der Therapie dieser degenerativen Erkrankungen darstellt.

Klinische Erfahrungen mit Dilutionen makromolekularer Organlysate
(NEYARTHROS) bei Gonarthrosen

G. VETTER
Bensheim

Entsprechend ihrer klinischen und sozial-medizinischen Bedeutung wird die Arthroseforschung weltweit intensiv vorangetrieben und Jahr für Jahr werden erstaunliche Erkenntnisse gewonnen. Die entscheidende Rolle des Chondrozyten im Krankheitsgeschehen und seine Fähigkeiten sowohl die degenerativen als auch die regenerativen Vorgänge zu steuern, werden erneut bestätigt. Auch der Stoffwechsel der Proteoglykane und die Biomechanik der Hydroelastizität der Knorpelgrundsubstanz konnten auf molekularer Ebene weiter abgeklärt werden.

Bei diesen Erkenntnissen war es nur logisch, Dilutionen makromolekularer Organlysate aus xenogenen Gelenkgeweben (NEYARTHROS) therapeutisch bei der Arthrosekrankheit einzusetzen.

Um harte Kriterien für die Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu schaffen, wurde im klinischen Versuch ein Prüfungsdesign gewählt, das pragmatisch und konkret ist, nämlich die intraartikuläre Injektion.

Bei einer vorabgehenden Pilotstudie wurden bemerkenswert gute Ergebnisse und eine überzeugende lokale und allgemeine Verträglichkeit festgestellt. Deswegen wurde eine Doppelblindstudie eingeleitet, in der NEYARTHROS mit einem bis dahin gängigen intraartikulär anwendbaren Antiarthrotikum, nämlich Glukosaminsulfat, verglichen wird.

In die Studie gingen jeweils 20 Patienten ein, die nach Alter und Geschlecht, aber auch nach Begleiterkrankungen und der dadurch notwendigen Begleittherapie vergleichbar waren.

Es wurden nur Schweregrade II und III in einer aktiven, d.h. schmerzhaften Krankheitsphase zugelassen.

Während des Versuches konnten die Patienten bedarfsweise ein Schmerzmittel (Paracetamol) benutzen, mußten dies aber dokumentieren.

Prüfkriterien waren subjektive Symptome, wie Ruhe, Druck- und Bewegungsschmerz und objektive Befunde, wie Ausmaß der Gelenkfunktion, Schwellungszustand und Geheleistung.

Diese Untersuchungen wurden zu Beginn, nach 4 und 8 Wochen, bzw. nach 3 und 6 Wochen, nachdem es sich ergeben hatte, daß über die 6-Wochen-Frist hinaus eine Befundänderung nicht mehr erfolgte, durchgeführt.

Es handelte sich überwiegend um ambulante Patienten. Die Injektionen wurden 3x wöchentlich intraartikulär verabreicht.

Im Labor wurden die üblichen Sicherheitskontrollen, wie BSG, Blutbild, Leberfermente, Nierenfunktionswerte und Stoffwechselfparameter zu Beginn und Ende des Versuches kontrolliert.

Behandlungsabbrüche erfolgten unter der Therapie mit NEYARTHROS in keinem Falle, unter Glukosaminsulfat in 2 Fällen. Unerwünschte Wirkungen traten bei NEYARTHROS weder lokal noch allgemein auf, während bei Glukosaminsulfat 6x ein leichter Injektionsschmerz und 2x ein mäßiger Reizerguß beobachtet wurde.

Was die Wirksamkeit anbetrifft, so kann allgemein von einer deutlichen Besserung der subjektiven und objektiven Phänomene im Laufe der Behandlung gesprochen werden. Unter NEYARTHROS traten diese Effekte aber in der Regel schneller ein und zeigten auch global ein besseres Ergebnis.

Dies wird in den nachfolgenden graphischen Darstellung deutlich gemacht. Die Laborparameter zeigten im Vergleich zum Ausgangsbefund in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen.

Eindrucksvoll war der Vergleich von Therapieerfolg und Verträglichkeit hinsichtlich dieser Parameter zu der letzten Vorbehandlung. Die Patientenpräferenz fiel deutlich besser aus zugunsten von NEYARTHROS, ebenso auch die Verträglichkeit.

Zusammenfassung

In einem randomisiert durchgeführten Doppelblind-Versuch wurden Dilutionen makromolekularer Organlysate (NEYARTHROS) mit einem Glukosaminsulfat-Derivat mit intraartikulärer Anwendung bei Gonarthrosen verglichen.

Vergleichbarkeit hat bei den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schwere, Dauer der Erkrankung, sowie dem Spektrum der Begleiterkran-

kungen bestanden. Die Injektionen wurden 3x in der Woche für insgesamt 6-8 Wochen gegeben, die lokale und allgemeine Verträglichkeit war unter NEYARTHROS in allen Fällen ohne Beanstandung, bei Glukosaminsulfat wurde 6x leichter Injektionsschmerz angegeben, 2x trat ein Reizerguß auf.

Die Wirksamkeit auf die subjektiven und objektiven Krankheits-symptome war bei beiden Präparaten überzeugend, trat aber bei NEYARTHROS in der Regel früher auf und war auch deutlicher ausgeprägt.

Auch im Vergleich zur Vorbehandlung hatte das Organlysat deutliche Vorteile. Die Untersuchungen wurden noch vor der Indikationsbeschränkung für Glukosaminsulfat durch das Bundesgesundheitsamt abgeschlossen.

Insgesamt ergibt sich, daß Dilutionen makromolekularer Organlysate aus xenogenen foetalen Gelenkgeweben einen überzeugenden Therapieeffekt bei praktischem Fehlen unerwünschter Wirkungen haben und sich somit im therapeutischen Gesamtprofil günstiger darstellen als die Vergleichs-substanz.

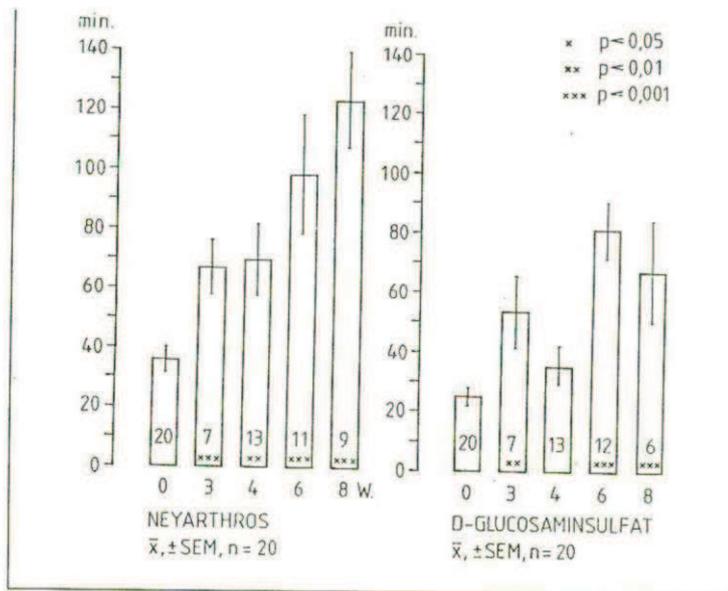


Abb. 1: Geheilung

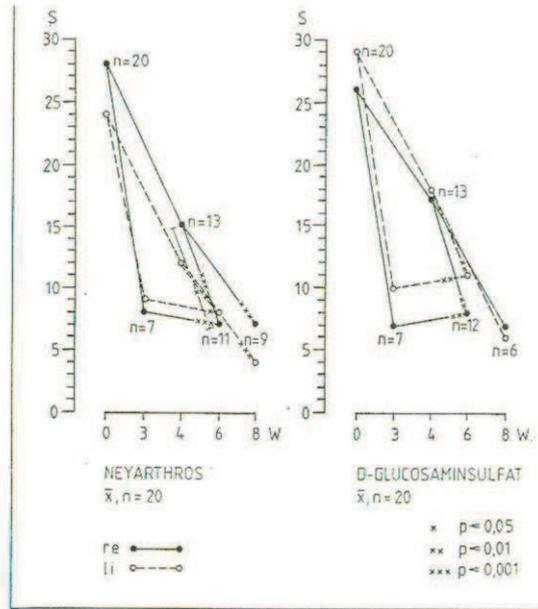


Abb. 2: Bewegungsbehinderung

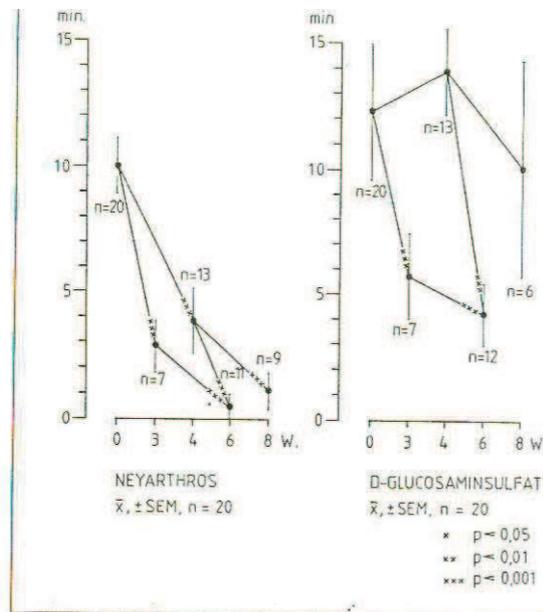


Abb. 3: Anlaufschmerz

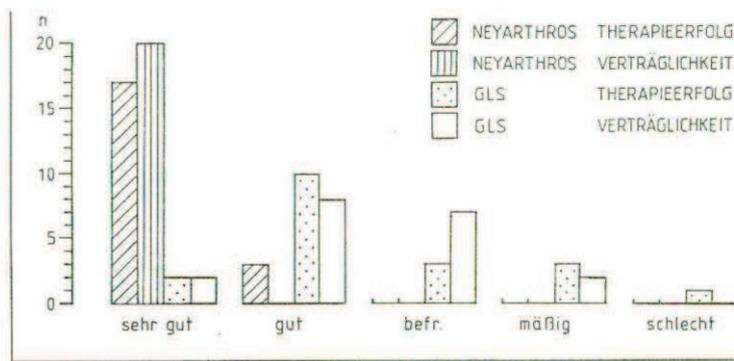


Abb. 4: Therapieerfolg/Verträglichkeit (Beurteilung Arzt und Patient gleich). NEYARTHROS n = 20; GLS n = 19 (1 Patient nach 3 Wochen)



Abb. 1: Retropatellärer Knorpelschaden Grad I nach OUTERBRIDGE

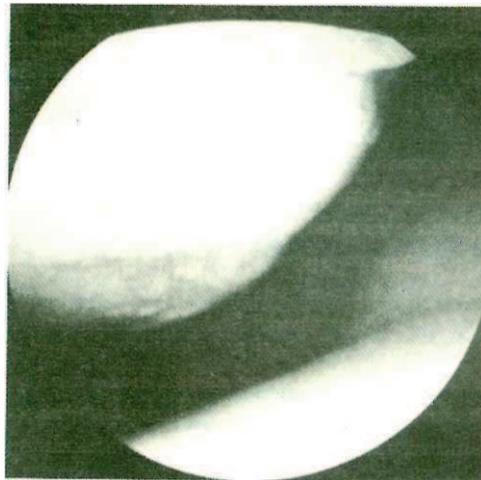


Abb. 2: Retropatellärer Knorpelschaden Grad II nach OUTERBRIDGE



Abb. 3: Retropatellärer Knorpelschaden Grad III nach OUTERBRIDGE

Die Behandlung und der Erfolg hängen naturgemäß vom Ausmaß des Knorpelschadens ab, aber auch wesentlich von den Ursachen. So gibt es generell zwei verschiedene Ansatzpunkte.

Einmal die Beseitigung der Störfaktoren, d.h. die Normalisierung des Gelenkspiels zwischen Patella und dem Gleitlager, andererseits die Verbesserung der Knorpelqualität. Das erstere ist im wesentlichen nur durch aufwendige operative Maßnahmen zu erreichen. So können wir bei den verschiedenen massiven Fehlformen der Patella den retropatellären Druck durch Vorverlagerung der Kniescheibe vermindern, wobei diese von BANDI angegebene Methode heute wegen der aufwendigen operativen Maßnahmen und den störenden Begleitveränderungen am Kniescheibenansatz weitgehend verlassen wurde.

Ebenso kann die Verlagerung der Kniescheibe nach außen in schweren Fällen durch Spaltung des äußeren Retinaculums nach VIERNSTEIN oder bei totaler habitueller Luxation oder Luxationsneigung durch Ablösung der Tuberositas, d.h. des Kniescheibenbandansatzes und Neufixation weiter medial und distal normalisiert werden.

Glücklicherweise sind derartige Maßnahmen nur selten erforderlich, häufig kann durch spezielle Bandagen die Patella bei sportlicher Belastung in zentrierter Stellung gehalten werden, ebenso kann durch spezielle Schuhänderungen wie Sohlenerhöhung, die zu einer Hyperextension des Kniegelenks mit entsprechender Entlastung der Kniescheibenrückfläche führen oder bereits mit der Gewichtsreduktion eine wesentliche Reduktion des retropatellären Drucks und damit Verminderung des Knorpelabriebs erreicht werden.

Die wesentlichen konservativen Möglichkeiten der Behandlung der Chondropathia patellae, die uns in der Praxis gegeben sind, sind die Verbesserung der Knorpelkonsistenz bzw. möglicherweise einer Auffüllung aufgetretener Knorpelrisse bzw. Rupturen durch Substanzen, denen eine gewisse Kittfähigkeit bzw. knorpelfestigende Wirkung nachgesagt werden kann.

Als bekannteste sog. chondroprotektive Substanzen galten bisher Bausteine des hyalinen Knorpels, wie die Mukopolysaccharidpolyschwefelsäure-Ester und Glukosaminsulfate, die unter den Handelsnamen ARTEPARON und DONA 200 bekannt sind. Vergleichende experimentelle Untersuchungen von WEH aus der Orthopädischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zeigten eindeutig, daß unter diesen Substanzen die VitOrganpräparate NEYARTHROS bzw. NEYCHONDRIN den stärksten chondroprotektiven Effekt zeigten. Nachdem DONA 200 und ARTEPARON neuerdings für die Lokalbehandlung nicht mehr angewandt werden dürfen, bieten sich heute lediglich noch VitOrganpräparate für eine gezielte Knorpelschutzbehandlung an.

Darüber hinaus kann nach unseren Erfahrungen mit diesen Präparaten möglicherweise sogar eine gewisse Chondrostimulation des Knorpels, bzw. eine Art Verklebung oder Verkittung von Knorpelrissen erwartet werden, wie sie von KLÜMPER durch Einlagerung intraartikulär injizierter zytoplasmatischer Makromoleküle mit möglicher Umwandlung in Kollagensubstanzen vermutet wurde. Die von uns durchgeführten Untersuchungen mit NEYARTHROS, bei denen wir einen Teil der Patienten arthroskopisch dokumentativ vor und nach der Behandlung mit NEYARTHROS untersucht haben, rechtfertigen bisher diese Thesen.

Ähnlich wie beim Therapieschema zur Behandlung der Kniearthrose mit NEYARTHROS hat sich mir bei der Chondropathia patellae bei den bereits erwähnten Stadien I und II nach OUTERBRIDGE die intraartikuläre Anwendung von NEYCHONDRIN pro inj. der Stärke I 2 x wöchentlich über 3 Wochen

und eine gleichartige Wiederholungsserie nach 4 Wochen mit der Stärke II bewährt (Tab. 1 bis 4).

Tabella 1

Behandlungsschema mit NeyArthros pro inj. bei i.a. Anwendung
NeyArthros Stärke I
2x/Woche f. 3 Wochen
Behandlungspause f. 4 Wochen, dann NeyArthros Stärke II
2xAWoche f. 3 Wochen
Wiederholungsbehandlung der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabella 3

Behandlungsschema mit NeyChondrin pro inj. bei i.a. Anwendung
NeyChondrin¹ Stärke I
2xA/Woche f. 3 Wochen
Behandlungspause f. 4 Wochen, dann NeyChondrin¹ Stärke II
2x/Woche f. 3 Wochen
Wiederholungsbehandlung der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabella 2

Behandlungsschema mit NeyArthros pro inj. bei periartikulärer bzw. i.m. Anwendung
NeyArthros Stärke I
2x/Woche = 1. Woche
NeyArthros Stärke II
2x/Woche = 2. Woche
NeyArthros Stärke III
1x/Woche = 3. Woche
Wiederholungsbehandlung nach 4 Wochen sowie der Gesamtserie nach 6 Monaten

Tabella 4

Behandlungsschema mit NeyChondrin pro inj. bei periartikulärer bzw. i.m. Anwendung
NeyChondrin Stärke I
2x/Woche = 1. Woche
NeyChondrin Stärke II
2xAWoche = 2. Woche
NeyChondrin Stärke III
1xA/Woche = 3. Woche
Wiederholungsbehandlung nach 4 Wochen sowie der Gesamtserie nach 6 Monaten

Fast genauso effektiv dürfte auch die periartikuläre, d.h. parapatelläre subcutane Injektionstechnik sein, wobei zu empfehlen ist, bei diesem Vorgehen in der 1. Woche die Stärke I 2 x pro Woche, danach die Stärke II 2 x pro Woche und abschließend in der dritten Woche die Stärke III 1 x zu injizieren. Auch diese Behandlungskonzept sollte nach ca. 4 Wochen wiederholt werden.

Bei röntgenologischem Nachweis von bereits sekundär aufgetretenen arthrotischen Veränderungen der Patella im Sinne einer beginnenden Retropatellararthrose bzw. schwerer Dysplasie der Patella, die auch subjektiv einem schweren Knorpelschaden vom Typ OUTERBRIDGE III zugeordnet werden müssen, hat sich mir die kombinierte Anwendung von NEYCHONDRIN mit NEYARTHROS bewährt, wobei die gleichen Dosierungsschemen und Behandlungsabläufe angewandt werden sollten.

Die bisherigen Ergebnisse bei der Behandlung mit VitOrganpräparaten geben zu großer Hoffnung Anlaß. Von den bisher von mir behandelten 26,

meist jugendlichen Patienten im Alter zwischen 16 und 30 Jahren waren alle zunächst mit lokalen physikalischen Maßnahmen, oralen Knorpelschutzpräparaten wie DONA 200 oder AHP 200, bzw. i.m.-Injektionen mit ARUMALON ergebnislos behandelt worden. Bei allen konnte - z.T. mit zusätzlicher 2-3 monatiger Sportkarenz eine Besserung erzielt werden. Problematisch sind die Therapieerfolge bei berufsbedingten Chondropathien bzw. beginnenden Femoropatellararthrosen, z.B. bei Maurern, Tiefbauarbeitern und Automechanikern oder besonders bei Fliesenlegern, von denen regelmäßig knieende oder hockende Tätigkeit verlangt wird. Bei diesen Patienten muß z.T. eine Umschulung diskutiert werden, wenn eine begleitenden ungünstige Grunddisposition im Sinne einer erheblichen Störung des femoropatellaren Gleitlagers besteht.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß die Chondropathia patellae bzw. Femoropatellararthrose bei kritischer und exakter Beurteilung des Patientengutes einer Allgemein- bzw. orthopädischen Fachpraxis eine häufiges Krankheitsbild darstellt.

Die Schwierigkeiten bei der Beseitigung der kausalen Ursachen dieser Erkrankungen führen den behandelnden Arzt des öfteren zur therapeutischen Ohnmacht, die in generellem Sportverbot des Jugendlichen bzw. Arbeitsumstellung bei beruflich disponierten Patienten mündet.

In dieser therapeutischen Problematik stellt die Behandlung mit den chondroprotektiven bzw. chondrostimulierenden Präparaten NEYCHONDRIN und NEYARTHROS eine neue hervorragende und erfolgreiche Alternativbehandlung dar.

Arthrose-Behandlung mit NEYARTHROS und D-Glucosaminsulfat:
eine randomisierte Studie

F. SUCHOMEL
Lahnstein

Zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von NEYARTHROS im Vergleich zu D-Glucosaminsulfat führten wir mit 40 Patienten - je 20 NEYARTHROS bzw. D-Glucosaminsulfat - eine offene randomisierte Studie bei Patienten mit meist aktivierten Kniearthrosen und Hüftgelenksarthrosen durch.

Die Dauer der Behandlung, die in den meisten Fällen stationär vorgenommen wurde, war 4 Wochen. In der ersten Woche erhielten die Patienten der NEYARTHROS-Gruppe das Präparat ansteigend in den Dilutionen I - III und für die Wochen 2 bis 4 wurde dreimal wöchentlich je eine Ampulle NEYARTHROS-Sol intramuskulär verabreicht. Die Patienten der D-Glucosaminsulfat-Gruppe erhielten dreimal wöchentlich eine Ampulle intramuskulär in den gesamten 4 Wochen.

Therapieerfolg, Verträglichkeit und Befindlichkeit wurden vor Beginn der Studie und anschließend im Abstand von je 7 Tagen auf entsprechenden Protokollbögen dokumentiert und zwar anhand von Score-Zahlen für Schmerzen bei Palpation und Bewegung, Gelenkzustand, Rötung und Überwärmung, Gehfähigkeit und Gelenkkapselschwellung. Ferner wurden die Bewegungsausschläge gemessen und der Ist-Zustand nach dem Urteil des Arztes und der Patienten aufgezeichnet. Ebenfalls dokumentiert wurden eine eventuelle Vor-, Begleit- und Zusatzbehandlung. Nach Abschluß der Therapie erfolgte die Beurteilung des Therapieerfolges durch Arzt und Patient, ebenso wie die Beurteilung der Verträglichkeit. In der NEYARTHROS-Gruppe waren 2 und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe 1 Patient mit Knie- und Hüftbefall.

Nicht in die Dokumentation aufgenommen werden konnten 3 Patienten aus der D-Glucosaminsulfat-Gruppe und zwar 1 Patient mit Kniearthrose, der nach 7 Tagen weitere Injektionen verweigerte und 2 Patienten aus der Gruppe der Hüftarthrosen, die wegen Herzinfarkt bzw. Operation verlegt

werden mußten. Von einem ambulanten Patienten ging der Protokollbogen aus der NEYARTHROS-Kniegelenks-Gruppe nicht ein.

Tab. 1 und 2 zeigen die Alters- und Geschlechtsverteilung jeweils für die Gruppe mit Knie- und Hüftarthrosen unter Berücksichtigung des schon erwähnten Doppelbefalls einiger Patienten.

Tabelle 1 Altersgruppen Kniegelenke

NeyArthros (n = 9)	
Alter:	38 → \bar{x} 56,8 → 77 Jahre
♀ (5)	38 → \bar{x} 60,2 → 77 Jahre
♂ (4)	45 → \bar{x} 52,5 → 70 Jahre
D-Glucosaminsulfat (n = 8)	
Alter:	45 → \bar{x} 58,4 → 63 Jahre
♀ (5)	53 → \bar{x} 60,2 → 65 Jahre
♂ (3)	45 → \bar{x} 55,3 → 62 Jahre

Tabelle 2 Altersgruppen Hüftgelenke

NeyArthros (n = 12)	
Alter:	33 → \bar{x} 56,5 → 77 Jahre
♀ (6)	33 → \bar{x} 50,3 → 77 Jahre
♂ (6)	51 → \bar{x} 62,7 → 72 Jahre
D-Glucosaminsulfat (n = 11)	
Alter:	32 → \bar{x} 50 → 74 Jahre
♀ (4)	32 → \bar{x} 49,8 → 74 Jahre
♂ (6)	35 → \bar{x} 50,2 → 59 Jahre
1x k. A.	

Tab. 3 zeigt, welche Patienten der jeweiligen Gruppen eine Vorbehandlung hatten, die meist mit nichtsteroidalen Antirheumatika vorgenommen worden war. Weiter werden dargestellt die Zusatzbehandlungen während der Prüfung, die im wesentlichen bestanden aus Bewegungsbehandlung, Wärmeverabreichung, Elektrotherapie sowie Bäder und Massagen und schließlich wird noch die Zahl der Begleitbehandlungen der jeweiligen Patienten dargestellt. Diese war in der Hauptsache erforderlich wegen Durchblutungsstörungen, Hypertonie, Hyperurikämie und Magengeschwür. Interaktionen mit den gleichzeitig verabreichten Medikamenten wurden nicht beobachtet.

Tab. 3:

<i>Behandlungsgruppen</i>		
	NeyArthros	D-Glucosaminsulfat
Vorbehandlung		
Hüftgelenke	10 von 12	9 von 11
Kniegelenke	7 von 9	7 von 8
Zusatzbehandlung		
Hüftgelenke	9 von 12	10 von 11
Kniegelenke	7 von 9	8 von 8
Begleitbehandlung		
Hüftgelenke	8 von 12	8 von 11
Kniegelenke	4 von 9	7 von 8

Auf weitere Einzelheiten der anamnestischen Daten soll aus Zeitgründen verzichtet werden.

Nun zu den Ergebnissen der einzelnen Gruppen.

Bei den Kniearthrosen nahmen die Schmerzen bei Palpation sowie die Schmerzen bei Bewegung deutlich ab mit einer Signifikanz auf dem 5 %-Niveau bei Palpation für das D-Glucosaminsulfat und auf dem 1 %-Niveau bei Bewegung für das gleiche Medikament. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Ausgangslage in dieser Gruppe wesentlich schlechter war als in der NEYARTHROS-Gruppe (Abb. 1 und 2).

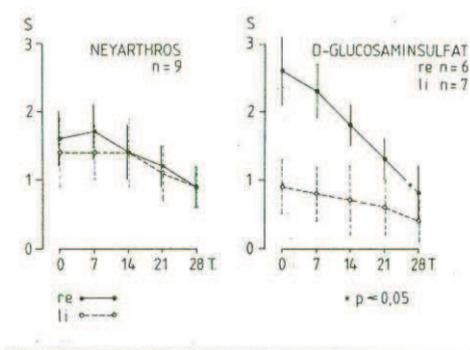


Abbildung 1 Schmerzen bei Palpation des Knies;
 \bar{x} , \pm SEM

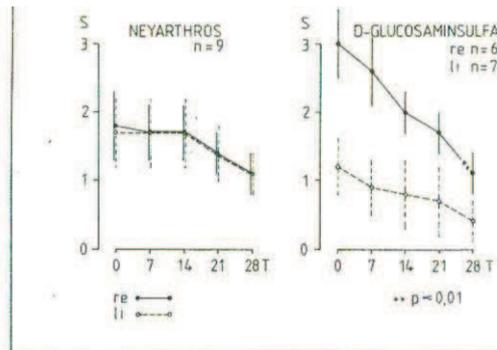


Abbildung 2 Schmerzen bei Bewegung des Knies;
 \bar{x} , \pm SEM

Auffällig ist in der NEYARTHROS-Gruppe die schon bekannte Tatsache, daß in den ersten zwei Wochen eine gewisse Anlaufzeit bis zum Einsetzen der Wirkung erforderlich ist.

Abb. 3 stellt die Verbesserung der Gehfähigkeit beider Gruppen dar. Die Besserung während der Behandlungsperiode mit dem langsameren Ansprechen der NEYARTHROS-Gruppe ist gut zu sehen. Im Vergleich zum Vorbefund ist die Besserung in der NEYARTHROS-Gruppe signifikant auf dem 1 %-Niveau.

Auch die übrigen Parameter wie Gelenkzustand, Gelenkkapselschwellung und, falls vorhanden, Rötung und Überwärmung wurden in beiden Gruppen während der Therapie deutlich gebessert ebenso wie die Beweglichkeit im Sinne von Beugung und Streckung, letztere bei einer Vorbehandlung bestehender Streckhemmung.

Der Befund der Hüftgelenke besserte sich ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen.

Die Schmerzen bei Palpation gingen in beiden Gruppen deutlich zurück mit Signifikanz im Vergleich zum Vorbefund am Ende der Behandlung auf dem 5 %-Niveau für rechts in beiden Gruppen (Abb. 4). Die Schmerzen bei Bewegung besserten sich ebenfalls in beiden Gruppen deutlich mit einer Signifikanz jeweils für das rechte Hüftgelenk bei NEYARTHROS auf dem 1 %-Niveau und bei D-Glucosaminsulfat auf dem 5 %-Niveau (Abb. 5). Die Abduktion besserte sich ebenfalls in beiden Gruppen. In der NEYARTHROS-Gruppe rechts signifikant auf dem 0,1 %-Niveau und in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe auf dem 5 %-Niveau (Abb. 6).

Die Adduktions-Besserung zeigt Abb. 7: eine Besserung in beiden Gruppen mit Signifikanz für rechts auf dem 5 %-Niveau in der NEYARTHROS-Gruppe. Die Extension wurde ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen verbessert mit Signifikanz auf dem 5 %-Niveau in der NEYARTHROS-Gruppe für rechts (Abb. 8).

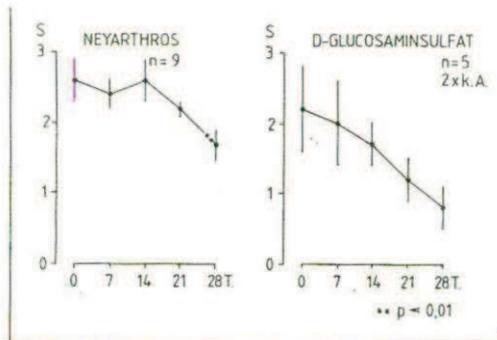


Abbildung 3 Gehfähigkeit des Knies; \bar{x} , \pm SEM

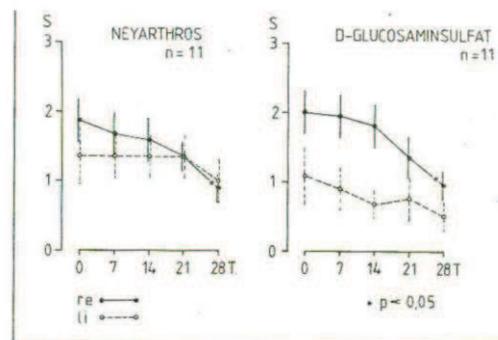


Abbildung 4 Schmerzen bei Palpation der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

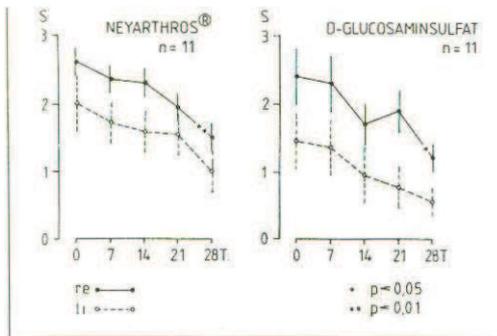


Abbildung 5 Schmerzen bei Bewegung der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

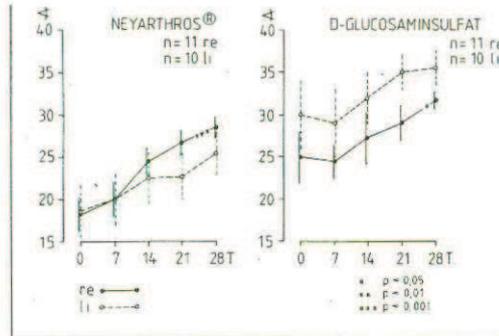


Abbildung 6 Abduktion der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

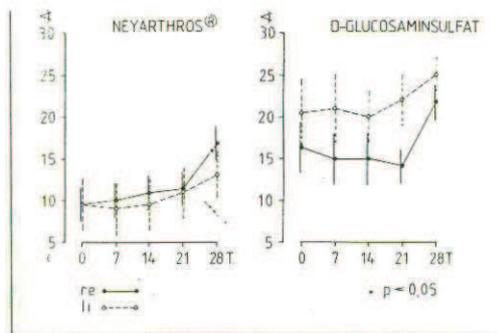


Abbildung 7 Adduktion der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM; rechts n = 11, links n = 10

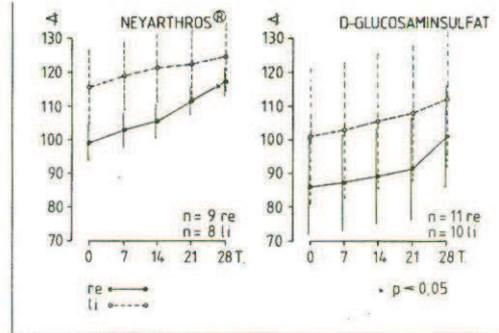


Abbildung 8 Extension der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

Die Flexion der Hüfte (Abb. 9) wies ebenfalls eine deutliche Zunahme in der NEYARTHROS-Gruppe auf, während in der D-Glucosaminsulfat-Gruppe die Zunahme der Flexion praktisch unbedeutend war, allerdings auch bei einer besseren Ausgangslage im Vergleich zur NEYARTHROS-Gruppe. Die Außenrotation (Abb. 10) wurde ebenfalls verbessert mit Signifikanz auf dem 5 %-Niveau für links in der NEYARTHROS-Gruppe und die Innenrotation wies in beiden Gruppen eine leichte Besserung, allerdings nicht signifikant auf.

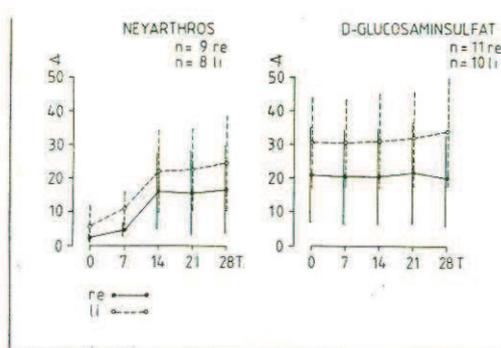


Abbildung 9 Flexion der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

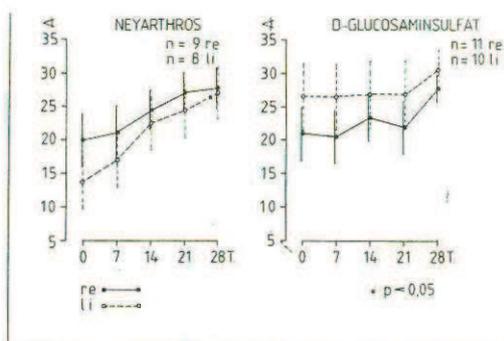


Abbildung 10 Außenrotation der Hüfte; \bar{x} , \pm SEM

Unter diesen Behandlungsergebnissen besserte sich natürlich auch der Ist-Zustand der Patienten beider Gruppen, sowohl im Urteil des Arztes als auch des Patienten.

Begleiterscheinungen wurden von den mit NEYARTHROS behandelten Patienten in 3 Fällen angegeben und zwar einmal Juckreiz nach der 8. Injektion, der aber toleriert wurde, einmal starke Kopfschmerzen, die ständig bestanden und die nach drei Wochen bei bis dahin guter Besserung der Hüftbeschwerden zum Absetzen führten, und in in einem Fall bestanden ständig Magenschmerzen, die mit SOSTRIL behandelt wurden. Ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat wurde lediglich in dem Fall mit Kopfschmerzen vom Prüfer angenommen, während der Juckreiz als fraglicher Zusammenhang beurteilt wurde.

