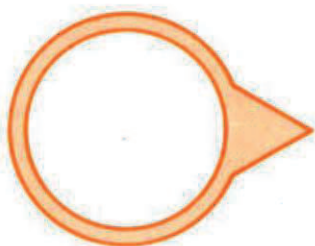


Organo- und Immunotherapie auf den Grundlagen der Pathophysiologie

Forschung und Praxis im Dialog

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



Virus-Antigen



Antikörper → Virus-Antigen



Antikörper (-Idiotyp) → Virus-Antigen



Anti-Idiotyp
Antikörper → Antikörper

Organo- und Immunotherapie auf den
Grundlagen der Pathophysiologie

Organo- und Immunotherapie auf den Grundlagen der Pathophysiologie

Forschung und Praxis im Dialog

Kongreßberichte der Jahrestagung 1986 der Gesellschaft
zur Erforschung der makromolekularen Organo- und
Immunotherapie e. V. (GEMOI)

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

90 Abbildungen, 38 Tabellen



Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1988

Prof. 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

Organo- und Immunotherapie auf den Grundlagen der
Pathophysiologie / hrsg. von Karl E. Theurer ... - Stuttgart :
Enke, 1988

(Forschung und Praxis im Dialog ; Bd. 9)
ISBN 3-432-97271-7

NE: Theurer, Karl E. (Hrsg.);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 Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 1988 Ferdinand Enke Verlag, P.O.Box 1304, D-7000 Stuttgart 1
Printed in Germany
Druck: Copy-Center 2000, D-8520 Erlangen

Vorwort

K.E. THEURER (Stuttgart-Ostfildern) 1 - 4

Festvortrag

B.-O. KÜPPERS (Göttingen)
Die Berechenbarkeit des Lebendigen 5 - 24

Onkologie: Grundlagenforschung, Klinik und Praxis

M. MODOLELL und P.G. MUNDER (Freiburg)
Analytik von xenogenen Proteinen - wie NEYTUMORIN -
und Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit 25 - 27

F.C. PRISCHL und J.D. SCHWARZMEIER (Wien)
Wirkung von NEYTUMORIN auf Zelllinien und leukämische
Elasten von Leukämiepatienten in einem in-vitro
Kurzzeit-Testsystem 28 - 33

H. BUSCHMANN (München)
Die Wirkung von NEYTUMORIN SOL auf ganzkörperbestrahlte
Mäuse. Vorläufige Ergebnisse eines Langzeitversuchs 34 - 40

A. HÜNNEMEYER und G. GILLISSEN (Aachen)
Der Einfluß xenogener Organpräparationen auf Phagozytose
und intrazellulären "Killing Effect" 41 - 50

S.H. WOLF (Bad Wildungen)
Natural Kiliercell-Aktivierung durch inkubiertes
NEYTUMORIN 51 - 55

B. ASCHOFF (Kamen)
Behandlung von Tumorpatienten mit NEYTUMORIN beim
Allgemeinarzt 56 - 58

G. POLLMÄCHER (Freiburg)	
Was kann der Allgemeinarzt für den tumorkranken Patienten tun?	59 - 62
F.R. DOUWES (Brannenburg)	
Therapie maligner Erkrankungen mit biologisch aktiven Substanzen	63 - 75
IV. <u>Rheumatologie und Orthopädie</u>	
F. BAUDET (Neustift/Stubai)	
Behandlung von Arthrose und Arthritis mit REVITORGAN-Präparaten	76 - 84
U. DOLD und Th. GERZ (Gauting)	
Gonarthrosebehandlung mit NEYARTHROS	85 - 89
K. LEHNHARDT (Bad Dürkheim)	
Behandlung von NEYARTHROS Knorpelschäden des Kniegelenks	90 - 96
G. VETTER (Bensheim)	
Klinische Erfahrungen mit Dilutionen makromolekularer Organlysate (NEYARTHROS) bei Gonarthrose	99 - 103
R. EBERL und A. DUNKY (Wien-Laaim)	
NEYCHONDRIN in der Therapie der chronischen Polyarthritits	104 - 112
B. RÜPINI (Triest)	
Die REVITORGAN-Behandlung bei akuten rheumatischen Beschwerden	113 - 116
Z. HOFFMANN (Stuhr-Brinkum)	
Neun Jahre Praxiserfahrungen mit zytoplasmatischer Therapie bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis	117 - 121

Allergologie und Immunologie

A. WILLER (Neuherberg) Untersuchungen zur Impfprophylaxe von HIV-Infektionen	122 - 128
E. BLITSTEIN-WILLINGER (Berlin) Immunologische Anomalien bei der AIDS-Kombinations- therapie mit einem Virustatikum mit Immun- modulatoren	129 - 136
M. MÜLLER (Frankfurt) Zwei Kasuistiken von AIDS-Patienten	137 - 138
G.F. DOMAGK, R. HERSENER und C. KATHKE (Göttingen) Auf der Suche nach einer körpereigenen Kontroll- substanz: Ein appetithemmendes Peptid aus Blut bzw. Harn	139 - 143
P. SCHLEICHER (München) Immunmodulation in der Behandlung chronischer Krankheiten	144 - 148
E. SOMMER (München) Immunbiologische Behandlung der Analgetica-Nephropathie im Stadium der Prädialyse	149 - 152
R. BECKMANN (Freiburg) Erste Erfahrungen mit MEMBRANOSOME bei Muskel- dystrophien	153 - 162

Geriatric und Psychiatrie

W. BLECHMANN (Mühlheim/Ruhr) Geriatric als Herausforderung	163 - 169
A. GULDAN (Stuttgart) Das Altern des Immunsystems	170 - 178

P. HARWARDT (Olsberg)	
Zytoplasmatische Therapie bei Alterserkrankungen	179
U. DERBOLOWSKY (Blieskastel-Bierbach)	
Zytoplasmatische Präparate in der psychosozialen Rehabilitation	191
C.H. van RHIJN (Enschede)	
Therapie und Prävention des postnarkotischen Korsakow-Syndroms	197
VII. <u>Kardiologie und Endokrinologie</u>	
G. BLUME (Bingen)	
Zytoplasmatische Kardiotherapie als Chrono- Medikation	201
G. FABIAN (Bochum)	
Lymphkapillaren und Resorptionsvorgänge im Uterusplazentom	212
VIII. <u>Zahnheilkunde und Dermatologie</u>	
D. FRANZOSO (Turin)	
Zytoplasmatische Therapie bei Atrophie des Parodontium	220
P.R. ROTHSCHILD (Bronxville)	
Gesichtshautrevitalisierung durch zytoplasmatische Präparate	225

IX. Veterninärmedizin

G. AMBRONN (Schöningen)
Erfahrungsblick über sieben Jahre Mammatumoren-
behandlung beim Hund mit NEYTUMORIN "N" 228 - 232

E. Freiherr von CRAMM (Wuppertal)
Die Behandlung von Gelenkerkrankungen und Wirbel-
säulenveränderungen beim Hund mit zytoplasmatischer
Therapie 233 - 243

H. KRAFT (München)
Sachgemäße Behandlung von Hauterkrankungen mit
REVITORGAN-Präparaten und die Gegensensibilisierung
der Tiere 244 - 245

D. MAHLER (Pforzheim)
Einsatzmöglichkeiten der Gegensensibilisierung in
der Kleintierpraxis 246 - 258

R. ROSENTHAL (Mailand)
Praktische Erfahrungen mit vitOrgan-Präparaten in
einer italienischen Kleintierpraxis 259 - 260

X. Zum Ausklang

H. BUCHHEIT (Blieskastel)
Die zytoplasmatische Therapie aus der Sicht der
traditionellen chinesischen Medizin 261 - 266

F. HOLLWICH (München)
Goethe im Streit mit Newton um "Licht und Farbe" 267 - 284

R. KUHN (Scherzingen)
Menschsein im Angesicht seiner schicksalhaften
Vergänglichkeit 285 - 294

XI. Sachregister 295 - 299

V O R W O R T

K.E. THEURER
Stuttgart-Ostfildern

32 Jahre sind im Leben eines Menschen eine lange Zeitspanne. Für die Durchsetzung und Anerkennung von Innovationen sind jedoch nach Thomas S. KUHN in dem Buch "Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen" meist längere Zeitrelationen notwendig.

"Etwas ist lebendig nur, insofern es den Widerspruch in sich trägt", sagte HEGEL. Den Widerspruch von biologischer Ganzheit bzw. der Naturheilkunde und dem wissenschaftlichen Reduktionismus kann man nicht beseitigen. Man kann aber eine Brücke des Verstehens für eine beiderseitige Tolerierung schlagen. Duale Prinzipien sind naturbedingt und fordern unsere Entscheidung. Vielleicht ist dies ein Grundprinzip der menschlichen Freiheit.

Das Leben selbst kann nur in seiner Ganzheit, Einmaligkeit und Unvergleichlichkeit erfaßt werden, meint PIETSCHMANN in seinem Buch "Das Ende des naturwissenschaftlichen Zeitalters". Die Methode zum Brückenschlag heißt "Dialektik". Diese ist keine Methode im Sinne der Naturwissenschaft, doch gibt es keine Alternative zwischen Logik und Dialektik. Die Dialektik setzt Logik voraus. Die Hermeneutik gewinnt an Stellenwert. Der Buchtitel "Das Ende des naturwissenschaftlichen Zeitalters" war deshalb sicher provokativ gedacht. PIETSCHMANN wollte als Ordinarius für theoretische Physik in Wien die Naturwissenschaft weder ablehnen noch zum Götzen erheben. Er wollte Gegensätze vereinen, ohne ihre Widersprüchlichkeit aufzuheben. Der Satz vom Widerspruch muß ja gerade dann zu besonderer Bedeutung gelangen, wenn er im Rahmen der Wahrheitsfindung nicht das Scheitern eines Gedankenganges, sondern vielmehr seinen von der Sache her allein adäquaten Fortschritt erkennen läßt. Fünf Stufen der Entwicklung eines Widerspruchs hat PIETSCHMANN nach SCHWARZ für Konfliktgegensätze genannt, mit denen sich der Mensch identifiziert. In der ersten Phase entsteht der Gegensatz; die zweite Phase bedeutet Kampf, die dritte Phase Kompromisse, die vierte Phase Gegensatz innerhalb der beiden Gegensätze und die fünfte Phase die Synthese. Dabei haben beide recht bekom-

men und recht behalten. Es ist etwas Neues entstanden, das einen Fortschritt darstellt, ohne die Gegensätze zu vernichten. Der Philosoph SCHOPENHAUER nannte drei Stufen bis zur Anerkennung. In der ersten Stufe erscheint es lächerlich, in der zweiten wird es bekämpft und in der dritten Stufe erscheint es selbstverständlich. In diesem dialektischen Prozeß der Anerkennung sind unsere Behandlungsmethoden schon sehr weit, vielleicht teilweise schon bis zur dritten bzw. fünften Phase vorgedrungen. Dafür sprechen Einladungen zu Vorträgen bei Kongressen der Lehrmedizin und Stellungnahmen von Politikern, die für mehr Ganzheit in der Medizin plädieren, wie beim Symposium über Ganzheitliche Medizin der KBV im Sommer 1986 in Stuttgart (Selecta-Heft 40 (1986) 2930).

"Der Wahnsinn des Eigendünkels besteht darin, auf die Barrikaden zu gehen, weil man das Bewußtsein der anderen für ein falsches Bewußtsein hält. Diese Verrücktheit besteht darin, daß das Einzelbewußtsein unmittelbar allgemein sein will", meint HEGEL.

In meinem Leserbrief in Selecta-Heft 19 (1980) zum Thema "Naturheilkunde - quo vadis" vertrat ich folgende Auffassung:

"Der Stand des heutigen Wissens läßt es zweckmäßig erscheinen, Behandlungsmethoden nach ihrem Wirkungsmechanismus zu definieren. Erzielen sie eine Heilung durch Selbstregulation, sind sie der Naturheilkunde zuzuschreiben. Auch die Schulmedizin wendet solche Verfahren an.

Die makromolekulare Zytoplasmatische Therapie und die Serum-Desensibilisierung wirken in dieser Weise: Synthesevorgänge, Stoffwechsel und körpereigene Regulationen werden normalisiert. Dies läßt sich an vielen Parametern objektivieren.

Im Gegensatz dazu stehen Methoden, die durch Blockade von Regulationsmechanismen oder durch pharmakodynamische Substitution symptomatisch wirken und neue Krankheitszeichen erzeugen. In Notfällen sind sie unentbehrlich, ermöglichen aber keine echte Heilung". Ich erinnere hier an die Contergan-Katastrophe, an die Zurückziehung vieler symptomatisch wirkender Medikamente durch das Bundesgesundheitsamt, insbesondere von Rheuma- und Schmerzmitteln, und an die neuesten Erkenntnisse über das kanzerogene Risiko von

Alkylantien und Anti-Metaboliten für die Rezidivierung und möglicherweise auch für die Metastasierung von Tumoren, wie sie aus dem Deutschen Krebsforschungsinstitut in Heidelberg von SCHMÄHL berichtet werden (Fortschr. Med. 104 (1986) 11).

In meinem V/erdegang habe ich mich von Anfang an bemüht, meine Ideen, Vorstellungen und Hypothesen rational wissenschaftlich zu begründen. Bei meinem Anfang als praktischer Arzt ist es geradezu ein Wunder, daß ich dafür viele profilierte Wissenschaftler aus ersten Forschungsinstituten zur Mithilfe bewegen konnte. Den Vorwurf eines autistischen Denkens, wie ihn SCHREMEL beim Internationalen Symposium über Krebs und Alternativmedizin (Aktuelle Onkologie 32, Zuckschwerdt Verlag, München) 1985 in St. Gallen gegen mich erhoben hat, halte ich deshalb für unberechtigt. Sicher habe ich außerhalb der Schule begonnen und bin auch weiterhin unabhängig. Nach NAGEL sind Außenseiter jedoch sowohl in der Schulmedizin wie auch in der Alternativmedizin zu finden, sofern sie Extrempositionen vertreten. Ich selbst war stets um einen Ausgleich und Brückenschlag bemüht, insbesondere habe ich von Anfang an versucht, die von mir inaugurierten Behandlungsmethoden mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu fundieren und habe dazu auch neue Methoden, wie z.B. den Wirkungsnachweis an Zellkulturen und die Analytik durch organspezifische Antikörper, entwickelt. Fast immer stehen am Anfang Hypothesen. Nach GOETHE "sind Hypothesen Gerüste, die man vor dem Gebäude aufführt und die man abträgt, wenn das Gebäude fertig ist. Sie sind dem Arbeiter unentbehrlich". Glücklicherweise konnten meine Hypothesen verifiziert werden und haben besonders in überseeischen Ländern wissenschaftliche Beachtung und Anerkennung gefunden.

Das allgemein große Interesse, das unseren Methoden heute entgegengebracht wird, beruht auf der Übereinstimmung der Ergebnisse aus Grundlagenforschung, Klinik und Praxis. Der Unterschied zur Naturwissenschaft, die reduktionistisch vorgeht und eine Monotherapie mit einem Teil des Ganzen oder mit künstlich gewonnenen, nicht physiologischen Stoffen anstrebt, ist das Prinzip der Pluralität physiologischer Stoffe, die das Lebendige fördern. Den Begriff "Zytoplasmatische Therapie" halte ich weiterhin für richtungsweisend, wenn man bedenkt, daß im Zytoplasma die Synthese der zellulären

Funktionsstoffe erfolgt und darin auch alle Regulationsstoffe sowohl zur Stimulation als auch zur Inhibition des Zellstoffwechsels enthalten sind. Seit Jahren bemühe ich mich um eine Auftrennung von hemmenden und stimulierenden Faktoren durch Affinitätschromatographie. Hier liegt, glaube ich, eine entscheidende Möglichkeit zur Weiterentwicklung. Nicht zuletzt möchte ich auch auf die MEMBRANOSOME als Basistherapeutikum hinweisen.

Die Berechenbarkeit des Lebendigen

B.-O. KÜPPERS

Göttingen

1. Einleitung

Unter Biologen erzählt man sich über Physiker gerne den folgenden Witz: Der Besitzer eines Pferderennstalls wollte die optimalen Eigenschaften eines Rennpferdes einmal wissenschaftlich untersuchen und - wenn möglich - quantitativ berechnen lassen. Zu diesem Zweck engagierte er einen Biologen und einen Physiker. Nach einem Jahr intensivster Forschungsarbeit berichteten beide Wissenschaftler über ihr Ergebnis. Der Biologe hatte sich vornehmlich mit den morphologischen Aspekten der Fragestellung befaßt. Er hatte die anatomischen Merkmale vieler berühmter Rennpferde miteinander verglichen, war aber trotz aller Bemühungen mit seinem Ergebnis über die deskriptive Ebene nicht wesentlich hinausgekommen. Der Physiker hingegen hatte ganz auf sein mathematisches Rüstzeug vertraut. Für den Bewegungsablauf eines Rennpferdes hatte er eine komplizierte Differentialgleichung aufstellen können, deren Lösung ihm die präzisesten quantitativen Aussagen über die optimalen Eigenschaften eines Rennpferdes erlaubte. Seine Berechnungen litten allerdings unter einem kleinen Schönheitsfehler. Die Aufstellung der Bewegungsgleichung war nämlich nur unter der speziellen Annahme möglich gewesen, daß Rennpferde vollständig kugelsymmetrisch sind!

Das Problem, das hier in witziger Form angesprochen wird, ist das der Berechenbarkeit des Lebendigen. Eines wird deutlich: Der Physiker hat es im Bereich des Lebendigen mit einem für seine Wissenschaft ganz ungewöhnlichen Phänomen materieller Komplexität zu tun. Und es stellt sich die Frage, inwieweit man für diese Komplexität durch geeignete Abstraktion von der Wirklichkeit sinnvolle Methode entwerfen kann.

Das Problem der Berechenbarkeit des Lebendigen ist beinahe so vielschichtig und so komplex wie die lebenden Systeme selbst. In dem folgenden Beitrag sollen einige erkenntnistheoretische Aspekte des Problems behandelt werden. Dabei soll allerdings nicht so sehr Bezug genommen werden auf das, was sich heute bereits im Bereich des Leben-

digen berechnen läßt, sondern es soll vielmehr gezeigt werden, wo wir im Bereich der Biologie, und hier insbesondere im Zusammenhang mit der Frage nach dem Ursprung des Lebens, an fundamentale Grenzen objektiver Erkenntnis stoßen. Das Ergebnis läßt sich schließlich dahingehend verallgemeinern, daß es zu erkennen gibt, wo unsere wissenschaftstheoretische Reflexion über die Möglichkeiten einer vereinheitlichten Theorie aller Naturerscheinungen an eine grundlegende erkenntnistheoretische Grenze stößt, auch wenn wir diese Grenze, indem wir hierüber Aussagen machen, scheinbar überschreiten. Genau genommen geht es somit in dem vorliegenden Beitrag um die Grenzen der Berechenbarkeit des Lebendigen im speziellen und um die Grenzen der Berechenbarkeit der Welt im allgemeinen.

2. Biologische Komplexität und Einzigartigkeit

Schauen wir uns zunächst einmal an, welchen Platz der Bereich des Lebendigen im Denkgebäude der modernen Naturwissenschaften einnimmt. Betrachten wir z.B. die Raum-Zeit-Dimensionen unseres Universums, die unser naturwissenschaftliches Denken erschlossen hat. Wir unterteilen sie in den Makrokosmos und in den Mikrokosmos. Die Welt des Lebendigen gehört hier zum Bereich des Mesokosmos, also jenem Bereich, der in Raum und Zeit unserer unmittelbaren Erfahrung zugänglich ist. Mit der Welt des Lebendigen öffnet sich aber zugleich auch eine völlig neuartige Dimension unseres Kosmos, die sich unserem physikalischen Denken bisher weitgehend entzogen hat: die Komplexität. Tatsächlich stellt die Komplexität und Einzigartigkeit organischer Strukturen alles in den Schatten, was wir vom klassischen anorganischen Anwendungsbereich der Physik und Chemie her an komplexen Systemen kennen.

Um die wichtige Frage zu beantworten, ob und inwieweit die Komplexität des Lebendigen sich durch ein quantitatives Maß beschreiben läßt und damit berechenbar wird, müssen wir uns mit ihren materiellen Wurzeln näher befassen.

Zunächst stellen wir fest, daß das Phänomen der biologischen Komplexität in extrem geordneter und organisierter Form in Erscheinung tritt. Allerdings äußert sich die Ordnung des Lebendigen nicht so sehr in ihrer strukturellen als vielmehr in ihrer funktionellen Organisation.

Nehmen wir als Beispiel die lebenden Elementarbausteine der Organismen, die Zellen. Jede Zelle ist eine außerordentlich komplexe und hochorganisierte Einheit, die aus vielen Millionen Molekülen aufgebaut ist. Alle Moleküle einer Zelle wirken in einem genau aufeinander abgestimmten Funktionsschema zusammen, um den Ordnungszustand "Leben" aufrecht zu erhalten.

Jeder koordinierte Arbeitsprozeß erfordert einen Plan. Es ist somit nicht verwunderlich, daß die vielfältigen und in ihrer Detailstruktur geradezu verwirrenden Stoffwechsel- und Regulationsprozesse der Zelle informationsgesteuert sind. Wir wissen heute, daß den Stoffwechselprozessen ein bis in alle Einzelheiten festgelegter Plan zugrunde liegt, der von der lebenden Zellen mit minutiöser Genauigkeit eingehalten und ausgeführt wird. Dieser Plan ist - bei allen Lebewesen übrigens einheitlich - in einer bestimmten Sorte von Zellmolekülen gespeichert: den Desoxyribonukleinsäuren oder kurz "DNS-Molekülen". Die Nukleinsäuren gehören zur Klasse der biologischen Makromoleküle, d.h. sie sind selbst wieder aus kleineren Moleküleinheiten zusammengesetzt. Diese Bausteine, die sog. Nukleotide, wirken im Nukleinsäuremolekül wie die Schriftsymbole einer Sprache. Das Alphabet der genetischen Molekularsprache besteht dabei aus nur vier verschiedenen Symbolen, die man im allgemeinen mit den Initialen ihrer chemischen Bezeichnungen benennt:

A (Adenosinphosphat)
T (Thymidinphosphat)
G (Guanosinphosphat)
C (Cytidinphosphat)

Die **lineare** Abfolge dieser Bausteine in den DNS-Molekülen verschlüsselt **die** gesamte Information für den Aufbau eines lebenden Organismus. Hin und wieder tritt bei primitiven Lebensformen auch die **Ribonukleinsäure** (RNS) als Informationsträger auf. RNS und DNS sind jedoch chemisch eng miteinander verwandt. Der einzige Unterschied hinsichtlich der Codierung der Erbinformation besteht darin, daß in der RNS anstelle des Nukleotids T (Thymidinphosphat) das chemisch **sehr** ähnliche Nukleotid U (Uridinphosphat) vorkommt. Die Molekularbiologen sind heute bereits in der Lage, die genetischen Baupläne zu **entziffern**. Die nachfolgende Symbolsequenz zeigt zum Beispiel einen **"Textausschnitt"** aus der Erbinformation eines einfachen RNS-Virus (1)

UGCACGUUCUCCAACGGUGCUCCUAGGGGCACAAGUUGCAGGAUCAGCGCCUUAG ...

Die molekulare Symbolfolge verschlüsselt hier die Information für den Aufbau einer molekularen Maschinerie, die ihren materiellen Bauplan symbolgetreu "abschreibt", indem sie ihn als Matrize verwendet und Kopien davon herstellt. Auf diese Weise schließt sich der Kreis des "lebendigen" Wechselspiels zwischen biologischer Information und biologischer Funktion: Die genetische Information verschlüsselt bei allen Lebewesen den Plan für eine komplexe molekulare Maschinerie, deren wesentliche Aufgabe darin besteht, sich reproduktiv zu erhalten und ihren eigenen Bauplan möglichst effizient von Generation zu Generation weiterzugeben.

Wir können nun eine erste Antwort auf die Frage nach der Komplexität lebender Systeme geben: Die einfachsten Lebewesen, die noch über einen autonomen Stoffwechsel verfügen, sind die Bakterien. Deren genetische Information wird im Erbmolekül durch annähernd vier Millionen molekulare Symbole verschlüsselt. Im menschlichen Genom sind dagegen schon über eine Milliarde Symbole zur Codierung der Erbinformation notwendig.

3. Die Frage nach dem Ursprung biologischer Information

Wie ist die biologische Information entstanden? Aus naturphilosophischer Sicht sind auf diese Frage drei grundlegende Antworten denkbar:

1. Die Zufallshypothese:

Die biologische Information ist rein zufällig bei der spontanen Synthese biologischer Makromoleküle entstanden.

2. Der vitalistische Ansatz:

Die biologische Information ist eine Konsequenz lebensspezifischer Naturgesetze.

3. Der molekulardarwinistische Ansatz:

Die biologische Information ist schrittweise durch evolutionäre Optimierung biologischer Makromoleküle entstanden.

Wir wollen uns zunächst mit den beiden ersten Hypothesen auseinandersetzen, die zwei extreme Positionen hinsichtlich der Frage nach der Rollenverteilung von Gesetz und Zufall bei der Entstehung des Lebens zum Ausdruck bringen.

Betrachten wir zuerst die Zufallshypothese. Sie wurde am nachhaltigsten von dem Biochemiker MONOD (2) vertreten. Nach den Vorstellungen von MONOD ist die spezifische Anordnung der genetischen Bausteine im Erbmolekül der einfachsten Lebewesen durch einen singulären Zufallsprozeß irgendwann einmal in der Frühgeschichte der Erde zustande gekommen. Die Tragweite dieser Hypothese läßt sich anhand eines einfachen Zahlenbeispiels verdeutlichen.

Wenn man von der realistischen Annahme ausgeht, daß alle Sequenzalternativen eines Nukleinsäuremoleküls physikalisch gesehen die gleiche Erwartungswahrscheinlichkeit besitzen, dann ist die Wahrscheinlichkeit für die zufällige, d.h. nicht-instruierte Entstehung einer definierten Sequenz, etwa der eines "Urgens", umgekehrt proportional zur Zahl aller kombinatorisch möglichen Sequenzalternativen. Beim menschlichen Genom (mit einer Symbolmenge von ca. 10 Nukleotiden) erreicht die Zahl der kombinatorisch möglichen Sequenzalternativen die unfaßbare Größe von 10^{10} . Aber selbst im einfachsten Fall der Bakterienzelle beträgt die Zahl der alternativen Baupläne immer noch etwa 10^9 . Für Zahlen dieser Größenordnung fehlt uns jegliches Vorstellungsvermögen. Solche Zahlen kann man nicht einmal mehr als astronomisch bezeichnen, wenn man bedenkt, daß das Alter der Welt "nur" etwa 7×10^9 s beträgt, oder daß die Gesamtmasse des Universums, ausgedrückt in Masseeinheiten des Wasserstoffatoms, "nur" von der Größenordnung 10^{55} ist. Selbst wenn seit Anbeginn der Welt jede Sekunde in einer Zufallssynthese ein Informationsträger vom Umfang eines Bakterienbauplans entstanden wäre, so hätte das bisherige Alter der Welt bei weitem nicht ausgereicht, um mit einer realistischen Wahrscheinlichkeit die Sequenz des heutigen Bakterienbauplans zu erzielen. Die A-priori-Wahrscheinlichkeit für die spontane Entstehung des genetischen Programms einer lebenden Zelle ist praktisch Null. An dieser Tatsache würde sich auch nichts ändern, wenn die gesamte Materie des Weltalls als Konstruktionsmaterial für die entsprechenden molekularen Informationsträger zur Verfügung gestanden hätte (3).

Aus diesen eindrucksvollen Zahlenbeispielen läßt sich nun in Übereinstimmung mit MONOD der Schluß ziehen, daß der Bauplan eines primitiven Lebewesens a priori ebensowenig in Form eines molekularen Rouletts entstanden sein kann, wie durch bloßes Zusammenschütteln

von Buchstaben ein umfangreiches Lehrbuch der Biologie entstehen würde. Da nun aber einmal Lebewesen auf der Erde existieren, hat MONOD in der Entstehung des Lebens a posteriori ein singuläres Zufallsergebnis gesehen, das ähnlich einem Lotteriegewinn ein zunächst beliebig unwahrscheinliches und deshalb für den Gewinner (in diesem Fall die erste lebende Zelle) ein absolut einmaliges Ereignis darstellt. Wäre die auf den "blinden" Zufall ausgerichtete Interpretation der Entstehung des Planmäßigen in der belebten Natur richtig, so müßten hieraus wohl in der Tat weitreichende philosophische Konsequenzen im Sinne MONODS gezogen werden. Wir werden auf die Zufallshypothese noch einmal zurückkommen und sie einer abschließenden Bewertung unterziehen.

Wenden wir uns nun der zweiten These zu. Der vitalistische Ansatz geht von der ontologischen Prämisse aus, daß die Lebensphänomene eigenen Naturgesetzen unterworfen sind und die Gesetze der Physik bzw. Chemie nicht ausreichen, um lebende Organismen und ihren Ursprung vollständig zu beschreiben. Es ist bemerkenswert, daß sich unter den Protagonisten des vitalistischen Ansatzes auch eine Reihe hervorragender Physiker befinden, wie z.B. BOHR (4), ELSASSER (5), POLANYI (6) und WIGNER (7).

Geradezu paradigmatisch für die Begründung des vitalistischen Ansatzes mittels der theoretischen Physik ist die quantenmechanische "Beweisführung" von WIGNER. Im folgenden soll der WIGNERSCHE Gedankengang (8) in knapper Form wiedergegeben und hier vor allem auf die Voraussetzungen seiner Beweisführung näher eingegangen werden.

Angenommen, der Zustand "Leben" sei im quantenmechanischen Sinn vollständig gegeben. Des weiteren gebe es wenigstens einen Zustand des Nahrungsreservoirs, der es dem Organismus ermöglicht, sich zu vermehren. Die Selbstreproduktion eines lebenden Systems ist dann formal gesehen eine spezifische Wechselwirkung zwischen dem Organismus und der Nahrung, die zum Aufbau einer materiellen Kopie führt. Stellt man das Reproduktionssystem (Organismus + Nahrung) durch einen Zustandsvektor \vec{ij} im Hilbertraum dar, so wird der Reproduktionsprozeß selbst durch eine Transformation $U_{-E} = S_{ij}_A$ beschrieben, wobei S eine unitäre Transformationsmatrix und \vec{ij} der Zustandsvektor des Systems nach der Reproduktion ist. Unter der Annahme, daß S eine Zufalls-

matrix ist, läßt sich nun zeigen, daß die Zahl der Gleichungen, die die Transformation beschreiben, sehr viel größer ist als die Zahl der Komponenten der Zustandsvektoren, die als Unbekannte in die Gleichungen eingehen. Es ist daher nicht zu erwarten, daß die Transformationsgleichungen durch die Unbekannten erfüllt werden. Nach den Gesetzen der Quantenmechanik, so schließt WIGNER folgerichtig, ist die Existenz einer selbstreproduktiven physikalischen Struktur beliebig unwahrscheinlich.

Von der Tatsache einmal abgesehen, daß die Anwendung der Quantenmechanik auf makroskopische Prozesse an sich nicht problemfrei ist, müssen in dem hier diskutierten Fall vor allem die Voraussetzungen des Modells kritisiert werden. WIGNERS Berechnungen haben nämlich nur Gültigkeit unter der Annahme, daß die Transformationsmatrix S eine Zufallsmatrix ist. Mit anderen Worten: In seinem Modell wird vorausgesetzt, daß der Reproduktionsprozeß durch eine nicht-instruierte, d.h. informationslose Assoziation geeigneter Materiebausteine erfolgt. Diese Voraussetzungen treffen auf lebende Systeme jedoch nicht zu. Die Selbstreproduktion der Organismen ist vielmehr eine unmittelbare Konsequenz der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Erbmoleküle und vollständig informationsgesteuert. Der von WIGNER angenommene informationslose Anfangszustand war allenfalls während der präbiotischen Phase der Evolution erfüllt, als in der "Ursuppe" ein molekulares Chaos ohne jegliche funktionelle Ordnung herrschte. Wendet man nun die WIGNERSCHE These auf die präbiotische Nukleationsphase lebender Systeme an, so stellt sie in einem gewissen Sinn das Gegenstück zur MONODSCHEN These dar. Während MONOD jedoch seine Überlegungen auf die genotypische Ebene der Informationsträger bezieht, führt WIGNER seinen quantenmechanischen "Beweis" auf der phänotypischen Ebene der zellulären Maschinerie. Das Ergebnis ist jedoch in beiden Fällen das gleiche: Die A-priori-Wahrscheinlichkeit für die De-novo-Synthese der Maschinerie eines lebenden Systems ist ebenso gering wie die A-priori-Wahrscheinlichkeit für die spontane Entstehung des Programms.

WIGNER und MONOD ziehen aus ihren Wahrscheinlichkeitstheoretischen **Überlegungen** jedoch völlig unterschiedliche Schlußfolgerungen. So **beruft sich** MONOD auf das Objektivierungspostulat der Wissenschaft: "**Grundpfeiler** der wissenschaftlichen Methode ist das Postulat der

Objektivität der Natur. Das bedeutet die systematische Absage an jede Erwägung, es könne zu einer 'wahren Erkenntnis' führen, wenn man die Erscheinungen durch eine Endursache, d.h. durch ein 'Projekt', deutet" (9). Nach MONOD kann daher die Entstehung des Lebens nur als das Resultat eines singulären Zufallereignisses interpretiert werden. WIGNER hingegen postuliert die Existenz lebensspezifischer Gesetzmäßigkeiten, die die Lebensvorgänge in systemerhaltender Weise ausrichten, die aber nicht auf physikalische Gesetze reduzierbar sind.

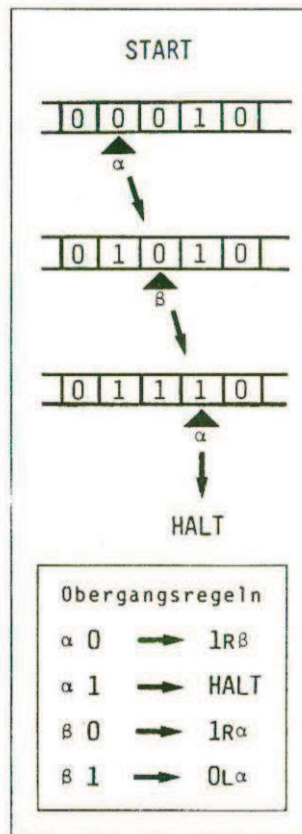
Wir stehen hier vor einem grundlegenden Problem der Berechenbarkeit des Lebendigen. Um die erkenntnistheoretische Struktur des Problems näher zu bestimmen, greifen wir auf die Theorie der Turingmaschine zurück, die für das Problem der Berechenbarkeit in der Mathematik von so großer Bedeutung ist (10).

4. Berechenbarkeit endlicher Symbolfolgen

Das Prinzip der Turingmaschine soll zunächst anhand einer einfachen schematischen Darstellung erläutert werden (Abb. 1). Die Grundelemente einer Turingmaschine bilden ein unendlicher Streifen mit binären Symbolen (0 und 1) und ein Monitor, der den Zahlenstreifen abtastet. Der Monitor kann pro Bewegungseinheit jeweils ein Symbol einlesen oder ausdrucken und sich dabei auf dem Streifen um genau eine Einheit nach links oder rechts bewegen. Außerdem besitzt in dem in Abb. 1 gezeigten Fall der Monitor zwei innere Zustände α und β . Das Bewegungsprogramm des Monitors und damit die Funktionsweise der Turingmaschine werden durch einen festen Satz von Übergangsregeln bestimmt, der für jede der vier möglichen Kombinationen aus Monitorzustand und augenblicklicher Monitorposition festlegt, in welche Richtung (rechts (R) oder links (L)) sich der Monitor bewegen soll, welches Symbol (0 oder 1) er ausdrucken und welchen inneren Zustand (α oder β) er annehmen soll. Die Turingmaschine stellt gewissermaßen die idealisierte Form eines Computers dar, ähnlich wie in der Physik die CARNOTSCHE Kreismaschine die idealisierte Arbeitsweise einer Wärmekraftmaschine simuliert.

Abb. 1 zeigt eine kurze Berechnung, in deren Verlauf die Eingabe "00010" in die Ausgabe "01110" umgewandelt wird und bei der das Programm nach insgesamt zwei Rechenschritten anhält. Da der Monitor

Abbildung 1 Grundprinzip einer Turingmaschine. Die Grundelemente einer Turingmaschine bilden ein unendlicher Streifen mit binären Symbolen (0 und 1) und ein Monitor, der den Zahlenstreifen abtastet. Der Monitor kann pro Bewegungseinheit jeweils ein Symbol einlesen oder ausdrucken und sich dabei auf dem Streifen um genau eine Einheit nach links oder rechts bewegen. Außerdem besitzt in dem hier gezeigten Fall der Monitor zwei innere Zustände α und β . Das Bewegungsprogramm des Monitors und damit die Funktionsweise der Turingmaschine werden durch einen festen Satz von Übergangsregeln bestimmt, der für jede der vier möglichen Kombinationen aus Monitorzustand und augenblicklicher Monitorposition festlegt, in welche Richtung (rechts (R) oder links (L)) sich der Monitor bewegen soll, welches Symbol (0 oder 1) er ausdrucken soll, welches Symbol (0 oder 1) er annehmen soll. Gezeigt ist eine kurze Berechnung, in deren Verlauf die Eingabe „00010“ in die Ausgabe „01110“ umgewandelt wird und bei der das Programm nach insgesamt zwei Rechenschritten anhält. In Anlehnung an Ch. Bennett [11].



lediglich zwei Zustände besitzt, kann die hier dargestellte Turingmaschine nur triviale Berechnungen ausführen. Komplizierte Turingmaschinen, bei denen der Monitor mehr als zwei Zustände annehmen kann und die dementsprechend über ein größeres Spektrum von Übergangsregeln verfügen, sind in dem Sinn universell, als sie jede Art von Computer simulieren können.

Um das Modell der Turingmaschine für unsere biologische Fragestellung sinnvoll verwenden zu können, übersetzen wir zunächst die genetischen Symbolsequenzen, wie sie in den Erbmolekülen verschlüsselt sind, in die Sprache der Informationstheorie. Da sich die Nukleinsäuren aus vier verschiedenen Grundbausteinen aufbauen, benötigt man in einem binären Codesystem jeweils zwei Symbole, um einen Buchstaben des "Nukleinsäurealphabets" zu verschlüsseln. Wir definieren folgende Codierung:

A	=	00
T(U)	=	11
G	=	01
C	=	10

In dieser Codierung entspricht z.B. die eingangs gezeigte Erbinformation eines Virus folgender binären Symbolsequenz:

```
... 11011000100111111011101000001001011101101110101100110101010110
001000000111110110000101001101100001100110101111...
```

Die Frage nach dem Ursprung biologischer Information ist offenbar gleichbedeutend mit der Frage nach dem Ursprung solcher definierten Symbolsequenzen, welche wiederum eine spezifische Auswahl aus einer unübersehbaren Fülle alternativer Sequenzen repräsentieren.

Mit Hilfe der Turingmaschine läßt sich nun der Zufallsbegriff präzisieren und damit Licht in das Problem der biologischen Informationsentstehung bringen. Bei der Definition des Begriffes "Zufallsfolge" können wir auf eine Theorie zurückgreifen, die in den letzten Jahren vorwiegend von den Mathematikern SOLOMONOFF (12), CHAITIN (13) und KOLMOGOROV (14) entwickelt wurde und die eine Alternative zur SHANNONSCHEN Informationstheorie darstellt. Die Grundidee dieser sog. algorithmischen Informationstheorie läßt sich auf einfache Weise erläutern.

Wohl jeder hat eine intuitive Vorstellung von dem, was man eine Zufallsfolge nennt. Betrachten wir die folgenden Beispiele:

Sequenz (a):

```
1010101010101010101010101010101010101010101010101010101010101010
```

Sequenz (b):

```
10100011111001011001011100010110001010000001000111
```

Beiden Sequenzen ist gemeinsam, daß sie dieselbe Länge (50 Symbole) besitzen und jeweils nur aus den beiden Symbolen "0" und "1" aufgebaut sind. Für die Sequenz (a) gibt es darüber hinaus jedoch eine einfache Regel, einen sog. Algorithmus, nach der man die Symbolfolge beliebig fortsetzen kann. Und zwar treten die Symbole "1" und "0" immer streng alternierend auf. Das hieraus resultierende Sequenzmuster repräsentiert offensichtlich eine geordnete Folge. Für die Sequenz (b) hingegen scheint es keine Regel zu geben, die eine folge-

richtige Fortsetzung des Sequenzmusters ermöglichen würde. Es liegt daher nahe, die Sequenz (b) als Zufallsfolge zu bezeichnen.

Die klassische Methode, eine Zufallsfolge zu erzeugen, ist das Werfen einer Münze (mit den Seiten "0" und "1"). Man könnte hieraus den Schluß ziehen, daß allein der Ursprung bzw. die Entstehungsgeschichte einer Symbolfolge festlegt, wann eine Symbolfolge den Charakter einer Zufallssequenz hat. Diese Vermutung beruht aber offenkundig auf einem Fehlschluß. Wirft man z.B. eine Münze 50 mal in Folge und notiert jedesmal das Ergebnis (Symbol "0" oder "1"), so kann sich am Ende jede der (kombinatorisch) möglichen Sequenzen ergeben, denn jede der 2^0 möglichen Symbolfolgen besitzt dieselbe A-priori-Wahrscheinlichkeit. Dies trifft insbesondere auch auf die beiden Zahlensequenzen zu, die wir soeben als Beispiele für eine geordnete und eine ungeordnete, d.h. zufällige Symbolfolge angeführt haben. Wir benötigen ganz offensichtlich eine Definition des Begriffes "Zufallsfolge", die von der Entstehungsgeschichte der betreffenden Symbolfolge unabhängig ist, die aber dennoch mit unserer intuitiven Vorstellung von geordneten und ungeordneten Sequenzen im Einklang steht. Die neue Definition der "Zufälligkeit", die wir im folgenden diskutieren wollen, berücksichtigt nicht den Ursprung einer Symbolfolge, sondern bezieht sich allein auf die Form des Sequenzmusters. Um die Definition zu erläutern, werden wir uns wieder der Sprache der Informationstheorie bedienen.

Wir betrachten noch einmal die Sequenzen (a) und (b). Die Festlegung eines einzelnen Symbols erfordert genau eine Ja-Nein-Entscheidung, d.h. 1 bit Information. Bei gleicher A-priori-Wahrscheinlichkeit für jedes Einzelsymbol enthält jede Sequenz 50 bits Information oder N bits Information im allgemeinen Fall einer N-stelligen Symbolfolge.

Wir stellen uns nun das folgende informationstheoretische Problem. Den Bewohnern eines entfernten Planeten, die über dasselbe Kommunikationssystem wie wir verfügen, soll auf möglichst ökonomische Weise die in den Sequenzen (a) und (b) enthaltene Information übermittelt werden. Im ersten Fall würden wir (in entsprechender Codierung) die Anweisung übertragen:

Algorithmus (a):
PRINT 10, (N/2) TIMES

Wir sehen sofort, daß die zu übertragende Informationsmenge nur unwesentlich größer wird, wenn N eine sehr große Zahl ist. Die Zahl der Informationseinheiten für das Übertragungsprogramm bleibt annähernd konstant, wie groß auch immer die in der Sequenz (a) enthaltene Zahl von Informationseinheiten ist.

Anders liegt der Sachverhalt im Beispiel (b). Hier sind wir, da offensichtlich keine redundanten Sequenzmuster erkennbar sind, jedesmal gezwungen, die gesamte Sequenz zu übertragen.

Algorithmus (b):

```
PRINT 10100011111001011001011100010110001010000001000111
```

In diesem Fall ist die Informationsmenge, die für das Übertragungsprogramm erforderlich ist, proportional zur Informationsmenge, die in der Sequenz selbst enthalten ist. Die Sequenz (b) unterscheidet sich von der Sequenz (a) offenbar gerade dadurch, daß die in ihr enthaltene Information nicht mehr komprimierbar, d.h. in kompakterer Form darstellbar ist. Mit anderen Worten: Im Gegensatz zur Symbolfolge (a) kann für die Erzeugung bzw. Fortsetzung der Symbolfolge (b) kein Algorithmus angegeben werden, der wesentlich kürzer ist als die Sequenz selbst. Der Grad der Inkompressibilität einer Symbolfolge ist in der Tat ein charakteristisches Merkmal für den Grad der Zufälligkeit. Genau dieser Sachverhalt läßt sich für die Definition des Begriffes "Zufallsfolge" ausnutzen: Eine Symbolfolge heiße Zufallsfolge, wenn sie nur mit einem Programm berechnet werden kann, das auf dem Eingabestreifen einer Turingmaschine etwa ebenso viele Binärzeichen enthält wie die Binärdarstellung der betreffenden Folge selbst.

Bei der Berechnung einer Zufallssequenz mittels einer Turingmaschine hat also das Eingabeprogramm dieselbe Länge wie die Ausgabe. Bei der Berechnung einer geordneten Sequenz ist hingegen das Eingabeprogramm wesentlich kürzer als die Ausgabe.

Eine besondere Rolle spielen nun die sog. Minimalprogramme, d.h. die kleinstmöglichen Eingabeprogramme, die eine bestimmte Symbolfolge erzeugen. Die Minimalprogramme sind ihrerseits Zufallsfolgen. Dies folgt unmittelbar aus ihrer Definition. Der Begriff des Minimalprogramms führt zu einem weiteren wichtigen Begriff der algorithmischen Informationstheorie, nämlich dem der algorithmischen Komplexität. Die Komplexität einer Symbolfolge ist die Mindestzahl von Binärzeichen,

die einer Turingmaschine eingegeben werden muß, damit sie eine vorgegebene Symbolfolge als Ausgabe erzeugt.

Doch verweilen wir noch einen Augenblick beim Begriff der Zufallsfolge. Sofern eine gegebene Sequenz eine geordnete Folge ist, läßt sich dies im Prinzip auch nachweisen. Zu diesem Zweck genügt es, wenn man für die Erzeugung der betreffenden Sequenz auch nur einen Algorithmus angeben kann, dessen Codierung wesentlich kürzer ist als die Codierung der Sequenz selbst. Will man hingegen zeigen, daß eine Sequenz eine Zufallsfolge ist, so müssen wir nachweisen, daß es einen solchen kompakten Algorithmus grundsätzlich nicht gibt, die Sequenz also nicht mehr wesentlich komprimierbar ist. Es gehört nun zu den wichtigen Ergebnissen der Theorie der Turingmaschinen, daß ein solcher Beweis für die Zufälligkeit einer Symbolfolge praktisch niemals gefunden werden kann. Genauer : In einem formalen System der Komplexität k ist es unmöglich zu beweisen, daß eine bestimmte Symbolfolge eine Komplexität besitzt, die größer als $k+c$ ist (hierbei ist c eine Konstante, die unabhängig von k ist und nur von der verwendeten Maschinensprache abhängt) (15). Wie CHAITIN nachgewiesen hat, liegt die tiefere Begründung für das Zufallstheorem in dem von GÖDEL aufgefundenen Unvollständigkeitstheorem (16). Wir wollen das hier entwickelte mathematische Modell der Berechenbarkeit nun auf das Problem der Lebensentstehung anwenden (17,18).

5. Grenzen objektiver Erkenntnis in der Biologie

MONOD war der Überzeugung, daß sich aus den in der belebten Natur vorkommenden Bauplänen und ihrem systematischen Vergleich mit Hilfe moderner Untersuchungs- und Rechenmethoden ein allgemeines Gesetz ableiten läßt, nämlich - wie er es nannte - das "Gesetz des Zufalls". "Diese Strukturen", so MONOD, "sind in dem Sinne 'zufällig', als es unmöglich ist, irgend eine theoretische oder empirische Regel zu formulieren, mit der sich aus einer genauen Kenntnis von 199 eines aus 200 Bausteinen bestehenden Proteins die Beschaffenheit des restlichen, noch nicht durch die Analyse festgestellten Bausteins vorher-sagen ließe" (19).

Da es zwischen der Sequenz der Proteinbausteine und der Sequenz der Nukleinsäurebausteine eine durch den genetischen Code eindeutig festgelegte Beziehung gibt, kann die Aussage MONODS direkt auf die ge-

netischen Symbolsequenzen übertragen werden. MONOD nahm also an, daß die offenkundige Regellosigkeit der genetischen Symbolsequenzen den Zufallscharakter ihrer Entstehung direkt widerspiegelt. In der Struktur der genetischen Baupläne sei der historische Zufallsprozeß gewissermaßen eingefroren und für uns heute noch ablesbar.

Nach Darstellung der genetischen Information in binärer Codierung können wir das Instrument der algorithmischen Informationstheorie unmittelbar auf die hier formulierten erkenntnistheoretischen Fragen anwenden.

Danach erweist sich die Behauptung MONODS, der genetische Bauplan lebender Organismen sei wegen nicht auffindbarer Sequenzmuster das Produkt einer Zufallssynthese, als unbeweisbar. Wohlgermerkt, hierbei handelt es sich ausschließlich um ein erkenntnistheoretisches Problem. Das Zufallstheorem von CHAITIN schließt ja nicht die Existenz von Zufallsfolgen aus, sondern begrenzt lediglich die Möglichkeiten des Beweises der Zufälligkeit im Rahmen eines logischen Schlußverfahrens. Tatsächlich ist es so, daß, von wenigen Ausnahmen abgesehen, bei den genetischen Symbolsequenzen keinerlei Periodizität beobachtet wurde. Die DNS-Moleküle scheinen vielmehr in das von SCHRÖDINGER (20) so visionär entworfene Bild der aperiodischen festen Körper zu passen.

Es könnte also sehr wohl im historischen Verlauf der Evolution der Bauplan eines Lebewesens in Form eines singulären Zufallsprozesses entstanden sein. Es ist aber nicht möglich, die Zufallshypothese, wie es beispielsweise MONOD versucht hat, anhand der strukturellen Analyse solcher Baupläne zu beweisen. Hier sind unseren Erkenntnismöglichkeiten prinzipielle Grenzen gesetzt.

Damit werden aber auch zugleich alle vitalistischen Hypothesen über den Ursprung biologischer Information unwiderlegbar; denn die vitalistischen Hypothesen postulieren ja die Existenz eines Algorithmus, der ein den biologischen Strukturen immanentes Gesetz verkörpert, nach dem ihre genetischen Baupläne aufgebaut werden. Einen Gesetzescharakter kann ein solcher Algorithmus aber nur dann haben, wenn die von ihm erzeugten Symbolsequenzen keine Zufallsfolgen sind, der Algorithmus selbst im Vergleich dazu also kompakter ist. Die von

den vitalistischen Hypothesen postulierte Existenz solcher kompakten Algorithmen kann jedoch nicht widerlegt werden, da ihre Nichtexistenz nicht beweisbar ist. Auf der anderen Seite ist im Rahmen vitalistischer Hypothesenbildung noch nie ein solcher Algorithmus konkret angegeben worden. Die vitalistischen Hypothesen stellen daher lediglich Scheinlösungen dar, die sich auf jeweils aktuelle Erkenntnislücken der Physik und Chemie stützen.

Halten wir also zwei grundlegende Grenzen objektiver Erkenntnis in der Biologie fest:

1. Die Zufallshypothese ist aus prinzipiellen Gründen unbeweisbar.
2. Alle vitalistischen Hypothesen sind aus prinzipiellen Gründen unwiderlegbar.

6. Die evolutionäre Entstehung von Information

Betrachten wir abschließend den molekulardarwinistischen Ansatz. Die Tragweite dieses Ansatzes läßt sich mit Hilfe eines einfachen Computerspiels verdeutlichen (21). Zu diesem Zweck benutzen wir die eingangs hervorgehobene Ähnlichkeit zwischen der menschlichen und der molekulargenetischen Sprache und symbolisieren die genetischen Informationseinheiten jeweils durch ein sinnvolles Wort der menschlichen Sprache.

Gegeben sei also eine Buchstabensequenz, die einen bestimmten Informationsgehalt repräsentiert, z.B. das Wort EVOLUTIONSTHEORIE. Diese Sequenz soll aus einer nichtsinnverwandten Anfangssequenz nach einem noch näher zu spezifizierenden Evolutionsmechanismus entstehen. Um die präbiotischen Anfangsbedingungen der biologischen Informationsentstehung möglichst realistisch zu simulieren, gehen wir von einer sinnlosen, d.h. von einer statistischen Anfangssequenz aus, z.B. von der Sequenz ULOWTRSMIKLABTYZC.

Bei einer binären Codierung benötigen wir wenigstens **fünf** Symbole, **um** einen Buchstaben des Alphabets darzustellen. Mit fünf Binärzeichen lassen sich **nämlich** $2^5 = 32$ "Codewörter" erzeugen, gerade genug, um die 26 Buchstaben unseres Alphabets einschließlich verschiedener **Interpunktionszeichen** zu **verschlüsseln**. Die 17 Buchstaben des Wortes "**Evolutionstheorie**" repräsentieren dann eine Informationsmenge von 85 bits. Eine **solche** Symbolsequenz hat bereits $2^{85} = 10^{26}$ Sequenzalternativen.