In der D-Glucosaminsulfat-Gruppe traten in einem Fall Begleiterscheinungen bei einem Patienten mit Hüftarthrose auf und zwar wurde über ständige Schmerzen geklagt, die unter entsprechender Medikation aber toleriert wurden.

Vor Darstellung des Therapieerfolges und der Gesamt-Verträglichkeit soll noch die Dauer der Erkrankung in beiden Gruppen dargestellt werden. Wie aus Tab. 4 hervorgeht, sind in der NEYARTHROS-Gruppe mehr Patienten sowohl auf den Knie- als auch bei den Hüftgelenken mit einer Dauer der Erkrankung bis bzw. über 5 Jahren.

Tabelle 4

	<i>Dauer der Erkrankung</i>			
	<i>NeyArthros-</i>		<i>D-Glucosaminsulfat</i>	
	<i>Knie-gelenk</i>	<i>Hüft-gelenk</i>	<i>Knie-gelenk</i>	<i>Hüft-gelenk</i>
bis 6 Monate	-	-	3	1
bis 1 Jahr	2	-	1	2
bis 3 Jahre	2	2	1	2
bis 5 Jahre	2	4	2	3
über 5 Jahre	3	6	1	3

Abb. 11 stellt die Beurteilung des Therapieerfolges in den Kniegelenksgruppen dar. Es zeigt sowohl im Arzt- als auch im Patientenurteil ein Überwiegen der Angaben "sehr gut" und "gut" in den NEYARTHROS-Gruppen. Die Verträglichkeit der Kniegelenksgruppen wurde von Arzt und Patient für beide Gruppen als "sehr gut" bzw. "gut" eingestuft.

Den Therapieerfolg nach Arzt- und Patientenurteil bei den Hüftgelenkspatienten zeigt Abb. 12.

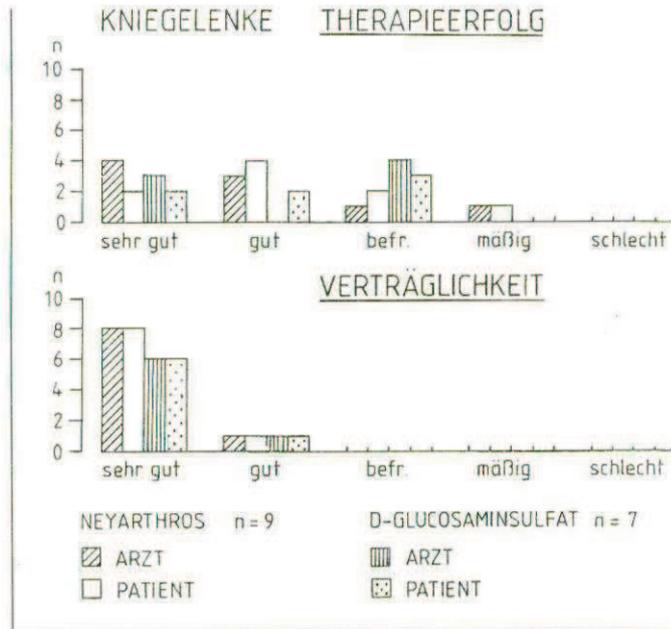


Abbildung 11 Therapieerfolg am Kniegelenk

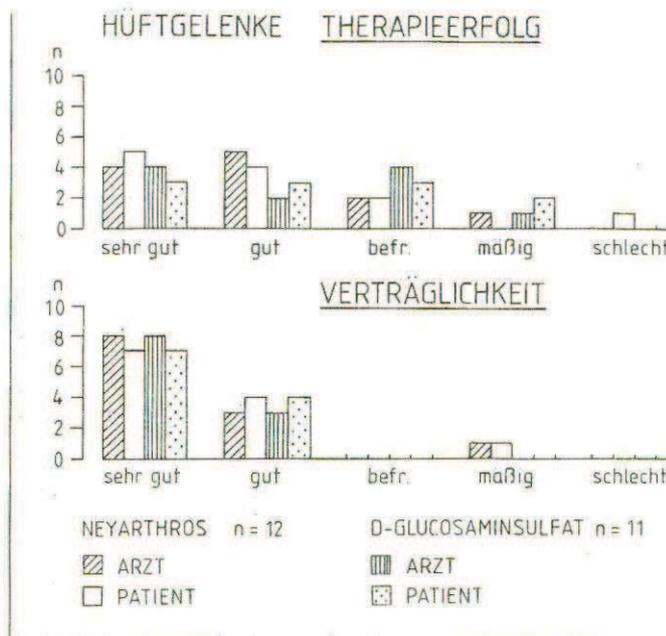


Abbildung 12 Therapieerfolg und Verträglichkeit am Hüftgelenk

Auch hier zeigt sich im Urteil sowohl von Arzt als auch Patient ein Überwiegen der NEYARTHROS-Gruppe für das Urteil "sehr gut" und "gut", und die Verträglichkeit liegt für beide Gruppen im Arzt- und Patientenurteil praktisch gleich.

Als Gesamtschau zeigt Abb. 13 den Therapieerfolg zusammengefaßt für die Hüftgelenks- und Kniegelenks-Gruppen.

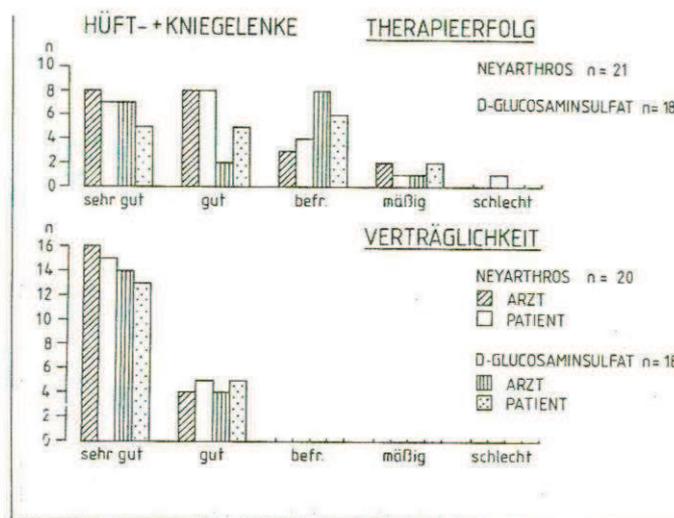


Abbildung 13 Therapieerfolg und Verträglichkeit am Hüft- und Kniegelenk

Man sieht in den Gruppen "sehr gut", "gut" ein Überwiegen des Präparates NEYARTHROS, was um so bemerkenswerter ist, wenn man die im Vorangehen gezeigte bereits bestehende Dauer der Erkrankung berücksichtigt.

Die Verträglichkeit wird zusammengefaßt in beiden Gruppen, sowohl für NEYARTHROS als auch für das D-Glucosaminsulfat, nur mit "sehr gut" und "gut" bewertet.

Ein Vergleich mit einer früher durchgeführten Vorbehandlung wurde in 8 Fällen der Hüftarthrosen der NEYARTHROS-Gruppe angegeben. Abgesehen von 2 Fällen mit der Beurteilung "etwa gleich", wurde von 6 Patienten die NEYARTHROS-Behandlung als "besser" bzw. "viel besser" angegeben im Ver-

gleich zur Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Ein Fall aus der D-Glucosaminsulfat-Gruppe mit Hüftarthrose gab zur Vorbehandlung das Urteil "etwa gleich" an.

Die Ergebnisse unserer Studie dürften gezeigt haben, daß die Behandlung der Knie- und Hüftarthrosen mit NEYARTHROS intramuskulär eine echte und erfolgreiche Alternative in der Therapie dieser degenerativen Erkrankungen darstellt.

Klinische Erfahrungen mit Dilutionen makromolekularer Organlysate
(NEYARTHROS) bei Gonarthrosen

G. VETTER
Bensheim

Entsprechend ihrer klinischen und sozial-medizinischen Bedeutung wird die Arthroseforschung weltweit intensiv vorangetrieben und Jahr für Jahr werden erstaunliche Erkenntnisse gewonnen. Die entscheidende Rolle des Chondrozyten im Krankheitsgeschehen und seine Fähigkeiten sowohl die degenerativen als auch die regenerativen Vorgänge zu steuern, werden erneut bestätigt. Auch der Stoffwechsel der Proteoglykane und die Biomechanik der Hydroelastizität der Knorpelgrundsubstanz konnten auf molekularer Ebene weiter abgeklärt werden.

Bei diesen Erkenntnissen war es nur logisch, Dilutionen makromolekularer Organlysate aus xenogenen Gelenkgeweben (NEYARTHROS) therapeutisch bei der Arthrosekrankheit einzusetzen.

Um harte Kriterien für die Beurteilung von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu schaffen, wurde im klinischen Versuch ein Prüfungsdesign gewählt, das pragmatisch und konkret ist, nämlich die intraartikuläre Injektion.

Bei einer vorstisgehenden Pilotstudie wurden bemerkenswert gute Ergebnisse und eine überzeugende lokale und allgemeine Verträglichkeit festgestellt. Deswegen wurde eine Doppelblindstudie eingeleitet, in der NEYARTHROS mit einem bis dahin gängigen intraartikulär anwendbaren Antiarthrotikum, nämlich Glukosaminsulfat, verglichen wird.

In die Studie gingen jeweils 20 Patienten ein, die nach Alter und Geschlecht, aber auch nach Begleiterkrankungen und der dadurch notwendigen Begleittherapie vergleichbar waren.

Es wurden nur Schweregrade II und III in einer aktiven, d.h. schmerzhaften Krankheitsphase zugelassen.

Während des Versuches konnten die Patienten bedarfsweise ein Schmerzmittel (Paracetamol) benutzen, mußten dies aber dokumentieren.

Prüfkriterien waren subjektive Symptome, wie Ruhe, Druck- und Bewegungsschmerz und objektive Befunde, wie Ausmaß der Gelenkfunktion, Schwellungszustand und Geheleistung.

Diese Untersuchungen wurden zu Beginn, nach 4 und 8 Wochen, bzw. nach 3 und 6 Wochen, nachdem es sich ergeben hatte, daß über die 6-Wochen-Frist hinaus eine Befundänderung nicht mehr erfolgte, durchgeführt.

Es handelte sich überwiegend um ambulante Patienten. Die Injektionen wurden 3x wöchentlich intraartikulär verabreicht.

Im Labor wurden die üblichen Sicherheitskontrollen, wie BSG, Blutbild, Leberfermente, Nierenfunktionswerte und Stoffwechselfparameter zu Beginn und Ende des Versuches kontrolliert.

Behandlungsabbrüche erfolgten unter der Therapie mit NEYARTHROS in keinem Falle, unter Glukosaminsulfat in 2 Fällen. Unerwünschte Wirkungen traten bei NEYARTHROS weder lokal noch allgemein auf, während bei Glukosaminsulfat 6x ein leichter Injektionsschmerz und 2x ein mäßiger Reizerguß beobachtet wurde.

Was die Wirksamkeit anbetrifft, so kann allgemein von einer deutlichen Besserung der subjektiven und objektiven Phänomene im Laufe der Behandlung gesprochen werden. Unter NEYARTHROS traten diese Effekte aber in der Regel schneller ein und zeigten auch global ein besseres Ergebnis.

Dies wird in den nachfolgenden graphischen Darstellung deutlich gemacht. Die Laborparameter zeigten im Vergleich zum Ausgangsbefund in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen.

Eindrucksvoll war der Vergleich von Therapieerfolg und Verträglichkeit hinsichtlich dieser Parameter zu der letzten Vorbehandlung. Die Patientenpräferenz fiel deutlich besser aus zugunsten von NEYARTHROS, ebenso auch die Verträglichkeit.

Zusammenfassung

In einem randomisiert durchgeführten Doppelblind-Versuch wurden Dilutionen makromolekularer Organlysate (NEYARTHROS) mit einem Glukosaminsulfat-Derivat mit intraartikulärer Anwendung bei Gonarthrosen verglichen.

Vergleichbarkeit hat bei den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schwere, Dauer der Erkrankung, sowie dem Spektrum der Begleiterkran-

kungen bestanden. Die Injektionen wurden 3x in der Woche für insgesamt 6-8 Wochen gegeben, die lokale und allgemeine Verträglichkeit war unter NEYARTHROS in allen Fällen ohne Beanstandung, bei Glukosaminsulfat wurde 6x leichter Injektionsschmerz angegeben, 2x trat ein Reizerguß auf.

Die Wirksamkeit auf die subjektiven und objektiven Krankheits-symptome war bei beiden Präparaten überzeugend, trat aber bei NEYARTHROS in der Regel früher auf und war auch deutlicher ausgeprägt.

Auch im Vergleich zur Vorbehandlung hatte das Organlysat deutliche Vorteile. Die Untersuchungen wurden noch vor der Indikationsbeschränkung für Glukosaminsulfat durch das Bundesgesundheitsamt abgeschlossen.

Insgesamt ergibt sich, daß Dilutionen makromolekularer Organlysate aus xenogenen foetalen Gelenkgeweben einen überzeugenden Therapieeffekt bei praktischem Fehlen unerwünschter Wirkungen haben und sich somit im therapeutischen Gesamtprofil günstiger darstellen als die Vergleichs-substanz.

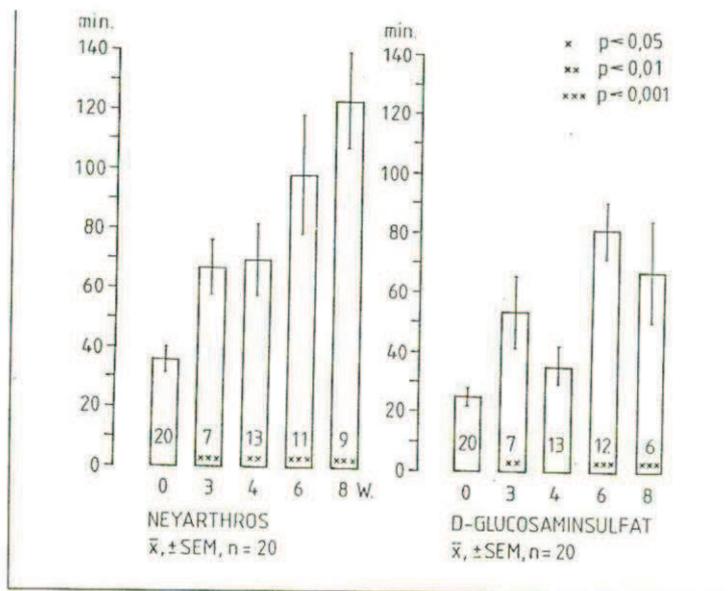


Abb. 1: Geheilung

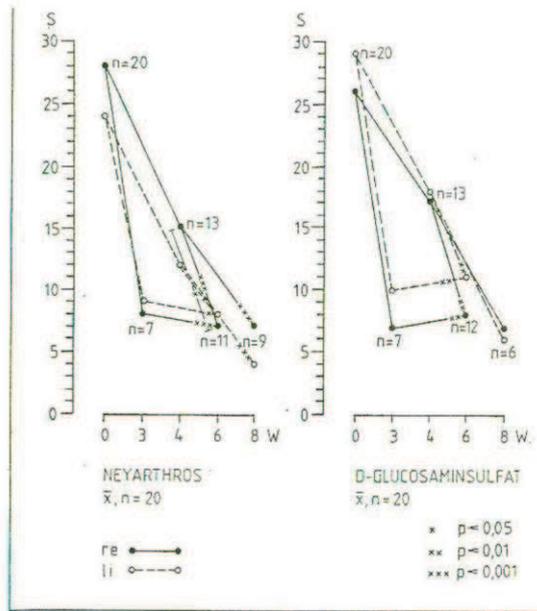


Abb. 2: Bewegungsbehinderung

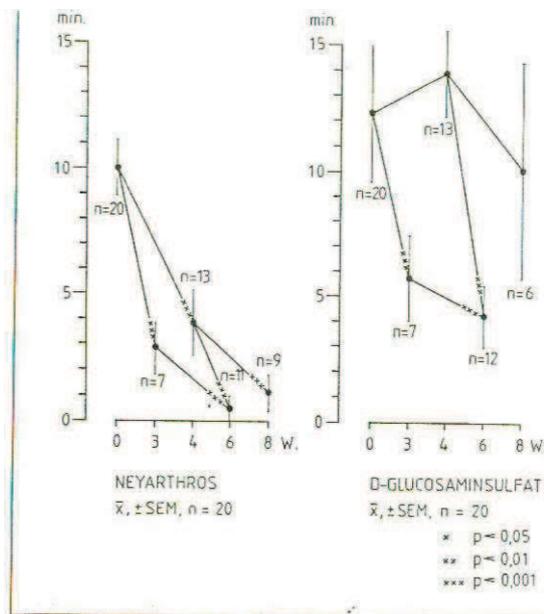


Abb. 3: Anlaufschmerz

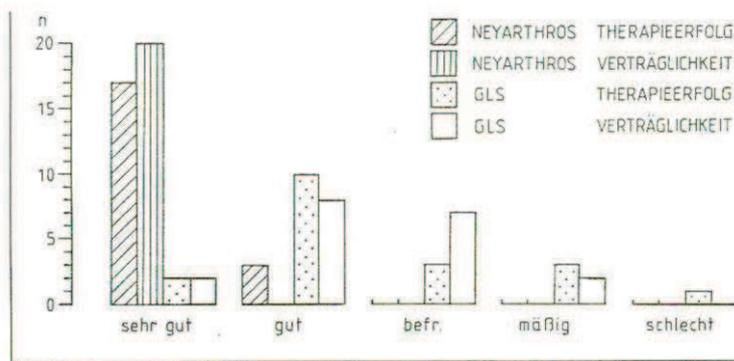


Abb. 4: Therapieerfolg/Verträglichkeit (Beurteilung Arzt und Patient gleich). NEYARTHROS n = 20; GLS n = 19 (1 Patient nach 3 Wochen)

Klinische Befunde

Zu Beginn der Studie, nach 7 Tagen und nach 14 Tagen sowie am Ende der Behandlung wurden klinische Untersuchungen durchgeführt.

1. Gehfähigkeit von 7,5 bzw. 15 m = sec. gemessen in Verum- und Placebo-Gruppe.

Die Gehfähigkeit verbesserte sich in beiden Gruppen, besonders in Gruppe 2 (Abb. 1 und 2).

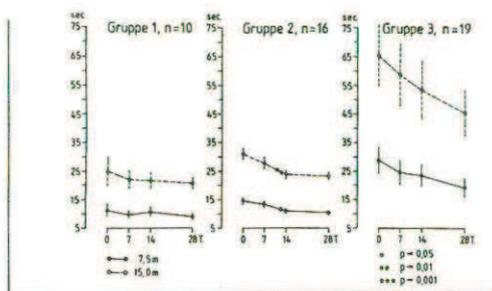


Abbildung 1 Gehstrecke; V-P; x, ± SEM

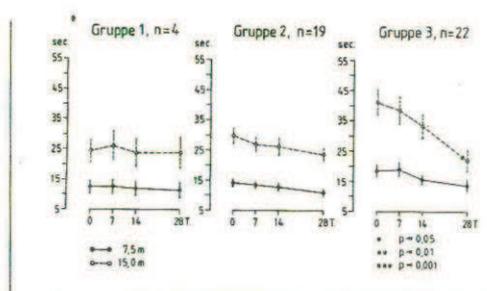


Abbildung 2 Gehstrecke; P-V; x, ± SEM

2. Morgensteifigkeit

Die durchschnittliche Dauer der Morgensteifigkeit ging in beiden Gruppen zurück mit der biologischen Kombinationstherapie. Signifikante Besserung der Verum-Gruppen, besonders in Gruppe 1 und 2 (Abb. 3 und 4).

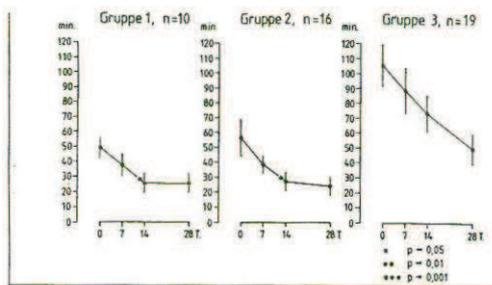


Abbildung 3 Morgensteifigkeit; V-P; x, ± SEM

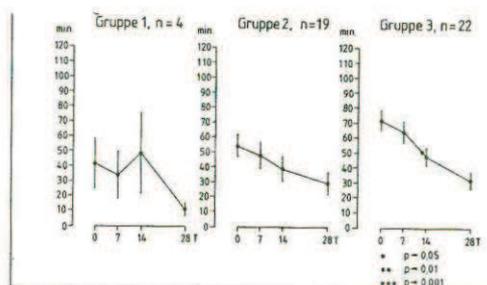


Abbildung 4 Morgensteifigkeit; P-V; x, ± SEM

3. Greifkraft

Die Greifkraft nahm minimal zu, es zeigten sich aber keine signifikanten Abweichungsunterschiede (Abb. 5 und 6).

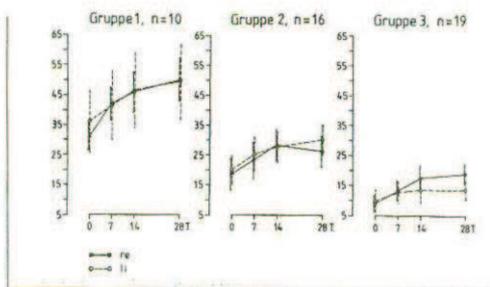


Abbildung 5 Greifkraft; V-P; $\bar{x} \pm \text{SEM}$

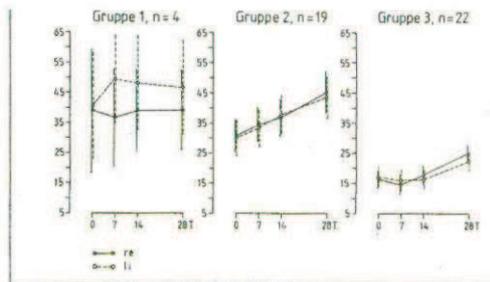


Abbildung 6 Greifkraft; P-V; $\bar{x} \pm \text{SEM}$

4. Die Zahl der entzündlichen Gelenke nahm in beiden Gruppen ab, signifikante Abnahme der entzündlichen Gelenke in der Verum-Gruppe (Abb. 7 und 8).

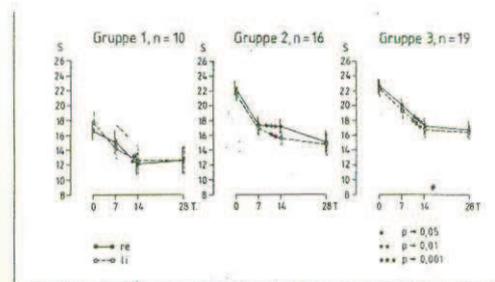


Abbildung 7 Ritchie-Index; V-P; $\bar{x} \pm \text{SEM}$

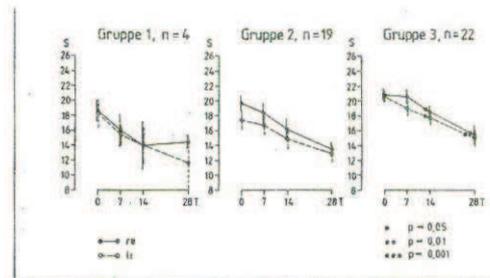


Abbildung 8 Ritchie-Index; P-V; $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Laborchemische Untersuchungen

90 Patienten wurden bei uns laborchemisch untersucht, und zwar vor, während und nach der Behandlung. Es ergaben sich statistisch signifikante

Unterschiede beim Wert der Leukozyten, Eosinophilen, Segmentkernigen Granulozyten (Abb. 9, 10, 11, 12, 13 und 14).

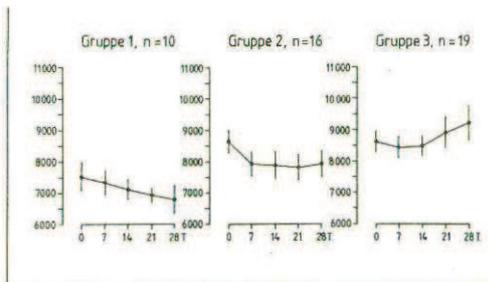


Abbildung 9 Leukozyten; V-P; \bar{x} \pm SEM

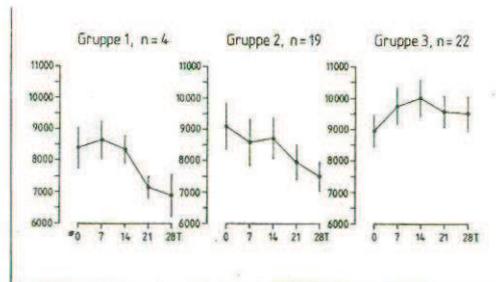


Abbildung 10 Leukozyten; P-V; \bar{x} \pm SEM

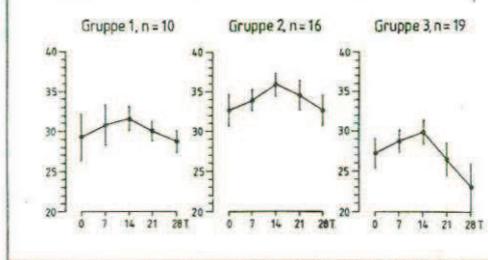


Abbildung 11 Lymphozyten; V-P; \bar{x} \pm SEM

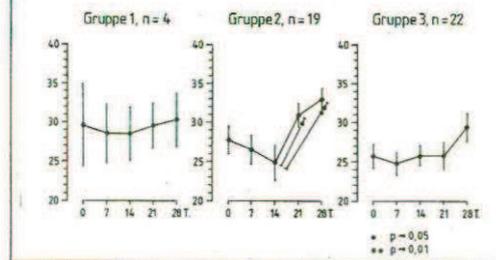


Abbildung 12 Lymphozyten; P-V; \bar{x} \pm SEM

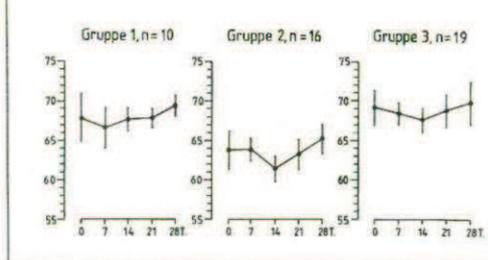


Abbildung 13 Segmentkernige Granulozyten; V-P; \bar{x} \pm SEM

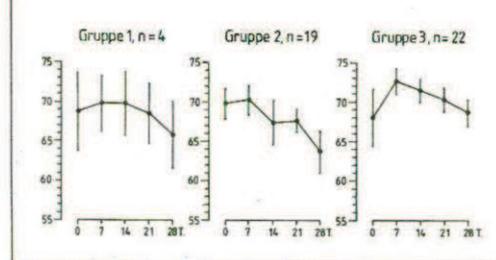


Abbildung 14 Segmentkernige Granulozyten; P-V; \bar{x} \pm SEM

Die BSG zeigte keine signifikanten Veränderungen. Dies liegt nicht an dem Präparat, sondern daran, daß es sich um eine Umstellungstherapie handelt und alle immunstimulierenden Medikamente eine Abnahme der BSG erst später zeigen (Abb. 15 und 16).

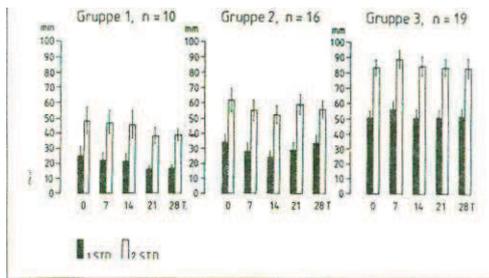


Abbildung 15 BSG; V-P; \bar{x} \pm SEM

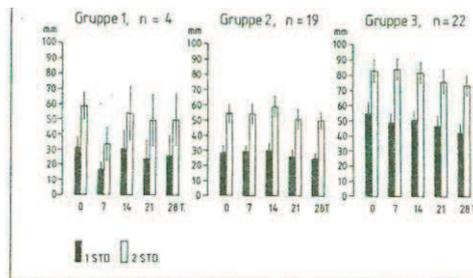


Abbildung 16 BSG; P-V; \bar{x} \pm SEM

Es zeigt sich jedoch eine interessante Veränderung in der synovialen Flüssigkeit (siehe Abb. 17). Hier konnten wir folgendes feststellen: Die Zellzahl nahm im Laufe der Behandlung langsam ab, außerdem wurde eine Abnahme der Granulozyten und eine Zunahme der Lymphozyten und Monozyten erkennbar. Das Gesamteiweiß in der synovialen Flüssigkeit blieb in allen Zeitabständen in beiden Gruppen unverändert. Die Hyaluronsäurekonzentration erhöhte sich langsam bei der Verum-Gruppe, blieb jedoch bei der Placebo-Gruppe unverändert.

Abb. 17 Veränderungen der Synovialflüssigkeit nach intraartikulärer und periartikulärer Injektion von NeyArthros und Placebo

Punktion sowie Injektion von NeyArthros am:	Volumen (ml)	Farbe	Aussehen	Viskosität	PH	Zucker mg/100 ml	Gesamteiweiß g/100 ml	Rheumafaktor	Hyaluronat (mg/100 ml)	Leukoz. zahl mm ³	Granulos. Lymphoz. anteil %
(P) 8.2.1983	10	gelb	getrübt	niedrig	9	44	5	+	142	14200	58 % 28 % 4 Mono 6 Pl 4 Re
(P) 8.3.1983	6	gelb	getrübt	niedrig	9	48	5	+	162	9500	44 % 36 % 20 % Mono
(P) 13.5.1983	4	gelb	getrübt	niedrig	8	30	5	+	96	13800	60 % 12 % 16 % Mono 12 % ande
(P) 10.6.1983	4	gelb	getrübt	niedrig	8	30	5	+	102	8500	58 % 14 % 14 % Mono 14 % ande

Der Rheumafaktor zeigt signifikante Besserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Er nahm bei Verum ab, blieb bei der Placebo-Gruppe unverändert (Abb. 18).

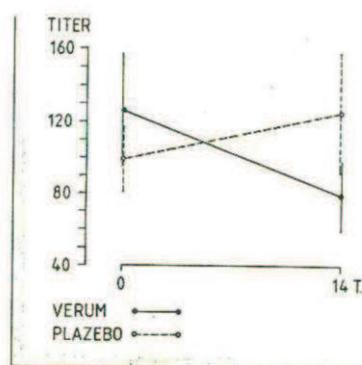


Abbildung 18 Rheumafaktor;
 $n = 38; \bar{x} \pm SEM$

Diskussion und Schlußfolgerung

Die Wirkung der physikalischen Therapie, die bei unseren Patienten in standardisierter Form immer neben der biologischen Therapie verwendet wurde, steht hier zur Diskussion.

Es stellt sich hier die Frage, welcher Prozentsatz allein auf die physikalischen Anwendungen zurückgeführt werden kann. Nach Ergebnissen von mehreren Autoren wurde ein Behandlungserfolg bei der Kombinationstherapie festgestellt. Nach unseren Erfahrungen ist eine sinnvolle Kombination mit medikamentösen Anwendungen aufeinander abgestimmten und in bezug auf die Wirkung genau kalkuliert und berechneten physikalischen Maßnahmen ein Optimum an Therapieeffekt.

Die biologische Kombinationstherapie NEYTHYMUN + NEYCHONDRIN + NEYARTHROS öffnet neue Aspekte in der Rheumatherapie. Die klinischen

Studien spielen hierbei eine große Rolle, wobei die Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie die Nebenwirkungen beurteilt werden.

Die Dauer der Studie betrug 4-6 Wochen, was aus medizinischer Sicht zu kurz ist. Es wäre sinnvoll, die Patienten länger zu kontrollieren. Es stellt sich auch die Frage, ob man die Kombinationstherapie anwendet oder die gleichen Medikamente in getrennter Form, wie NEYTHYMUN + NEYCHONDRIN als Basistherapie, geben soll. Sicher ist, daß biologischen Substanzen wegen ihrer geringen Nebenwirkungen und guten Verträglichkeit mehr Platz als anderen herkömmlichen Mitteln einzuräumen ist. Trotz der kurzen Dauer der Studie wurde eine Besserung in den klinischen und laborchemischen Parametern erreicht.

Zusammenfassung

In dieser Doppelblindstudie wurden 90 Patienten mit klassischer rheumatoider Arthritis in 2 Gruppen unterteilt. Eine Gruppe bekam die biologische Behandlung mit NEYTHYMUN + NEYCHONDRIN + NEYARTHROS, die andere Gruppe nur Placebo.

Die Gruppen wurden in 2 Abschnitten (Phase A + B) untersucht, wobei ein Wechsel von der Verum- zur Placebo-Gruppe und umgekehrt möglich ist (cross over). Hier interessierte besonders, wie sich unter den vorgenannten Bedingungen bei stationärer Behandlung die Therapieerfolge zeigen.

Während der 4-6 wöchigen Behandlung wurden wöchentlich 14 Ampullen NEYCHONDRIN + NEYTHYMUN "f" und 7 Ampullen NEYARTHROS verabreicht, der anderen Gruppe Placebos.

Während des stationären Aufenthaltes bekamen die Patienten physikalische-balneologische Therapie in Form von 3 Massagen wöchentlich, 2-3 x Elektrotherapie und 3 medizinische Bäder.

Für die klinischen Parameter wurde folgendes untersucht: Morgensteifigkeit, Greifkraft, Beurteilung der subjektiven Schmerzhaftigkeit - nach Bedarf wurde den Patienten PARACETAMOL verabreicht - und Gelenkindex nach RITCHIE, Umfang der proximalen interphalangealen Gelenke in mm, sowie die Verträglichkeit. Als laborchemische Untersuchungen wurden serologische Tests, BSG, Blutstatus, Transaminasen, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Kreatinin, Harnsäure sowie Urinkontrollen durchgeführt.

Literatur

- FASSBENDER, H.G., Pathologie rheumatischer Erkrankungen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
- FRIEDMANN, H., Thymus Factors in Immunity. Ann. N. Y. Acad. Sei.: vol 249 (1976).
- GREILING, H. und KANEKO, M., Arzneimittelforschung 23, 593 (1973).
- GREILING, H., Zur Biochemie der rheumatoiden Arthritis. Verh. dtsh. Ges. Rheum. Band 2, 26 (1972).
- GREILING, H., Biorheological properties and the proteo hyaluronate content of synovial fluid. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1974.
- GOLDSTEIN, A.L., HOOPER, J.A., SCHULHOF, R.S., COHEN, G.R., THRUMAN, G.B., McDANIEL, M.C., WHITE A. and DARDENNE, M., Thymosin and the immunopathology of aging. Fed. Proc. 33, 2053-56 (1966).
- PUHL, W., DUSTMANN, H.O., und BURRI, C., Meniskusläsion und posttraumatische Arthrose am Kniegelenk. Unfallheilkunde, 118-128 (1976).
- SCHUHMACHER, K., Möglichkeiten einer immunologischen Therapie von Autoimmunkrankheiten und Tumorkrankheiten. Therapiewoche 28, 4102 (1978).
- WILMS, K., Das Dilemma der Langzeittherapie mit Immunsuppressiva. Therapiewoche 28, 2559-68 (1978).