Die Wahrscheinlichkeit, im Computer mit Hilfe eines reinen Zufalls-generators die dem Wort "Evolutionstheorie" entsprechende Folge von Nullen und Einsen zu erzeugen, ist verschwindend klein. Wir wollen es statt dessen mit einem Optimierungsverfahren im Sinne DARWINS ver-suchen. Zu diesem Zweck geben wir einem Computer die statistische Anfangssequenz in codierter Form ein mit der Maßgabe, sie zu repro-duzieren, wobei jedes Reproduktionsprodukt selbst wieder kopiert werden kann. Damit haben wir in unser Evolutionsprogramm das biolo-gische Phänomen der Selbstreproduktivität eingeführt. Wir programmi-eren ferner den Computer so, daß die Reproduktion einzelner binärer Symbole nicht immer exakt ist, d.h. mit einer bestimmten Fehlerrate wird eine Null durch eine Eins ersetzt und umgekehrt, so daß in den reproduzierten Informationseinheiten hin und wieder falsche Buchsta-ben auftreten. Das Auftreten von Fehlern soll jedoch völlig zufällig sein. Damit simulieren wir das biologische Phänomen der Mutation. Da jede Sequenz selbst reproduktive Eigenschaften besitzt, können sich auch die mutierten Sequenzen anreichern. Wir legen ferner eine phänotypische Sinnebene fest, auf der die evolvierenden Symbolsequen-zen getestet werden. Diese Ebene sei z.B. durch unsere Zielsequenz definiert. Darüber hinaus setzen wir für die einzelnen Sequenzen einen Selektionswert in der Weise fest, daß jede Sequenz, die nach binärer Codierung um ein bit besser mit der Zielsequenz übereinstimmt, sich um einen bestimmten Faktor (dem sog. differentiellen Vorteil) schneller reproduzieren soll als die ursprüngliche Kopie. Wenn wir nunmehr bei unserem Computereperiment von einer Zielsequenz spre-chen, so ist dies keineswegs ein Rückfall in teleologische Argumen-tationsformen, sondern ein Tribut, den wir der Anschaulichkeit unse-res Beispiels zollen müssen. Auf der genetischen Ebene liegt eine solche Zielsequenz natürlich nicht fest. Dieser Unterschied spielt für den Prozeß der evolutionären Informationsentstehung aber keine Rolle, da es, wie bei der natürlichen Selektion auch, allein auf das differentielle Reproduktionsverhalten innerhalb jeder Verteilung von biologischen Informationsträgern ankommt.

Doch kehren wir zurück zu unserem Computereperiment. Die Sequenzen vermehren sich mit einer für ihre Fehlerzahl charakteristischen Re-produktionsrate, wobei wir die Gesamtpopulation immer wieder auf ins-gesamt 100 Kopien anwachsen lassen und anschließend nach einem rein zufälligen Verfahren auf 10 Kopien reduzieren. Die Gesamtpopulation

bleibt somit im Zeitmittel konstant. Durch diese Art der Wachstumsbegrenzung üben wir auf das System einen fortwährenden Selektionsdruck aus.

Das Simulationsexperiment endet mit folgendem Ergebnis (22):

1. Generation

CLOWTBCKIKLAFTYJ:/ELWWCBCKIKTAFTYJ:/ELOWTBCKIKLAJVYJ:/ELWSSSBCKIKLI
FTUJ:/ELWWSBCKIKLAFTYJ:/ELWWSRCLAKL>FTYJ:/ELWWSBCKEKLYJTYJ:/CLOWTBC
KIKLA,VYJ:/ELWOSBCKEKLAJTYJ:/CLOOTBCKIKLAFTYJ:

15. Generation

EVQLVDGONS?HEOQUI/EVOKVDGONSLHE,QIC/ETOLVDGONS?HEOQIE/EVOLVDGONS?LU
OQUC/EVQLVDGONC7HEOQIE/EVOLVDIONKLHEKQIC/EVOLVDGONSLHEOQIC/EVOLVDON
GS7HEOQIE/EVOLVEDONSLHEOQIC/EVOLVDGONS 7HEOQIE

30. Generation

EVOLUTIONSTHEORIE/EVOLUTIONSTHEORIE/EVOLUTIONSTHEORIE/EVOLUTIONSTHEO
RIE/EVOLÜTIONSTHEORIE/EVOVOLVDIONSTHEORIE/EVOLUTIONSTHEORJE/EVOPUTI
ONSTHEORIE/EVOLVTIONSTHEORIE/EVO ?UITONSKXHEORI

Der Computerausdruck zeigt drei verschiedene Phasen der Evolution, nämlich die populationsmäßige Zusammensetzung der ersten, fünfzehnten und dreißigsten Reproduktionsgeneration. In der 30. Generation hat sich bereits ein Selektionsgleichgewicht eingestellt. Es besteht aus 5 korrekten Kopien der Zielsequenz und der daraus hervorgehenden stationären Mutantenverteilung.

Wir haben also mit der Computersimulation das eingangs gestellte Informationsproblem exemplarisch gelöst. Denn wir sind, von einer statistischen Symbolfolge ausgehend, zu einer Buchstabensequenz gelangt,

²⁶

die eine von immerhin 10^{26} kombinatorisch möglichen Alternativen ist und deren A-priori-Wahrscheinlichkeit praktisch Null ist.

Das Simulationsexperiment zeigt, daß in der Tat aus einer sinnlosen Anfangssequenz eine sinnvolle Information als Ergebnis zufälliger Variation und Selektion entstehen kann. Da auf der genetischen Ebene das Auftreten von Mutanten völlig indeterminiert ist, legt die natürliche Selektion nur einen Gradienten der Evolution, nicht aber im einzelnen den Weg fest, auf dem jeweils das (relative) Maximum er-

reicht wird. Faßt man alle kombinatorisch möglichen Sequenzalternativen eines biologischen Informationsträgers als Koordinaten eines "Informationsraumes" auf, so ist der Prozeß der biologischen Informationsentstehung vergleichbar mit der Wanderung in einem Gebirge, dessen Profil durch die Selektionswerte bestimmt wird. Der Weg liegt hierbei jedoch nur soweit fest, als er immer von einem niedrigeren Gebirgsgipfel zu einem höheren, d.h. von einem niedrigeren relativen Maximum zu einem höheren relativen Maximum führen muß. An diesem Beispiel wird aber auch zugleich eine Schwäche unseres Simulationsexperiments deutlich. Im Gegensatz zur biologischen Information besitzt die menschliche Sprache keine hierarchische Struktur bezüglich ihrer Semantik. Es gibt z.B. keine eigenständigen "halb-sinnvollen" Wörter. Insofern repräsentiert unser Computerexperiment auch nur eine Konstruktion DARWINSCHER Informationsentstehung a posteriori, d.h. wir gehen von einem bereits sinnvollen Resultat der Evolution aus (in unserem Fall verkörpert durch die Zielsequenz) und zeigen, daß mit Hilfe eines Selektionsmechanismus das eingangs formulierte statistische Problem prinzipiell lösbar ist. Eine Konstruktion a priori scheint hingegen unmöglich zu sein. Könnten wir nämlich den Prozeß der biologischen Informationserzeugung absolut wirklichkeitsgetreu simulieren, z.B. ohne Vorgabe der Zielsequenz und ohne Vorgabe eines Bewertungsschemas für die "Buchstabenmutanten", so hätten wir damit ein zentrales Problem im Bereich der künstlichen Intelligenz gelöst: Der Computer könnte in Form eines Selbstorganisationsprozesses Informationen de novo erzeugen, indem er lediglich Energie verbraucht.

Das Simulationsexperiment sollte man daher in seiner Aussagekraft nicht überbewerten. Es sollte lediglich zeigen, daß biologische Information selektiv im Sinne DARWINS entstehen konnte. Eine exakte Begründung des molekulardarwinistischen Ansatzes besitzen wir heute in Form einer kohärenten physikalisch-chemischen Theorie der Lebensentstehung (23,24,25), die zugleich die Möglichkeiten und Bedingungen ihrer experimentellen Überprüfung enthält (26,27). Hier öffnet sich das weite Feld dessen, was im Bereich der modernen Biologie berechenbar ist (28).

7. Zur Berechenbarkeit der Welt

Das Konzept der algorithmischen Informationstheorie scheint über seine grundlegende Bedeutung für die Biologie hinaus auch neue Einblicke in die Struktur wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns, insbesondere in die Grenzen der Berechenbarkeit unserer Welt, zu erlauben, (29).

Um dies zu verdeutlichen, müssen wir uns zunächst noch einmal die Frage vorlegen, wie das Phänomen einer naturgesetzlichen Beziehung auf der Ebene einer informationstheoretischen Betrachtungsweise zu verstehen ist. Wir haben diese Frage bereits implizit im Zusammenhang mit dem Problem der biologischen Informationsentstehung beantwortet. Und zwar bildete den Ausgangspunkt unserer Diskussion die durch chemische Sequenzanalysen bestimmte Primärsequenz biologischer Informationsträger. Die empirisch ermittelten Sequenzen, z.B. die detaillierte Abfolge der vier verschiedenen Bausteine einer Nukleinsäure, hatten wir anschließend in die Sprache der Informationstheorie übertragen und als definierte Folge von Binärzeichen dargestellt. Dieses Verfahren stellt jedoch keinen Sonderfall dar. Vielmehr lassen sich alle Beobachtungsdaten der empirischen Naturwissenschaften, sofern sie mit den Mitteln einer Sprache beschrieben werden können, durch binäre Symbolfolgen verschlüsseln.

Um den Begriff des Naturgesetzes sinnvoll einzuführen, greifen wir nun auf den Begriffsapparat der algorithmischen Informationstheorie zurück. Offenbar, so können wir im Anschluß an SOLOMONOFF folgern, verbirgt sich hinter einer Menge von empirischen Daten genau dann eine gesetzesartige Beziehung, wenn die Symbolfolgen, die das empirische Wissen verschlüsseln, keine Zufallsfolgen sind, d.h. wenn es einen Algorithmus gibt, dessen Codierung wesentlich kürzer ist als die Codierung der von diesem Algorithmus "rekonstruierten" empirischen Daten (30). Anders ausgedrückt: Die Beobachtungsdaten besitzen genau dann gesetzesartige Merkmale, wenn sie eine Regelmäßigkeit aufweisen, aufgrund derer sie komprimierbar sind. Der über die algorithmische Informationstheorie eingeführte Begriff des Naturgesetzes ist natürlich phänomenologischer Art, solange die logische Struktur solcher naturgesetzlichen, d.h. kompakten Algorithmen nicht weiter spezifiziert wird.

Welche Schlußfolgerungen können wir aus den vorhergehenden Überlegungen ziehen? Zunächst einmal stellen wir fest, daß das in der Wissenschaftstheorie so eingehend diskutierte Phänomen der Theorienreduktion im Kern eine Komplexitätsreduktion der Kompaktalgorithmen darstellt. Der wissenschaftsphilosophische Gedanke einer vereiniglichten Theorie aller Naturerscheinungen läßt sich in diesem Reduktionsschema als Suche nach dem kleinsten, nicht weiter reduzierbaren Algorithmus auffassen, mit dem unsere reale Welt vollständig beschrieben werden kann. Ein solcher Minimalalgorithmus repräsentiert aber per definitionem eine Zufallsfolge. Andererseits zeigt das auf das GÖDELSCHES Unvollständigkeitstheorem zurückreichende Zufallstheorem von CHAITIN, daß die Zufälligkeit eines Algorithmus, mithin seine Eigenschaft als Minimalalgorithmus, nicht beweisbar ist. Im Rahmen der algorithmischen Informationstheorie gibt es somit einen strengen mathematischen Beweis für die Behauptung, daß wir niemals wissen können, ob wir - populär ausgedrückt - im Besitz einer Minimalformel sind, mit der sich alle Phänomene der realen Welt berechnen lassen. Präziser gesprochen: Die Abgeschlossenheit naturwissenschaftlicher Theorien ist aus prinzipiellen Gründen nicht beweisbar. Sie ist nur widerlegbar auf pragmatischem Weg, nämlich durch die Angabe eines neuen, kompakteren Algorithmus.

Literatur beim Verfasser

Nachdruck aus Philosophia naturalis 22 (1985) Heft 2

III. ONKOLOGIE: Grundlagenforschung, Klinik und Praxis
Analytik von xenogenen Proteinen - wie NEYTUMORIN -
und Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit

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

Die Stimulation von Abwehrmechanismen in experimentellen Tumoren durch allo- bzw. xenogene Proteine ist ein biologisches Phänomen, das außer Diskussion steht. Nicht ganz geklärt ist dagegen der Mechanismus, der zu dieser Abwehr führt. Nachdem wir die in vivo-Aktivität solcher Gewebeextrakte in tumorexperimentellen Modellen bestätigt haben, ist die Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Schwerpunkt unserer Untersuchungen.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde ein in vivo - in vitro Versuchsprotokoll entwickelt. Inzuchtmäuse werden subkutan mit 1 mg der verschiedenen Präparate immunisiert, drei Tage danach getötet, die Milzen entnommen und deren Zellen suspendiert. Mit den so gewonnenen Zellen werden in vitro folgende Parameter bestimmt:

- B-Zell Proliferation
- Natural-Killerzell-Aktivität
- Makrophagenaktivierung

Bestimmung der B-Zell Proliferation

Die B-Zell Proliferation wird gemessen, indem die Milzzellen bis zu vier Tagen in Kultur genommen und die alkalische Phosphataseaktivität der Zellmischung nach verschiedenen Zeiten bestimmt wird. Dieses Enzym ist in diesen Kulturen ausschließlich in ausgereiftenantikörpersynthetisierenden B-Lymphozyten vorhanden, so daß unabhängig von Antigen- oder Antikörperklasse die Gesamtzahl der aktivierten B-Zellen erfaßt werden kann.

Tab. 1 zeigt die Ergebnisse dieser Versuche, wobei die Werte in Prozent gegenüber der entsprechenden Kontrollkultur (Milzzellen aus unbehandelten Tieren) angegeben sind. Die Extrakte können in drei verschiedene Gruppen eingeteilt werden:

- schwachstimulierend (NEYTUMORIN, NEYTHYMUN f, NEYTHYMUN k, NEYCHONDRIN)

- mäßig stimulierend (LK, MK)
- stark stimulierend (NEYARTHROS, FKS)

Tabelle 1 Proliferation von B-Lymphozyten. Ansatz: 10^6 Milzzellen / 0,2 uA Dulbeccos MEM + 10% FKS

Präparat	2 Tage	3 Tage	4 Tage
LK	138	189	346
MK	141	184	358
NeyTumorin	138	163	273
Neythymun f	130	159	272
Neythymun k	128	174	292
NeyChondrin	117	119	160
NeyArthros	154	252	507
FKS	239	414	681

LK und MK sind lösliche Leber- bzw. Milz-extrakte vom Kalb, die in unserem Labor hergestellt werden. Das fetale Kälberserum (FKS) wird als Kontrolle für ein immunogenes Proteingemisch verwendet.

Bestimmung der Natural-Killerzell-Aktivität (NK)

Die Effizienz der Natural-Killerzell (NK)-Population in der Milz wird mit Hilfe der YAC-Zelllinie bestimmt. Dieses virusinduzierte Sarkom wird kokultiviert mit Milzzellen, so daß die NK-Zellen spezifisch die YAC-Zellen zerstören können. Durch Messung der YAC-Zellproliferation bzw. deren Veränderung, kann die NK-Aktivität in der Milzzellpopulation erfaßt werden.

Tabelle 2 Natural-Killer-Zellaktivität Ansatz: 10^6 Milzzellen + 10^6 UAC-Zellen / 0,2 ml Dulbeccos MEM + 10% fetales Kälberserum

Präparat	2 Tage	3 Tage	4 Tage
LK	97,4	49,6	55,3
MK	100,0	47,3	56,5
NeyTumorin'	80,3	33,0	37,4
Neythymun f	84,7	47,8	51,8
Neythymun k	85,0	40,8	46,7
NeyChondrin-	79,0	45,1	68,3
NeyArthros	78,0	31,2	27,0
Kontrolle	97,5	51,0	76,7

Tab. 2 zeigt die Ergebnisse dieser Versuchsreihe. Die Daten sind in Prozent des Wachstums der isolierten YAC-Zellen ausgedrückt. Alle verwendeten Extrakte sind in der Lage, die NK-Aktivität zu stimulieren, wobei NEYTUMORIN und NEYARTHROS die größte Wirkung zeigen.

Bestimmung der Makrophagenaktivierung

Die nicht NK-abhängige antitumorale Aktivität der stimulierten Milzzellpopulation wurde mit Hilfe des Abelson-Virus induzierten Lymphoms der Maus (ABLS 8.1) bestimmt. Diese Zellen werden durch die NK-Population nicht angegriffen. Ihre Zerstörung kann nur durch aktivierte T-Lymphozyten oder Makrophagen erfolgen. Tab. 3 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen. Die deutlichste Stimu-

Tabelle 3 Tumorzytotoxizität der Milzzellkulturen.
 Ansatz: 10^6 Milzzellen + 10^3 ABIS 8.1 Zellen / 0,2 ml Dulbeccos MEM + 10% fetales Kalberserum

Präparat	2 Tage	3 Tage	4 Tage
LK	127	108	69
MK	145	120	67
NeyTumonn	139	124	120
Neythymun f	122	93	78
Neythymun k	128	113	67
NeyChondrn	123	113	130
NeyArthros	129	114	93
Kontrolle	115	121	128

lation ist durch NEYTHYMUN f induziert. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Prozenten der Proliferation der ABLS-Zellen alleine angegeben.

Die Stimulation des Organismus durch Fremdproteine ruft die Produktion einer Reihe von Lymphokinen hervor. Diese Produkte sind zum Teil in der Lage, Makrophagen zu aktivieren, so daß sie in tumorzerstörende Zellen umgewandelt werden,

Da die Milzzellpopulation nur einen geringen Anteil an Makrophagen enthält, kommt die Wirkung stimulierender Lymphokine auf Makrophagen nur ungenügend zum Ausdruck. Durch Zugabe von inaktiven, aus dem Knochenmark stammenden, syngenen Makrophagen zu der Milzzellkultur kann diese Lymphokinproduktion exprimiert werden.

Tabelle 4 Makrophagenaktivierung durch xenogenes Protein.
 Ansatz: 10^6 Milzzellen + 10^3 ABL 8.1 Zellen / 0,2 ml Dulbeccos MEM + 10% fetales Kälberserum

Präparat	2 Tage	3 Tage	4 Tage
LK	60,3	20,0	0,8
MK	59,0	18,6	0,0
NeyTumorin'	124,0	26,3	7,0
Neythymun f	68,5	26,6	7,0
Neythymun' k	84,0	27,1	4,0
NeyChondrin	96,2	71,0	25,0
NeyArthros'	82,4	24,3	0,5
Kontrolle	143,0	103,0	83,8

Tab. 4 zeigt die Ergebnisse dieser Experimente. Wie zu ersehen ist, sind alle Präparate in der Lage, die Produktion der Makrophagen stimulierenden Faktoren zu induzieren. In diesem Fall hat NEYCHONDRIN den geringsten Effekt.

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen, daß xenogene Gewebeproteine in der Lage sind, die natürlichen Tumorabwehrmechanismen zu stimulieren. Durch Ver-

wendung von Milzzellkulturen von in vivo behandelten Mäusen kann die Aktivierung der Natural-Killerzellen und Makrophagen nachgewiesen werden. Die Produktion von Lymphokinen ist daraus ebenfalls ersichtlich. Trotz deutlicher Unterschiede der Aktivität der verwendeten Extrakte ist eine qualitative Spezifität nicht zu demonstrieren. Alle sind in der Lage, die Abwehrmechanismen zu stimulieren, die Unterschiede sind lediglich quantitativer Art. Weitere Untersuchungen mit dem Ziel, die Lymphokinproduktion zu charakterisieren und zu quantifizieren, können eventuell die Antwort auf die Frage der Gewebespezifität erlauben.

Wirkung von NEYTUMORIN auf Zelllinien und leukämische Blasten
von Leukämiepatienten in einem in vitro Kurzzeit-Testsystem

F.C. PRISCHL und J.D. SCHWARZMEIER
I. Medizinische Universitätsklinik
Wien

NEYTUMORIN ist ein aus dem Zytoplasma verschiedener tierischer Gewebe (1) gewonnenes Präparat zur Therapie maligner Erkrankungen. Ziel der vorliegenden Studie war es, festzustellen, ob in einem von uns verwendeten Testsystem in vitro ein antiproliferativer Effekt von NEYTUMORIN nachgewiesen werden kann. Weiterhin sollte die Wirkung von NEYTUMORIN in Relation zum antiproliferativen Effekt zweier in der Chemotherapie etablierter Substanzen, nämlich Adriamycin und Cytosin-Arabinosid (Ara-C) gestellt werden. Als Testsystem wurde ein Kurzzeit-Test verwendet, welcher auf der Hemmung des Einbaues von Präkursoren der Nukleinsäuresynthese durch zytostatisch wirkende Substanzen basiert (2,3).

In einer ersten Testserie wurden Versuche an Zelllinien durchgeführt, um die optimalen Testbedingungen für NEYTUMORIN in seinen beiden Darreichungsformen "Dilutionen" und "Sol" zu erarbeiten. In einer zweiten Serie wurde die Wirkung von NEYTUMORIN auf Blasten von 22 Patienten mit verschiedenen Leukämieformen untersucht.

Material

Folgende Zelllinien wurden getestet: K 562 (multipotente humane Leukämie), HL-60 (Promyelozytenleukämie), S 49 (Lymphom) und HeLa S3 (humanes Zervixkarzinom). Für die Testung wurden die in Kulturen gehaltenen Zellen in frisches RPMI 1640 Medium aufgenommen und auf eine Zellzahl von 1×10^6 /ml Zellsuspension eingestellt.

Als Nukleinsäurevorstufen wurden ^3H -Uridin und ^3H -Thymidin verwendet. In den Versuchen an menschlichen Zellen mit NEYTUMORIN wurde nur ^3H -Thymidin eingesetzt.

Als Testsubstanz wurden NEYTUMORIN Dilution (Ampullen Stärke III) und NEYTUMORIN SOL sowie Adriamycin (ADRIBLASTIN, Fa. Farmitalia) und Cytosin-Arabinosid (ALEXAN, Fa. Mack) eingesetzt. Die Kurzcha-

rakteristika für die Substanzen im Test sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1 Kurzcharakteristika der Testsubstanzen im Kurzzeittest

Name	Max. Konzentration/ml = X ¹	Konzentrationen	Geeignester Präkursor	Inkubationszeit	Schwellenwert
NeyTumorin - Sol	375 µg/ml	X ¹ , X ⁻¹ , X ⁻² , X ⁻³	³ H-Thymidin	2 h + 1 h	?
NeyTumorin - Dilution Stärke III	50 µAmpullenlösung/ml	X ¹ , X ⁻¹ , X ⁻² , X ⁻³	³ H-Thymidin	2 h + 1 h	?
Adriamycin	5,26 µg/ml	X ¹ , X ⁻¹ , X ⁻² , X ⁻³	³ H-Uridin	2 h + 1 h	48%
Cytosin-Arabinosid	52,63 µg/ml	X ¹ , X ⁻¹ , X ⁻² , X ⁻³	³ H-Thymidin	2 h + 1 h	36%

Patienten

Es wurden leukämische Zellen von 22 Patienten (8 weiblichen, 14 männlichen Geschlechtes) getestet. Zwei Patienten litten an chronischer, fünf an akuter lymphatischer Leukämie. Acht Patienten hatten eine akute myeloische, weitere vier eine akute myelomonozytäre Leukämie. Einmal wurde die Diagnose einer Blastenkrise bei chronisch myeloischer Leukämie gestellt. Zwei Patienten litten an einem SEZARY-Syndrom,

Von diesen Patienten wurde heparinisiertes peripheres Blut gewonnen. Die Blutproben wurden mit PBS-Pufferlösung verdünnt und anschließend eine Trennung der mononukleären Zellfraktion von den übrigen zellulären Blutbestandteilen mittels Dichtegradientenzentrifugation (Lymphoprep, Nyegaard, Oslo, Norwegen) durchgeführt. Nach zweimaliger Waschung mit PBS-Puffer wurde die mononukleäre Zellfraktion in RPMI 1640 Medium aufgenommen und auf eine Zellzahl von 1×10^6 /ml Zellsuspension eingestellt.

Methodik

Alle Substanzen wurden in mehreren Konzentrationsstufen (Stammlösung 1:10, 1:100, 1:1000) getestet, wobei Doppelbestimmungen durchgeführt wurden. Weiterhin wurden pro Nukleinsäurevorstufe sechs Kontrollen (Proben mit physiologischer Kochsalzlösung anstelle der Testsubstanz) mitgeführt. Bezüglich der genauen Testdurchführung verweisen wir auf die angeführte Literatur (3,4), eine schematische Darstellung zeigt Abb. 1.

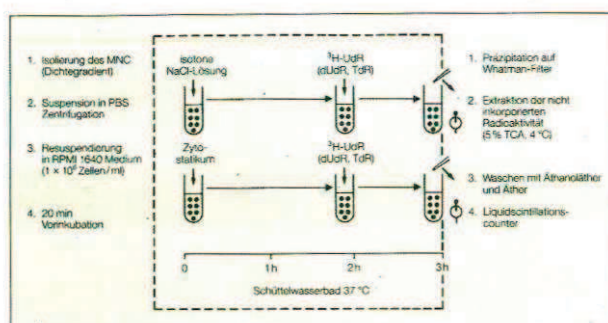


Abbildung 1 Schematische Darstellung des In-vitro-Kurzzeit-Chemosensitivitätstestes

Ergebnisse

1. Zelllinien:

Kurz zusammengefaßt waren alle getesteten Zelllinien mit Ausnahme der HeLa S3 gegenüber Adriamycin und Cytosin-Arabinosid sensitiv. Die HeLa S3 erwiesen sich gegenüber allen Substanzen, auch NEYTUMORIN, als resistent.

Bei den anderen Zelllinien zeigte sich mit der NEYTUMORIN-Dilution der Stärke III in keinem Versuch eine Hemmung des Präkursoreinbaues, die nur annähernd an die von Adriamycin oder Cytosin-Arabinosid heranreichte. Es konnten auch keine Dosis-Wirkungsbeziehungen gefunden werden.

NEYTUMORIN SOL zeigte mit Uridin als Testpräkursor eher mäßige Hemmeffekte, mit Thymidin wurden jedoch an allen drei Zelllinien dem Adriamycin und Cytosin-Arabinosid vergleichbare Wirkungen erzielt. Dieses Ergebnis ist dahingehend zu interpretieren, daß NEYTUMORIN offenbar auf die RNA-Synthese einen geringeren Einfluß hat, während die DNA-Synthese stärker gehemmt werden kann. Mit NEYTUMORIN SOL konnten auch klare Dosis-Wirkungsrelationen (Abb. 2) gefunden werden. Die optimalen Testbedingungen, die sich aus diesen Experimenten an den Zelllinien ergaben, sind in Tab. 1 angeführt.

2. Menschliche Leukämiezellen:

Es soll vorausgeschickt werden, daß es sich bei den untersuchten Proben um eine "Negativauslese" handelt, da eine Chemosensitivitätstestung vor allem bei klinischer Resistenz der Leukämiezellen durch-

geführt wurde. Für die Bewertung der Wirksamkeit einer Substanz sind einerseits die maximal zu erzielende Hemmung des Präkursoreinbaues und andererseits eine klare Relation zwischen Dosis und Wirkung maßgebend (5) .

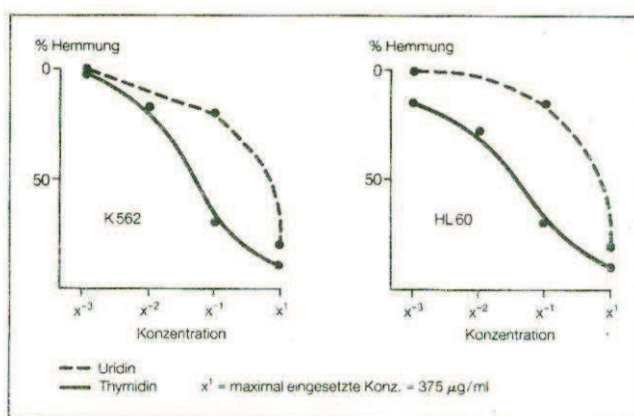


Abbildung 2 Dosis-Wirkungsrelation von NeyTumorin -Sol an Zelllinien

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv (22 Patientenproben) fand sich gegenüber Adriamycin sechsmal eine in vitro-Sensitivität der leukämischen Blasten und 15 mal eine Resistenz. Einmal war eine fragliche Sensitivität zu erheben. Cytosin-Arabinosid war in vitro viermal wirksam, 13 mal erwiesen sich die Zellen als resistent. Bei drei Patienten zeigte sich eine fragliche Sensitivität gegenüber Cytosin-Arabinosid, zweimal wurde die Substanz nicht getestet.

Die NEYTUMORIN-Dilution der Stärke III wurde an 19 Patientenproben getestet. Eine Dosisabhängigkeit konnte nur in zwei Fällen gesehen werden. NEYTUMORIN SOL (getestet wurden alle Patientenproben) war bezüglich der Dosisabhängigkeit mit den Zytostatika vergleichbar.

Vergleicht man die Absolutwerte der maximalen Hemmung (Tab. 2), so zeigt sich, daß die NEYTUMORIN-Dilution sowohl dem Adriamycin als auch dem Cytosin-Arabinosid eindeutig und klar unterlegen ist. NEYTUMORIN SOL jedoch zeigte in 59% der Fälle eine dem Adriamycin vergleichbare oder sogar überlegene Hemmung, im Vergleich mit Cytosin-Arabinosid traf dies in 70% zu (Tab. 2). Ein antiproliferativer Effekt kann daher dem NEYTUMORIN SOL nicht abgesprochen werden.

Tabelle 2 Vergleich von NeyTumorin mit den Zytostatika (Absolutwerte der Präkursorreinhemmung)

	(=) Adriamycin	(=) Adriamycin	(=) Adriamycin	(=) Cyt. Arab.	(=) Cyt. Arab.	(=) Cyt. Arab.
NeyTumorin - Sol	7	6	9	11	3	6
NeyTumorin - Dilution Stärke III	3	2	14	1	1	15

- (-) - NeyTumorin -Wirkung gleichzusetzen mit...
- (•) - NeyTumorin -Wirkung besser als ...
- (◦) » NeyTumorin -Wirkung geringer als...

Wendet man jedoch die Auswertungskriterien, wie sie beispielsweise für Adriamycin in unseren klinischen Studien bei akuten Leukämien gelten (5), auf NEYTUMORIN SOL an, so zeigt sich in zwei Fällen eine Sensitivität und dreimal eine fragliche Sensitivität, die auf eine in vivo-Wirksamkeit schließen lassen. 17 Patientenproben sind nach diesen Kriterien als resistent gegenüber NEYTUMORIN SOL anzusehen. Eine detaillierte Darstellung der Testergebnisse an Patientenzellen findet sich in Tab. 3.

Tabelle 3 Testdaten: Wirkung von NeyTumorin an menschlichen leukämischen Blastzellen (Angaben in % Hemmung des Präkursorreinhaues)

Patient Nummer	Diagnose*	Adriamycin**	Cytosin-Arabinosid**	NeyTumorin - Sol				NeyTumorin - Dilution St. III			
				X ⁻³	X ⁻²	X ⁻¹	X ⁻¹	X ⁻³	X ⁻²	X ⁻¹	X ⁻¹
1	CLL	-17 -	n. getestet	-3	-11	-3	+24	-1	-5	+2	-3
2	CLL	-19 -	-3 -	-4	-7	-7	-15	n. getestet			
3	ALL L2	-22 -	-12 -	+1	-1	-9	-5	+2	+5	+5	+6
4	CML-BC	-49 +	-45 -	-15	-15	-23	-27	n. getestet			
5	ALL L2	-19 -	-33 +	-16	-12	-9	-20	0	-12	-14	-3
6	AML M2	-18 +	-31 -	-20	-9	-10	-24	-6	0	-17	+9
7	Sézary Syndrom	-18 +	-26 -	+10	-4	-25	-26	n. getestet			
8	ALL	-71 +	-68 +	-5	-19	-41	-68	+6	+20	+19	+33
9	AMMOL	-34 +	-18 -	-8	-7	-12	-18	-9	-7	-3	+2
10	AML M1	-70 +	-26 -	-8	-14	-29	-29	-8	-2	-4	-8
11	AML M2	-3 -	-15 -	-40	-42	-45	-32	-22	-27	-29	-35
12	AML M1	-12 -	-24 -	-23	-20	-12	-9	-13	-19	-19	-20
13	AML M2	-59 -	-35 -	-5	-3	-31	-29	-7	-7	-2	-5
14	Sézary Syndrom	-17 -	-27 -	-16	-11	-26	-22	0	+1	-21	-12
15	AMMOL	-23 -	-10 -	+15	+19	+5	-7	+22	+15	+13	+24
16	AML	-5 -	-8 -	0	+24	+1	-11	+1	-3	+5	+45
17	ALL L2	0 -	n. getestet	-2	+2	-6	-4	-2	+1	-1	+2
18	AMMOL M4	-6 -	-12 -	-12	-7	-5	-16	-9	-3	-11	+7
19	AML M4	-52 +	-37 +	-7	-10	-31	-49	-3	-10	-9	-12
20	AML M2	-62 +	-50 +	+1	+52	-35	-53	-1	+7	-4	+28
21	AMMOL	-69 +	-79 +	+18	0	-55	-83	+1	0	-3	+3
22	ALL Relaps	-47 -	-39 -	+11	-1	-30	-45	-7	+3	-16	-38

* CLL = chron. lymphat. Leukämie; ALL = akute lymphat. Leukämie; CML-BC = chron. myel. Leukämie-Blasenkrise; AML = akute myel. Leukämie; AMMOL = akute myel.-monozyt. Leukämie
 ** (+) = dosisabhängig; (-) « nicht dosisabhängige Wirkung

Zusammenfassung

In zwei Testserien wurde zuerst an Zelllinien und anschließend an menschlichen leukämischen Blasten der Frage nachgegangen, ob NEYTUMORIN einen in vitro faßbaren antiproliferativen Effekt ausüben kann. Nach Erarbeitung der optimalen Testbedingungen an Zytostatikasensitiven Zelllinien wurden an 22 Proben von Leukämiepatienten Tests durchgeführt. Die NEYTUMORIN-Dilution (Stärke III) war dabei nahezu wirkungslos. Mit NEYTUMORIN SOL konnte jedoch bei mehreren Patienten ein antiproliferativer Effekt gefunden werden. Inwieweit daraus Schlüsse auf eine in vivo-Wirksamkeit dieser Substanz bei akuten Leukämien gezogen werden können, muß erst in klinischen Studien untersucht werden.

Literatur

- 1) Wissenschaftliche Information der Fa. vitOrgan zu NEYTUMORIN-Dilution, "N"-Dilution, NEYTUMORIN SOL und NEYTUMORIN Tropfen.
- 2) SCHWARZMEIER, J.D., PIRKER, R., PAIETTA, E.: Short-term in vitro sensitivity testing in acute leukemia. Recent Results in Cancer Research 94, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1984).
- 3) SCHWARZMEIER, J.D., PAIETTA, E., MITTERMAYER, K., PIRKER, R.: Prediction of the response to chemotherapy in acute leukemia by a short-term test in vitro. Cancer 53, 390-395 (1984).
- 4) PRISCHL, F.C., SCHWARZMEIER, J.D.: Prädikativer Kurzzeittest zur Erfassung der Zytostatikasensitivität bei hämatologischen Systemerkrankungen. In: Neue Möglichkeiten in der antineoplastischen Therapie (Ed.: ISTVAN, L. und SEWANN, H.L.) Szombathely (1984).
- 5) PRISCHL, F.C., SCHWARZMEIER, J.D.: Klinische Relevanz der in vitro Chemosensitivitätstestung bei akuten Leukämien. Verhandlungen d. Dtsch. Krebsgesellschaft 6, Fischer-Verlag, Stuttgart, New York, im Druck.

Die Wirkung von NEYTUMORIN SOL auf ganzkörperbestrahlte Mäuse.
Vorläufige Ergebnisse eines Langzeitversuchs

H. BUSCHMANN

Institut für Med. Mikrobiologie der Tierärztl. Fakultät
Universität München

Ziel des Langzeitversuches ist es, herauszufinden, ob sich die anerkannt günstige antitumorale Wirkung von NEYTUMORIN auch bei Mäusen feststellen läßt, die im Gefolge von Strahlenschäden an Tumorerkrankungen, vor allem an Leukämien, leiden. Zu diesem Zweck wurden Mäuse (NMRI) einer Ganzkörperbestrahlung mit 250 bzw. 400 rad unterzogen und anschließend mit NEYTUMORIN SOL in zwei Konzentrationen wiederholt behandelt (Tab. 1). Das Blutbild der Tiere wurde mehrfach untersucht, es wurden Gewichtskontrollen durchgeführt und die Erkrankungs- bzw. Absterberate beobachtet. Die gesamte Versuchsdauer soll zwei Jahre betragen.

Tabelle 1 Behandlungsschema (4 Wochen alte NMRI-Mäuse)

30. 1. 1986	Blutbild			
4. 2. 1986	Ganzkörperbestrahlung (250 bzw. 400 rad); Röntgenanlage ISOVOLT 320, 130 rad/min, Filter: 1 mm Cu, 1 mm Al			
8 h nach Bestrahlung		1. Behandlung (Injektion i.p. von 1,88 mg bzw. 3,75 mg)		
16 h nach Bestrahlung		2. Behandlung (Injektion i.p. von 1,88 mg bzw. 3,75 mg)		
24 h nach Bestrahlung		3. Behandlung (Injektion i.p. von 1,88 mg bzw. 3,75 mg)		
5. 2. 1986	Blutbild		10. 3. 1986	Blutbild
10. 2. 1986	Blutbild		12. 3. 1986	
11. 2. 1986		4. Behandlung	19. 3. 1986	10. Behandlung
14. 2. 1986		5. Behandlung	24. 3. 1986	11. Behandlung
18. 2. 1986		6. Behandlung	27. 3. 1986	Blutbild
19. 2. 1986	Blutbild		1. 4. 1986	12. Behandlung
21. 2. 1986		7. Behandlung	4. 4. 1986	13. Behandlung
26. 2. 1986		8. Behandlung	7. 4. 1986	Blutbild
5. 3. 1986		9. Behandlung	21. 4. 1986	Blutbild

Die bisherigen Ergebnisse des nunmehr neun Monate laufenden Versuchs sind in den Abb. 1 bis 8 und in den Tab. 2 und 3 niedergelegt.

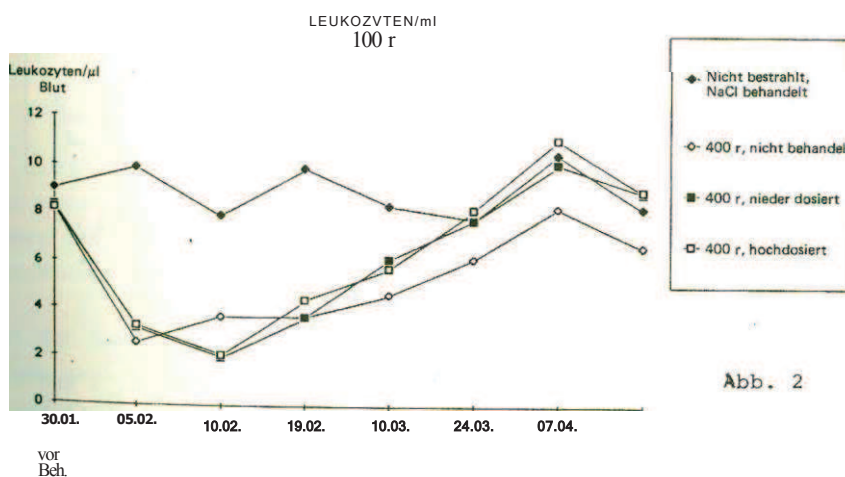
In den Abb. 1 und 2 ist zunächst die Entwicklung der Leukozytenzahlen im Blut bei beiden bestrahlten Gruppen dargestellt. Es zeigte sich, daß es dosisabhängig bei beiden Gruppen nach der Bestrahlung zu einem starken Leukozytensturz kommt. Von normal ca. 10×10^3

$10^3/\text{ml}$ Blut sinkt der Wert bei den bestrahlten Gruppen auf $3,03 \times 10^3/\text{ml}$ (400 rad) bzw. $3,57 \times 10^3/\text{u.l}$ (250 rad Gruppe). Bei der mit

hohen Dosen von NEYTUMORIN SOL behandelten, mit 250 rad bestrahlten Gruppe tritt die Erholungsphase früher auf (19.02) als bei den übrigen Gruppen. Allerdings kommt es zu einem Rückschlag am 10.03.86 (Meßpunkt 10.03). Am 24.03. ist diese Gruppe aber erneut überlegen. Anschließend tritt bei allen Gruppen die Erholung ein.

Die mit 400 rad bestrahlte Gruppe zeigt keine Unterschiede in der Frühphase der Erholung, in der Spätphase (ab 24.03.) ist jedoch die mit hochdosiertem NEYTUMORIN SOL behandelte Gruppe allen anderen Gruppen überlegen.

Hinzuzufügen ist, daß eine Behandlung mit NEYTUMORIN SOL bei nicht-bestrahlten Tieren keinen Einfluß auf die Leukozytenzahlen im Blut zeigte.



In den Abb. 3 und 4 wird der prozentuale Lymphozytenanteil im Blut der Mäuse dargestellt. Es kommt bei beiden Bestrahlungsdosen zu einem starken Lymphozytensturz im Blut, signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen lassen sich aber nicht feststellen.

LYMPHOZVTENANTEIL IM BLUT
250 r

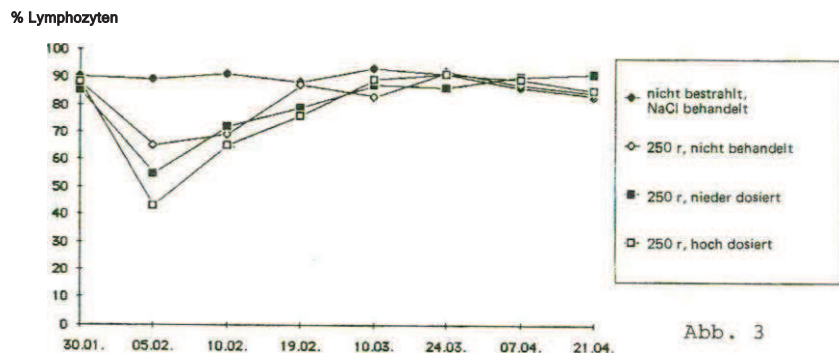


Abb. 3

LYMPHOZVTENANTEIL IM BLUT
400 r

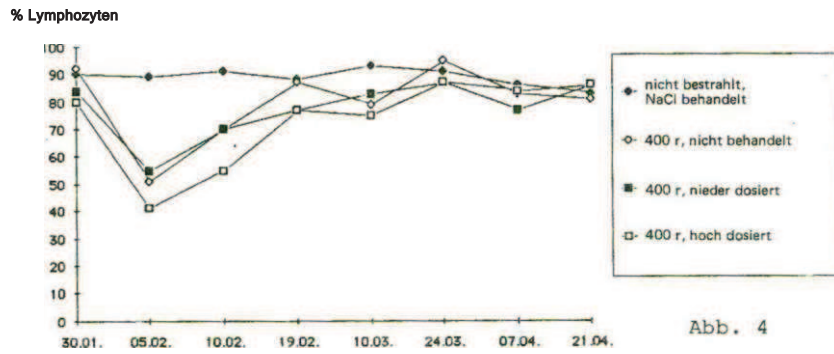
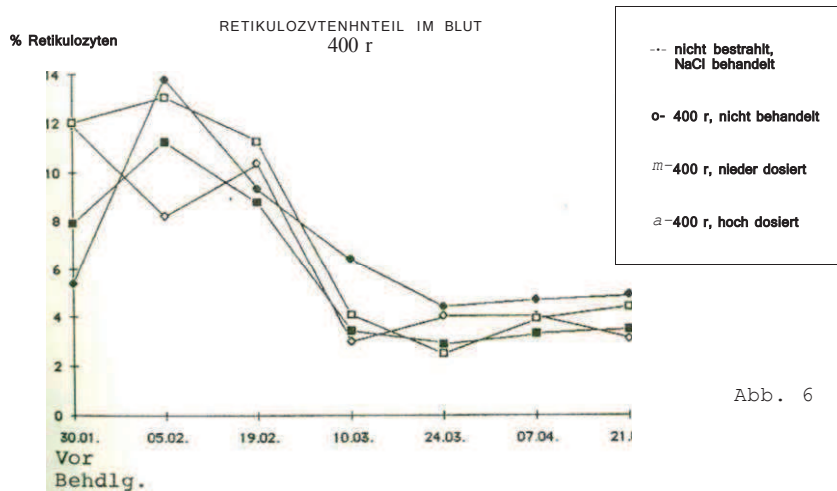
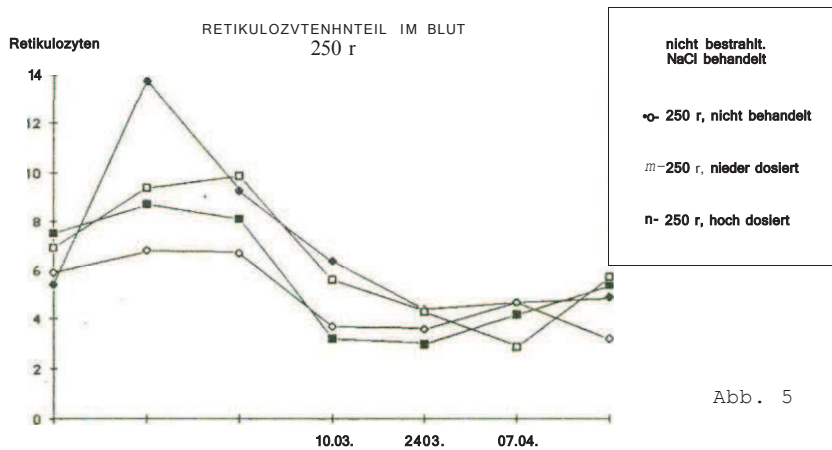


Abb. 4

Vor
Behdlg.

Ähnliches gilt für den Retikulozytenanteil im Blut (Abb. 5 und 6). Mit zunehmendem Alter der Tiere sinkt der Retikulozytenanteil im Blut stark ab, es zeigt sich jedoch keine Abhängigkeit von der Bestrahlung oder Behandlung der Mäuse.



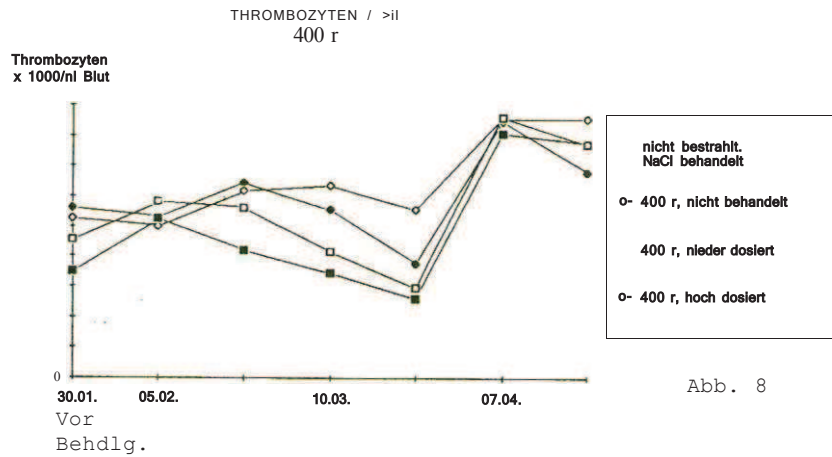
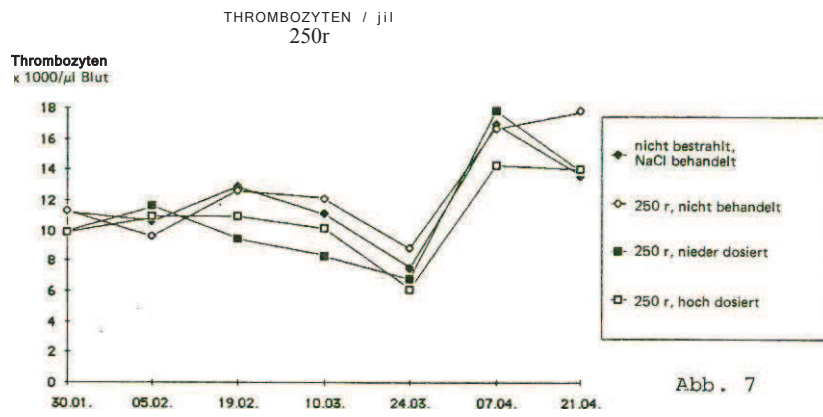
Der Thrombozytenanteil im Blut (Abb. 7 und 8) variiert zwar zwischen den Meßpunkten, es zeigt sich jedoch keine Abhängigkeit von der Bestrahlung bzw. Behandlung der Mäuse.

Bei der Auswertung der bisherigen Überlebenszeit der Mäuse muß zwischen zwei Phasen unterschieden werden:

Phase 1 = Phase der Fröhntodesfälle. Dauer bis zum Ende der Behandlungen (04.04.86)

Phase 2 = Phase der Spättodesfälle, beginnt mit dem Ende der Behandlungen.

Die Todesfälle der Frühphase waren durch Unverträglichkeitsreaktionen nach der Behandlung verursacht; einige Mäuse mußten auch wegen Verletzungen bei der wiederholten Blutentnahme getötet werden.



Die Todesfälle der Spätphase waren durch das Auftreten von myeloiden Leukämien gekennzeichnet. Bei der Sektion zeigten die Tiere leukotische Infiltrationen von Leber, Niere, Milz und Lunge sowie

starke Schwellung der peripheren Lymphknoten, sowie Schwellung von Thymus und Milz. Vor allem bei diesen Spättodesfällen erwarteten wir von der NEYTUMORIN-Behandlung eine günstige Wirkung. Aus Tab. 2 ist ersichtlich, daß durch die Behandlung mit normalen und hohen Dosen von NEYTUMORIN die Überlebensrate der Mäuse bei der 250 rad Gruppe günstig beeinflußt werden konnte. Mittlerweile zeichnet sich ab, daß bei der Gruppe mit hoher Dosierung nur die Hälfte und bei der Gruppe mit niedriger Dosierung von NEYTUMORIN nur ein Drittel der Tiere starben wie bei den unbehandelten und bestrahlten Kontrollen (Stand: 20.10.86). Ein ähnlich günstiger Effekt der Behandlung tritt bei der hochbe- strahlten Gruppe (400 rad) bis jetzt nicht auf.

Tabelle 2 Überlebensrate der Mäuse

Bestrahlungsdosierung	Zahl der Überlebenden		Zahl der Todesfälle	
	4.2.1986	15.8.1986	Fruhtod (bis Ende der Behandlung)	Spättod (nach Ende der Behandlung)
250 r, nieder dosiert	40	33	5	2
250 r, hoch dosiert	40	22	12	1
250 r, -	40	29	2	4
400 r, nieder dosiert	40	24	8	3
400 r, hoch dosiert	40	25	5	3
400 r, -	40	34	0	2
- nieder dosiert	40	32	8	0
- hoch dosiert	40	30	7	2 (keine Leukose!)
.	40	29	4	2 (keine Leukose!)

Sehr stark war der Einfluß der NEYTUMORIN-Behandlung auf die Gewichtsentwicklung der Mäuse (Tab. 3). Die absolut höchsten Gewichtszunahmen wurden bei der unbestrahlten, mit hohen Dosierungen von NEYTUMORIN behandelten Gruppe festgestellt. Aber auch bei den bestrahlten Gruppen war ein günstiger Einfluß der Behandlung zu beobachten: Bei der 250 rad-Gruppe sind die hoch dosiert behandelte Gruppe und die nieder dosiert behandelte Gruppe der nichtbehandelten Gruppe überlegen. Gleiches gilt auch für die 400 rad-Gruppe. Unter Berücksichtigung der statistischen Variation kann gefolgert werden, daß die mit beiden Dosierungen von NEYTUMORIN behandelten 250 rad-Mäuse eine von den nichtbestrahlten Mäusen nicht zu unterscheidende Gewichtsentwicklung durchmachten. Die Bestrahlung ohne Behandlung führte dagegen bei beiden Gruppen zu starken Gewichts-

Verlusten; die Tiere hatten am 19.08. noch nicht den Durchschnitt der unbestrahlten und unbehandelten Gruppe erreicht.

Tabelle 3 Einfluß auf die Gewichtsentwicklung

Bestrahlungsdosierung	Durchschnittliches Gewicht der Gruppe (g) am:		
	22.5.1986	8.7.1986	19.8.1986
250 r. nieder dosiert	35,77	37,23	38,84 ± 4,92
250 r. hoch dosiert	36,84	39,51	39,64 ± 6,74
250 r,-	32,71	34,35	35,94 ± 3,84
400 r. nieder dosiert	33,78	35,33	36,90 ± 5,24
400 r. hoch dosiert	34,34	36,15	37,49 ± 3,49
400 r,-	32,53	33,91	35,37 ± 4,31
nieder dosiert	35,09	36,27	37,05 ± 4,14
- hoch dosiert	38,35	40,08	42,41 ± 5,15
.	36,07	36,85	38,50 ± 4,35

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine Behandlung mit NEYTUMORIN SOL nach der Bestrahlung zu günstigen Effekten bezüglich des Blutbildes (raschere Erholung der Leukozytenzahlen), bezüglich des Spättodes und bezüglich der Gewichtsentwicklung im Mäuseversuch führte.