Das Umdenken in der Polyarthritits-Therapie

Z. HOFFMANN
Stuhr-Brinkum

Seit 9 Jahren führen wir zur Behandlung der chronischen Polyarthritits 3 Maßnahmen durch:

1. Die Gegensensibilisierung zur Bildung von idiotypischen Autoantikörpern,
2. Antikörperfragmente zur Blockierung des Komplements und der Zellrezeptoren dafür,
3. xenogene Organlysate in der Größenordnung von Peptiden und Nucleotiden, die eine Organ-, nicht aber eine Individualitätsspezifität haben.

Dabei zeigte es sich, daß sich eine überraschend gute Wirksamkeit bei Fehlen von sowohl Nebenwirkungen als auch Progredienz entwickelte. Nachdem nun 560 Fälle behandelt worden sind, haben wir den Chef der Bremer Rheumaklinik, Herrn PD Dr. BOTZENHARDT, um konsiliarische Mitarbeit zur Dokumentation gebeten.

Wir nahmen dafür in der Reihenfolge ihres Erscheinens die nächsten 18 Polyarthritiker und gewannen die folgenden Ergebnisse.

Es fanden sich bei diesen Polyarthritikern als Nebenbefund chronische Infekte an Zähnen, Tonsillen, Nebenhöhlen, Harnwegen, Gallenblase, Atemwegen, Darm und Conjunktiven. Es ist unerläßlich, solche Herde zu sanieren, dann eine Symbioselenkung anzuschließen, Elektrolysate zu substituieren usw.

Weitere Nebenbefunde waren ein Diabetes mellitus, ein Morbus Crohn und ein Zustand nach operiertem Colon-Carcinom. Diese Krankheiten wurden durch entsprechende Zusätze von zytoplasmatischen Präparaten mitbehandelt und offenbar geheilt.

>

Unsere kontrollierte Behandlungsreihe umfaßte folgende Krankheiten:

seronegative chron. Polyarthritits	
Stadium I	
Stadium II	
seropositive chron. Polyarthritits	
Stadium II	
Stadium III	
Stadium IV	
Morbus Bechterew	2
chron. Polyarthritits und Psoriasis seronegativ	
Stadium I	1
Stadium II	1
Stadium III	3

Es sei noch bemerkt, daß dieser Bericht lediglich die grundsätzliche Wirksamkeit unserer Therapie darstellt. Das therapeutische Vorgehen im einzelnen ist andernorts mehrfach dargestellt worden.

Wirksam wird die Therapie im Laufe weniger Wochen, wenn nicht vorher Immunsuppressiva gegeben worden waren. Die Immunsuppression erforderte oft mehrere Monate geduldiger Injektionsserien zur Desensibilisierung, wobei endlich die rheumatische Reaktion abklang und damit auch die objektive Symptomatik.

Besondere Hinweise zur Durchführung der Behandlung mit der Serumdesensibilisierung und der zytoplasmatischen Stimulierung und Immunisierung:

Nach Sanierung des Infektherdes ist die Infektanfälligkeit zu therapieren mit NEYDESIB, NEYFAEXAN, FEGACOREN. Beim entzündlichen Schub der cP findet sich ein Überwiegen der T-Helferzellen infolge einer Insuffizienz der T-Suppressorzellen. Im fötalen Thymus gibt es vorwiegend T-Suppressorzellen, die ja die mütterlichen Antikörper gegen den Föten abzuwehren haben. Daher nutzt man therapeutisch das fötale Thymus und gibt NEYTHYMUN "f" Dil., Dil III, Sol, letzteres evtl. mehrmals hintereinander i.m. Hinzufügen könnte man Nebenniere-Revitorgan 20. In hartnäckigem Falle kann ein Corticoid notwendig werden, das man in ausschleichender

Dosierung gibt, um anschließend Nebenniere oder das Kombinationspräparat NEYDESIB zu geben.

Sind vorher längere Zeit Basistherapie und Antirheumatika gegeben worden, dann sind die autoaggressiven Antikörper aus dem Blut zurückgedrängt. Um sie für die Herstellung des ALLERGOSTOP I und II vorzufinden, provoziert man mit PLENOSOL oder ESBERITOX.

Bei derber Schwellung der Synovialis ist zusätzlich an NETUMORIN zu denken. Wenn ein Kniegelenkserguß trotz wiederholten Punktierens und anschließender Instillation von NEYARTHROS weiter rezidiert, dann ist die Synoviorthese doch nützlich. Nur muß man anschließend NEYCHONDRIN zur Beruhigung des Gelenkes geben und Calcium zur vegetativen Sedierung.

Zur Unterstützung der Thymus hilft auch die Quaddelung der HWS mit ESBERITOX.

Man kann in der Mischspritze ALLERGOSTOP I und RevitOrgan-Dilutionen geben. Das ALLERGOSTOP II hingegen muß wegen seiner sehr reaktionsfreudigen Immunglobulinfragmente allein s.c. gegeben werden.

Man wird während der Behandlungskur den Patienten immer mal wieder ins Gespräch ziehen, um evtl. neue Symptomatik oder psychische Probleme neu zu bedenken und ins Kalkül zu ziehen.

Spezielle Beobachtungen bei unserer Behandlungsserie:

Die Entzündungsparameter gingen in 18 (von 19 Fällen) auf Normalwerte zurück. Das blieb bei einer Bechterew-Patientin aus, die aber doch von einem Erfolg sprach, weil die Schmerzen anhaltend abgeklungen waren, was bei der früheren Medikation mit NSAR nicht gelungen war. Sie war im Laufe von 8 Jahren in Intervallen immer mal wieder behandelt worden - stets mit befriedigendem Erfolg. Röntgenologisch war in dieser Zeit keine Progredienz nachweisbar.

Die synovialitische Schwellung, die Beweglichkeit der Gelenke und ihre Belastbarkeit sowie die Muskelkraft besserten sich ganz erheblich. Der Steinmetz konnte wieder in seinem Beruf arbeiten, die Hausfrauen wieder schmerzfrei hantieren und der Büroangestellte gut gehen und Treppen steigen. Bei dem Sportlehrer, mit Bechterew und rezidivierendem Kniehydrops, sistierte der Erguß endlich, so daß er seinen Beruf wieder aufnehmen konnte. Die Rheumaknoten bei dem Kaufmann heilten ohne besondere Lokalbehandlung ab.

3 Patienten konnten wir über 5-6 Jahre beobachten. Während dieser Zeit wurden sie schubweise behandelt und röntgenologisch kontrolliert. Einer war cP Stadium II und 2 Patienten Stadium II-IV. Eine Progredienz war in keinem Fall mehr aufgetreten. Eine Patientin wurde, nachdem sie im Laufe von 7 Jahren 3 Behandlungsserien erhalten hatte, wieder seronegativ.

Die Arbeitsfähigkeit wurde wiedergewonnen bei dem Steinmetz, bei dem Matrosen auf dem Hafenschlepper, bei dem Büroangestellten mit seinen schweren Beugekontrakturen in Knien und Schultern, bei dem die Schultern völlig frei wurden und die Kniestreckung um 50 % verbessert.

Bei dem zitierten Matrosen waren besonders die mp.-Gelenke beider Hände von 1972-1983 stark arrodiiert. Dann setzte unsere Therapie ein, wodurch die Progredienz aufhörte, ja sogar die Gelenke sich erkennbar erholten.

Frau M. S. konnte früher aus finanziellen Gründen die Therapie nicht konsequent durchführen. Ihr wurde die Basistherapie verordnet: in dieser Zeit entstand eine wesentliche Verschlechterung vom Stadium II zum Stadium III-IV. Dann begannen wir vor 6 Jahren wieder mit der immunmodulierenden Therapie: von da ab konnte die Progredienz abgefangen werden.

Die cP im Stadium I-III spricht mit großer Sicherheit auf unsere Therapie an und hat kaum Versager. Es ist für den Therapeuten erfreulich geworden, eine Polyarthrititis zu behandeln.

Die Behandlungserfolge bei dieser kleinen Gruppe von Polyarthritikern sind repräsentativ für das große Kollektiv von 560 behandelten Polyarthritikern. Sie zeigen, daß mit unseren Prinzipien ein gangbarer Weg gefunden wurde, nebenwirkungsfrei zu therapieren. Es hat den Anschein, daß es gelingt, modulierend in das gestörte Immunverhalten einzugreifen, so daß die Patienten sich nach der Behandlung ausgesprochen wohl fühlen. Die Normalisierung der Laborparameter belegt objektiv diese Aussage.

Im Gegensatz zur stabilisierenden Wirkung unserer Therapie steht die tägliche Beobachtung, daß unter der Basistherapie die Gelenke überraschend oft und schnell destruieren. Das ist ein teurer Preis für die symptomatische Therapie nach antiphlogistischen und analgetischen Gesichtspunkten. Der Vergleich beider Therapieformen führt zur Einsicht, daß man in der Rheumatherapie umdenken muß.

Noch eines ist zu bedenken: Man hat sich in der Rheumatologie große Mühe gegeben, die verschiedenen Formen der chronischen Polyarthrititis zu

differenzieren, in der Annahme, daß für sie unterschiedliche Behandlungsprinzipien gefunden werden müßten. Da sich nun aber zeigt, daß die therapeutischen Wirkungsprinzipien für alle Polyarthritiformen passen, daß lediglich die Wahl der xenogenen Organlysate der jeweiligen Form anzupassen ist, ist anzunehmen, daß die Lokalisation an Gelenke und Wirbelsäule etwas Sekundäres ist, daß aber das auslösende Moment jeweils der persistierende Infekt ist.

NEYARTHROS und NEYCHONDRIN in der Orthopädischen Praxis

R. REITER
Wien

Im Laufe von 4 Jahren wurden insgesamt 430 Patienten mit NEYARTHROS und NEYCHONDRIN behandelt. Die Nachuntersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, so daß es sich hier nur um einen vorläufigen Bericht handelt.

Es wurden 381 weibliche und 49 männliche Patienten behandelt, mit folgenden Diagnosen:

- 238 Kniearthrosen
- 43 Coxarthrosen
- 106 Spondylosen
- 13 Chondropathien der Patella
- 12 Arthrose des oberen Sprunggelenkes
- 14 Polyarthrosen
- 4 Omarthrosen

Zur Technik: Bei den Kniearthrosen wurden NEYARTHROS und NEYCHONDRIN immer intraartikulär verabreicht, also insgesamt 1560 intraartikuläre Injektionen. Die Injektion erfolgte 2 mal wöchentlich. Es wurde jeweils eine Originalpackung zu 5 Ampullen Dilution von NEYARTHROS und NEYCHONDRIN der Stärke I - III verabreicht. Die Stärken I - III beider Medikamente wurden für die Injektion immer in eine Spritze aufgezogen und intraartikulär verabreicht. Als Abschluß dieser intraartikulären Injektionskur wurden NEYARHTORS und NEYCHONDRIN als Trockensubstanz intramuskulär gegeben. In letzter Zeit wurde statt der Trockensubstanz die Stärke III der Dilutionen von NEYARTHROS und NEYCHONDRIN intraartikulär verabreicht.

Bei der Coxarthrose ist es erfahrungsgemäß schwierig, intraartikulär zu injizieren, besonders bei ausgeprägten arthrotischen Veränderungen, so daß man bei der Coxarthrose eher eine paraartikuläre Infiltration annehmen muß.

Bei den Chondropathien der Patella und bei den Arthrosen der oberen Sprunggelenke und der Schultergelenke wurden die Injektionen ebenfalls intraartikulär gegeben.

Bei den Spondylosen wurden NEYARTHROS und NEYCHONDRIN im schmerzhaften Segment subcutan injiziert bzw. bei Schmerzen im Bereich des gesamten Achsenskeletts intramuskulär, ebenso bei der Polyarthrose.

Die Patienten wurden 6 Wochen nach Beendigung der Injektionskur zur Kontrolluntersuchung wiederbestellt.

Verträglichkeit: Lediglich bei 2 Fällen mit Kniearthrose stellte sich nach Gabe der Stärke III intraartikulär ein Reizzustand des Kniegelenkes ein, der aber auf Ruhigstellung und entsprechende kausale Therapie zum Abklingen kam. Die Gelenkspunktate, die der bakteriologischen Untersuchung zugeführt worden waren, waren aber immer steril. Bei allen übrigen Patienten wurden NEYARTHROS und NEYCHONDRIN ohne Zwischenfälle vertragen. Dies erscheint um so eindrucksvoller, als der größte Teil der Patienten altersmäßig zwischen 60 und 80 Jahren aufscheint (162 Patienten zwischen 70 und 80 Jahren, 98 Patienten zwischen 60 und 70 Jahren, 84 Patienten zwischen 50 und 60 Jahren, 57 Patienten zwischen 40 und 50 Jahren und 29 Patienten zwischen 30 und 40 Jahren).

Die bisherigen Nachuntersuchungen ergaben die besten Erfolge bei der Kniearthrose, wo NEYARTHROS und NEYCHONDRIN an das Erfolgsorgan direkt herangebracht werden konnte. Hier fanden sich Angaben über Besserung der Beschwerden auffallenderweise schon während der Injektionskur, sowie in besonders günstigen Fällen bis zu maximal 2 Jahren (30 Fälle). An dieser Stelle darf festgestellt werden, daß die Erfolge dieser Behandlung natürlich bei jenen Fällen am besten sind, bei denen die degenerativen Veränderungen noch nicht so weit vorgeschritten waren und noch genügend regenerationsfähiger Knorpel vorliegt. Interessant war auch zu beobachten, daß neben der Lokalwirkung eine deutliche Beeinflussung des Allgemeinbefindens zu bemerken war (Äußerung einer Patientin: "Ich fühle mich wie ein neuer Mensch"). Aufgrund der bisherigen Erfahrungen, kann eine Besserung der Beschwerden bei der Kniearthrose zwischen 50 und 60 Prozent angenommen werden. Etwas weniger günstig zeigten sich die Ergebnisse bei der Coxarthrose, da diese Patienten alle erst mit schwersten degenerativen Veränderungen zur Behandlung erschienen.

Bei den Spondylosen konnten vor allem alle jene Patienten gebessert werden, die ihre Beschwerden in eng umschriebenen Segmenten angaben

(Cervical-Lumbalsyndrome), und daher einer eher gezielten lokalen Behandlung zugeführt werden konnten.

Von den 13 Chondropathien der Patella wurden 10 Patienten beschwerdefrei und 3 konnten gebessert werden. Bei der Arthrose des oberen Sprunggelenkes wurden 6 Patienten beschwerdefrei, in 3 Fällen trat Besserung ein, 3 weitere Patienten blieben bezüglich der Beschwerden unbeeinflusst.

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen stellt die Therapie mit Revitorganpräparaten, hier im speziellen Fall mit NEYARTHROS und NEYCHONDRIN, eine wesentliche Bereicherung der konservativen Therapie bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates dar, die ich in meiner orthopädischen Praxis nicht mehr missen möchte.

Verträglichkeit und Unbedenklichkeit von Organotherapeutika

W. NEUMANN
Hamburg

Organotherapeutika sind Arzneimittel, die durch Herkunft und Zusammensetzung die Einordnung in eine Sondergruppe rechtfertigen. Sie unterliegen jedoch den Wertmaßstäben des gültigen Arzneimittelrechtes, wie jedes andere Arzneimittel auch, nämlich der therapeutischen Wirksamkeit und der therapeutischen Unbedenklichkeit.

Einschränkungen der Überprüfbarkeit stehen nur jenen seltenen Fällen entgegen, die auch für alle anderen Arzneimittelgruppen gelten. Ethische Entscheidungen grundsätzlicher Art bilden auch die Entwicklungs- und Prüfungsbasis für Organotherapeutika. Andererseits gilt es als unethisch, wie auch für andere Arzneimittel, Organotherapeutika unkritisch und irrational zu propagieren und sie vielleicht sogar noch dogmatisch gegen Kritik zu sperren.

FÜLLGRAF hat Wirkungen als "meßbar, fühlbar oder sonst erkennbare Reaktionen" definiert, die "in vivo oder in vitro durch ein Arzneimittel ausgelöst werden".

Es versteht sich von selbst, daß solche Wirkungen mit wissenschaftlichen Methoden festgestellt, nachprüfbar beschrieben und durch biometrische Verfahren verallgemeinerungsfähig gemacht werden müssen. Diese Forderungen sind übrigens auch an "wissenschaftliches Erkenntnismaterial" nach § 24 AMG, das anstelle von originären Versuchsergebnissen verwendet werden kann, zu richten. Erwünschte und ebenso unerwünschte Wirkungen müssen also objektivierbar sein.

Es genügt für die Beurteilung der therapeutischen Unbedenklichkeit nicht die alleinige Sammlung von Nebenwirkungen in empirischen Datensammlungen. Vielmehr müssen diese Datensammlungen bestimmte Fragen zu toxikologischen Sachgebieten - die dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und vom Gesetzgeber bestätigt wurden - beantworten (Tab. 1). Diese Daten müssen in einer gutachterlichen Stellungnahme wertende Folgerungen im Hinblick auf das therapeutische Ziel und den therapeutischen Wert des Arzneimittels beinhalten.

Tab. 1: Fragenkatalog Toxikologische Prüfungsgebiete im Arzneimittelbereich (gemäß Rechtspraxis des BGA)

Vergiftung bei einmaliger Verabreichung
Vergiftung bei mehrmaliger bzw. langdauernder Verabreichung
Einfluß auf die Reproduktion
Abschätzung eines möglichen mutagenen Potentials
Abschätzung eines möglichen cancerogenen Potentials
Abschätzung eines möglichen sensibilisierenden Potentials
Beeinflussung der immunologischen Abwehr
Beeinflussung wichtiger Organ- und Funktionsgebiete (ZNS, Magen-Darmtrakt, Leber, Niere u.a.)
Lokale Reaktion am Applikationsort
Erkenntnisse zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus
Sonderfragen (z. B. Inhalation des Arzneimittels)

Welche toxikologischen Fragenkomplexe sind nun bei einzelnen Arzneimitteln, ganz besonders bei Organotherapeutika zu beantworten und welche Prüfungen sind auszuführen?

Ich beschränke mich hier auf den Teil von Wirkungen und Nebenwirkungen, die präklinisch erfaßt werden.

Der Rat der Europäischen Gemeinschaften hat Empfehlungen zur Durchführung von toxikologischen und kinetischen Versuchen mit Arzneimittelspezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen erlassen (1983 und 1984), die ältere nationale oder internationale Regeln ersetzen. In der Bundesrepublik Deutschland sind Prüfrichtlinien zum AMG (auf der Basis von europäischen Empfehlungen) kurz vor der Fertigstellung. Im Prinzip decken sie die Verträglichkeitsprüfungen auch von Organotherapeutika ab. Bemerkenswert ist eine Ausweitung des Begriffes Arzneimittel in diesen europäischen Direktiven (1984) auf Vakzinen und Blutprodukte (und andere Produkte, die in diesem Zusammenhang aber nicht interessieren).

Der allgemeine Gültigkeitsanspruch dieser europäischen Direktiven für alle Arzneimittel erscheint nur dann auf den ersten Blick konfus und unvollständig, wenn man nicht berücksichtigt, daß in den letzten 15 Jahren 99 % der Arzneimittel-Zulassungen bzw. -Registrierungen klassische Monosubstanzen oder deren Kombination gewesen sind, für die der Prüfungskatalog der EG im wesentlichen konzipiert war. Es darf auch nicht vergessen werden, daß die europäischen Direktiven in der Regel mit "Spezifischen Hinweisen" versehen sind (Tab. 2), die eine große Flexibilität gestatten. Nach unseren Erfahrungen mit dem BGA wurde diese elastische Anpassung in der Vergangenheit im weitesten Umfang praktiziert.

Tab. 2: "Spezifische Hinweise" in den Direktiven der EG, z.B. bei den Generationsversuchen (Reproduktionsversuchen)

Bei der Interpretation der nachfolgenden Methoden ist davon auszugehen, daß es sich nicht um starre Vorschriften handelt und daß die Vorschriften nicht unbedingt generell angewandt werden können. Die Interpretation sollte daher flexibel und auf den vorgesehenen Verwendungszweck des Arzneimittels abgestimmt sein. Die Wahl der Untersuchungen ist zu begründen.

In den letzten Jahren kamen einige sogenannte "Biotechnological Products" (z.B. Interferone, Immunotoxine, bestimmte Hormone und Organprodukte, auch enzymähnliche Verbindungen) in das Zulassungsverfahren. Dabei wurden zwei Wege vom BGA beschritten:

- 1) Das EG-Prüfungsverfahren wurde zugrundegelegt, ausgenommen jener Methoden, die unangemessen oder gar sinnlos erschienen.
- 2) In einer Fall-zu-Fall-Absprache wurde ein Prüfungsprogramm zwischen BGA und Hersteller vereinbart.

In beiden Fällen war der logische Konsens der Basis der Vereinbarung. In letzter Zeit sind zwei in Vorbereitung befindliche Publikationen aus dem BGA von BASS und Mitarbeitern (1987) bekannt geworden, die sich mit der Verträglichkeitsprüfung von "Biologischen Produkten" im weitesten Sinne beschäftigen. Sie geben die Meinung der Verfasser wieder und stellen keine

Empfehlungen oder gar Vorschriften der Bundesregierung dar. Als "Biologische Produkte" werden danach Präparate bezeichnet, die zell- und/oder gentechnologisch produziert werden. Teils im engeren, teils im weiteren Sinne dürften Organotherapeutika unter diesen Begriff fallen.

Voraussetzung für die toxikologische Prüfung ist eine hohe technisch-chemische Qualität des Präparates. Während bei klassischen Monotherapeutika Verunreinigungen des Wirkstoffes verhältnismäßig leicht erfaßt, analysiert, biologisch untersucht und konstant gehalten werden können, ist die Abschätzung von unerwünschten Bestandteilen in biologischen Präparaten erheblich komplizierter oder gar unmöglich. Verunreinigungen, Aggregations- oder Dissoziationsprodukte können einen erheblichen Anteil des Präparates ausmachen und unabhängig von zahlreichen bekannten und unbekanntem Faktoren variieren.

Während man für die meisten anderen Arzneimittel der Toxikologie bei der Abschätzung des Risikos von konstanten chemischen Werten ausgehen kann, ist bei biologischen Präparaten die Verträglichkeit häufig kontinuierlich zu prüfen. Diese ärgerliche Situation ist ein Charakteristikum vieler biologischer Präparate.

Wir alle wissen, daß biologische Methoden Lücken und letztlich nichtakzeptable Grenzen besitzen können. Trotzdem sind zur Zeit Tierexperimente durch Methoden der analytischen Qualitätskontrolle nicht zu ersetzen.

In der Bundesrepublik Deutschland beginnt der offizielle Teil der Prüfung der Verträglichkeit eines Arzneimittels mit dem Genehmigungsverfahren der tierexperimentellen Studien durch die jeweilige Landesregierung (Bezirksregierung).

Das Dossier der präklinischen Verträglichkeitsstudien, das beim BGA hinterlegt wird, beinhaltet in allen Fällen Studien zur sogenannten "Sicherheitspharmakologie". Es handelt sich dabei um eine Art von pharmakologischem Screening (Durchsichten) von substanzabhängigen Effekten auf die wichtigsten Organe und Funktionen des Körpers. Dabei werden potentiell toxische Dosen eingesetzt (im Gegensatz zur Pharmakodynamik, die therapeutische Dosen mit einem ähnlichen Verfahren sichtet). Die Anwendungszeit der Testsubstanz ist dabei meist nur kurzdauernd. Die Verfolgung von Immunreaktionen ist häufig bedeutungsvoll. Die Beobachtung der pharmakodynamischen bzw. toxikologischen Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit ist dabei sehr wichtig: Sie kann besonders bei biologischen Präparaten die

einzig verwertbare Aussage zur Pharmakokinetik sein. Die Ausführung dieser Prüfungen folgt nicht einem strengen Muster. Sie ist besonders abhängig vom Wirkungstyp des Präparates und fordert einen Toxikologen mit großer Erfahrung.

Gewöhnlich wird in dieser frühen Phase - wenigstens orientierend - die lokale Verträglichkeit bei jenen Präparaten geprüft, die für parenterale Applikation vorgesehen sind. Sie weisen unzumutbare Gewebereaktionen aus, ganz besonders auch für jene Fälle, in denen später der Kliniker versehentlich den beabsichtigten Applikationsort nicht erreicht. Beispiel: Bei vorgesehener i.v.-Anwendung kommt es versehentlich zur i.a.-Applikation.

Neben der Sicherheitspharmakologie ist auch ein gewisser Umfang an toxikologischen Studien erforderlich. Auch wenn im klinischen Einsatz nur eine einmalige Applikation vorgesehen ist, so sind präklinische toxikologische Studien mit einmaliger und längerdauernder Applikation erforderlich. Es gilt dabei das akute Vergiftungsbild, bei Mehrfachgabe die Kumulation oder auch das Nachlassen des Effektes und das eventuelle Auftreten von neuen Syndromen zu erkennen und zu quantifizieren. Knochenmark, Leber, Niere, Gastrointestinaltrakt, Nervensystem u.a. - in Ergänzung zu den therapeutischen Zielorganen - sind Beispiele für häufig betroffene Organe. Die möglichen oder zu erwartenden Immunziele sind besonders zu betrachten. Die Dauer dieser Studien muß nicht nur die Anwendungszeit beim Menschen, sondern auch die Entwicklungszeit für Antikörper und von Toleranz gegen das Präparat berücksichtigen.

Auch chronische Toxizitätsstudien - also Langzeitstudien - können erforderlich sein. Häufig wird behauptet, daß die Identität des biologischen Prüfpräparates mit physiologischen Bestandteilen eine tiefergreifende Prüfung nicht erfordert, da es sich ja um körpereigene und somit verträgliche Stoffe handle. Dies ist nur bedingt richtig, denn die Aufbereitung des Präparates (aus den Herkunftsorganen) kann zu biochemischen Veränderungen verschiedener Art und zur Kontamination führen. Ferner kann der meist vom physiologischen Vorkommen (z.B. intrazellulär) entfernte Applikationsort die Kinetik nachhaltig beeinflussen, so daß aus einem vermeintlich biologischen Präparat mit hoher Identität zum Menschen ein Fremdprodukt entstehen kann, das wie ein unbekanntes Monopräparat der klassischen Pharmakologie toxikologisch zu behandeln ist.

Häufig sind zusätzlich Reproduktionsstudien erforderlich, also Fertilitäts-, teratologische und peri- und postnatale Studien unumgänglich,

wenn das Präparat für Menschen im fortpflanzungsfähigen Alter vorgesehen ist.

Die Rolle von Mutagenitätsprüfungen für die Entwicklung von biologischen Präparaten ist gegenwärtig noch unklar. Es liegen zu wenige Erfahrungen vor. Aber sogar dort, wo Mutagenität nicht erwartet wird, mag ein Ausschluß von mutagenen Eigenschaften vielleicht eine geforderte Langzeit-Kanzerogenitätsstudie überflüssig machen.

Pharmakokinetische Studien sind zum Verständnis der erwünschten und unerwünschten Eigenschaften eines Präparates von extrem wichtiger Bedeutung, obgleich die Methoden bei Organotherapeutika schwieriger sein können als jene bei chemisch synthetisierten Produkten.

Wenn Plasma- und/oder Zielorgan-Konzentrationen des Wirkprinzips chemisch aber nicht bestimmt werden können, so sollten für diesen Zweck ersatzweise pharmakodynamische Methoden herangezogen werden.

Die so gewonnenen Erkenntnisse können sogar aussagekräftiger sein als jene mit chemischen Methoden, so ist z.B. das Neutralisieren des biologischen Prinzips durch Antikörper biologisch faßbar, mit chemischen Methoden könnte ein falsches Resultat die Folge sein. Pharmakokinetische Studien oder deren biologische Äquivalente sollten in der Entwicklung eines biologischen Präparates sehr früh vorgenommen werden, um zweckmäßige toxikologische Methoden und geeignete Tierspezies auswählen zu können.

Je größer die funktionelle Nähe der Tierspezies zum Menschen ist, je größer ist der Aussagewert der Ergebnisse. Je homogener das eingesetzte Tierkollektiv ist, um so weniger Tiere sind erforderlich. Ob der Einsatz von Primaten notwendig ist, muß aufgrund von kinetischen und immunologischen Ergebnissen entschieden werden.

Kürzlich schlugen BASS und Mitarbeiter für die toxikologische Prüfung der "Biologischen Produkte" eine Klassifikation in 3 Kategorien vor (Tab. 3).

Tab. 3: Categories of Safety Testing for Biochemical Products
(R. BASS, E. SCHEIBNER: Arch. Toxicol., Suppl. X)

Category I Identity, Purity Pharmacology Safety pharmacology
Category II I plus Detailed analysis of pharmacological actions vs. quality problems (man, animal); Relations between plasma concentrations and antibody titer (man, animal, in vitro), tolerance; Selected toxicological testing
Category III I plus II plus Studies guided by indication Studies guided by duration of treatment

Die Prüfungen in Kategorie I sollen helfen, die Identität des Produktes mit seinem natürlichen menschlichen Gegenstück zu sichern, die pharmazeutische Qualität des Endproduktes und die pharmakodynamischen Eigenschaften nebst den Reaktionen in der "Sicherheitspharmakologie" aufzuzeigen.

Für Kategorie II ist darüber hinaus eine Vertiefung der pharmakodynamischen und pharmazeutischen Erkenntnisse vorgesehen. Ferner soll den Beziehungen zwischen Plasmakonzentration (-aktivität) und der Entwicklung von Antikörpern nachgegangen werden. Eventuelle Toleranzphänomene sollen aufgedeckt werden. Nötigenfalls sind einzelne Abschnitte der EG-Toxikologie-Empfehlung auszuführen.

Bei Kategorie III handelt es sich um Produkte, die zusätzlich nach den EG-Empfehlungen - abhängig von Indikation und Dauer der Anwendung beim Menschen - umfassend und ähnlich einer synthetischen Monosubstanz zu prüfen sind.

Diese Klassifikation löst bei weitem nicht alle Unklarheiten, gibt jedoch Unterstützung bei der Entwicklung von Organotherapeutika, ganz

besonders im Zusammenhang mit dem Angebot des BGA, im Dialog Nutzen der Prüfung und Aufwand in eine vernünftige Relation zu bringen. Sie beinhaltet aber keinesfalls eine allgemeingültige detaillierte Rezeptur für die Durchführung von Studien und eingeschlossener Sicherheit der Zulassung.

Zusammenfassung

Organotherapeutika dürften nach der administrativen Definition des Bundesgesundheitsamtes (BGA) unter den Begriff "Biologische Produkte" - im engeren oder in einzelnen Fällen auch nur im weiteren Sinne - fallen. Diese Zuordnung stellt die Grundlage für eine sinnvolle toxikologische Prüfung dar. Kürzlich wurde von BASS und Mitarbeitern aus dem BGA die Klassifikation von "Biologischen Produkten" in 3 Prüfungskategorien vorgeschlagen.

Zusammen mit dem angebotenen Dialog zwischen BGA und Herstellern eröffnet diese neue Situation einen Fortschritt zur toxikologisch und auch ökonomisch optimalen Erstellung einer Nutzen-Risiko-Bilanz für Organotherapeutika.

Die Untersuchungstechnik von Organotherapeutika lehnt sich an die Empfehlungen der EG an. Die dort vorgesehene Flexibilität erlaubt die Besonderheiten der "Biologischen Produkte" und besonders der Organotherapeutika zu berücksichtigen. Auf der Grundlage von Sicherheitspharmakologie, (effektiver) Pharmakokinetik und der individuellen Problematik angepassten toxikologischen Studien ist das notwendige Maß an Erkenntnissen zur Verträglichkeit und Unbedenklichkeit für Organotherapeutika als erreichbar anzusehen.

Literatur

BASS, R., SCHEIBNER, E. (1987) Toxicological Evaluation of biotechnology Products. A regulatory viewpoint. Arch. Toxicol. Suppl., im Druck.

BASS, R., SCHEIBNER, E. und SCHNIEDERS, B. (1987) Preclinical Safety of biotechnology Products intended for human use. Proc. of a Satellite Meeting, Tokyo; im Druck.

IV. ALLERGOLOGIE / IMMUNOLOGIE

Weitere Erfahrungen mit MEMBRANOSOME bei myogenen und neuromuskulären
Erkrankungen

R. BECKMANN
Universitäts-Kinderklinik
Freiburg

Intravenös bzw. parenteral applizierte Wirkstoffe, d.h. Medikamente, werden bekanntlich im Blut und in den Körpersäften verdünnt und von gesunden wie erkrankten Gewebszellen resorbiert. Andererseits werden diese Wirkstoffe auch wieder ausgeschieden oder - ohne jemals ihren Wirkort zu erreichen - abgebaut. Sinnvoll und wirkungsvoll kann eine Medikamentengabe nur sein, wenn diese genügend hoch dosiert den Zielort erreicht, dabei aber gleichzeitig so gering ist, daß Nebenwirkungen vermieden werden.

Mit Liposomen, wie sie in MEMBRANOSOME vorliegen, und zwar in mikroskopisch kleinen Hohlgebilden aus den Phospholipiden Cholesterin und Lecithin, den gleichen Bestandteilen wie in den Zellmembranen, wurde eine Zubereitungsform und ein Freigabesystem gefunden, mit dem die Pharmakokinetik von Arzneistoffen und ihre Reaktion mit bestimmten biologischen Zellen gezielter beeinflußt werden kann.

Liposomen sind bei parenteraler Gabe geeignet, als Kolloid-disperse Träger oder Carrier für therapeutisch wirksame Agentien der verschiedensten Art zu fungieren; sie zeigen ein spezifisches Verteilungs- und Ausscheidungsverhalten und können in begrenztem Maße mit lebenden Zellen in Wechselwirkung treten.

Liposomen wurden zusammen mit zytoplasmatischen Substanzen, den Dilutionen Skelettmuskulatur (Nr. 3) und NEYTROPH (Nr. 96) sowie Medulla spinalis-Medulla oblongata (Nr. 13) erstmals auch bei myogenen und neuromuskulären Erkrankungen in Form einer Pilotstudie therapeutisch eingesetzt.

Die medikamentöse Beeinflussung hereditärer Erkrankungen wie der Muskeldystrophien und neurogener Muskelatrophien, auch bestimmter Formen der Myositis, läßt sich bisher wesentlich nur an der klinischen Symptomatik und ihren positiven oder negativen Veränderungen beurteilen. Bei offenen Studien ohne Kontrollen hat man Schwierigkeiten, die Überlegenheit oder Sicherheit einer Therapie zu beweisen, wenn zum Vergleich statistisch signifikante Wirksamkeitsnachweise nicht verfügbar sind. Daten bzw. Meßwerte können jedoch von serum-chemischen Parametern wie der CK-Aktivität und von Myoglobin im Serum vorgelegt und - wenngleich begrenzt oder mit Vorbehalt - bewertet werden.

Seit Februar bzw. März 1986 kamen fünf Patienten mit folgenden Erkrankungen zur Behandlung, und zwar fortlaufend bis auf den heutigen Tag. Später wurden noch sieben weitere Patienten, darunter ein 11 1/2-jähriger Knabe und eine 19-jährige Schülerin mit Gliedergürtelmuskeldystrophie, in die Therapieversuch einbezogen sowie ein 11-jähriger Junge mit Duchenne-Muskeldystrophie.

Als Mindestzeit für die Beobachtung und Beurteilung von Medikamenten gilt bei diesen chronisch progressiven Erkrankungen eine Zeitspanne von wenigstens zwei Jahren, maximal fünf Jahren. Unsere bisherigen Ergebnisse sind aber so gestaltet, daß sie bei der verzweifelten therapeutischen Ausgangslage zur Mitteilung ermutigen.

Tab. 1 informiert über die Pharmakokinetik der Liposome: z.B. über die besondere Verweildauer von Wirkstoffen mit schneller Invasion ins Blut nach Verkapselung in Liposomen, wobei bisher allerdings nur wenige Möglichkeiten bestehen, die Verteilung im Körper selbst zu beeinflussen. Des Weiteren ist von Bedeutung die Eigenschaft der möglichen Freigabe ins Blut bzw. in andere Kompartimente des Körpers, etwa die Diffusion durch die intakte Vesikelwand und die Freigabe nach mehr oder weniger starkem Abbau der Liposomen.

Tab. 1: Pharmakokinetik der Liposomen

- a) Verweildauer von Wirkstoffen mit schneller Invasion ins Blut nach Verkapselung in Liposomen.
Bisher allerdings nur wenige Möglichkeiten, die Verteilung im Körper zu beeinflussen.
- b) Mögliche Freigabe ins Blut bzw. in andere Kompartimente des Körpers:
Diffusion durch die intakte Vesikelwand
Freigabe nach mehr oder weniger starkem Abbau der Liposomen.

Tab. 2 zeigt, daß die Applikation intravenös, intramuskulär, subkutan, per os, intreperitoneal, inhalativ, fokal, lingual oder topisch möglich ist.

Tab. 2: Liposomen (MEMBRANOSOME)

- = neue pharmakologische Zubereitungsform mit Freigabesystem,
- = Wechselwirkung mit lebenden Zellen durch Adsorption, Fusion, Endozytose.
- = Applikation i.v., i.m., s.c., per os, i.p., inhalativ, buccal, sublingual, topisch.
- = (Behandlungsserien mit jeweils 10 Ampullen membranosome mit entsprechender Dilution. Als **Dauertherapie**: 2mal wöchentlich 1 Ampulle mit je 1 Ampulle der entsprechenden Dilution).

Nach ersten Erfahrungen werden Behandlungsserien mit jeweils 10 Ampullen MEMBRANOSOME empfohlen, kombiniert mit der entsprechenden Dilution. Als Dauertherapie empfiehlt sich zweimal wöchentlich eine Ampulle mit je einer weiteren Ampulle der entsprechenden Dilution, von denen die von uns verwendeten Nr. 3, 96 und 13, wie erwähnt, in der Mischspritze appliziert wurden.

Tab. 3 informiert über die Wirkung der zytoplasmatischen Substanzen. Diese stammen aus dem Zytoplasma der Zelle, ihre Organspezifität liegt in diesem begründet. Der Zellkern enthält sämtliche Informationen für die Differenzierungsmöglichkeiten der Zelle, wobei sich die Zellkerne unterschiedlicher Organarten lediglich in der Expression ihrer Genabschnitte unterscheiden, d.h. durch die bestimmte Information, die in ihrer Gesamtheit für jedes Organ spezifisch ist. Die Wirkungen der zytoplasmatischen Substanzen bestehen in der Stimulierung von Repair-Mechanismen, der Beeinflussung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese. Nr. 3 der REVITORGAN-Dilutionen enthält Agentien aus Skelettmuskulatur, Nr. 13 aus Medulla spinalis und Nr. 96 aus Skelettmuskulatur, Thymus, Medulla spinalis, Hypophyse und aus weiteren Organen von Feten und Jungtieren.

Tab. 3: Zytoplasmatische Substanzen

- Bestandteile (Bruchstücke) des Protoplasmas, von Zellkernen, Mitochondrien, Mikrosomen und Membranen (aus lyophilisierten pulverisierten Organen von Tierfeten und Jungtieren).

Wirkungen (je nach Dosierung):
Stimulierung von Repairmechanismen
Beeinflussung der DNA-, RNA- und Protein-Synthese

Immunogen – Tolerogen –
Spezifisch immunsuppressiv (bei krankheitsbedingter Organsensibilisierung).

Indikation:
für die jeweilige Krankheit geeignete organ-spezifische Wirkungskomponenten aus **unterschiedlichen** Organ-Arten und Organ-Kombinationen.

Tab. 4 nennt zunächst die Diagnosen der ersten fünf Patienten, bei denen Liposomen mit Dilutionen seit 1 1/2 Jahren therapeutisch eingesetzt wurden.

Tab. 4

1. Kongenitale Muskeldystrophie (Typ Batten-Turner)
2. X-chromosomale Muskeldystrophie (Becker-Kiener)
3. Gliedergürtelmuskeldystrophie (rezessiv-autosomal)
4. Pseudomyopathische Polymyositis (erworben)
5. Proximale spinale Muskelatrophie (Kugelberg-Welander)

Hinzu kommen Erfahrungen bei weiteren Patienten mit Gliedergürtelmuskeldystrophie und bei dem 11jährigen Knaben mit Duchenne-Dystrophie.

Vor allem die Angaben der behandelten Patienten, ihrer Eltern und der Kollegen über fortgesetzt gutes Befinden und zufriedenstellende Bewe-

gungsfunktionen, zum Teil bessere körperliche Leistungsfähigkeit, die sich von früheren, andersartigen Therapieformen positiv abhebt, sind es, die zur Mitteilung veranlassen.

Die Diagnose der genannten Erkrankungen war mit den aktuellen, international bekannten und üblichen Kriterien (Serum-Enzymprofil, Elektromyogramm, gegebenenfalls mit Ableitung der Nervenleitgeschwindigkeit, Muskelbiopsie mit histologischer, enzymhistochemischer und zum Teil elektronenmikroskopischer Untersuchung) gesichert.

Die Pathogenese der Muskeldystrophien, insbesondere der als Modell dienenden Duchenne-Muskeldystrophie, ist bisher nicht befriedigend geklärt. Eine kausale Therapie gibt es deshalb nicht, alle Maßnahmen haben symptomatischen Charakter. Die Forschung beschäftigt sich einerseits mit dem erkrankten Zielorgan, dem Skelettmuskel, andererseits sind Untersuchungsbefunde bekannt geworden, die auch an anderen, leichter zugänglichen Gewebssystemen Veränderungen aufdeckten.

Die Membrantheorie steht als pathogenetisches Konzept im Vordergrund. Danach könnte sich der postulierte Membrandefekt an mehreren Zellsystemen ausprägen, am stärksten aber dort, wo die Funktion der veränderten Membran vornehmlich in Anspruch genommen wird. Ein Indikator für die Muskelzellschädigung ist der hochpathologische Ausfluß von Enzymen in das Serum, vor allem der muskelspezifischen Kreatinkinase. Mitverantwortlich gemacht wird eine Störung im intramitochondrialen Lipidstoffwechsel. Diskutiert werden zudem Störungen der Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase im Sarkolemm sowie solche Veränderungen der Muskelzellmembran, die auf einer veränderten Zusammensetzung von Zuckerketten membrangebundener Glykoproteine bzw. Glykolipide beruhen.

Der Gendefekt bei den Muskeldystrophien wirkt sich anscheinend auch auf das Immunsystem aus. Von APPLEYARD und Mitarbeitern wurde bei Duchenne-Knaben mit Peroxidase-markierten monoklonalen Antikörpern gegen HLA Klasse 1 ABC-Antigene eine pathologische Bindung an die Muskelzellmembran von Duchenne-Knaben nachgewiesen. Eine solche Expression von HLA Klasse 1-Antigenen war zuvor bei Autoimmunprozessen, Formen der Myositis und bei der Therapie mit Gamma-Interferon beobachtet worden.

Die sog. Abraumfiltrate im Muskel von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie bestehen, wie inzwischen nachgewiesen wurde, aus Rundzellinfiltraten, die auch T-Suppressor/zytotoxische T-Zellen und T-Helfer/Inducer-Zellen enthalten. Lange Zeit galten diese Infiltrate als

unspezifisch. Unbekannt blieb bisher, zu welchem Zeitpunkt die pathologische HLA Klasse 1-Expression auftritt und ob diese Rundzellinfiltrate nur bei Duchenne-Muskeldystrophie oder ebenso bei anderen Formen der Muskeldystrophie, etwa beim 3eckengürtel-Typ BECKER-KIENER oder bei Gliedergürtelmuskeldystrophie, beobachtet werden.

Grundlagen dieser Therapiestudien bilden ebenso die immer wieder bestätigten Befunde einer Kalzium-Überladung noch nicht nekrotischer Muskelzellen, wie sie 1976 erstmals nachgewiesen wurde. Diese Kalzium-Überladung kann bei der Duchenne-Muskeldystrophie bereit pränatal, wie Befunde an abortierten Feten erkennen lassen, festgestellt werden. Analyse des Mineralgehaltes dystrophischer Muskeln mit der Absorptionsspektrometrie ergaben außer dem erhöhten Gehalt an Kalzium eine auf ein Viertel der Normwerte einiedrigte Menge an Magnesium. Die Kalzium-Akkumulation in den Mitochondrien blockiert den Energie-Stoffwechsel der Muskelzelle, führt zu Schädigungen durch Überkontraktion der Muskelfasern und Aktivierung der Kalzium-abhängigen Proteinasen und Phospholipasen.

Diese Kenntnisse machen die große therapeutische Problematik verständlich und zeigen, wie sehr es begründet ist, Möglichkeiten einer therapeutischen Beeinflussung, wie sie mit den zytoplasmatischen Substanzen und den Liposomen verfügbar sind, nachzugehen.

Angloamerikanische Autoren haben eine verminderte Proteinsynthese und eine erhöhte Abbau-Rate myofibrillärer Substanzen nachgewiesen, primär durch Kalzium-aktivierte neutrale Proteasen, sekundär durch lysosomale Kathepsine, die wahrscheinlich von Makrophagen stammen. Als Inhibitor sind das endogene Calpastatin bekannt, Mersalyl, Leupeptin und Bestatin.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen aber Befunde, nach denen im Thymusgewebe von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie die Anzahl der myoiden Zellen gegenüber Vergleichswerten aus gesundem Untersuchungsmaterial auf die Hälfte reduziert war. Diese myoiden Zellen zeigten eine Größenabnahme und Schrumpfung, so daß die Oberfläche eine unregelmäßige Struktur aufwies und andere Myoidzellansammlungen im Plasma große Granula enthielten. Die Myoidzellen waren dabei nicht wie in typischer Weise über das Mark verteilt, sondern auch vereinzelt in der Rindenzone anzutreffen. Sie besaßen eine signifikante sekretorische Aktivität, der größte Anteil war mit HASSALSchen Körperchen verbunden. Im Zyoplasma dieser myoiden Zellen konnten weder Immunglobuline noch Komplement nachgewiesen werden. VALIKOVA nimmt an, es komme offenbar nicht zu

Immunphänomenen, die aggressiver Natur sind. Es bleibt deshalb unbeantwortet, ob die nicht mehr anzutreffenden myoiden Zellen möglicherweise durch Autoimmunphänomene eliminiert werden. Das Defizit an Myoid-Antigenen des Thymus war signifikant. Aus diesen Befunden könnte der Schluß gezogen werden, vorbehaltlich einer weiteren Bestätigung, daß die myoiden Zellen des Thymus bei der progressiven Muskeldystrophie offenbar tiefgreifenden Veränderungen unterliegen, indem Vorgänge der Gruppierung, Bildung und Differenzierung betroffen werden.

Kasuistik

Fall 1: Muskeldystrophie Typ BATTON-TURNER

Der Patient mit der kongenitalen Muskeldystrophie vom Typ BATTON-TURNER (Tab. 5a und 5b) ist inzwischen 30 Jahre alt. Sein Befinden ist praktisch unverändert, unterlag aber doch gewissen Schwankungen. Zusätzlich zu den Liposomen und der Dilution Nr. 3 aus Skelettmuskulatur ließ er sich Ribonukleinsäuren intramuskulär applizieren. Unter diesen kombinierten therapeutischen Maßnahmen ist der Mann regelrecht aufgelebt und konnte seinen Beruf als Verwaltungsbeamter voll ausüben. Nach Aussetzen einer der beiden Therapiekombinationen erfuhr er allerdings innerhalb von 14 Tagen bis drei Wochen eine schwere körperliche Beeinträchtigung in Form einer generalisierten Muskelschwäche, nahezu bis zur Gehunfähigkeit, wovon er sich nach erneuter Medikamentengabe bisher stets erholte. Ablesbar ist die praktisch gleich gebliebene CK-Aktivität im Serum und das Myoglobin.

Tab. 5a

Tabelle 5a

E. W., *17. 2. 57	
Diagnose:	Kongenitale Muskeldystrophie (Batten-Turner)
Anamnese:	Von Geburt an auffällig durch allgemeine Muskelschwäche, frühzeitigen Watschelgang bei Lendenlordose, kompensatorisch vorgewölbtem Leib, erschwerten Aufrichten durch Hochklettern an sich selbst. Sonst leidliches motorisches Verhalten, doch immer wieder Phasen bzw. Wochen oder Tage erheblicher Muskelmüdigkeit und Schwäche, vor allem in den Beinen. Leicht verzögerte statomotorische Entwicklung. Eine heredo-familiäre Krankheitsbelastung ist nicht bekannt.
Befund:	29 Jahre alt, Größe 181 cm, motorisches Zustandsbild, wie von dem Patienten angegeben. Angestrenktes Aufrichten aus dem Liegen und Sitzen. Leichter Watschelgang mit geringer Lendenlordose. Beweglichkeit und Kraft in den Gliedmaßen ausreichend möglich, jedoch Schwäche beim Anheben der Arme in die Waagerechte, nach den Seiten und in die Vertikale. Dies gelingt unvollständig und angestrengt. Keine ausgesprochene Muskelhypotonie. Verschmächigung der Muskulatur im Deltabereich. Muskeldehnungsreflexe schwach, erschöpfbar.
Therapeutisch:	membranoSOME seit Mitte März 1986.
CK i.S.:	zwischen 51 und 163 U/l schwankend
Myoglobin	zwischen 38 und 51 ng/ml

Tab. 5b

E. Werner, 30 J., Benigne Muskeldystrophie (Batten-Turner)

Dat.	Myo.	ALD	CK-akt.	GOT	LDH	a-HBDH	CK-MB	Elektroph.
18.2.86	43	1.2	155	15	143	81	9	-
18.3.86 v. Inj.	46	1.5	107	-	145	84	6	-
18.3.86 n. Inj.	38	1.5	107	-	134	81	6	-
29.4.86	51	1.2	91	14	133	79	-	7,3/2,3/3,0/7,2/11,6/15,9
10.6.86	-	-	163	15	135	74	8	-
21.10.86	57	5.0	105	11	144	76	6	-
16.2.87	45	0.8	105	11	140	83	13	8,0/0,7/2,9/6,8/11,8/17,8
29.6.87	50	1.5	108	12	153	88	11	8,0/0,7/2,9/11,8
20.7.87	35	1.0	69	12	147	90	12	17,8
18.9.87	-	-	102	14	130	73	12	8,0/0,7/2,9/6,8/11,8/17,8

Fall 2: Benigne Muskeldystrophie Typ BECKER-KIENER

Hier handelt es sich um einen heute 16jährigen Schüler, der von einer X-chromosomalen benignen Muskeldystrophie, Typ BECKER-KIENER (Tab. 6a und 6b) betroffen ist. Auch dieser Patient ist unter den therapeutischen Maßnahmen nicht nur stabil geblieben, nach eigenen Angaben und nach Bestätigung seitens der Eltern ist er lebhafter, ausdauernder geworden. Der Verlauf war allerdings kompliziert durch eine zweimaliges Auftreten einer ätiologisch nicht näher geklärten Rhabdomyolyse.

Tab. 6a

K. T., *15. 2. 71	
Diagnose:	X-chromosomale Beckengürtelmuskeldystrophie Typ Becker-Kiener
Anamnese:	Bis zum Alter von 8 Jahren völlig gesund. Muskelkrankheiten in der Familie nicht bekannt. Plötzliche Beschwerden im Sinne einer Rhabdomyolyse auf dem Heimweg von der Schule: Heftigste Wadenschmerzen, Myoglobinurie (CK 15000 U/l). Zu dieser Zeit (1979) klinisch kein pathologischer Befund. Diagnose der Muskeldystrophie (bioptisch, elektromyographisch und serum-enzymatisch).
Therapie:	mit membranoSOME® und Dilution Nr. 3 (Skelettmuskulatur) seit Mitte Februar 1986. Erneute Rhabdomyolyse am 9. 8. 86 (CK 49000 U/l), wieder auf dem Heimweg von der Schule
CK i.S.:	3703 U/l (Ende August 1986)
Myoglobin	566 ng/ml

Tab. 6b

K. Thomas, 16½ J., Beckengürtelmuskeldystrophie (Becker-Kiener) 2mal Rhabdomyolyse (Mai und Oktober 1986)		
Dat.	Myo.	CK-akt.
18. 2. 86	165 ng/ml	1929 U/l
24. 3. 86	280 ng/ml	2830 U/l
6. 5. 86	885 ng/ml	2450 U/l
30. 6. 86	472 ng/ml	4368 U/l
21. 8. 86	566 ng/ml	3703 U/l
27. 10. 86	3321 ng/ml	5532 U/l
16. 2. 87	323 ng/ml	2366 U/l
4. 5. 87	393 ng/ml	4553 U/l

Fall 3: Gliedergürtelmuskeldystrophie

Bei diesem inzwischen 41 Jahre alten Patienten mit einer Gliedergürteldystrophie (Tab. 7a und 7b), die seit 15 Jahren zunehmend zur Ausbildung gekommen und progredient war, ist der Zustand gleichfalls stabil geblieben. Die Enzym-Aktivitäten und das Verhalten des Myoglobins sind hierfür ein Ausdruck.

Tab. 7a

B. P., *14. 3. 46	
Diagnose:	Gliedergürtel-(limb-girdle)-Muskeldystrophie
Anamnese:	Bis zum 26. Lebensjahr gesund, normal leistungsfähig. Langsam zunehmende unmerkliche Schwäche in den Oberarmmuskeln, 2 Jahre später auch im Beckengürtel-Oberschenkelbereich. Diagnosestellung. Seit 1980 Überwachung in unserer Abteilung.
Befund:	(im Alter von 40 Jahren): Angestregtes, watscheindes Gehen mit Hyperlordose der Lendenwirbelsäule. Kommt schwer ohne Hilfe in den Stand, muß sich dabei abstützen. Anheben der Arme bis in die Waagerechte unvollständig, Oberarme atrophiert, Deltamuskulatur erscheint (Restanteile) auf die Oberarme herabgerutscht. Geringer Schwund der Muskulatur im unteren Drittel der Oberschenkel bds. Keine Gnomenwaden.
Diagnosestellung:	durch erhöhte Aktivitäten muskeleigener Enzyme, Elektromyogramm, Muskelbiopsie.
Therapie:	mit membranoSOME® und Revitorgan®-Dilution Nr. 3 seit 21. 2. 1986: Fühlt sich kräftiger und leistungsfähiger, gute Kopfkontrolle, unbehindert bzw. fast voll arbeitsfähig bei Vermeidung anstrengender körperlicher Arbeiten als Gärtnermeister. Keine auffällige körperliche Ermüdung.
CK i.S.:	291–234 U/l
Myoglobin	160–133–141 ng/ml

B. Peter, 31½ J.,
Gliedergürtelmuskeldystrophie

Dat.	Myo.	CK-akt.
3. 2. 86	160 ng/ml	235 U/l
25. 2. 86	215 ng/ml	248 U/l
18. 3. 86	189 ng/ml	291 U/l
v. Inj.		
18. 3. 86	146 ng/ml	258 U/l
n. Inj.		
29. 4. 86	144 ng/ml	236 U/l
27. 6. 86	—	234 U/l
7. 8. 86	141 ng/ml	255 U/l
3. 10. 86	165 ng/ml	224 U/l
24. 2. 87	—	224 U/l
30. 4. 87	156 ng/ml	239 U/l
23. 6. 87	184 ng/ml	222 U/l

Fall 4: Pseudomyopathische Polymyositis

Dieser junge Mann ist von einer pseudomyopathischen Polymyositis (Tab. 8a und 8b) betroffen; nachdem die entzündlichen Veränderungen unter Kortison zum Abklingen gebracht wurden, blieben aber degenerative Veränderungen. Unter den verordneten Liposomen mit der Dilution Nr. 3 hat der Zustand insgesamt eine erfreuliche Besserung erfahren, die Körperhaltung ist aufrechter, auch eine leichte Volumenzunahme der atrophischen Muskulatur ist zu verzeichnen, seine Arbeitsfähigkeit blieb erstaunlich gut erhalten.

Tab. 8a

Sch. A., *18. 6. 66	
Diagnose:	Pseudomyopathische Polymyositis
Anamnese:	Keine heredo-familiäre Krankheitsbelastung. Zwillingsschwangerschaft, komplikationslos, Schwester gesund. Erste Symptome einer Myopathie im Alter von 16 Jahren durch eine zunehmende Trichterbrust und Schwäche in den Armen. Wenig später Stellung der Diagnose „Schultergürtel-Muskeldystrophie“. A. konnte nicht mehr am Schulsport teilnehmen, nur 1 Std. ebenerdig laufen, fiel mehrfach. Weitere schnelle Progression mit seitendifferenten Muskelatrophien im Schultergürtelbereich, Scapulae alatae, Hyperlordose, linkskonvexe Skoliose der Wirbelsäule. Wegen der schnellen Progression der Seitendifferenz Muskelbiopsie mit Nachweis perivaskulärer entzündlicher Infiltrationen bei gleichzeitigen Muskelparenchymveränderungen.
Verlauf:	Stabilisierung des degenerativen Prozesses unter Cortison, nach Normalisierung der entzündlichen blutchemischen Parameter. Beginn der Behandlung mit membranoSOME® und Dilution Nr. 3 am 19. 2. 86.
Befund:	Geringer Watschelgang, leichte Lordose, gering ausgeprägte Muskelatrophien im Schultergürtel-Oberarmbereich, asymmetrisch. Heben der Arme in die Horizontale mit Schwung und ohne Verbleib in dieser, dabei jedoch mögliche Auflagerung der gefalteten Hände auf den Kopf und relativ gute Bewegungen der Oberarme im Schultergelenk.
CK i.S.:	zwischen 381 und 255 U/l (normal bis 85)
Myoglobin	zwischen 144 und 181 ng/ml (normal bis 65)

Tab. 8b

Sch. Andreas, 21 J., Polymyositis		
Dat.	Myo.	CK-akt.
19.2.86	109 ng/ml	255 U/l
17.3.86	131 ng/ml	378 U/l
24.4.86	101 ng/ml	381 U/l
3.6.86	144 ng/ml	311 U/l
19.8.86	103 ng/ml	305 U/l
30.9.86	122 ng/ml	328 U/l
25.11.86	101 ng/ml	259 U/l
10.2.87	131 ng/ml	286 U/l
14.4.87	129 ng/ml	310 U/l
30.6.87	100 ng/ml	278 U/l
18.9.87	-	257 U/l

Fall 5: Proximale spinale Muskelatrophie vom Typ KUGELBERG-WELANDER

Einbezogen wurde ein 45jähriger Patient mit proximaler spinaler Muskelatrophie vom Typ KUGELBERG-WELANDER (Tab. 9a und 9b). Auch bei diesem ist der Zustand als zufriedenstellend zu bezeichnen, wengleich subjektiv, nicht klinisch nachweisbar, eine leichte Progression angegeben wird. Sie äußert sich in angestrenzterem Aufrichten aus dem Liegen und Sitzen in den Stand und beim Anheben der Arme mit einzelnen Funktionen, z.B. der Betätigung des Garagenschlüssels.

Tab. 9a

K. W., *5. 4. 41	
Diagnose:	Proximale spinale Muskelatrophie, Typ Kugelberg-Welander
Anamnese:	Keine heredo-familiäre Krankheitsbelastung. Erste Symptome im Alter von 10–12 Jahren: zunehmende Erschwernis beim Gehen auf Unebenheiten. Langsame Verschlechterung der Muskelkraft und Beweglichkeit, vor allem in den Beinen; schon beim Betreten eines Bürgersteiges. In den letzten Jahren auch geringe Abnahme der Kraft in den Armen, etwa beim Heben von Gegenständen. Diagnosestellung 1972, als der Patient 35 Jahre alt war, durch EMG, Muskelbiopsie. Blutbefunde. Seit 1984 in Überwachung unserer klinischen Abteilung für Muskelkrankheiten.
Befund:	Erstuntersuchung am 14. 8. 84: 45 Jahre alt, Muskelatrophien im Bereich des Beckengürtels und der Oberschenkel, weniger im Bereich des Schultergürtels und der Oberarme. Fehlen der PSR, feinschlägiges Zittern der Finger bei Zielbewegungen. Gangbild steif, erschwertes Hochkommen in den Sitz und Stand. Fehlen der Muskeldehnungsreflexe.
Therapie:	membranoSOME® mit Dilution Nr. 13 (Medulla spinalis und oblongata) seit dem 17. 3. 86.
CK i.S.:	320–270 U/l
Myoglobin	162 ng/ml

Tab. 9b

K. Wolfgang, 46 J., Proximale spinale Muskelatrophie (Kugelberg-Welander)								
Dat.	Myo.	ALD	CK-akt.	GOT	LDH	a-HBDH	CK-MB	Elektroph.
13.3.86	-	-	320	18	175	99	18	-
16.6.86	162	3.3	270	20	176	102	15	6.4/67.6/3.1/8.7/11.4/9.2
14.10.86	83	2.0	201	13	160	88	10	-
10.3.87	108	2.5	261	17	167	-	23	-
14.9.87	-	-	204	15	144	86	23	-
21.9.87	89	2.5	140	17	154	84	18	-

Ähnlich verhält es sich bei drei von den sechs weiteren Patienten, allerdings soll hier nur soviel festgehalten werden, daß der Zustand in der bisherigen Zeit der Beobachtung unter den genannten Maßnahmen zumindest nicht fortgeschritten ist, nachdem vorher eine deutliche Progression registriert werden mußte.

Die Eltern des 11 1/2jährigen Knaben mit der Gliedergürtelmuskeldystrophie gaben unter dem 30.9.1987 folgendes an: "Unser Sohn ist in den vergangenen Monaten wieder erheblich gewachsen, er ist jetzt 145 cm groß ... Mit den zusätzlich verordneten Injektionen von MEMBRANOSOME und den Dilutionen Nr. 96 haben wir den Eindruck, daß sie unserem Sohn gut tun. ...Er kann nach wie vor eine gewisse Strecke gehen, das Schwimmen macht ihm viel Spaß. In der Schule nimmt er am Behinderten-Sport teil und wir hoffen mit Ihnen, daß in Zukunft wenigstens keine weitere Verschlechterung eintritt und bitten und beten mit Ihnen, daß baldmöglichst eine erfolgreiche Behandlungsmethode gefunden wird, die den Betroffenen hilft."

Das wesentliche Problem bei den genannten Muskelerkrankungen ist das Fehlen einer kausalen Therapie. Deshalb sind bisher nur symptomatische Maßnahmen möglich; diese sind unsicher in ihrer Wirkungsdauer, durch irreparable Muskelschäden begrenzt und auch nicht übersehbar in bezug auf das Ansprechen beim einzelnen Patienten.

Es muß dennoch unsere ärztliche Aufgabe bleiben, zu versuchen, die Bewegungsfunktionen mit den schon verfügbaren Maßnahmen solange wie möglich zu stabilisieren.

Wie ich schon früher betonte, bedeutet "Stabilisieren oder Stillstand", daß die Gehfähigkeit für Monate oder selbst einige Jahre länger erhalten bleibt, also Rollstuhl und Bettlägerigkeit mit dem Siechtum zeitlich hinausgeschoben werden. Mit den Liposomen in Kombination mit den Dilutionen aus zytoplasmatischen Substanzen scheint ein ausbaufähiger Ansatzpunkt gegeben zu sein. Dieser sollte ermutigen, daß sich möglichst viele Kollegen aktiv und kritisch, wie ich schon vor einem Jahr erbeten hatte, in die therapeutischen Bemühungen an Patienten mit den verschiedensten myogenen und neuromuskulären Erkrankungen einschalten, möglichst in Zusammenarbeit mit Fachkliniken.

Tab. 10 deckt mit diagnostizierbaren Krankheitsgruppen und Klassifikationen auf, wie zahlreich diese sind. Das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Körpers, etwa 42-47 %, sollte endlich die gebührende Beachtung finden. Mit den zytoplasmatischen Substanzen wurde jedenfalls ein Weg für die klinisch-therapeutisch Forschung eröffnet.

Tab. 10 : Übersicht über die Myopathien und symptomatologisch ähnliche neuromuskuläre Erkrankungen nach ihren Ursachen bzw. ihrer Pathogenese

degenerativ	entzündlich-	neurogen-/spinal	endokrin-	biochemisch-bedingt
1. Dystrophia musculorum progressiva Erb a) X-chromosomale bössartige Beckengürtelform Duchenne b) X-chromosomale gutartige Beckengürtelform c) rezessiv-autosomale Beckengürtelform d) dominante Schultergürtelformen (Landouzy-Erb)	1. Polymyositis (pseudomyopathische Form) 2. Myositiden bei Kollagenosen (Dermatomyositis) 3. Muskel-Tbc. 4. Trichinose Toxoplasmose Leptospirosen 5. Sarkoidose (Besnier-Boeck-Schaumann) 6. Muskel-Lues 7. Okuläre Myositis 8. Virus-bedingte Myositis Coxsackie B u. a. Myoglobinurien	1. Neurale progressive Muskelatrophien a) Schultze-Charcot-Marie-Tooth b) Déjérine-Sottas 2. Spinale progressive Muskelatrophie a) Typus Werdniger-Hoffmann b) Typus Kugelberg-Welander c) Typus Vulpian-Bernhard d) Typus Duchenne-Aran e) Scapulo-peroneale Form 3. Poliomyelitis 4. Polyneuritiden	1. Chron.-hyperthyreotische Myopathie 2. Akute thyreotoxische Myopathie 3. Hypothyreotische Myopathie (Debré-Semalaigne) 4. Klimakterische Myopathie 5. Endogener Morbus Cushing oder durch therapeutische Kortikoidgaben bedingte Myopathie 6. Conn-Syndrom 7. Myopathie bei Hyperparathyreoidismus	1. Periodische hypokaliämische Extremitätenlähmung 2. Hyperkaliämische, episodische Adynamie (Gamstorp) 3. Normokaliämische Paralyse 4. Myosthenia gravis pseudoparalytica (Erb-Goldflam) 5. „Stiff-man“-Syndrom 6. Typ II (Pompe)-Formen der Glykogenspeicherkrankheit 7. McArdie-Syndrom 8. Myotonia congenita Thomson 9. Paramyotonia congenita (Eulenburg) 10. Lipodystrophia progressiva 11. Lebertran-Überdosierung 12. Myelopathia posticterica infantum
2. Myopathia distalis juvenilis Biemond				
3. Myopathia distalis hereditaria tarda Welander				
4. Okuläre Myopathie				
5. Okulo-pharyngeale Muskeldystrophie (Taylor)				
6. Myotonische Dystrophie (Curschmann-Steinert-Batten)	<i>Anatomische Fehlbildungen, Strukturanomalien u. a. sind:</i>			
7. Arthromyodysplasia congenita*	1. Hypoplasia musculorum generalisata congenita			
8. Kongenitale Muskeldystrophie	2. Zentralfibrillen-Myopathie 3. Stäbchen-Myopathie 4. Angeborene Muskeldefekte (z. B. Sprengelsche Deformität) 5. Myotubuläre (zentronukleäre) Myopathie 6. Multicore-Myopathie 7. Myopathie mit abnormen Riesenmitochondrien 8. Reducing-body Myopathie 9. Muskelfaser-Typ I-Atrophie 10. Echte kongenitale Muskelhypertrophie (C. De Lange) 11. Sog. essentielle Muskelhypotonien (Zellweger, Walton)			
* nur einzelne Formen.				

Erfahrungen mit REVITORGAN-Präparaten bei allergisch bedingten
Erkrankungen

E. BONNET¹
Reutlingen
Referat von H. KRAFT
München

Bisher wurden über 500 Patienten durchbehandelt und in Tab. 1 wird gezeigt, welche Art von Therapie bei Pollinose, bei Asthma, bei atopischer Dermatitis durchgeführt wird.

Natürlich genügt es auch hier nicht, Monotherapie durchzuführen. Bei allen diesen Krankheiten ist immer die Gegensensibilisierung notwendig. Als Zusatztherapie ist zu empfehlen: Vollwertkost, mikrobiologische Therapie, Spurenelementsubstitution, medikamentöse Phytotherapeutika und auch allopathische Medikamente bei einigen Fällen, zur Überbrückung von bestimmten Krankheitsphasen, Heilverfahren, Körperpflege, die Kleidung, das Wohnklima, Haushaltsökologie, die Berücksichtigung der Psyche, Sport treiben, musischer Ausgleich, baubiologische Maßnahmen, Elterngespräche, Selbsterfahrungsgruppen, Arbeitskreis allergiekrankes Kind usw. Alles das kommt zusammen, um erfolgreich zu behandeln.

Erfolgsquote: über 50 % der so behandelten Patienten waren beschwerdefrei und über 70 % soweit gebessert, daß sie keine weitere medikamentöse Therapie mehr nötig haben.