Der Einfluß xenogener Organpräparationen
auf Phagozytose und intrazellulären "Killing Effekt"

A. HÜNNEMEYER und G. GILLISSEN
Institut für Medizinische Mikrobiologie
RWTH Aachen

Mit Präparationen aus xenogenem Organmaterial konnte eine Hemmung maligner Tumoren erreicht werden, und zwar sowohl im Tierversuch (16,17) wie auch bei Tumorpatienten, im letzteren Fall im Sinne einer adjuvanten Chemotherapie (5,10).

Untersuchungen in vitro ergaben, daß Thymus- oder Milzextrakte die DNA-Synthese von leukämischen Thymozyten (6) in erheblichem Maße (bis 80%) ebenso wie das Wachstum von Leukämie-Zellen (9) hemmen können. Mit Gaben von Extrakten aus Rinder-Dezidua ließ sich die Angehrate von Methylcholanthren-Tumoren reduzieren (18). Der Effekt solcher Extrakten ist offenbar nicht charakteristisch für ein benutztes Ausgangsorgan. Vergleichbare Wirkungen konnten mit Extrakten aus verschiedenen Organen beobachtet werden (16). Der beste Effekt (15,16) wurde beschrieben mit xenogenen sulfatierten Mischextrakten aus juvenilem Thymus, materner Plazenta, Leber und Pankreas vom Rind (NEYTUMORIN SOL; Firma vitOrgan, Ostfildern).

Die mit verschiedenen Methoden durchgeführte Auftrennung von Organextrakten ergab die Möglichkeit einer Funktionszuteilung zu einzelnen Fraktionen. So wurden in Extrakten aus Rinder-Dezidua Fraktionen gefunden, welche die DNA-Synthese von Normalzellen stimulierten und nur die von Tumorzellen hemmten (11,12). In Extrakten aus Kalbsleber wurden zwei Fraktionen nachgewiesen, von denen eine Fraktion eine direkte zytotoxische Wirkung auf Tumorzellen ausübte, während die andere für die Induktion zytotoxischer Lymphozyten verantwortlich war (14,15). Mit Gaben von nicht aufgetrennten xenogenen Organextrakten wie NEYTUMORIN SOL konnte eine Stimulierung der zellulären Immunität nachgewiesen werden (7).

Neuere Ergebnisse liegen auch mit isologen, nicht sulfatierten Organextrakten vor, die im Hinblick auf ihren dosisabhängigen dichotomen Effekt auf Immunreaktionen interessieren. Durch passiven

Transfer der Milzzellen von Tieren, die gleichzeitig mit Schafserythrozyten immunisiert und mit kleinen Dosen von Plazenta-Extrakt behandelt worden waren, ließ sich bei den Empfängertieren bei nachfolgender Sensibilisierung mit dem gleichen Antigen eine Hemmung der humoralen Immunität induzieren. Eine Stimulierung wurde dagegen mit hohen Dosen des Plazenta-Extrakts erreicht. Beide Phänomene waren auf verschiedene Fraktionen zurückzuführen (3). Entsprechende Leberextrakte waren wirkungslos. Bei Hemmung und Stimulierung waren Ig resp. Ig⁺-Milzzellen impliziert (4).

Die biologische Wirkung von Organextrakten ist sicherlich zum wesentlichsten Teil auf immunologische Mechanismen zurückzuführen. Dafür spricht, daß NEYTUMORIN SOL bei thymuslosen Varianten von Mäusen oder bei ganzkörperbestrahlten Tieren keinen antitumoralen Effekt hatte (16).

Von Interesse war deswegen der mögliche Einfluß einer Behandlung mit xenogenen Organextrakten auf die für den Ablauf der Immunabwehr entscheidende Phagozytose-Funktion. Dies wurde am Beispiel von NEYTUMORIN SOL untersucht. Hierzu wurden verschiedene Methoden herangezogen und zwar einmal die sog. "Phagozytose in vivo", eigentlich eine Clearance-Reaktion, und zum anderen zwei ex vivo-Methoden. Letztere beinhalten den Einfluß einer NEYTUMORIN SOL-Behandlung auf die Phagozytose-Leistung und auf den intrazellulären Killing-Effekt residenter Peritonealmakrophagen (M0) sowie die Phagozytose-abhängige Reduktion von Iodonitrotetrazolium-Clorid (INT).

Material und Methoden

Männliche Mäuse der Linie NMRI von 18-20 g aus Koloniezucht (HAGEMANN, Extertal) wurden für die Bestimmung der "Phagozytose in vivo" benutzt und für alle anderen Versuche männliche Inzuchtmäuse von 18-20 g der Linie Balb/cABOM (BOMHOLTGARD, RY, Dänemark).

Phagozytose in vivo (Clearance-Reaktion)

Die Infektion der Tiere erfolgte durch intraperitoneale Injektion von 1×10^9 mikroskopisch eingestellter und 3×10^8 in phys. NaCl-Lösung gewaschener Zellen von *Candida albicans* ATCC 10231 aus einer 18 Stunden alter Kultur in 1% Traubenzucker-Bouillon, suspendiert

in 0,5 ml einer 1% Lösung von Casein-Hydrolysat pH 7,2 (Oxoid, Wesel).

Nach vier resp. 24 Stunden wurden die Tiere entblutet, die Bauchhöhle mit steriler phys. NaCl-Lösung, enthaltend 12,5 IE Na-Heparinat (LIQUEMIN, Roche, Basel), ausgespült und die Zahl der koloniebildenden Einheiten (KBE)/Tier mit der halbquantitativen Tropfenmethode auf Sabouraud-Agar im vierfachen Ansatz bestimmt.

Die Vorbehandlung der Tiere erfolgte bei subkutaner (s.c.) Applikation durch einmalige Gaben von 0,5 mg und 2,13 mg NEYTUMORIN SOL pro 0,5 ml physiologische NaCl-Lösung und zwar einen Tag oder sieben Tage vor Infektion. Der Proteingehalt (Lowry-Methode) von 2,13 mg des NEYTUMORIN SOL-Lyophilisats lag mit 0,1 mg im optimalen Wirkungsbereich für das Tumormodell (16). Bei intravenöser Applikation wurden 0,1 mg resp. 0,3 mg in 0,5 ml physiologischer NaCl-Lösung zu denselben Zeiten verabreicht, wobei die höhere Dosis sich der LD50 0,4 mg nähert (7).

Der Clearance-Index wurde aus dem Quotienten der im Mittel pro Tier zurückerhaltenen Zahl KBE der Kontrollgruppe und der der Versuchsgruppe, beide in Relation zur Infektionsdosis, berechnet. Dabei entsprechen Werte > 1 einer Stimulierung.

Phagozytose ex vivo

Die Vorbehandlung der Tiere erfolgte wie beim Clearance-Test (physiologische NaCl-Lösung für die Kontrollen). Die Peritonealzellen wurden durch Ausspülen der Bauchhöhle mit RPMI 1640 (Seromed, Biochrom KG, Berlin) und 25 IE Na-Heparinat/ml gewonnen, in Medium 2 x gewaschen und auf 2×10^6 Zellen/ml eingestellt. Das Medium enthielt in RPMI 1640 = 16,4% foetales Kälberserum (Flow Lab., Meckenheim), 1,5% Basal Medium Eagle (BME Earl) (Seromed, Biochrom KG, Berlin), 11,15% zugegebenes Aqua dest., 2,46% einer 7,5% Na-Bicarbonat-Lösung, 3,28 mM L-Glutamin (Seromed, Biochrom KG, Berlin), 0,16% Glukose und 1,64% BME-Aminosäure-Lösung (Seromed, Biochrom KG, Berlin).

Die **Zellsuspensionen**, die gemeinhin eine Dichtere relation von M0 : **Lymphozyten** = 56-42:44-58% enthielten, wurden in Mikrotiterplatten mit flachem Boden (Greiner, Solingen) in Mengen von je 0,3 ml/Napf **verteilt und** zur Gewinnung der adhärensten M0 über eine Stunde bei

37°C (in 5% CO²-Atmosphäre) inkubiert. Das weitere Vorgehen mit Zugabe opsonisierter Candida-Zellen sowie Bestimmung und Auswertung der Daten für Phagozytose und intrazellulären Killing-Effekt erfolgte in früher beschriebener Weise (8). Dabei bedeutet ein Index > 1 eine Stimulierung von Phagozytose resp. Killing-Effekt und Werte < 1 eine Hemmung.

INT-Reduktion

Die Vorbehandlung der Tiere mit NEYTUMORIN SOL erfolgte auch hier wie beim Clearance-Test. Zur Gewinnung eines M0-reichen Peritonealexsudats wurden vier Tage vorher 2,0 ml Bayol (Esso AG) i.p. injiziert.

Die Peritonealzellen (meist in einer Dichterelation von M0 : Lymphozyten = 69-47:31-53%) wurden durch Ausspülen der Bauchhöhle mit Hank's Medium 199 (Seromed, Biochrom KG, Berlin) gewonnen und nach Waschen auf 1×10^7 /ml eingestellt. Die INT-Lösung (Fluka AG, Buchs, Schweiz) wurde hergestellt durch Aufnahme von 0,1 mg mit wenigen Tropfen einer 0,1N HCl-Lösung, Ergänzung mit 100 ml phosphat-gepufferter NaCl-Lösung und Filtration nach Stehenlassen über Nacht bei 4°C. Der Testansatz bestand aus 0,1 ml Zellsuspension, 0,2 ml INT-Lösung, 0,5 ml Hank's-Lösung, 0,1 ml phys. NaCl-Lösung sowie 0,1 ml einer Suspension von opsonisierten Candida-Zellen mit 5×10^7 Zellen/ml. Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten erfolgte die Bestimmung von reduziertem INT photometrisch bei 465 nm in früher beschriebener Weise (8). Der Index berechnete sich aus dem Quotienten des Stimulierungsfaktors im Versuch (NEYTUMORIN SOL-Behandlung) und dem der Kontrolle (ohne NEYTUMORIN), wobei der Stimulierungsfaktor wiederum definiert war als Quotient aus der optischen Dichte im Ansatz mit Candida und ohne Candida. Werte > 1 entsprechen dabei einer Stimulierung.

Ergebnisse

Die intraperitoneale Clearance nach Infektion mit Candida albicans wurde bei üblicher Evaluierung 4 Stunden nach Infektion durch eine Vorbehandlung der Versuchstiere mit NEYTUMORIN SOL signifikant erhöht (Tab. 1 und Abb. 1). Dosis-Zeit-Unterschiede ergaben sich in-

sofern, als bei s.c.-Applikation die kleinere Dosis von 0,5 mg erst nach sieben Tagen, noch nicht aber nach einem Tag effektiv war, während die höhere Dosis von 2,13 mg schon nach einem Tag stimulierte, aber nach sieben Tagen nicht mehr.

Nach i.v.-Verabreichung wirkte sich aber auch die kleine Dosis schon nach einem Tag stimulierend aus. Auffallend ist, daß dieser Effekt im Gegensatz zur großen Dosis über sieben Tage anhielt (Abb. 1). Wurde die Clearance erst 24 Stunden nach Infektion bestimmt, dann ergaben sich keine statistisch gesicherten Unterschiede.

Nach diesen in vivo-Versuchen war von Interesse, in wie weit sich eine s.c.-Applikation von NEYTUMORIN SOL als Vorbehandlung der Versuchstiere auf die Phagozytose-Aktivität residenter M0, also im ex vivo-Versuch, auswirkt. Die ganze Versuchsserie wurde zu verschiedenen Zeiten und mit gleicher Technik wiederholt. Die Versuche ergaben (Abb. 2) tendenziell ein ähnliches Resultat wie bei der Clearance-Reaktion und der Auswertung nach vierstündiger Candida-Exposition. Dasselbe gilt - bei demselben Versuchsmodell - für den intrazellulären Killing-Effekt. In diesem Fall ist die Aussage wegen der ähnlichen Werte in beiden Versuchsserien sogar noch deutlicher.

Die Phagozytose-bedingte Stimulierung der INT-Reduktion durch Peritonealzellen wurde als weiteres Modell für die Bemessung des NEYTUMORIN SOL-Effektes herangezogen, wobei ein durch Bayol induziertes, M0-reiches Peritonealexsudat verwendet wurde.

Die Versuche ergaben (Tab. 2) bei Vorbehandlung der Versuchstiere mit der höheren, s.c. verabreichten Dosis von NEYTUMORIN SOL (2,13 mg/Tier) nach einem Tag gegenüber den nicht behandelten Kontrollen eine Erhöhung der durch die Phagozytose von opsonisierten Candida-Zellen bedingten Werte um 46%. Dieses Resultat entspricht bei gleichem Vorbehandlungsschema den Beobachtungen

mit der Clearance-Reaktion und dem intrazellulären Killing-Effekt im ex vivo-Experiment. Demgegenüber zeigten im INT-Test die kleinere Dosis und/oder andere Zeitwerte keinen Stimulierungseffekt.

Diskussion

Untersucht wurde im Tierversuch mit Mäusen der Einfluß einer Behandlung mit NEYTUMORIN SOL auf Phagozytose und intrazellulären Killing-Effekt mit drei verschiedenen Methoden, deren Aussagefähigkeit unterschiedlich ist.

Die sog. Phagozytose in vivo stellt eine intraperitoneale Clearance-Reaktion dar und ist - zumindest nach der üblicherweise kurzen Versuchszeit von 4 Stunden - eigentlich Ausdruck eines Killing-Effekts, weil dabei die Zahl der insgesamt zurückgewonnenen lebenden Keime mit der Infektions-Dosis in Relation gesetzt wird. Nicht berücksichtigt sind dabei mögliche zelluläre Interaktionen und ein diesbezüglicher Behandlungseinfluß. Das Ergebnis beschreibt also den Effekt von NEYTUMORIN SOL als eine Nettobilanz, was zunächst die primäre Frage war.

Die Beobachtung, daß bei s.c.-Applikation des Präparats der Effekt **kleiner** Dosen erst später, der von großen Dosen dagegen früher **auftritt, um** dann wieder nachzulassen, könnte durch eine allmählich **sich** auswirkende Modulation bei Anwendung der kleineren Dosis bzw. **durch eine** mit der Zeit mögliche Gegenregulation zur Norm bei der **Anwendung** der großen Dosis gedeutet werden. Dem entspricht prinzipiell **auch** das Ergebnis einer i.v.-Applikation des Präparates. Der **schnellere** Wirkungseintritt der kleinen Dosis ist bei i.v.-Applikation verständlich.

Bei gleichem Behandlungsprotokoll, aber einer Auswertung erst 24 Stunden nach der experimentellen Infektion ergeben sich keine statistisch gesicherten Unterschiede mehr.

Das Modell des ex vivo-Versuchs mit residenten M0 läßt bei einer Vorbehandlung der Zellspender und Testung in vitro eine Abgrenzung zwischen Phagozytose und intrazellulärem Killing zu. Dabei ist die Möglichkeit zellulärer Interaktionen während des Testes nicht gegeben, andererseits läßt sich der Versuch aber nicht in statistischer Breite durchführen. Der Vergleich mit dem Clearance-Test vermittelt aber tendenziell bei Phagozytose und Killing-Effekt denselben Eindruck, da bei s.c.-Applikation die kleinere Dosis erst später anspricht und die große Dosis früher und stärker.

Beim INT-Test werden nicht isolierte, residente M0 benutzt, sondern Zellen eines induzierten Peritonealexsudats. Die Phagozytose-bedingte Reduktion von INT ist u.a. auch Ausdruck der Bildung von C_2 und $^{un\<\wedge}$ deswegen als Indikator für einen intrazellulären Killing-Effekt gewertet (1,2). Die Versuche ergaben mit der höheren, s.c. verabreichten Dosis eine Stimulierung zu einem früheren Zeitpunkt nach Behandlung. Dieser Effekt ist demnach gleichsinnig dem Versuch mit isolierten, residenten Peritoneal-M0.

Es kann angenommen werden, daß die beschriebenen Einflüsse von parenteral gegebenem NEYTUMORIN SOL auf Phagozytose und Killing-Effekt nicht unmittelbar, sondern indirekt Zustandekommen, da - im I Tierversuch mit Schweinen - die Phagozytoseaktivität von Granulozyten durch NEYTUMORIN SOL-Exposition in vitro nicht beeinflusst wird (13).

Zusammenfassung

Der Einfluß einer Behandlung mit NEYTUMORIN SOL auf Phagozytose und intrazellulären Killing-Effekt wurde mit drei verschiedenen Modellen im Tierversuch untersucht. Kleine, s.c. verabreichte Dosen 1 stimulieren die "Phagozytose in vivo", eine Clearance-Reaktion, erst zu einem späteren Zeitpunkt, während nach großen Dosen der Wirkungseintritt rascher ist, dann aber wieder abflacht. Bei demselben Versuchsmodell tritt nach i.v.-Applikation auch bei kleine-

ren Dosen der Stimulierungseffekt schnell ein und bleibt zudem länger erhalten, während der Effekt der größeren Dosis zum späten Zeitpunkt wieder zurückgegangen ist. Letzteres wurde als mögliche Gegenregulation bei größeren Dosen gedeutet.

Phagozytose und intrazellulärer Killing-Effekt isolierter Makrophagen werden im ex vivo-Versuch durch Vorbehandlung der Zellspender und s.c.-Applikation des Präparats in ähnlicher Weise stimuliert. Dem entspricht auch der Behandlungseffekt auf die Phagozytose-bedingte Reduktion von Iodonitrotetrazolium-Chlorid durch Peritoneal-Exsudat-Zellen als Ausdruck einer erhöhten bakteriziden Aktivität von Phagozyten.

Literatur

1. BADWEY, J.A., KARNOVSKY, M.L.: Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. Ann. Rev. Biochem. 49 (1980), 695.
2. BERTON, G., GORDON, S.: Superoxide release by peritoneal and bone marrow-derived mouse macrophages. Modulation by adherence and cell activation. Immunology 49 (1983), 693-704.
3. BOBE, P., DORIC, M., KINSKY, R.G., VOISIN, G.A.: Modulation of Mouse Anti-SRBC Antibody Response by Placental Extracts. Cell Immunol. 89 (1984), 355-364.
4. BOBE, P., KANELLOPOULOS-LANGEVIN, C., BLEUX, Ch., VOISIN, G.A. Modulation of Mouse Anti-SRBC Antibody Response by Placental Extracts. II. Antigen Specificity and Regulatory Role of B and T Cell Populations Affected by Two Distinct Placental Fractions. J. Immunol. 136/2 (1986), 574-581.
5. DOUWES, F.R., WOLFRUM, D.I.: Prospektive randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome mit einem "Biological Response Modifier" (BRM). Therapiewoche 36/26A (1986), 116-122.
6. EBBESEN, P., OLSSON, L.: Stimulatory Effect on DNA Synthesis of Thymus and Spleen Extract from Leukemic AKR Mice. J. Cancer Res. Clin. Oncol. II (1981), 105-107.

7. GILLISSEN, G.: Biological Investigations with NEYTUMORIN SOL and NEYTUMORIN-E-SOL. In: New Aspects in Physiological Antitumor Substances. Ed.: GILLISSEN, G., THEURER, K.E.. S. Karger Verlag, Basel - München - Paris - London - New York - Tokyo - Sydney (1985), p. 106-119.
8. GILLISSEN, G., PUSZTAI-MARKOS, Zs.: Evaluation des Effets Modulateurs des Antibiotiques in vivo sur la Phagocytose chez la Souris Utilisant des Methodes Differentes. Path. Biol 32/5 (1984), 355-358.
9. HALL, V., WOLCOTT, M.: Modulation of Tumor Cell Growth by Thymus Extracts. Fed. Proc. 40 (1981), 3351.
10. KISSELER, B., HERZOG, M.: Der Stellenwert der Kombinations-therapie von Zytostatika mit NEYTUMORIN in der heutigen Onkologie. Therapiewoche 36/26A (1986), 123-154.
11. LETNANSKY, K.: Stoffwechselregulatoren der Plazenta und ihre Wirkung in Normal- und Tumorzellen. Exp. Pathol. 8[^] (1973), 205-212.
12. LETNANSKY, K.: Tumorspezifische Faktoren der Plazenta und Zellproliferation. Exp. Pathol. 9 (1974), 354-360.
13. MAYR, A., BÜTTNER, M.: Untersuchungen über die Stimulierung unspezifischer Abwehrmechanismen durch NEYTUMORIN SOL. Erfahrungsheilkunde 35/33 (1986), 16-19.
14. MUNDER, P.G., LANGER, K.A.: Mechanismen der Tumorzellzerstörung durch xenogene Substanzen. Therapiewoche 35/26A (1985), 85-89.
15. MUNDER, P.G., LANGER, K.A., MODOLELL, M.M.: Weitere Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit von xenogenen Proteinen wie NEYTUMORIN. Therapiewoche 36/26A (1986), 100-103.
16. MUNDER, P.G., STIEFEL, Th., WIDMANN, K.H., THEURER, K.: Antitumorale Wirkung xenogener Substanzen in vivo und in vitro. Onkologie 5/2 (1982) 1-7.
17. MUNDER, P.G., STIEFEL, Th., WIDMANN, K.H., THEURER, K.E.: Antitumoral Action of Xenogenic Substances in Vivo and in Vitro. In: New Aspects in Physiological Antitumor Substances. Ed.: GILLISSEN, G., THEURER, K.E.. S.Karger Verlag, Basel - München - Paris - London - New York - Tokyo - Sydney (1985) p. 44-58.
18. WRBA, H.: Krebsverhütung und Verhinderung der Krebsentstehung Österr. Ärztezeitung 29 (1974) 1351-1352.

Natural-Killerzell-Aktivierung durch
inkubiertes NEYTUMORIN

S.H. WOLF
Bad Wildungen

Im Rahmen unserer Arbeiten für die biologische Krebstherapie habe ich mit großer Aufmerksamkeit, und ich möchte sagen fasziniert, die Arbeiten von ROSENBERG und ALIENI am National Cancer Institute in Bethesda/Maryland verfolgt, die sie 1984 erstmalig der Öffentlichkeit vorgestellt haben. Damals informierte ROSENBERG, der an der Entwicklung des Tumornekrosefaktors und der Interleukine wesentlichen Anteil hat, über seine ersten Arbeiten mit extrakorporalisiertem Blut und Lymphokin. Sein Ziel war, weiße Blutkörperchen mit Hilfe der Lymphokinaktivierung durch extrazelluläre Inkubation in Krebskillerzellen umzuwandeln. Er nannte diese LAK, Lymphokin-aktivierte Killerzellen. Nach vorgenommener Modifizierung spritzte er diese den Patienten durch Infusion wieder in die Blutbahn zurück. Dadurch gelang es ihm schon vor zwei Jahren, Lungenmetastasen bei Versuchstieren zurückzubilden, was bis dahin mit anderen biologischen Behandlungsverfahren nicht zu erreichen war. Allerdings ließ sich nicht übersehen, daß sich bei diesen Therapien gefährliche Nebenwirkungen durch das Interleukin 2 ergaben, in Form von sehr hohem Fieber, Herz-Kreislauf-Störungen und Ödembildungen, die intensive Therapie erforderten. Zu bedenken war auch der sehr hohe Preis für Interleukin 2, das derzeit noch in sehr geringer Menge zur Verfügung steht.

Inzwischen ist es ROSENBERG gelungen, diese extrakorporale Organ-**bluttherapie** zur Bildung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten **weiterzuentwickeln**. Dabei nutzte er die Eigenschaften der T-Lymphozyten aus, die spezifisch auf das tumoröse Organewebe sensibilisierend wirken können. Dies gelingt ihm dadurch, daß er Tumorgewebe von befallenen Patienten entnimmt, es extrakorporal auf **Agarplatten mit** körpereigenen T-Lymphozyten vermischt und diese **dadurch** in ihrer zytotoxischen Potenz auf das Tumorgewebe **spezifiziert**. Die Folgen sind eine vollständige Tumorzellvernichtung auf **der Agarplatte** und eine starke Aktivierung der Natural-Killerzellen (NK) gegen das patienteneigene Tumorgewebe. Als kleiner Trick

bediente er sich dann bei der Reinfusion noch der Zugabe von Cyclophosphamid in sehr niedriger Dosierung zur mäßigen Dämpfung des körpereigenen Immunsystems, um diese NK vor der körpereigenen Immunabwehr zu schützen. Diese Dreierkombination scheint die Wirksamkeit der Interleukin 2 produzierten T-Lymphozyten auszumachen. ROSENBERG steht vor den ersten Gruppenversuchen am Menschen und ist sehr optimistisch bezüglich der Effizienz dieser NK-Aktivierung.

Da uns das Interleukin 2 nicht zur Verfügung stand und auch nur wenig eingesetzt wird, kam mir 1984 die Idee, auf NEYTUMORIN zurückzugreifen. Unser unter Sauerstoffatmosphäre abgenommenes Patientenblut wurde mit NEYTUMORIN über 24 Stunden extrakorporal inkubiert. Danach wurde das patienteneigene Blut mit den durch die Inkubation aktivierten Killerzellen unter Cortisonschutz langsam intravenös reinfundiert (200-250 ml).

Wir konnten die Beobachtungen von ROSENBERG bezüglich einer deutlichen Remission von Tumormetastasen in signifikanter Größenordnung bestätigen, indem wir CT-Untersuchungen unserer nur 4-6 Wochen in unserer Klinik verweilenden Patienten am Heimatort durchführen ließen. Der Vorteil der von uns angewandten Methode ist nicht zu übersehen: Durch Verwendung von NEYTUMORIN anstelle des extrem kostenintensiven Interleukin 2 besteht für uns die sofortige Möglichkeit, die Ergebnisse von ROSENBERG nachzuvollziehen und therapeutisch anzuwenden. Dieses ist im Hinblick auf die Weiterentwicklung seiner Methode sehr bedeutsam. Der Nachteil dieser Methode ist aber ebenfalls nicht zu übersehen: Die hohe, auch den amerikanischen Ärzten bekannte Nebenwirkungsrate in Form von extremem Schüttelfrost und Fieberreaktionen bis 41°C in Verbindung mit Schockreaktionen erfordern intensive therapeutische Behandlungsmöglichkeiten, welche die ambulante Verwendung von NEYTUMORIN für die Aktivierung der NK in der von uns entwickelten Form verbieten. Die Anwendung dieser Therapie auf stationäre Patienten erweitert aber die therapeutischen Möglichkeiten so erheblich, daß ich sie meinen Kollegen, die stationär behandeln können, empfehlen möchte.

Die Abb. 1 und 2 sowie Tab. 1 zeigen unsere Behandlungsmethode in 1 Abhängigkeit vom Immunsystem.

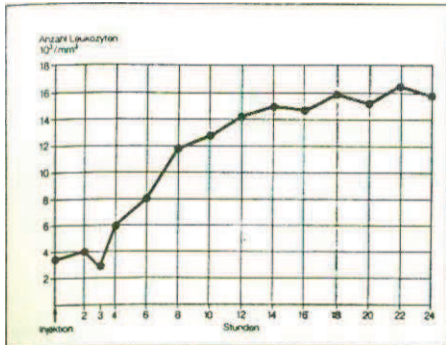


Abbildung 1a Anzahl der Leukozyten im menschlichen Blut innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 24 Stunden* nach Rejektion von mit N⁴⁵Ti⁶⁷-norin -aktiviertem Patientenblut (200-250 ml)

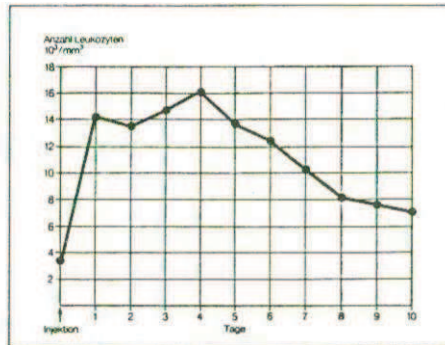


Abbildung 1b Anzahl der Leukozyten im menschlichen Blut innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 1 bis 10 Tagen nach Rejektion von mit NeyTumorin -aktiviertem Patientenblut (200-250 ml)

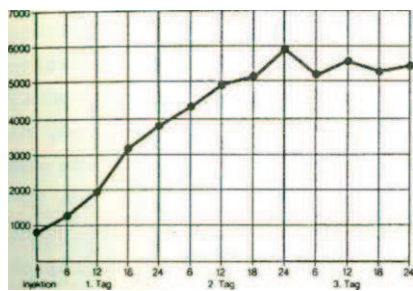


Abbildung 2a Anstieg der Leukozyten im menschlichen Blut innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 1 bis 3 Tagen nach Rejektion von mit NeyTumorin -aktiviertem Patientenblut (200-250 ml)

Temperatur

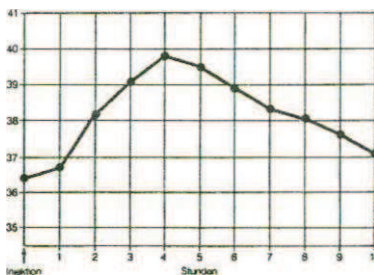


Abbildung 2b Temperaturverlauf nach Rejektion von mit NeyTumorin -inkubiertem Eigenblut (1 - 10 h nach Injektion)

Tabelle 1 Immun-Check

I	II	III
Multitest Mörieux	Schnell Diagnostik des Immunsystems Lymphozyten < 20 % Lymphozytenzahl < 1000/ml γ-Globuline < 10 % rel. IgG < 700 mg% Multitest mörieux: negativer Hauttest Neopterin im Harn + Mittelwert -	Großes Immunlabor Differentialblutbild Lymphozytensubpopulationen Stoffwechselleistung Immunglobuline Komplement Immunkomplexe Nicht-spezifische „Blocking-Faktoren“ Tumormarker Serumproteine Neopterin im Harn

Tab. 1 zeigt unseren "Immuncheck", den wir in drei Stufen unterteilen, um einen Überblick über die zellvermittelnde Immunabwehr zu erhalten. Dies dient auch gleichzeitig als Entscheidungskriterium für die Durchführung unserer extrakorporalen NK-Aktivierung durch NEYTUMORIN. Als Stufe 1 bezeichnen wir den Multitest Merieux, der eine sehr preiswerte und überall durchführbare Testmöglichkeit darstellt und uns einen schnellen Überblick über die immunologische Abwehrlage gibt. Mit Stufe 2 liegt uns bereits eine wesentlich differenziertere Übersicht über die immunologische Abwehrlage vor. Bei negativem Multitest Merieux und unter- oder überschüssendem Neopterin im Harn haben wir bereits verbindliche Hinweise auf ein defektes Immunsystem mit allen Konsequenzen, wie z.B. Anfälligkeit für Krebserkrankungen. Dafür spricht auch eine Lymphozytenzahl unter 20% bzw. ein Absolutwert unter 1000/mm³. Ein weiterer Indikator ist die Verminderung der Y-Globuline unter 10% bei einem gleichzeitigen Anteil von weniger als 700 mg IgG an den Gesamtimmunglobulinen. In Stufe 3 werden das Differentialblutbild, die Lymphozyten-Subpopulationen, die Stoffwechsellistung der Lymphozyten, die Immunglobuline und Komplementproteine sowie die Immunkomplexe und die nicht-spezifischen Blockingfaktoren in Verbindung mit den Tumormarkern und den Serumproteinen unter gleichzeitiger Bestimmung des Neopterin im Harn untersucht. Dann haben wir einen Überblick über die differenzierten immuneffizienten Abwehrleistungen, welche fast eine labordifferentielle Krebsdiagnostik im vorklinischen Stadium der betroffenen Patienten erlaubt.

In Abb. 1a sehen Sie den Anstieg der Leukozytenzahlen im Blut nach NEYTUMORIN-aktivierten Infusionen innerhalb von 24 Stunden. Abb. 1b zeigt die anhaltende Erhöhung der Leukozyten bis zum 4. Tag; erst dann setzt ein langsamer Abfall ein, der aber die initial erniedrigten Leukozytenwerte nicht mehr erreicht.

Abb. 2a zeigt den differenzierten Lymphozytenanstieg nach aktiverender NEYTUMORIN-Blutreinigung über drei Tage, wobei deutlich wird, daß der Lymphozytenanstieg im Vergleich zur Zunahme der Leukozytenzahl relativ höher ist. Hier haben wir auch die abwehrtragenden T- und B-Zellen in den Subpopulationen vorliegen. In Abb. 2b erkennt man den Temperaturverlauf nach der NEYTUMORIN-aktivierten HOT-Blutreinigung (HOT = Hyperbaric Oxygen Therapy), der etwa j

in der vierten bis fünften Stunde sein Maximum erreicht und ungefähr neun bis zehn Stunden bis zum Normalabfall benötigt. Dabei treten bereits in der ersten Stunde für die Dauer von ein bis zwei Stunden heftigste Schüttelfröste auf, verbunden mit der Tendenz zu Schockreaktionen. Sie konnten von uns durch Vorbereitung mit DOCA-BOLIN und durch Adrenalin in niedriger Dosierung immer beherrscht werden. Zur Sicherheit hielten wir noch URBASON solubile in Bereitschaft.

Ich wollte mit dieser Information auf unsere erfolgreichen Arbeiten im Rahmen der biologischen Krebstherapie mit dem außerordentlich interessanten, tumorkompetenten Präparat NEYTUMORIN aufmerksam machen und an die Abschlußkonklusion des letzten internationalen Krebskongresses erinnern:

"Die Lösung des Krebsproblemes ist ausschließlich ein Problem der Immunologie!"

Literatur

1. EYSENK, H.J.: Biomodulation und Biotherapie des Krebses; Band 1, Herausgeber Hager. Verlag Medizin, Heidelberg 1986
2. GÖRING, E.: Fiebertherapie bei onkologischen Erkrankungen. Deutsche Zeitschrift Onkologie, 1986
3. GOLDSTEIN, A.L.: Thymic-hormons and Lymphokines. Plenumpressio, New York 1984
4. HAGER, E.D.: Wissenschaftliche Erkenntnisse über Wirkung und Wirksamkeit von Mesenchym; Manuskript 1986
5. LANGE, K.N., MASIHI, Özel: Unspezifische Immunstimulation. Bundesgesundheitsblatt 28, 139-147, 1985
6. LANGE, ZÄNKER, SIEVERT: Extrakorporale Ganzkörperhyperthermie bei inoperablen Malignompatienten. Deutsche Medizinische Wochenschrift 108, 504-509, 1983
7. MAYR, A. Grundlagen der Paramunität und Paramunisierung. Tierärztliche Wochenschrift 97, 429-435, 1984
8. ROSENBERG: Biological response modifiers, new approaches to Cancer treatment. Cancer investigation 3, 53, 1970

Weitere Literatur kann angefordert werden von:

Dozent Edith KOLB, Universität Zürich (Immunologie und Virologie)
Postfach 2 80 28, CH-Zürich/Schweiz

Behandlung von Tumor-Patienten mit NEYTUMORIN beim Allgemeinarzt

B. ASCHHOFF

Kamen

1984 bin ich auf der Suche nach einem Immunstimulator auf NEYTUMORIN gestoßen. In meiner Allgemeinpraxis wurde ich von HTLV-III-positiven Patienten überlaufen. Die Fragestellung eines therapeutischen Nutzens für Karzinompatienten lag auf der Hand. Ich bin dazu übergegangen, Patienten mit gewissermaßen hoffnungslosem Therapieansatz mit NEYTUMORIN zu behandeln, wobei sich im Augenblick im wesentlichen Patienten mit Karzinomen des Rektums bzw. mit Kolonkarzinom in meiner Behandlung befinden, außerdem einige zytostatisch und radiologisch erfolglos behandelte Patienten mit Mammakarzinom. Die wesentlichen Erfolge, über die ich zu berichten habe, liegen auf dem Gebiet des Rektumkarzinoms, wobei ich den Eindruck gewonnen habe, daß hier eine Therapie offensichtlich möglich ist. Bei der Behandlung quasi austherapierter Patienten mit Mammakarzinom bringt leider auch NEYTUMORIN nicht den gewünschten Erfolg. Ich darf an dieser Stelle über einen inzwischen abgeschlossenen Fall berichten, I der beispielhaft zeigt, daß eine Behandlung mit NEYTUMORIN offensichtlich von Nutzen für den Patienten ist und eine Remission her- I beiführen kann. Andere Fälle sind derzeit noch in Behandlung.

Es handelt sich um eine 60jährige Patientin, die im Frühjahr 1980 aufgrund eines Rektumkarzinoms operiert wurde. Die Histologie lautet: polypöses, exophytisch, teils infiltrierend in die Submucosa I vordringendes, abschnittsweise Schleim-bildendes Adenokarzinom des j Rektums ohne Lymphknotenbeteiligung und Metastasen. Es wurde ein Anus praeter angelegt und der Rektumstumpf entfernt. Im November 1980 mußte diese Patientin aufgrund eines Bauchdeckenbruchs noch- I mals operiert werden; als Entlassungsbefund wurde dem damals behan- I delnden Arzt mitgeteilt, daß schon Lebermetastasen vorhanden seien. I Die Patientin kam 1983 in meine Behandlung; Blutbild und Leberwerte I waren völlig in Ordnung. Die Leber war nur gering vergrößert. Eine I Therapie bot sich nicht an, bis im September 1985 die Patientin mit j einem gürtelförmigen Schmerz im Bereich des Oberbauches, vom Rücken l ausstrahlend, wieder zu mir kam. Die dann eingeleiteten Untersuchun- I gen ergaben im 11. und 12. Brustwirbelkörper eine osteolytische Me- I tastase. Sie wurde röntgenologisch, computertomographisch und szintigraphisch bestätigt. Die damals festgestellten Leberwerte waren j die einzigen, die aus dem Rahmen fielen: Die y-GT lag bei 23 Ein- I heiten, die GOT bei 136 und die GPT bei 200. Beim Multitest Merieux sind auftretende Noduli zu messen; sie waren bei dieser Patientin nicht vorhanden. Es waren nur leichteste Rötungen zu verzeichnen bei I Diphtherie, Streptokokken, Candida, Trichophyton und Proteus. Auf- j grund der Tatsache, daß die Noduli fehlten, mußte der Test als

negativ bewertet werden. Damit war klar, daß bei der Patientin eine absolute Anergie vorlag.

Was war zu tun in diesem Fall? Die schon 1980 festgestellten Metastasen wurden mittels Oberbauchsonographie nochmals bestätigt. Ich habe daraufhin eine Behandlung mit NEYTUMORIN eingeleitet, wobei zunächst mit der Dilution und anschließend mit wöchentlich zwei Injektionen von NEYTUMORIN SOL über ein Vierteljahr behandelt wurde.

Am Ende dieser Zeit war der Multitest Merieux positiv. Es waren nicht mehr nur gegen Diphtherie und Streptokokken, Candida, Trichophyton und Proteus Reaktionen vorhanden, sondern es waren Noduli auszumessen. Besonders erstaunte mich, daß sich die vorher negative Tuberkelreaktion jetzt ebenfalls als Nodulus ausmessen ließ. Die Leberwerte lagen sämtlich im Normbereich. Die Kontrollaufnahme der Wirbelkörper ergab eine zunehmende Sklerosierung der osteolytischen Herde.

Ich habe daraufhin die Therapie auf eine Injektion pro Woche reduziert und so ein weiteres Vierteljahr weiterbehandelt. Die Injektionsmenge betrug 15 mg Organlysat NEYTUMORIN.

Nach diesem Vierteljahr war festzustellen, daß lediglich die Y-GT mit 25 Einheiten leicht über der Norm lag. Der Patientin ging es objektiv und subjektiv gut. Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule und des Oberbauches waren nicht mehr vorhanden. Eine im Oktober 1986 nochmals durchgeführte Untersuchung ergab keine Veränderung gegenüber dem vorausgegangenen Befund. Seit April 1986 wird nicht mehr behandelt. Als Nebeneffekt nahm die Patientin 10 kg zu.

Anhand eines solchen Einzelberichtes kann mit Sicherheit nicht gesagt werden, daß NEYTUMORIN die Alternative in der Krebstherapie schlechthin ist. Die weiteren Patienten, die derzeit mit NEYTUMORIN behandelt werden, insbesondere ein Patient mit Adenokarzinom, zeigen ebenfalls gute Tendenzen, die dem Verlauf bei obiger Patientin gleichkommen.

Zu **meiner** Überraschung brachte leider bei sämtlichen vorbehandelten **Patientinnen** mit Mammakarzinom die Behandlung mit NEYTUMORIN keine **vergleichbaren** Ergebnisse. Die Patientinnen waren bestrahlt, **chemotherapeutisch** behandelt, und es wurde darüberhinaus eine **Hormontherapie** durchgeführt. Sämtliche derzeit in der Schulmedizin zur **Verfügung stehenden** Therapiearten sind bei diesen Patientinnen also

konsequent durchgeführt worden. Ich muß leider vermuten, daß aufgrund der massiven Vortherapie die Therapie mit NEYTUMORIN nicht anspricht.

Lassen Sie mich zum Schluß die Frage der Kosten ansprechen, die leider in der Praxis des Allgemeinmediziners zunehmend von Bedeutung ist. Ich habe es bisher immer erreicht, die Kosten von der Krankenkasse erstattet zu bekommen. Ich bin so vorgegangen, daß ich vor Therapiebeginn der Krankenkasse einen ausführlichen Bericht über den Status der Patienten gegeben habe mit der Bitte um Kostenübernahme, da ich die Therapie mit NEYTUMORIN als einzige noch denkbare Lösung ansehe. Es wurde jedesmal eine Zusage erteilt, wobei das Verfahren der Erstattung unterschiedlich war. Eine Krankenkasse verlangte von der Patientin, daß zunächst die Kosten für die Therapie vorab bezahlt und dann von der Krankenkasse bezahlt wurden. Eine zweite Kasse machte ebenfalls die schriftliche Zusage, über ein Kassenrezept die Kosten zu übernehmen. Die Erfahrung zeigt also, daß der Arzt der Krankenkasse einen Bericht schicken muß. Vielleicht sieht es im Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe, zu der ich gehöre, etwas günstiger aus als in anderen Bundesländern, wo die Restriktionen weiter um sich greifen. Der Versuch mit einem Antrag plus Befundbericht sollte immer gemacht werden.

Was kann der Arzt für den tumorkranken
Patienten tun?

G. POLLMÄCHER
Freiburg

Nach meinen Erfahrungen ist bei chronischer Leukämie, bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Syndrom die REVITORGAN-Therapie weitaus schonender für den Patienten bei größerer Überlebenschance und mehr Lebensqualität.

Ein verhältnismäßig sehr gutes Ergebnis in der Behandlung mit REVITORGAN-Substanzen hatte ich bei einem großfollikulären Lymphoblastom. Innerhalb weniger Wochen führte dieses bösartige Lymphom bei dem 56jährigen Patienten F. F. zu Tumoren in der Leistengegend, in der Axilla beiderseits und an den Halsdrüsen. Der Patient wurde zunächst an eine Universitätsklinik überwiesen, die Diagnose durch Biopsie erhärtet und Erkrankungsstadium III B festgestellt. In der Klinik erhielt er Chemotherapie. Diese Mittel vertrug er jedoch sehr schlecht. Außer den bekannten Nebenwirkungen kam es zu polyneuritischen Beschwerden und zu Erscheinungen eines schweren Lungenödems. Der Patient wünschte deshalb eine biologische Therapie.

Zunächst wurde eine Gegensensibilisierung durchgeführt und dann zweimal wöchentlich Organextrakte NEYTUMORIN-Sol, NEYTHYMUN K-Sol (Nr. 29), NEYHAEMIN (Nr. 39) Dilution und Leber (Nr. 1) injiziert. Danach folgten zweimal wöchentlich die Dilutionen NEYGLUC (Nr. 67), FEGACOREN "N" (Nr. 61 "N"), NEYHAEMIN (Nr. 39), Materne Plazenta (Nr. 70) und NEYTHYMUN k-Sol im Wechsel mit NEYTUMORIN-Sol, Leber (Nr. 26) und Nebermiere (Nr. 20). Lingual gab ich ihm FEGACOREN und NEYTUMORIN an den injektionsfreien Tagen sowie homöopathische Ambrosiakomplexe zur Entgiftungs- und Umstimmungstherapie. Außerdem wurden laufend Darmsanierungen durchgeführt. Die Therapie kontrollierte ich anhand der sinkenden, anfangs hohen Leukozytenzahlen und der sich normalisierenden Blutsenkungswerte. Es sind dann keine B-Symptomatik und keine Metastasen mehr aufgetreten. Selbstverständlich muß im Stadium III B der Erkrankung eine Dauertherapie durchgeführt werden und eine Umstellung der Lebensweise mit biologischer Vollwertkost und viel Getreidenahrung in Form von täglichen Weizenkeimmüslis erfolgen. Bei dieser alleinigen Therapie mit REVITORGAN-Präparaten sind keinerlei Nebenwirkungen aufgetreten. Der Patient hat eine Überlebenszeit von neun Jahren erreicht.

Mammatumoren sind oft problematisch. Selbst bei rechtzeitiger Operation, Bestrahlung und Chemotherapie folgen Metastasen auf Metastasen. ich hatte solche schwierigen Fälle. Da bleibt manchmal nichts anderes übrig als zweigleisig zu fahren, nämlich Chemotherapie und zytoplasmatische Organextrakte zu verwenden. In meinem Buch: "Neue Perspektiven in der Tumorthherapie" habe ich mehrere Krankheitsgeschichten geschildert.

Bei den Brusttumoren hatte ich meist Fälle mit Metastasen und in Endstadien. Wir müssen uns darüber klar sein, daß im fortgeschrittenen Stadium der Metastasierung die für jede Tumorrogression notwendige Regenerationsenergie völlig erloschen ist und damit auch die Voraussetzung für einen guten Behandlungserfolg. Trotz Feinnadelbiopsie läßt sich präoperativ nicht immer die richtige Diagnose stellen, wobei besonders papilläre Mammakarzinome häufig verkannt werden.

Stellvertretend will ich über den Verlauf eines Mammakarzinoms mit Metastasen bei der Patientin L. W., 67 Jahre alt, berichten. Anlässlich einer Vorsorgeuntersuchung war in der rechten Brust ein Knoten festgestellt worden. Die Mammographie und eine Probeexzision ergaben einen malignen Befund. Bei näherer Untersuchung zeigten sich mehrere derbe, nicht verschiebliche, nicht schmerzhaftige Knoten. Die rechte Brust wurde amputiert, mit Ausräumung der Metastasen in der rechten Axilla, und eine Nachbestrahlung wurde vorgenommen. Im Achselbereich fanden sich drei bohnen große Lymphknotenmetastasen.

Der histologische Befund vom 16.3.1976 lautete: "In der rechten Mamma findet sich ein solides, drüsig differenziertes Karzinom mit zentraler Hyalinisierung." 1976 wurde sofort nach der Operation mit der zytoplasmatischen Therapie begonnen. Nach acht Jahren kam es 1984 zu einem kleinen Rezidiv. Histologisch handelte es sich um Infiltrate eines invasiven, duktales Mammakarzinoms mit Lymphangiosarcomatose und zwei Lymphknotenmetastasen. Sonographisch konnten an den übrigen Organen keine Metastasen festgestellt werden. Sämtliche Knötchen und veränderte Bezirke wurden soweit möglich operativ entfernt, eine Nachbestrahlung war geplant, wurde aber von der Patientin abgelehnt. Nach sechs Monaten Dauertherapie erhielt sie zweimal jährlich Serien von NEYTUMORIN, die sie sehr gut vertrug. Auffallend war bei ihr die vitalisierende, auch psychisch aufhellende Wirkung der REVITORGAN-Therapie.

Auch bei dieser Patientin wurde eine Ganzheitstherapie mit Darm-sanierungs- und Mesenchym-Reaktivierungskuren nach eingehender Elektroakupunkturtestung durchgeführt. Seit 1984 sind bei der Patientin keine Rezidive mehr aufgetreten. Laufend bekam sie die Selenium- und Echinacea-haltigen homöopathischen Präparate Ambrosia 138 und 137.

Erfahrungsgemäß sprechen Mammakarzinome der über 50jährigen auf Strahlen- oder Chemotherapie nicht an, so daß sich in solchen Fällen die zytoplasmatische Therapie anbietet. In "Fortschritte der Medizin vom Februar 1986 berichtet das Krebsforschungszentrum Heidelberg" J daß bei Mammatumoren eine mittlere Überlebenszeit von 40 bis 70 Wochen festzustellen ist. Mit Hilfe der REVITORGAN-Therapie konnte ich Überlebenszeiten bis zu zehn Jahren feststellen, und das waren alles Fälle mit Metastasen. Wenn es auch eine Heilung in diesem

Bei Krebs soll sich möglichst ein radikales therapeutisches Vorgehen mit Stahl-, Strahl- and Chemotherapie anschließen. Ob das aber in jedem Fall richtig ist, möchte ich nach meinen Erfahrungen bezweifeln. Zuweilen stehen diese radikalen Maßnahmen in keinem Verhältnis zu der voraussichtlichen Lebenserwartung bei z.B. über 65jährigen. Die besten Erfahrungen habe ich bei den Patienten gemacht, bei denen der Tumor schonend operativ entfernt, aber dann sofort nach der Krankenhauserlassung die REVITORGAN-Behandlung angeschlossen wurde, also keine Bestrahlung und keine Chemotherapie erfolgt ist. In vielen Fällen habe ich beobachtet, daß die Lebensqualität besser wurde und das Leben um viele Jahre verlängert werden konnte - im Vergleich zu ähnlich gelagerten Fällen mit Strahlen- oder Chemotherapie.

Wenn wir unser Ziel, Krebskranken zu helfen, erreichen wollen, sollten wir uns von vornherein bewußt machen, welche Verantwortung wir dabei auf uns nehmen und daß wir dann diese biologische Therapie konsequent über Jahre hindurch und mit eisernem Willen durchhalten müssen.

Die zytoplasmatische Behandlung hat ihren ganz bestimmten Platz in der Tumorthherapie:

1. Präoperativ zur Besserung der Abwehrlage.
2. Bei Operationsverweigerern.
3. Bei inoperablem Malignom.
4. Zur Rezidivprophylaxe.
5. Als Zusatztherapie zur Chemotherapie, um Zytostatika einzusparen
6. Bei allen alten Leuten, deren Lebenserwartung die aktive, rigore Stahl-, Strahl- und Chemotherapie nicht mehr rechtfertigt.
7. Bei klinisch austherapierten Fällen und reduzierter Regenerationsfähigkeit der Hämatopoese und des Immunsystems.
8. Bei Präkanzerosen und Risikopatienten.

Therapie maligner Erkrankungen mit biologisch aktiven Substanzen

F. R. DOUWES
Brannenburg

Einleitung

In jüngster Zeit wird immer deutlicher, daß die BRM-Substanzen (Biological Response Modifier) immer größere Bedeutung in der Onkologie erlangen und ihre Wirksamkeit von Jahr zu Jahr besser belegt wird.

Die Ursachen der Krebserkrankung sind vielfältig. Wir kennen neben genetischen Einflüssen eine Reihe exogener Faktoren, wie z.B. Chemieprodukte, Luftverschmutzung, Karzinogene aus der Umwelt, falsche Ernährung, etc. Es ist auf den verschiedensten Ebenen des menschlichen Seins möglich, daß negative Faktoren auf uns Einfluß nehmen und zu einer malignen Entartung führen. Da nun aber die Ursachen der Krebsentstehung schon so vielfältig sind, wird man wahrscheinlich auch die Therapie auf Dauer vielfältiger gestalten müssen als das bisher der Fall war. Viele Systeme des Körpers inhibieren oder stimulieren Krebswachstum, wie dies aus Abb. 1 hervorgeht.

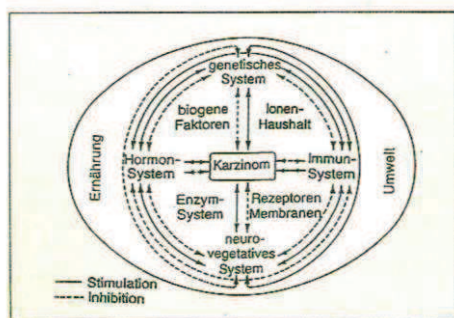


Abbildung 1 Einflüsse biologischer Systeme und Regelkreise auf das Tumorgeschehen (Aus: Hager: Biomodulation und Biotherapie des Krebses)

Die bisherige Therapie - häufig mit den Floskeln Stahl, Strahl und **Chemotherapie** belegt - richtet sich in erster Linie gegen den Tumor. Diese **Therapieformen** gehen von der Prämisse aus, daß es sich beim

Tumorleiden um eine örtliche Angelegenheit handelt, bzw. daß der sichtbare Tumor die Krankheit darstellt. Es wird deshalb gerne nach dem Motto verfahren; "Was ich nicht heilen kann, das schneide ich aus dem Körper heraus, ich strahle es heraus oder ich beträufle es mit Chemie". Dabei richtet sich diese Therapie aber nicht nur toxisch und aggressiv gegen den Tumor, sondern leider in gleicher Weise auch gegen den Wirt. Es ist deshalb die Frage zu stellen, ob eine biologisch und ganzheitlich orientierte Therapie, die der Kausalität des Krebsleidens auf allen Ebenen besser begegnet, nicht entweder die vierte Säule der Krebstherapie darstellen sollte, oder gar die Basis, auf der die anderen Säulen ruhen (Abb. 2).