¹Original siehe "Therapiewoche" 38 (1988)

Tab. 1: Zytoplasmatische Therapie und ALLERGOSTOP I bei atopischen allergischen Erkrankungen

1. Pollinose (Conjunctivitis, Rhinitis, Sinusitis, Tubenmittelohrkatarrh, Tracheobronchitis)

NEYDESIB-Dilutionen (Nr. 78)	NEYNORMIN-Tropfen
NEYFAEXAN-Dilutionen (Nr. 55)	
NEYNORMIN-Dilutionen (Nr. 65)	CONJUNCTISAN B-Augentropfen
REVITORGAN-Dilutionen (Nr. 2) (Lunge)	
NEYHYMUN f-Dilutionen (Nr. 29 f)	
NEYBRONCHIN-Dilutionen (Nr. 44)	NEYDIGEST-Sol

2. Asthma (obstruktive Bronchitis, chronische Bronchitis, allergisch bedingte Migräne)

NEYDESIB-Dilutionen (Nr. 78)	NEYNORMIN-Tropfen
NEYFAEXAN-Dilutionen (Nr. 55)	ANTIFOCAL-Tropfen
NEYNORMIN-Dilutionen (Nr. 65)	
REVITORGAN-Dilutionen (Nr. 2) (Lunge)	
NEYHYMUN f-Dilutionen (Nr. 29 f)	NEYDESIB-Sol
NEYBRONCHIN-Dilutionen (Nr. 44)	NEYDIGEST-Sol

3. Atopische Dermatitis (Neurodermitis, endogenes Ekzem)

NEYDESIB-Dilutionen (Nr. 78)	NEYNORMIN-Tropfen
NEYFAEXAN-Dilutionen (Nr. 55)	
NEYNORMIN-Dilutionen (Nr. 65)	
NEYPSORIN-Dilutionen (Nr. 5)	NEYDIN M-Salbe

Immer Gegensensibilisierung!

Resorption von Organsubstanzen in die Darmzotte und ihr lymphatischer
Abtransport

Gerda FABIAN
Institut für Anatomie
Ruhr-Universität Bochum

Wer es unternimmt, eine Darstellung der Resorption zu geben, erfährt sehr bald, daß es kaum möglich ist, ein auch nur einigermaßen geschlossenes Bild zu erzielen, wie 1961 von JECKELN (26) vermerkt wurde. Bei dem Hauptresorptionsorgan, dem Dünndarm, liegen die Dinge recht ungünstig, denn "der Dünndarm hat sich der modernen anatomischen Diagnostik bisher mit bemerkenswertem Erfolg widersetzt" (23). Die Gründe für die Schwierigkeiten, die eine Kenntnis der feineren Morphologie bisher vereitelt haben, dürften überwiegend technischer Natur sein.

Trotz des heute technischen Fortschrittes in der Medizin, darf die Lymphologie in der Forschung nicht unberücksichtigt bleiben, denn auch hier sind längst noch nicht alle Geheimnisse des Lymphgefäßsystems gelüftet. Die früher oft unterschätzte Bedeutung des Lymphgefäßsystems und seine Funktion wird heute in der Medizin immer stärker beachtet und therapeutisch genutzt, und trotzdem ist die Lymphologie eine vernachlässigte Wissenschaft und das Stiefkind der Wissenschaft geblieben, wie auf der Lymphologica 1987 in Hamburg einleitend vermerkt wurde. Aber die Zielsetzung ist, diese Disziplin endgültig aus dem Schattendasein herauszuführen.

Die Lymphologie ist ein relativ junges Gebiet. Relativ jung insofern, wenn man berücksichtigt, daß erst vor zwei Jahrzehnten eine eigene Fachsprache gegründet wurde. Aber die Lymphologie blickt doch auf eine lange Zeit zurück, und es ist interessant, auch einmal den Blick kurz dorthin zu werfen.

So hat bereits 1909 BARTELS (3), der auch heute noch als der Kenner des Lymphgefäßsystems gilt, sich dahingehend geäußert, daß es wenige Gebiete der Medizin gibt, deren Geschichte interessanter und spannender wäre als das der Entdeckung bzw. Wiederentdeckung des Lymphgefäßsystems.

Die Erforschung des Lymphgefäßsystems setzte erst relativ spät, im 17. Jahrhundert, mit der Wiederentdeckung der mesenterialen Lymphgefäße ein.

Verfolgt man aber die wissenschaftliche Literatur zurück, so findet man bereits 5000 v. Chr. Aussagen von HIPPOCRATES. In seinem Buche spricht er "von dem weißen Blute der Drüsen", und an einigen Stellen finden sich dunkle Bemerkungen über "Adern, welche Nahrungsstoffe aufnehmen", und welche Flüssigkeiten zu Drüsen führen (3).

Das Chylus- und Lymphgefäße sich nur durch ihren zeitweiligen Inhalt unterscheiden, gehört zu den wichtigsten Erkenntnissen auf diesem Gebiet im 18. Jahrhundert.

In der weiteren Entwicklung der Kenntnisse über das Lymphgefäßsystem kam den Fortschritten der Methodik große Bedeutung zu. Von entscheidender Bedeutung wurden jene Methoden, die die resorbierenden Eigenschaften der Lymphkapillaren ausnutzten, wie durch intravitale und postmortale Einstichinjektionen (I, 5, 28, 29, 35, 39, 43, 44, 46) und Instillation (29) von Farbstoffen. Hieraus ergab sich die vorherrschende Ansicht, daß die Lymphkapillaren handschuhfingerförmige Schläuche sind, die sich auch vernetzen können und aufgetriebene blinde Enden besitzen. Daneben bestehen andere Meinungen, wonach z.B. die Lymphkapillaren offen beginnen (4, 24, 33, 35, 41) oder mit Interzellularspalten der Epithelien in offener Verbindung stehen sollen (21). Wie PULLINGER/FLOREY (40) mitteilen, sind die Wände der Lymphkapillaren durch feine Bindegewebsfibrillen zur Grundsubstanz verankert, und bei ödematöser Schwellung des Interstitiums ziehen diese Fibrillen die Wände der Lymphkapillaren auseinander.

Bislang gab es keine Methode, die die Lymphbahnen in der Darmzotte vom Magendarmtrakt aus erfolgreich zur Darstellung brachte (7, 8, 18). Jedoch mit Hilfe neuer Methoden gelangen solche Darstellung, und nach den Ausführungen von LAUE (32) scheint sich die retrograde Injektion, von FABIAN (9) praktiziert, "als eleganteste Methode" anzubieten, so daß eine Korrelation zwischen Funktion und gestaltlichen Veränderungen möglich wurde (9, 10, 11).

Die Erforschung pharmakodynamischer Vorgänge an den Lymphgefäßen stellt eine wichtige Aufgabe zur Lösung diagnostischer und therapeutischer Probleme dar (13, 31). Es erscheint daher sinnvoll, unsere Kenntnisse zu erweitern, um Aussagen über die lymphokinetische Wirkung eines Pharmakons zu machen, wobei der Weg der enteralen natürlichen Resorptionsfähigkeit mit Hilfe von Vitalfarbstoffen erfaßt wird.

Material und Methode

Zur Untersuchung gelangten Dünndarmzotten vom Duodenum und Jejunum verschiedener Tierspezies. Als Farbstoffe wurden wieder das Patentblau-Violett und die japanische Tusche gewählt (14, 15, 16, 17). Die Applikation der entsprechenden Farbstoffe erfolgte einzeln und zusammen mit den REVITORGAN-Präparaten, der Trockensubstanz Dünndarmschleimhaut (Nr. 32), NEYDIGEST (Nr. 47) Stärke I, II, III, bestehend aus Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut, der Mucosa intestini tenue fetale und der Mucosa intestini crassum fetale sowie NEYDIGEST-Sol, das 15 mg Trockensubstanz pro Vial enthält.

Die hierfür benötigten Lösungen wurden durch Verdünnen einer 2,5 %igen Patentblau-Violett Lösung hergestellt (14). Hinzugegeben wurden die Dilutionen NEYDIGEST, sowie die hergestellte Suspension des Präparates Nr. 32 und die Lösung des Präparates NEYDIGEST-Sol (Lösung A). Die japanische Tusche wurde auf einem Tuschereibstein gerieben und zur Lösung ebenfalls die entsprechenden Dilutionen Nr. 32 und Nr. 47 verwandt (Lösung B). Die Trockensubstanzen, Solpräparate und Dilutionen der REVITORGAN-Präparate sind hochmolekulare, organspezifische Zellextrakte von ausgewählten, gesunden Jungtieren und Tierfoeten. Sie enthalten Nucleinsäuren, Nucleoproteide, Proteine, korpuskuläre Zellelemente und andere organspezifische Stoffe sowie bekannte biologische Wirkstoffe einschließlich der Energieüberträger. Ihre Teilchengröße beträgt 0,22 μ m.

Das Patentblau-Violett hat eine Affinität zum Lymphgefäßsystem, hat eine Teilchengröße von 6 Å (20), wird in geringem Maße an Plasmaproteine gebunden und wandert mit der α_2 -Globulin-Fraktion (27, 47). Das Farbstoffteilchen ist infolgedessen vergrößert und liegt sicher im Bereich echter Kolloide. Bei der japanischen Tuschelösung beträgt die Größenordnung eines Partikels 10, 8 Å und liegt im elektronenoptischen Bereich (34).

Die enterale Applikation der entsprechenden Lösungen erfolgte postmortal durch Injektion in das Darmlumen. Als besser erwies sich aber ein direktes Auftropfen der Lösungen auf die Dünndarmschleimhaut unter dem Stereomikroskop. Nur diese Applikation läßt eine genaue Messung der Einwirkungszeit des Farbstoffes zu. Sie wurde ebenfalls mit Erfolg bei der Darstellung der Lymphbahnen und deren Ursprünge am Darmtrakt angewandt (11).

Ergebnisse

Die Resorption ("Absorption" im außerdeutschen Sprachgebrauch) wird erleichtert durch zahlreiche morphologisch faßbare Mechanismen, wie z.B. Peristaltik, Falten- und Zottenbildungen. Im engeren Sinne umfaßt sie nur den Vorgang der Stoffaufnahme aus dem Darmlumen in oder durch das einschichtige Epithel der Darmschleimhaut.

Die gewebliche Größenordnung des Dünndarmes bildet die Dünndarmzotte. Die normale Zotte ist fingerförmig oder auch zungenförmig gestaltet, vielfältig variierend entsprechend der einzelnen Dünndarmabschnitte, dem Duodenum, Jejunum oder Ileum.

Das Dünndarmepithel besteht aus deutlich polar gegliederten, dicht gepackten und einschichtig angeordneten Zellen, den Enterozyten (Abb. 1). Ihre Höhe beträgt etwa 25 μm und ihre Breite etwa 7 μm . Die Zellen sitzen einer Basalmembran auf. Apikal tragen sie einen fast regelmäßig angeordneten Besatz von fingerförmigen Mikrovilli. Die Zellregeneration dieser Epithelien geht in 2 bis 4 Tagen vor sich und zwar in der Weise, daß die Enterozyten von den Krypten her heraufgeschoben werden, im Zottenkörper bis zur Zottenspitze eine hochaktive Zelle bilden, dann an der Spitze als verbraucht abgeschilfert werden und in das Darmlumen gelangen.

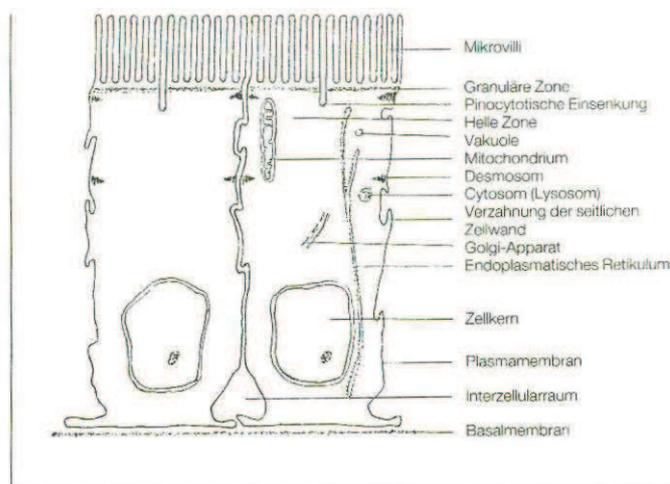


Abb. 1: Schematischer Feinbau von zwei Enterozyten des Dünndarmes. Modifiziert nach BESSIS (6)

Die Vorgänge bei der Vitalfärbung beinhalten, daß alle Substanzen, also auch Farbstoffe, die aus dem Darmlumen in die Blut- bzw. Lymphbahn gelangen, diese eben erwähnte Epitheltapete passieren. Dazu stehen zwei Wege zur Verfügung:

1. interzellulär, d.h. durch den Interzellularraum (Abb. 1, 2) und
2. transzellulär, d.h. durch das Zytolemm in das Zytoplasma (Abb. 3)



Abb. 2: Interzellularspalt mit 2 randständig gelegenen Zellkernen des Jejunumepithels und Markierung von Patentblau-Violett. Hämatoxylin-Eosin. Negativvergrößerung 1000fach, Positivvergrößerung 2700fach.



Abb. 3: Subepithelial beginnende, in die Tiefe ziehende Lymphkapillaren einer Jejunumzotte. Patenblau-Violett. Resorption, aufgehellte in Wintergrünöl. Negativvergrößerung 100fach, Positivvergrößerung 270fach

Der Färbeporgang läßt sich nach morphologischen Kriterien in 5 Phasen einteilen (38). Diese Einteilung hat sich als brauchbar erwiesen (42) und bisher bewährt (10, 11, 12).

Von Bedeutung erscheint hier die Aufnahme des entsprechenden Farbstoffes einschließlich des Pharmakons (Lösung A bzw. B) in die Dünndarmepithelzelle. Bezeichnet wird hier erstens die Hereinnahme der Lösung in das Zytoplasma. Sie ist gleichbedeutend mit der Resorption, die erst dann stattgefunden hat, wenn die Lösung durch das Zytolemm permeierte. An die Permeation schließt sich zweitens die Phase der diffusen Verteilung über das Grundplasma an. Es folgt die Eliminierung aus dem Grundplasma und diese Phase wird drittens als vakuoläre oder granuläre Speicherung bezeichnet. Die vierte Phase entwickelt sich aus der vorigen aufgrund intrazellulärer Ablagerungen, die als Krinom bezeichnet werden. Die fünfte und letzte Phase betrifft die Ausscheidung der Lösungen, wobei die Lösung

A (Patentblau-Violett einschließlich Pharmakon (Abb. 4) sofort subepithelial, im sogenannten GRUENHAGENSchen Raum wiederzufinden ist. Die Lösung B (Japanische Tusche einschließlich Pharmakon) verläßt die Zelle an der seitlichen Zellwand oder an ihrer Basis, ist ebenfalls subepithelial im GRUENHAGENSchen Raum zu finden. Beide Lösungen münden in offen beginnende weitleumige Lymphkapillaren in der subepithelialen Region.



Abb. 4: Netzbildung der Lymphkapillaren einer Jejunumzelle. Patentblau-Violett-Resorption, aufgehellt in Wintergrünöl. Negativvergrößerung 125fach, Positivvergrößerung 338fach.

Der Abtransport der Lösungen beginnt durch die Lymphkapillaren sehr unterschiedlichen Kalibers in senkrechter Richtung basiswärts (Abb. 5). Die senkrechten Stämmchen entlassen Äste zur Ring- bzw. Netzbildung. Die Netzbildung beginnt bereits an der Oberfläche (Abb. 6) und pflanzt sich weiter in die Tiefe fort, bis die gesamte Zotte erfaßt ist (Abb. 7). Die senkrecht abgehenden Stämmchen, die die Zotte in unterschiedlicher Höhe durchziehen, münden letztlich in das zentrale Chylusgefäß. HYRTL (25) gibt sogar 5-6 Chylusgefäße in einer Zotte an.

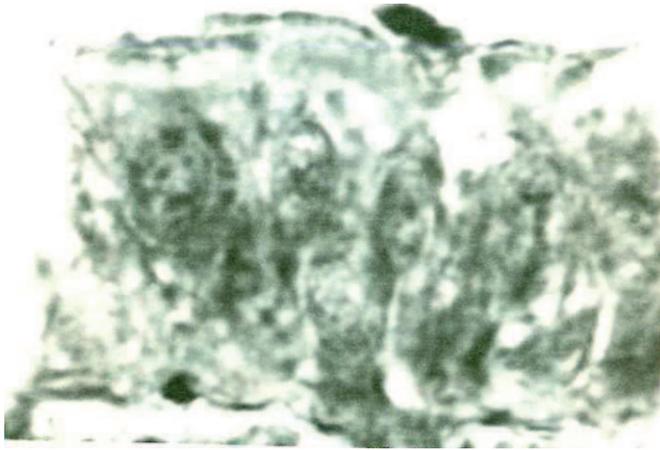


Abb. 5: Traubenförmig angeordnete Tuschegranula um den Zellkern des Jeiu
SSS « 0 Ä O X 7 U n ' E O S i n - ^ ^ ö ß e r u n g 1000fach, Po" ith/ver-

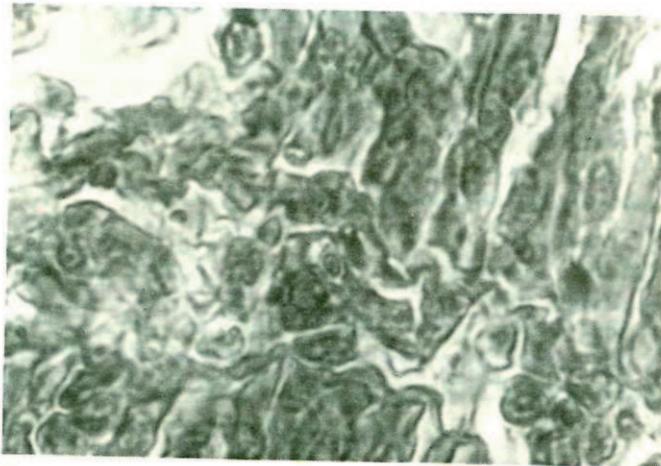


Abb 6: Patentblau-Violett subepithelial im GRUENHAGENschen Raum einer
grö^mngZ1350f^h m O ^ O X ^ ^ n ~ ^ O S ^ n " Ne S ativ ver grö ß e T M n g 500fach, Positiwer-

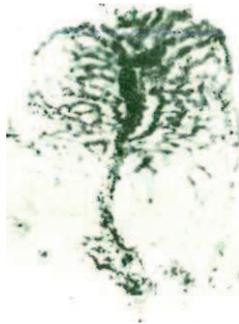


Abb. 7: Tuscheresorption in die Lymphkapillaren einer Jejunumeinzeltotte nach vorheriger und nachfolgender Patentblau-Violett-Applikation. Aufgehellt in Wintergrünöl. Negativvergrößerung 40fach, Postivvergrößerung 108fach

Der Abtransport der Lösungen findet nicht zur gleichen Zeit in allen Zotten statt. Wiederholt sind Zotten sichtbar, die völlig farbstofffrei sind. Bei längerer Beobachtung läßt sich aber erkennen, daß sich auch diese füllen. Dieser Vorgang ergibt sich aus der Tatsache, daß den Lymphgefäßen besondere rhythmische Bewegungen eigen sind (19, 22, 36, 37).

Der Abtransport der Lösungen in der Dünndarmzotte mußte über einen längeren Zeitraum verfolgt werden. Die erste Ablassung der Lymphkapillaren (Abb. 8) erfolgte in den feinen Gefäßen zwischen den Stämmchen, in der ganzen Zotte aber erst völlig nach einer Stunde, so daß die Kapillaren, die vorher in Erscheinung traten, nicht mehr gesehen werden konnten.

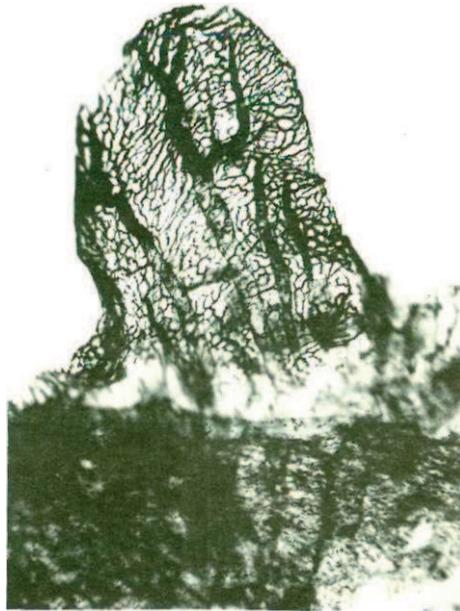


Abb. 8: Lymphkapillarnetz mit abführenden Chylusgefäßen einer Jejunum-einzeltotte. Tuscheresorption, aufgeheilt in Wintergrünöl. Negativvergrößerung 40fach, Positivvergrößerung 108fach.

Bei Verwendung der Lösungen A und B ohne Pharmakon liegen Zeiten vor, wo nach der Farbstoffapplikation auf die Schleimhautoberfläche die Lymkapillaren nach einer Sekunde, bzw. nach zwei Sekunden prall mit Patentblau-Violett, bzw. mit Japanischer Tusche gefüllt sind (10). Nach 30 Sekunden erfolgte die erste Ablassung der Lymphkapillaren in der Zotte, und nach weiteren 30 Sekunden eine starke Füllung des zentralen Chylusgefäßes als Zeichen des Farbstoffabtransportes.

Aufgrund dieser obigen Befunde erhärtet sich die Annahme, daß auch hier, wie in der Literatur bekannt, Organsubstanzen zu ihresgleichen eine Affinität besitzen (17), womit die relativ lange Verweildauer der entsprechenden Organsubstanzen zu erklären ist.

Die Verweildauer der entsprechenden Lösungen in der Dünndarmzotte ergibt sich aufgrund ihres lymphatischen Abtransportes. Sie wird errechnet mit Beginn der Applikation auf die Oberfläche der Dünndarmschleimhaut bis zum völligen Verschwinden ihrer Farbzeichnung, dem Patentblau-Violett bzw.

der Japanischen Tusche. Hierdurch ergeben sich unterschiedliche Werte für die Farbstofflösungen A und B. Bei den Dilutionen der hier verwandten REVITORGAN-Präparate mit inhaltlich Mucosa intestini tenue fetale konnten bei den Untersuchungen bezüglich der Verweildauer in der Dünndarmzotte keine nennenswerten Abweichungen beobachtet werden. Es wurde lediglich vermerkt, daß höhere Konzentrationsstufen eine etwas längere Verweildauer beim lymphatischen Abtransport aus der Dünndarmzotte zeigen.

Bei Applikation der Farbstofflösung A (Patentblau-Violett in je einzelner Kombination mit den REVITORGAN-Präparaten Nr. 32 und Nr. 47) direkt auf die Oberfläche der Dünndarmschleimhaut zeigt sich nach Passage der Epitheltapete nach 4 Sekunden subepithelial eine Farbzeichnung, und nach weiteren 10 Sekunden werden die Lymphkapillaren in der Zotte sichtbar. Eine starke Füllung der Chylusgefäße schließt sich an. Obwohl die einzelnen Dünndarmzotten eine unterschiedliche Aktivität aufweisen, ist eine Farbzeichnung der Schleimhaut erst nach einer Stunde nicht mehr sichtbar.

Bei der Applikation der Farbstofflösung B (Japanische Tusche ebenfalls in Kombination mit den einzelnen Pharmaka) auf die Zottenoberfläche zeigt sich bei diesen Untersuchungen ebenfalls eine Verzögerung im Transportgeschehen. Die Passage der Farbstofflösung durch die Epitheltapete in den GRUENHAGENSchen Raum beträgt 6 Sekunden, und 15 Sekunden später füllen sich Lymphkapillaren, dann weiter die einzelnen Chylusgefäße, die wiederum nach 1 1/2 Stunden keine Farbzeichnung mehr haben.

Ein weiteres sehr interessantes, zur Resorption gehörendes Gebiet ist die Persorption, die korpuskuläre Elemente erfaßt, die weit im pm-Bereich liegen, z.B. werden Stärkekörner durch die Darmzotte abtransportiert. Der Begriff der Persorption wurde von VOLKHEIMER (45) geprägt und in der in- und ausländischen Fachliteratur übernommen (2). Wie oft hervorgehoben wird, ist der Sinn und Zweck der Persorption weitgehend unbekannt. Man kann einmal bei dieser Art der Resorption ganzer Partikel annehmen, daß das ein ungewolltes Zufallsereignis ist oder ein artifiziell durch Epithelabschilferung ausgelöstes Phänomen. Andererseits wäre es auch denkbar, daß es sich dabei um einen entwicklungsgeschichtlich sehr alten Resorptionsmechanismus handelt, der bei höher spezialisierten Lebewesen durch effektivere Mechanismen abgelöst oder überdeckt wurde. Erstaunlich bleibt trotzdem, daß damit unter anderem Stoffe aufgenommen werden, die für den Organismus nicht verwertbar sind oder ihm sogar schaden.

Damit verdient diese Art der Resorption, die Persorption, nicht nur das Interesse des Theoretikers, sondern vor allem auch das des Klinikers.

Zusammenfassung

Resorptionsvorgänge an Organen und resorbierende Eigenschaften der Lymphkapillaren werden mit Hilfe von Farbstoffen morphologisch dargestellt und durch orthograde Versuchsanordnung lichtmikroskopisch nachgewiesen.

Die Lymphgefäße innerhalb der Darmzotte werden auf dem Wege der natürlichen Resorption nach Verabfolgung von Patentblau-Violett und Japanischer Tusche dargestellt und gleichzeitig auch der Weg von Pharmaka mitbestimmt, so daß Untersuchungen zusammen mit REVITORGAN-Trockensubstanz Nr. 32, REVITORGAN-Dilutionen Nr. 47 und NEYDIGEST-Sol durchgeführt wurden.

Es war möglich, die Transportvorgänge zu verfolgen und den lymphatischen Abtransport stufenweise zu erfassen.

Literatur bei der Verfasserin

Immunmodulatorische Behandlung bei allergischen Erkrankungen

Elke SOMMER
München

Im komplizierten Netzwerk der Abwehrregulation eines Organismus läßt sich eine Trennung nach rein immunologischen und entzündlichen Faktoren nicht durchführen.

Ich glaube, bei kaum einer anderen Krankheit ist Entzündliches mit Allergischem so eng miteinander verwoben wie bei der Colitis ulcerosa. Deshalb läßt sich vielleicht auch an diesem Krankheitsbild besonders deutlich zeigen, wie ein komplexes Therapiekonzept, das den kranken Menschen ganzheitlich erfaßt, eine echte Restitution des gestörten Immunsystems, eine Immunmodulation, bewirken kann und daß das Heil bestimmt nicht in einer Therapie mit einem Monopräparat zu suchen ist. Nach der derzeitigen Lehrmeinung ist die Genese der Colitis ulcerosa nach wie vor nicht ganz geklärt und die Therapie symptom-orientiert. Primäre Mucosablockdefekte, lokal gebundene Immunkomplexe, die eine Zerstörung des Oberflächenepithels auslösen können, werden diskutiert. Kurz, die immunflammatorische Pathogenese wird mehr und mehr anerkannt.

Im Gegensatz zu Patienten, die schon viele Jahre an Colitis ulcerosa litten und deren Anamnese oft nur lückenhaft aufzunehmen war, konnte ich bei der 15jährigen Julia, die erst seit 1985 erkrankt war, zur Vorgeschichte viel genauere Angaben erhalten.

Als Baby nur 2 1/2 Monate gestillt, Kinderkrankheiten und Schutzimpfungen ohne Komplikationen; seit 1978 Heuschnupfen; FSME-Impfung 1985 und 1986 trotz bereits bestehender Colitis ulcerosa.

Im September 1985 drei Wochen lang Darmgrippe mit schmerzhaften Durchfällen und großer Müdigkeit, die übrige Familie war auch erkrankt. Nachdem LEFAX und PERENTEROL keine Besserung brachten, wurde EUSAPRIM verordnet. Daraufhin traten erstmals wässrige Stühle auf, mit blutigen Auflagerungen. Zur diagnostischen Abklärung drei Wochen stationärer Aufenthalt in einer Münchener Klinik. Bakteriologische Stuhluntersuchung unauffällig; GOT, GPT und GammaGT erhöht; BKS 34; IgE deutlich erhöht, 618, später 837; im Blutbild Eosinophilie. Untersuchung auf Cocksackie-B-Viren unauffällig. Sonografisch leicht vergrößerte Leber. Coloskopie: unspezifisch, mäßig aktive chronische und frische Proktitis. Gewichtsabnahme bei 1,59 m auf 34 kg. Colitis-Diät und KAOPROMPT waren die einzigen therapeutischen Hilfen der Klinik in der Zeit vom 30.10.-19.11.1985.

April 1986 nach einer Erkältung plötzlich wieder Bauchschmerzen, Völlegefühl und Durchfälle, die mit KAOPROMPT innerhalb von vier Tagen beherrscht wurden. Dieser scheinbare Therapieerfolg täuscht darüber hinweg, daß die Transaminasen, das IgG und das IgE immer noch erhöht waren. Das Symptom "Durchfall" war aber vorerst wieder zum Schweigen gebracht worden.

Bis September 1986 relatives Wohlbefinden, das sich jedoch in den ersten Oktobertagen, ein Jahr nach dem ersten Krankheitsausbruch, mit erneuten Bauchschmerzen, Völlegefühl und großer Müdigkeit wieder verschlechterte. Auch als die Durchfälle wieder hinzukamen, maß der Kinderarzt dem keine große Bedeutung bei. Eine EAV-Testung mit den entsprechend ausgewählten Medikamenten, darunter auch NOSODEN, führte im Verlauf dieser Mesenchamreaktivierungskur leider auch zu keiner Besserung. Die blutige Stühle persistierten, es trat ein Gewichtsverlust von 5 kg innerhalb kürzester Zeit ein, so daß am 3.12.1986 eine erneute stationäre Aufnahme indiziert erschien.

Im Gegensatz zu der zuerst aufgesuchten Klinik war an diesem Haus auch die Behandlung mit Naturheilverfahren, in diesem Falle Auslaßdiät und Vitorgan-Therapie möglich. Der Versuch mit einer Auslaßdiät und anschließendem Aufbau einer Vollwertkost, sowie der soeben eingeleiteten Vitorgan-Therapie mußte leider wieder verlassen werden, da die Stuhlfrequenzen deutlich zunahmten und der weitere Gewichtsverlust nicht aufzuhalten war. Erstmals lautete jetzt die Diagnose: "Rectocolitis, Ausdehnung über das Sigma bis in das linke seitliche Colon". Die Leberbiopsie zeigte eine uncharakteristische mäßig chronische Entzündung mit Fibrose der Portalfelder entsprechend einer chronischen Hepatitis oder Pericholangitis. Mit dieser endgültigen Diagnose und der Unheilbarkeit dieser Krankheit konfrontiert, entschlossen sich die Eltern des Kindes schweren Herzens zu einer nun rein schulmedizinischen Behandlung.

Sie bestand in einer Umstellung der oralen Ernährung auf FREBUSIN und zusätzlichen Gaben von CLONT und CLAVERSAL, wobei in der 3. Krankenhauswoche CLONT gegen 80 mg ULTRALAN/die ausgetauscht wurde. Dies war die ultima ratio. Das Kind lebte ständig in der Angst, die vorgeschriebenen 3 l FREBUSIN nicht trinken zu können und für diesen Fall die Ernährung per Sonde über sich ergehen lassen zu müssen. Trotzdem verschlechterte sich der Befund, und eine vorübergehende parenterale Nahrungszufuhr war der einzige Ausweg. Nach acht Wochen konnte die Glukokortikoid-Dosis endlich auf 20 mg reduziert werden. Die psychische Belastung durch den langen Krankenhausaufenthalt war so groß geworden, die Bindungen zur Familie und zu Freunden unterbrochen, so daß die Eltern das Kind im Februar 1987 auf eigene Verantwortung aus dem Krankenhaus nahmen und sich ambulant der weiteren Behandlung auf einer gastro-enterologischen Spezialabteilung an einer anderen Klinik anvertrauten. Unter ausschleichender Therapie des Glukokortikoids kam es kurz vor dessen Absetzen im Mai

1987 zu einem neuen Schub, der selbst auf die sofortige Erhöhung des ULTRALANS auf 40 mg überhaupt nicht ansprach. 17 Tage hielten die blutigen Durchfälle wieder an. Bei normalen Leber- und Immunglobulinwerten zeigten jetzt die Alpha-Amylase mit 105 und Lipase mit 466 erhöhte Aktivitäten. Eine Leukozytose von 14600 konnte auch steroid-bedingt sein.

Enzymsubstitution und Glukokortikoid waren für ein weiteres Vierteljahr vorgesehen.

Verzweifelt suchten die Eltern im Bereich der Schulmedizin und bei Naturheilmethoden nach weiteren Alternativen für ihr krankes Kind. Sie schlossen sich der Deutschen Crohn/Colitis-Vereinigung an und lernten Patienten kennen, die durch konsequente Diät nach LUTZ eine Besserung ihres Leidens erreicht hatten.

Am 1.7.1987 kämten sie durch einen Zufall zur Verfasserin dieses Artikels und im folgenden sollen die Überlegungen nahegebracht werden, die ein naturheilkundlich arbeitender Arzt in diesem Fall anstellen kann.

In der biologischen Medizin gewinnt man auch manchen Beobachtungen am Patienten, aus manchen Untersuchungen, die zwar von der Schulmedizin nicht oder noch nicht wissenschaftlich anerkannt sind, diagnostische Hinweise, die sehr oft bestimmend sind für einen möglichen Ausweg aus einer therapeutischen Sackgasse.

WERTHMANN hat nachgewiesen, daß sich unter den nicht oder wenig gestillten Kindern besonders viele intestinale Allergiker finden und häufig Dysbiosestörungen des Darms vorliegen, die durch die Überbetonung denaturierter KH in der Ernährung persistieren. Auch bei diesem Patienten war eine erhebliche Dysbiose mit völligem Fehlen der Säuerungsgruppe des terminalen Ileums und eine Fehlbesiedlung des Colons mit Clostridien und Proteus bei eingeschränkter Bifidusflora gefunden worden. Das Immunsystem, das zu 70 % im Darm und seinem Lymphsystem beheimatet ist, wird durch diese dysbiotischen Verhältnisse natürlich laufend geschwächt. In der Tat zeigte auch der Immunstatus eine Phagozytosestörung der Makrophagen und eine eingeschränkte zelluläre Abwehrlage der B-Lymphozyten. Es fiel ferner auf, daß nach Amalgamfüllungen der beiden Fünfer, die in energetischer Beziehung zum Dickdarm stehen, der Heuschnupfen sich manifestierte und auch jetzt noch eine Amalgambelastung des Organismus ausgetestet werden konnte, obwohl die amalgamgefüllten Milchzähne ja längst nicht mehr da waren. Diese Beziehung Amalgam zu allergischen Erkrankungen habe ich sehr oft erlebt.

Bei Beginn der Behandlung nahm das Kind noch 20 mg CORTISON und 3x2 CLAVERSAL. Es befand sich in einer gewissen Regulationsstarre, verursacht durch eine Mesenchymblockade, die es aufzulösen galt, denn im Mesenchym, im Grundsystem von PISCHINGER liegen die Strukturen der ersten Linie des Abwehrsystems. RECKEWEG definiert in seiner Homotoxinlehre die Entzündung als Ausdruck einer biologisch zweckmäßigen Reinigung des Mesenchyms von Homotoxinen. Diesen Gedanken folgend könnten ja die entzündlichen Aktivitäten einmal der Schleimhäute, dann der Leber, dann des Pankreas vielleicht sogar nur Symptomvariationen ein und derselben Krankheit, nämlich der initial aufgetretenen Virusgrippe, deren Toxine immer noch nicht aus einem immungeschwächten Organismus eliminiert werden konnten, gewesen sein? Welch ketzerische Vorstellung!

Aber ich fragte mich, wann sind denn in der ganzen Vorbehandlung einmal Maßnahmen ergriffen worden, um die körpereigenen Abwehrkräfte anzuregen?

Außer antiphlogistischen, antibiotischen und immunsuppressiven Medikamenten oder Präparaten wie KAOPROMPT habe ich nichts entdecken können. Es ist gefährlich, Durchfälle, die ein Symptom und nicht die Krankheit selbst sind, zu stoppen und damit die Ausleitung der Toxine unmöglich zu machen; es sei denn, man ermöglicht dem Körper über die Niere oder die Haut auszuleiten. Das wird immer viel zu wenig bedacht.

Die biologische Therapie unterstützt das natürliche Bestreben des Organismus, durch eine Entzündung die Reinigung des Mesenchyms von Toxinen zu ermöglichen und die Transitstrecke im Zelle-Milieusystem nicht rückzuvorgiften, sondern zu befreien von allen Schlacken. Praktische Anleitungen hierzu sind in dem kleinen Büchlein von RAUCH im HAUG-Verlag wunderbar beschrieben.

Wenn die biologisch zweckmäßigen Giftabwehrmechanismen, "Entzündung" genannt, falsch interpretiert und mit allopathischer Therapie unbiologisch gehemmt oder unterdrückt werden, wie in unserem Fall mehrfach geschehen, dann heilt die Krankheit nicht aus sondern ein - Histamin-entgiftende Fermente werden blockiert und durch den Einsatz von Chemotherapeutika, Antibiotika, Antipyretika, Salizylaten, Pyrazolonen u.a. wird eine bruske Umschaltung der ersten Phase einer Entzündung mit Sympathikotonie, Anstieg der Körperwärme u.a. Regulationen auf die zweite Phase mit Vagotonie, lymphatischer Tendenz, Abfall der Körperwärme und Abfall des GU erzwungen. Durch diese Umkehr aller Reaktionen wird die Chronizität eines Leidens vorprogrammiert.

THEURER zitierte im vergangenen Jahr in seinem Schlußwort K. LORENZ, der sagte, wir haben als Ärzte so zu handeln als, ob wir Optimisten wären. Optimismus setzt eine innere Überzeugung und innere Kraft voraus. Das Wissen um die Selbsterneuerung, die Selbstheilungskräfte der Natur und um deren Beeinflußbarkeit kann ebenfalls Fatalismus und Resignation überwinden helfen.

Sicherlich war hier noch eine andere Kraft mit im Spiel, damit es mir gelingen konnte, Julia und ihren Eltern allmählich die Angst vor der Krankheit etwas zu nehmen und ihnen in intensiven Gesprächen das Wesen der biologischen Therapie zu erläutern, die damit begann, die Mesenchymblockaden zu lösen und die Toxine über Lymphe und Niere zu eliminieren.

METABIAREX, METASOLIDAGO, LYMPHOMYOSOT, Carbonylgruppen comp., Regenaplex 510a und 6 wurden täglich eingenommen. Injektionen von Gl.suprarenalis cortex D3 von Wala, Gl.suprarenalis-sius-Injeel, Cortison-Injeel und Berberis Hom. 2 x pro Wochen sollten die Eigenfunktionen der Nebennierenrinde wieder ankurbeln. Zunächst aß Julia 3 x täglich Haferbrei aus frisch geschrotetem Hafer in Wasser gekocht mit wenig Sahne oder Butter und eine Banane. Außerdem morgens und abends einen Löffel Heilerde. Julias AZ besserte sich zusehends, der Stuhl normalisierte sich trotz ausschleichender Glukokortikoid-Therapie. Symbionten- und Lactobazillenkulturen wurden noch nicht vertragen, weshalb wir auf Hylak ausweichen mußten.

Einen Monat nach Therapiebeginn - bei 2,5 ULTRALAN und 3 x 1 CLAVERSAL angekommen - flammte die Darmsymptomatik wieder auf. Jetzt wurde erst NEYTHYMUN f+k zur Normalisierung der Immunreaktion oral und als Injektion eingesetzt, dazu Nux vom., Mineralstoffe und Spurenelemente, Lymph- und Lebermittel, Belladonna und Katalysatoren des Zitronensäurezyklus. Innerhalb weniger Tage war die Entzündung auf ihrem Höhepunkt mit einer Intensität, wie sie für die Patientin auch völlig neu war. Bis zu 20 Stuhlentleerungen nachts, dazu heftige Schmerzen. Erstaunlicherweise war der AZ tagsüber noch nicht einmal sehr beeinträchtigt. Eine Intensivbetreuung mit Aufbieten aller therapeutischer und seelischer Zuwendung war nun gefordert, wollten wir eine neuerliche stationäre Aufnahme umgehen. Einläufe mit Kamille und Leinsamenschleim waren an der Tagesordnung und wurden wegen der wohltuenden Wirkung gern gemacht. Wobenzym, Ferr. phos., Elektrolyte und der jeweiligen Symptomatik entsprechende Homöopathika - vor allem Tormentilla, Podophyllum und Spascupreel und jetzt auch NEYNORMIN "N" injiziert, dazu FEGACOREN-Tropfen brachten nach einer Woche die ersehnte Wende. Mit den Injektionen der Dilution Nr. 51 (Hypophyse-Zwischenhirn) und Nr. 20 (Nebenniere) erreichten wir auch eine positive Beeinflussung der immer noch bestehenden vegetativen Dysregulation. Die Patientin schlief auf einmal durch, der Stuhl war ab dem 21.8. wieder geformt, obwohl wir Glukokortikoide und CLAVERSAL bereits ganz abgesetzt hatten.

Zur Vermeidung neuerlicher eventuell möglicher allergischer Überreaktionen - mit der GS konnten wir ja bisher nicht operieren - wurde noch NEYDESIB und Colon-suis-Injeel. verordnet. Während der auf diese Krise folgenden Woche nahm die Patientin 1 1/2 Kilo an Gewicht zu und brauchte die letzten 14 Tage ihrer Ferien nicht in einer Klinik zu verbringen. Die Eltern garantierten eine pünktliche Einnahme der homöopathischen Medikamente und REVITORGAN Nr. 78 und Nr. 20 als Trink-Ampullen morgens nüchtern. Ebenso mußte die entsprechende Ernährung mit allen ausgetesteten Nahrungsmitteln, frei von Zucker und Fleischeiweiß z.B. - und auch die Einläufe weiter durchgeführt werden. Diese kleinen Beeinträchtigungen nahm die Familie aber gern in Kauf. Die Patientin erholte sich zusehends, die Ernährung kann mehr und mehr aufgelockert werden, das Normalgewicht ist jetzt wieder erreicht.

Erwähnenswert ist noch ein wässriger Schnupfen, der tagelang bestand, ebenso wie eine Stomatitis und eine lymphatische Reaktion am WALDEYERschen Rachenring, die als regressive Vikariation und damit als Toxinausleitung gewertet wurden.

Unser nächstes therapeutisches Bemühen wird sein, die Amalgambelastung auszuleiten und mit der GS und den entsprechenden zytoplasmatischen Substanzen die Pollinose günstig zu beeinflussen. Zur Zeit stabilisieren wir die Schleimhäute im Nasen-Rachenraum mit CONJUNCTISAN B und SYMIOLFLOR I.

Die Patientin ist in dem Vierteljahr unserer gemeinsamen Arbeit wieder zu einem fröhlichen angstfreien Menschenkind geworden. Im Labor ist eine Verbesserung der gesamten Immunlage eingetreten und die Amylase- und Lipasewerte sowie die GOT und GPT liegen im Bereich der Norm, und das Blutbild ist unauffällig. Die absolute Zahl der Lymphozyten beträgt inzwischen 1476 und reicht damit an den Referenzwert von 1500 heran, der eine Normergie dokumentiert.

V. ONKOLOGIE

Neue Erkenntnisse über die immunologische Abwehr von experimentellen Tumoren

M. MODOLELL und P.G. MUNDER
Max-Planck-Institut für Immunbiologie
Freiburg

Die immunologische Abwehr des Tumors kann in 2 Phasen unterteilt werden. Die erste Phase besteht aus einer Erkennung der entarteten Zellen, die zweite Phase in der Aktivierung einer Vielzahl von Abwehrmechanismen, die das gemeinsame Ziel haben, Tumorzellen zu zerstören.

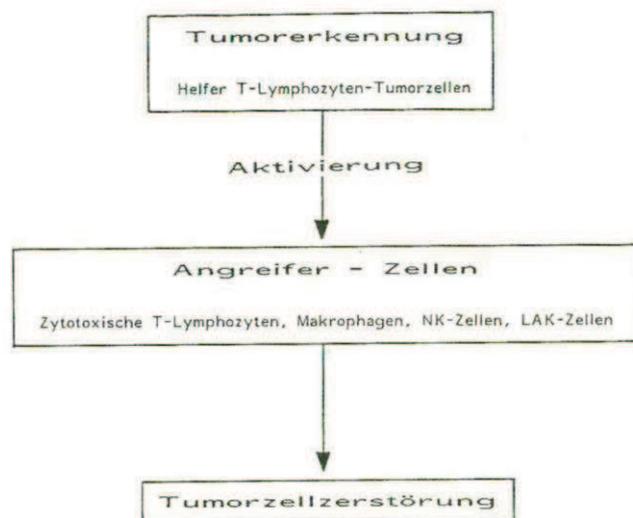


Abb. 1: Mögliche immunologische Mechanismen der Tumorzellzerstörung

Zur Erkennung der transformierten Zellen müssen diese zwei Merkmale besitzen: eine für die Tumorzellen charakteristische Fremdstruktur, das sogenannte Tumorantigen und das Histokompatibilitätsantigen. Offenbar müssen die T-Lymphozyten diese beiden Strukturen erkennen. Sie werden dann entsprechend aktiviert, um in einer Kaskadenreaktion den gesamten immunologischen Apparat in Gang zu setzen. Die Tumorzellen können in dieser Phase durch zwei Mechanismen die Kontrolle des Immunsystems unterlaufen: Entweder werden die Tumorantigene nicht exprimiert oder die Transplantationsantigene sind nicht auf der Zelloberfläche vorhanden. Beim Fehlen einer dieser beiden Strukturen können die T-Zellen den Tumor nicht erkennen (1).

Durch in vitro-Behandlung der Tumorzellen mit entsprechenden molekularbiologischen Verfahren ist es verschiedenen Gruppen gelungen, die fehlenden Strukturen zur Expression zu bringen (2). Bei Reimplantation des Tumors wird die immunologische Abwehr induziert, die auch gegen den ursprünglichen Tumor gerichtet ist und dessen Abstoßung hervorruft. Die zweite Phase wird durch zellzytotoxische Mechanismen der Tumorabwehr charakterisiert. Die Angreiferzellen können spezifisch gegen einen Tumor gerichtet sein (zytotoxische T-Lymphozyten) oder unspezifisch, d.h. gegen eine Reihe verschiedener Tumoren (Natural-Killer-Zellen, Makrophagen, Lymphokine-Aktiviert-Killer-Zellen). Die Aktivierung der Angreiferzellen wird durch die sogenannten Lymphokine moduliert. Diese sind Proteine (z.B. JT-Interferon, Interleukin 2, Colony-Stimulating-Factor, Migration Inhibition Factor), die entweder von den Helfer-T-Lymphozyten synthetisiert werden und die Angreiferzellen, wie Makrophagen und NK-Zellen, aktivieren oder auch von den Angreiferzellen synthetisiert werden (Interleukine, Tumor-Necrosis-Factor durch die Makrophagen), die unter anderem die T-Zellen beeinflussen. Die Zerstörung der Tumorzelle kann nur durch unmittelbaren Kontakt mit ihr und der Angreiferzelle erfolgen. Dabei werden je nach Zellart unterschiedliche Abtötungsmechanismen ausgelöst, an denen sich eine ganze Reihe von Zellprodukten beteiligen. So sind in der T-Zell-induzierten Zytolyse Zytotoxine beteiligt, die eine ähnliche Funktion wie die letzte Komplementkomponente C₉ des Serums haben sollen. Durch Konfigurationsänderung der Zytotoxine werden diese in der Zielzelle so eingebaut, daß sie in der Membran Poren bilden. Die Zellzerstörung erfolgt letztlich durch das osmotische Ungleichgewicht. Die Abtötungsmechanismen der NK- und LAK-Zellen scheinen ähnlich zu sein wie die der zytotoxischen T-Zellen. Die Untersuchungen mit NK- oder LAK-Zellen sind besonders schwierig, da sie keine morphologische Einheit bilden. Die

Zur Erkennung der transformierten Zellen müssen diese zwei Merkmale besitzen: eine für die Tumorzellen charakteristische Fremdstruktur, das sogenannte Tumorantigen und das Histokompatibilitätsantigen. Offenbar müssen die T-Lymphozyten diese beiden Strukturen erkennen. Sie werden dann entsprechend aktiviert, um in einer Kaskadenreaktion den gesamten immunologischen Apparat in Gang zu setzen. Die Tumorzellen können in dieser Phase durch zwei Mechanismen die Kontrolle des Immunsystems unterlaufen: Entweder werden die Tumorantigene nicht exprimiert oder die Transplantationsantigene sind nicht auf der Zelloberfläche vorhanden. Beim Fehlen einer dieser beiden Strukturen können die T-Zellen den Tumor nicht erkennen (1).

Durch in vitro-Behandlung der Tumorzellen mit entsprechenden molekularbiologischen Verfahren ist es verschiedenen Gruppen gelungen, die fehlenden Strukturen zur Expression zu bringen (2). Bei Reimplantation des Tumors wird die immunologische Abwehr induziert, die auch gegen den ursprünglichen Tumor gerichtet ist und dessen Abstoßung hervorruft. Die zweite Phase wird durch zellzytotoxische Mechanismen der Tumorabwehr charakterisiert. Die Angreiferzellen können spezifisch gegen einen Tumor gerichtet sein (zytotoxische T-Lymphozyten) oder unspezifisch, d.h. gegen eine Reihe verschiedener Tumoren (Natural-Killer-Zellen, Makrophagen, Lymphokine-Aktiviert-Killer-Zellen). Die Aktivierung der Angreiferzellen wird durch die sogenannten Lymphokine moduliert. Diese sind Proteine (z.B. α -Interferon, Interleukin 2, Colony-Stimulating-Factor, Migration Inhibition Factor), die entweder von den Helfer-T-Lymphozyten synthetisiert werden und die Angreiferzellen, wie Makrophagen und NK-Zellen, aktivieren oder auch von den Angreiferzellen synthetisiert werden (Interleukine, Tumor-Necrosis-Factor durch die Makrophagen), die unter anderem die T-Zellen beeinflussen. Die Zerstörung der Tumorzelle kann nur durch unmittelbaren Kontakt mit ihr und der Angreiferzelle erfolgen. Dabei werden je nach Zellart unterschiedliche Abtötungsmechanismen ausgelöst, an denen sich eine ganze Reihe von Zellprodukten beteiligen. So sind in der T-Zell-induzierten Zytolyse Zytotoxine beteiligt, die eine ähnliche Funktion wie die letzte Komplementkomponente C₉ des Serums haben sollen. Durch Konfigurationsänderung der Zytotoxine werden diese in der Zielzelle so eingebaut, daß sie in der Membran Poren bilden. Die Zellzerstörung erfolgt letztlich durch das osmotische Ungleichgewicht. Die Abtötungsmechanismen der NK- und LAK-Zellen scheinen ähnlich zu sein wie die der zytotoxischen T-Zellen. Die Untersuchungen mit NK- oder LAK-Zellen sind besonders schwierig, da sie keine morphologische Einheit bilden. Die

tumorzytotoxische Wirkung ist eine Summe zellulärer Funktionen, die von verschiedenen Zellen ausgeübt werden kann. Studien mit Hemmstoffen des Zellmetabolismus haben gezeigt, daß z.B. für die NK-Aktivität folgende Zellfunktionen und Strukturen notwendig sind: Glykolyse, oxidative Phosphorylierung, DNS-, RNS- und Proteinsynthese, Zytoskeleton, Methyltransfer, Steroid- und Insulinrezeptoren, Proteinkinase, Lysosomen, Sulfatasen, Calmodulin, Bildung von Sauerstoffradikalen, Zyko- und Lipooxygenasen und Proteasen. Aktivierte Makrophagen sezernieren ca. 50 verschiedene Substanzen, wovon 10 möglicherweise in den zytotoxischen Mechanismus dieser Zellen involviert sind. Zwei davon, IL 1 und TNF, haben zusätzlich regulatorische Funktionen auf andere Zellen des Organismus. Die Produktion von Sauerstoffradikalen, die entscheidend ist für die bakterizide Wirkung von Makrophagen, ist auch an der Tumorzytotoxizität beteiligt.

Mit Hilfe von molekularbiologischen Klonierungsmethoden ist es gelungen, einige Interleukine zu synthetisieren (3). Allerdings sind die Ergebnisse in der Tumorthherapie mit diesen Substanzen ernüchternd. Das hat zwei Gründe: Einerseits die hohe Toxizität, die die Applikation in der Klinik behindert und andererseits bringt vermutlich die durch die Synthesemethoden bedingte einheitliche Struktur der Interleukinmoleküle eine Abschwächung der biologischen Aktivität mit sich. So z.B. sind bis heute 15 verschiedene humane α -Interferone beschrieben worden. Welche Rolle dieser Polymorphismus in der Wirkung spielt, ist bis heute unbekannt.

Der heute erfolgsversprechendere Weg in der experimentellen Tumorthherapie scheint über die Verwendung von "Biologischen Response Modifiers" zu verlaufen. Mit Hilfe dieser Substanzen hofft man, gezielt die Immunantwort so zu verändern, daß die tumorabwehrenden Mechanismen im lebenden Organismus besonders verstärkt werden. Unter diesen Substanzen befinden sich die xenogenen Zellextrakte.

Tab. 1 zeigt die Wirkung von zwei dieser Extrakte, nämlich Shiitake und NEYTUMORIN.

Tab. 1: Modulation immunkompetenter Zellen durch natürliche "Biological Response Modifiers"

Wirkung von Shiitake und NeyTumorin

	B-Zellproliferation	NK-Aktivität (YAK)	Makrophagen Aktivierung (Abelson)
Kontrolle	100	59 ± 1,7	123 ± 12
Shiitake	170 ± 16	70 ± 4,5	93 ± 6
NeyTumorin	270 ± 30	22 ± 1,5	5,2 ± 0,2

Bei Shiitake handelt es sich um ein Präparat aus dem gleichnamigen Pilz. In diesen Experimenten wurden Milzzellen der Maus *in vitro* mit den vorhergenannten Substanzen inkubiert und nach 4 Tagen verschiedene biologische Parameter bestimmt. Die B-Lymphozytenproliferation ist angegeben in Prozent gegenüber der Kontrolle und ist ein Ausdruck für die Antikörpersynthese in diesen Kulturen. Die NK-Aktivität wird durch Zugabe von YAC-Tumorzellen in den Kulturen gemessen. Die Zahlen drücken in Prozenten das Wachstum der Tumorzellen in den Milzzellkulturen aus, bezogen auf das Wachstum der Tumorzellen alleine. In diesem Fall hemmt sogar Shiitake die NK-Aktivität im Gegensatz zu NEYTUMORIN, das eine deutliche Stimulation zeigt. Durch Zugabe von Makrophagen und unter Verwendung von Abelson-Tumorzellen kann die Aktivierung der Makrophagen in diesen Kulturen gemessen werden. Die Zahlen geben in Prozent die Veränderung des Tumorzellwachstums gegenüber der Kontrollkultur von Tumorzellen allein an. Die unbehandelten Milzzellen stimulieren das Tumorzellwachstum, während Shiitake eine minimale Beeinflussung zeigt. NEYTUMORIN ist in der Lage, die Aktivierung der Makrophagen zu induzieren und dadurch das Wachstum der Tumorzellen fast vollständig zu unterdrücken.

Literatur

- 1 HÄMMERLING, G.J., KLAR, D., PLÜM, W., MOMBURG, F., MOLDENHAUER, G.: The influence of major histocompatibility complex class I antigens on tumor growth and metastasis. *BBA Reviews on Cancer* 907, 245 (1987).
- 2 KERBEL, R.S., FROST, P., CARLOW, D.A., ELLIOT, B.E.: Innovative Approaches to Therapy. In: HERBERMANN, R.B.: *Cancer Immunology*. Martinus Nijhoff Publ., Boston 1986.

3 PLATZER, E., GRAMATZKI, M., RÖLLINGHOFF, M., KALDEN, J.R.: Lymphokines and Monokines in the Clinic. *Immunology Today* 7, 185 (1986).

Einfluß von NEYTHYMUN, NEYTUMORIN, NEYIMMUN und NEYNORMIN auf die
Infektiosität von Influenzaviren in Zellkulturen

K. WAHN und H. WILL
Institut für Virologie der Justus-Liebig-Universität
Giessen

Die nachstehenden Untersuchungen sind Teil einer größeren Studie über den therapeutischen Effekt makromolekularer Substanzen. Zunächst wurde versucht, die Wirksamkeit von NEYTHYMUN, NEYIMMUN, NEYTUMORIN und NEYNORMIN auf die Wechselbeziehungen zwischen Viren und Wirtszellen festzustellen. Als Modell wurden Influenza-Viren eingesetzt, da sie zu den interessanten umhüllten Viren gehören, deren Replikationsmechanismus weitgehend bekannt ist.

Als Teststämme dienten das zu den Influenza A-Viren gehörende Virus der klassischen Geflügelpest und einer Reassortante zwischen diesem und einem humanen Influenza A-Virus. Um möglichst gleichartige Versuchsbedingungen einzuhalten, wurde mit ein und denselben Viruschargen gearbeitet, die nach ihrer Titerbestimmung in kleinen Portionen abgefüllt und bei -70°C bis zum Gebrauch aufbewahrt wurden.

Der Effekt der Substanzen auf die Vermehrung der Influenza-Viren wurde in Kulturen von embryonalen Hühnerfibroblasten geprüft. Dazu wurde die Viruspräparation auf etwa 100 plaquebildende Einheiten eingestellt, mit den in physiologischer Kochsalzlösung gelösten Sol-Präparaten gemischt und die Mischung auf einschichtige geschlossene Zellkulturen gegeben, die pro Schale etwa 5×10^6 Zellen enthielten. Das Inoculum betrug 0,2 ml pro Kulturschale. Die Endkonzentration der makromolekularen Präparate betrug 5 mg/ml, die Virusausgangskonzentration enthielt 5×10^8 infektiöse Partikel pro ml.

Nach einer Virusadsorptionszeit von 30 Minuten wurde die infizierte Zellschicht mit Phosphatpuffer, pH 7,2, gewaschen und anschließend mit agarhaltigem "Dulbecco"-Medium überschichtet. Nach Inkubation von 3 Tagen bei 37°C wurden die Zellen mit Neutralrot gefärbt und anschließend die Anzahl der entstandenen Plaques bestimmt.

Alle Versuche wurden zur statistischen Absicherung 5-10 mal wiederholt, jedes Vergleichskollektiv umfaßte innerhalb eines Versuches 10 Zell-

kulturplatten. Als Kontrollen dienten Ansätze, die anstelle der Substratlösungen Phosphatpuffer enthielten.

Abb. 1 zeigt, daß nach Zusatz von 5 mg/ml NEYIMMUN zur Virussuspension die Anzahl der Plaques um 40 - 50 % pro Zellkultur abnimmt. Bei Verwendung von NEYTHYMUN war die Plaque-Produktion ähnlich hoch, sie betrug hier 35 - 40 %, in beiden Fällen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %. NEYTUMORIN (Abb. 1) hatte auf die Infektiosität der verwendeten Virusstämme keinen Einfluß. Die Zugabe von NEYNORMIN brachte eine leichte Erhöhung der Plaquebildung. Allerdings war die Streuung um den Mittelwert bei jedem einzelnen Versuch dieser Serie so groß, daß sich eine Signifikanz der Infektiositätszunahme auch bei 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit nicht bestimmen ließ. Die Zunahme der Infektiosität könnte darauf beruhen, daß in Anwesenheit von NEYNORMIN Virusaggregate gelöst werden.

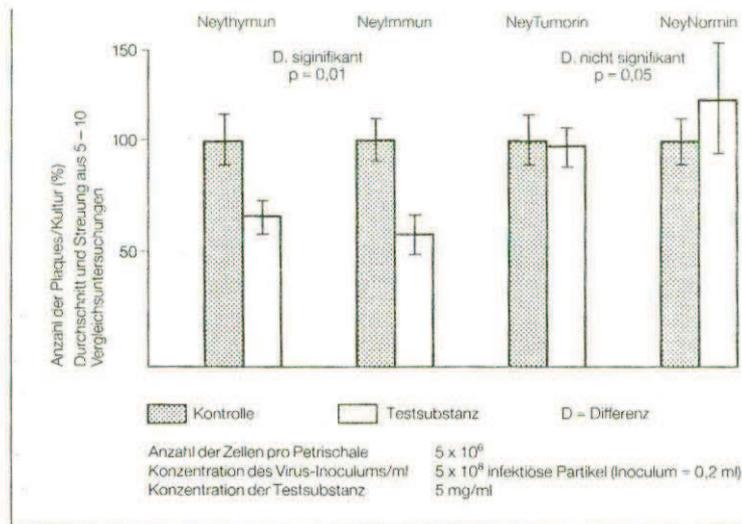


Abb. 1: Plaque-Reduktion nach NEYTHYMUN, NEYIMMUN, NEYTUMORIN und NEYNORMIN

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Plaque-Reduktion durch NEYIMMUN und NEYTHYMUN nur dann eintritt, wenn die Sol-Präparate unmittelbar nach ihrem Ansatz zur Verwendung gelangen. Die virushemmende Wirkung nimmt drastisch ab, wenn die Zeit zwischen der Herstellung der Substratlösungen und ihrer Verwendung verlängert wurde.

Die Kinetik der Effektivitätsabnahme ist in Abb. 2 dargestellt.

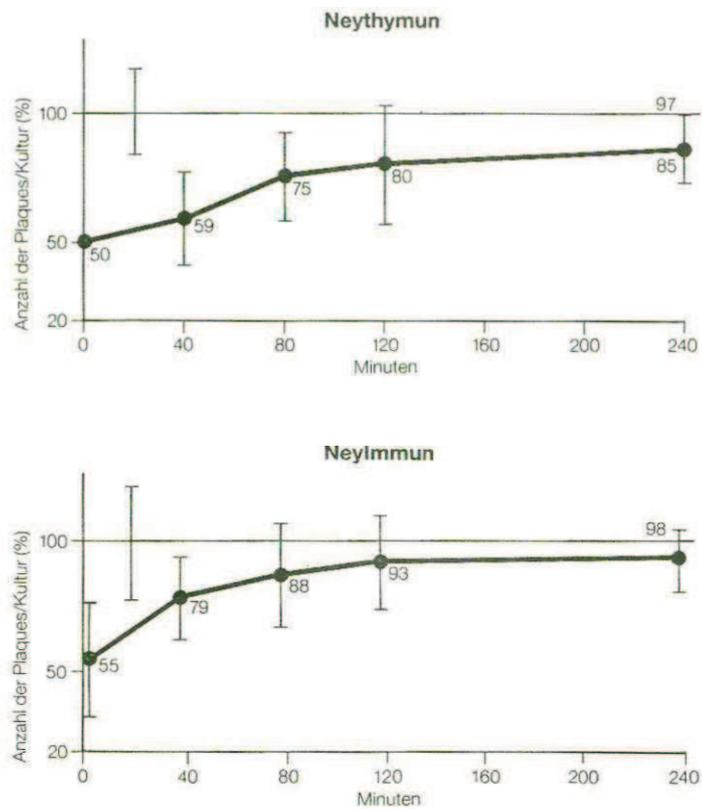


Abb. 2: Kinetik der Effektivitätsabnahme

Daraus geht hervor, daß bei NEYTHYMUN die Plaque-Reduktion nur noch halb so hoch ist, wenn zwischen Herstellung der Substratlösungen und ihrer Verwendung 80 Minuten verstrichen sind. Nach 240 Minuten lag sie nur noch bei 10 - 15 %.

Noch stärker war der inaktivierende Effekt bei NEYIMMUN. Hier liegt die Plaque-Reduktion bereits 40 Minuten nach Herstellung der Lösungen nur noch bei 50 % im Vergleich zur sofortigen Verwendung. Wird die Streuung der Plaquezellen bei den verschiedenen Versuchen berücksichtigt, ergibt sich bei NEYIMMUN schon bei Aufbewahrungszeiten von mehr als 40 Minuten keine Signifikanz mehr gegenüber den Kontrollen, bei NEYTHYMUN erlischt die Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nach etwa 80 bis 100 Minuten.

Die Abnahme der Wirksamkeit zeigt, daß die Substrate in Lösung labil sind und offensichtlich trotz Hydrolyse durch Säuredämpfe rasch so verändert werden, daß sie ihren virusinhibierenden Effekt verlieren. Andererseits spricht der Befund auch für den Erhalt von Aktivitäten der Substanzen nach dem Prozeß der Säurehydrolyse. Die Substanzen sollten demnach sofort nach ihrer Lösung verwendet werden.

In den vorstehenden Versuchen wurden Virus und Substanz den Zellkulturen stets simultan im Gemisch zugegeben. Um einen ersten Hinweis über den Wirkungsmechanismus der Präparate zu bekommen, wurde nunmehr geprüft, ob der virushemmende Effekt von NEYTHYMUN und NEYIMMUN durch Verabreichung vor oder nach der Virusapplikation beeinflusst wird. Es zeigte sich folgendes:

Der Zusatz sowohl von NEYTHYMUN als auch von NEYIMMUN 30 Minuten vor der Viruszugabe führt bei beiden Präparaten zu einer Verringerung der Plaque-Bildung um mehr als 40 %. Dies auch dann, wenn die Zellkulturen vor der Infektion mit Viren gründlich gewaschen wurden. Das Ergebnis entspricht somit den Befunden der Versuche, bei denen die Substanz zusammen mit dem Virus appliziert wurde.

Wurden NEYTHYMUN und NEYIMMUN den Zellkulturen 30 Minuten nach der Virusinfektion zugesetzt, wurde die Virusvermehrung nicht mehr beeinflusst. Die Plaque-Zellen entsprachen dann denjenigen der Kontrollen.

Daraus geht hervor, daß die Reduktion der Plaquebildung und damit der Infektiosität nicht durch Wechselwirkung zwischen Virus und Substanz, sondern durch Interaktion der Substanzen mit der Wirtszelle zustande

kommt. Ob dabei eine kompetitive Hemmung der Virusadsorption oder andere Vorgänge eine Rolle spielen, ist noch offen.

Zusammenfassung

Die vier geprüften Präparate NEYTHYMUN, NEYNORMIN, NEYTUMORIN und NEYIMMUN zeigen in vitro am System Fibroblastenzelle - Influenzavirus unterschiedliche Wirkung, die Infektiosität der geprüften Influenzastämme wird durch NEYIMMUN und NEYTHYMUN deutlich verringert. NEYNORMIN und NEYTUMORIN zeigen bei der gewählten Versuchsanordnung keine hemmende Wirkung.

Die Sustanzen verlieren mit zunehmender Zeit zwischen ihrer Lösung und Verwendung rasch an Wirksamkeit. Die Applikation sollte unmittelbar nach der Lösung der Sol-Präparate erfolgen.

Für die Verringerung der Infektiosität sind in erster Linie Wechselwirkungen zwischen Zelle und Präparat verantwortlich. Die Frage, ob es sich hierbei um eine kompetitive Hemmung der Virusadsorption oder um andere Vorgänge handelt, bleibt noch zu klären.

Krebstherapie mit xenogenen Peptiden

Vortrag von F.R. DOUWES, Brannenburg

Referiert von I. UNOLD, Stuttgart

Die onkologische Therapie ist immer noch in verschiedene Lager geteilt: Stahl, Strahl und Chemotherapie auf der einen Seite, ehern festgefügt, auf der anderen die Immuntherapie. Sowohl die Chirurgie als auch die Strahlentherapie sind an ihren Grenzen angekommen, Es gibt kaum Verbesserungen; auch neue Operationstechniken, lokale Perfusionsbehandlungen usw. werden wahrscheinlich nicht den Durchbruch bringen, sondern allenfalls die Komplikationen vermindern. Bei der Chemotherapie ist es ähnlich: auch hier haben wir seit etwa zehn Jahren ein Plateau in den Ansprechraten erreicht. Neuere Chemotherapeutika und Kombinationen verschiedenartiger Zytostatika haben keinen durchschlagenden Erfolge mehr gebracht; die überwiegende Mehrzahl der soliden Tumoren ist mit Chemotherapie nicht behandelbar. Dennoch steigen die Umsätze der Zytostatika jährlich um etwa 20 % und haben im Jahr 1984 nahezu 2 Milliarden DM ausgemacht. Trotz dieser Ausgabensteigerung ist in den letzten zehn Jahren lediglich ein Plus von drei Prozent der Krebsheilung erzielt worden. Man muß sich angesichts dieser Tatsache wirklich die Frage stellen, ob nicht schon ein Zytostatikaabusus betrieben wird. Die Immuntherapie oder immunbiologische Behandlung ist ebenso wie die Zytostatikatherapie noch im experimentellen Stadium. Dennoch kann man heute wohl schon sagen, daß die Krebstherapie und ihre Entwicklung eindeutig in Richtung der immunbiologischen Behandlung gehen. Vielleicht darf heute schon spekuliert werden, daß in 10 oder 15 Jahre nicht nur von der Immuntherapie als vierter Säule gesprochen wird, sondern daß vielleicht sogar die Therapiebasis als eine immunbiologische dargestellt ist.

Die gängige Chemotherapie ist zwar gegen den Tumor gerichtet, stört aber unspezifisch auch gesundes Körpergewebe und schafft damit im Grunde genommen keinerlei Voraussetzung für eine Gesundung oder für eine Heilung. Der komplexe Hintergrund: Der Mensch ist mehr als nur ein Immunsystem, er setzt sich aus einer Reihe von anderen, sehr schön miteinander kommunizierenden Systemen zusammen. Das Immunsystem beispielsweise ist

kein autoreglatives System, sondern es unterliegt der Kontrolle, beispielsweise den stark kontrollierenden Einflüssen des Gehirns und der Psyche.

Ein Kollege hat über Amalganablagerungen im Hypothalamus gesprochen und darauf hingewiesen, daß dadurch eine Immunblockade ausgelöst wird. Das ist mit großer Wahrscheinlichkeit richtig, da es sich immer mehr herausstellt, daß bestimmte Gehirnzentren, die willentlich mental zu beeinflussen sind, die übergeordneten Regulationssysteme auch dieses Immunsystems sind.