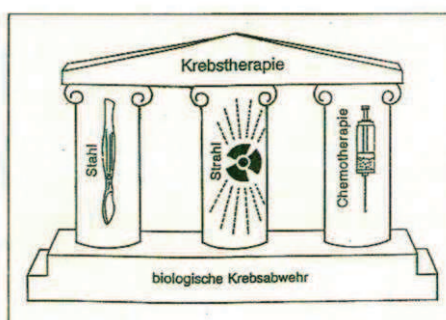


Abbildung 2 Neben den konventionellen Therapiemöglichkeiten wie Operation, Bestrahlung sowie Chemotherapie stellt sich immer klarer heraus, daß es auch biologische Therapiemöglichkeiten gibt. Sie umfassen neben den neuroendokrinen Therapiemöglichkeiten vor allem immunbiologische Behandlungswege.

Hintergrund, vor dem Krebs entsteht

Die Einflüsse und Hintergründe, auf denen ein Karzinom entsteht, sind ungeheuer vielfältig. Vor genetischem Hintergrund sind es vor allem hormonale, immunologische und neurovegetative Einflüsse. Alle diese Systeme beeinflussen in stimulierender und inhibierender Weise das Karzinomwachstum, wobei sie unterstützt werden von Enzymsystemen, biogenen Faktoren, vom Ionenhaushalt und von der Membranbeschaffenheit, bzw. Membranrezeptoren (Abb. 1). Dieses komplexe System ist natürlich noch der Um- und der Innenwelt ausgesetzt, so daß es doch wohl zu einfach ist, aus diesen komplexen Vorgängen das Karzinom durch mechanische Manipulation zu entfernen. Man wird kom-

plexer vorgehen müssen , und dies setzt einen ganzheitlichen Therapieansatz voraus.

Die konventionelle Medizin, wie sie heute gelehrt wird, ist kausal-analytisch, es wird experimentiert, statistische Größen werden einer Aussage zugrunde gelegt. Man bezieht sich dabei auf ein Organ oder irgendeine genau definierte Funktion oder eben in der Onkologie auf einen Krebsknoten, den man herausoperiert. Die Ganzheitsmedizin dagegen ist induktiv synthetisch, ihre Aussagen beruhen häufig auf Empirie und Erfahrung. Die Diagnose in der modernen Medizin (Tab. 1) stützt sich auf objektive Befunde, auf die Morphologie, auf Erreger, etc., während in der Ganzheitsmedizin auch das subjektive Befinden, die Funktion, die Konstitution und die Disposition des Patienten berücksichtigt werden. Die Therapie, und das ist vielleicht der deutlichste Unterschied zwischen der konventionellen Medizin und der ganzheitlich, mehr biologisch ausgerichteten, daß die konventionelle Medizin meist purifizierend, d.h. biologische Vorgänge irgendwie unterdrückend behandelt. Ganze Substanzgruppen sind danach benannt, ich nenne nur Analgetika, Antiemetika, Antibiotika, Antirheumatika, Antidepressiva, etc. Diese Medizin ist deshalb auch meist aggressiv und auf ein Organ gerichtet und mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, häufig genug nicht kausal sondern symptomatisch. In der Ganzheitsmedizin dagegen werden meist Substanzen eingesetzt, die biologische Vorgänge imitieren und stimulieren. Sie ist deshalb sanft, d.h. mit relativ wenig Nebenwirkungen verbunden, sie ist personotrop und individualisiert. Vielleicht ist letzteres sogar eines der größten Handicaps zum Verständnis einer ganzheitlich orientierten Medizin, denn diagnostische und therapeutische Schematisierung sind da sehr viel einfacher zu erlernen und nachzuvollziehen (Kochbuchmedizin!).

Tabelle 1 Komplementäre Schwerpunkte von Ganzheitsmedizin und konventioneller Medizin

	Konventionelle Medizin	Ganzheitsmedizin
Methodik	kausal - analytisch Experiment - Statistik Organmedizin	induktiv - synthetisch Empirie Ganzheitsmedizin
Diagnose	Objektive Befunde Morphologie Erreger	Subjektive Befunde Funktion Konstitution / Disposition
Therapie	Suppression Medizin heilt aggressiv Organotrop	Stimulation Natur heilt sanft Personotrop

Welche Möglichkeiten der immunbiologischen Therapie gibt es?

Welche Möglichkeiten eines immunbiologischen Therapieansatzes gibt es? Viele! (siehe Abb. 2). Neben den klassischen Therapiemaßnahmen wird seit vielen Jahren versucht, das Verhältnis zwischen Tumor und Wirt durch eine Immuntherapie oder eine Immunmodulation zu beeinflussen. Wenn man in der Praxis eine einfache immunbiologische Funktionstestung zur Beurteilung der zellulären Immunität durchführt, z.B. den Multitest Merieux, bei dem mit 7 Recall-Antigenen getestet wird, kann bei vielen Krebspatienten eine deutlich herabgesetzte zelluläre Immunität oder gar Anergie gefunden werden. Dieses Faktum rechtfertigt zwar noch nicht a priori eine Immuntherapie, experimentelle Ergebnisse der letzten Zeit haben auf immunologische Wechselwirkungen zwischen Tumor und Wirt hingewiesen.

Wie in Abb. 3 dargestellt, gibt es einige z.T. bereits akzeptierte Möglichkeiten, eine Immunmodulation oder gar Immunrestauration herbeizuführen.

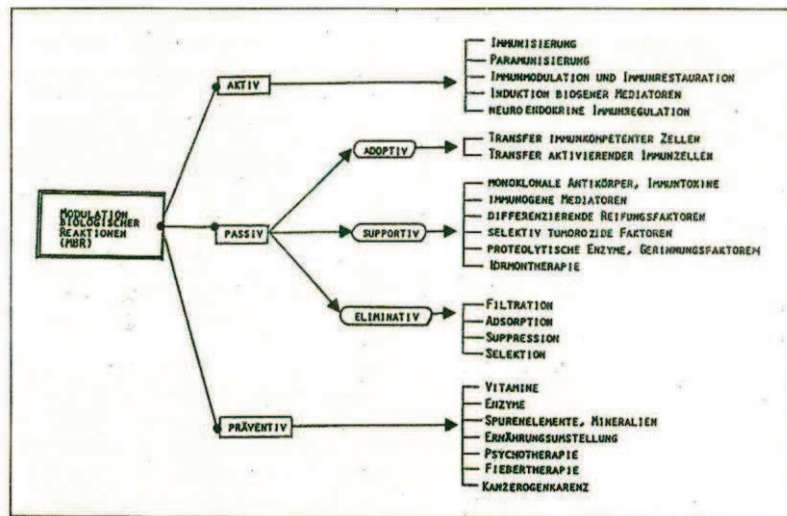


Abbildung 3 Möglichkeiten der Modulation biologischer Reaktionen in der Biotherapie des Krebses: Aktive, passive und präventive Biomodulation.

Es gibt bereits sehr spezifische Immuntherapeutika, wie z.B. monoklonale Antikörper, Immuntoxine, usw., andererseits aber auch unspezifische, hier sind beispielsweise die Organtherapeutika zu nennen, die eine polyklonale Immunstimulation bewirken können, aber

auch andere, nicht immunologische Wirkungen aufweisen, indem sie wie Biogen wirken. Bekannt ist auch eine gewisse Organotopie.

Gegenwärtig werden in der immunbiologischen Krebstherapie besonders häufig die Immunmediatoren diskutiert. Hier sind vor allem die Interferone, die Interleukine, aber auch Thymusfaktoren zu nennen. Schließlich müssen wir auch die Hormone zu den Biomodulatoren im engeren Sinne rechnen, weil sie nicht nur in das endokrine, sondern auch in das neuroendokrine System eingreifen und somit auf das Immunsystem einwirken können. Arbeitet man jedoch mit den biologisch aktiven Substanzen, darf man, wie bereits betont, nicht nur das Immunsystem im Blick haben, da beispielsweise die Organtherapeutika auch eine direkte Wirkung auf die Zelle haben, indem sie beispielsweise das Proliferationsverhalten von Tumorzellen verändern und deren Membranen verändern sowie auf Rezeptoren wirken. Aber nicht nur Organtherapeutika entfalten diese Wirkung, sondern auch Phytotherapeutika. Vom *Viscum album* beispielsweise ist bekannt, daß es neben einer milden zytostatischen Wirkung auch eine polyklonale Immunstimulation bewirken kann. Das wird auf die im *Viscum album* enthaltenen Polysaccharide, Polypeptide und Lektine zurückgeführt. Auch Vitamine, wie z.B. das Vitamin A, gehören in die Gruppe der BRM-Substanzen, da sie nicht nur einen starken Differenzierungsstimulus auf die Epithelzellen haben, sondern auch auf das Immunsystem. Unter Vitamin A tritt darüber hinaus eine mucoide Metaplasie der Epidermis auf, und Verhornungsvorgänge können völlig zum Erliegen kommen. Auch können Zeichen einer sekretorischen Zellaktivität auftreten. Man nimmt an, daß Vitamin A, bzw. dessen Metabolite, die Mucopolysaccharidsynthese fördern oder aufrecht erhalten. Vitamin A normalisiert zahlreiche hyperplastische, metaplastische und präkanzerös umgewandelte Epithelien, wie z.B. arktinische Keratose, Basaliome, Leukoplakien, Keratoakantome und chemisch induzierte epitheliale Tumoren. Dabei unterscheidet sich die Wirkung jedoch grundsätzlich von der der Zytostatika. Vitamin A scheint primär in die Ausdifferenzierungsvorgänge der Zelle einzugreifen und hier bestimmte wichtige Syntheseleistungen zu induzieren.

Ebenfalls in den Bereich der Biomodulation gehören auch die Homöopathika und andere noch wenig untersuchte Therapiearten, wie z.B. die endogene Fiebertherapie und der ganze Komplex der Sauerstoff- und

Ozonbehandlung. Dies will ich hier nur am Rande erwähnen, halte es aber im Rahmen einer ganzheitlich orientierten Krebstherapie, bzw. im Umgang mit biologisch aktiven Substanzen für wichtig, daß man auch diese Therapieformen kennt und daß man weiß, wann und wie man sie u.U. einsetzen könnte.

Es kann also an dieser Stelle zusammengefaßt werden, daß unter einer biologisch orientierten Krebsmedizin ein sehr komplexer Therapieansatz verstanden wird, der in erster Linie dazu beitragen soll, daß der Wirt mit der Krebskrankheit besser fertig wird. Nur in den allerwenigsten Fällen haben die Medikamente eine direkte Tumorstimmigkeit, sondern sie unterstützen vielmehr immunbiologische Vorgänge, die im weitesten Sinne der Tumorstimmigkeit dienen. Biological Response Modifiers sind also Substanzen oder Maßnahmen, die die Beziehung zwischen Tumor und Wirt beeinflussen. Sie modifizieren die biologische Reaktion des Wirtes auf die Tumorstimmigkeit mit dem Resultat eines therapeutischen Effektes. In Abb. 3 sind die Möglichkeiten zur Modifikation der Wirtreaktion dargestellt.

Immunmodulation mit Thymushormonen bzw. Thymusfaktoren

Die Thymusfaktoren sind derzeit neben Interferonen und Lymphokinen die wohl am meisten interessierenden Substanzen. Es steht heute außer Zweifel fest, daß uns gerade die Thymusforschung in den nächsten Jahren eine Reihe sehr wichtiger Möglichkeiten für die Biotherapie des Krebses und anderer Erkrankungen mit immunologischem Hintergrund, wie z.B. die rheumatoide Arthritis und die Autoaggressionskrankheiten, ermöglichen wird. Man wäre unvollständig, würde man im Zusammenhang mit Thymusfaktoren und Thymusforschung nicht den Namen GOLDSTEIN nennen, der schon Anfang der 70er Jahre das alpha-Thymosin isolierte. Insgesamt sind bisher 70 und mehr Faktoren aus dem Thymus isoliert worden mit z.T. hemmender und fördernder Immunwirkung. Der alpha-Thymosinspiegel fällt im Laufe des Lebens langsam ab, je tiefer er sinkt, um so ausgeprägter ist die zelluläre Immunschwäche und entsprechend nehmen Krebs, Infektionskrankheiten sowie Autoaggressionskrankheiten zu. Bei Krebspatienten kommt es noch gewissermaßen früher als bei Normalpersonen zu einem alpha-Thymosinspiegelabfall und damit zu einer Störung der zellulären Immunität. Bei Patienten mit lokalisiertem Tumorleiden

ist die zelluläre Immunstörung gering. Bei Patienten mit metastatischem Tumorleiden dagegen ausgeprägt. Würde man bei einem Tumorpatienten mit ausgeprägter zellulärer Immunschwäche mit einer stimulatorischen Immuntherapie beginnen, könnte dies leicht zu einem Zusammenbruch des gesamten Immunsystems führen, dies wiederum kann schnelleres Tumorwachstum bzw. Enhancement bewirken. Es ist viel ratsamer, in einer solchen Situation zunächst eine Immunrestauration z.B. mit Thymusfaktoren durchzuführen, und erst dann eine aktive Immuntherapie einzuleiten.

Diagnostik von Immunstörungen

Die Beurteilung des Immunsystems hat sich in den letzten Jahren auch in der Klinik stark verfeinern lassen. Dies trifft sowohl für die humorale als auch die zelluläre Immunität zu. Ein Immunstatus sollte wenigstens umfassen: das Blutbild sowie die Bestimmung der absoluten Leukozyten-, bzw. Lymphozytenzahl, die Elektrophorese, die quantitativen Immunglobuline, Komplement, Glykoproteine sowie die Bestimmung von B- und T-Lymphozyten bzw. deren Subsets. Die zelluläre Funktion kann man klinisch am einfachsten mit dem Multitest Merieux prüfen, hier wird der Patient mit 7 Recall-Antigenen belastet. Der Multitest Merieux kann besonders leicht in der Praxis durchgeführt werden und gibt eine recht brauchbare Orientierung über die zelluläre Immunsituation. Wenn beispielsweise die absolute Lymphozytenzahl über $1.300/\text{mm}^3$ liegt und der Multitest Merieux einen Score von mehr als 20 mm bietet, kann man davon ausgehen, daß kaum eine größere zelluläre Immunstörung vorliegt.. Selbst von den derzeit angebotenen Thymuspräparaten ist bekannt, daß es sich um ein Gemisch der unterschiedlichsten Faktoren handelt, die z.T. eine immunstimulierende, z.T. aber auch ein immunsuppressive Wirkung haben können. Das liegt in der Natur dieses endokrinen Organs, das sowohl inhibierend als auch stimulatorische Faktoren produziert, da es, wie die meisten endokrinen Organe über ein Feed-back-Mechanismus seine Funktion reguliert. Die bekanntesten Thymusfaktoren sind das Alpha-Thymosin, der Faktor Tumeur serigne, Thymostimulin und Thymopoetin, um nur einige zu nennen. Die Applikation von Alpha-Thymosin führt im Tierversuch zu einer Steigerung der Überlebenszeit von thymektomierten Tieren oder zu einer Verbesserung der körpereigenen Immunabwehr. in der Klinik läßt sich zeigen, daß die Patienten, die Alpha-Thymosin erhielten, eine längere Überlebenszeit und eine län-

gere Rezidivfreiheit aufwiesen. Es war daher für uns von Interesse, die immunmodulierende Wirkung von zwei Präparaten, die Alpha-Thymosin enthalten, prospektiv zu prüfen. Wir haben dazu die Präparate NEYTHYMUN K Sol sowie NEYTUMORIN Sol untersucht. Wir wollten wissen, ob diese Substanzen eine immunrestaurative Wirkung haben oder "nicht". Dies wurde von uns in einer randomisierten Studie geprüft. Die Studie wurde, wie in Abb. 4 erkennbar, dreiarmlig angelegt.

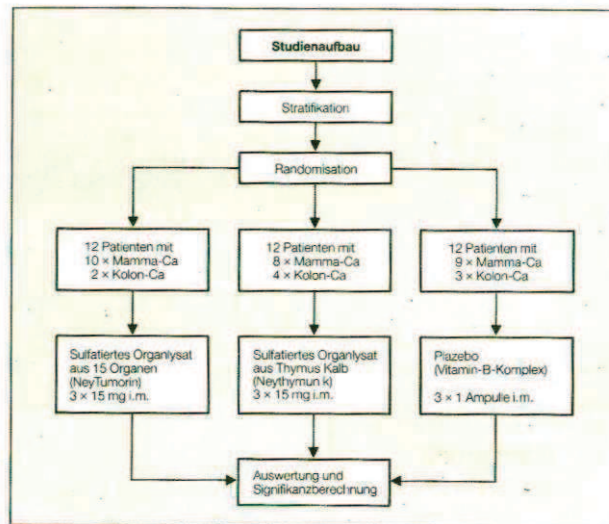


Abbildung 4 Studienaufbau zur Evaluierung von Thymusfaktoren in der Klinik. Die Studie verfolgte den Zweck, die immunmodulatorischen Eigenschaften von Neythymun und NeyTumorin zu zeigen.

In den Arm A (Placebo) ebenso wie in Arm B (NEYTHYMUN K) und in Arm C (NEYTUMORIN) wurde jeweils die gleiche Anzahl von Patienten mit Mammakarzinom und Kolonkarzinom aufgenommen. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Remission. Chemotherapie und Strahlentherapie lagen länger als ein halbes Jahr zurück. Es wurde ein entsprechender Immunstatus für alle Patienten erstellt und die Therapie 4 Wochen durchgeführt. Dann erfolgte ein erneuter Immunstatus und die Auswertung der Ergebnisse. Dabei zeigte sich, daß unter der Therapie mit NEYTUMORIN und NEYTHYMUN K Sol der zelluläre Immunstatus eine deutliche Verbesserung erfuhr, während er in der Placebo-Gruppe gleich blieb (Abb. 5).

Abbildung 5 Veränderungen der T-Zell-Reagibilität bei der epikutanen Testung im Vergleich zu den Ausgangswerten. Deutlich erkennbar, daß sich die zelluläre Immunlage der mit Neythymun und NeyTumorin behandelten 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	Placebo
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)

Sehr interessant war auch, daß unter NEYTUMORIN und NEYTHYMUN der IgG-Spiegel signifikant abfiel (Abb. 6).

Abbildung 6 Veränderungen der Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA (In mg/dl). In der Versuchsgruppe sind die Inhibierenden Effekte auf die B-Zellen deutlich. Besonders drastisch fällt die Immunglobulinproduktion in der Neythymun®-behandelten Gruppe ab.

	NeyTumorin®-Sol	Neythymun® k	Placebo
IgG	- 3,7	-21,1	+ 4,3
IgM	+ 1,5	- 24,7	+ 9,7
IgA	- 14,9	-26,1	-5,0

Das hat uns zunächst verwirrt, weil wir diesen Befund nicht interpretieren konnten. Bei NEYTHYMUN K war dieser Effekt deutlich stärker ausgeprägt als bei NEYTUMORIN, während er bei der Placebo-Gruppe gar nicht nachweisbar war. Wir hielten dies zunächst für einen nachteiligen Effekt. Dem ist aber nicht so, im Gegenteil, es ist ein sehr positiver Effekt und zwar insofern, als er uns zeigt, daß durch die Stimulation des T-Zell-Systems mit Thymushormonen das B-Zell-System vorübergehend supprimiert werden kann. Dies kann u.U. sogar vorteilhaft sein, da die Produktion von blockierenden Antikörpern oder Immunkomplexen unterdrückt wird. Zur Stärkung der humoralen Immunabwehr empfiehlt sich dann u.U. die Substitution von Nativ-Immunglobulin (z.B. Behriglobin 5 ml alle 14 Tage). Weiterhin ließ sich in der Studie zeigen, daß auch die Makrophagen angeregt wurden. Immer wenn die Makrophagen durch aktivierte T-Lymphozyten angeregt werden, sezernieren sie z.B. Neopterin. Dies geschieht auch, wenn Makrophagen Tumorzellen phagozytieren. Wir haben regelmäßig Neopterin in allen drei Gruppen bestimmt und dabei zeigen können, daß es nur in der NEYTUMORIN/NEYTHYMUN-Gruppe zu einer signifikanten Erhöhung der Neopterinausscheidung kam.

Die Ergebnisse dieser Studie reichen sicherlich nicht aus, weiterreichende Sequenzen ablesen zu wollen, aber die Studie belegt, daß der immunrestaurative Effekt von Thymuspräparationen klinisch belegbar ist und belegt werden sollte. Wir wissen, daß Patienten, die über ein normales Immunsystem verfügen, auch hinsichtlich des Verlaufs ihrer malignen Erkrankung eine sehr viel bessere Prognose haben (Abb. 7).

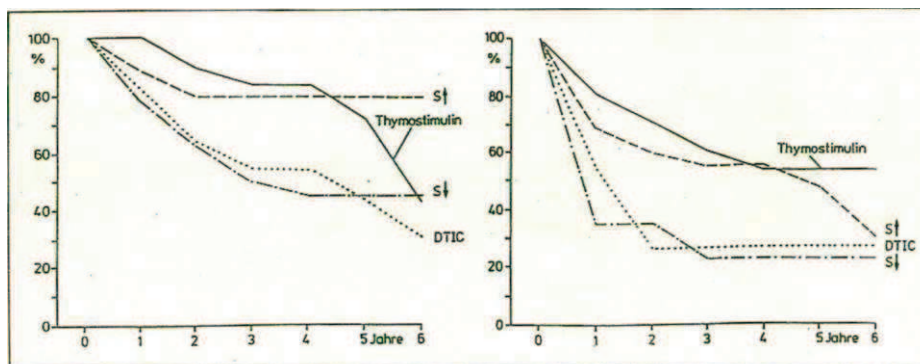


Abbildung 7 Diese Ergebnisse wurden einer Arbeit von Bernengo et al. entnommen. Sie zeigen, daß Chemotherapie mit DTIC keinen positiven Effekt auf die Überlebensrate sowie das metastasenfrem Intervall bei Patienten mit Melanom hat. Patienten mit ungestörter Immunität haben eine bessere Prognose als solche mit gestörter. Durch Restauration mit einem Thymusfaktor kann die Überlebensrate und das metastasenfrem Intervall dieser Patienten deutlich verbessert werden.

Zwischenzeitlich werden Thymusfaktoren, wie sie etwa im NEYTHYMUN und NEYTUMORIN enthalten sind, z.T. synthetisch oder halbsynthetisch hergestellt. Damit lassen sich T-Zell-Defekte, wie sie z.B. nach Lungenbestrahlung oder Bestrahlung des Mediastinum auftreten, vollständig reparieren. Die Frage, ob Extrakt oder hochgereinigte bzw. isolierte Thymusfaktoren besser sind, bedarf sicherlich der weiteren Abklärung. Nicht immer ist der isolierte Thymusfaktor die bessere Wahl, denn manchmal ist es durchaus denkbar, daß mit einem Extrakt oder einem Gemisch mehrere Faktoren eine komplettere Stimulation des Immunsystems erfolgen kann.

Interferone - neue Klasse tumorwirksamer Substanzen

Nachdem 20 Jahre tumorimmunologischer Forschung keinen Fortschritt in therapeutischer Hinsicht gebracht haben, stehen wir heute vor einem Neubeginn. Man versucht das Wachstum von Tumoren durch Biological Response Modifiers (BRM) zu hemmen. Hilfreich ist hierbei die Entdeckung der Interferone. Es handelt sich dabei um physiologische

Regulatoren des Immunsystems, aber auch Interleukin 1 (IL-1) und 2 (IL-2) sowie der Tumornekrosefaktor (TNF) sind solche physiologischen Regulatoren. Die Charakterisierung der physiologischen Funktion dieser Substanzen gelang im Zuge der monoklonalen Antikörpertechnik, die eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Lymphozytenformen ermöglichte. Darüber hinaus ist es heute möglich, diese Mediatorsubstanzen in ausreichend großen Mengen gentechnologisch herzustellen und damit Grundlagenforschung zu betreiben und die klinische Anwendung zu erproben.

Die Interferone haben antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung. Ihr klinischer Einsatz auf onkologischem Gebiet ist bisher auf die Behandlung der seltenen Haarzell-Leukämie beschränkt. In der Praxis ergeben sich Schwierigkeiten vor allem durch die lange Behandlungsdauer und die nicht unerheblichen Nebenwirkungen im pharmakologischen Dosisbereich. Es kommt meist unter der Therapie zu einem ausgeprägten Krankheitsgefühl wie Fieber, Erhöhung der Leberwerte und zentral-nervöse Störungen, auch Leuko- und Thrombopenien können auftreten. Die Untersuchungen mit den meisten Lymphokinin stecken noch in den Anfängen. Lediglich alpha-Interferon ist bereits ausgiebig klinisch geprüft worden. Auch geben die bisherigen klinischen Studien zu vorsichtigem Optimismus Anlaß. Bei der Haarzell-Leukämie, malignen Lymphomen und chronisch-myeloischer Leukämie konnten in jüngster Zeit bemerkenswerte Ergebnisse erzielt werden. Auch bei Kaposi-Sarkomen und AIDS zeichnen sich positive Tendenzen ab. Eine Immunschwäche läßt sich allerdings durch die Interferone nicht beheben.

IL-2 ist ein T-Zell-Wachstumsfaktor für aktivierte T-Zellen. Es wurden bereits Phase-I-Studien mit rekombinantem IL-2 bei Krebskranken abgeschlossen. Diese Patienten erhielten in 6-stündiger täglicher Infusion über einen Zeitraum von 2 Wochen bis zu 2 Mio E/m² Körperoberfläche. Die während der Infusion erzielten Blutspiegel lagen in der Größenordnung wie sie zur Unterhaltung der T-Zell-Proliferation in vitro ausreicht. Die limitierende Toxizität war in den meisten Fällen Fieber.

Die behandelten Kranken zeigen meist eine signifikante Lymphozytose mit Zunahme der T4- und T8-Zellen sowie gesteigerter Expression

von Antigenen, ein Indikator für T-Zell-Aktivierung. Ein eindeutig positiver Therapieeffekt konnte in dieser Untersuchung allerdings noch nicht festgestellt werden. In einer anderen Studie wurden 6 - 7 Mio E IL-2 3 x täglich i.v. als Bolus-Injektion verabreicht, kombiniert mit in vitro-aktivierten autologen "Lymphocyte activated killer cells" (LAK-Zellen). Die Behandlung war außerordentlich toxisch, so daß sie nur unter Klinikbedingungen durchgeführt werden konnte. Die Studie hat nach Bekanntwerden zu heftigen Kontroversen in der medizinischen Fachwelt geführt, immerhin zeigten aber von den 25 behandelten Patienten 5 eine komplette Tumorregression und 10 eine partielle Tumorregression. Ziel wäre also die Entwicklung weniger toxischer Modifikationen. Einiges deutet darauf hin, daß die Verwendung bestimmter spezifischer T-Zell-Klone an Stelle der unspezifischen LAK-Zellen bei gleichem Therapieeffekt bessere Verträglichkeit bringen können. Das jüngste Lymphokinin ist der Tumornekrosefaktor (TNF). Hier sind die Therapieergebnisse noch zu dürftig, als daß ich sie hier kommentieren sollte. Unbestritten ist aber, daß die Lymphokine eine neue Ära der Krebsbiologie und Krebstherapie eingeleitet haben.

Xenogene Peptide

Im Mittelpunkt des Interesses steht derzeit die Biotherapie als mögliche 4. Säule der Krebsbehandlung neben Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie. Wie anfangs schon betont, unterscheiden wir zwischen aktiven und passiven Maßnahmen. Die spezifische oder unspezifische Therapie ist eine wichtige Komponente der Polybiotherapie. Die Möglichkeit, gegen Krebs mit autologen, allogenen und xenogenen Tumorstoffen zu impfen, prüfte schon Paul EHRLICH zu Beginn dieses Jahrhunderts im Tierexperiment. Die Versuche mit autologen Impfstoffen wurden wieder aufgenommen von TALBERG, Helsinki und ROTHAUGE in Gießen. Sie stellten dazu aus autologem Tumorgewebe ein Homogenat her. Die als Antigen wirkenden Partikel stimulieren spezifische, vor allem zellvermittelnde Immunprozesse. Sie bilden keine zirkulierenden Immunkomplexe und verursachen daher auch keine Autoimmunreaktionen. In einer kontrollierten klinischen Studie behandelte TALBERG beispielsweise 71 von 127 Patienten, die an einem Nierenkarzinom litten, mit solchen autologen Tumorstoffen. Unter dieser Therapie überlebten die Kranken durchschnittlich 47,2 Monate, die in der Kontrollgruppe nur 18,6 Monate. Ernste Nebenwirkungen traten

nicht auf. Zur Unterstützung solcher Maßnahmen werden häufig noch andere Biomodulatoren eingesetzt. Zur unspezifischen Immuntherapie kann beispielsweise dann Tuberkulin oder Candida albicans Antigen nützlich sein. Neben diesen Substanzen werden heute eine ganze Reihe anderer, die das Immunsystem unspezifisch aktivieren und die Abwehrbereitschaft (Paramunität) des Organismus erhöhen, eingesetzt.

Am häufigsten wird dazu nach wie vor die Mistel verwendet. Die Mistelextrakte stimulieren das Thymuswachstum gesunder Tiere bzw. vermindern bei Krebskranken die Rückbildung dieser Drüse. Sie regen die DNA-Synthese von Thymuszellen in vitro an, die RNA- und DNA-Synthese verschiedener Tumorzellen werden dagegen spezifisch gehemmt. Während Zytostatika neben den Krebszellen auch das Immunsystem angreifen, sind in der Mistel zytostatische und immunstimulierende Eigenschaften vereint. Sie haben einen chimärischen Angriff. Ähnlich funktionieren auch die xenogenen Peptide, wie wir sie in NEYTUMORIN finden.

NEYTUMORIN enthält ein komplexes Gemisch von Peptiden und Proteinen sowie Nucleotiden aus verschiedenen Organarten, wobei der Hauptanteil aus Thymus, Leber und Milz gewonnen wird.

Die tumorhemmende Wirkung von NEYTUMORIN läßt sich mit den Zytostatika vergleichen. Es bewirkt eine direkte Hemmung der DNS, RNS sowie Eiweißsynthese sowie eine Entkopplung der Phosphorylierung in den Tumorzellen. Dies bedeutet, daß die Energiegewinnung der Tumorzellen der aeroben Glykolyse zu Gunsten oxydativer Stoffwechselfvorgänge umgeschaltet werden. Auch in Normalzellen wird die Sauerstoffatmung gesteigert. Die DNS- und RNS-Synthese von Tumorzellen wird gehemmt. Normalzellen bleiben unbeeinflusst oder werden stimuliert. Die direkte Wirkung auf Tumorzellen wird unterstützt durch eine Aktivierung der Immunabwehr. Darüber hinaus läßt sich eine Stimulierung der Leukopoese und der Phagozytoseaktivität nachweisen.

Wir haben NEYTUMORIN in mehreren klinischen Studien eingesetzt, wobei sich eine besondere Wirksamkeit beim Hypernephrom, beim Plasmozytom und Kolonkarzinom nachweisen ließ. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert.

IV. RHEUMATOLOGIE und ORTHOPÄDIE

Behandlung von Arthrose und Arthritis mit REVITORGAN-Präparaten

F. BAUDET

A-Neustift/Stubai

Arthrose und Arthritis sind Krankheiten, die mit einer Degeneration des Gelenkes einhergehen. Die Zerstörung beginnt zunächst mit der Abnahme der gelenküberdeckenden Schicht. Es folgt die Proliferation der unteren Struktur bis hin zur totalen Verringerung des Gelenkspaltes. Diese führt letztlich zur Versteifung.

1. Die Arthrose

Die Morphologie des Gelenkknorpels

Die Knorpelzellen entstammen alle dem Mesenchym. Die Differenzierung der Mesenchymzellen zu Chondroblasten wird von einer starken Entfaltung des endoplasmatischen Retikulums und des Golgiapparates begleitet. Sie ist Zeichen einer hohen Stoffwechselleistung. Im Zytoplasma findet man ferner Mitochondrien, freie Ribosomen, Lipidtröpfchen und Glykogengranula. Die Knorpelzellen synthetisieren so reichlich Interzellulärschubstanz, daß die selbst immer weiter auseinanderweichen.

Lichtmikroskopisch ist der hyaline Knorpel charakterisiert durch Form und Lage der Chondrozyten. Während im fetalen Gelenkknorpel noch keine territoriale Gliederung zu beobachten ist, läßt sich später eine typische Anordnung der Knorpelzellen erkennen. Die Chondrozyten an der Oberfläche sind dorsoventral angeordnet und liegen mit ihrem größten Durchmesser parallel zur Oberfläche. Typisch für den hyalinen Knorpel ist ferner das Auftreten von Chondrozyten in kleinen Gruppen. Sie sind durch Teilung aus einer Zelle hervorgegangen. Im Schema (Abb. 1) sind die verschiedenen Zonen zu erkennen:

- Die Oberflächenzone mit tangential angeordnetem Verlauf der Kollagenfasern,
- die Übergangszone, in der die Kollagenfibrillen in eine radiäre Verlaufsrichtung umbiegen,
- die stark ausgeprägte Radiärschicht und
- den Verkalkungsbereich des Knorpels.

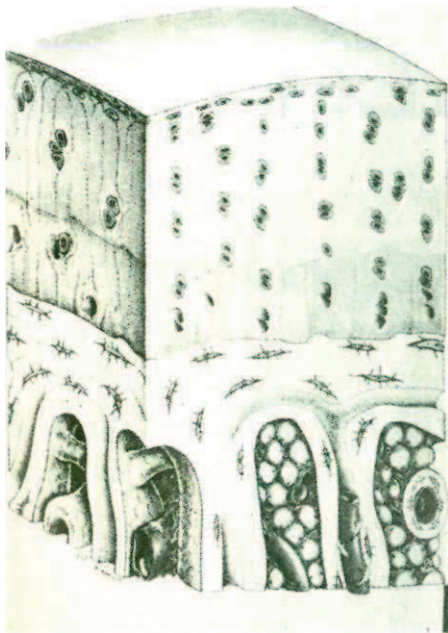


Abbildung 1



Abbildung 2

Die räumliche Darstellung zweier angeschnittener Knorpelzellen (Abb. 2) zeigt:

- Die Kerne der Knorpelzelle,
- das endoplasmatische Retikulum,
- den Golgi-Apparat,
- die Sekretvakuolen,
- Glykogengranulat und
- maskierte Kollagenfibrillen.

Da alle degenerativen Erkrankungen der Gelenke nicht nur die am Knochenkontakt beteiligten Anteile betreffen, sondern auch noch die sie umgebenden Weichteile, betrachten wir die Struktur der Kapsel (Abb. 3), die im Falle der Arthritis mitunter zuerst der entzündlichen Komponente zum Opfer fällt. An der Oberfläche ist das Stratum synoviale mit seiner typischen Zellanordnung zu erkennen, darunter das Stratum fibrosum.

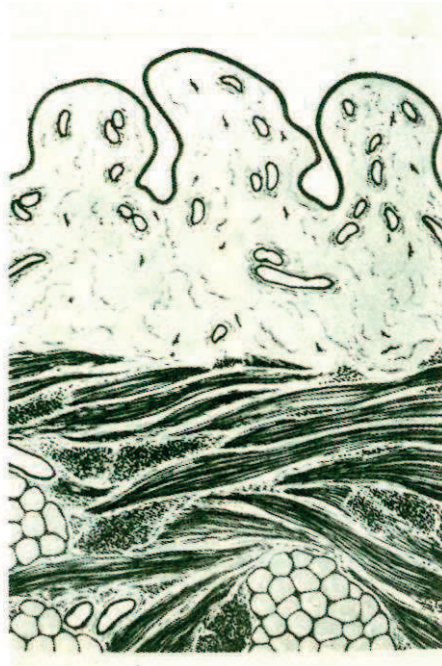


Abbildung 3

Die formale Pathogenese der Arthrose

Die Beanspruchung des hyalinen Knorpels trifft kein homogenes Material, sondern ein Organ, in dem Gewebe verschiedener Festigkeit zu einem einheitlichen Widerstandssystem zusammengeschlossen sind. Weder die Chondrone, also die Zellgruppen, noch das Gerüst aus Kollagenfasern können ohne die verbindende Wirkung der Proteoglykane ihre Funktion erfüllen. Man geht heute davon aus, daß die Schädigung von Chondrozyten und der nachfolgende Zelluntergang mit allen Folgen für die Erhaltung der Knorpelmatrix und insbesondere der Proteoglykane das erste Glied in der langen Kette der morphologisch nachweisbaren Progredienz der Arthrose darstellt.

Morphologisch zeigen sich die ersten demaskierten kollagenen Fasern. Damit erhält die Gelenkfläche die erste leichte Rauigkeit, sie glänzt an dieser Stelle nicht mehr. Lichtmikroskopisch ist die Gelenkfläche aufgefasert oder geschuppt (Abb. 4). Die kontinuierliche, glatte Fläche ist unterbrochen. Man sieht z.T. die morphologisch



Abbildung 4

noch intakte, geschlossene Oberfläche der Knorpelschicht. Der größere Anteil ist aber bereits gefasert. Betroffen sind bislang aber nur die beiden oberen Zonen des Gelenkknorpels. Die teilweise noch erhaltenen kleinen Areale maskierter Kollagenfibrillen rufen im lichtmikroskopischen Schnittbild den Eindruck zeretzter Fähnchen hervor (Abb. 5). Man spricht daher von fahnenartigen Abrissen. Ist erst einmal die Tangentialfaserschicht durchbrochen, treten im Gelenkknorpel völlig veränderte Spannungsverhältnisse auf. Der auf das Gelenk einwirkende Druck kann nicht mehr über die gesamte Oberfläche, sondern nur noch auf einzelne Areale verteilt werden. Die Belastbarkeit des Gelenkes ist verringert. Durch den Verlust der Kontinuität der tangentialen Fibrillenschicht hat die Funktion des Gelenkknorpels eine erhebliche Einbuße erlitten. Die jetzt auf die kleinere Fläche einwirkende Druckbelastung schädigt entlang der noch bestehenden Arkaden die senkrecht übereinander angeordneten Chondrone (Abb. 6). Mit dem Absterben dieser Knorpelzellen werden erneut Enzyme freigesetzt, die weitere Proteoglykane aus dem Verbundsystem herauslösen. Die Progredienz der arthrotischen Knorpelschädigung ist in Abb. 6 deutlich erkennbar.

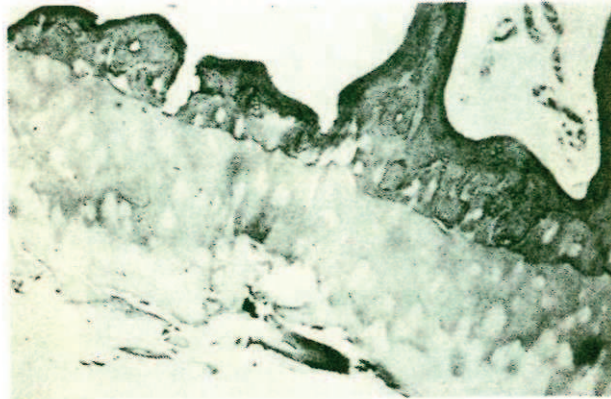


Abbildung 5



Abbildung 6

Infolge dieser Knorpelschädigung kommt es zu einer Reizung der knöchernen Platte und zu einer übermäßigen Proliferation der Knochenbildung (Abb. 7).

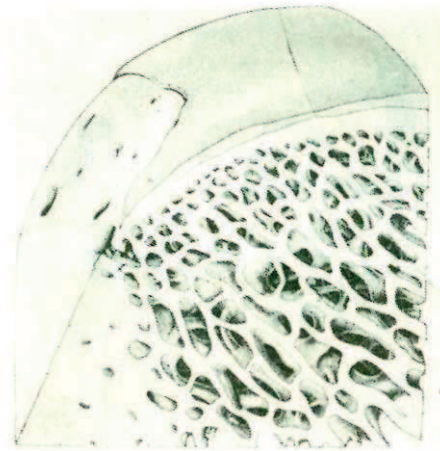


Abbildung 7

Trotz der Verstärkung der knöchernen Deckplatte entstehen schließlich infolge des andauernden Abriebes an den reibenden Gelenkflächen in Nachbarschaft der Sklerosierung erste kleine Ulzerationen (Abb. 8). Dabei können Anteile der Kortikalis in den Spongiosaraum einbrechen. Im Gegensatz zur Induktion einer Pseudozyste sind es hier größere Knochensplitter, die durchbrechen und eine direkte Verbindung zwischen Gelenkspalt und Knochenmark herstellen.

2. Die Arthritis

Die unter dem Begriff "Arthritis" zusammengefaßten Erkrankungen sind in Tab. 1 aufgelistet. Die pararheumatischen Erkrankungen werden auch als Kollagenosen oder Konnektivitiden bezeichnet. Sie haben nicht nur die klinische Gemeinsamkeit, daß sie Gelenk- oder Gefäßbindegewebe befallen. Histologisch kennzeichnet sie die fibrinoide Verquellung. Immunologisch treten mit unterschiedlicher Häufigkeit Autoantikörper gegen kleinmolekulare Gamma-Globuline und gegen Kernmaterial von Körperzellen auf; die Gamma-Globuline sind erhöht.

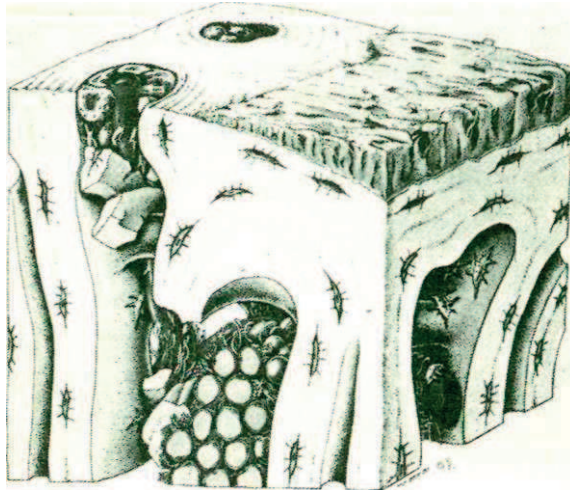


Abbildung 8

Der Begriff Arthritis schwindet deshalb zugunsten der Krankheitsbezeichnungen wie Rheumatisches Fieber, Chronische Polyarthrititis, Spondylitis ankylopoetica.

Tabelle 1 Arthritiden

- Rheumatisches Fieber
- Chronische Polyarthrititis
- Spondylitis ankylopoetica
- Pararheumatische Erkrankungen
 - + LE
 - + Periarteriitis nodosa
 - + Dermatomyositis
 - + Sklerodermie

Primär extraartikulär sind septisch-metastatische Arthritiden. Sie kommen durch Einschleppung von Erregern wie Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken oder Pneumokokken aus der Blutbahn zustande, können aber auch vom angrenzenden Knochengewebe her eindringen, z.B. bei Tbc und M. Bang.

Die Bezeichnung Infektarthritis wird mißverständlich sowohl für die septisch-metastatischen Gelenkentzündungen als auch für abakterielle Arthritiden nach Infekten gebraucht. Die Diagnose muß durch Punktat und Erregernachweis gesichert werden.

Auch andere, nicht entzündliche Erkrankungen gelenknaher Gewebe können das Bild einer Arthritis ergeben (Tab. 2) und müssen in die diagnostischen Erwägungen mit einbezogen werden.

Tabelle 2 Krankheiten gelenknaher Gewebe

PHS
Plasmozytom
Leukämien
Sarkoidosen
Hyperparathyreoidismus
Sarkome
Osteoporosen
Perartikuläre Harnsäureablagerungen bei Gicht

Arthralgien ohne oder mit flüchtigen, sterilen Gelenkergüssen bezeichnet man als Rheumatoide. Sie kommen vor bei Typhus, Brucellose, Hepatitis, Bakterienruhr, Masern, Windpocken und Scharlach - nicht zu verwechseln mit dem Rheumatischen Fieber nach Scharlach. Außerdem können sie bei Meningokokkenmeningitis, Pneumonie, Leptospirose, Lues und Tbc auftreten. Letztere wurde deshalb früher auch als Rheumatisme de Poncet bezeichnet. Auch die Gelenkbeteiligung beim Serumschock ist ein Rheumatoid.

Zytoplasmatische Therapie bei Arthrose und Arthritis

Arthrosen sind oft Lokalgeschehen eines Allgemeinleidens. Dafür sprechen die Erb- und Altersdisposition, die häufige Vergesellschaftung mit Fettsucht und Zuckerkrankheit sowie das Vorkommen von Arthrosen bei Alkaptonurie, Akromegalie, Myxödem oder M. Paget.

Zur Behandlung der Arthrosen verwendeten wir NEYARTHROS (Nr. 43) als Dilution für intraartikuläre Injektionen und NEYARTHROS SOL intramuskulär. Tab. 3 zeigt das Behandlungsschema. Außerdem gaben wir bei manchen Patienten noch NEYCHONDRIN (Nr. 68) intramuskulär.

Tabelle 3 Therapieverschlagn mit NeyArthros

1. Tag	NeyArthros	p. inj.	St. I, s.c.	2 Ampullen
2. Tag	NeyArthros	p. inj.	St. I, i.m.	3 Ampullen
3. Tag	NeyArthros	p. inj.	St. II, i.m.	3 Ampullen
4. Tag	NeyArthros	p. inj.	St. II, i.m.	3 Ampullen
5. Tag	NeyArthros	p. inj.	St. III, i.m.	3 Ampullen
6. Tag				
7. Tag				
8. Tag	1 Vial NeyArthros	Sol	i.m.	
9. Tag				
10. Tag				
11. Tag	1 Vial NeyArthros	Sol	i.m.	
Rp/3 OP NeyArthros p. inj.; 2 OP NeyArthro Vial-Sol				

Arthritiden behandeln wir mit NEYCHONDRIN-Dilutionen oder mit NEYCHONDRIN N (Nr. 68 N). Bei Autoaggressionserkrankungen hat sich NEYDESIB (Nr. 78) bewährt, zur Stimulierung des Mesenchyms NEYIMMUN (Nr. 73) .

Zur Objektivierung der Therapieergebnisse erfolgt vor Beginn der Therapie eine Arthroskopie. Nach Ende der Behandlung wird diese wiederholt. In den Fällen, bei denen die Therapie beendet wurde, wird die Arthroskopie auch nach einem therapiefreien Intervall wiederholt .

Gonarthrosebehandlung mit NEYARTHROS

U. DOLD und Th. GERZ
Gauting

Das Kniegelenk ist besonders häufig von Arthrose befallen. Etwa die Hälfte aller Menschen bekommt früher oder später im Laufe ihres Lebens Beschwerden, die auf eine vermehrte Abnutzung des Gelenkknorpels am Kniegelenk und entsprechende reaktive Veränderungen zurückzuführen sind. Damit gehört die Kniegelenksarthrose zu den häufigsten chronischen Leiden überhaupt.

Was führt zu einer Arthrose?

1. Eine statische Fehlbelastung,
2. Traumen oder evtl. Mikrotraumen,
3. eine altersbedingte Abnutzung und
4. Stoffwechselstörungen des Knorpels, bisher noch am wenigsten in Einzelheiten bekannt.

Alle vier Ursachen führen zu einem vermehrten Abrieb des Knorpels. Röntgenologisch wird dies sichtbar an einer Verschmälerung des Gelenkspaltes. Danach kommt es zu Umbauzeichen am angrenzenden Knochen, sichtbar an arthrotischen Zackenbildungen.

Knorpel besteht aus Kollagen, dazwischen liegendem Proteoglykan und eingestreuten Knorpelzellen. Das Kollagen stellt das Gerüstfasernetzwerk, die Proteoglykane die Quellsubstanz für ein Wasserpolster. Die Steuerung der Stoffwechselfvorgänge obliegt den Knorpelzellen.

Knorpel galt lange Zeit als nahezu totes, bradytrophes Gewebe. Neuere Untersuchungen des Knorpelstoffwechsels haben jedoch einen raschen Stoffaustausch erkennen lassen. Der Abbau des Knorpels wird durch eine Reihe von Enzymen bewirkt, so von der Hyaluronidase, von Elastasen, Kathepsinen, Plasmin und Metalloproteasen. Ein Knorpelaufbau in Form mechanisch widerstandsfähiger Regenerate konnte experimentell beim Tier nachgewiesen werden. Sogenannter Faserknorpel wird auch postoperativ als Regenerat beim Menschen beobachtet. Es kann also in einem gewissen Umfang auch zerstörter Knorpel wieder

aufgebaut werden. Offenbar sind solche Regenerationsvorgänge um so vollständiger, je jünger der Organismus ist.

Die Frage, ob eine wirksame medikamentöse Arthrosebehandlung möglich ist oder ob man hier einen schicksalhaften Abnutzungsprozeß in Kauf nehmen muß, stellt sich seit langem. Aber erst in jüngerer Zeit sind experimentelle und klinische Arbeiten zu dieser Fragestellung erschienen (MAIER und WILHELMINI, 1982). Viele Befunde deuten darauf hin, daß auf dem Wege eines verbesserten Knorpelstoffwechsels das Arthrosegeschehen teilweise rückgängig gemacht werden kann, zumindest aber in seinem Ablauf zur fortschreitenden Gelenkzerstörung aufgehalten oder verlangsamt werden kann (KALBHEN, 1984).

Es gibt auf dem Pharmamarkt eine Reihe von Medikamenten mit der Indikation einer Chondroprotektion (Tab. 1). Wir haben in einer Studie, die über ein Jahr durchgeführt wurde, an 50 Patienten mit der klinischen Symptomatik einer Gonarthrose die Wirksamkeit von NEY-ARTHROS erprobt.

Tabelle 1 Die bekanntesten Medikamente mit der Indikation einer Chondroprotektion

Name	Inhaltsstoff
Arteparon	Glukosaminoglykan-Polysulfat
Arumalon	Extrakt aus Knorpel und Knochenmark
Dona 200	Glukosaminsulfat
Structum	Chondroitin-Sulfat
Gluyvenoi	Tribenosid
NeyChondrin	Extrakt diverser Organe
NeyArthros	Extrakt aus Knorpel und Synovia
Gumbaral	Ademetionin-Tosilat

Die eine Hälfte der Patienten bekam während eines vierwöchigen Kur-aufenthaltes NEYARTHROS als Dilution und Sol (Tab. 2) intramuskulär verabreicht. Zugleich erhielten die Patienten physikalisch-therapeutische Maßnahmen in Form einer stabilisierenden muskulären Übungsbehandlung als Gruppentraining, außerdem Elektrowärme, Fangopackungen und Wassergymnastik.

Tabelle 2 Behandlungsschema bei Gonarthrose

Wochentag	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
Montag	NeyArthros Dil. 2 Amp. s.c. I	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.
Dienstag	NeyArthros Dil. 2 Amp. s.c. I			
Mittwoch	NeyArthros Dil. 2 Amp. s.c. II	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.	NeyArthros ¹ -Sol 1 Amp. i.m.
Donnerstag	NeyArthros Dil. 2 Amp. s.c. II			
Freitag	NeyArthros Dil. 2 Amp. s.c. II	NeyArthros •Sol 1 Amp. i.m.	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.	NeyArthros -Sol 1 Amp. i.m.

Die Kontrollgruppe erhielt die gleiche physikalische Therapie. Ein Placebo wurde nicht gespritzt.

Die Zuteilung zur Behandlungs- oder Kontrollgruppe erfolgte nach einem Losverfahren: Bei Aufnahme eines Patienten in die Studie wurde der Reihenfolge nach ein von der Firma vitOrgan vorbereiteter, verschlossener Umschlag geöffnet, in dem die entsprechende Gruppenzuteilung vermerkt war.

Als Nebenwirkung während der Behandlung kam es nur in einem Fall zu Rötungen an der Injektionsstelle, die bei Fortführung der Behandlung wieder verschwanden. Die Injektionen wurden zum Teil als schmerzhaft angegeben. Ein Therapieabbruch erfolgte in keinem Fall.

Als objektive Beurteilungskriterien dienten die röntgenologisch erkennbaren Gelenkveränderungen (Tab. 3). Dabei stellte sich nachträglich heraus, daß das Ausmaß stärkerer röntgenologischer Veränderungen in der Kontrollgruppe ausgeprägter war. Allerdings ist bekannt, daß das Beschwerdebild der Arthrose nicht mit den röntgenologisch erkennbaren Veränderungen parallel geht.

Mehr Gewicht wurde auf die subjektiven Kriterien Ruheschmerz, Bewegungsschmerz, Belastungsschmerz gelegt. Vom Arzt geprüft wurden die Kriterien Gelenkreiben, Bewegungseinschränkung und Weichteilschwellung.

Sogenannte aktivierte Arthrosen mit entzündlichen Gelenkergüssen wurden in die Studie nicht aufgenommen.

Eine Beurteilung der subjektiven Beschwerden und der objektiven Untersuchungskriterien wurde unter der Behandlung wöchentlich vorge-

nommen. Gewertet wurde das Abschlußergebnis nach vier Wochen Behandlung sowie das Ergebnis der Nachuntersuchung nach einem halben Jahr und das Ergebnis der Nachuntersuchung nach einem Jahr (Tab. 4). Die Beurteilungskriterien wurden zusammengefaßt und die Beurteilung "gebessert", "unverändert", "verschlechtert" abgegeben.

Tabelle 3 Gonarthrose. NeyArthros -Studie Tabelle 4 Gonarthrose. NeyArthros-Studie, Untersuchungskriterien

Röntgenbefunde	Arthrose		
	gering	mittel	stark
Verumgruppe	1	17	4
Kontrollgruppe	0	10	10

	Verbesserung		Unverändert		Verschlechterung	
	V	K	V	K	V	K
Ruheschmerz	7	7	14	9	1	4
Bewegungsschmerz	8	5	13	12	1	3
Belastungsschmerz	7	3	11	10	4	7
Crepitatio	9	4	10	13	3	3
Bewegungseinschränkung	6	2	13	13	3	5
Weichteilschwellung	2	2	19	16	1	2

V = Verumgruppe mit NeyArthros ; K Kontrollgruppe ohne NeyArthros

Nach vier Wochen Behandlung fand sich in der NEYARTHROS-Gruppe eine Besserungsrate von 68% gegenüber 50% in der Kontrollgruppe. Bei der Nachuntersuchung nach einem halben Jahr waren in der NEYARTHROS-Gruppe immer noch 59% gebessert, während in der Kontrollgruppe nur noch 20% eine Besserung angaben. Nach einem Jahr waren noch 50% der mit NEYARTHROS behandelten Patienten subjektiv und objektiv gebessert in der Kontrollgruppe waren es noch 30% (Abb. 1).

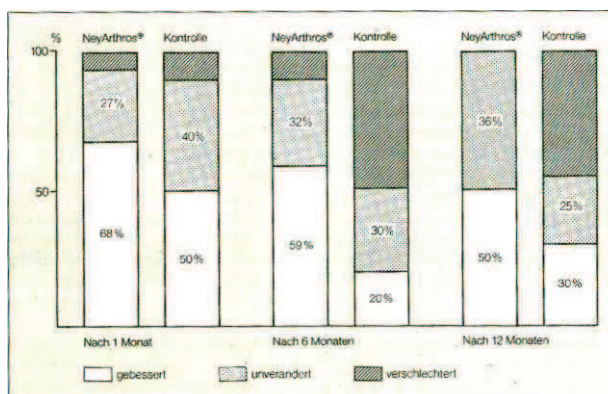


Abbildung 1 Gonarthrose. Randomisierte Einjahres-Studie mit NeyArthros und physikalischer Therapie (n = 22) gegenüber einer Kontrollgruppe (n = 20) nur mit physikalischer Therapie

Wir folgern, daß eine medikamentöse Arthrosebehandlung sinnvoll ist und zu besseren Ergebnissen auch in einer langen Nachbeobachtungsphase führt, als die physikalische Therapie allein. Weiterhin haben wir in dieser Studie gezeigt, daß NEYARTHROS wirksam ist (LACHNIT 1983; LEHNHARDT 1986).

Literatur:

- GREILING, H.: Biochemische Untersuchungen über mögliche antiarthrotisch-wirksame Medikamente. Z. Rheumatol. 42, 153-158 (1983)
- MAIER, R., WILHELMINI, G.: Neue experimentelle Ergebnisse über Knorpeldestruktion und -protektion. Kassenarzt, 22, 2290-2296 (1982)
- KALBHEN, D.A.: Können Medikamente Arthrose fördern - können Medikamente Arthrose hemmen? Akt. Rheumatol. 9, 63-71 (1984) (Sonderheft)
- LACHNIT, K.-S.: Behandlung von Arthrosen mit zytoplasmatischen Substanzen in der Geriatrie - eine klinische Doppelblindstudie. Therapiewoche 33, 130-135 (1983)
- LEHNHARDT, K.: Erfahrungen bei der Behandlung mit NEYARTHROS bei degenerativen Gelenkveränderungen. Therapiewoche 36, 65-67 (1986)

Behandlung von Knorpelschäden des
Kniegelenkes mit NEYARTHROS

K. LEHNHARDT
Bad Dürkheim

Degenerative Knorpelschäden spielen sich vorwiegend an den sog. tragenden Gelenken ab, wobei das Kniegelenk besonders disponiert ist. Wenn wir die spondylarthrotischen Veränderungen mit anteilmäßig fast 60% ausschließen, so liegt die Gonarthrose mit 27% weit vor allen anderen arthrotischen Veränderungen.

Ursache für die Entstehung der meist sekundären Gonarthrose sind insbesondere statische präarthrotische Faktoren in Form von X- und O-Beinen, weniger häufig auch posttraumatische oder Postmenishektomie-Zustände.

Entsprechend diesen pathomechanischen Prinzipien lassen sich im Bereich des Kniegelenkes fast ausschließlich unilaterale Arthrosen, d.h. medial oder lateral betonte degenerative Veränderungen nachweisen. Abb. 1 zeigt die Entstehung einer sog. medialen Kniearthrose am Beispiel des Varusknies. Die jahrzehntelange Fehl- und Überlastung des inneren Knieanteiles führt zu einer allmählichen Zerstörung des entsprechenden Gelenkbereiches, wobei die sekundäre Instabilität durch relative Lockerung des Innenbandes den Fortgang der Arthrose fördert. Entsprechend diesem Entstehungsmechanismus ist in schweren Formen der Kniearthrose die operative Achsenkorrektur oder in desolaten Fällen der partielle Gelenkersatz mit sog. Schlittenprothesen nicht zu umgehen.

Eingeschlossen in die Problematik der Kniegelenksarthrose ist jedoch besonders auch das femoropatellare Gleitlager mit Entstehung einer Retropatellararthrose. Die Form dieser Arthrose des Kniegelenkes, die wir bei massiven Fehlformen der Patella bzw. Störungen des femoropatellaren Gleitlagers finden, manifestiert sich subjektiv besonders in Form von Schmerzen beim Treppensteigen bzw. Bergwandern, kann jedoch auch längeres Sitzen wie bei Kinobesuch oder Autofahren durch die andauernde Rechtwinkelstellung des Kniegelenkes und die dabei entstehende Kompressionsbelastung der Patellarückfläche zur

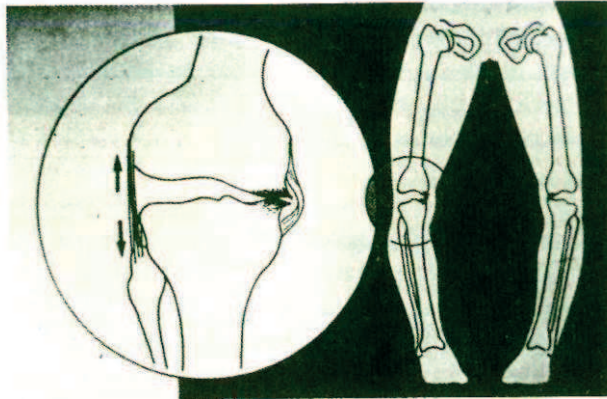


Abbildung 1 Entstehung einer medialen Kniearthrose

Abb. 1 Entstehung einer medialen Kniearthrose

Qual werden lassen. In der täglichen Praxis wird der behandelnde Arzt besonders mit den leichten bis mittelschweren Formen der Gonarthrose bzw. der Retropatellararthrose konfrontiert. Bei der Behandlung dieser Form steht naturgemäß zunächst die Schmerzbehandlung im Vordergrund, wobei das Spektrum von der Gabe oraler Antirheumatika, Einreibungen oder physikalischen Maßnahmen bis zur intraartikulären Injektion verschiedener Antiphlogistika reicht. Dauerhafte Besserung kann jedoch nach Wiedererlangung des klinisch stummen Stadiums nur durch eine Basistherapie erreicht werden, in der die Progredienz der Arthrose, d.h. ein Fortgang des Knorpelabriebs verhindert wird.

Bei der Anwendung derartiger Knorpelschutzpräparate, sog. Chondroprotektiva, wird als wesentliches klassisches Wirkprinzip gefordert, daß die Zahl und die Funktion der nach FASSBENDER vorgegebenen Chondrozyten erhalten bleibt, bzw. daß diese zur Neosynthese von Knorpelmatrix, d.h. Kollagen und Proteoglykanen, stimuliert werden.

Bei Anwendung zytoplasmatischer Präparate können die bisherigen hypothetischen Überlegungen der Chondroprotektion dahingehend erweitert werden, daß auch eine gewisse Knorpelsynthese vermutet werden darf. Dabei werden möglicherweise gewisse Selbstreparierkräfte dynamisiert, wie WANDERKA vermutet. Von KLÜMPER wurde die These aufge-

stellt, daß eine Einlagerung von intraartikulär injizierten zytoplasmatischen Biomolekülen durch Aggregation an Kollagen stattfindet, so daß knorpelige Defekte wie durch eine "Kittsubstanz" geglättet werden. Daß derartige Überlegungen nur eine sehr begrenzte Aussagekraft besitzen, ist verständlich.

Wir haben daher versucht, durch eine umfangreiche Studie mit intraartikulär injiziertem NEYARTHROS bei insgesamt 45 Patienten mit vorwiegend leichten bis mittelschweren Formen einer Gonarthrose bzw. Retropatellararthrose die bisherigen theoretischen Erkenntnisse zu festigen. Dabei konnte das therapierte Patientengut bisher nach einem halben Jahr nachkontrolliert werden. Ziel der Untersuchungsreihe war einerseits der Nachweis einer Verbesserung klinischer Parameter wie Schmerzhaftigkeit, Aktivitätszeichen und Gehleistung, andererseits sollte versucht werden, objektive Hinweise nicht nur für einen Knorpelschutz, sondern evtl. auch für eine gewisse Knorpelsynthese zu finden. Es wurden daher bei einem Teil der Patienten arthroskopische Untersuchungen vor der Behandlung und nach einem Jahr durchgeführt, zudem sollte durch sorgfältige röntgenologische Auswertung der Gelenkspaltverhältnisse nach mindestens einem Jahr geprüft werden, inwieweit möglicherweise in einzelnen Fällen eine gewisse Chondrostimulation, die sich in Form einer röntgenologisch sichtbaren Verbreiterung des Gelenkspaltes manifestieren würde, stattgefunden hat.

Das therapeutische Vorgehen bestand bei allen Patienten in einer zweimal wöchentlich durchgeführten intraartikulären Applikation von NEYARTHROS-Dilutionen der Stärke I, jeweils in Kombination mit wenigen ml eines Langzeitanästhetikums. Die Behandlungsdauer betrug drei Wochen. Nach vierwöchiger Pause folgte eine ebenfalls drei Wochen dauernde Behandlungsserie mit NEYARTHROS-Dilutionen Stärke II.

Während der gesamten Behandlungsphase wurde versucht, zusätzlich eine möglichst optimale mechanische Entlastung des arthrotischen Gelenkbereiches durch Schuhänderungen bzw. Stockentlastung zu erreichen, um eine weitere Verbesserung der Chondrostimulation zu bewirken.

Zur Untersuchung herangezogen wurden fast ausschließlich leichte bis mittelschwere Formen von Kniegelenksarthrosen, d.h. der Stadien I und II der röntgenologischen Einteilung nach KELLGREN (Tab. 1). Dabei wurde von der Überlegung ausgegangen, daß die besten Therapieerfolge zu erzielen sind, wenn Knorpelaufrauungen, scholliger Knorpelzerfall oder Knorpeldefekte noch nicht Markstückgröße überschritten haben, so daß die theoretischen Überlegungen einer Glättung dieser Bezirke durch den sog. Kittmechanismus am ehesten erfüllt werden können.

Tab. 1 Röntgenologische Einteilung der Arthrose nach KELLGREN

Stadium I	Beginnende Osteophyten, keine Verschmälerung des Gelenkspaltes, geringe subchondrale Sklerosierung
Stadium II	Geringe Gelenkspaltverschmälerung, unregelmäßige Gelenkkonturen, deutliche Osteophytenbildung
Stadium III	Ausgeprägte Osteophytenbildung, deutliche Gelenkkonturenunruhe, Gelenkspaltverschmälerung, Zystenbildungen

Schwere Formen der Arthrose mit ausgedehnten sklerosierten Knochenbezirken bzw. sog. Knochenglatzen sind nach unserer Ansicht nicht kausal zu beeinflussen.

Tab. 2 zeigt eine Zusammenfassung des bisher untersuchten Krankengutes bezüglich geschlechtlicher Verteilung, Dauer der Krankheit sowie Röntgenstadien, wobei immerhin bei der Hälfte der Patienten ein bilateraler Befall nachgewiesen werden konnte. Die wesentlichsten klinischen Kriterien des Behandlungserfolges der nach ein, drei und sechs Monaten durchgeführten Kontrolluntersuchungen waren Besserung von Belastungsschmerzen, Aktivität (d.h. Kapselschwellung, Überwärmung und evtl. Erguß) sowie Beeinflussung der Gehleistung (Abb. 2).

Tab. 2 Struktur des Krankengutes zu Beginn der Behandlung mit NEYARTHROS

Anzahl	45		
Geschlecht	21/ 24		
Dauer der Krankheit	bis 1 Jahr 10	bis 5 Jahre 21	über 5 Jahre 14
Röntgenstadien	Stadium I 22	Stadium II 17	Stadium III 6
Verteilungsmuster	unilateral 30	bilateral 15	

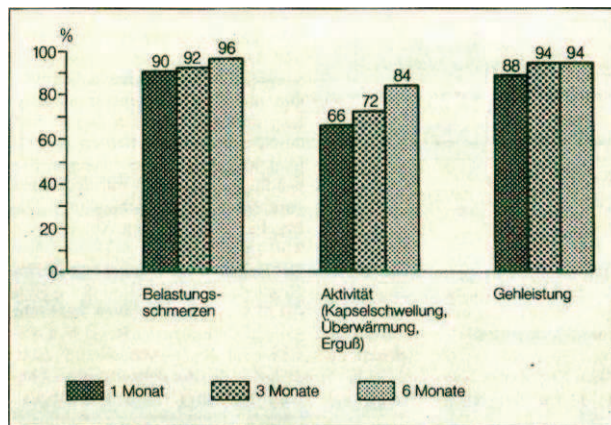


Abb. 2 Prozentuale Besserung von Einzelsymptomen nach i.a. Behandlung mit NEYARTHROS

Bezüglich der Schmerzhaftigkeit fand sich bereits nach einem Monat eine erstaunlich hohe, 90%ige Besserungsrate. Dabei könnte möglicherweise der hyperämisierende Effekt von intraartikulären Injektionen eine gewisse analgesierende Rolle spielen. Immerhin kommt es in der Folge zu einer weiteren stabilen Verbesserung des Schmerzbildes von fast 100%. Eine Beeinflussung der Aktivitätszeichen der Gonar-

throse war verständlicherweise erst nach langfristiger Behandlung zu erwarten, es fand sich jedoch nach sechs Monaten immerhin eine 84%ige Verbesserung des Reizzustandes, wobei lediglich bei chronischen Verlaufsformen mit einer Krankheitsdauer von über fünf Jahren keine Veränderung des synovistischen Reizzustandes festzustellen war. Die Gehleistung korrelierte naturgemäß mit dem Schmerzbild. Erst Langzeituntersuchungen können eine signifikante Besserung der Gehleistung aufgrund einer Verbesserung des Knorpelzustandes belegen.

Bei der Auswertung der subjektiven Besserung (Abb. 3) ergab sich bereits nach einem Monat in 70% der untersuchten Fälle ein deutlich gebesserter Zustand, einschließlich 20% mit völliger Beschwerdefreiheit. Diese Auswertung besserte sich noch um 10% nach drei Monaten, um sich auf eine stabile deutliche Besserungsrate von wiederum 70% einzupendeln. Es muß daraus geschlossen werden, daß ca. drei Monate nach Applikation des i.a. injizierten NEYARTHROS eine allmähliche Stabilisierung der Knorpelsituation einsetzt.

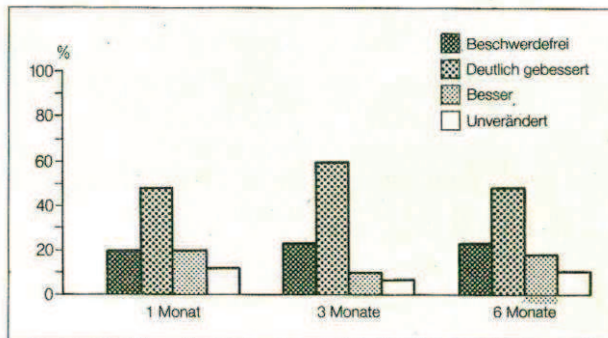


Abb. 3 Prozentuale Gesamtbesserung durch i.a. Behandlungen mit NEYARTHROS nach 1, 3 und 6 Monaten

Größere Beweiskraft der positiven zytoplasmatischen, chondroprotektiven bzw. chondrostimulierenden Wirkungsweise von NEYARTHROS als diffizile hypothetische Überlegungen und In-vitro-Untersuchungen zum Knorpelstoffwechsel dürften die Langzeitbeobachtungen im Rahmen dieser Studie mit sich bringen. Dabei dürften insbesondere die arthroskopischen Gelenkkontrollen nach einem Jahr und die Beurteilung der röntgenologischen Gelenkspaltverhältnisse signifikante Hinweise für die Wirksamkeit von NEYARTHROS als Basistherapeutikum bei Arthrosen liefern.

Klinische Erfahrung mit Dilutionen makromolekularer
Organlysate (NEYARTHROS) bei Gonarthrosen

G. VETTER
Bensheim

Nach einigen Bemerkungen über moderne Auffassungen zur Pathogenese der primären Arthrosen und einer kurzen Übersicht über das derzeit zur Verfügung stehende therapeutische Arsenal wird über einige Erfahrungen an 40 Patienten mit aktivierten Gonarthrosen berichtet, die mit intraartikulären Injektionen im offenen Versuch behandelt wurden.

In die Studie gingen 23 Frauen und 17 Männer ein, wobei das durchschnittliche Alter bei den Frauen bei 69,9 Jahren (56-90 Jahre) lag und bei den Männern bei 68,3 Jahren (47-85 Jahre) (Abb. 1).

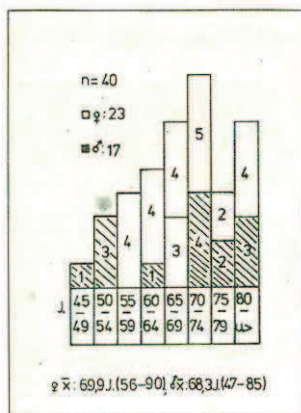


Abbildung 1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Patienten waren fast alle mit irgendeinem Verfahren vorbehandelt. Auf vergleichbare Bedingungen während des Versuches wurde geachtet. Die Testparameter waren subjektiver Art - wie Schmerz in Ruhe und Belastung, Morgensteife - sowie objektive Parameter - wie Schwellung durch Erguß oder Kapselverdickung, Beweglichkeit (Neutral-0-Methode) und Gehzeit.

Die Patienten erhielten dreimal pro Woche eine intraartikuläre Injektion mit NEYARTHROS, und zwar zwei Wochen lang die Dilution Stärke I, dann weitere sechs Wochen die Dilution Stärke II. Der klinische Befund wurde vor Beginn der Behandlung, nach vier Wochen und bei Abschluß bzw. nach acht Wochen Therapie festgestellt.

18 Patienten beendeten die Behandlung schon nach sechs Wochen, weil bis zu diesem Zeitpunkt bereits eine entscheidende Besserung eingetreten war.

Die Beurteilung erfolgte durch Vergleich der genannten subjektiven und objektiven Parameter am Anfang und am Ende der Studie und durch einen vom Patienten zu treffenden Vergleich des jetzigen Behandlungsergebnisses mit dem einer vorausgegangenen Behandlung. Die Ergebnisse sind in den Abb. 2-7 dargelegt.

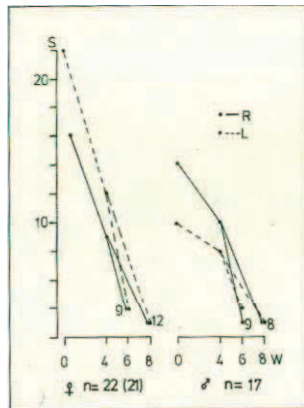


Abbildung 2 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bei Schmerzen in Ruhe

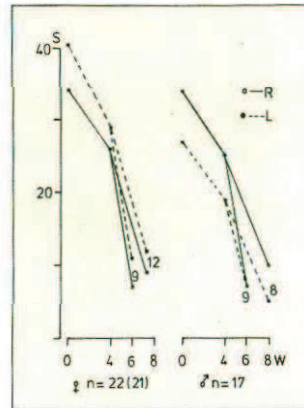


Abbildung 3 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bei Schmerzen in Bewegung

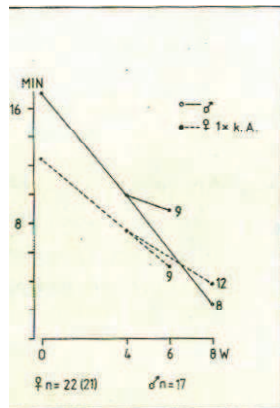


Abbildung 4 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bei Morgensteifigkeit

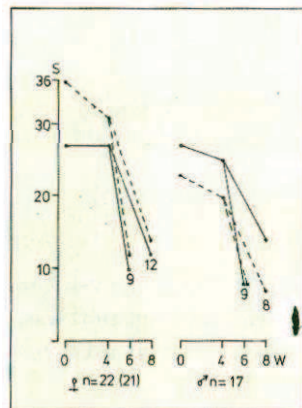


Abbildung 5 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bei Bewegungsbehinderung

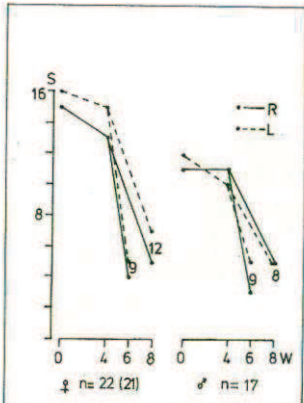


Abbildung 6 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bei Kapselschwellung

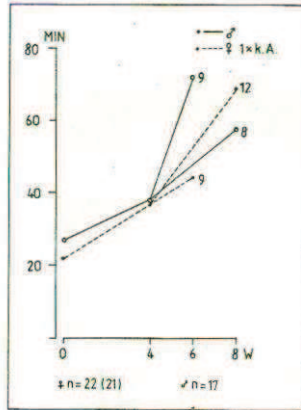


Abbildung 7 Steigerung der Gehleistung mit NeyArthros

Die Resultate sind überzeugend. Das Urteil der Patienten und des Arztes fiel in der weitaus größten Zahl sehr gut und gut und in der Regel weit besser als für die Vorbehandlung (Abb. 8) aus.

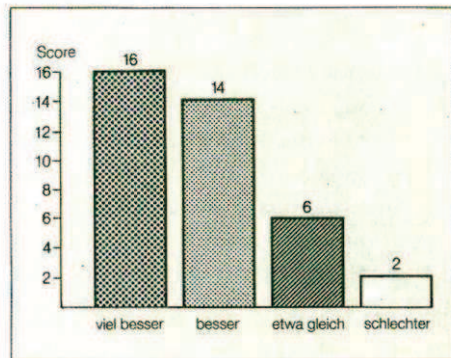


Abbildung 8 Arzt-Patienten-Urteil nach Behandlung von Kniearthrose mit NeyArthros. Ergebnisse von 38 (40) Patienten im Vergleich zum Ausgangsbefund

Die Verträglichkeit war außerordentlich gut; in keinem Fall führten unerwünschte Wirkungen zum Abbruch der Behandlung (Abb. 9).

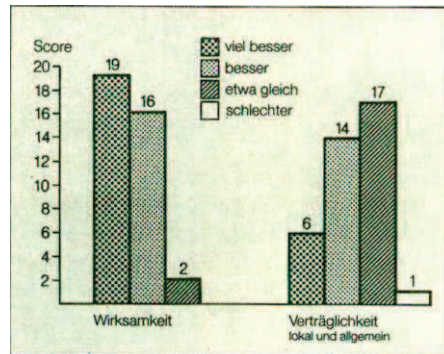


Abbildung 9 Wirksamkeit und Verträglichkeit von NeyArthros bei Kniearthrose. Ergebnisse von 37 (40) Patienten. Patientenurteil im Vergleich zur Vorbehandlung

Die Laboruntersuchungen mit dem üblichen Routinescreening ergaben keinen Anhalt für latente Nebenwirkungen und auch nicht für Interaktionen mit anderen, zur gleichen Zeit notwendigerweise zur Behandlung von Begleitkrankheiten verabreichten Medikamenten wie Antidiabetika, Hochdruckmittel und Digitalisglykoside.

Zur Absicherung der unerwartet guten Ergebnisse hinsichtlich Wirkung, lokaler und allgemeiner Verträglichkeit wurde eine weitere Beobachtungsreihe begonnen, wobei im Doppelblindversuch die Resultate einer intraartikulären Therapie mit NEYARTHROS in vergleichender Prüfung den Beobachtungen gegenübergestellt wurden, die mit einer intraartikulären Anwendung von D-Glukosaminsulfat gewonnen wurden. Einschlußkriterien waren wiederum aktivierte Gonarthrosen, wobei auf die Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schweregrad und klinischem Status der Arthrose geachtet wurde.

Jetzt erhielten die Patienten für je drei Wochen die Dilutionen Stärke II und Stärke III oder 3 x 1 Ampulle zu 3 ml D-Glukosaminsulfat intraartikulär. Zum Zeitpunkt der Berichterstattung waren jeweils 13 Fälle abgeschlossen. In jeder Gruppe litten je fünf Patienten an Hochdruck und Diabetes, in der Glukosaminsulfat-Gruppe zusätzlich noch an peripheren und zentralen Durchblutungsstörungen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Begleiterkrankungen sind in Abb. 10 dargestellt. Die Beurteilungskriterien waren wieder-

um Schmerz in Ruhe und bei Belastung, Beweglichkeit nach der Neutral-O-Methode, Anlaufschmerz, Flexionswinkel sowie Gehleistung. Die Ergebnisse ersehen Sie aus den Abb. 11-15.

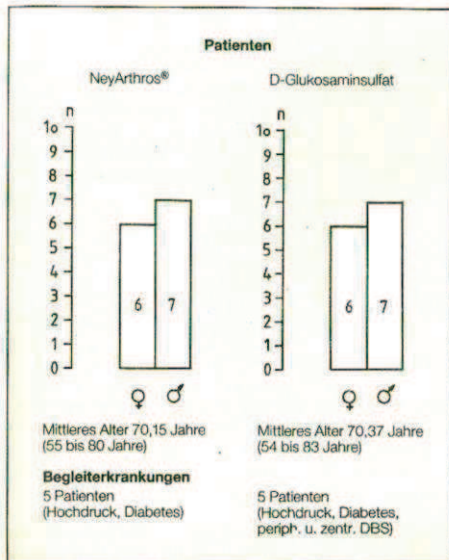


Abbildung 10 Alters- und Geschlechtsverteilung mit Begleiterkrankungen. Vergleich von NeyArthros® zu D-Glukosaminsulfat

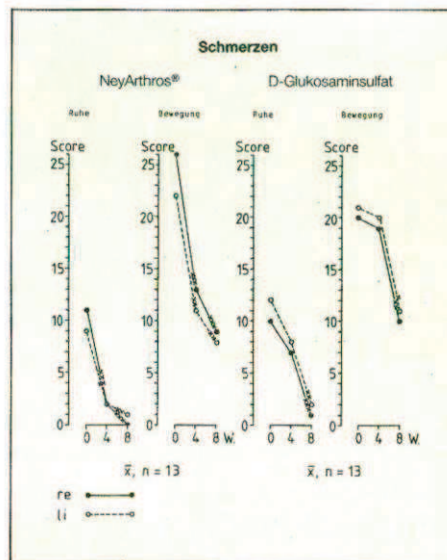


Abbildung 11 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bzw. D-Glukosaminsulfat bei Schmerzen in Ruhe und Bewegung

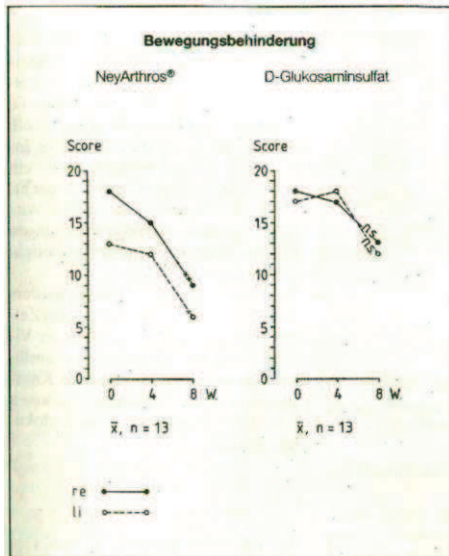


Abbildung 12 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bzw. D-Glukosaminsulfat bei Bewegungsbehinderung

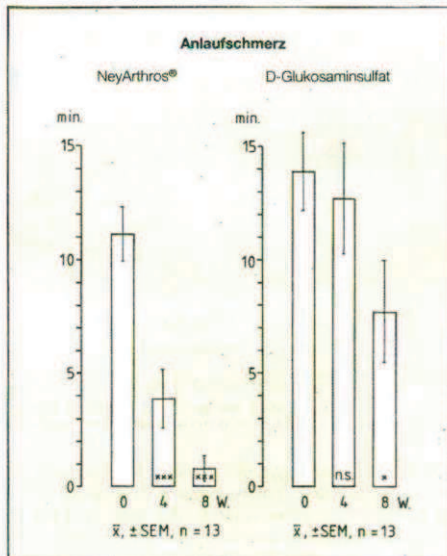


Abbildung 13 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bzw. D-Glukosaminsulfat bei Anlaufschmerz

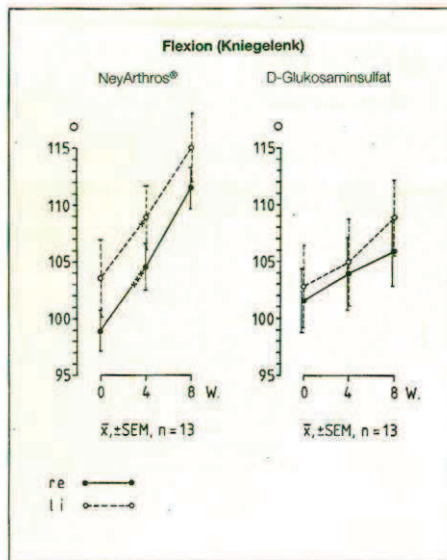


Abbildung 14 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bzw. D-Glukosaminsulfat. Flexion des Kniegelenks.

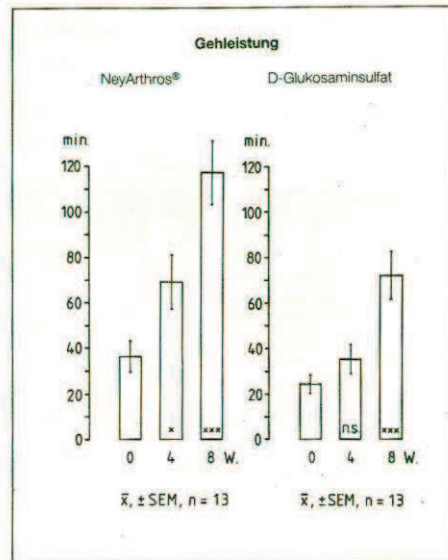


Abbildung 15 Behandlungsergebnis mit NeyArthros bzw. D-Glukosaminsulfat. Verbesserung der Geheleistung.

Hier zeigt sich, daß sowohl die subjektiven Parameter, also die verschiedenen Schmerzqualitäten, als auch die objektiven Befunde wie Beweglichkeit und Geheleistung nach NEYARTHROS-Gabe wesentlich schneller und in einem wesentlich stärkeren Ausmaß gebessert waren als nach der Referenzsubstanz. Die Unterschiede zeigen statistische Signifikanz.

Der Flexionswinkel des Kniegelenks war deutlich größer. Unerwünschte Wirkungen traten bei der Behandlung mit NEYARTHROS nicht auf.

In der Vergleichsserie mit D-Glukosaminsulfat gaben nahezu die Hälfte der Patienten einen kurzdauernden und wenig intensiven Injektions-schmerz an, der bei zwei Kranken von einem Reizerguß gefolgt war.

Eindeutig war auch die Patientenpräferenz, die mit der Globalbeurteilung des Arztes übereinstimmte, was in Abb. 16 sichtbar wird. Die Therapieadhärenz ist auch dadurch überzeugend, daß Ausfälle nicht zu verzeichnen waren. Es spricht für die Qualität einer Behandlung, wenn ein Patient bis zu 24 intraartikuläre Injektionen klaglos hinnimmt und so ein Complianceproblem nicht entsteht.

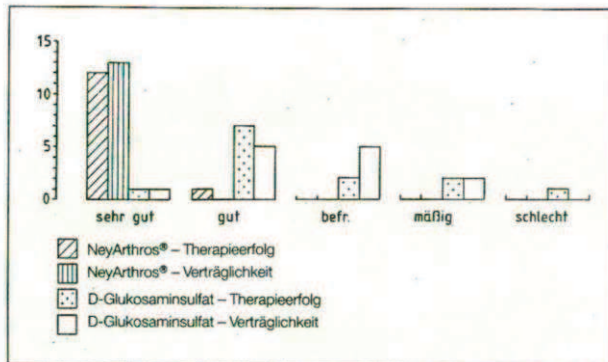


Abbildung 16 Therapieerfolg und Verträglichkeit in der Beurteilung von Arzt und Patient sind gleich (n = 13/13). Vergleich von NeyArthros® mit D-Glucosaminsulfat

Über die Dauerhaftigkeit der Wirkung werden Nachuntersuchungen durchgeführt, über die später berichtet werden soll.

Es scheint, daß die durch besonders schonende Verfahren aus fetalen Zellen gewonnenen Wirkstoffe eine Vitalisierung der Chondrozyten auslösen, deren zentrale Stellung im Knorpelstoffwechsel bei diesen Läsionen und deren Regeneration wohl dokumentiert ist.

NEYCHONDRIN bei der Therapie
der chronischen Polyarthrititis

R. EBERL und A. DUNKY
Wien - Laim

Die chronische Polyarthrititis, eine entzündliche, immunologisch untermauerte Gelenkerkrankung, zeichnet sich durch ihre Chronizität und durch einen progredienten, destruktiven Verlauf aus. Wenn wir uns den Beginn der Erkrankung anschauen, sind es ca. 22% der Erkrankungen, die akut auftreten, während 78% einen schleichenden Beginn aufweisen und sich über Wochen bis Monate allmählich zum vollen Krankheitsbild ausbilden.

Der akute Beginn erfolgt innerhalb von Tagen oder Wochen. Manchmal kann man anamnestisch kleine Prodromalstadien wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit erheben. In langfristigen, retrospektiven Untersuchungen konnte nun der Verlaufstyp dieser chronischen Polyarthrititis definiert werden. Wir sehen dabei, daß ca. 50% der Fälle einen remittierenden Verlauf aufweist und die zweite Hälfte entweder in eine chronisch maligne Form oder allmählich über Jahre in eine intermittierende Form übergeht. Das heißt, das Anfangsstadium, die ersten eineinhalb Jahre sind entscheidend für den späteren Verlauf der Erkrankung.

Abb. 1 zeigt Formen der chronischen Polyarthrititis. Sehen wir uns die Hände an, die Hände als Visitenkarte des Patienten. Hier können wir die Veränderungen sehr deutlich erkennen. Rechts sehen wir eine deutliche Synovitis im Bereich der Streckersehne des Karpalgelenkes, auch eine leichte Schwellung im Bereich der Metakarpophalangealgelenke, während die anderen distalen Gelenke noch nicht befallen sind. Die linke Hand zeigt schon eine beginnende ulnare Deviation, die rechte Hand eine Subduktion des Ulnarisklappchens und eine ausgeprägte Synovitis (der Dickung) im Bereich der MCP-Gelenke.



Abb. 1 Formen der chronischen Polyarthritis

Welche Möglichkeiten der Früherkennung haben wir? Tab. 1 zeigt verschiedene Kriterien, die aufgestellt wurden: die New Yorker Kriterien, die ARA-Kriterien und die Rom-Kriterien. Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose im Frühstadium wird nach diesen Kriterien bewertet. Die New York-Kriterien werden in vier Punkte eingeteilt. Hier werden erwähnt:

- Früher oder jetzt auftretende Entzündung und Gelenkschmerzen in mindestens drei Gelenken.
- Gleichzeitig Schwellung und Bewegungseinschränkung sowie teilweise Subluxation in mehr als drei Gelenken. Sie müssen vom Arzt festgestellt werden. Zwei bis drei Gelenke sollen symmetrisch befallen sein.
- Röntgen: Erosionen im Bereich der Hände-Füße, Grad II-III.
- Positiver Rheumafaktor.

Sie sehen, daß diese New York-Kriterien eigentlich ein späteres Stadium der Erkrankung genau definieren, so daß wir heute hauptsächlich die ARA-Kriterien verwenden.

ARA-Kriterien

1. Morgendliche Steifheit
2. Bewegungs- oder Druckschmerz: mindestens 1 Gelenk
3. Weichteilschwellung und/oder Erguß (nicht nur Knochenverdickung): mindestens 1 Gelenk
4. Schwellung mindestens eines weiteren Gelenks. Freies Intervall, max. 3 Monate
5. Bilateral-symmetrische Gelenkschwellung (nicht Finger-Endgelenke!) Finger- und Zehengrund- und Fingermittelgelenke nicht absolut symmetrisch.

1-5 Dauer mindestens 6 Wochen!

6. Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen. Streckmuskeln oder juxtaartikulär
7. Typische Röntgenbefunde, mindestens gelenknahe Osteoporose
8. Pos. Rheumafaktor-Test mit einer bei normalen Kontrollen max. 5% positiv reagierenden Methode
9. Synovialflüssigkeit: schwaches Muzin-Präzipitat
10. Charakteristische histologische Veränderungen der Synovialmembran: mindestens 3 Kriterien
11. Charakteristische histologische Veränderungen in subkutanen Knoten

Kriterien 1-8 = Rom-Kriterien**Ausschlusskriterien**

1. Typisches Exanthem eines Lupus erythematosus disseminatus (LED)
2. Hohe Konzentration von LE-Zellen im Blut
3. Histologischer Nachweis einer Periarteriitis nodosa
4. Klinische Symptome einer Dermatomyositis
5. Sichere generalisierte Sklerodermie
6. Charakteristisches Krankheitsbild des Rheumatischen Fiebers
7. 8. Manifestationen und Laborbefunde von Gicht
9. Mikrobiell verursachte infektiöse Arthritis
10. Bakteriologisch oder histologisch nachgewiesene Gelenktuberkulose
11. Reiter-Syndrom
12. Schulter-Hand-Syndrom
13. Osteo-Arthropathia hypertrophica (Pierre Marie Bamberger)
14. Neurogene Arthropathie
15. Alkaptonurie
16. Histologisch gesicherte Sarkoidose
17. Multiples Myelom
18. Erythema nodosum
19. Myeloische oder lymphatische Leukämie
20. Agammaglobulinämie
21. Gesicherte ankylosierende Spondylitis

Tab. 1 Kriterien der Diagnose zur Früherkennung der cP

Sie umfassen insgesamt 11 Punkte, und zwar sowohl klinische als auch serologische Punkte. Die ersten fünf Punkte sollten mindestens über einen Zeitraum von sechs Wochen bestehen. Eine Morgensteifigkeit, eine Bewegungs- und Druckschmerzhaftigkeit in mindestens einem Gelenk, Weichteilschwellung in mindestens einem Gelenk und eine Schwellung in einem anderen Gelenk, symmetrische Gelenkschwellung, subkutane Knoten, typische Röntgenbefunde, eventuell ein positiver Rheumafaktor, Synovialflüssigkeitsanamesen und eventuell histologische Veränderungen. Diese Kriterien faßt man wieder in einzelnen Punkten zusammen. Stimmen davon zwei Kriterien, dann spricht man von einer möglichen chronischen Polyarthritits, bei drei von einer wahrscheinlichen., bei fünf von einer sicheren und bei sieben von einer klassischen Polyarthritits.

Wir haben uns nach diesen vorliegenden Kriterien die Frage gestellt Was müßten wir und was möchten wir von den Untersuchungen mit NEYCHONDRIIN erfahren? Wir möchten einen objektiven Wirkungsnachweis erbringen. Wir möchten bei gesicherter Diagnosestellung die Patienten - entsprechend den ARA-Kriterien - selektieren und wir möchten eine kontinuierliche Dokumentation der klinischen Befunde.

Abb. 2 zeigt den Studienaufbau. Bei einer Eingangsuntersuchung wurden Laboruntersuchungen inklusive immunologischer Parameter durchgeführt und der klinische Status erhoben. Bis zum 28. Tag fanden die Kontrollen wöchentlich statt, dann in monatlichen Abständen bis zur 12. Woche. Die Altersverteilung zeigt Tab. 2.

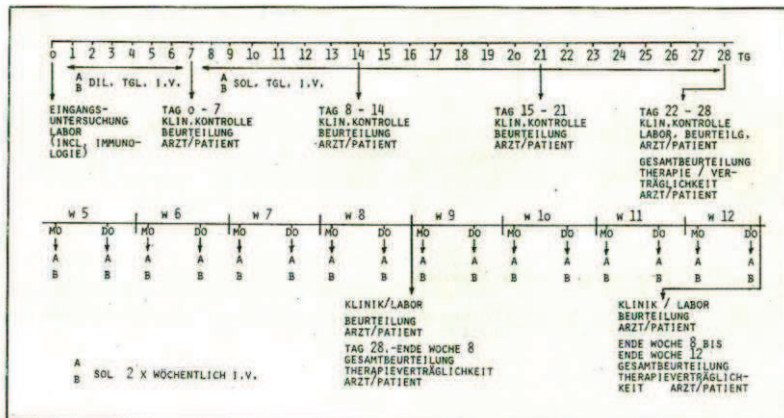


Abb. 2 NEYCHONDRIIN-PcP-Studie. Zeitlicher Ablauf

Tab. 2 Altersverteilung der in die Studie aufgenommenen Patienten

Placebo (n = 10)	
n = 8	49 - x 64,25 -> 74 Jahre
n = 2	59 - x 60,5 -> 62 Jahre
NeyChondrin-* (n = 10)	
n = 8	37 - x 56,5 -> 67 Jahre
n = 2	42 - x 44,5 -> 47 Jahre

Bei der Behandlung mit NEYCHONDRIN (Tab. 3) haben wir mit der Dilution Stärke I vorgetestet, anschließend die Dilution Stärke I intravenös injiziert. Am zweiten Tag gaben wir drei Ampullen und laufend weiter. Der sechste und siebte Tag war injektionsfrei und vom achten bis 28. Tag erhielten die Patienten je 15 mg des Sol-Präparates intravenös. Die Behandlung erfolgte in den ersten vier Wochen stationär, die restliche Behandlung wurde ambulant durchgeführt, entweder beim niedergelassenen Arzt oder auch in der Klinik. NEYCHONDRIN wurde dabei mit einem Placebo verglichen.

Tab. 3 Dosierung - NEYCHONDRIN (PcP-Studie), für Präparat A und B identisch.

Stationär

1. Tag Vortestung mit 1 Ampulle pro Inj. Stärke I s.c.
Danach
2 Ampullen pro Inj. Stärke I i.v.
2. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. I i.v.
3. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. II i.v.
4. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. II i.v.
5. Tag 3 Ampullen pro Inj. St. III i.v.
6. Tag Pause
7. Tag Pause
8. Tag bis 28. Tag täglich 1 Ampulle-Sol i.v.

Ambulant

Für weitere vier Wochen und bei entsprechendem Therapieergebnis nochmals für weitere 4 Wochen von Präparat A bzw. B 2mal wöchentlich 1 Ampulle i.v.

A = NeyChondrin B = Placebo

Tab. 4 zeigt die Erkrankungsdauer und die Ein- und Verteilung der Patienten in die STEINBROCKER-Stadien. Das Patientenkollektiv umfaßte jeweils zehn Patienten mit Placebo. Unter den Patientendaten sind die STEINBROCKER-Stadien sehr wichtig. In der NEYCHONDRIN-Gruppe haben wir zwei Fälle, die dem STEINBROCKER-Stadium I-II entsprechen und drei Fälle, die dem Stadium II zuzuordnen sind. Im STEINBROCKER-Stadium III hatten wir in der NEYCHONDRIN-Gruppe drei Patienten, in der Placebogruppe nur einen Patienten. Die Krankheitsdauer lag in der NEYCHONDRIN-Gruppe zwischen ein und fünf Jahren, in der Placebogruppe zwischen sechs Monaten und fünf Jahren. Begleitend war während der stationären Behandlung eine physikalische Therapie erlaubt. Antirheumatika wurden abgesetzt, ebenso wurden keine Patienten in die

Studie einbezogen, die unter einer Basistherapie mit Gold oder Penicillamin standen.

Tab. 4 Erkrankungsdauer. Einteilung der Polyarthritits nach STEINBROCKER

Placebogruppe (n = 10)			NeyChondrin*-Gruppe (n = 10)		
Erkrankungsdauer	n	Stadium	Erkrankungsdauer	n	Stadium
bis 6 Monate	1	I-II	bis 6 Monate	2	I-II
bis 1 Jahr	1	I-II	bis 1 Jahr	3	I-II, II, III
bis 3 Jahre	3	I-II, II, II	bis 3 Jahre	2	II-III, III
bis 5 Jahre	1	III	bis 5 Jahre	3	II, II, II-III
über 5 Jahre	4	II	über 5 Jahre		

Ergebnisse

An klinischen Daten wurden ausgewertet: Die Greifkraft, die Blutsenkung, der Ritchie-Index und immunologische Parameter. Bei der statistischen Auswertung wurden stets der Zustand bzw. die Werte nach 28 Tagen (Ende der stationären Behandlung) und nach 84 Tagen (Ende der Studie) mit dem Wert vor Beginn der Behandlung mit Placebo oder NEYCHONDRIN verglichen. Die Ergebnisse der Greifkraftmessung (Abb. 3) liegen in der NEYCHONDRIN-Gruppe (durchgezogen rechts, gestrichelt links) rechts knapp unter dem 5%-Niveau (gemessen in mmHg). Bei Placebo besteht jedoch im Gegensatz zur NEYCHONDRIN-Gruppe keine Signifikanz. Bei der Blutsenkung (Abb. 4) zeigt sich eine Signifikanz des ersten und zweiten Stundenwertes nach der Behandlung mit NEYCHONDRIN gegenüber dem Ausgangswert. Der Einstundenwert ist nach 84 Tagen in seiner Abnahme signifikant auf dem 5%-Niveau und der Zweistundenwert signifikant auf dem 1%-Niveau. Die Placebogruppe weist keine Signifikanz auf.

Gleichzeitig wurden der Ritchie-Index, Gelenkkapselschwellung, aktive Beweglichkeit, Schmerzen bei Ruhe, Schmerzen bei aktiver Bewegung und Schmerzen bei Palpation gemessen. Bei fast all diesen Parametern zeigt sich unter der Behandlung mit NEYCHONDRIN gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Verbesserung.

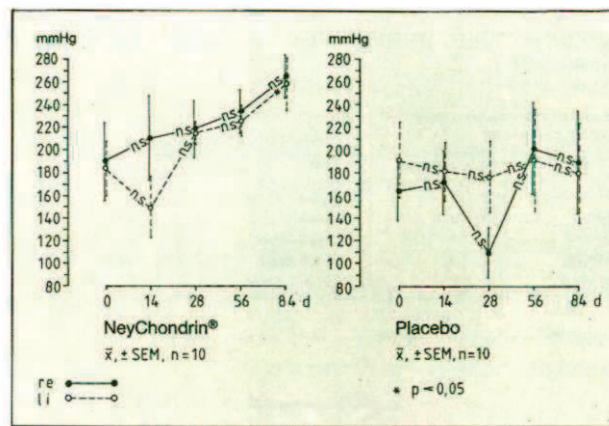


Abb. 3 Veränderung der Greifkraft (gemessen in mmHg) bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NEYCHONDRIIN und Placebo

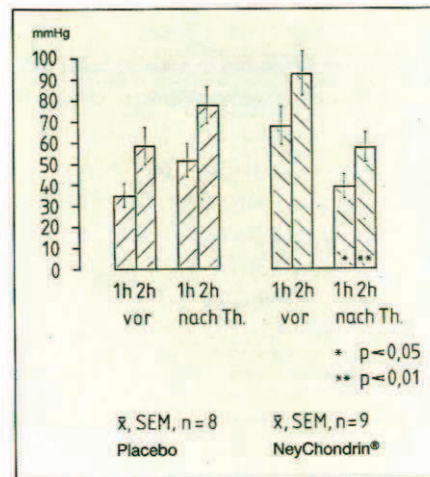


Abb. 4 BSG. Veränderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NEYCHONDRIIN und Placebo

Als klinischer Gesamteindruck kann zusammengefaßt werden, daß sich in den ersten 14 Tagen bei der NEYCHONDRIN-Gruppe vielleicht eine Verschlechterung zeigte, jedoch ab dem 14-/21. Tag die Besserung einsetzte und dann nach unserem klinischen Eindruck konstant bestand.

Die Beurteilung der Therapie durch den Patienten und den Arzt zeigt die große Gruppe der guten und befriedigenden Ergebnisse bei der NEYCHONDRIN-Gruppe (Abb. 5) im Gegensatz zur Placebogruppe, bei der eine Tendenz zu mäßigem bis schlechtem Therapieerfolg festzustellen ist.

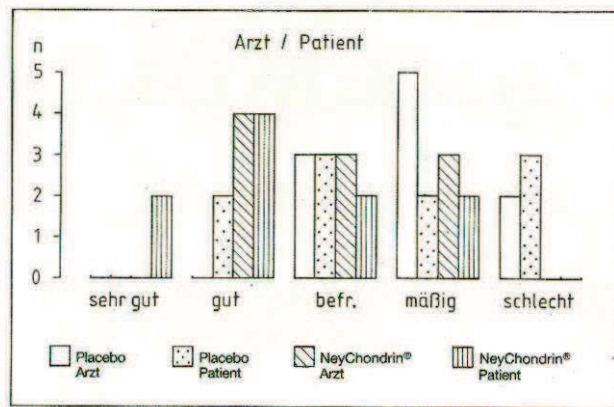


Abb. 5 Beurteilung des Therapieerfolgs bei der Behandlung von Polyarthritiden-Patienten mit NEYCHONDRIN und Placebo

Abschließend möchten wir unsere Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen: Wir konnten bei der NEYCHONDRIN-Behandlung der chronischen Polyarthritiden einen analgetisch-antiphlogistisch modulierenden Effekt, eventuell auch eine Wirkung in Richtung einer Basistherapie feststellen. Wichtig ist dabei der Zeitpunkt des Einsetzens der Therapie. Frühformen sprechen wesentlich früher und besser an. Die Nebenwirkungsarmut der zytoplasmatischen Präparate muß bei der heutigen Situation der nicht-steroidalen Antirheumatika hervorgehoben werden. Sicher ist unsere Patientenzahl mit 20 Patienten - zehn

NEYCHONDRIN-, zehn Placebo-Patienten - noch zu klein. Und schließlich müssen wir als Klinik eine Offenheit der Schulmedizin für diese Behandlungsformen fordern. Wenn wir eine solche Therapie einleiten, müssen wir im Interesse unserer Patienten das möglichst geringe Risiko des jeweiligen Präparates bedenken.

Die REVITORGAN-Behandlung bei akuten rheumatischen Beschwerden

B. RUPINI
Triest/Italien

Die zytoplasmatische Therapie wirkt bereits als Monotherapie hervorragend, aber noch bessere Heilerfolge kann man erzielen, wenn man sie wenigstens teilweise mit anderen Naturheilverfahren, vor allem mit Akupunktur und Neuraitherapie, verbindet. Meine Erfahrungen liegen vor allem auf dem Gebiet der Rheumatologie.

Rheumatische Beschwerden sind weit verbreitet, haben eine unterschiedliche Ätiopathogenese und verschiedene Verlaufsmöglichkeiten: Manchmal sehen wir nur ein akutes Geschehen, manchmal chronische Verläufe mit akuten Schüben, etc. In dieser bunten Palette von Möglichkeiten gibt es jedoch Konstanten, die wir nutzen können und sollen, wenn wir unsere Patienten mit einer relativ leicht anwendbaren Therapie behandeln wollen.

Die zytoplasmatische Therapie ist organspezifisch. Bei rheumatischen Beschwerden sind die betroffenen Gewebe und Organe hauptsächlich Knochen, Gelenkknorpel, Gelenkkapsel, Synovialflüssigkeit, Muskeln, Sehnen und Nerven. Diese Substanzen sind hauptsächlich in den Präparaten NEYARTHROS, NEYCHONDRIN und NEYTROPH enthalten. Diese drei Präparate sind die Waffen, die wir bei unseren Rheumatikern vorwiegend einsetzen. Sowohl einzeln, aber auch kombiniert oder alternierend - je nach Krankheitsbild.