Jetzt aber zum komplexen Hintergrund, vor dem Krebs überhaupt entsteht. Es ist einmal die Umwelt: da ist die falsche Ernährung, das Zuviel an Kalorien, es ist die falsche Zusammensetzung der Nahrung; es ist die Zufuhr von Giften, es ist das Verändern der Nahrung, das Herausnehmen von wichtigen Biofaktoren, z.B. Mineralstoffen, welche die Voraussetzung zur Krebsentstehung schafft. Dann spielt das genetische System eine Rolle, außerdem das neuro-vegetative Nervensystem, ferner das Immunsystem und das Hormonsystem. Alle diese Faktoren wirken sowohl fördernd als auch inhibierend auf die Krebsentstehung. An dieser Stelle soll auch auf Selen, Zink und auf Germanium hingewiesen werden, auf die Rezeptoren an den Membranen, auf Enzymsysteme, das heißt also, auf die ganz Komplexität der einzelnen Biosysteme, die hier regulierend wirken. Das Hormonsystem kann auf das neuro-vegetative System einwirken und umgekehrt, so daß es einfach schlichtweg zu simpel ist zu glauben, daß man mit einer Operation, mit einer Bestrahlung oder mit einer zytostatischen Therapie in der Lage ist, diese dysregulierten Systeme wieder zu normalisieren. Dazu gehört mehr. Ohne einen ganzheitlichen Ansatz, ohne eine Komplextherapie, geht es weder in der Onkologie noch in der Behandlung von Allergien oder anderen chronisch degenerativen Erkrankungen. Diese Aussage bleibt relativ unwidersprochen und findet auch zunehmend Anklang bei Vertretern der klassischen Medizin.

Wenn man, wie in der konventionellen Medizin üblich, den Tumor operativ entfernt, kommt erschwerend hinzu, daß zum Zeitpunkt der Operation schon Mikrometastasen vorhanden sind. Das gilt für das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom und das Hypernephrom in gleicher Weise. Aus diesem Grunde sind Heilungen durch die konventionellen Methoden nur in den seltensten Fällen möglich. Aus der unterschiedlichen Betrachtungsweise geht auch klar hervor, warum die konventionelle Medizin so große Schwierigkeiten hat, komplementäre, d.h. ergänzende Methoden zu akzeptieren und warum sie sich gelegentlich so vehement dagegen wehrt. DOUWES sieht den

Gegensatz konventionelle Medizin und Ganzheits- oder Alternativmedizin bzw. Naturheilverfahren als gar nicht gegeben, sondern er will diese Behandlungsmöglichkeiten ergänzend einbringen. Die Methodik in der modernen Medizin ist kausal analytisch und stützt sich auf das Experiment und die Statistik. Sie ist auch eine Organmedizin, wie das der Parodontologe EICHHORN pointierte, als er sagte, seine Patientin hätte eigentlich von zwei Fachärzten behandelt werden müssen, nämlich von einem Parodontologen und einem Gastroenterologen, obwohl es sich bei den recht unterschiedlichen Symptomen um den Ausdruck derselben Störung handelte. In der Naturheilkunde ist die Methodik induktiv-synthetisch, sie stützt sich auf die Empirie, d.h. die Beobachtung ist das Wesentliche. Die Naturheilkunde ist ganzheitlich orientiert. Verschiedenste Systeme werden in die Therapie einbezogen. Das Diagnoseverfahren ist deshalb auch unterschiedlich. In der konventionellen Medizin stützt sich die Diagnose auf objektive Befunde, das heißt, der Tumor muß gezeigt, im Bild dargestellt werden können. Also nur, wenn Morphologie und gegebenenfalls Erreger bekannt sind, wird die Krankheit auch als solche anerkannt. Subjektives Befinden, Funktionsstörungen usw., die im Vorfeld auftreten, finden wenig Beachtung. Jeder, der sich mit den Methoden der Naturheilkunde befaßt, weiß, daß bereits im Vorfeld Störungen auftreten, die man aufzeigen kann, so daß dann auch die Therapien ganz unterschiedlich sind. Die Therapien der konventionellen Medizin supprimieren, d.h. sie unterdrücken. Ganze Medikamentengruppen werden mit "Anti" bezeichnet: Antidepressiva, Antibiotika, Analgetika. Anderen Organsysteme werden mitunterdrückt. Die konventionelle Medizin ist aggressiv, sie ist auf ein Organ bezogen und nur die Medizin heilt, nicht die Natur, und der Arzt stellt nur die Krankheit fest.

In der Naturheilmedizin ist es genau umgekehrt: hier werden die Regulationssysteme des Körpers genützt. MODOLELL hat am Beispiel des komplizierten Immunsystems klar gezeigt, daß man mit einer einzigen Substanz, beispielsweise dem Interleukin 1, regulierend und stimulierend in dieses System eingreift. Die Natur heilt dann selbst, sie bildet das Interleukin 2 und das Gamma-Interferon. Diese natürliche Therapie ist deshalb auch gesamtheitlich und personenbezogen, sobald man bestimmte Faktoren, z.B. das Interleukin 2, aus diesem Regelkreis nimmt und in unphysiologisch hohen Dosen wie ein Medikament benutzt, bekommt man katastrophale Nebenwirkungen, die zum Teil so schwerwiegend sind, daß sie sich mit denen der Chemotherapie vergleichen lassen.

Es ist gut, daß es immer Menschen oder Ärzte oder Wissenschaftler gibt, die nicht alles glauben oder akzeptieren, die also Paradigma-Abweich-

ler sind. Die Methoden der alternativen Krebstherapie haben immer in erster Linie den Anspruch erhoben, die Abwehrkräfte, das Körpermilieu, den Stoffwechsel usw. zu beeinflussen, und nur ganz wenige Methoden haben für sich in Anspruch genommen, lediglich direkt gegen den Tumor zu wirken. Es geht also in der alternativen oder biologischen Medizin mehr um die Unterstützung der Natur, das heißt um die Verbesserung der Abwehrkräfte oder des Körpermilieus, des Stoffwechsels. Ob man in diesem Zusammenhang die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie, ob man unspezifische Immuntherapien betrachtet oder andere Methoden, sie wirken eigentlich immer in diese Systeme hinein. Gezeigt werden kann, daß die Immunreaktivität bei Patienten mit Malignom deutlich gestört ist. SCHLEICHER hat nachgewiesen, daß das T4-T8-Verhältnis bei den Krebspatienten auffällig verändert ist und daß man "Immunschwäche" bei Krebspatienten als gegeben annehmen kann. Es gilt jetzt herauszufinden, wo und wie diese Immunschwäche zustande gekommen ist und wie und mit welchen Mitteln sie beseitigt werden kann. Sie läßt sich sicherlich nicht mit Bestrahlung und Zytostatika bekämpfen, sondern nur dadurch, daß die Ursachen sobald wie möglich aufgedeckt werden.

Es gibt verschiedenste Möglichkeiten, modulatorisch zu arbeiten: Aktiv, indem man immunisierend, paraimmunisierend, restaurierend biogene Modulatoren in das System einbringt, auch eine endogene Immunregulation durchführt; das können auch psychologische Therapiemaßnahmen sein. Dann besteht die Möglichkeit, passiv vorzugehen, adoptiv, supportiv oder eliminativ. DOUWES arbeitet daran, sowohl die aktive als auch die eliminative Form zu kombinieren, d.h. also durch Filtration, durch Plasmapherese, bestimmte störende Faktoren zu eliminieren. Es gibt aber auch die Möglichkeit, schon präventiv immunologisch oder biologisch-aktiv tätig zu werden, indem man Vitamine, Enzyme, Spurenelemente substituiert und vor allem die Ernährung umstellt. Zur Prävention hatte die Naturheilkunde immer eine gute Beziehung, während die Schulmedizin den präventiven Gedanken kaum entwickeln kann, weil sie eine restaurative, reparierende Medizin ist. Manifeste Krankheit ist ihr Thema, nicht die Gesundheit.

DOUWES hat sich besonders mit dem Thymushormon befaßt und sieht die thymusabhängige Immunität als sehr wesentlich an. Sie macht uns eigentlich zu dem, was wir sind, nämlich zu einer integrierten Persönlichkeit. Der a-Thymosinspiegel ist abhängig vom Alter; er fällt im Laufe des Lebens langsam ab. Entsprechend läßt dann auch die meßbare thymusabhängige Immunabwehr nach und gleichzeitig wächst die Häufigkeit von Erkrankungen wie Allergien, Alterserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Infektionskrankheiten. Mit dem Abfallen des a-Thymosinspiegels können wir uns

immer weniger gegen Umwelteinflüsse wehren und Störungen jedweder Art gewinnen zunehmend an Einfluß.

Die Thymushormone oder -faktoren weisen eine unglaubliche Vielzahl auf. In der Zwischenzeit sind über 100 solcher Faktoren bekannt, von denen die wichtigsten vielleicht das α -Thymosin, das Thymosin der Fraktion 5, der Facteur thymique serique sind, aber auch Faktoren wie Thymostimulin oder Thymopoietin. Wenn man im Tierversuch die Thymushormone oder -faktoren anwendet, kann man bestimmte Wirkungen zeigen, z.B. kann man die Überlebensrate von thymektomierten Tieren steigern, man kann die körpereigene Abwehr steigern. Auch in der Klinik gibt es dazu bestimmte Untersuchungen, die zeigen, daß mit den Thymushormonen oder -faktoren eine Immunrestaurierung, d.h. Wiederherstellung der zellulären Immunität möglich ist, immer natürlich unter der Maßgabe, daß die Voraussetzungen dafür auch geschaffen sind. Wer biologisch behandelt, kann keinen Erfolg erwarten bei einem vergifteten oder areaktiven Körper. Die Voraussetzungen müssen zuerst geschaffen werden mit dem, was DOUWES als Basistherapie bezeichnet: mit richtiger Ernährung, mit Symbioselenkung und Ausleitungen.

In einer prospektiven, randomisierten, dreiarmligen Studie testete DOUWES die thymushaltigen Präparate NEYTHYMUN, das α -Thymosin 1 enthält, und NEYTUMORIN gegen Placebo. Es wurde ein differenzierter Immunstatus erhoben, der neben B- und T-Lymphozyten und den Subsets von T-Lymphozyten noch die verschiedenen Immunglobulin-Titer enthielt. Außerdem wurden bestimmte Funktionsteste durchgeführt, vor allem auch der Merieux-Hauttest, der den Klinikern die Möglichkeit gibt, sehr schnell den Hinweis zu bekommen, ob bei diesen Patienten die zelluläre Immunität gestört ist oder nicht.

Bei diesem o.g. Test wird ein Stempel mit Nadeln auf die Haut gebracht, die sieben Recall-Antigene enthalten.

Man bekommt dann unterschiedliche Antworten in Form von Endurationen und kann daraus einen Score erstellen und sagen, ob noch ein Rest Immunität vorhanden ist oder nicht. Bei Tumorpatienten kann die zelluläre Immunität durchaus ungestört sein. Dann überlegt man, ob die Tumorzellen eventuell nicht erkannt werden und was man dann tun muß. Wenn aber die zelluläre Immunität gestört ist, sollte die erste Maßnahme sein, sie zu restaurieren und erst der zweite Schritt, die Kampfbereitschaft zu erhöhen. Dazu gibt es die Möglichkeit, neben der Basistherapie Thymushormone einzusetzen. Wenn man restauriert hat, dann kann man niedrige Dosen von γ -Interferon einsetzen oder Fieber erzeugen. Fieber als Reaktion auf das

Eindringen von Bakterien bedeutet nichts anderes als daß Interleukin 1 induziert wird und damit die gesamte Immunkaskade - so wie MODOLELL das gezeigt hat - ausgelöst wird. Am Ende steht dann eine größere Menge von Interleukin 2.

Auch die Makrophagenaktivierung wurde in der Praxis gemessen und es zeigte sich, daß unter der Applikation von NEYTUMORIN und NEYTHYMUN die Makrophagen aktiviert werden, nicht nur im Experiment, wie es MODOLELL nach weisen konnte, sondern auch in der Klinik; dies zeigt sich an erhöhter Neopterinausscheidung. Es ist nur unter NEYTUMORIN und NEYTHYMUN eine Steigerung der Neopterinausscheidung erreichbar, nicht aber unter Plazebo.

In Tab. 1 ist erkennbar, daß auch die zelluläre Immunität zunimmt, und zwar praktisch nur bei NEYTUMORIN und NEYTHYMUN, nicht aber bei der Plazebogruppe.

Tab. 1: Veränderungen der T-Zell-Reagibilität bei der epikutanen Testung im Vergleich zu den Ausgangswerten. Deutlich ist erkennbar, daß sich die zelluläre Immunlage der mit NEYTHYMUN und NEYTUMORIN behandelten Patienten wesentlich verbessert hat. Die Reaktion auf die angebotenen Antigene ist in der Versuchsgruppe deutlicher, so daß der Score nach 4 Wochen Therapie wesentlich höher liegt.

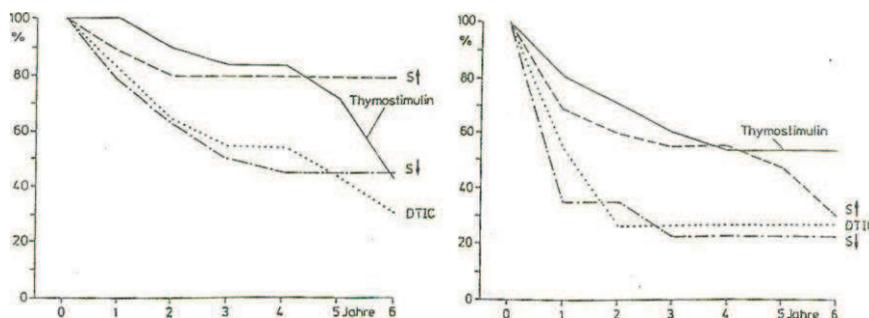
	NeyTumorin	Neythymun k	Plazebo
Score (mm)			
Ausgangswert	10,8	11,4	12,3
Differenz	+6,6	+7,1	+1,5
Positionen (n)			
Ausgangswert	2,9	2,2	3,5
Differenz	+1,8	+1,8	+1,2

(Normbereiche: Score 15-22 mm, Positionen 2,8-4,6)

Es gibt klinische Untersuchungen, die die Bedeutung der Immunität ganz klar machen, z.B. beim Melanom (Abb. 1). Hier zeigt sich, daß zwischen Kontrollgruppe und zytostatisch behandelten Patienten keine Differenz besteht. Wenn man diese Patienten jedoch mit einem Thymuspräparat behandelt, kann man deren Überlebenszeit wesentlich anheben. Wenn man innerhalb der Kontrollgruppe dann noch untersucht, welche Patienten eine gute

und welche eine schlechte Immunität hatten, dann kann man zeigen, daß man die Patienten, die schon zu Beginn eine gute Immunität hatten, ganz besonders erfolgreich behandeln kann.

Abb. 1: Diese Ergebnisse wurden einer Arbeit von BERNENGO et al. entnommen. Sie zeigen, daß Chemotherapie mit DTIC keinen positiven Effekt auf die Überlebensrate sowie das metastasenfreie Intervall bei Patienten mit Melanom hat. Patienten mit ungestörter Immunität haben eine bessere Prognose als solche mit gestörter. Durch Restauration mit einem Thymusfaktor kann die Überlebensrate und das metastasenfreie Intervall dieser Patienten deutlich verbessert werden.



Als weiteres Beispiel erwähnt DOUWES einen Patienten mit Morbus Hodgkin, der austherapiert war. Alle Therapien, die möglich sind, waren an ihm durchgeführt worden: Strahlenbehandlung, Chemotherapie. Er hatte den 17. Zyklus einer Chemotherapie hinter sich und war mit den klassischen Methoden nicht mehr therapierbar. Außer Lymphknotenschwellungen wurde unter anderem eine Knochenbeteiligung mit Osteolyse festgestellt. Bei diesem Patienten wurde eine sehr differente Immununtersuchung durchgeführt und eine hochgradig gestörte zelluläre Immunität festgestellt. Deshalb wurde zunächst mit einer Immunrestauration mit zytoplasmatischen Substanzen begonnen. Der Patient erhielt in Kombination NEYTHYMUN und NEYTUMORIN. DOUWES kombiniert die beiden Präparate gern, um höhere Thymusextraktkonzentrationen zu erreichen.

Es läßt sich weiterhin zeigen, daß die Gesamt-T-Lymphozytenzahl niedrig ist und daß sich die Suppressorzellen und die Helferzellen in einem invertierten Verhältnis befinden. Der Patient hat also eine niedrige Helferzellzahl und eine hohe Suppressorzahl, d.h. wenn seine Helferzellen überhaupt noch funktionstüchtig sind, dann wird sozusagen gleich durch die Friedenstruppe, wie SCHLEICHER die Suppressorzellen bezeichnet, alles unter

drückt. Der Patient wurde dann therapiert und einen Monat später waren die T-Lymphozyten zwar weiter niedrig, aber das T-Helfer- T-Suppressor-Verhältnis hat sich ein wenig verbessert: von 0,6 auf 0,8.

Nach weiterer Therapie begann sich klinisch die Osteolyse zu schließen. Das Immunprofil ließ jetzt erkennen, daß die T-Lymphozyten nun schon auf 72 % angestiegen waren, daß die Helferzellen bereits einen Anteil von 34 % erreicht haben, daß die Suppressorzellen zwar immer noch zu hoch sind - man müßte sie noch auf etwa 20 % oder vielleicht sogar noch niedriger drücken - und daß der T4-T8-Quotient schon auf 0,9 angestiegen ist. Die Natural Killerzellen ließen erkennen, daß hier doch einiges aktiviert wurde.

Der junge Mann ist gerade wieder in der Klinik. Er ist jetzt Mitte 20. Die Osteolyse hat sich total geschlossen. Die gesamten Blutwerte haben sich normalisiert. Hinsichtlich der immunmodulatorischen Bemühungen wurde eine weitere Besserung erzielt. Der Suppressoranteil ist immer noch zu hoch und es muß weiter daran gearbeitet werden, die Suppressorzellen zu reduzieren. Aber das muß mit aller Vorsicht geschehen.

In einer anderen randomisierten Studie an Patienten mit Kolonkarzinom der Stadien Dukes B und C prüfte DOUWES die Wirkung der zytoplasmatischen Therapie in der Onkologie. Wenn diese Patienten operiert sind, weiß man, daß sie zu einem hohen Prozentsatz innerhalb ganz kurzer Zeit ein Rezidiv bekommen, meist innerhalb der ersten zwei Jahre. Diese Studie wurde bewußt prospektiv angelegt, um zu sehen, ob mit der adjuvanten Therapie positive Ergebnisse erzielt werden können. Und das hat sich bei Vorliegen der Fünf-Jahre-Überlebenszeiten dieser Patienten gezeigt, daß die unbehandelte Gruppe ganz der Statistik entspricht: Mit einem hohen Prozentsatz sterben die Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre. Von den damals in die Studie aufgenommenen Patienten der Kontrollgruppe sind in der Zwischenzeit 60 % verstorben, während sich in der NEYTUMORIN-Gruppe die Sterberate bei 15 % eingependelt hat (Tab. 2), wie schon nach sieben Jahren abzusehen war. Das heißt, 15 % sind auch in dieser Gruppe verstorben, aber dieser Anteil ist nicht mehr weiter angestiegen.

Tab. 2: Zusammenfassung der Therapieergebnisse. Wie klar zu erkennen, sind in der Therapiegruppe deutlich weniger Rezidive und keine Toten zu verzeichnen

	Patientzahl (n)	Rezidive 28 Mon. (14-35)	Verstorbene 28 Mon. (14-35)
Kontrollen	n=20	9/20=45 %	4/20=20 %
Therapie mit NeyTumorin	n=20	3/20=15 %	0/20=0 %

Des Weiteren wurden mit zytoplasmatischen Substanzen, insbesondere NEYTUMORIN, Patienten mit metastasierendem Hypernephrom behandelt; in etwa 60-70 % wurde ein sehr gutes Ansprechen erzielt; hier liegt die Versagerquote bei 30 %.

Eine weitere Therapieindikation, die sich für die zytoplasmatischen Substanzen erschlossen hat, ist das Plasmozytom, insbesondere das Plasmozytom Stadium II nach SALMANN und CURIE. Dort konnte DOUWES nach der Absenkung von Gesamteiweiß und IgG vor allem auch die Rekalzifizierung von Osteolysen sowie einen deutlichen Rückgang von Plasmazellinfiltration im Knochenmark beobachten. Auch die Stadien I und II werden nach diesen Beobachtungen nun mit zytoplasmatischen Substanzen behandelt; es sieht sehr erfolgversprechend aus. Bei Stadium I kann man davon ausgehen, daß nach ein bis eineinhalb Jahren Behandlung die IgG soweit gesenkt sind, daß es nur noch mit ganz differenzierten Methoden möglich ist, die monoklonalen IgG überhaupt nachzuweisen.

Mit einer weiteren Studie wollte DOUWES die Frage klären: Kann man mit biologisch aktiven Substanzen den Effekt der Chemotherapie ergänzen oder vielleicht sogar verbessern? Beim metastasierenden Kolonkarzinom hat sich gezeigt, daß mit einer zytostatischen Behandlung eine hohe Ansprechrate erzielt wird. Das ist übrigens auch vom Bronchialkarzinom bekannt, aber - und das ist die Kehrseite der Medaille - die Überlebenszeiten dieser Patienten sind kurz; es wird letztendlich auch viel "Kosmetik" betrieben. Wenn man die Überlebenszeiten mit einem Normalkollektiv vergleicht und die Lebensqualität einmal prüfen würde, würde möglicherweise sogar die unbehandelte Gruppe besser abschneiden. DOUWES nahm dieses Ansprechen zum Anlaß, möglicherweise Mechanismen zu entwickeln, um bei einer relativ niedrigen Tumorlast eine Verbesserung der immun-biologischen Leistung des Organismus zu erzielen. Beim Kolonkarzinom lassen sich mit der Kombination von Chemotherapie - im wesentlichen 5-Fluorouracil und Kalziumfolinat - und xenogenen Peptiden Überlebenszeiten erreichen, die etwa dem drei- bis vierfachen dessen entsprechen, was man mit einer Chemotherapie alleine erreichen kann. Von dieser Therapie profitieren auch die sogenannten Non-Responder, d.h. die Patienten, bei denen sich kein Effekt auf das Tumorwachstum nachweisen läßt. Diese Patienten leben mit ihrem Tumorgeschehen trotzdem länger und besser.

Als das Wesentliche in der Onkologie sieht DOUWES, daß man bedächtig vorgeht, daß man Aggressivität vermeidet, nicht Therapie um jeden Preis betreibt, nicht Erfolg um jeden Preis sucht. Die Lebensqualität des Patien-

ten sollte oberstes Gebot sein. Bei der Therapie ist es außerordentlich wichtig, den ganzen Menschen mit seinen verschiedenen Ebenen zu sehen. Unter dem Aspekt, daß die Lebensqualität als Erfolgskriterium der Behandlung mit einbezogen wird, kann man behaupten, daß sich mit der immunbiologischen Therapie heute schon befriedigendere Ergebnisse erzielen lassen als mit der konventionellen Krebstherapie.

VI. DENTOLOGIE

Ganzheitsmedizin in der Zahnheilkunde am Beispiel zytoplasmatischer
PräparateL. EICHHORN
Isernhagen

Die Kontrolluntersuchung einer Patientin war Anlaß für die folgenden Ausführungen. Die Röntgenaufnahme war der Nachweis für einen überraschenden Erfolg. Doch zum Verlauf:

Auf Abb. 1 vom 7.1.1987 sieht man den Zahn 24 mit einer vertikalen Knochendestruktion, die den Apex umfaßt. Eine absolute Indikation zur Extraktion. Da jedoch an diesem Zahn eine Brückenkonstruktion befestigt ist, bat mich die Patientin alles zu tun, um diesen Zahn zu erhalten. Neben der Parodontaloperation, während der eine Röntgenaufnahme angefertigt wurde, wurde eine zytoplasmatische Therapie mit NEYPULPIN und NEYFAEXAN als Dilution und Trockensubstanz sowie NEYHAEMIN als Dilution und als Trockensubstanz Nr. 9 (Periost) mit Osteoblasten durchgeführt. Zusätzliche wurden die Organpräparate Maxilla und Mandibula fet. in Degenerations- und Entzündungspotenzen gegeben.

Die Aufnahme vom 15.3.1987 zeigte eine Verschmälerung des Knochenspaltes, die Aufnahme vom 23.4. die weitere Verschmälerung und - ansatzweise - Anzeichen für eine Knochenrekonstruktion im Bereich des mittleren Wurzelmittels, keine Verbesserung aber ohne durchschlagenden Erfolg.



Abb. 1: Zahn 24: Oben Aufnahme vom 7.1.1987 mit vertikaler Knochendestruktion. Unten Aufnahme vom 15.3.1987 mit Verschmälerung des Knochenspaltes



Abb. 2: Zahn 24: Oben Aufnahme vom 23.4.1987 mit weiterer Verschmälerung des Knochenspaltes und Anzeichen für eine Knochenrekonstruktion. Unten Aufnahme vom 17.9.1987 mit sondierbarer Resttasche von 3-4 mm

Als Grund dafür wurde nun eine übergeordnete Störung vermutet. Hier konnte nur kybernetisches Denken weiterhelfen, das Denken in Systemen. Faßt man den Menschen als komplexes System auf, so muß man Systeme suchen. Nur so läßt sich ein stimmiges Modell der Wirklichkeit Mensch konstruieren. Fast zwangsläufig wird man bei der Suche nach solchen Subsystemen auf die chinesische Akupunkturlehre stoßen. Die klassischen Funktionskreise, Herz-Dünndarm, Milz-Pankreas-Magen, Lunge-Dickdarm, Niere-Blase und Leber-Gallenblase lassen sich als solche kybernetischen Systeme begreifen. Sie bestehen ja aus verschiedenen Teilen, die untereinander vermischt sind.

So kennen wir als Teile des Systems "Lunge-Dickdarm" die Organe Lunge und Dickdarm, das Sinnesorgan Nase, den Sinus ethmoidales, die oberen Prämolaren, die unteren Molaren, den vorderen Teil des Schultergelenkes, den Ellbogen, den äußeren Faktor Trockenheit und den inneren Faktor Angst. Die Elektroakupunktur nach VOLL hat Großes geleistet, indem sie diese Zusammenhänge enorm verfeinert hat. Wir sehen, daß die Funktionskreise je aus verschiedenen Teilen bestehen, die untereinander verbunden sind. Dies ist eine Eigenschaft, die die klassischen Medizinsysteme, Muskel-system, Nervensystem oder endokrines System, nicht haben.

Ein kybernetisches System muß folgende Eigenschaften haben:

1. Es muß aus mehreren Teilen bestehen,
2. die verschieden voneinander sind und
3. nicht regellos nebeneinander liegen, sondern zu einem bestimmten Aufbau miteinander vernetzt sind. Dieses Netz muß kein materielles Substrat haben. Es kann aus Wirkungen bestehen, die durch seinen Informationsaustausch zustande kommen.

Man findet in den Funktionskreisen der Akupunkturphysiologie die Funktion kybernetischer Regelkreise, die in Richtung der Erhaltung und bestmöglichen Wiederherstellung der Homöostase, des Fließgleichgewichtes der somatisch, funktionellen, energetischen Prozesse programmiert sind. Störungen in diesen Regelkreisen, die ein gewisses Maß überschreiten, können innerhalb dieses Regelkreises nicht mehr ausgeglichen werden, eine Erkrankung wird manifestiert. Ein Regelkreis und damit auch das Komplexsystem Mensch läßt sich aber von außen beeinflussen, und damit die Regulationsfähigkeit wieder anregen. Dies kann durch Akupunktur, Reflexzonentherapie, Kinesiologie oder geeignete Medikamente geschehen. Durch Medikamente, die das "System" ansprechen und nicht ein Symptom von der Ursache abkoppeln, wie dies z.B. bei der Migränetherapie mit Schmerzmitteln geschieht. Eine wesentliche Medikamentengruppe mit der sich die Regulationsfähigkeit beeinflussen läßt, sind die zytoplasmatischen Präparate. Um die Wirklichkeit - hier das Komplexsystem Mensch zu beschreiben - kennen wir zwei völlig konträre Ansätze: Den analytischen durch Sammlung, Auflisten und Untersuchung von Details und ganzheitlich durch Untersuchung von verbindenden Strukturen und ihrer Dynamik.

Während der analytische Ansatz die Elemente eines Systems untersucht, verbindet sie der systemische Ansatz. Der analytische Weg liefert ein detailliertes Modell der Wirklichkeit, das jedoch kaum in Handlungen umsetzbar ist. Der systemische Weg liefert uns jedoch ein Modell, das nicht präzise genug ist, um als Wissensbasis zu dienen, jedoch für therapeutische Handlungen sehr dienlich ist. Wir finden nur unscharfe Details. Es scheint ein Gesetz der biologischen Unschärfe zu geben, daß Beziehungen zwischen Details um so deutlicher hervortreten, je unschärfer - innerhalb gewisser Grenzen - die Details werden.

Die Patientin, von der die Röntgenaufnahmen sind, hatte nicht nur eine ausgeprägte Paradontose an dem Zahn 24, sondern ebenfalls an den Zähnen 14, 37, 47, sonst findet man nur geringen horizontalen Knochenabbau. Außerdem leidet die Patientin - eine Befragungsrichtung, die dem Zahnarzt oft übelgenommen wird, hört doch sein Fachgebiet am Gaumensegel auf - seit mehr als 20 Jahren an Obstipation und betrieb Laxantien-Abusus. Der Ana-

lytiker nimmt dies zur Kenntnis und fügt es seinem Datenfriedhof bei. Im Zweifelsfalle werden nun zwei Fachärzte streng getrennt und ziemlich erfolglos - wie dies hier war - Obstipation und Parodontopathie bekämpfen. Denkt man systemisch, wie ich dies bei meinem zweiten Anlauf tat, wird der Zusammenhang zwischen dem Mißerfolg bei der Behandlung der tiefen Rezessionen des Alveolarknochens mit der sistierenden Obstipation deutlich. Das System "Lunge-Dickdarm", wir hatten es schon ausführlich besprochen, ist gestört.

SINUSORGANE	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Kieferkappe Kiefer Kinn vom	Säbener Säbener Haupt rechts Fuß Gedächtnis	Auge Kinn hinten Höhe Knochenbau Fuß	Stirnblase Kinn hinten Knochenbau Höhe Fuß	Stirnblase Kinn hinten Knochenbau Höhe Fuß	Säbener Säbener Haupt rechts Fuß Gedächtnis	Kieferkappe Kiefer Kinn vom	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*
GELENKE									
ROCKENMARKS-SEGMENTE	Th 1 C4 Th 7 Th 8 Th 9 S 1 S 2 S 3	Th 12 Th 11 L 1	C 7 C 6 C 5 Th 12 Th 11 L 3 L 4	Th 9 Th 9 Th 10 Co 55 S 4	L 3 L 3 L 2 L 3 S 4 S 5 Co	Th 6 Th 6 Th 10	C 5 C 6 C 7 Th 12 Th 11 Th 4 L 4 L 5	Th 11 Th 12 L 1	Co Th 1 Th 5 Th 6 Th 7 S 1 S 2 S 3
WIRBEL	H 7 H 7 S 1 S 1	H 12 H 11 L 1	H 7 H 7 H 7 S 1 S 1 L 1	H 9 H 9 H 10 Co 55 S 4 S 3	L 3 L 3 L 2 L 3 S 4 S 5 Co	H 6 H 6 H 10	H 5 H 7 S 1 S 1 L 4 L 5	H 11 H 12 L 1	H 7 H 1 Th 1 Th 5 Th 6 Th 7 S 1 S 2
ORGANE	Herz rechts Dickdarm	Pancreas Magen rechts	Lunge rechts Dickdarm rechts	Leber rechts Gallenblase	Niere rechts Blase links Nierenhilfsorgan Gebär	Niere links Blase links Nierenhilfsorgan Gebär	Leber links Gallenblase links	Milz Magen links	Herz links Dünndarm links
	R	R	R	R	R	R	R	R	L
	2 (Ch) 6 7 8 5 (V) 4 (IV) 3 (III) 2 (II) 1 (I)								
	R	R	R	R	R	R	R	R	L
ORGANE	Herz rechts Leber rechts	Dickdarm rechts Gallenblase	Magen rechts Pankreas	Gallenblase Leber rechts	Blase rechts Nierenhilfsorgan Gebär	Blase links Nierenhilfsorgan Gebär	Gallenblase links Leber links	Milz Lunge links	Dünndarm links Herz links
WIRBEL	H 7 H 7 S 1 S 1	H 7 H 7 S 1 S 1	H 7 H 7 S 1 S 1	H 9 H 9 H 10 Co 55 S 4 S 3	L 3 L 3 L 2 L 3 S 4 S 5 Co	L 3 L 3 L 2 L 3 S 4 S 5 Co	H 11 H 12 L 1	H 11 H 12 L 1	H 7 H 1 Th 1 Th 5 Th 6 Th 7 S 1 S 2
ROCKENMARKS-SEGMENTE	Th 1 C4 Th 7 Th 8 Th 9 S 1 S 2 S 3	C 7 C 6 C 5 Th 12 Th 11 L 3 L 4	Th 12 Th 11 L 1	Th 9 Th 9 Th 10 Co 55 S 4	L 3 L 3 L 2 L 3 S 4 S 5 Co	Th 6 Th 6 Th 10	C 5 C 6 C 7 Th 12 Th 11 Th 4 L 4 L 5	Th 11 Th 12 L 1	Co Th 1 Th 5 Th 6 Th 7 S 1 S 2
GELENKE	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*	Hand/Arm Fuß/Plantar System n. 1*
SINUSORGANE									

Abbildung 3 Wechselbeziehungen zwischen Zähnen und anderen Organen

Nun wird es niemand mehr wundern, daß die Patientin, die an allen verbliebenen Zähnen des Funktionskreises "Lunge" massive Knochendestruktionen zeigt, seit vielen Jahren an einem Tennisarm laboriert. Die chronischen Störungen des "Systems" schwächen auch einen anderen Teil - den Ellbogen. Mit diesem Zusammenhängen war der zweite Therapieversuch klar. Es war dabei natürlich klar, daß rein parodontologisch der Zahn 24 als verloren galt und von einem Fachparodontologen längst extrahiert worden wäre. Der Patientin wurde eine Nahrungsumstellung, d.h. ein striktes Verbot von raffinierten Kohlenhydratstoffen und Koffein sowie von Schweinefleisch verordnet und eine zweite zytoplasmatische Therapie zusammengestellt. Zu den Präparaten der ersten Serie: Dilutionen von NEYHAEMIN (Nr. 39) sowie NEYFAEXAN (Nr. 55) und NEYPULPIN (Nr. 10), wurden Trockensubstanz bzw. Sol Nr. 9 (PERIOST), NEYFAEXAN und NEYPULPIN gegeben; als Darmpräparat NEYDIGEST als Dilution und Sol, auf die Organpräparate Maxilla fet. und Mandibula fet. wurde verzichtet. Da die Hauptstörung im Darmbereich vermutet wurde, konnte auf die Gabe eines Lungenpräparates verzichtet werden.