Bei akuten rheumatischen Beschwerden ist die Verwendung dieser Präparate von der Art der Erkrankung, degenerativ oder entzündlich, unabhängig. Nur aus diesem Grund erlaube ich mir, von rheumatischen Beschwerden zu sprechen, auch wenn das Wort "Rheuma" sehr differenzierte Krankheitsbilder beinhaltet und somit recht ungenau ist.

Akute Schübe einer PcP oder einer Arthrose, ein Lumbalsyndrom oder eine Sehnenscheidenentzündung werden auf die gleiche Art behandelt, auch wenn die Ursachen der Beschwerden verschieden sind. Mit "auf die gleiche Art behandeln" meine ich sowohl die Präparate (NEYARTHROS, NEYCHONDRIN, NEYTROPH) als auch die Art der Verabreichung (i.e., s.c., oder i.m.) und die Methode (Injektion in Punkte aus

der Akupunktur oder der Neuraithherapie).

Vor einigen Jahren wurde das Davos-Prinzip aufgestellt, um die Akupunkturpunkte leicht aufzufinden. Das geschah damals auf einem internationalen Kongress in Davos, bei dem die Referenten über eine Methode diskutierten, mit der man am sichersten und schnellsten den genauen Akupunkturpunkt findet. Die klassische Methode besteht in der Messung der "cun". "Cun" ist eine körperspezifische Maßeinheit, die bei der Bestimmung von Akupunkturpunkten zugrundegelegt wird. 1 cun ist die Breite des Patientendaumes im Bereich des Interphalangealgelenkes. Eine neuere Methode ist die Messung des elektrischen Hautwiderstandes mit speziellen Geräten. Gegen Ende der genannten Tagung wurde noch eine andere, bessere und sicherere Methode vorgeschlagen, die Davos-Methode: Man soll da stechen, wo es weh tut - Dawo's weh tut. Und genauso verfährt man in der Neuraithherapie beim Quaddeln.

Bis jetzt habe ich über generelle Voraussetzungen gesprochen. Nun will ich noch etwas in die Einzelheiten nicht so sehr der einzelnen Krankheiten gehen, sondern in die der verschiedenen Lokalisationen.

Beginnen wir mit einem großen Gelenk, dem Schultergelenk, das sowohl von einem entzündlichen Prozeß, der PcP, als auch von einem degenerativen Prozeß, der Omarthrose, befallen werden kann; außerdem von Affektionen, die vor allem zu Lasten der Gewebe gehen, die das Gelenk umgeben, und die z.B. in einer Kalkablagerung ihren Ausdruck finden. In die Schulterregion können außerdem auch Schmerzen projiziert werden, die von der Wirbelsäule ausgehen. Immer ist eine korrekte Fallaufnahme mit einer klinischen Untersuchung unerlässlich. Sie gibt wichtige Hinweise für Prognose und Therapie der Grundkrankheit. An der Schulter unterscheidet man die Beschwerden in Vorder-, Hinter- und Lateralschmerzen. Sie manifestieren sich längs der drei Hauptmeridiane, welche die Schulter durchlaufen. Zusätzlich zum spontanen Bericht des Patienten und den gezielten Fragen des Arztes ist es deshalb angezeigt, auch durch eine genaue Schmerzprüfung (spontaner Schmerz, Bewegungsschmerz oder Druckschmerz?) herauszufinden, um welche der drei Lokalisationen es sich handelt. Zum Schluß gilt es noch, die Punkte der drei Meridiane aufzusuchen, die am druckempfindlichsten sind. Danach spritze ich in diese Schmerz-

punkte eines der drei genannten zyttoplasmatischen Präparate. Das Intervall zwischen den einzelnen Injektionen beträgt 24 bis 48 Stunden. Analog können wir auch die anderen Gelenke der oberen und unteren Extremitäten behandeln, also Ellbogen, Hüften und Kniegelenke. Bei den großen Gelenken kann man NEYARTHROS auch intraartikulär (i.a.) injizieren. Dies führt jedoch nicht zu besseren Ergebnissen, andererseits ist das Infektionsrisiko für den Patienten größer. Auch eine eventuell erhöhte Schmerzbelastung muß in Betracht gezogen werden.

Im Fall eines HWS-, BWS- oder eines LWS-Syndroms mit oder ohne Ausstrahlung rate ich, paravertebral im Abstand von 1-2 cm zu spritzen. Hierbei benütze ich einen kleinen Aufsatz (Abb. 1), der mir erlaubt, gleichzeitig je nach Erfordernis drei, fünf, sieben oder neun Injektionen zu machen. Dies bedeutet für mich eine beträchtliche Zeitersparnis und erspart meinen Patienten Schmerzen.



Abbildung 1 1 Aufsatz für Injektionen bei HWS-, BWS- oder LWS-Syndrom

Bei dieser Methode werden die Injektionen nicht in die Akupunkturpunkte gegeben, sondern man geht nach den Prinzipien der Neurotherapie vor. Wir müssen berücksichtigen, daß das vertebrale Schmerzsyndrom primär und/oder sekundär auf Muskelverspannungen beruht, die mit diesen Injektionen erfolgreich bekämpft werden können. Auch wenn eine Schmerzausstrahlung besteht, haben wir die Möglichkeit, mit

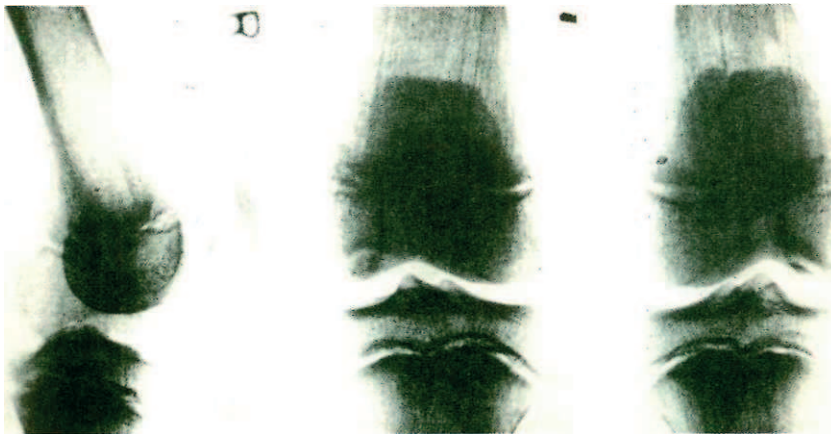
diesem Aufsatz schnell zu handeln und zu helfen.

Wenn wir jedoch auf Trigger Points stoßen, empfehle ich, die Methode von KRAUS / New York anzuwenden und die Trigger Points direkt anzuspritzen, auch mit den REVITORGAN-Präparaten. Dasselbe gilt auch bei spastischen Schmerzzonen am Rücken. Leider sprechen sie jedoch auf diese Art der Therapie schlechter an, weil sie oft der Ausdruck einer inneren Störung sind - bitte denken Sie an den "Pankreasbuckel", den "Leberbuckel", usw. - und somit einer internistischen Therapie bedürfen.

Neun Jahre Praxiserfahrungen mit zytoplasmatischer Therapie
bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis

Z. HOFFMANN
Stuhr-Brinkum

Ein Junge, 15 Jahre, hat eine Osteochondritis dissecans in beiden Kniegelenken, kann nicht mehr richtig gehen, kann nicht am Sport teilnehmen. Er soll in der Universitätsklinik in Münster operiert werden. Auf den Röntgenbildern (Abb. 1,2 und 3) sieht man eine Knorpelinsel in Form eines ovalen Herdes, die leider auf der Reproduktion schlechter zu erkennen ist als im Original. Dieser Junge bekam wöchentlich NEYCHONDRIN-Dilutionen intraartikulär abwechselnd mit NEYARTHROS-Dilutionen jeweils Stärke I, II und III; außerdem bekam er täglich NEYCHONDRIN-Lingual. Diese Behandlung führte ich sechs Wochen lang durch. Daraufhin haben wir den Abstand zwischen den einzelnen Injektionen vergrößert. Zunächst wurde das injektionsfreie Intervall auf einen Monat und später auf vier Monate ausgedehnt.



Abbildungen 1 bis 3 Osteochondritis dissecans vor Beginn der Lokalbehandlung mit NeyArthros® und NeyChondrin®

Auf den **Röntgenbildern** (Abb. 4 und 5, nach der Behandlung, ist der Herd nicht mehr zu sehen.



Abbildung 4 Zustand nach erfolgreicher Zytoplasmatischer Therapie

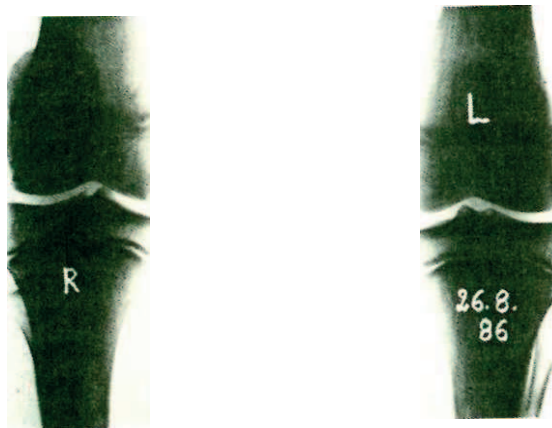


Abbildung 5 Zustand nach erfolgreicher zytoplasmatischer Therapie

Zusammenfassend betrachtet wurde ein Herd, der unter Orthopäden als sequestriert, als gestorben galt, wieder revitalisiert. Der Junge ist sportlich wieder voll belastbar, er kann gehen und hat überhaupt keine Beschwerden mehr. Die Röntgenbilder wurden der Universitätsklinik Münster übersandt. Der Patient braucht nicht mehr operiert zu werden. Dies ist ein objektiver Nachweis für die Wirksamkeit von NEYARTHROS und NEYCHONDRIN und eine Bestätigung dessen, was wir auch in den anderen Vorträgen gehört haben.

Wer wagt es, die Polyarthrititis auf unsere Art und Weise zu behandeln? Es wird immer wieder auch Mißerfolge geben. Woran kann das liegen? Die Polyarthrititis beginnt mit dem Infekt, und es ist wichtig, die Infektquelle zu eliminieren (Abb. 6). Der Infekt kann die akute Arthritis oder Polyarthrititis induzieren. Eine chronische Polyarthrititis kann sich daraus entwickeln. Der Übergang ist fließend. Die Infektquelle, z.B. Tonsillen oder Darm, muß saniert werden. Die Sanierung wird durch NEYDESIB, das u.a. fetalen Thymus enthält, und NEYNORMIN, ein Kombinationspräparat aus verschiedenen Schleimhäuten, unterstützt. Gegen die autoaggressiven Antikörper muß die Gegensensibilisierung eingesetzt werden. Wenn Sie möglichst früh kausal wirken wollen, dann müssen Sie die Gegensensibilisierung bereits in der zweiten therapeutischen Ebene (s. Abb. 6) einsetzen.

Die sich bildenden großen Immunkomplexe lagern sich in der Synovialis ab und verursachen dort die Gelenkentzündung, die Synovialitis. Dagegen ist das Hydrolysat, das ALLERGOSTOP II wirksam. Im Anschluß an das Hydrolysat folgt die Behandlung mit NEYCHONDRIN. Ich möchte nochmals betonen, wie wichtig es ist, auch mit den Antikörperfragmenten zu arbeiten.

Bei manchen Patienten sind die Gelenke so ödematös geschwollen, daß sie vor Schmerzen an ihren Medikamenten festhalten und nicht warten können, bis unsere Therapie greift. Es dauert fast vier bis sechs Wochen, bevor die eigentliche biologische Umstellung erreicht wird. Was tut man in solchen Fällen? Man kann NEYDESIB- oder NEYTHYMUN-SOL intravenös in höherer Dosierung geben. Unterstützend muß unter Umständen für ein bis zwei Wochen ein Kortikoid eingesetzt werden, um die Kapillardurchlässigkeit zurückzudrängen. Diese seröse Entzündung sollte wegen der Schmerzen doch schnell angegangen werden.

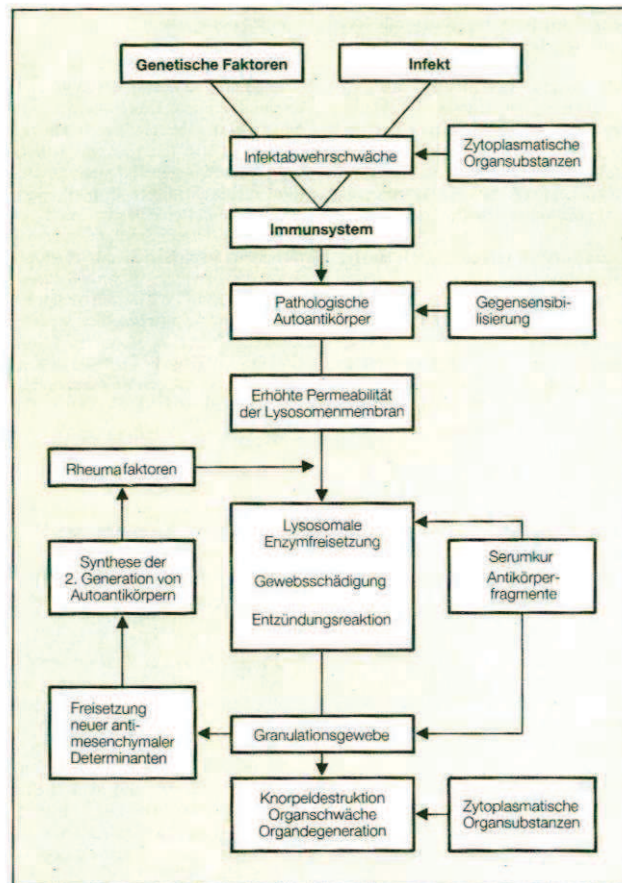


Abbildung 6 Angriffsorte der kombinierten cP-Therapie nach immunologischen Gesichtspunkten

Fazit: Kombinieren Sie bei Bedarf die konventionelle mit der biologischen Medikation. In vielen Fällen genügt unsere biologische Behandlung. Haben Sie Mut zur Kombination, jedoch mit einer Ausnahme: Das sind die Immunsuppressiva. Wenn Sie anfangen, Cortison zu geben, dann schleichen Sie möglichst rasch wieder aus. Geben Sie weder Gold, noch Resochin, noch die Basistherapie, weil sie auf lange Sicht eine derartige Immunsuppression hervorrufen, daß unsere Serumtherapie wirkungslos wird.

Die Blutentnahme für ALLERGOSTOP I und II muß auf der Höhe der rheumatischen Erkrankung erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt bzw. ein bis zwei Tage vorher sollte keine Chemotherapie gegeben werden, denn die Chemotherapeutika verdrängen die Antikörper aus dem Blut. Wir benötigen aber gerade Blut, das sehr reich an autoaggressiven Antikörpern ist. Eventuell stimuliert man vor der Blutentnahme einen Tag lang mit PLENOSOL oder ESBERITOX und gibt ein reines Analgetikum, z.B. NEDOLON oder etwas ähnliches, um den Patienten die Schmerzen zu erleichtern.

Bei chronischer Schwellung der Synovialis ist NEYTHYMUN f zu empfehlen. Quaddelungen sind eine ausgezeichnete Sache. Ich verwende dafür eine einfache Nadel. Die Haut im Alter übernimmt einen Großteil der Immunabwehr. Durch die Quaddelung erfährt die Haut dafür einen unspezifischen Reiz. Ein spezifischer Reiz auf das Immunsystem wird durch das Thymuspräparat gegeben (in der Praxis spritze ich die REVITORGAN-Präparate nicht intravenös).

Die Gegensensibilisierung kann in der Mischspritze zusammen mit den REVITORGAN-Dilutionen gegeben werden. Das Hydrolysat dagegen muß getrennt injiziert werden, da es eventuell zu unerwünschten blockierenden Verbindungen mit den Dilutionen kommen kann.

V. ALLERGOLOGIE und IMMUNOLOGIE

Untersuchungen zur Impfprophylaxe von HIV-Infektionen

A. WILLER
Institut für Pathologie der Ges. für Strahlen- und Umweltforschung
Neuherberg

AIDS ist eine sich ständig ausbreitende, infektiöse Erkrankung, die charakteristischerweise zu einer weitgehenden Schädigung des Immunsystems mit entsprechenden Folgen führt.

In Abb. 1 ist die Gesamtzahl der AIDS-Fälle in der Bundesrepublik Deutschland im Verlauf der letzten beiden Jahre dargestellt. Die Zunahme der Erkrankungen erfolgte zwar nicht so schnell wie befürchtet, aber doch nahezu exponentiell.

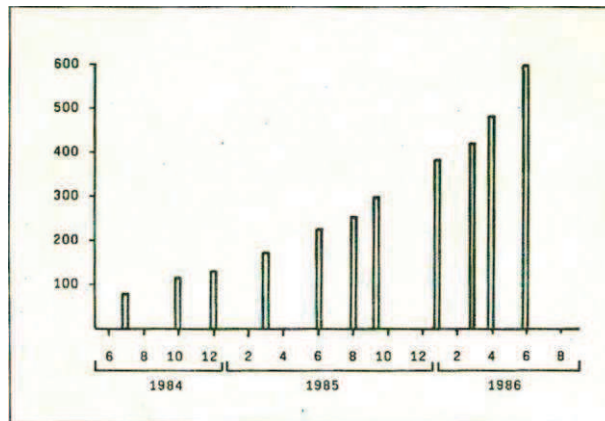


Abbildung 1 AIDS-Fälle in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich West-Berlin (Zahlen von WHO bzw. BGA)

So rückt neben dem Problem der Therapie bereits infizierter Personen auch zunehmend die Entwicklung einer Impfprophylaxe in den Vordergrund. Die Entdeckung, Isolierung und Charakterisierung des für AIDS verantwortlichen Virus HIV (Human Immunodeficiency Virus) bzw. HTLV-III (Human T-lymphotropic Virus type III) hat eine der Voraussetzungen für die Entwicklung eines Impfstoffes geschaffen.

Bei dem AIDS-Erreger handelt es sich um ein Virus aus der Familie der Retroviren. Die Retroviren tragen ihre Erbinformation in Form

von RNA. Darüber hinaus haben sie die ungewöhnliche Eigenschaft, mit Hilfe eines eigenen Enzyms, der Reversen Transkriptase (RT), ihre RNA in DNA zu übersetzen, also genau umgekehrt wie bei der DNA abhängigen RNA-Synthese. Daher rührt auch der Name Retrovirus.

Abb. 2 zeigt grob-schematisch das Genom des HIV. Besonders hinweisen möchte ich auf das env-Gen, das für die Hülle kodiert und das tat-Gen, das für die Pathogenität verantwortlich ist. Das tat-Gen kann sowohl die eigene virale DNA wie auch zelluläre DNA aktivieren

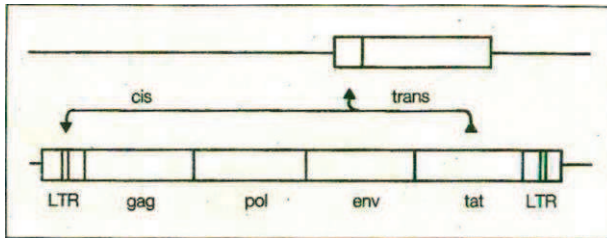


Abbildung 2 Genom des HIV: Grob-schematische Gliederung und Funktion

In Abb. 3 sehen Sie eine elektronenmikroskopische Aufnahme einer Zelle, aus der mehrere HIV durch Ausknospen entstanden sind.

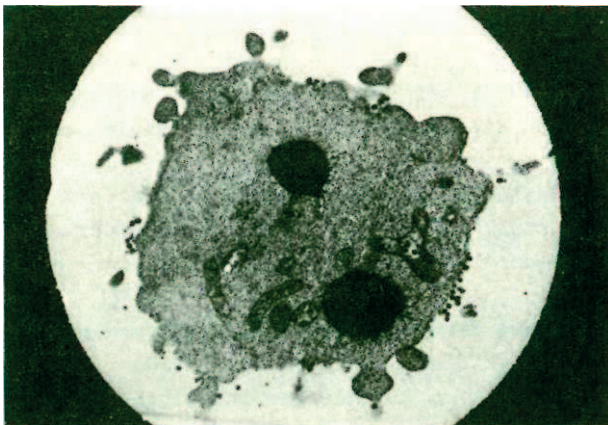


Abbildung 3

Die Übertragung des HIV von einem Menschen zum anderen erfolgt fast ausschließlich durch Blutzellen. Infiziert werden in der Hauptsache die T-Helferzellen, eine Untergruppe der T-Lymphozyten.

Damit das Virus in diese Zellen eindringen kann, ist eine ganz spezifische Struktur zur Anheftung des Virus an die Zelle nötig, der T4-Rezeptor. In der Zelle wird dann mit Hilfe der RT das virale Genom in DNA übersetzt und in das Genom der Wirtszelle integriert, wo das Virus sich auf unbestimmte Zeit "ruhig" verhalten kann. Durch seine intrazelluläre Lage ist das Virus dann vor der körpereigenen Abwehr geschützt. Kommt es aber zur Expression einzelner viraler Proteine, kann die Bildung von Antikörpern (AK) gegen diese Proteine angeregt werden. Zum Teil handelt es sich dabei sogar auch um Virus-neutralisierende Antikörper.

Gerade im Bereich der Hüllproteine, die wahrscheinlich Angriffspunkt der neutralisierenden Antikörper (NAK) sind, weist das HIV - wie viele andere Retroviren - eine überaus große Variabilität auf. Diese Variabilität erlaubt es dem HIV wohl auch, sich der immunologischen Abwehr des Körpers immer wieder zu entziehen. Im Laufe der Zeit werden die T-Helferzellen durch die Infektion zunehmend geschädigt. Das Immunsystem bricht schließlich mit dem Absterben der T-Helferzellen zusammen, weil diese eine Schlüsselrolle bei der Immunabwehr haben.

Therapeutische Ansätze bei einer bereits stattgefundenen Infektion haben bislang noch keinen durchschlagenden Erfolg gezeigt.

Eine der sinnvollsten Möglichkeiten, HIV-Infektionen zu beherrschen, scheint daher derzeit eine Verhinderung der Infektion, z.B. durch eine prophylaktische Impfung, zu sein.

Die mögliche Bildung neutralisierender Antikörper einerseits und eine gleichbleibende Struktur der entsprechenden Stelle im Virusprotein andererseits sind wesentliche Grundlagen für die Entwicklung einer erfolgreichen Impfprophylaxe. Die erwähnte Variabilität des HIV im Bereich der Hüllproteine kompliziert verständlicherweise eine Impfstoffentwicklung.

Generell kommen (Abb. 4) für eine Impfprophylaxe gegen HIV folgende Möglichkeiten in Betracht:

- Nicht-pathogene Virusisolate
- Inaktivierte Virusisolate
- Idiotyp – Antiidiotyp
- Rekombinantenviren (z. B. mit Vaccinia-Virus)
- Subunit-Vaccine: Virusproteine
- Synthetische Peptide

Abbildung 4 Möglichkeiten der Impfprophylaxe gegen HIV-Infektionen

- Ein Lebendimpfstoff aus apathogenen oder inaktivierten Virusisolaten würde zwar guten und dauerhaften Impfschutz gewähren; ein nicht pathogenes Virusisolat ist aber nicht bekannt, und inaktivierte Virusisolate würden noch intakte RNA beinhalten. Aufgrund der Rekombinationsfreudigkeit des HIV kann bei inaktivierten Virusisolaten nicht sicher ausgeschlossen werden, daß wieder eine pathogene Mutante entsteht. Somit scheiden diese Möglichkeiten wohl aus.

- Als unkonventioneller Impfstoff bieten sich Anti-Idiotypen (= Idiotyp-AK) an. In Abb. 5 ist die Herstellung von Anti-Idiotypen dargestellt. Zunächst wird z.B. einem Kaninchen virales Antigen (AG) appliziert, gegen das Antikörper gebildet werden; diese Antikörper nennt man Idiotypen; die im folgenden Schritt dagegen gebildeten AK heißen Anti-Idiotypen und sind dem AG ähnlich (Abb. 6). Immunisiert man den Menschen mit dem Anti-Idiotyp, so bildet der Körper den Anti-Idiotyp-AK, der im Idealfall das AG neutralisiert. Vorteil dieser Methode ist, daß der Impfling (Mensch) im Rahmen der Immunisierung nicht mit viralen Proteinen oder Partikeln in Berührung kommt; nachteilig wirkt sich aus, daß die Anti-Idiotypen nicht oder nicht nur die angestrebten Eigenschaften haben müssen.

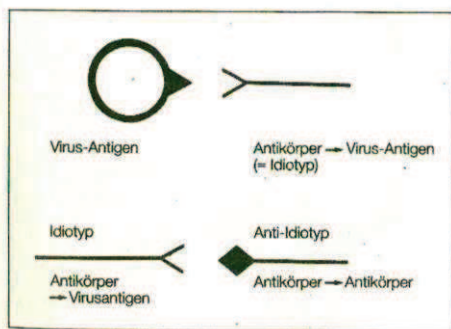


Abbildung 5 Herstellung des Anti-Idiotypen

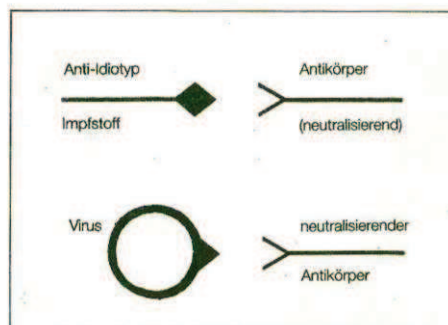


Abbildung 6 Immunisierung mit Anti-Idiotyp

- Die Konstruktion von Vaccinia-Rekombinantenviren (siehe Abb. 4) ist durchaus möglich. Dabei würde man Hüllproteine des Virus, gegen das eine Immunität erzeugt werden soll, in das für den Menschen nicht pathogene und gut untersuchte Vaccinia-Virus einbauen. Im Körper können nach der Vermehrung des Rekombinantenvirus auch Antikörper gegen die exprimierten Hüllproteine gebildet werden. Da aber gegen das Vaccinia- bzw. Pockenvirus eine weitverbreitete Immunität besteht, wird eine Kombination von HIV-Proteinen mit diesem Virus nicht unbedingt erfolgreich sein.

Allerdings wäre auch ein Ersatz des Vaccinia-Virus durch ein anderes denkbar, das ähnlich sicher und getestet sein müßte.

- Alternativ dazu kommt eine Subunit-Vaccine in Betracht. Damit sind z.B. Virushüllproteine gemeint, die hohe Titer von neutralisierenden und auch zytotoxischen Antikörpern induzieren können. Produzieren ließen sich diese Proteine mit Hilfe von Expressionsvektoren, z.B. in Bakterien.

- Außerdem bietet sich eine Impfstoffentwicklung auf der Basis von Peptiden an, die analog den antigen wirkenden Stellen des Hüllproteins synthetisiert werden. Nach Applikation würden die Peptide Antikörper induzieren, die wiederum das native Antigen erkennen und vielleicht neutralisieren können.

Auf diese Möglichkeit möchte ich noch näher eingehen:

Für die Konstruktion von synthetischen Peptiden ist eine kontinuierliche Aminosäuresequenz im nativen Protein nötig. Denn wenn ein antigenes Epitop z.B. durch Faltung entstanden ist, bietet wohl ein kurzes Peptid keine aussichtsreiche Möglichkeit zur Imitation dieser Struktur. Antigen wirkende Epitope, die unterschiedlich groß sein können, sind hydrophil und sitzen, wie bereits erwähnt, aller Wahrscheinlichkeit nach auf der Virushülle bzw. Proteinoberfläche. Dabei sind vor allem die flexiblen sogenannten β -turns imstande, mit Antikörpern zu reagieren.

Mit Hilfe von Rechnerprogrammen, die auf Röntgenstrukturanalysen bekannter Proteine beruhen, läßt sich der wahrscheinliche dreidimensionale Aufbau der Hüllproteine bestimmen. Die Überlagerung dieser

Rechnerprogramme mit Merkmalen wie Hydrophilizität bzw. Oberflächenwahrscheinlichkeit und Flexibilität erlaubt Aussagen über die mögliche Lokalisation antigener Stellen.

Für die Induktion neutralisierender Antikörper gegen verschiedene Virusisolate müßte das antigene Epitop darüber hinaus in einer konstanten Region der Hülle liegen.

Analog den wahrscheinlich antigenen Stellen werden mit einem Peptidsynthesizer maschinell Peptide von 10-20 Aminosäuren Länge konstruiert, wobei die Produktion auch großer Mengen von Peptiden heute kein Problem mehr darstellt. Außerdem ist bei der Anwendung solcher Peptide kaum mit schädlichen Nebenwirkungen zu rechnen.

Zunächst werden die Peptide zur Antikörperproduktion in Kaninchen gespritzt (Abb. 7). Dann wird Blut entnommen, und die Antikörper werden auf ihre Wirksamkeit getestet. Dabei untersucht man zuerst die Spezifität (Reaktionsfähigkeit) der Peptide für HIV, d.h. man prüft, ob die Antikörper ausschließlich das Virus binden oder auch mit anderen Strukturen reagieren.

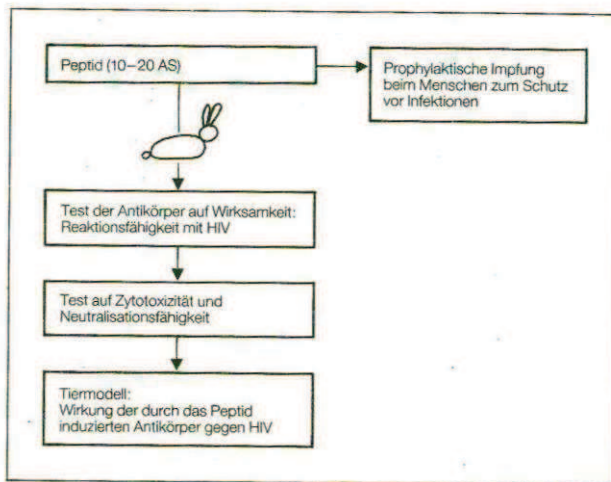


Abbildung 7 Herstellung und Charakterisierung von Peptidantikörpern gegen HIV-Infektionen

Bei positivem Ergebnis werden als nächstes die gebildeten Antikörper hinsichtlich Zytotoxizität und Virusneutralisation in der Zellkultur geprüft. Wenn auch diese Tests erfolgversprechend verlaufen sind, muß an geeigneten Tiermodellen noch gründlich das Zusammenwirken der durch die synthetischen Peptide induzierten Antikörper mit dem HIV studiert werden, vor allem unter dem Aspekt, ob die Antikörper eine Infektion durch HIV verhindern können.

Als einziges Tier konnte bisher der Schimpanse mit HIV infiziert werden. Das ist durch wiederholten Nachweis von HIV im Blut erwiesen. Als Folge der Infektion entwickelte sich aber kein AIDS oder eine ähnliche Erkrankung. An Schimpansen läßt sich also nicht die Entwicklung eines manifesten AIDS untersuchen, wohl aber, ob durch eine Impfung eine Infektion verhindert werden kann.

Erst nach dem Test am Tiermodell ist an einen Einsatz beim Menschen zu denken, der allerdings ausschließlich ein prophylaktischer sein dürfte. Denn ist es erst einmal nach einer stattgefundenen Infektion zur Integration des Virus in die Zellen gekommen, so scheint der Einsatz der Peptide nicht mehr sinnvoll, sondern eher sogar bedenklich; die Applikation synthetischer Peptide ist, wie wir wissen, mit einer Stimulation des Immunsystems verbunden, die möglicherweise eine Ausbreitung der Infektion beim Patienten fördert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Einsatz synthetischer Peptide für eine prophylaktische Impfung also durchaus sinnvoll und realisierbar scheint, auch wenn noch einige Probleme gerade hinsichtlich geeigneter Tiermodelle gelöst werden müssen.

Immunologische Anomalien bei AIDS - Kombinationstherapie
von einem Virustatikum mit Immunmodulatoren

Eveline BLITSTEIN-WILLINGER
Berlin

Immunologische Anomalien bei AIDS

AIDS ist als ein progressives Immundefekt-Syndrom zu klassifizieren, das auf eine Infektion von T-Lymphozyten durch das HIV*-Virus zurückzuführen ist (1-4). Es hat sich als eine extrem destruktive Erkrankung des Immunsystems erwiesen. Die sich dabei entwickelnden immunologischen Anomalien bieten ein ganz ungewöhnliches Modell, sowohl für die Charakterisierung der Funktion verschiedener Lymphozytensubpopulationen innerhalb des Immunüberwachungssystems als auch für das genauere Verständnis der komplexen zellulären Interaktionen, welche für die Erhaltung der immunologischen Homöostase bedeutsam sind.

Bis jetzt ist vorwiegend über selektive T4-(Helfer)-Zellanomalien berichtet worden (5,6); doch gibt es auch Hinweise auf andere immunologische Mängel.

Der typische AIDS-Patient zeigt ein komplexes und heterologes Bild eines Immundefizits, das auf den ersten Blick vielleicht ohne Zusammenhang erscheinen könnte. Bei genauerer Analyse wird aber klar, daß der primäre qualitative und quantitative Mangel der T4-Lymphozyten zu anderen Anomalien führen kann.

In den Tabellen 1 - 4 sind die pathologischen Immunparameter zusammengefaßt, die bei AIDS beschrieben worden sind (5-7). Während einige davon als primäre, für die Erkrankung charakteristische zu betrachten sind, handelt es sich bei anderen um sekundäre Veränderungen, die als Folge des primären T4-Defizits zu erklären sind (Tab. 1).

*Auf Empfehlung des Executive Committee of the International Committee on Taxonomy of Virus (I.C.T.V.) wird für HTLV III bzw. LAV die Bezeichnung "Human Immunodeficiency Virus" (HIV) verwendet.

Tabelle 1 Charakteristische pathologische Immunparameter bei AIDS

1. Quantitative T-Zell-Defizite
 - a) Lymphopenie
 - b) selektive T4-Lymphopenie
2. Qualitative T-Zell-Defizite
 - a) mangelhafte Funktion
 - b) selektive, mangelhafte T4-Funktion
3. Hyperaktivität der B-Zellen
 - a) erhöhte spontane Immunglobulinsekretion einzelner B-Zellklone
 - b) erhöhtes Serumimmunglobulin

1. Quantitatives T4-Lymphozyten-Defizit

Die Lymphopenie ist eines der sichersten Zeichen des Immundefizits bei AIDS. Es beruht auf dem selektiven Verlust der T4-Zellsubpopulation. Die Viren töten die von ihnen infizierten Zellen durch Aufbrechen der Zellmembran. Möglicherweise bleibt eine kleine Anzahl von ihnen übrig, in denen dann das Virus latent weiterexistiert. WEISS (8,9,10) hat nachgewiesen, daß das Virus den T4-Marker auf der Oberfläche überlebender Zellen maskieren oder seine Ausprägung zu verhindern vermag. Diese Tatsache läßt die T4-Lymphopenie noch stärker erscheinen als sie tatsächlich ist. Bei nicht HIV-infizierten, gesunden Homosexuellen hat man zwar eine normale absolute T4-Zellzahl gefunden, zugleich aber eine Erhöhung der T8~(Suppressor)-Zellen, die sich als Folge von häufigeren Infektionen mit EBV und CMV erklären läßt (11). Möglicherweise sind die T4-Zellen am anfälligsten für das Virus, wenn sie zuvor aktiviert worden sind und sich ihre Zahl wegen chronisch parasitärer oder viraler Infektionen erhöht hat. Für die Entwicklung des Kaposi Sarkoms (KS) ist eine genetische Prädisposition erforderlich (5). Wenn diese Voraussetzung erfüllt ist, kann schon eine minimale Immunsuppression die Entwicklung des KS auslösen, wogegen es zu opportunistischen Infektionen bei jedem immunsupprimierten Patienten kommt.

2. Qualitatives T4-Defizit

Da die Anzahl der T4-Zellen stark vermindert ist, läßt sich leicht verstehen, daß auch die Funktion dieser Zellen (Gamma-Interferon-, Interleukin-2-Produktion sowie die Lymphozytenstimulierbarkeit durch Antigene/Lektine) pathologisch verändert ist (Tab. 2).

Tabelle 2 Sekundäre pathologische Immunparameter bei, AIDS

1. T-Zell-Defekte
 - a) Lymphozytenproliferation in vitro
 - antigenspezifische Antwort
 - durch Lektin induzierte T-Zellproliferation
 - durch allo- oder autologe Antigene induzierte gemischte Lymphozytenkultur
 - b) zytotoxische Reaktivität
 - natürliche Killerzellen
 - zellvermittelnde Zytotoxizität

Diese Zellen sind nicht mehr in der Lage, auf einen neuen Stimulus physiologisch zu reagieren, befinden sich aber aufgrund der Anwesenheit der Viren in einem aktivierten Zustand und bilden kleine Mengen von verschiedenen Lymphokinen (Tab. 3). HIV-Viren haben im Gegensatz zu anderen Retroviren eine besondere Affinität für T4-Zellen.

Tabelle 3 Lymphokinen-Sekretion der HIV-infizierten T-Zellen

- HIV-infizierte T-Zellen können folgende Lymphokine bilden:
- Gammainterferon
 - Interleukin-2
 - Interleukin-3
 - B-Zellwachstumsfaktor
 - Fibroblasten-Aktivierungsfaktor
 - Makrophagen-Migration-Inhibitor-Faktor
 - Makrophagen-Aktivierungsfaktor
 - Leukozyten-Migration-Inhibitor-Faktor
 - Leukozyten-Migration-stimulierenden Faktor

Die Erklärung für die Spezifität wurde von KLATZMANN (12) gefunden: Ein bestimmter Bereich auf der Zellmembran dient dem Virus als Rezeptor. Er ist mit dem T4-Marker assoziiert. Trotzdem ist das Virus nicht nur auf die T4-Zellen fixiert. Makrophagen, Thrombozyten und B-Zellen, aber auch Endothelzellen (Blut und Lymphgefäße) und Epithelzellen der Haut, Gliazellen des Nervensystems und die Nervenzellen selbst dienen als Reservoir (13,14). Diese Zellen, die das T4-assoziierte Oberflächenprotein nicht aufweisen, werden durch die Fusionierung von T4-Zellen und Makrophagen infiziert (15). Andere Autoren (16) haben gefunden, daß auch Monozyten/Makrophagen (Histozyten) und die Mikroglia-Zellen des Zentralnervensystems Rezeptoren für HIV-Viren besitzen.

3. Natürliche Killerzell- und T8-Zelldefekte

Sowohl die NK-Aktivität als auch die T-Zell-vermittelte Zytotoxizität (gegen Virus-infizierte Zielzellen) ist bei AIDS-Patienten stark reduziert (17). Diese Mängel können teilweise durch Zugabe von exogen produziertem Interleukin-2 behoben werden (16). Da die T8-Zellen zahlenmäßig normal vertreten sind, ist anzunehmen, daß sie nicht von den Viren infiziert werden. Die fehlende Suppressorfunktion kann ebenfalls durch das Fehlen des Interleukin-2 erklärt werden (Reversibilität in vitro mit Zusatz von Interleukin-2) (18, 19).

Bereits im Anfangsstadium der Erkrankung ist das Immunsystem supprimiert, obwohl die Zahl der T4-Zellen zu diesem Zeitpunkt noch normal sein kann. Es wurde ein löslicher Suppressor-Faktor aus infizierten T-Zellen isoliert. Er unterdrückt die T-Zellen-abhängige Bildung spezifischer Antikörper in vitro und in vivo.

4. B-Zell-Anomalien

Obwohl die Viren des T4-Tropismus aufweisen, wurden sie ebenfalls in den B-Zellen identifiziert (20,21,35). Diese sind im Anfangsstadium polyklonal aktiviert und unfähig, auf neue Stimuli zu reagieren (17,22-25). Andere Autoren haben eine spontane IgG-IgA- und IgM-Sekretion beschrieben, die einem Zustand entspricht, in dem die Zellen auf neue in-vitro-Stimuli nicht mehr reagieren (6). Es gibt mehrere Erklärungen für diese Phänomene:

- a) Das Fehlen der T-Helfer-Funktion, die für die B-Zell-Aktivierung erforderlich ist,
 - b) eine direkte Stimulation mit polyklonalen B-Zell-Aktivatoren,
 - c) eine fehlende effektive Suppression,
 - d) eine direkte Infektion der B-Zellen durch HIV-Viren (20,21,35)
- (Tab. 4).

Tabelle 4 Sekundäre pathologische Immunparameter bei AIDS

1. B-Zell-Defekte
 - a) de-novo-Antikörper-Synthese
 - b) Immunglobulin-Komplexe im Serum
2. Monozyten-Defekte
 - a) sind im "präaktivierten" Stadium
 - b) Chemotaxis
 - c) Zytotoxizität
 - d) IL-1-Produktion

5. Funktionelle Mängel der Monozyten

Auch über mangelhafte Monozytenfunktionen ist berichtet worden. Chemotaxis und Interleukin-1-Produktion waren reduziert. Diese Defekte erklären ebenfalls die Anfälligkeit der AIDS-Patienten für verschiedene opportunistische Infektionen. Wie die B-Zellen, so scheinen auch die Monozyten "präaktiviert" zu sein. Dieser Zustand erzeugt eine spontane Interleukin-1-Aktivität sowie eine PGE-2-Produktion. Die Zugabe von Gamma-Interferon in vitro normalisiert die Funktion der Monozyten (26).

6. Antigen-Erkennungsmechanismus

Die Erkennung von Antigenen wird von den HIV-Viren ebenfalls beeinflusst.

- a) Das Virus verändert den Antigen-Rezeptor auf der Oberfläche der T4-Zellen (Spaltung). MHC-II-Proteine werden nicht mehr erkannt.
- b) Hemmung der Transkription bestimmter DNA-Sequenzen, die für die Expression der MHC-Proteine der Klasse I auf der Zelloberfläche notwendig sind.

Andere Anomalien - Erhöhung des säurelabilen Alpha-Interferons, antilymphozytäre Antikörper, Suppressor-Faktoren, Beta-Mikroglobuline, Alpha-Thymosin - wurden beobachtet, die Bedeutung dieser Mängel wird aber noch diskutiert.

7. Behandlungsmöglichkeiten

- a) bei der ausgebrochenen Erkrankung muß man sich auf eine symptomatische Therapie der Infektionen und Tumoren, die wegen des Immundefizits entstehen, beschränken. Dauerhafte Behandlungserfolge sind leider sehr selten.

- b) Versuche wurden unternommen, teilweise das Immunsystem wiederherzustellen: Knochenmark-Transplantationen, Transfusionen, Interleukin-2, Interferone und Thymus-Präparate. Leider sind alle diese Verfahren ohne großen Erfolg geblieben.
- c) Virustatika: Zahlreiche wurden in vitro erprobt; einige in klinischen Untersuchungen eingesetzt.
- SURAMIN (1916) als Germanin im Handel: Es wurde für die Behandlung der Schlafkrankheit und der Onchozerkiasis verwendet; 1985 (22) an 10 Patienten getestet.
- HPA 23: ein Antimonpräparat, das in vivo und in vitro die Reverse Transcriptase (RT) hemmt. Bis jetzt wurde kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen.
- FOSKARNET (Trinatriumphosphonoformat), das für die Behandlung der Zytomegalievirusinfektion entwickelt wurde (28,29).
- RIBAVERIN: ein Virustatikum mit breitem Wirkungsspektrum aus der Gruppe der Antimetaboliten.
- Rekombinantes Alpha-Interferon wirkt ebenfalls auf die Translation des Virus. Einige klinische Studien sind positiv, andere dagegen negativ auszuwerten (30).
- AZIDOTHYIMIDIN (AZT) ist ein Thymidinanalog, das in geringen Dosen wirksam ist. Es kann so wie HIV die Bluthirnschranke überwinden und ist nicht sehr toxisch. Die Zellen werden aber nicht zerstört, die Replikation der Viren wird verhindert, ohne daß die Infektion rückgängig gemacht wird. Neuinfektionen von Zellen mit HIV-Provirus kann AZT verhindern, bereits befallene Zellen von HIV-DNA entseuchen kann es nicht. Die ersten klinischen Studien sind vielversprechend (31).
- Alle diese Stoffe hemmen leider nicht nur die RT oder die Virus-Replikation, sondern auch das Wachstum der wirtseigenen Zellen, ausgerechnet das der Immunzellen.
- d) Impfstoff: Die Isolierung der HIV-Viren von MONTAIGNER (32) und GALLO (18,33) ist ein Fortschritt sowohl für die Diagnostik als auch für die möglichen Therapieansätze wie Impfung und Virustatika.
- Die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes gegen HIV-Infektion ist aber durch die genetische Variabilität des Erregers erschwert. Die HIV-Viren entgehen unter anderem dem Immunsystem dadurch, daß sich die Proteine seiner Hülle ständig durch Mutationen verändern.

Das ist wahrscheinlich auch der Grund, warum die von AIDS-Kranken produzierten Antikörper das Virus nur wenig (in vitro und in vivo) neutralisieren. Ein Impfstoff stimuliert das Immunsystem mit einem Antigen und erzeugt die Produktion von Antikörpern und die Bildung von Gedächtniszellen. Wenn das HIV-Virus sich sehr verändert, könnte das durch den Impfstoff erzeugte immunologische Gedächtnis nicht geweckt werden. Konstante Bereiche der viralen Hülle könnten die Lösung dieser Probleme bedeuten.

- e) Genmanipulation: Für die Pathogenität von HIV ist ein Gen, das TAT-Gen (Transactivating transcription), verantwortlich (15). Das von ihm kodierte Protein ermöglicht die Transcription in "trans" auf einem anderen Nukleinsäuremolekül, so daß die integrierte Virus-DNA, unabhängig von der Wirts-DNA, verstärkt in m-RNA umgeschrieben wird. Die RNA wird dann von einem Kapsid umhüllt (Protein p24). Beim Virusknospungsprozeß werden die Viruskerne von einer Lipidmembran umgeben, die aber auch Virus-kodierte Glykoproteine einbauten (gp41, gp120). Durch die genchirurgische Entfernung der "TAT"-Sequenz könnte man einen wirksamen Impfstoff gewinnen.

Zusammenfassung

Bei 5-20% HIV-positiven Personen treten 2-5 Jahre nach festgestellter Serokonversion klinische Zeichen des AIDS auf. Deswegen stellt sich die Frage, welche Kofaktoren für diese Entwicklung verantwortlich sind. Diskutiert werden erstens frühere Infektionen mit CMV, welche die T-IIelfer-Zellen in einem aktivierten Zustand und damit zugänglich für HIV-Viren halten; zweitens eine Aktivierung von Autoimmunprozessen durch die Expression von IL-2-Rezeptoren sowie der Klasse II-Antigene (HLA-Dr/Ia), welche die klonale Expansion der infizierten Zellen fortdauernd in Gang hält.

Es ist noch nicht geklärt, ob sich bei den asymptomatischen, serokonvertierten Personen ein steady-state zwischen Virus und Immunsystem ausgebildet hat, ob eine vollständige Eliminierung des Virus eintritt oder nur eine Verzögerung des Zeitpunktes, wo die manifeste Erkrankung erfolgt.

Aus diesen Daten läßt sich ableiten, daß - solange es keine effektive Impfung gibt - wir uns bemühen müssen, die Diagnose möglichst frühzeitig zu stellen. Bei derzeitigem Kenntnisstand sollte eine Immunstimulation (Gamma-Interferon, Interleukin-2, Thymus-Präparate) unbedingt mit Virustatika kombiniert werden.

Literatur bei der Verfasserin

Zwei Kasuistiken von AIDS-Patienten

M. MÜLLER
Frankfurt

Es wird über zwei Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom im Stadium IIB nach HELM berichtet, die mit insgesamt vier Zyklen von REVITORGAN-Präparaten behandelt wurden:

Patient I

Männlich, 36 Jahre, homosexuell, multiple Lymphknotenschwellungen, bei Erstkontakt rezidivierende Infekte des Respirations- und Urogenitaltraktes. Zustand nach multiplen Antibiotika-Therapien, IgG-Erhöhung, Gesamtlymphozyten im unteren Normbereich, $\text{OKT}_4/\text{OKT}_8$ -Ratio 0,78.

Die Behandlung erfolgte ab Juni 1985 zunächst nach dem von PETER vorgeschlagenen Schema 1 mit den Dilutionen NEYTHYMUN (Nr. 29), NEYHAEMIN (Nr. 39), NEYFAEXAN (Nr. 55), FEGACOREN (Nr. 61) und NEYNORMIN (Nr. 65). Als Sol-Präparate erhielt der Patient NEYTHYMUN (Nr. 29), NEYHAEMIN (Nr. 39), FEGACOREN (Nr. 61) und NEYNORMIN (Nr. 65). Zusätzlich wurden die Lingualpräparate NEYTHYMUN, NEYNORMIN und NEYTROPH (Nr. 96) verordnet.

Die erste Kontrolluntersuchung ergab einen Ratioanstieg auf 0,82 bei im Grunde unveränderten Zahlen der Gesamtlymphozyten bzw. Absolutzahlen von T^+ und Tg.

Danach erfolgte die weitere Behandlung ab September 1985 in Anlehnung an Mitteilungen von ELITSTEIN-WILLINGER nach Schema 2 mit NEYTHYMUN f+k-Dilutionen (Nr. 29 f+k) nach Vorschrift, danach wurde sechs Wochen lang zweimal wöchentlich NEYTHYMUN f+k-Sol injiziert. Zusätzlich erhielt der Patient noch viermal NEYHAEMIN-Sol und bis dreimal NEYNORMIN-Sol.

Bei der erneuten Kontrolle war ein Anstieg der Ratio auf 1,38 zu verzeichnen mit deutlichem Anstieg der Gesamtleukozyten und einer völligen Normalisierung des klinischen Bildes.

Seitdem blieb die Ratio über 1, der Patient war klinisch unauffällig. Als Therapie erhält der Patient weiterhin NEYTHYMUN-Lingual. Einschränkung muß darauf hingewiesen werden, daß zusätzlich eine Symbioselenkung erfolgte und drohende Infekte mit MEDITONSIN und SYMBIOFLOR angegangen werden.

Die letzte Kontrolluntersuchung am 7.10.1986 ergab eine Ratio von 0,7. Eine erneute Behandlungsserie mit NEYTHYMUN f+k ist geplant.

Patient II

Männlich, homosexuell, multiple Lymphknotenschwellungen, rezidivierende Infekte des Respirationstraktes. Zustand nach vielfachen Antibiotika-Therapien, IgG-Erhöhung, Gesamtlymphozyten im oberen Normbereich. $OKT^+/OKTg$ -Ratio 0,6.

Die Behandlung erfolgte zunächst ab August 1985 nach dem bei Patient I beschriebenen Schema 1. Da bei der Kontrolluntersuchung kein Behandlungseffekt erkennbar war, erfolgte die Weiterbehandlung nach Schema 2 (siehe Pat. I). Danach stieg die Ratio auf 1,0 und das klinische Bild normalisierte sich. Es muß darauf hingewiesen werden, daß der Patient zusätzlich noch verschiedene Heel-Präparate erhielt und keine NEYTHYMUN-Tropfen eingenommen hat.

Bis Juli 1986 blieben Ratio und Klinik stabil, dann trat eine massive Verschlechterung ein mit Virusinfekt des gesamten Respirationstraktes und Abfall der Ratio bis 0,2. Die Gesamtlymphozyten liegen an der unteren Grenze.

Der Patient erhielt erneut das Schema 2 in Verbindung mit Heel-Präparaten. Darauf ist eine deutliche klinische Besserung eingetreten. Die Ratio lag am 7.10.86 bei 0.2. Danach wurden zusätzlich NEYHAEMIN (Nr. 39) und NEYNORMIN (Nr. 65) verordnet.

Schlußfolgerung

Im Anfangsstadium von AIDS lassen sich mit NEYTHYMUN f+k deutliche Besserungen erzielen, die sich auch in der $OKT_4/OKTg$ -Ratio zeigen. Im weiteren Verlauf scheint die alleinige Behandlung mit NEYTHYMUN f+k nicht auszureichen, allerdings ist auch hier eine Besserung des subjektiven Befindens zu verzeichnen.

Auf der Suche nach einer körpereigenen Kontrollsubstanz:
Ein appetithemmendes Peptid aus Blut bzw. Harn.

G.F. DOMAGK, R. HERSENER und C. KATHKE
Abt. Enzymchemie. Institut für Biochemie
Universität Göttingen

Das Eintreten eines Sättigungsgefühls erfolgt bei Mensch und Tier individuell recht unterschiedlich. Obwohl dieser Vorgang für das Entstehen des heute so verbreiteten Risikofaktors Übergewicht wesentlich mitverantwortlich ist, sind seine physiologischen Grundlagen bisher erst wenig verstanden. Die Regulation des Triebes zur Nahrungsaufnahme arbeitet auf verschiedenen Ebenen:

- (I) Mechanisch über den Füllungszustand des Gastrointestinaltraktes (Kontraktionen des leeren Magens und "Hungerperistaltik" fördern den Appetit; Dehnung des Verdauungstraktes unterdrückt das Hungergefühl: aufblasbare Ballons werden zur Behandlung bei Adipositas eingesetzt).
- (II) Über die aktuellen Blutzuckerwerte (Glukose-Utilisation im Sättigungszentrum: "Glukostaten-Wirkung"; die Glukose-Aufnahme in den Nucleus ventromedialis scheint insulinabhängig zu sein) .
- (III) Über Wechselwirkungen zwischen dem Hunger- und Sättigungszentrum im Hypothalamus (es gibt ein Appetitzentrum im lateralen Hypothalamus, dessen Reizung Freßlust (1), dessen Zerstörung aber evtl. tödliche Anorexie zur Folge hat (2). Reizung des ventromedialen HungerZentrums bewirkt sofortige Unterbrechung der Nahrungsaufnahme (3), seine Zerstörung führt zur hypothalamischen Fettsucht (4).
- (IV) Einflüsse der Umgebungstemperatur (Kälte fördert, Wärme vermindert den Appetit).
- (V) über im Blut auftretende kleinmolekulare Signalstoffe.

Für den Biochemiker ist vor allem Punkt (V) von Interesse. Es gibt mehrere experimentelle Ansätze zum Nachweis eines solchen Phänomens. DAVIS et al. (5) zeigten in Transfusions-Experimenten, daß das Blut satter Ratten bei den Empfängertieren die Futteraufnahme um 50% senkt. Ein entsprechendes "Hungersignal" war mit dieser Versuchstechnik nicht nachweisbar.

Norwegische Forscher (6) isolierten aus dem Harn von 25 Patienten mit Anorexia nervosa ein Tripeptid, dessen Injektion bei Mäusen eine über sechs Monate anhaltende Anorexie bewirkte. Die Struktur des isolierten Peptids wurde mit Pyroglutaminsäure-Histidin-Glycin angegeben. Eine derartige Substanz wurde von mehreren Arbeitsgruppen synthetisiert; ihre biologische Wirksamkeit konnte aber meist nicht bestätigt werden (7).

Eine neuere Übersichtsarbeit (8), die sich mit der appetithemmenden Wirkung bekannter Peptidhormone befaßt, erwähnt die anorexigene Wirkung von Calcitonin, Cholecystokinin und Bombesin. C-terminale Oktapeptide der beiden letztgenannten Hormone sind ebenfalls wirksam.

Die ungarische Arbeitsgruppe um KNOLL (9) hat 1978 bis 1982 aus dem Blut gesunder Menschen ein anorexigen hochwirksames "Satietin" isoliert: ein Glykoprotein vom Molekulargewicht 50.000 (Abb. 1).

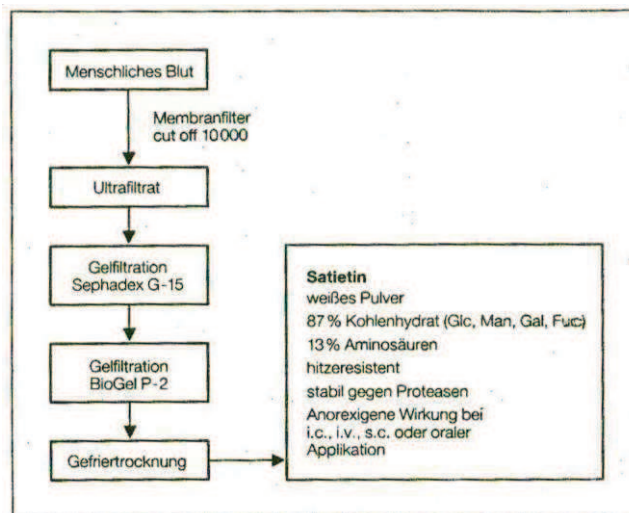


Abbildung 1 Isolierung von Satietin aus menschlichem Blut (J. Knoll et al., Budapest, 1978-1982)

LICHTON und Mitarbeiter (10) in Honolulu haben aus Rattenharn ein mit 5 mg/Liter vorkommendes anorexigenes Protein vom Molekulargewicht 50.000 anreichern können (Abb. 2).

Im Harn von Hungerratten
mehrere anorexigene Wirkstoffe
270fache Anreicherung eines
50-kD-Proteins:
Alkoholische Benzoesäurefällung
Chromatographie
an DEAE-Sephacel
Gelfiltration Sephacryl S-300

Abbildung 2 Isolierung eines anorexigenen Hamproteins (L. J. Lichten et al., Honolulu/USA, 1976-1982)

Bei unseren eigenen Arbeiten haben wir zunächst auch in Selbstversuchen im Zustand hochgradiger Sättigung Blutproben entnommen und deren anorexigene Wirkung in Rattenfütterungsexperimenten bestätigt gefunden. Eine Anreicherung mittels zweifacher Gelfiltration ergab für den Wirkstoff, der sich elektrophoretisch als noch nicht rein erwies, ein Molekulargewicht von etwa 1.500. Erwartungsgemäß war dieser

Stoff auch im Harn satter Versuchspersonen zu finden, den wir damit zur Zeit als Ausgangsmaterial bevorzugen. Nach Entfernung der Harnsäure durch Säurepräzipitation geben wir den Harn über verschiedene Kationen- und Anionenaustauscher, überprüfen die biologische Wirksamkeit während der Anreicherung an einem noch nicht quantifizierbaren Rattentest und hoffen auf die baldige Isolierung eines reinen Peptids (Abb. 3 und Abb. 4).

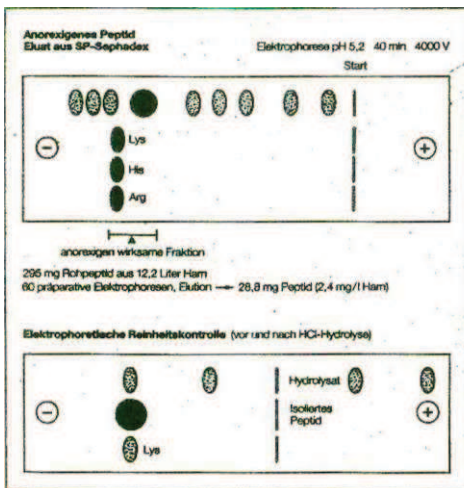


Abbildung 3 Papier-Hochspannungselektrophorese des anorexigenen Hampeptids zusammen mit Standardamino säuren. Färbung: Ninhydrin

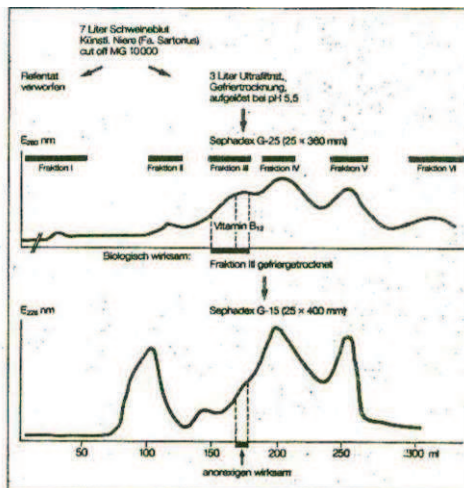


Abbildung 4 Reinigung eines anorexigenen wirksamen Peptids aus Schweineblutplasma durch zweifache Gelfiltration

Das Molekulargewicht des Wirkstoffs, der seine biologische Aktivität durch eine Säurehydrolyse verliert, liegt zwischen 1.000 und 2.000.

Abbildung 5 zeigt die biologische Aktivität der zu untersuchenden Substanzen. Geprüft wird durch Messung der Nahrungsaufnahme in 24 h-Intervallen.

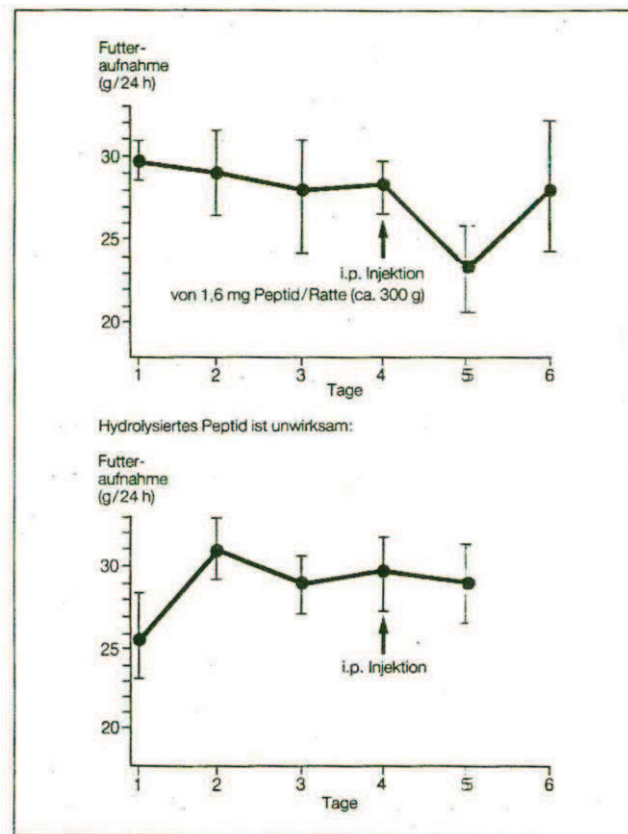


Abbildung 5 Biologischer Test des anorexigenen Harnpeptids

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) DELGADO, M.R., ANAND, B.K.: Am. J. Physiol. 172, 162-168 (1953)
- (2) ANAND, B.K., BOBECK, J.R.: Yale J. Biol. Med. 24, 123-140 (1951)
- (3) BROWN, F.D., FESSLER, R.G., RACHLIN, J.R., MULLAN, S.: J. Neurosurg. 60, 1253-1257 (1984)
- (4) HETHERINGTON, A.W., RANSON, S.W: J. Soc. Exp. Biol. Med. 41, 465-466 (1939)
- (5) DAVIS, J.D., GALLAGHER, R.J., LADOVE, R.F., TURAUSKY, A.J.: J. comp, physiol. Psychol. 67. 407-414 (1969)
- (6) TRYGSTAD, O., FOSS, I., EDMINSON, P.D., JOHANSEN, J.H., REICHELTL, K.L.: Acta Endocrinol. 89, 196-208 (1978)
- (7) BAUCE, L.G., ELLIOTT, T.C., HUGHES, R., GOREN, H.J.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 59, 88-90 (1981)
- (8) BILLINGTON, C.J., LEVINE, A.S., MORLEY, J.E.: Am. J. Physiol. 245, R920-R926 (1983)
- (9) KNOLL, B., KNOLL, J.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. 34, 17-23 (1982)
- (10) KINOSHITA, C.M., LICHTON, I.J., AKO, H.: Biochim. Biophys. Acta 719, 232-237 (1982)

Immunmodulation in der Behandlung
chronischer Krankheiten

P. SCHLEICHER
München

Die Durchflußzytometrie ermöglicht eine exakte Beurteilung des zellulären Abwehrstatus. Bei chronisch Kranken findet man, als Ergebnis einer Auswertung von 3.000 Patienten, in über 90% einen sekundären zellulären Immundefekt. Durch immunmodulatorische Basistherapien können diese Krankheiten günstig beeinflußt werden. Kann der bestehende Immundefekt durch immunologisch wirksame Substanzen ausgeglichen werden, verschwinden die chronischen KrankheitsSymptome oft schnell. Die Immunmodulation reift so immer mehr zur spezifischen Therapie aus. Für die Zukunft gilt es, wirkungsvolle immunologisch aktive Substanzen für die entsprechenden Krankheitsbilder zu finden, zu überprüfen und auch einzusetzen. Diese Übersichtsarbeit soll Impulse vermitteln, die zeigen, welche Substanzgruppen bei den einzelnen Krankheitsbildern immunologisch kompetente Wirkungen haben und Heilungen erzielen können.

Das Immunsystem

Die Eigenabwehr des Körpers gewinnt zunehmende Bedeutung bei vielen Krankheiten. Seit man neben den Immunglobulinen nun aus der Lymphozytenmischkultur auch die Subpopulationen der Lymphozyten mit monoklonalen Antikörpern markieren und bestimmen kann, hat man exakte Aussagen über die zelluläre Abwehr. Man bestimmt die T-Zellen, B-Zellen (Plasmazellen), Suppressorzellen (Unterdrückerzellen), zytotoxische Zellen (Zellzerstörer), Helferzellen (Helferzellen), NK-Zellen (Natural-Killerzellen), Makrophagen und Immunkomplexe. Auch Funktionstests einzelner Zellpopulationen können bei spezieller Fragestellung gemessen werden und wichtige Aussagen über die Flexibilität des Immunsystems geben.

T-Lymphozyten

Etwa 65 - 80% der peripheren Blutlymphozyten sind T-Lymphozyten. Sie repräsentieren einen wichtigen Teil der zellgesteuerten Eigenabwehr und wirken bei Pilzinfektionen und einigen Viren. Sie kontrollieren die zelluläre Abwehr über Botenstoffe (Lymphokine). Innerhalb der T-Zellpopulation werden zwei funktionale Subklassen identifiziert: Helferzellen und Suppressorzellen. Diese Unterklassen sind an der Regulation der Antikörperproduktion der B-Zellen (z.B. bei Allergien) beteiligt.

Der Gesunde hat ca. 35% Suppressorzellen. Diese Suppressorzellen hemmen die Differenzierung der antikörperproduzierenden Plasmazellen. Ein Teil der Suppressorzellen zerstört virusinfizierte Zellen.

Etwa 56% der T-Zellen sind Helferzellen. Sie stimulieren die Antikörperproduktion. Beim Gesunden ist das Verhältnis zwischen Helfer- und Suppressorzellen also 2 : 1. Eine Änderung dieser Relation führt zur Änderung der körpereigenen Abwehr.

Natural-Killerzellen

Die Natural-Killerzelle ist entwicklungsgeschichtlich älter und hat eine wichtige Funktion in der Tumorabwehr. Sie regulieren außerdem die B-Zelldifferenzierung und die Hämatopoese. Aktivierte Natural-Killerzellen sind unter dem Begriff der lymphokinaktivierten Killerzellen erfolgreich zur in-vivo-Behandlung von humanen Tumoren eingesetzt worden.

- Makrophagen

Makrophagen präsentieren den T-Zellen Antigene und sensibilisieren so die T-Zellen. Sie wirken zellzerstörend gegen Viren und Tumorzellen über Mechanismen der Chemotaxis, enzymatisch und durch Phagozytose. So spielen sie eine entscheidende Rolle in der zellulären Abwehr bei Viren, Tumoren und anderen chronischen Krankheiten.

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten sind antikörperproduzierende Plasmazellen nach Stimulation mit einem Antigen. Diese Antikörper dienen als Schutz gegen bakterielle und einige virale Infektionen und spielen die entschei-

dende Rolle beim allergischen Geschehen, Beim Gesunden sind 10-20%[^] der peripheren Blutlymphozyten B-Zellen.

Zirkulierende Immunkomplexe

Zirkulierende Immunkomplexe entstehen bei der Reaktion eines Antigens mit einem Antikörper. Ab einer gewissen Konzentration können sie von den Makrophagen nicht mehr abgebunden und zerstört werden. Sie können sich dann an Gewebsstrukturen anlagern, über die Aktivierung des Komplementsystems treten entzündlich zerstörende Prozesse am Anlagerungsort auf (z.B. wie bei Multipler Sklerose, Myasthenia gravis, Lateralsklerose und anderen). In hoher Konzentration können zirkulierende Immunkomplexe aber auch die Makrophagenfunktion lahm legen. So wird der Informationsfluß auf die T-Zellen blockiert und das Immunsystem reagiert noch eingeschränkt gegen krank machende Substanzen.

Meßmethode

Mit der Durchflußzytometrie lassen sich die Subpopulationen der Lymphozyten prozentual und absolut bestimmen. Nach Entnahme von 5 ml EDTA-Blut werden die Untergruppen der Lymphozyten mittels Gradientenzentrifugation und Auswaschverfahren isoliert. Nach Zugabe bestimmter monoklonaler Antikörper lagern sich diese jeweils an ihrer entsprechenden Referenzzelle an. Die monoklonalen Antikörper sind mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert. Die so markierte Zellsuspension wird durch eine Drossel geschickt, deren Strahl durch Ultravibration zur Tropfenform abgerissen wird. Pro Tropfen schwimmt etwa eine immunkompetente Zelle. Ein Laserstrahl trifft diesen Tropfen und vermißt die immunkompetente Zelle, über Fotomultiplier werden die energetischen Impulse verstärkt und einem Listmodus-Rechner übermittelt. Er integriert die Impulse und teilt das Ergebnis einer Computeranlage mit. So erhält man eine exakte Bewertung der Subpopulationen der Lymphozyten.

Immunmodulatorische Wirkung von Zellextrakten bei chronisch Kranken
 Bei über 90% der chronisch Kranken findet man eine verminderte zelluläre Abwehrleistung. Untersucht wurde die Möglichkeit, immunologische Defekte durch immunologisch wirksame regenerative Therapien mit Zellextrakten auszugleichen. Dabei zeigt sich eine besonders effektive Anhebung der Subpopulationen der Lymphozyten beim Diabetes mellitus, der Infektanfälligkeit, in der Geriatrie und beim Mamma-karzinom. Untersucht wurden Zellextrakte der Fa. vitOrgan, die in einem Zeitraum von 3-5 Wochen bei den besprochenen Krankheitsbildern kontinuierlich die zelluläre Abwehrleistung in Richtung Norm bewegen. Die immunstimulativen Effekte bleiben auch 12-18 Monate nach Therapieende nachweisbar und führen nicht zu überschießender Immunstimulation. Im Gegensatz zur guten Stimulierbarkeit bei Natural-Killer-, Helper-, Suppressor- und T-hymozytenzahl können die B-Zellen nur gering angehoben werden. Eindrucksvoll ist die Verbesserung der klinischen Symptomatik mit Zunahme der zellulären Abwehrleistung (Tab. 1).

Indikation \ Parameter	Thymozyten Leu 4		Helper/Suppressor Leu 2/Leu 3		Natural Killer Leu 11		B-Zellen Leu 12	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Diabetes mellitus Typ II n = 21	67,4	72,7	1,13	1,54	11,2	19,6	7,5	9,3
Low N-K-Cell Syndrom Infektionsanfälligkeit n = 12	71,5	76,3	1,44	1,73	5,7	21,7	9,2	11,0
Geriatrie n = 24	67,2	74,2	1,17	1,75	12,3	21,4	7,8	9,4
Mamma-CA n = 12	60,2	67,5	0,74	1,31	8,3	19,0	5	7,8
normal n = 6	72,5	-	1,82	-	14,0	-	10,0	-

Tab. 1 Veränderung der Subpopulation der Lymphozyten nach Therapie mit Zellextrakten

Zusammenfassung

Die Auswertung von mehr als 3.000 Immunstaten bei chronisch Kranken beweist die Bedeutung immunologischer Diagnostik und Therapie zur erfolgreichen Behandlung der Grundkrankheit. Es gibt eine spezifische Wirksamkeit bestimmter Immunmodulatoren auf bestimmte Zellen der Subpopulationen der Lymphozyten. Manche Immunmodulatoren wirken nur bei bestimmten Krankheitsbildern immunmodulatorisch und zeigen wiederum bei anderen chronischen Erkrankungen mit immunsuppressivem Status keine Effektivität. Ohne Immunmonitoring des Patienten kann er unter Therapie mit immunologisch wirksamen Substanzen in schwere Krisen getrieben werden. Die exakte Untersuchung der zellulären Abwehrleistung ermöglicht einen gezielten Einsatz von immunologisch aktiven Substanzen zur Beseitigung krankhafter zellulärer Abwehrleistung. Bei ganzheitsmedizinischer Behandlung kann durch Ausgleich gestörter Immunreaktionen ein echter dauerhafter Therapieerfolg erreicht werden. Die aufgeführten Beispiele von Möglichkeiten immunmodulatorischer Therapie müssen als Anregung verstanden werden, in Zukunft gut wirksame Immunmodulatoren in großen Studien zu untersuchen. Neue Meßverfahren der Durchflußzytometrie ermöglichen eine präzise Beurteilung immunologisch wirksamer Substanzen auch für den niedergelassenen Arzt.

Immunbiologische Behandlung der Analgetika-Nephropathie
im Stadium der Prädialyse

Erdmuthe SOMMER

München

"Ursachen behandeln, nicht nur Symptome" - dieses Leitmotiv der zytoplasmatischen Therapie sollte eigentlich immer das Ziel aller unserer therapeutischen Bemühungen sein.

Daß es manchmal unmöglich zu sein scheint, diesem Anspruch gerecht zu werden, erlebte ich, als eine 58jährige Patientin im Mai 1985 erstmals in meine Praxis kam - im Stadium der Prädialyse. Beim Anhören der Krankheitsgeschichte stellte ich mit Erschrecken fest, daß hier im Laufe der Jahre immer wieder in einer Art linear-kausaler Denkweise ein Krankheitssymptom nach dem anderen oder auch einige Symptome gleichzeitig im Sinne einer Suppression behandelt wurden und dabei völlig außer acht gelassen wurde, daß es in unserem Organismus keine Einbahnstraßen gibt, sondern daß ein kybernetischer Regelkreis vice versa auf den anderen wirkt. Eben dies macht das wunderbare Funktionieren eines Organismus aus, der mehr ist als die Summe seiner Organe.

Kasuistik

Anamnese: Eine Abhängigkeit von Medikamenten - Laxantien und phenacetinhaltigen Kopfschmerzmitteln - läßt sich bis zum 17. Lebensjahr zurückverfolgen.

- 1970 Totaloperation wegen eines Uterus myomatosus.
- 1971 Thyreoidektomie. Anschließend Substitution mit NOVOTHYRAL, später EUTHYROX.
- 1976 heftige klimakterische Beschwerden mit starken Depressionen. Seitdem Verordnung eines Östrogen-Gestagen-Präparates, das die Patientin neun Jahre lang nahm.
- 1980 allmähliche Zunahme von Knöchelödemen. Hypertoniebehandlung mit ESTULIC bis 1982.
- 1982 Persistenz der peripheren Ödeme. RR 220/120, Puls 108/Min., Kreatinin 2,3 mg/dl bei der Untersuchung an einer nephrologischen Spezialabteilung einer Klinik.

Nachdem weder ein Harnabflußhindernis vorlag, noch Hinweise auf abgelaufene Pyelonephritiden bestanden, schienen die narbigen Veränderungen sowie die Verplumpung der Nierenkelche im Ausscheidungsurogramm am ehesten für eine Analgetika-Nephropathie zu sprechen. Aus den mir zur Verfügung gestellten Unterlagen ist nicht zu ersehen, ob zu diesem Zeitpunkt an das Vorliegen einer durch Medikamente ausge-

löste Immunkomplexnephritis gedacht wurde und ob der Eiweiß- und Fettstoffwechsel untersucht wurde. Der Patientin wurde lediglich geraten, phenacetinhaltige Medikamente zu meiden und bei starken Kopfschmerzen versuchsweise Aspirin zu nehmen.

Das Antihypertonikum ESTULIC wurde wegen zu geringer Effizienz gegen einen mit einem Diuretikum kombinierten Betablocker (BELOC comp.) ausgetauscht, da man sich von diesem Präparat auch eine günstige Wirkung auf die Tachykardie und die Migräne versprach, wobei man davon ausging, daß es sich bei der Patientin um eine primäre Hypertonie handelte. Das Hormonpräparat wurde trotz der Nebenwirkungen beibehalten, obwohl immer wiederkehrende Kopfschmerzen und stärkerer Blutdruckanstieg das sofortige Absetzen erforderten. Der Betablocker schien die Migräne zu beseitigen und den Blutdruck zu senken. Die Kontraindikationen, nämlich Nierenfunktionsstörungen, und auch die Nebenwirkungen (1. Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen, 2. erschwerte Lipolyse, Anstieg der Triglyzeride und Senkung der HDL) schien man in Kauf zu nehmen und konstatierte ein Jahr später (1983) eine Niereninsuffizienz im Stadium kompensierter Retention mit geringgradiger Verschlechterung der Nierenfunktion, kenntlich am Kreatinin von 2,5 mg/dl.

1984 betrug das Kreatinin 3,9 mg/dl; eine Leukozytose von 18.000 lag vor. Eine Ursache konnte nicht gefunden werden. Die Verschlechterung der Nierenfunktion schrieb man einer zunehmenden interstiellen Fibrose zu. Die Gabe von hochdosierten Steroiden erschien nicht gerechtfertigt - und da es expressis verbis eine kausale Behandlung nicht gab, riet man zu kurzfristigen Kontrollen. Zum Ausschwemmen der Ödeme wurde ALDACTONE verordnet, über dessen begrenzt möglichen Einsatz man sich bei der fortschreitenden Niereninsuffizienz klar war. Im Februar 1985 hatte die Patientin eine Grippe, im April 1985 eine Ischialgie, die mit Spritzen behandelt wurde.

Im Mai 1985 stieg das Kreatinin auf 6,2 mg/dl an. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, starke Müdigkeit trat auf. Die peripheren Ödeme erreichten ein Ausmaß von ein bis zwei Litern. Sonographisch waren die Nieren noch normal groß, zeigten jedoch eine deutliche Verschmälerung des Parenchymsaumes.

Es wurde zu noch engmaschigeren Kontrollen geraten und bei weiterem Anstieg des Kreatinins auf Werte zwischen 7 und 8 mg/dl eine Shunt-Operation zur Vorbereitung der Hämodialysebehandlung ins Auge gefaßt. Außerdem bestanden eine Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und eine Dysproteinämie. In dieser eigentlich ausweglosen Situation sah ich mich mit meiner Patientin vor einem Jahr konfrontiert.

Frau Prof. OEPEN hat den Ärzten für Naturheilverfahren immer wieder vermessene Selbstüberschätzung und leichtsinniges therapeutisches Herumprobieren vorgeworfen, wenn sie es verhindern, wie sie sich ausdrückt, daß in solchen und ähnlich gelagerten, verzweifelten Krankheitsfällen die Patienten den anerkannten schulmedizinischen Heilverfahren zugeführt werden.

Es ist mir nicht leicht gefallen, die Betreuung dieser Patientin anzunehmen und zu verantworten, war doch für mich das therapeutische Procedere am Anfang sehr ungewiß.

Im Immunstatus sprachen die auf den vierfachen Wert erhöhten CIC für die Wahrscheinlichkeit einer Immunkomplexnephritis, die vielleicht noch auf die Therapie mit zytoplasmatischen Substanzen, Gegensensibilisierung (ALLERGOSTOP I) und Hydrolysat (ALLERGOSTOP II) ansprechen würde. Die Analyse der Darmflora zeigte eine massive Vermehrung der pathogenen Clostridien, die mit ihren Stoffwechsel-Endprodukten sehr stark die Entgiftungsfunktionen der Leber beeinträchtigen, ferner ein völliges Fehlen der eubiotischen Bifidusflora und einen Anstieg von Escherichia coli. Ein Befund, der bei der Anamnese nicht verwundert.

Als Störfelder konnten außer dem Darm noch drei tote Zähne im Frontbereich ermittelt werden, die in den 60er Jahren einer Wurzelbehandlung unterzogen worden waren. Die in ihrer energetischen Beziehung über die Akupunkturmeridiane stehenden Odontone im Frontbereich fanden außer der Beziehung zur Niere in chronischen Lumboischialgien und Beschwerden in beiden Ileosakralgelenken ihr pathologisches Korrelat. Von einer biologischen Vollwerternährung hatte Frau H. bis zu diesem Zeitpunkt noch nie gehört.

Eine vierwöchige stationäre Aufnahme in der Kurklinik Drs. ABELE in Schloß Lindach schien mir unverzichtbar, sollte sie doch den Einstieg in eine vielleicht noch mögliche weitere ambulante Behandlung bei mir erleichtern.

Am 17.7.1985 erfolgte die Blutentnahme für GS und Hydrolysat, anschließend begannen wir mit der zytoplasmatischen Therapie mit den Dilutionen NEYDESIB (Nr. 78), NEYNEPHRIN "K" (Nr. 63 "N") und FEGACOREN "N" (Nr. 61 "N") im zweitägigen Wechsel, an den injektionsfreien Tagen erhielt die Patientin die Lingualpräparate NEYNORMIN Nr. 65) und NEYNEPHRIN (Nr. 63). Flankierend verordneten wir homöopathische Präparate, Fußreflexzonenbehandlung und Auslaugebäder nach RAUCH.

Unter der Therapie mit SOLCOSPLEN, einem eiweißfreien Auszug aus frischer Kälbermilz, konnte ab August 1985 das Hormonpräparat ausschleichend abgesetzt werden. Zu dieser Zeit war mir die Veröffentlichung von BUCHHEIT noch nicht bekannt, der bei vergleichender Therapie mit SOLCOSPLEN (Kälbermilz) oder Nr. 8 von vitOrgan (fetale Milz) dem REVITORGAN-Präparat bei klimakterischen Ausfallerscheinungen die höhere therapeutische Effizienz zuerkannte.

-12 -4

Unter der ersten GS-Behandlungsserie von 10 bis 10 fühlte sich die Patientin seit Jahren zum ersten Mal wieder deutlich frischer und leistungsfähiger. Auf den Rat eines konsiliarisch zugezogenen Internisten wurde ALDACTONE abgesetzt und BELOC comp, gegen DOCITON ausgetauscht.

Die Beschwerden im Kreuz-Steißbein-Bereich besserten sich trotz mehrfacher neuraltherapeutischer Injektionen auch während der zweiten Dilutionsserie mit NEYNEPHRIN "N" (Nr. 63 "N"), NEYNORMIN "N" (Nr. 65 "N"), Leber (Nr. 26) und ANTIFOVAL (Nr. 69) noch nicht.

Im November 1985 wurden in zwei Sitzungen die toten Zähne im Frontbereich unter biologischer Vor- bzw. Begleitbehandlung extrahiert. Seitdem traten die Schmerzen im Kreuz-Steißbein-Bereich nicht mehr auf. Eine energetische Entlastung im Nieren-Blasen-Meridian ging damit Hand in Hand. Die neuerlich applizierte GS wurde vom Allgemeinbefinden her wiederum hervorragend vertragen, jedoch machten jetzt der Patientin des öfteren Migräneanfälle zu schaffen. Diese Schmerzattacken stellen sich eindeutig - wie in all den Jahren zuvor - als Gallenblasenkopfschmerzen dar, die mit Akupunkturinjektionen in bestimmte Punkte auf dem GB-Meridian gut zu beeinflussen sind.

Über die weitere intensive Behandlung der Entgiftungsfunktionen im Leber-Gallenblasen-Bereich mit wiederholten Gaben von Leber (Nr. 26) traten die Kopfschmerzen immer seltener auf. Ihretwegen hatte die Patientin jahrelang an manchen Tagen bis zu sechs Tabletten SARIDON eingenommen, weil ihr ärztlicherseits gesagt worden war, daß es bei Migräne keine kausale Therapie gäbe.

Nach der dritten Dilutionsserie wurde im Januar 1986 erstmals das Hydrolysat gegeben, dem eine GS folgte. Eine alte Epicondylitis flackerte auf, die auf Neuraitherapie und homöopathische Organpräparate der Firma WALA rasch ansprach. Der Patientin geht es nach der ersten Hydrolysatbehandlung subjektiv bedeutend besser, das Kreatinin ist seit Januar konstant auf Werte um 4 mg/dl gesunken.

Seit März 1986 werden alternierend immer wieder die Dilutionen NEYDESIB (Nr. 78), FEGACOREN "N" (Nr. 61 "N"), NEYNEPHRIN "N" (Nr. 63 "N"), Leber (Nr. 26), Nebenniere (Nr. 20) und Niere (Nr. 7) eingesetzt und durch homöopathische Komplexpräparate der Fa. HEEL ergänzt. Die verschiedenen Laborparameter haben sich deutlich verbessert, ebenso wurden die CIC reduziert, was sicherlich auf die Behandlung mit dem Hydrolysat zurückzuführen ist.

Seit einem dreiviertel Jahr wird eine Symbioselenkung durchgeführt, welche die Vollwertkost -sinnvoll ergänzt und zu einer Stoffwechselentlastung beiträgt. Sicherlich wird man in absehbarer Zeit auf eine Substitutions- bzw. Regenerationsbehandlung, vorzugsweise mit der zytoplasmatischen Therapie, nicht verzichten können. Diese ist jedoch weitaus schonender für die Patientin und um ein Vielfaches billiger als die Dialyse, von der permanenten Abhängigkeit von Apparaten und der psychischen Belastung für einen Menschen einmal ganz zu schweigen.

Mit der biologisch, individualisierenden Ganzheitsbehandlung, die eine Reaktivierung aller Stoffwechselfvorgänge bewirkt, wobei die Immunmodulation einen zentralen Stellenwert einnimmt, kann man - im Gegensatz zur oft rein symptomatisch ansetzenden schulmedizinischen Therapie - ein Höchstmaß an Eigenregulation eines Organismus wieder in Gang bringen und den "inneren Arzt" wirken lassen.

Erste Erfahrungen mit membranoSOME bei Muskeldystrophien

R. BECKMANN

Abt. Pädiatrische Muskelerkrankungen
Universitäts-Kinderklinik Freiburg

Bei den genetisch bedingten Erkrankungen der Skelettmuskulatur, insbesondere den Muskeldystrophien, handelt es sich um chronische, schleichend und schmerzlos fortschreitende Erkrankungen, die je nach Form früher oder später zum Gehverlust und zur völligen Invaldität führen, immer aber zu mehr oder weniger ausgeprägten Behinderungen. Eine Heilung ist wegen der bisher ungeklärten Ätiologie und Pathogenese noch immer nicht möglich. Die schon verfügbaren therapeutischen Maßnahmen haben symptomatischen Charakter, sind in ihrem Erfolg durch bereits eingetretene, dann irreparable Muskelschäden begrenzt und leider auch nur vorübergehend.

Für jeden von uns Ärzten, zu dem solche Patienten oder Eltern mit ihren betroffenen Kindern im Vertrauen oder mit der Hoffnung auf Hilfe kommen, ist diese Situation deprimierend. Zugleich ist sie Ansporn, nach Medikamenten zu suchen, die wenigstens zur Stabilisierung führen, d.h. einen weiteren Muskelsubstanzverlust mit Einbußen der Muskelkraft und Bewegungsfunktionen verhüten.

Mehrfach konnte ich berichten, daß - gemessen an klinischen Beobachtungen und Befunden - mit der Applikation von fetalen und juvenilen Organsubstanzen ein positiver Einfluß möglich ist, deutbar im Sinne einer limitierten Regeneration oder Reparation der degenerierenden Skelettmuskulatur mit Wirkungen auf die Bewegungsfunktionen. Erneut kommt es dann doch wieder zur Progression, die in ihrem zeitlichen Ablauf auch mit Gegensensibilisierungen auf Dauer nur hinausgeschoben, aber nicht verhindert wird.

In der Abteilung "Pädiatrische Muskelerkrankungen" der Universitäts-Kinderklinik Freiburg haben wir im Verlaufe von 15 Jahren etwa 8000 bis 10.000 Patienten, nicht nur Kinder, sondern wiederholt auch Erwachsene mit den verschiedensten myogenen und neuromuskulären Erkrankungen erfaßt. Natürliches, dringliches Anliegen ist ihre erfolgreiche Behandlung oder wenigstens die Verhinderung des Fort-

schreitens der Erkrankung. Die Eltern der Kinder und die erwachsenen Patienten sind oft unvorstellbar kritisch über ihre Krankheit informiert und zeigen eine erstaunliche Bereitschaft zur Mitarbeit, um den schicksalhaften Ablauf mit der oft infausten Prognose zu verlangsamen bzw. möglichst zum Stillstand zu bringen.

Die Einstellung mancher Kollegen, "Wenn es keine ursächlich wirksame Behandlung gibt, tun wir gar nichts", ist zwar bequem, für die Betroffenen aber unerträglich. Die überwiegende Mehrzahl von Eltern muskelkranker Kinder und von Erwachsenen erwartet von uns Ärzten, daß alles versucht wird, um die Auswirkungen dieser schrecklich leidvollen Krankheiten zu mildern oder ihr Fortschreiten eventuell zu verlangsamen. Ein wenig an Hoffnung muß bleiben und ist aufgrund unserer langjährigen Anstrengungen und Erfahrungen berechtigt. Es gibt Vergleiche zwischen "behandelten" und "nicht behandelten" Patienten, die Unterschiede sprechen für sich.

Liposomen wurden seit Februar 1986 in einer Pilotstudie therapeutisch bei zunächst fünf Patienten mit folgenden Erkrankungen eingesetzt:

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)

Der Beobachtungs- und Behandlungszeitraum ist natürlich für eine Beurteilung der Wirksamkeit noch zu kurz, bei chronischen, genetisch bedingten Krankheiten werden mindestens zwei Jahre gefordert. Wenn trotzdem schon "erste Erfahrungen" mitgeteilt werden, dann weil folgende Gründe dafür sprechen:

1. Die Konzeption, Liposomen, d.h. Emulsionen von hochviskösen Fettmikronen aus Lecithin und Cholesterin mit inkorporierten zytotropen Carrier-Substanzen therapeutisch bei bisher unheilbaren Muskelkrankheiten - in der Hoffnung erfolgreich - einsetzen zu können.
2. Angaben der behandelten Patienten über fortgesetzt gutes Befinden und anhaltende, zum Teil bessere körperliche Leistungsfähigkeit - im Gegensatz zu den bishe-

rigen, begrenzt und vorübergehend wirksamen symptomatischen Therapieformen.

3. Die Anregung, daß sich möglichst viele Kollegen aktiv und kritisch in die therapeutischen Bemühungen um Patienten mit den verschiedenen myogenen und neuromuskulären Erkrankungen einschalten.

Möglicherweise ist die Kenntnis der inzwischen bekannten biochemischen Besonderheiten bei Duchenne-Muskeldystrophie ein Schlüssel für das Verständnis degenerativer, vielleicht auch bestimmter chronischer entzündlicher Myopathien. Aktuell und am meisten favorisiert ist die Hypothese eines genetisch bedingten Membrandefektes der Muskelzelle. Hiernach könnte es sich um einen Defekt unbekannter Lokalität eines Enzyms oder Strukturproteins handeln, der direkt oder indirekt zu einer abnormen Permeabilität oder Funktion der Muskelzellmembran führt. Der Ausstrom von Zellinhaltsstoffen, u.a. faßbar an den erhöhten Aktivitäten muskeleigener Enzyme im Serum, wie der CK und des Myoglobins sowie anderer Zellinhaltsstoffe, andererseits der vermehrte pathologische Influx von Calcium in die Muskelzelle, finden hierdurch eine Erklärung. Calcium führt zur Kontraktur der Sarkomere und schließlich zur Ruptur der Filamente mit nachfolgender Zellnekrose.

Diese Vorstellungen lassen sich freilich nicht vorbehaltlos auf die übrigen Muskeldystrophien, von denen zur Zeit noch weniger bekannt ist, übertragen.

Klinisch, biochemisch und histologisch bestehen deutliche Abweichungen, vor allem bezüglich des pathologischen Influxes von Calcium, das die energieliefernden ATP- und Kreatinphosphat-abhängigen intrazellulären Vorgänge zunehmend beeinträchtigt und schließlich zu dem erwähnten Zelluntergang führt.

Liposomen besitzen die Fähigkeit, mit Lipiden der Zellmembran zu fusionieren und sich unter ATP-Verbrauch mit zytotropen Carrier-Stoffen, wie z.B. Membranfragmenten, Nucleinsäuren, Zellrezeptoren, Antikörpern zu verbinden, diese zu transportieren und in einer exergonischen Reaktion wieder freizusetzen.

Dieses könnte geschehen sowohl durch Freigabe mittels Diffusion durch die intakte Vesikelwand als auch nach mehr oder weniger starkem Abbau der Liposomen. Ob, in welcher Weise und in welchem Ausmaß hierdurch eine Reparatur von Läsionen der Muskelzellmembran erfolgt, ist noch nicht näher untersucht worden und deshalb auch nicht zu beurteilen.

Ein besserer Parameter zur Beurteilung der Membranpermeabilität als die CK-Aktivität dürfte die Bestimmung des Myoglobins im Serum sein. Die CK-Aktivität im Serum gilt zwar bei Muskelerkrankungen als das wichtigste muskelspezifische Enzym, inzwischen hat sich aber gezeigt, daß Myoglobin, das heute zuverlässig radioimmunologisch bestimmt werden kann, ein noch brauchbarer Indikator für die Diagnose, nicht die Krankheitsklassifikation, ist. Das Myoglobin ist ein niedermolekulares Protein vom Molekulargewicht 17.000 Dalton (entsprechend einer Untereinheit des Hämoglobinmoleküls mit etwa 64.500), die Kreatinkinase hat ein größeres Molekulargewicht und tritt, wie sich nach Herzinfarkten zeigte, später in das Serum über.

Offenbar wirkt sich der Gendefekt bei Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) auch auf das Immunsystem aus. Mit einem monoclonalen Antikörper gegen HLA Klasse I-Antigen wurde eine pathologische, deutlich vermehrte Bindung an die Muskelzellmembran nachgewiesen. Eine solche Expression des HLA Klasse I-Antigen wurde bisher bei Autoimmunprozessen wie Dermatomyositis, Myositis und der Therapie mit γ -Interferon beobachtet. Nach ENGEL (1986) könnte dieser Befund bei der DMD auf eine Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese hinweisen. Diese Hypothese wird unterstützt durch Rundzellinfiltrate, die aus T-Suppressor/zytotoxischen T-Zellen und T-Helfer/Inducer-Zellen bestehen und in frühen Stadien der Duchenne-Muskeldystrophie in der Muskulatur nachgewiesen werden können. Diese Rundzellinfiltrate wurden früher meist als unspezifische Abraumfiltrate gedeutet. Bisher ist nicht bekannt, zu welchem Zeitpunkt die pathologische Expression der HLA-Klasse I-Antigene auftritt und ob diese primärer oder sekundärer Natur sind, bzw. Auswirkungen auf die Membranveränderungen der Skelettmuskelzelle haben.

Untersuchungen von RENNIE et al. (1982) und GRIGGS et al. (1983) zeigten eine Verminderung der Muskel-Proteinsynthese und eine erhöhte Abraumrate myofibrillärer Substanzen primär durch verschiedene kalzium-aktivierte neutrale Proteasen, sekundär durch lysosomale Kathepsine wahrscheinlich aus Makrophagen. Als Inhibitoren sind das endogene Calpastatin bekannt, außerdem Mersallyl, Leupeptin und Bestatin, letzteres ein Proteinase-Inhibitor aus *Streptomyces olivoreticuli*.

Im Thymus von Knaben mit Duchenne-Muskeldystrophie war nach den Untersuchungsbefunden von VALIKOVA und Mitarb. (1982) die Anzahl der myoiden Zellen gegenüber Vergleichswerten aus gesundem Untersuchungsmaterial auf die Hälfte reduziert. Die myoiden Zellen zeigten eine Größenabnahme und Schrumpfungen, so daß die Oberfläche eine unregelmäßige Struktur aufwies und andere Myoidzellansammlungen im Plasma große Granula zeigten. Auch waren die Myoidzellen nicht nur über das Mark verteilt, in dem sie typischerweise angetroffen werden, sondern auch vereinzelt in der Rindenzone nachweisbar. Darüberhinaus besaßen sie eine signifikante sekretorische Aktivität, der größte Anteil war mit Hassall'sehen Körperchen verbunden.

Nach der direkten Immunfluoreszenzmethode konnten weder Immunglobuline noch Komplement -im Zytoplasma dieser myoiden Zellen nachgewiesen werden. Nach VALIKOVA kommt es dort offenbar nicht zu Immunphänomenen, die aggressiver Natur sind. Unbeantwortet bleibt somit die Frage, ob die nicht mehr anzutreffenden myoiden Zellen möglicherweise durch Autoimmunphänomene eliminiert werden können. Die Autorengruppe hat ein signifikantes Defizit an Myoid-Antigenen des Thymus festgestellt.

Aus diesen Befunden könnte man, vorbehaltlich einer weiteren Bestätigung, den Schluß ziehen, daß die myoiden Zellen des Thymus bei der progressiven Muskeldystrophie offenbar tiefgreifenden Veränderungen unterliegen (KLINEK, E., LANDES, B.G., 1982), indem Vorgänge der Gruppierung, Bildung und Differenzierung betroffen werden.

Abb. 1 zeigt pathologisch veränderte Muskelzellmembranen bei Muskeldystrophie, Abb. 2 typische Killerzell-Infiltrate in dystrophischem Muskelgewebe.



Abbildung 1 Veränderte Muskelzellmembranen im dystrophischen Muskelgewebe

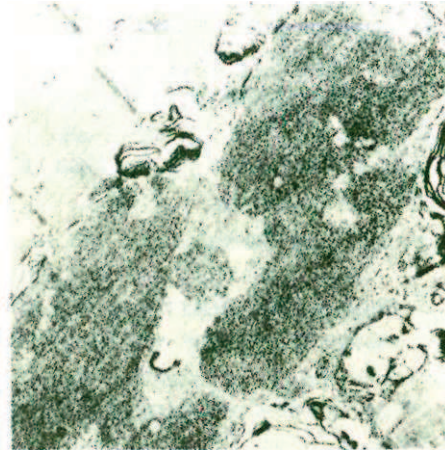


Abbildung 2 Typische Killerzellinfiltrate im dystrophischen Muskelgewebe

Wesentliches Problem bei den genannten Muskelkrankheiten ist das Fehlen einer kausalen Therapie. Die mangelhaften Einblicke in die Ätiologie und Pathogenese lassen nur symptomatische Maßnahmen zu. Und diese sind begrenzt durch bereits eingetretene, dann irreparable Muskelschäden, und sie sind auch durch Unsicherheit belastet. Trotz der immer wieder erneuten Progression muß es unsere ärztliche Aufgabe bleiben, zu versuchen, die Bewegungsfunktionen mit den schon verfügbaren Maßnahmen so lange wie möglich zu stabilisieren.

"Stabilisieren" oder Stillstand bedeutet, daß die Gehfähigkeit um Monate oder selbst einige Jahre länger erhalten bleibt, d.h. Rollstuhl, Bettlägerigkeit, Siechtum zeitlich hinausgeschoben werden. Meines Erachtens könnten die von THEURER initiierten Liposome und die von uns in Freiburg erkannten, inzwischen auf internationaler Ebene bestätigten immunpathogenen Vorgänge bei verschiedenen Formen der Myopathie zu echten Fortschritten bei den mit Skepsis und zum Teil unkritischer Ablehnung betrachteten therapeutischen Anstrengungen eine ausbaufähige, bessere Basis für eine wirksamere Behandlung darstellen. Ich stimme überein mit dem Pädiater ZELLWEGER, der sagte: "Muscular dystrophy is not curable, but treatable". Setzen wir also unsere berechtigte Hoffnung auf die faszinierende Konzeption mit den Liposomen und auf Konsequenzen, die sich aus jüngsten Kenntnissen um die immunpathogenen Vorgänge im dystrophischen Mus-

kel und den Läsionen der Muskelzellmembran ergeben.

K a s u i s t i k

Normalwerte für Blutuntersuchungen:

Creatinkinase (CK)	85 U/L
Myoglobin	65 ng/ml

Fall 1

29-jähriger Patient E.W.:

Kongenitale Muskeldystrophie (Batten-Turner).

Anamnese:

Von Geburt an auffällig durch allgemeine Muskelschwäche, frühzeitigen Watschelgang bei Lendenlordose, kompensatorisch vorgewölbten Leib, erschwertes 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:

Größe 181 cm, motorisches Zustandsbild, wie von dem Patienten angegeben. Angestregtes 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. Verschmächtigung der Muskulatur im Deltabereich. Muskeldehnungsreflexe schwach, erschöpfbar.

CK i. S.: Zwischen 51 und 163 U/L schwankend. Myoglobin zwischen 38 und 51 ng/ml.

Therapie (seit März 1986):

membranoSOME wurden mit Dilution Nr. 3 (Skelettmuskulatur) intravenös appliziert, ausgenommen während eines 14tägigen Auslandsurlaubs. In dieser Zeit spritzte sich der Patient die Mittel selbst intramuskulär. Seine Aussage: " Der fortgesetzt gute körperliche Zustand hält bei mir weiter an, was mir im besonderen daran aufgefallen ist, daß die Regenerationsphasen zwischen den einzelnen Stadien der Erschöpfung und des Ermattenseins kleiner werden. Erschöpfungszustände treten nicht mehr so zahlreich auf. Vor allem ist bemerkenswert, daß Stadien des totalen Zusammenbruchs, in denen die Gehfähigkeit nicht oder nur noch äußerst mühsam ausgeübt werden konnte, seit Verabreichung dieser Medikamentenkombination nicht mehr aufgetreten sind."

Die blutchemischen Parameter sind normal oder nur gering erhöht.

Fall 2

Der 151/2-jährige Schüler K.T. leidet an einer X-chromosomalen Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener.

Anamnese:

Bis zum Alter von acht Jahren völlig gesund. Muskelkrankheiten in der Familie nicht bekannt. Plötzliche Beschwerden im Sinne einer Rhabdomyolyse auf dem Heimweg von der Schule: Heftigste Wadenschmerzen, Myoglobininurie (CK 15.000 U/L). Zu dieser Zeit (1979) klinisch kein pathologischer Befund. Diagnose der Muskeldystrophie (bioptisch, elektromyographisch und serum-enzymatisch). Erneute Rhabdomyolyse am 9.8.1986 (CK 49.000 U/L), wieder auf dem Heimweg von der Schule. CK i. S.: 3703 U/L (Ende August 1986). Myoglobin 566 ng/ml.

Therapie:

Mit membranoSOME und Dilution Nr. 3 (Skelettmuskulatur) seit Februar 1986. Unter den therapeutischen Maßnahmen erfährt der sehr intelligente, menschlich schwierige, für sein Alter ungewöhnlich kritische Adoleszent eine solche Aktivität, daß die Eltern, Lehrer und andere Personen erstaunt sind und von einer muskeldystrophischen Einbuße der Bewegungsfunktionen nicht mehr gesprochen werden kann. Dieser Zustand wird unerwartet im August durch eine Rhabdomyolyse wie zum Zeitpunkt der Manifestation im Alter von acht Jahren unterbrochen und die stationäre Abklärung wegen eines Nierenleidens - die Myoglobininurien lenkten den Verdacht zunächst auf Hämaturie - erfolgte.

Fall 3

Der 40 Jahre alte Patient B.W. ist von einer Gliedergürtel-(limbgirdle)-Muskeldystrophie betroffen, die ersten Symptome zeigten sich vor 14 Jahren und waren dann langsam progredient.

Anamnese:

Bis zum 26. Lebensjahr gesund, normal leistungsfähig. Langsam zunehmende unmerkliche Schwäche in den Oberarmmuskeln, zwei Jahre später auch im Beckengürtel-Oberschenkel-Bereich. Diagnosestellung. Seit 1980 Überwachung in unserer Abteilung.

Befund:

Angestregtes, watschelndes 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- beiderseits. Keine Gnomowaden.

CK i. S.: 291-234 U/L. Myoglobin 160-133-141 ng/ml.

Diagnosestellung:

Durch erhöhte Aktivitäten muskeleigener Enzyme, Elektromyogramm, Muskelbiopsie.

Therapie:

Mit membranoSOME und REVITORGAN -Dilution Nr. 3 (Skelettmuskulatur) 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.

Fall 4

Gering sind unsere Befunde und Erhebungen bei dem Patienten mit pseudomyopathischer Polymyositis. Bekanntlich kann es bei vielen Patienten mit Cortison, gegebenenfalls auch Zytostatika, gelingen, die entzündlichen Vorgänge zu beherrschen, jedoch bleibt bei manchen von ihnen die Muskeldegeneration, ähnlich wie bei der Muskeldystrophie. Aus diesem Grunde wurde der heute 20jährige Patient Sch.A. in die Pilotstudie einbezogen.

Anamnese:

Keine heredo-familiäre Krankheitsbelastung, Zwillingschwangerschaft komplikationslos, Schwester gesund. Erste Symptome einer Myopathie im Alter von 16 Jahren: eine zunehmende Trichterbrust, 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 Infiltration bei gleichzeitigen degenerativen Muskelparenchymveränderungen.

Verlauf: Stabilisierung des myopathischen Prozesses unter Cortison, Normalisierung der entzündlichen blutchemischen Parameter.

Befund:

Geringer Watschelgang, leichte Lordose, gering ausgeprägte Muskelatrophien im Schultergürtel-Oberarm-Bereich, asymmetrisch. Heben der Arme in die Horizontale mit Schwung und ohne Verbleib in dieser Haltung, 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. Myoglobin zwischen 144 und 181 ng/ml.

Therapie:

Behandlung mit membranoSOME und Dilution Nr. 3 seit Februar 1986.

Fall 5

45jähriger Patient K.W. :

Diagnose: Proximale spinale Muskelatrophie, Typ Kugelberg-Welander.

Anamnese:

Keine heredo-familiäre Krankheitsbelastung. Erste Symptome im Alter von 10 bis 12 Jahren: zunehmende Erschwernis beim Gehen auf Unebenheiten. Langsame Verschlechterung der Muskelkraft und Beweglichkeit, vor allem in den Beinen. 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 bei der Erstuntersuchung 1984:

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.

CK i. S.: 320-270 U/L. Myoglobin 162 ng/ml.

Therapie:

membranoSOME mit Dilution Nr. 13 (Medulla spinalis und oblongata) seit März 1986.