Den Erfolg sieht man auf der Aufnahme vom 17.9.1987. Die Knochen- tasche ist um ca. 8 mm reduziert. Verblieben ist eine sondierbare Rest- tasche von 3-4 mm. Zudem benötigt die Patientin keine Laxantien mehr, hat abgenommen - was für sie sehr schwer war - und spielte eine Sommersaison ohne Beschwerden Tennis.

Man sieht, daß die systematische Lösung eines Problems nicht schwie- riger sein muß als die analytische. Sie ist sogar meist einfacher als die analytische, zudem ist sie rationeller. Durch den wieder in Gang gesetzten Informationsfluß werden auf dem Weg über die Vernetzung andere Probleme mitgebracht, anstatt daß neue geschaffen werden. Wir müssen uns hüten, vor lauter Begeisterung über die Erfolge systematischen Denkens den analytischen Weg zu vergessen. Um das System Mensch zu beschreiben, ist offenbar weder der eine noch der andere alleine ausreichend. Eine Kombination beider Methoden gibt die beste Beschreibung der Wirklichkeit. Wir sollten daher die Naturheilverfahren nicht als Alternative, sondern als notwendige Ergänzung der sogenannten Schulmedizin ansehen. Dies gilt auch und insbesondere für die Zahnmedizin. Wir Zahnärzte sind leicht geneigt, den Menschen allein als Träger von 32 Zähnen zu sehen und vergessen dabei die Wechselbeziehung zwischen Zähnen, Tonsillen, Nasennebenhöhlen und den weiteren Elementen der Funktionskreise.

Das Versagen zahnärztlicher Methoden ist nicht immer auf Fehler der direkt zahnmedizinischen Behandlung zurückzuführen, oft ist die Ursache das Negieren der holistischen Bezüge. Wir müssen den Zahn auch als Erfolgsor- gan einer anderswo gelegenen Störung sehen, nicht nur als Herd oder als Einzelorgan. Dann wird oft das Bohren oder Operieren unnötig.

Chronische Prozesse im Zahn-Kieferbereich sollten nicht immer sofort der Radikallösung zugeführt werden. So ist die über viele Wochen verzö- gerte Heilung der Extraktionswunde bei unteren Prämolaren eventuell durch eine chronische Magenproblematik oder eine Pankreasbelastung durch Zucker und Kaffeeabusus ausgelöst.

Die chronische Pulpitis eines oberen Schneidezahnes, den der Zahnarzt für gesund hält, muß nicht der Psyche der Patientin entspringen, sondern kann durch rezidivierende Blasenentzündungen ausgelöst werden. Hier wäre neben der Gabe von NEYPULPIN auf alle Fälle die Verabreichung von NEYNEPHRIN zur Unterstützung einer spezifischen Therapie angezeigt.

VII. VETERINÄRMEDIZIN

Toxizitätsuntersuchungen bei bestrahlten Mäusen mit NEYTUMORIN

H.G. BUSCHMANN

Institut für Med. Mikrobiologie der Tierärztlichen Fakultät
Universität München

Derzeit unternehmen wir einen Langzeitversuch mit NEYTUMORIN bei bestrahlten und unbestrahlten Mäusen. Auf der letzten Jahrestagung habe ich bereits über einige Ergebnisse berichten können (Therapiewoche, Heft 21 A, 1987). Die wichtigsten Resultate waren:

1. Die Überlebensrate der Mäuse in der mit 250 rad bestrahlten Gruppe konnte durch normale (1,88 mg i.p.) und hohe (3,75 mg i.p.) Dosen von NEYTUMORIN günstig beeinflusst werden.
2. Die Gewichtsentwicklung der Mäuse konnte durch NEYTUMORIN signifikant günstig beeinflusst werden, sowohl bei bestrahlten als auch bei nichtbestrahlten Tieren.

Diese Ergebnisse wiesen auf einen günstigen Effekt von NEYTUMORIN bei der Prophylaxe strahleninduzierter Todesfälle (Spättodesfälle durch Tumoren) und bei der Gewichtsentwicklung von Mäusen hin.

Ein empfindlicher Indikator für eine eventuelle Toxizität von NEYTUMORIN im Mäuseversuch ist der Einfluß einer Behandlung auf die Fruchtbarkeit von Mäusen. Hierzu wurde folgender Versuchsansatz mit NMRI Mäusen (ca. 25 g Körpergewicht) durchgeführt:

Tab. 1: Versuchsansatz

Beginn des Versuchs: 5.5.87
Behandlung 16 Stunden nach Beginn mit 1,875 mg NT i.p.
Behandlung 40 Stunden nach Beginn mit 1,875 mg NT i.p.
Behandlung 5 Tage nach Beginn mit 1,875 mg NT i.p.
Behandlung 8 Tage nach Beginn mit 1,875 mg NT subkutan
Dann Anpaarung:
a) Behandelte Gruppe: 13 Männchen x 16 Weibchen
b) Unbehandelte Gruppe: 15 Männchen x 18 Weibchen
Auswertung der Zahl der Nachkommen (1. Generation)
Anpaarung innerhalb beider Gruppen (ohne Behandlung):
a) Behandelte Gruppe: 15 Männchen x 15 Weibchen
b) Unbehandelte Gruppe: 15 Männchen x 15 Weibchen
Auswertung der Zahl der Nachkommen (2. Generation)

Ausgewertet wurde allein die Zahl der geborenen und nach dem Säugen abgesetzter Mäuse. Die Ergebnisse zeigen die beiden folgenden Tab. 2 und 3.

Tab. 2: Ergebnisse der 1. Generation

Mäuse	Zahl der Würfe	Zahl der Nachkommen geboren / nach 4 Wo. abgesetzt	Durchschnitt pro Wurf geboren / abgesetzt
NeyTumorin® behandelt	16	182/164	11,37/10,2
Unbehandelt	18	177/166	9,83/ 9,22
Unbehandelt ohne Berücksichtigung eines sterilen Weibchens	17	177/166	10,41/ 9,76

Ergebnis von Tab. 2: Die NEYTUMORIN behandelte Gruppe zeigt eine höhere Zahl von Nachkommen als die unbehandelte Gruppe. Allerdings ist der Unterschied statistisch nicht signifikant ($t = 0,73$, 31 F.G.).

In Tab. 3 sind die Ergebnisse der 2. Generation angeführt.

Tab. 3: Ergebnisse der 2. Generation

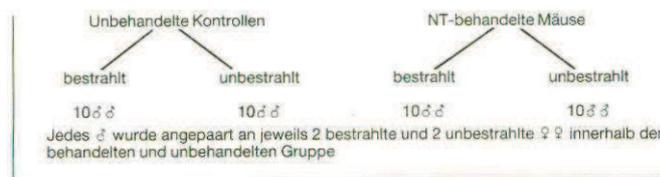
Mäuse	Zahl der Würfe	Zahl der geborenen Nachkommen	Durchschnitt geborener Nachkommen pro Wurf
Behandelte Gruppe	15	182	12,13
Unbehandelte Gruppe	15	156	10,4
Unbehandelte Gruppe ohne Berücksichtigung von 2 sterilen Weibchen	13	156	12,0

Ergebnis von Tab. 3: Läßt man zwei steril gebliebene Weibchen in der unbehandelten Gruppe unberücksichtigt, so ergibt sich kein Unterschied in der Nachkommenzahl zwischen behandelter und unbehandelter Gruppe in der 2. Generation.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß NEYTUMORIN eine geringgradige positive Wirkung auf die Fruchtbarkeit der Mäuse in der 1. Generation nach der Behandlung besitzt, in der 2. Generation (ohne weitere Behandlung) ist ein Effekt nicht mehr feststellbar.

Nun wurde derselbe Effekt, nämlich der Einfluß auf die Fruchtbarkeit, bei bestrahlten Mäusen untersucht, allerdings nur über eine Generation (Tab. 4).

Tab. 4: Versuchsansatz



Bestrahlt wurden die Mäuse in einer 60 kV, 30 mA Anlage mit einer Intensität von 29,5 R/min, die gesamte Strahlendosis betrug 400 rad / Maus (Ganzkörper).

Bei der Behandlung erhielt jede Maus (25 g Körpergewicht) 1,875 mg NEYTUMORIN und zwar:

- 16 Stunden nach der Bestrahlung i.p.
- 40 Stunden nach der Bestrahlung i.p.
- 5 Tage nach der Bestrahlung i.p.
- 8 Tage nach der Bestrahlung subkutan

Die Anpaarung der Mäuse erfolgte am 12. Tag nach der Bestrahlung.

Zunächst hatten wir einige Ausfälle nach der Behandlung und Bestrahlung, und zwar waren davon betroffen:

- 8 bestrahlte Tiere
- 2 unbestrahlte Tiere
- 7 behandelte Tiere
- 3 unbehandelte Tiere

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tab. 5.

Tab. 5: Zahl der Nachkommen

Mäusegruppe	Durchschnittliche Zahl der Nachkommen
♀ ♀ unbestrahlt + unbehandelt	12,55
♀ ♀ bestrahlt + unbehandelt	6,73
♀ ♀ unbestrahlt + behandelt	7,87
♀ ♀ bestrahlt + behandelt	1,68
♂ ♂ unbestrahlt + unbehandelt	60,7
♂ ♂ bestrahlt + unbehandelt	11,9
♂ ♂ unbestrahlt + behandelt	38,88
♂ ♂ bestrahlt + behandelt	8,0

Es zeigt sich, daß die Fruchtbarkeit sowohl der Männchen als auch der Weibchen durch die Bestrahlung stark vermindert wird. Dieser Einfluß der Bestrahlung ist auch statistisch hochsignifikant. Ein signifikanter Einfluß der Behandlung war nicht feststellbar, auch war die Wechselwirkung zwischen Behandlung und Bestrahlung sowohl bei der männlichen als auch bei der weiblichen Fruchtbarkeit statistisch nicht signifikant.

Diese Ergebnisse widersprechen nicht denen des vorigen Versuches (Tab. 2), da die geringere Fruchtbarkeit der unbestrahlten und behandelten Weibchen im Vergleich zu den unbestrahlten und unbestrahlten Tieren dadurch erklärbar ist, daß erstere auch an bestrahlte Männchen angepaart wurden. Dasselbe gilt auch für die unbestrahlten und behandelten Männchen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß NEYTUMORIN im Mäuseversuch keine chronische Toxizität aufwies, sondern im Gegenteil sowohl die Gewichtsentwicklung als auch die Fruchtbarkeit günstig beeinflusste.

**Die Gegensensibilisierung bei Tieren im Zusammenhang mit
allergisch bedingten Erkrankungen**

H. KRAFT

I. Medizinische Tierklinik der Universität
München

Im letzten Jahrzehnt haben auch beim Tier allergisch bedingte und immunpathogene Krankheiten stark zugenommen. Auffallend ist aber auch der immer bewußter werdende Umgang der Tierbesitzer mit Medikamenten.

Da der Aufwand der Allergie-Testung zur Desensibilisierung in der tierärztlichen Praxis zu groß im Verhältnis zum Ergebnis ist, bietet sich die Gegensensibilisierung (GS) als wirksame und relativ einfache Methode für die Behandlung oben genannter Krankheitsprozesse an.

MAHLER nennt folgende Gründe für die Anwendung der GS:

1. Die GS als Therapieform ist überzeugend.
2. Die "Erfahrung" aufgrund der Fallzahlen berechtigt zur Empfehlung dieser Therapieart.

Die Vorteile der Gegensensibilisierung für die Praxis liegen auf der Hand. Es müssen keine Antigene bekannt sein, es müssen keine Allergentestungen durchgeführt werden. Alle krankheitsspezifischen Faktoren im Blut werden erfaßt: Exogene, endogene, allergische, hypergische Erkrankungen mit spezifischen und unspezifischen Antigenen und sogar immonogene Autoaggressionen.. Bis jetzt sind folgende Anwendungsgebiete der GS beim Tier bekannt: Allergische Dermatosen aufgrund erbter oder erworbener Dispositionen; allergische Dermatosen mit bakterieller und/oder mykologischer Infektion; die Keratitis der Schäferhunde, Boxer und Dackel mit erbter Disposition; chronischer Husten der Pferde; Hufrehe, periodische Augenentzündung und Nierenerkrankungen. Die chronische Gastroenteritis; chronische Rhinitis und Sinusitis; chronisch entzündliche Erkrankungen, Verdacht auf Autoimmunerkrankungen.

Erwähnt seien auch die chronisch entzündlichen Krankheiten, wie sie in der Humanmedizin z.B. als Rheuma beschrieben werden: Die Panostitis des Deutschen Schäferhundes oder die Polyarthritits junger Hunde.

Bei den Autoimmunkrankheiten erzielt man ganz hervorragende Erfolge bei: Lederohren der Dackel, diskoidem Lupus erythematodes der Collies und Sheltis, also bei den berühmten Collie-Nasen. Hier kann man die Gegensensibilisierung mit ebenso gutem Erfolg einsetzen wie beim eosinophilen Granulom der Katze.

Bei Tumorleiden, aber auch bei Viruserkrankungen der Katze, vor allen Dingen beim Lymphosarkom, beim Sarkom-Komplex geht es darum, klinische Symptome zu lindern und das Leben erträglich zu verlängern, indem man evtl. die Tumormassen reduziert, sonst wenigstens zur Stagnation bringen kann bzw. Metastasenbildung eindämmt.

Die Gegensensibilisierung hat sich gerade bei chronischen Erkrankungen und bei chronischen Erkrankungen mit akutem Schub besonders bewährt. Sie wird nach Behandlungsschema Tab. 1 durchgeführt. Sowohl perorale Applikation als auch per aerosolem ist möglich. MAHLER hat eine praxisnahe Form der GS für die Kleintierpraxis entwickelt.

In jedem Falle kann die GS mit anderen Therapieformen kombiniert werden, wie z.B. mit zytoplasmatischen Substanzen, Vitaminen und Spurenelementen, Hauttherapeutika, Antibiotika nach Resistenztestung usw. Besonders sei auf die GS zusammen mit der Autovakzine mit und ohne Antibiotika hingewiesen.

Als Indikation für die Kombination zytoplasmatische Therapie und GS sind auch all jene Hautveränderungen anzusehen, die ohne offensichtliche Ursache in einer Degeneration der Haut bestehen. Überall dort, wo die Hautfunktion und die -resistenz verschlechtert sind, sind zytoplasmatische Präparate angezeigt.

Bei parasitär oder mykotisch bedingten Hauterkrankungen bedarf es allerdings einer gezielten Therapie. Da die Krankheit in erster Linie an der anergischen Haut zum Ausbruch kommt, kann man mit der zytoplasmatischen Therapie und der GS die Resistenz soweit verbessern, daß die Erreger keine Krankheitserscheinungen mehr hervorrufen können.

Es wäre auch falsch, wenn man versuchen wollte, toxisch bedingte Ekzeme alleine mit zytoplasmatischen Substanzen der Haut zu behandeln, wenn sie z.B. durch eine Funktionsstörung der Niere verursacht werden. Hier muß die Niere mitbehandelt werden. Und in solchen Fällen ist gerade die Gegensensibilisierung besonders wirksam.

Tab. 1: Behandlungsschema ALLERGOSTOP I

Pat. Nr.	Datum: Patient; Diagnose:	Geschlecht: Alter:
Behand- lungstage	ALLEPGO- STOP I 0,2-0,4 ml intrakutan jeden 2. Tag	peroral täglich 10-20 Tropfen
1.	Blutentnahme	
2.		
3.		
4.		
5.		
8.	10^{-12}	10^{-12}
9.		10^{-12}
10.	10^{-12}	10^{-10}
11.		10^{-10}
12.	10^{-10}	10^{-10}
13.		10^{-8}
14.	10^{-10}	10^{-8}
15.		10^{-8}
16.	10^{-8}	10^{-8}
17.		10^{-8}
18.	10^{-8}	10^{-6}
19.		10^{-6}
20.	10^{-8}	10^{-6}
21.		10^{-6}
22.	10^{-6}	10^{-6}
23.		10^{-6}
24.	10^{-6}	10^{-4}
25.		10^{-4}
26.	10^{-5}	10^{-4}
27.		10^{-4}
28.	10^{-5}	10^{-4} kann bei
29.		Bedarf auch
30.	10^{-4}	öfters
31.		gegeben
32.	10^{-4}	werden

Anmerkung: Die GS kann auch oral durchgeführt werden, wenn aus technischen Gründen die Injektion nicht möglich ist. Aus geöffneten Fläschchen darf kein Material zur Injektion entnommen werden.

Bei Juckreiz unbekannter Genese, der nach wie vor therapeutisch schwer zu beherrschen ist, baut die GS eine Sensibilisierung ab. Der durch eine Allergie verursachte Juckreiz - dazu gehören z.B. die Erkrankungen der Analbeutel bei Hund und Katze - kann nur wirkungsvoll angegangen werden, wenn die Ursache beseitigt ist. Wer sich nicht die Mühe macht, intensiv nach der Ursache zu suchen, der hat mit keiner Therapie Erfolg. Selbstverständlich kann bei vermuteter Gefäßwanddurchlässigkeit und Störungen im Ionenhaushalt eine zusätzliche Applikation von Kalzium kein Fehler sein.

MAHLER empfiehlt auch die GS kombiniert mit Glukokortikoiden. Er meint, es gibt Hunde, die mit Spuren (Viertablette Vetaraxoid) von Glukokortikoiden und der GS beschwerdefrei zu halten sind. Läßt man dagegen die Gegsensensibilisierung weg und bleibt auf der Dosis der Glukokortikoide, kratzen sie wieder. Führt man die GS alleine durch, ohne die geringfügige Glukokortikoidgabe, kratzen sie ebenfalls sofort wieder.

Vor allem die Staphylokokkendermatitis der Zwischenzehenekzeme reagiert auch ganz hervorragend auf die GS, ebenso wie die Otitis der Hunde. Bei Ballenveränderungen: bei harten Ballen, spröden Ballen, offenen Ballen, unter Umständen bei Verdacht auf früher vorgelegener Hard päd disease wurden auch Erfolge mit der GS erzielt. Als zusätzliche Therapie sind Antibiotika nach Austestung oder eine Autovakzine angezeigt.

Jede Gegsensensibilisierung der Haut erfordert sowohl vom Patientenbesitzer als auch vom Tierarzt viel Geduld, Sorgfalt und Konsequenz. Anfangserfolge sind erfreulich, sollten aber über Rückschläge nicht hinwegtäuschen. Da die Ursache der jeweiligen Erkrankung meist nicht fest- bzw. abstellbar ist, muß die GS in vielen Fällen regelmäßig (viertel- oder halbjährig) wiederholt werden.

Ausgewählte Fälle aus der tierärztlichen Praxis

R. ROSENTHAL

Mailand

Übersetzt von Dr. RUPINI

Der Text hat zwei Teile, der erste Teil ist mehr theoretisch, der zweite Teil ist mehr praxisnah.

Der Schwerpunkt der chronischen Erkrankungen ist vor allem die Degeneration, die oft auf immunologischer Basis erklärbar ist. Seit langer Zeit ist eine autoimmune Ursache auch anerkannt bei Krankheiten wie z.B. Spondylarthrose, die chronische Enteritis, eitrige Zystitis und vor allem bei Hauterkrankungen wie z.B. Dermatitis und Dermatosen. Ich behandle in meiner Klinik hauptsächlich kleine Haustiere. Selbstverständlich sind es meistens Krankheiten mit degenerativen Formen bei älteren Tieren, bei denen die zellulären Strukturen durch einen biologischen Alterungsprozeß betroffen sind. Es ist aber nicht selten der Fall, daß auch jüngere Tiere diese Erkrankungen haben. Natürlich hängt das Problem mit einer biomolekularen Dysregulation zusammen, die effektiv, in jedem Moment des Lebens auftreten kann. Es ist also legitim, sich zu fragen, welche die primäre Ursache von diesen autodestruktiven Prozessen ist, die auch bei sonst besonders schwachen oder hinfalligen Tieren eintritt. Diese Tiere, die uns früher schon bekannt waren, hatten vorher keine organischen Erkrankungen gehabt. Es handelt sich wahrscheinlich um eine komplexe Frage, und die Antwort ist natürlich auch etwas schwer, und wir müssen hier einige generelle Überlegungen anstellen. Jedes Mal, wenn sich das organische Problem stellt, wenn wir also eine organische Krankheit behandeln müssen, lautet die erste Frage: Was ist die Ursache der Krankheit? Sind die äußeren Einflüsse geklärt, einschließlich der Folgen der Ernährung des Patienten und auch wenn keine richtigen inneren organischen Auswirkungen da sind, müssen wir zur Erklärung kommen, daß, wenn ein Organ nicht richtig funktioniert, der ganze Organismus erkrankt ist, und zwar der Gesamtorganismus nicht im Gleichgewicht ist. Es läßt sich daraus ableiten, daß das gesamte Zellsystem mangelhaft oder nicht funktionsfähig ist.

Ich selbst bin Homöopath, und das ist der Grund, weswegen ich von einem unteilbaren Organismus spreche, gemessen am Gesamtprinzip. Ich bin aber auch Veterinär, und meine Patienten sind nicht in der Lage, ihre Empfindungen und die psychischen Störungen zu formulieren. Ich bin also gezwungen, die Therapie einzuleiten, um das organische Gleichgewicht wieder herzustellen. In der täglichen Praxis bin ich auf der Suche nach einer Therapie, die möglichst geringe Nebenwirkungen und keine Komplikationen hat. Zu diesem Zwecke haben die zytoplasmatische Therapie sowie auch die Gegsensensibilisierung sehr gut geholfen. Zweifellos besitzt diese Therapie einen enormen Vorteil gegenüber der konventionellen Behandlungsweise. Bei den akuten Krankheiten ist jeder Eingriff erlaubt, sowohl allopathisch als auch homöopathischer Natur. In diesen Fällen müssen wir die Behandlung einleiten und versuchen, daß der klinische Verlauf möglichst schnell und sanft, wie HANNEMANN gesagt hat, verläuft.

Vor allem bei chronischen Erkrankungen verwende ich die zytoplasmatische Therapie und habe damit große Erfolge. Ein Beispiel dafür ist die Behandlung bei degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule und der Hüfte bei Hunden in verschiedenen Altersstufen. In diesen Fällen habe ich vor allem die folgenden Präparate verwendet: NEYCHONDRIN (Nr. 68), NEYARTHROS (Nr. 43) und NEYDESIB (Nr. 78). Sie wurden sowohl subkutan als auch sublingual verwendet. Das Behandlungsschema ist folgendes: Im 1. Stadium werden NEYDESIB und NEYARTHROS gespritzt, abwechselnd mit NEYCHONDRIN. Die Spritzen wurden subkutan verabreicht. Die Behandlung dauert 20 Tage gemäß dem Schema von K. THEURER. Nach ein bis zwei Wochen Pause wird ein zweiter Behandlungszyklus mit NEYCHONDRIN durchgeführt.

Kasuistik

Es handelt sich um einen 8-jährigen Pinscher, der eine Spondylitis im Bereich der BWK und LWK zeigte. Das Röntgenbild war nicht sehr ausgeprägt, aber trotzdem war er sehr druckempfindlich im Bereich der Wirbelsäule. Nach der Behandlung waren die Veränderungen von den Wirbelkörpern nicht rückläufig, aber die Symptome, die Beschwerden des Patienten gingen zurück, und das ohne die üblichen Antirheumatika, weder Kortison noch die nicht-steroiden Antirheumatika. In diesem Fall wiederholten wir die Therapie bei jedem Wechsel der kommenden Jahreszeiten.

Ich habe in verschiedenen anderen Fällen eine ähnliche Behandlung in Verbindung mit der klassischen Homöopathie nach KENT und BOEHNNINGHAUSEN durchgeführt. Dabei kann ich mit Genugtuung bestätigen, daß die makromolekulare Therapie weitaus einfacher zu einer positiven Reaktion geführt hat.

Ein anderer interessanter Fall ist ein Aszites bei einem 13-jährigen Mischlingsrüden, der nach einer Wurminfektion durch *Dirofilaria immitis* aufgetreten ist. In Anbetracht des Alters des Patienten war ein chirurgischer Eingriff nicht ratsam. Eine chemische Parasitentherapie wurde nicht durchgeführt, weil Emboliegefahr bestand. Auch die rein symptomatische Behandlung mit Diuretika, Lebermitteln, Nierenmitteln und Immunostimulantien hat erfahrungsgemäß ihre Grenzen. Insbesondere die Verabreichung von NEYNEPHRIN (Nr. 63) und NEYGERONT (Nr. 64) in Abwechslung mit FEGACOREN (Nr. 61) in drei Behandlungszyklen mit zweiwöchiger Pause führte dazu, daß der Patient ein beschwerdefreies Leben führen konnte. Wiederholt durchgeführte Laboruntersuchungen zeigten keinerlei negative Parameter. Der Patient befindet sich in gutem Allgemeinzustand, auch wenn das EKG eine typische Arrhythmie, wie bei Infektionen mit *Filaria* üblich, zeigt. In das Behandlungsschema haben wir nun zusätzlich NEYTHYMUN f+k (Nr. 29) und NEYCORENAR (Nr. 6) sowie FEGACOREN und NEYTROPH (Nr. 96) aufgenommen, um die Herztätigkeit zu unterstützen.

Ein weiterer interessanter Fall ist der eines 10-jährigen Amazona-Aras. Er hatte totalen Gefiederausfall und wurde von einem Kollegen schon mit Vitaminen und Anti-Parasitenmedikamenten erfolglos behandelt. Eine Parasitose oder Avitaminose konnte folgedessen ausgeschlossen werden. Ich habe ihm NEYNORMIN (Nr. 65) lingual jeden zweiten Tag vier Tropfen ins Trinkwasser gegeben. Dies wurde drei Wochen lang durchgeführt. In Verbindung mit Magnesium, Schwefel und Kupfer zeigten sich Behandlungserfolge. Nach kurzer Zeit stellte sich ein erneuter Federwuchs ein. Der Ara hatte auch nicht mehr den Drang, sich ständig zu kratzen. Der Papagei war ganz ohne Federn, und nach einigen Wochen haben die Federn wieder angefangen zu wachsen.

Ich möchte noch einige Worte zu den Fällen sagen, die ich auf der letzten Jahrestagung vorgestellt habe.

Der Mischling, 16 Jahre alt, der an Spondylarthrosis erkrankt war, ist inzwischen an Altersschwäche gestorben, ohne jedoch unter Gelenkschmerzen zu leiden. Ich habe ihn damals mit NEYGERONT und NEYCHONDRIN behandelt.

Einen anderen Fall, den 7-jährigen Deutschen Schäferhund, der an Dermatitis erkrankt war, habe ich mit der Gegensensibilisierung sowie FEGACOREN und NEYGERONT behandelt. Später bekam er auch NEYNORMIN lingual. Er ist mir von Fall zu Fall vorgestellt worden. Dazu bekam er den Biokatalysator Oligoelementi. Ich konnte bis heute weder Rezidive noch Metastasen feststellen.

Zum Schluß noch die Behandlungserfolge in zwei Fällen von Dermatoze. Ein einjähriger Boxerrüde und ein Chow-Chow im selben Alter. Sie wurden mit ALLERGOSTOP behandelt. Beim Boxer bestand die Verdachtsdiagnose Hautparasiten. Es handelte sich aber um eine Fehldiagnose. Die richtige Diagnose lautete Atopie und wurde von mir mit NEYDESIB und NEYPSORIN (Nr. 5) sowie NEYFAM (Nr. 60) und NEYFAEXAN (Nr. 55) behandelt. Das Behandlungsergebnis in diesem Fall: Rückbildung der Hautveränderungen der Leffen. Zum Schluß war noch eine leichte Rötung sichtbar.

Beim Chow-Chow handelte es sich um einen 13 Monate alten Rüden, der eine Dermatoze aufwies, die vermutlich auf eine Unterfunktion der Schilddrüse zurückzuführen war. In diesem Fall wurden die Dilutionen NEYDESIB, Hypophyse-Zwischenhirn Nr. 51, Thyreoidea Nr. 30 und NEYPSORIN verabreicht, und die Tropfen ANTIFOCAL (Nr. 69) und NEYNORMIN lingual, immer nach dem bekannten Schema. Behandlungserfolg: Zunächst eine Verschlechterung, nach ca. einem Monat die Gegensensibilisierung, nach einem weiteren einem Monat begannen die Haare an den Flanken wieder zu wachsen. Dieser Hund bekam zusätzlich auch noch ein homöopathisches Mittel.

Das waren die Hauptfälle, die ich in meiner Praxis gehabt habe. Ich habe auch andere Fälle gehabt, aber die waren nicht so deutlich. Das waren die typisch schweren Fälle.

VIII. SACHREGISTER

Abwehrmechanismen	105
Akupunktur	49, 90, 94
Allergie	144, 194, 196
ALLERGOSTOP	117, 196, 200
Amalgam	163, 176
cAMP	10
Antigen	194
Antikörper	115, 127, 129
Arthritis	35, 105, 113
Arthrose	59, 83, 120
Asthma	144
Aszites	200
Augenkrankheiten	194
Autoimmunkrankheit	194
Autovakzine	195
Bestrahlung	190
Biological Response Modifier	166
Blutplasmadialysat	26
Bronchialkarzinom	183
Charakterisierung, Revitorganpräparate	19
Chemotherapie	175, 181
Chondroprotektion	60, 70
Chondrozyt	83
Colitis ulcerosa	158
Communicative disorders	3, 16
Darmresorption	146
Darmzotten	149
Degeneration	198
Dermatom	90
Dermatose	198, 200
Desensibilisierung	116
Diätbehandlung	160
DNA	8, 13

Doppelblindstudie	83, 93
Dysbiose des Darms	88, 160
Elektrophorese	19 ff
Embryogenese	7
Enteritis	198
Enterozyten	149
Enzym	8, 26, 37 ff
Fruchtbarkeit	190 ff
Gate control theory	49
Gegensensibilisierung	88, 115, 144, 194
Genom	6
Glucosamin	70, 73, 83, 93
Glukokortikoid	197
Glykoprotein	11
Granulom, eosinophiles	195
Head-Zone	45
Histokompatibilitätsantigen	165
Hüftgelenks arthrose	73
Hufrehe	194
Husten, chronischer	194
Hypernephrom	183
Immunblockade	176
Immunmodulation	105, 158
Immunsystem	35, 175 ff
Immuntherapie	175 ff
Influenzaviren	170
Inhaltsstoffe der Revitorganpräparate	19
Interferon	35, 165, 177
Interleukin	35, 165, 177
Juckreiz	196
Kalziumgehalts des Muskels	136

Karzinom	12
Keratitis	194
Kniegelenkserkrankungen	59, 66, 73, 84
Knorpel	26, 38 28
Knorpeldegeneration	59, 66
Knorpelschaden	59
Knorpelstoffwechsel	27
Kollagen	182
Kolonkarzinom	43
Krankenstandsdauer	175
Krebs	186
Kybernetisches System	131, 133 50
Liposomen	146
Lokalanästhesie, therap.	165
Lymphgefäße	146
Lymphokine	
Lymphologie	180
Makrophagen	48
Manualmedizin	10, 11, 13
Matrix	180
Melanom	135
Membrandefekte	167
Membranosome	167
Milzzellen	3, 10, 16
Molekularbiologie	116
Morbus Bechterew	187
Morbus Hodgkin	134
Muskelatrophie	128
Mutagenität	47, 53, 57
Myalgie	137
Myoglobin	136
Myoidzellen des Thymus	
Nebenwirkungen	62, 78, 103
Neuritherapie	89
NEYARTHROS	21, 26, 38, 73, 83, 103

NEYCHONDRIN	53
NEYSORENAR	22
NEYDIGEST	148
NEYIMMUN	23, 173
NEYTHYMUN	23, 173, 179
NEYTUMORIN	179
Nierenerkrankungen	194
Obstipation	187
Onkologie	176
Organlysate, xenogene	115, 119
Organogenese	10
Organotherapeutika	123, 128
Orthopädie	120
Osteoarthrose	28, 41
Panostitis	194
Patella	66
Persorption	156
Plaque-Bildung	170
Plasmozytom	183
Polyarthritits	115
Postisometrische Relaxation	50
Protein	7
Proteinverteilungsmuster	23
Proteoglykane	27 ff, 38
Psoriasis	116
Rheumatischer Formenkreis	43
Rheumafaktor	112
Rheumatismus	43, 52, 88, 93
Schmerzauslösung	45
Schmerzbehandlung	44, 49, 52, 88
Schmerzoptik	43
Schmerzprojektion	45, 48
Shiitake	167
Sicherheitspharmakologie	129

Spondylose	120, 198
Strahlentherapie	175
Suppressorzellen	105
Synovia	26, 35, 38, 111
Therapie, physikalische	106, 112
Thymosin	178
Thymushormone	116, 178
Tiermedizin	194, 198
Toxinentfernung	161
Toxizität	123, 125, 130, 190, 193
Transduktorprotein	12
Transformierte Zellen	165
Tumor	12, 175 ff, 195
Tumorantigen	165
Tumor necrosis factor	165
Tumorzellzerstörung	164
Überlebensrate	190
Virusadsorption	174
Virushemmung	172
Vitalfärbung	150
Wirksamkeitsverlust	174
Zahnheilkunde	185
Zellbiologie	3
Zellkultur	170
Zweidimensionale Elektrophorese	21
Zystitis	198
Zytoplasmatische Therapie	182, 195, 199
Zytostatika	176

„Wenn alle Anstrengungen zu ihrer Einhaltung mißlungen sind und die Prädestination Wirklichkeit geworden ist, bedeutet das Gebot, normal, d. h. rentabel zu bleiben, die Kopie nachzuahmen, die Spiegel der Normalität zu konsumieren und endlich auch die Normalität selber. In der Ordnung des Codes zielen die Arzneimittel nicht mehr auf die hochdosierte Zerstörung des Trägers des Übels, sondern wirken als Geräuschfilter des Codes, wobei das Präparat die genaue Stelle der geschädigten Elementarfunktion einnimmt, um das Verhalten der Zelle zu normalisieren. Es gelingt, Moleküle wieder in Zellen einzufügen, in denen sie eine funktionelle Rolle spielen können. Heilen bedeutet Sinn stiften, ein quasi selbst schaffen. Die Effektivität ist gewährleistet, sobald die Gesundheitskosten der menschlichen Arbeit sinken. Dank der biologischen Prothese fällt ein Teil der Chirurgie und damit auch ein Teil der Krankheitskosten weg“. (Jacques Attali, 1979, 1981)

Der auf dem Stuttgarter Kongreß 1987 vorgestellte Einsatz der Biomodulatoren liefert weitere Beweise für die 1954 von K. E. THEURER inaugurierte Zytoplasmatische Therapie. Damals wurden diese Vorstellungen bereits formuliert.