Eine Progression, wie sie vor diesem Therapieversuch verspürt wurde, ist bisher nicht festzustellen. Entsprechend scheinen die Aktivitäten der CK und des Myoglobins im Serum diese Beobachtung zu bestätigen.

VI. GERIATRIE und PSYCHIATRIE

Geriatric als Herausforderung

W. BLECHMANN

Mülheim/Ruhr

Wer unsere Aufmerksamkeit auf die Herausforderung des modernen Menschen durch die Geriatrie lenken will, müßte eigentlich den medizinisch-geschichtlichen vom soziologischen und humanen Aspekt trennen. Diese logische Forderung ist kaum zu erfüllen, da diese Gesichtspunkte einander stark überlagern und sich nur schwer trennen lassen.

Ein Rückblick auf das lange zurückliegende "Alten-Gedächtnisjahr" zeigt, wie schwierig es ist, anhaltendes Interesse für geriatrische Probleme zu wecken. Nur eines der Gedenkworte sei der Vergeßlichkeit entrissen. Es stammte vom Generaldirektor der Weltgesundheitsorganisation. Halldahm MAHLER, ein Mann der trockenen Zurückhaltung, prägte damals sehr provokativ das Wort von der "geriatrischen Apartheid" und meinte damit, daß in den westlichen Industrienationen die Alten immer mehr ins gesellschaftliche Abseits gedrängt würden. Tatsächlich stellen die Alten im Ganzen der Gesellschaft einen Anteil mit steigendem Gewicht dar, schon wegen der gestiegenen allgemeinen Lebenserwartung. Heute sind in den beiden Teilen Deutschlands mehr als 30% der Bevölkerung 60 Jahre alt oder älter, nach WHO-Berechnungen allein in den westlichen Industrienationen über 330 Millionen. Das relative Anwachsen der alten Bevölkerung ist ein neues Phänomen und nicht gleichmäßig über die Erde verteilt. Was wir für Deutschland, Frankreich oder die USA anmerken, gilt nicht etwa für Brasilien oder Indien, wo die entsprechenden Anteile der betagten Bevölkerung nur 5,7% betragen, woraus hervorgeht, daß sowohl die medizinische Versorgung einerseits und Umwelteinflüsse andererseits die Alterspyramide beeinflussen.

Deutlicher wird das noch, wenn man die erhebliche quantitative Verschiebung in der sozialbiologischen Bevölkerungsstruktur beachtet. Was der medizinische Fortschritt erreicht hat, wird deutlich, wenn man bedenkt, wie sehr die Zahl der Höherbetagten über 75 Jahren zwischen 1950 und 1982 gestiegen ist, nämlich von 864.000 auf 2.088.000, d.h. um 140%. Allerdings wächst damit auch die Zahl der

Vereinsamten. 1982 lebten 47% der über 75-Jährigen in einem Einfamilienhaushalt.

Wir stehen vor der komplizierten, aber für Wissenschaft und Praxis höchst bedeutsamen Tatsache, daß Veränderungen im Bevölkerungshaushalt nicht nur durch medizinische, sondern auch durch soziale Faktoren beeinflußt werden. Der Kampf der Medizin gegen einige Krankheiten hatte einen noch erhöhten Erfolg im Sinne einer Lebensverlängerung, als er von sozialen Einrichtungen unterstützt wurde: Durch die gesetzliche Verankerung von Schutz- und Gesundheitsmaßnahmen, etwa durch Unfall- und Krankenversicherung. Dazu kommt als dritter Faktor der Rückgang der Geburtenrate, vor allem in den Großstädten. So ist eine Erhöhung des Anteils an Alten vorgezeichnet. Soziologisch haben wir es mit einem Summenphänomen zu tun, keineswegs nur mit einem Fortschritt der Medizin.

Daß die Medizin nicht allein für die Erhöhung der Lebenserwartung verantwortlich ist, kann uns die Wissenschaftsgeschichte der Geriatrie zeigen. Die Anfänge dieser Wissenschaft waren für die Erweiterung der Lebenserwartung geradezu kontraproduktiv. Das zeigt am besten die Geschichte des Ignaz Leopold NASCHER aus Wien, der sich zu Beginn unseres Jahrhunderts in den USA niederließ und einige seltsame Feststellungen machte: Zunächst, daß die medizinische Behandlung von Krankheiten im Alter weitgehend als sinnlos galt. Zum anderen, daß in vielen Staaten der USA geriatrische Patienten aus diesem Grunde nicht mehr zur Klinikaufnahme zugelassen wurden. Diesem deprimierenden Fatalismus wollte NASCHER ein Ende bereiten: Er wollte als Arzt der Apartheid zur Emanzipation verhelfen. Daß er scheiterte, liegt daran, daß er trotz seines humanitären Mitgefühls die Vorurteile der Gesellschaft teilte: Die Alten seien ichbezogen, undankbar, geistig unbeweglich usw. Er betrachtete diese Eigenschaften als physiologisch bedingt und gab in seinem Buch aus dem Jahr 1914 die folgenden therapeutischen Empfehlungen: Für das Alter sei eine sitzende Lebensweise ratsam, also Inaktivität, die wir heute geradezu als Risikofaktor erkannt haben. Für ihn blieb das Alter ein präklinischer Zustand. Für NASCHER, wie sehr viel später für Max BÜRGER, waren Altersveränderungen irreversible Veränderungen der lebenden Substanz, wenn BÜRGER auch zwischen Altern und Krankheit unterschied.

Für uns steht heute die Multimorbidität des Alters im Mittelpunkt. Monokausale Erklärungstheorien wurden nur langsam abgebaut, z.B. in der Pathologie. Im Jahre 1960 stellte der Pathologe LINDNER fest: "Die dritte Lebensphase ist beim Menschen am wenigsten untersucht." Seine Untersuchung "Zur Alterung der Organe" ist inzwischen mehrfach bestätigt worden und bietet eine neue Deutung der Alternsvorgänge, wobei eine Menge Vorurteile auf der Strecke geblieben sind. Die Alterung der Körperorgane war früher zu pauschal zur Erklärung der Alterungsvorgänge herangezogen worden. Zwar gibt es eine solche Alterung, aber sie vollzieht sich bei den einzelnen Organen zeitverschieden und ist bedingt durch die Alterung der Zellen und zwischenzelligen Strukturen, speziell durch Informations- und Strukturmakromoleküle. Dieses meßbare Altern der Organe ist aber nicht so erheblich, daß es von sich aus einen Krankheitszustand auslöst, vielmehr bewirkt es (schon etwa vom 30. Lebensjahr an) eine Abnahme der Anpassungsfähigkeit. Dieser sog. "Altersfaktor" ist für die Krankheitsanalyse nicht ausreichend. Schon BÜRGER hatte festgestellt, daß er für die Altersanalyse des Herzens nicht ausreicht. Was sich vielmehr etwa in der Herzkrankheit beim alten Menschen zeigt, ist in aller Regel eine Krankheit, die sich auf ein Organ mit verringerter Anpassungsfähigkeit aufpfropft. Somit sollten Ausdrücke wie "Altersherz" oder "Altersinsuffizienz des Herzens" nur mit Vorsicht gebraucht werden.

Auf der zellulären Ebene widerlegten HAYFLICKs Arbeiten über das begrenzte Mitosepotential somatischer Zellen die These von der Unsterblichkeit der Zelle, so daß er beim Menschen ein nicht zu überschreitendes Maximalalter von 120 Jahren errechnete. Inzwischen war es nach den Arbeiten von NIEHANS auf der zellulären Ebene zu einem nicht nur theoretischen Durchbruch gekommen. Aber erst THEURER gelang es 1951, die schon etablierte Zelltherapie in die Organotherapie zu überführen mit einem eindrucksvollen therapeutischen Ergebnis: Bei Verminderung der Artspezifität der Zelle wurde die Organspezifität aufrechterhalten. Hier sind im therapeutischen Bereich der Geriatrie die Möglichkeiten bei weitem noch nicht ausgeschöpft, und zwar aus sachfremden Gründen, die hier nicht diskutiert werden sollen.

Wenn wir heute das Altern wesentlich auf der Ebene der Zelle disku-

tieren, so finden wir mehr und mehr Zuspruch: HAYFLICK und MOORHEAD haben 1961 das begrenzte Mitosepotential erneut diskutiert und dabei nachgewiesen, daß das sinkende Mitosepotential der menschlichen, diploiden Zelle mit Sicherheit zu einem hohen Anteil an der Pathogenese der Alterserscheinungen beteiligt ist. Damit ist das Geheimnis des Alterns natürlich noch nicht völlig enträtselt. In den USA haben KOHN und Mitarbeiter auf Grund der bekannten Zelltypologie weitere Untersuchungen durchgeführt. Wir verfügen ja nicht nur über mitotische, sondern auch über obligatorisch fixierte, postmitotische Zellen, von denen die Neuronen bisher am besten untersucht sind. Hier sind wir auf die Untersuchungsergebnisse von MACEIRA-COELHO und seiner Mitarbeiter gespannt.

Leider besteht in der heutigen Geriatrie noch immer ein starkes Therapiedefizit. Im zellulären Bereich ist dafür weniger unser Kenntnisstand verantwortlich als die Unfähigkeit, unsere Kenntnisse in therapeutisches Handeln umzusetzen. Das liegt daran, daß Krankenkassen bzw. Beihilfestellen sehr schwerhörig sein können, wenn es um Beihilfen für ältere Menschen geht. Die Firma vitOrgan gibt den Therapeuten vorhandene Argumentationshilfen, wie sie etwa in den Gerichtsurteilen des Verwaltungsgerichts Gelsenkirchen (1981) und des Oberverwaltungsgerichts Nordrhein-Westfalen (1982) vorliegen. Da Altersleiden zur Chronifizierung neigen, und chronische Erkrankungen hohe Kosten verursachen, sollte man die Prävention entschieden vertreten. Ich hatte mit diesem Vorgehen bei den Beihilfestellen keine Schwierigkeiten.

Der ältere Mensch hat nicht weniger als der jüngere ein Recht auf ärztliche Versorgung. Leider sind Entmündungstendenzen nicht zu verkennen. Die englische Literatur hat dafür das schöne Wort "paternalism". Es bedeutet, daß der ältere Kranke wie von einem mündigen Vater geleitet werden sollte. Das liegt wenigstens teilweise daran, daß die Medizin noch immer stark geprägt ist vom medizinischen Materialismus des 19. Jahrhunderts, wo eher Organe als Personen behandelt wurden. Hier liegt der Keim des Mißverständnisses zwischen aufgeklärter Öffentlichkeit und Medizin. Und dieses Mißverständnis prägt auch häufig das Verhältnis zwischen dem alten Patienten und seinem Arzt.

Allein schon die Einordnung von Patientengruppen in Krankheitsbezeichnungen bewirkt soziale Implikationen. Der alte Mensch wird leicht als psychopathische Persönlichkeit abgestempelt. Beim Lesen mancher Bücher gewinnt man den Eindruck, der Morbus Alzheimer sei das natürliche Korrelat zum Altsein. Der "normale" Mensch wird zu leicht auf dem Papier entworfen, ebenso der Psychopath. Beiden Begriffen werden dann wirkliche Personen zugeordnet, nicht nur in der sowjetischen Psychiatrie, sondern auch in den USA, wo man allerdings die Freiheit zur Selbstkorrektur hat. ROBITSCHER stellt in seinem Buch "The Power of Psychiatry" (1980) 50 Methoden zusammen, mit denen sich namentlich eine gewisse Schule der Psychiatrie Autorität anmaßt, d.h. den älteren und jüngeren Menschen unmündig zu machen versucht: z.B. durch Medikation, Elektroschock, Verhaltensänderung, Hospitalisation usw. Das Wesen der paternalistischen Medizin liegt darin, daß die Therapeuten alles zum Besten der Patienten tun und daß sie wissen, was jeweils das Beste ist. Und doch hatten bei einer kürzlichen Befragung nur 18% von 185 befragten Ärzten genauere Vorstellungen über mögliche Interaktionen mehrerer zugleich verordneter Medikamente, obwohl gerade beim alten Menschen eine veränderte Empfindlichkeit und eine Veränderung der pharmakokinetischen Parameter mit hohen therapiebedingten Nebenwirkungen vorliegen kann (R.M. SCHÜTZ: Internistische Basistherapie bei chronisch-zerebrovaskulärer Insuffizienz. Therapiewoche (1983) 1364). Auch aus dieser Sicht sind Biomoleküle mit ihrer praktisch unbegrenzten Sicherheit die Mittel der Wahl für das Alter. LOWRANCE schreibt in seinem Buch "Modern Science and Human Values" (1985) Paternalismus bedeute, daß der Patient einen Teil seiner Autonomie aufgebe und an den Therapeuten abtrete. Darin liegt zwar etwas Normales, aber das Abtreten von Mündigkeit ist auch ein gefährlicher Prozeß. Wer sich daran erinnert wie sehr Psychiater wie GEBSATTEL, Kurt SCHNEIDER oder PETRILOWITSCH sich dagegen gewehrt haben, erkennt, wohin wir sehenden Auges gehen. Ein französischer Kollege hebt die "cecite" dieser Tendenz hervor.

Erschreckend wird es, wenn wir hören, daß an alten Menschen Versuche durchgeführt werden. Die Staatsanwaltschaft Berlin hat wegen des Verdachts von Arzneimittelversuchen an alten Menschen Altenheime, Arztpraxen und Krankenhäuser durchsuchen lassen. Dabei spielt es keine Rolle, daß einige der Kranken legal entmündigt waren. Die Staatsanwaltschaft beim Landgericht Berlin teilte mir allerdings mit, daß

wegen der Erprobung des Arzneimittels HWA 285 an alten Menschen eine Auskunft auch für wissenschaftliche Vorhaben gem. Ziff. 185 Abs. II nicht erlaubt ist.

Auch in der Überversorgung zeigt sich eine Tendenz zur Entmündigung. Ich zitiere aus KÖHLES Bericht aus dem Buch "Leitsymptom Angst": "Ein Kranker wird von einer Schwester gebettet, sie begleitet ihre Handlungen mit sanften Worten: "So jetzt schütteln wir eben noch das Kissen und die Bettflasche legen wir ihm unter die Füße und dann ist alles recht". Der Patient, der bisher scheinbar teilnahmslos im Bett lag, setzte den Kommentar der Schwester in ebenso sanftem Tonfall fort:" Dann bringen wir ihm noch einen Sarg". Offensichtlich fühlte sich dieser Patient zu Tode gepflegt. Auch die überversorgende Haltung kann zu Entmündigung, Verkündlichung und Versachlichung von Patienten führen. Ärzte und Schwestern drängen von ihrer körperlich überlegenen Situation aus den Patienten als Persönlichkeit immer weiter zurück, er wird zunehmend wie ein Kind versorgt. Es wird oft für ihn sinnlos, eigene Wünsche und Sorgen zu äußern, denn die anderen wissen ja, was er braucht und nötig hat.

Wir überlassen am Ende das Wort dem Schweizer Geriater HUBER: "Wir dürfen uns keinen Illusionen hingeben: Die Tätigkeit einer geriatrischen Institution gilt bis auf den heutigen Tag als uninteressant, untergeordnet und unbefriedigend. Selbst in England, wo unbestrittenermaßen die bestqualifizierten Geriater in Klinik, Forschung und Lehre tätig sind, empfinden angeblich die einheimischen Assistenzärzte ihre Tätigkeit als wenig attraktiv, was darin zum Ausdruck kommt, daß 60% der ärztlichen Mitarbeiter aus Entwicklungsländern kommen".

Um die Tätigkeit des Geriaters interessanter zu machen, müßten z.B. Rehabilitationsstätte und Pflegeheim räumlich verbunden sein und eine enge Zusammenarbeit erstrebt werden.

Wir brauchen ein waches Bewußtsein für die Problematik der Geriatrie aber sie wird häufig verdrängt. Eckhard LADE hat in seinem "Handbuch Gerontagogik" den Versuch gemacht, mit verschiedenen Einzelbeiträgen die Diskussion anzuregen und dem noch nicht existenten Beruf des Gerontagogen eine zukunftsweisende Arbeit angeboten. Dieser ist zwar

weder Arzt noch Psychologe, noch Soziologe. Aber er sollte das integrieren, was die heutige Geriatrie vermissen läßt. Er hätte dafür zu sorgen, daß nicht die jungen Planer einer neuen Gerechtigkeit die Alten entmündigen. Er sollte Sinn haben für Emanzipation, für jene Form von Mündigkeit, die GOETHE den Kindern zwar absprach, weil sie einen Hofmeister nötig hatten, die er aber ausdrücklich dem Erwachsenen zuerkannte, als er sagte: "Wir müssen unsere eigenen Hofmeister sein". Damit könnten wir dem Negativkatalog gegensteuern, den der Nestor der deutschen Sozialmedizin, Hans SCHAEFFER, aufgestellt hat, als er den Ärzten vorwarf: Arroganz gegenüber Außenseitern, schlechte Versorgung, besonders an Sonn- und Feiertagen, sowie eine erstaunlich autoritäre Haltung der jungen Mediziner.

Das Altern des Immunsystems

A. GULDAN

Stuttgart

Das Alter ist ein normales, universelles Phänomen und ist verbunden mit Veränderungen in der Differenzierung und des Wachstums. Auf die Wachstumsphase folgt die Rückbildungsphase. Dieses Programm der zeitlichen Folge von Alter nach der Wachstumsperiode ist spezifisch und genetisch festgelegt. Die Geschwindigkeit des Alterns wird hingegen von einer ganzen Serie endogener und exogener Faktoren beeinflusst. Dadurch treten Altern und Alter bei den einzelnen Individuen nicht zur gleichen Zeit und in gleichem Umfang, aber auch nicht auf dieselbe Art und Weise auf.

Die Abweichungen des Alterns innerhalb einer Population hängt von vier großen Faktorengruppen ab:

1. Von genetischen Faktoren; es gibt bekannterweise lang- und kurzlebige Familien.
2. Von fehlender, nicht ausreichender oder falscher Ausübung einer Funktion oder Fähigkeit während des Wachstums- und Erwachsenenalters. Besonders für den Bewegungsapparat und für das Gehirn gilt der Satz: Was rastet, das rostet.
3. Risikofaktoren können das Altern frühzeitiger auslösen, aber auch beschleunigen:
 - Falsche Ernährung mit Übergewicht oder Mangelzustände in der Nahrung wie Eiweißmangel.
 - Falsche Beanspruchung oder Überlastung im Berufsleben oder Sport.
 - Durch sogenannte Toximanien der Massen gegenüber Alkohol, Nikotin und den verschiedensten Drogen besonders in der jetzigen Jugendgeneration.
 - Anxiogene Situationen; hier steht Streß an erster Stelle.
 - Die nachteiligen Folgen der Ruhestandskrisen am Ende des Berufslebens.
4. Interkurrente Erkrankungen, aber auch nicht ausgeheilte virale und bakterielle Infekte und mykotische Erkrankungen überbeanspruchen besonders das Immunsystem. Im Alter nach dem 60. Lebensjahr hat jede schwere Erkrankung, aber auch jedes ernsthafte

physische und psychische Trauma ein beschleunigtes Altern zur Folge: man spricht von einem Altersschlag.

Altern und Alter bedeuten eine verminderte Anpassungsfähigkeit an die verschiedensten Belastungen des Lebens. Drei große Organsysteme weisen ein frühzeitiges Altern auf:

Der Gelenkapparat mit seinen Anhängen beginnt mit Alterserscheinungen im Knorpelgewebe zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr.

Das Großhirn verliert nach dem 27. Lebensjahr tagtäglich 100.000 nicht mehr zu ersetzende Neuronen.

Der Thymus zeigt bereits nach der Pubertät regressive Veränderungen mit eventuellen nachteiligen Folgen im T-Lymphozyten, aber auch im B-Lymphozyten des von ihm abhängigen Immunsystems. Sein Geburtsgewicht beträgt 35 Gramm, mit 60 Jahren sind nur noch 15 Gramm Drüsengewebe vorhanden (verglichen mit dem Gewicht beider Ovarien einer 20jährigen von 14 Gramm und einer 60jährigen von 4 Gramm ist es außerordentlich groß). Dieser Rest von 14 Gramm zusammen mit den langlebigen Gedächtniszellen reicht bei normaler Beanspruchung aus, um auch im Alter für eine gute oder ausreichende Abwehrlage zu garantieren.

Aber aus den verschiedensten Anlässen und Ursachen kann es zu einem frühzeitigen und rascheren funktionellen Altern der Thymusdrüse kommen. Der fetale Thymus wird zusammen mit Thyreoidea und Parathyreoidea aus der dritten Schlundtasche gebildet. Der fetale Thymus supprimiert mit seinen Thymusfaktoren und den frühzeitig entwickelten fetalen T-Suppressorzellen das mütterliche Immunsystem, da sonst wegen der eventuell verschiedenen Blutgruppen und Histokompatibilitäts-(Oberflächen)-Antigene des Feten das mütterliche Immunsystem immunologische Reaktionen gegen den Feten einleiten müßte. Wegen dieser fetalen suppressorischen Wirkung der Mutter gegenüber wird während der Schwangerschaft und während der Stillzeit mit dem Multitest Merieux eine passagere sekundäre Thymusdefizienz nachgewiesen; der Multitest beruht auf der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ IV nach COOMBS und GELL durch 7 Recall-Antigene: Tetanus, Diphtherie, Tuberkulin, Streptokokken, Candida, Trichophyton und Proteus.

Diese suppressorische Eigenschaft des fetalen Thymus hat THEURER bereits vor über 30 Jahren in dem Präparat NEYTHYMUN 29 f therapeutisch ermöglicht. Die Wirkung dieses Präparates besteht beim Empfänger in einer kräftigen Stimulation der T-Suppressorzellen und dadurch wird eine Suppression der T-Helfer-Lymphozyten und damit des B-Lymphozyten-Schenkels als Produzent der Antikörper, aber auch der Autoantikörper (wenn die Voraussetzungen gegeben sind) erreicht

NEYTHYMUN 29 f ist in den Kombinationspräparaten enthalten:

- a) NEYDESIB Nr. 78 (aus fetalem Thymus, Milz, Lymphknoten und Nebenniere) : bei allergischen Erkrankungen und Autoimmunopathien.
- b) NEYNORMIN Nr. 65 bei hyperergischen und atopischen Reaktionen, Autoimmunität.
- c) NEYCHONDRIN Nr. 68 bei Erkrankungen der Gelenke und Wirbelsäule und des rheumatischen Formenkreises.

NEYTHYMUN 29 k enthält nur jugendlichen Thymus zur Substitution und Stimulation der Drüse. NEYTHYMUN 29 f und k hat sich besonders günstig im Alter erwiesen.

Folgende Kombinationspräparate enthalten jugendlichen Thymus:

- ANTIFOKAL Nr. 69 (ZNS-Funktionsstörungen)
- NEYGERONT Nr. 64 (Alterspräparat)
- FEGACOREN Nr. 61 (Stoffwechselstörungen)
- NEYGLUC Nr. 67 (Kohlenhydratstörungen)
- NEYTROPH Nr. 96 (Muskeldystrophien)
- NEYTUMORIN Nr. 66 (Tumorbehandlung)
- NEYIMMUN Nr. 73 (Bindegewebsschwäche, Resistenzschwäche)

Das infolge der postpubertären Regression abgebaute Thymusgewebe wird durch Fettgewebe ersetzt. Die Altersveränderungen der Thymusdrüse sind nicht nur an den qualitativen und quantitativen Veränderungen der Drüsenfunktion, sondern auch an zellulären und humoralen Störungen des Immunsystems zu erkennen. Die Gesamtlymphozytenzahl eines 10jährigen von 4.200 im Mikroliter sinkt beim 70jährigen auf 1.800 Lymphozyten ab.

Die ältere Frau hat aber gegenüber dem gleichaltrigen Mann 5% mehr T-Lymphozyten. Die Zahl der zytotoxischen T-Killerzellen und der

T-Suppressorzellen verringert sich

- a) geschlechtsunabhängig und
- b) linear mit dem Alter (beide $T_H + T_S$).

Der Schwund der T-Helferzellen erfolgt jedoch

- a) geschlechtsabhängig und
- b) altersabhängig. Die Frau hat im Alter gegenüber dem gleichaltrigen Mann 5% mehr T-Helfer-Lymphozyten ($T_H + T_S$).

Die fatale Folge für die alternde Frau kann darin bestehen, daß der Quotient der T-Helfer-Lymphozyten zu T-Suppressor-Lymphozyten als Ausdruck für die Aktivität der T-Helfer-Lymphozyten im Alter größer ist oder sein kann als beim gleichaltrigen Mann. Eine größere Stimulationsmöglichkeit des B-Lymphozyten-Schenkels zur Antikörperproduktion, aber auch zur Autoantikörperproduktion bei der alternden Frau ist gegeben, wenn Voraussetzungen zu einer autoaggressiven Immunerkrankung gegeben sind: Unter anderem eine defekte Immunregulation; besondere Konstellationen der Oberflächenantigene (Histokompatibilitätsantigene vom Typ HLA DR 2/3/4); Hinzutreten von Induktionsmechanismen wie Freisetzung sequestrierter Antigene, polyklonale B-Zellstimulation, Kontakt mit kreuzreagierendem Fremdantigen, Bildung von Haptenen, virale oder bakterielle Infekte, hormonale Faktoren usw.

Im Alter nimmt die Menge, aber auch die Effektivität der dem Organismus angebotenen Thymusfaktoren (Hormone) ab. Die dadurch ausgelösten morphologischen und funktionalen Veränderungen der alternden peripheren Lymphozyten wurden in den Arbeiten des Zentralinstitutes für Makrobiologie und der Inneren Klinik der Humboldt-Universität, Berlin/DDR, nachgewiesen:

Die DNA-Windungseigenschaft und das DNA-Reparaturvermögen der menschlichen peripheren Lymphozyten zeigen mit zunehmendem Alter charakteristische Veränderungen, die als Ausdruck eines zunehmenden undifferenzierten Zustandes dieser Zellen gedeutet werden können. Die peripheren Lymphozyten im alternden Organismus sind durch eine fortschreitende Unreife gekennzeichnet. Die Ursache für die Abnahme des Reparaturvermögens liegt im Nachlassen der enzymatischen Aktivitäten d.h. der nicht ausgereifte undifferenzierte Lymphozyt kann seine geschädigten und funktionsuntüchtigen DNA-Teile nicht mehr aus den

Chromosomen eliminieren und durch identische Reparaturteile ersetzen. Die molekulare Grundlage dieses Zusammenhanges scheint die genetische Verkoppelung von DNA-Schadenserkenkung und dem Zelldifferenzierungsprogramm zu sein. Im höheren oder höchsten Lebensalter sind wahrscheinlich alle Lymphozytenpopulationen davon betroffen.

Der reife, also ausdifferenzierte Lymphozyt, besonders der zytotoxische T-Lymphozyt und die normale Killerzelle, muß gegen zelluläre Antigene reagieren, die nicht seinem eigenen Differenzierungsgrad entsprechen. Auf diese Weise hängt das Differenzierungsniveau der Körperzellen, das bedeutet deren Alterung vom Differenzierungsgrad und -niveau der peripheren Lymphozyten ab. Ausgereifte Lymphozyten tolerieren das äquivalente Differenzierungsniveau somatischer Zellen, sie reagieren jedoch gegenüber Zellantigenen von Zellen mit einem geringeren Differenzierungsgrad. Damit ist und wird der terminale Differenzierungszustand im Organismus stabilisiert. Nichtausgereifte Lymphozyten ziehen verschiedene, für den Organismus schädigende Funktionsausfälle nach sich, z.B. eine verschlechterte Immunglobulinsynthese, dabei jedoch eine Erhöhung der Immunglobulinsynthese bei Auftreten von Autoantigenen, besonders gegenüber DNA-Autoantigenen.

Funktionell bewirken undifferenzierte Lymphozyten zwei Effekte destabilisierender Vorgänge für den Gesamtorganismus:

- Sie tolerieren ein dem ihren Zustand entsprechendes, nicht terminales Differenzierungsniveau anderer Zellen und begünstigen damit das Altern als eine allgemeine Entdifferenzierung von Körperzellen. Als Krankheitsbilder sind deshalb im Alter
 - a) das Nachlassen der Immunabwehr mit vermehrtem Auftreten von Infekten und
 - b) die verminderte Resistenz gegenüber benignen und malignen Tumoren zu finden.

Für beide Gruppen ist der Multitest Merieux negativ oder schwach positiv als Ausdruck einer vorhandenen Thymusdefizienz. Diese Tatsache wird seit über 30 Jahren in der zytoplasmatischen Therapie der Altersinfektionen, aber auch der Tumorerkrankungen berücksichtigt. Neben NEYTHYMUN 29 k kommen noch die entsprechenden Kombinationspräparate mit jugendlichem Thymus wie NEYTUMORIN, NEYGERONT, FEGACOREN usw. zur Anwendung.

Typisch für das Alter sind die rezidivierenden Entzündungen des Atmungssystems in Form der Rhinitis, Pharyngitis, Tracheitis und Bronchitis. Die Antibiotika und Sulfonamide haben eine geringe oder beschränkte Wirkung, so lange die sekundäre Thymusdefizienz nicht beseitigt ist. (Diese Problematik wurde in der Therapiewoche 35/1984 besprochen). Die Behandlung erfolgt mit NEYTHYMUN 29 f+k, NEYNORMIN 65, Lunge 2, NEYFAEXAN 55 und FEGACOREN 61 als Dilutionen Stärke I, II und III intrakutan paravertebral und thorakal oder nur subkutan. CONJUNCTISAN B wird als Inhalation oder zum Einschnupfen verordnet. Zwischenzeitlich wird die Sulfonamid- oder Antibiotikatherapie durchgeführt; die Thymustherapie muß nochmals wiederholt werden, da Sulfonamide und Antibiotika eine neuerliche sekundäre Thymusdefizienz bewirken.

Rezidivierende Entzündungen des Uro-Genitaltraktes sind im Alter häufig als Urethritis, Prostatitis, Cystitis und Pyelitis anzutreffen. Die zytoplasmatische Therapie erfolgt mit NEYMAN 35 beim Mann, NEYFAM bei der älteren Frau; außerdem mit Blasenschleimhaut 34, NEYTHYMUN f+k sowie NEYNORMIN 65. Nach der zwischenzeitlichen Antibiotika- oder Sulfonamidbehandlung muß eine neuerliche Thymustherapie angeschlossen werden. Auf dem Kongress "Die chronische Infektion" im Herbst 1986 in München wurde einhellig erklärt, daß den therapeutisch schwer oder kaum zu beeinflussenden, chronischen mykotischen Erkrankungen der älteren, aber auch der jüngeren Frau eine Immunschwäche zugrunde liegt. Entweder liegt bei der älteren Frau "a priori" eine sekundäre Thymusdefizienz vor oder sie wurde von der älteren Frau durch längerzeitige Östrogenzufuhr wegen dysmenorrhöischer oder klimakterischer Beschwerden und bei der jüngeren geschlechtsreifen Frau durch die kritiklose jahrelange Einnahme von Antikonzeptiva erworben (bei beiden ist der Merieux-Test negativ oder schwach positiv). Wird die Thymusdefizienz nicht beseitigt, bringt auch eine mykotische Langzeittherapie nur geringe Resultate. Die zytoplasmatische Therapie besteht in der Gabe von NEYTHYMUN 29 f+k, NEYNORMIN 65, NEYFAM 60 für die ältere Frau, FOLLIKULINORM 17 für die jüngere Frau, NEYFAEXAN 55 und FEGACOREN 61 für beide. Zwischenzeitlich erfolgt eine antimykotische Behandlung mit anschließender erneuter Thymusbehandlung.

Außerdem reagieren undifferenzierte Lymphozyten (also nicht ausgereifte) gegenüber Antigenen höherer zellulärer Differenzierungsstufen ebenfalls mit der Folge von Altern als Entdifferenzierungsprozeß von Organen oder Geweben. Mit diesem Mechanismus ist die degenerative Selbstzerstörung körpereigenen Gewebes verbunden, z.B. bei autoaggressiven Erkrankungen wie PCP, Diabetes mellitus I, besonderen Anämieformen usw., aber auch bei sogenannten degenerativen Veränderungen, bei denen fast regelmäßig Störungen der zellulären Immunität nachzuweisen sind, z.B. Arthrosen, Arteriosklerosen. Bei den letzteren ist erst mit Beseitigung der Thymusstörung ein guter Behandlungserfolg zu erzielen.

In der zytoplasmatischen Therapie darf nicht außer acht gelassen werden, daß bei älteren und jüngeren Individuen durch exogene und durch endogene Veränderungen sekundäre, symptomfreie Thymusdefizienzen auftreten; deren Beseitigung ist eine erstrangige Aufgabe für den Therapeuten.

a) Passagere Thymusdefizienzen:

Schwangerschaft und Stillzeit (bedürfen meist keinerlei Behandlung), Stress und Stresszustände (im Senium besonders der Tod des Ehepartners, das Alleinsein. Sie wirken erheblich immunsuppressiv.)

Nach Unfällen mit Verletzungen größeren Umfangs und größeren chirurgischen Eingriffen.

Narkosemittel. Besonders aber Genußdrogen wie Haschisch, Heroin und Kokain bringen neben verstärkter Neuronenalterung und -untergang sowie neben genetischen Veränderungen schwere Belastungen für das Immunsystem mit sich.

b) Iatrogen ausgelöste Thymusdefizienzen:

Längere Kortikoidzufuhr;

harte medizinische Bestrahlungen (Rö; Ra; Co); aber auch längere UV-Bäder;

Antirheumatika und Antiphlogistika;

Ovulationshemmer und Östrogene;

zytostatisch wirkende Medikamente;

langzeitige Antibiotika-, Sulfonamid- und Antimykotikagaben.

c) Insuffiziente Ernährung

Nahrungsproteinmangel (in Hungergebieten und im Senium);
rein vegetarische Ernährung ohne Zufuhr von Milch- und Eiweiß;
längerzeitige unterkalorige Ernährung (z.B. eine radikale Abmagerungs-
kur im Senium!);
reichliche Kleiezufuhr bewirkt eine wasserunlösliche Chelatbindung
des Nahrungszinkes an die Phytinsäure der Kleie;
Zinkmangel in der Ernährung (Zink ist das essentielle Metall-Ion des
Immunsystems); wichtig für das Immunsystem sind noch Kupfer und
Magnesium;
Mangel an den Vitaminen A, D, E und C.

d) Bei chronischen Erkrankungen

Allergische Erkrankungen durch inhalative, alimentäre oder Kontakt-
allergene;
Autoimmunopathien und Tumorerkrankungen;
längerdauernde virale, bakterielle und mykotische Erkrankungen;
chronische Nierenerkrankungen und alkoholbedingte Leberveränderungen;
Meteorismus infolge Gasbauch und Gaskotbauch (bei einer erfolglosen
Symbiose-Behandlung sollte nach dem Merieux-Test die zytoplasmatische
Behandlung mit NEYTHYMUN f+k, NEYNORMIN, NEYDIGEST und NEYFAEXAN +
FEGACOREN und neuerlicher Symbioselenkung erfolgen).

e) Therapeutisch muß in Betracht gezogen werden,

daß die Thymusdrüse mit den meisten innersekretorischen Drüsen (wie
Epiphyse, Thyroidea, Parathyroidea, Pankreas und den Geschlechts-
drüsen Hoden oder Eierstöcke) synergistisch zusammenarbeitet und
sich antagonistisch gegenüber der Nebenniere verhält. Gesteuert wird
die Thymusdrüse von Hypophyse und Zwischenhirn.

Die zytoplasmatische Therapie, die ich seit über 30 Jahren in meine
Behandlung besonders chronischer Erkrankungen eingebaut habe, kann
nur unter Beachtung der Differentialdiagnose,
der Wirkungsweise des Thymus und Immunsystems,
des synergistischen und antagonistischen Verhaltens der innersekre-
torischen Drüsen untereinander,
der Mangelzustände des Patienten in der Ernährung, im Vitamin-,
Mineralien- und Spurenelementehaushalt,

des psychischen Verhaltens, aber auch seiner psychischen Belastungen und der Stellung des Patienten in seiner Gesamtumgebung zu einem optimalen Erfolg führen.

Zytoplasmatische Therapie bei Alterserkrankungen

P. HARVJARDT
Olsberg

Die kurative Medizin hat in ihrer Grundversorgung durch die kassenärztliche Praxis in den letzten 30 Jahren einen Standard erreicht, der nicht zuletzt zu einem längeren Leben beigetragen hat. Wenn es möglich ist, durch ärztliche Kunst und Technik Menschenleben zu verlängern und eventuell über das 100. Lebensjahr hinauszuführen, muß die Frage erlaubt sein, ob das ein erstrebenswertes Ziel ist.

Es erscheint viel wichtiger, den Patienten wieder in den Mittelpunkt der Betrachtung zu rücken. Dies war eine der Motivationen zu der nachfolgenden Studie, da viele Patienten im Alter bei einer Fülle von Krankheiten nach den Erkenntnissen der klassischen klinischen Medizin "ausbehandelt" waren, und trotzdem kein zufriedenstellendes Therapieergebnis erzielt worden war. Die Konsultation erfolgte unter der Fragestellung: "Was kann ich noch tun? Ich habe bisher alles versucht, und nichts hat mir wesentlich geholfen".

Diese Aussage der Patienten - mit quasi einem hilfeschreitenden Appell - führte dazu, das bisherige ärztliche Handeln und die weitere Vorgehensweise zu überdenken. Der Auftrag des Arztes ist gemäß dem hippokratischen Eid so ausgelegt, daß er einem Hilfeschreitenden die notwendige Diagnostik und Therapie angedeihen läßt, die seine Krankheit mildert, zum Stillstand bringt oder gar heilt. Mit diesem Anspruch traten die Patienten an, die in die Studie Eingang fanden. Der Wunsch nach Lebensqualität oder Verbesserung des Gesundheitszustandes war so dringlich, daß neben den bekannten therapeutischen Maßnahmen andere Wege gesucht werden mußten, um diesem berechtigten Anspruch gerecht zu werden.

Hier bot die zytoplasmatische Therapie als mögliche Mono- oder Kombinationstherapie mit Ursprung in der Naturheilkunde willkommenen Anlaß, auf ihre bisherigen Erfolge überprüft zu werden, in der Hoffnung einer positiven Effizienz für den einzelnen Patienten. Allen Patienten wurden die Möglichkeiten und auch die Grenzen einer solchen Behandlung aufgezeigt. Es verwundert, daß keiner der Patienten

nach dem vorangegangenen Informationsgespräch seine Meinung änderte, und alle an der Studie teilnehmen wollten. Dies ist ein erster Erfahrungsbericht, der sich aus dem Einsatz der zytoplasmatischen Therapie bei 129 Patienten ergibt, wobei fünf Patienten die Therapie wiederholten, es also insgesamt zum Einsatz von 134 Therapien kam.

Patienten und Methodik:

In einer kassenärztlichen Praxis des Ruhrgebiets wurde von Juli 1983 bis September 1985 an 129 Patienten die zytoplasmatische Therapie durchgeführt. Zwei Drittel dieser Patienten hatten ein Lebensalter von 66 bis 80 Jahren; 50 männlichen standen 79 weibliche Patienten gegenüber.

Tab. 1 zeigt die Verteilung der Krankheitsbilder, die in die Studie Eingang fanden und dabei keiner gesonderten Selektierung unterlagen. Mit den Herz-Kreislauf-Störungen, den degenerativen Gelenkerkrankungen und den angiovasculären Erkrankungen fanden Hauptindikationsgebiete des geriatrischen Formenkreises Eingang. Das Gesamtkranken-gut rekrutierte sich aus einem Patientenstamm von fast 4000 Patienten, unter denen im RVO-Kassenbereich ein Rentneranteil von 70% und im Ersatzkassenbereich von gut 35% vorlag.

Tabelle 1 Verteilung der Krankheitsbilder

	Anzahl der Therapien	
	Absolut	%
Lebererkrankungen	4	3,0
Morbus Parkinson	1	0,7
Infektanfälligkeit	1	0,7
Morbus Crohn	1	0,7
Hirngefäßsklerose	35	26,1
Chronische rheumatische Arthritis	5	3,9
Periphere DBS	11	8,2
Degenerative Gelenkerkrankungen	32	23,9
Herz-Kreislauf-Störungen	13	9,7
Revitalisierung	31	23,1
Gesamt	134	

Läßt man einmal die Rubrik Revitalisierung außer acht, so wurden für die übrigen neun Krankheitsbilder Therapieformen der zytoplasmatischen Therapie gewählt, wie sie in der Praxis-fibel von THEURER angegeben sind.

Es handelt sich um standardisierte Therapieschemata für die einzelnen Krankheitsbilder, zum Teil mit Gegen-sensibilisierung (ALLERGOSTOP I). Die Dilutionen wurden ausschließlich sub-kutan an beiden Oberarmen der Patien-ten injiziert, die Trocken- und Sol-Präparate intraglutäal, die Verdün-nungsreihen der Gegen-sensibilisierung in paravertebraler Quaddelformation.

Naturgemäß kann das Design einer sol-chen Praxisstudie nicht die gleichen

Kriterien erfüllen, wie die Rahmenbedingungen einer Klinik. Es handelt sich daher nicht um eine randomisierte Doppelblind-Studie im klassischen Sinne, die nur unter kontrollierten klinischen Bedingungen möglich ist. Unsere Studie hat subjektive und objektive Erfahrungswerte als Hauptfehler. Die Prüfkriterien wurden anhand einer 22-Punkte-Skala ermittelt (Abb. 1).

Variationen der angegebenen Standard-Therapien wurden lediglich bei den Krankheitsbildern der degenerativen Gelenkserkrankungen durchgeführt. Hier wurde nach der subkutanen Dilutionsbehandlung und der intramuskulären Injektion der Trockensubstanzen und der Sol-Präparate neben der Lingual-Form lokal am erkrankten Gelenk eine Zusatztherapie durchgeführt. Unter den bekannten Kautelen wurden hier sämtliche Kniegelenke bei 32 Patienten intraartikulär mit den Dilutionen der Stärke I bis III des Präparates NEYARTHROS behandelt. Bei den Lebererkrankungen wurden die entsprechenden Laborparameter im Screening-Programm erfaßt und eine Real-Time-Sonographie mit einem Sektor-Scan durchgeführt.

Beim Morbus Parkinson war die klinische Symptomatik auch für die objektive Beurteilung ausschlaggebend, bei der Infektanfälligkeit die Werte der Serumelektrophorese, besonders der IgG und IgM. Beim Morbus Crohn war das Beurteilungskriterium die Zahl der nächtlichen Stühle sowie eine Gewichtskonstanz.

Bei der Gehirngefäßsklerose, die im Begriff noch zu allgemein gefaßt ist und weiter differenziert werden sollte, wurde neben den Laborparametern für Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, Hb, Erythrozyten und Thrombozyten eine Bidirektional-Doppler-Untersuchung der intra- und extrakranialen Gefäße durchgeführt.

Bei der chronisch rheumatischen Arthritis waren neben dem objektiven klinischen Bild ein Rückgang der pathologischen Laborparameter mitbeweisend.

Auch bei peripheren Durchblutungsstörungen wurde das Bidirektional-Doppler-Verfahren sowie das Labor-Screening-Programm wie bei der Hirngefäßsklerose eingesetzt.

Die objektive Beurteilung der degenerativen Gelenkserkrankungen erfolgte anhand der Messung der Freiheitsgrade vor und nach der Behandlung sowie anhand der klinischen Symptomatik des Ganges und der Bewegung. Bei den Herz-Kreislauf-Störungen wurden Ruhe-EKG-Untersuchungen vor und nach der Behandlung durchgeführt und als wesentliches Kriterium die ST-Streckensenkung und mögliche Rhythmusstörungen betrachtet.

Ergebnisse:

Bei der unselektierten Auswahl der Patienten zeigte sich eine geschlechtsspezifische Verteilung für die einzelnen Krankheitsbilder, wie sie für die jeweiligen Krankheitsbilder des Lebensabschnitts Alter in der Literatur vorzufinden ist (Tab. 2).

1	Initialen oder Patienten-Nr.:
2	Alter (bei Beginn der vitOrgan-Therapie): Jahre
	Geschlecht:	<input type="checkbox"/> m. <input type="checkbox"/> w.
	Diagnose:
3	Erkrankungsbeginn: (Monat / Jahr)
4	Behandlung vor Beginn der vitOrgan-Therapie:
5	Erfolg dieser Behandlung:	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> schlecht
6	Therapie mit vitOrgan-Präparaten (welche?):
	Beginn: (Monat / Jahr) Ende:
7	Krankheitsverlauf während der vitOrgan-Therapie:
8	Therapie-Ergebnis:	subjektiv:
		objektiv:
9	Verträglichkeit der vitOrgan-Therapie:	lokal:
		allgemein:
10	Nebenwirkungen während der vitOrgan-Therapie (welche, wann, wie oft):
11	Eventuelle Behandlung der Nebenwirkungen:
12	Zusammenhang der Nebenwirkungen mit vitOrgan-Präparaten:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> fraglich <input type="checkbox"/> nein
		<input type="checkbox"/> Allergische Symptome <input type="checkbox"/> Allergie
13	Wurde vor der Behandlung mit vitOrgan-Präparaten eine antiallergische bzw. immunsuppressive Behandlung durchgeführt:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Wenn ja, welche, wann und wie lange:
14	Behandlungs-Abbruch	Gründe: <input type="checkbox"/> Nebenwirkungen <input type="checkbox"/> Ineffektivität
		<input type="checkbox"/> andere nicht-medizinische Gründe
15	Begleiterkrankungen:
16	Therapie der Begleiterkrankungen:	<input type="checkbox"/> dauernd <input type="checkbox"/> interkurrent
17	Zusatzbehandlung:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> dauernd <input type="checkbox"/> vorübergehend
18	Welche Zusatzbehandlung wurde durchgeführt? (Diät, physikalische Therapie, andere Medikamente u. ä.)
19	Beurteilung der therapeutischen Wirkung der vitOrgan-Behandlung:	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> mäßig
20	Beurteilung der Verträglichkeit der vitOrgan-Behandlung:	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> mäßig
21	Beurteilung der vitOrgan-Behandlung im Vergleich zu eventueller medikamentöser Vorbehandlung:	<input type="checkbox"/> viel besser <input type="checkbox"/> besser <input type="checkbox"/> etwa gleich <input type="checkbox"/> schlechter
22	Beurteilung der Verträglichkeit der vitOrgan-Therapie im Vergleich zu eventueller medikamentöser Vorbehandlung:	<input type="checkbox"/> viel besser <input type="checkbox"/> besser <input type="checkbox"/> etwa gleich <input type="checkbox"/> schlechter
	Datum
	Unterschrift / Stempel

Abbildung 1

Tabelle 2> Verteilung der Therapien auf die einzelnen Krankheitsbilder (aufgegliedert nach Geschlecht)

	Absolut	m.	w.
Lebererkrankungen	4	-	2'
Morbus Parkinson	1	-	1
Infektanfälligkeit	1	-	1
Morbus Crohn	1	1	-
Hirngefäßsklerose	35	13"	20"
Chronische rheumatische Arthritis	5	1	4
Periphere DBS	11	8	3
Degenerative Gelenkerkrankungen	32	3	28"
Herz-Kreislauf-Störungen	13	10	3
Revitalisierung	31	14	17
Gesamt	134	50	79

* 2 Patienten wiederholten Therapie

** 1 Patient wiederholte Therapie

Hieraus geht hervor, daß es sich bei der ausgewiesenen Altersgruppierung an erster Stelle um Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und des Bewegungsapparates handelt. Die geschlechtsspezifische Verteilung, besonders bei den degenerativen Gelenkerkrankungen, bestätigt bisherige Erfahrungen, daß in hohem Maße das weibliche Geschlecht betroffen ist; bei den Herz-Kreislauf-Störungen erkranken die Männer dagegen dreimal häufiger als die Frauen.

Es wurden sowohl subjektive als auch objektive Beurteilungskriterien erfaßt und ausgewertet.

Tab. 3 gibt zunächst eine Übersicht über die Therapieergebnisse und eine Zuordnung für subjektive und objektive Einschätzungen.

Betrachtet man die Spalte "subjektive Beurteilung des Therapieergebnisses" unter den Wahlkriterien: gleich - besser - schlechter, so fällt auf, daß alle als "schlechter" eingestuft subjektiven Ergebnisse auf Therapieabbrüche zurückzuführen waren.

In der subjektiven Einschätzung des Therapieergebnisses fällt auf, daß besonders bei den Rubriken "Hirngefäßsklerose" und "degenerative Gelenkerkrankungen" ein hoher Anteil der Patienten nach der Behandlung einen besseren Gesundheitszustand angab als zuvor.

Tabelle 3 Therapieergebnis

	Subjektiv gleich	besser	schlechter	Objektiv gleich	besser	schlechter
Lebererkrankungen		4			4	
Morbus Parkinson		1			1	
Infektanfälligkeit		1			1	
Morbus Crohn		1			1	
Hirngefäßsklerose	5	28		10	23	
Chronische rheumatische Arthritis	2	3		2	3	
Periphere DBS	2	8	1*	3	7	1*
Degenerative Gelenkerkrankungen	7	24		8	23	
Herz-Kreislauf- Störungen	3	9	1*	6	6	1*
Revitalisierung	7	21	3*	7	21	3*

* Abbruch der Therapie

Von Interesse sind die objektiven Therapieergebnisse.

Zwei Frauen mit Lebererkrankungen nahmen an der Studie teil (un-spezifische Formen einer Non-A - Non-B Hepatitis). Bei beiden Patientinnen war vor Beginn der zytoplasmatischen Therapie keine spezielle Lebertherapie durchgeführt worden, so daß eine entsprechende Auswaschphase nicht vorgeschaltet werden mußte. Die Leberenzyme lagen vor Beginn der Behandlung für die SGOT, SGPT und γ -GT um mehr als das dreifache über der oberen Normgrenze; beide Patientinnen wiesen bei der Laborkontrolle nach vierwöchiger Therapie ein normales Enzymmuster auf. Sonographisch kam es zu einer Reduzierung des Längsdurchmessers der Leber in der rechten Medioclavicularregion um 2 cm und zu einer aufgelockerten Echostruktur.

Für die eine Patientin mit Morbus Parkinson war das klinische Bild gleichzeitig objektiver Parameter, d.h. der Rückgang des Intentionstremors und die mögliche Reduzierung des Amantadin-Präparates auf über die Hälfte der Ausgangsdosis zeigte den Einfluß der zytoplasmatischen Therapie. Die Patientin mit Morbus Parkinson wies gleichzeitig einen medikamentenpflichtigen Diabetes mellitus (Typ II) auf, der bis zu diesem Zeitpunkt allerdings noch oral einzustellen war. In Begleitung bestand eine diabetische Angiopathie mit konsekutiver Blutdruckerhöhung. Auffällig war nach Behandlung mit zytoplasmatischer Therapie eine insgesamt stabilere Blutdrucklage (systolische Blutdruckwerte unterhalb der latenten Hypertoniegrenze von 160 mmHG).

Bei der Patientin mit Infektanfälligkeit lag eine Überweisung durch den behandelnden Arzt vor aufgrund rezidivierender Aphthen im Mundbereich und ulzeröser Veränderungen an den Zahnleisten sowie papulopustulöser, komedoartiger Veränderungen an den Armen und Beinen.

Ein vorgeschalteter spezieller Allergietest aufgrund der beruflichen Exposition als Friseurmeisterin erbrachte keine spezifische Aussage, so daß hier mit der zytoplasmatischen Therapie auch der Versuch unternommen wurde, die Gesamt-Immun-Ausgangslage zu verändern. Dies umso mehr, da die Serumelektrophorese eine deutliche Erniedrigung der IgG- und IgM-Anteile aufwies bei leichter Erhöhung der IgE. Eine Kontrolluntersuchung sechs Wochen nach der Behandlung inklusive Gegensensibilisierung zeigte lediglich noch eine leichte Erniedrigung der IgG, ansonsten jedoch eine Normalisierung der initialpathologischen IgM und IgE-Werte. Klinisch war das Integument frei von papulopustulösen Veränderungen.

Der männliche Patient mit Morbus Crohn hatte nächtlich bis zu 20 Stühle und in den letzten sechs Monaten einen erheblichen Gewichtsverlust zu verzeichnen. Abgesehen von der minimalen Schlaftrate, die auch mit zur Gewichtsabnahme beigetragen hat, waren die Diarrhöen für ihn nicht nur in erheblichem Maße lästig, sondern hatten auch an seiner Substanz erheblich gezehrt. Der Patient war bis zu 14 Tage vor Beginn der Therapie mit einem Cortison-Zusatzpräparat (einem rektalen Schaumpräparat-Zusatz) behandelt worden. Weiterhin erfolgte eine orale Behandlung mit COLO-PLEON in der maximalen Dosierung 3 x 2 Tabletten/die. Diese Behandlung wurde auch während der zytoplasmatischen Therapie fortgesetzt. Schon während der Therapie ließ sich ein deutlicher Rückgang der Stühle verzeichnen, die am Ende der Therapie bis auf vier bis fünf Stühle pro Nacht absanken; somit erhöhte sich auch die Schlaftrate. Der Patient konnte sein Gewicht über eine lange Beobachtungszeit halten und hat dann durch die Zusatztherapie einer speziellen Brotzubereitung mit allgemein robrierenden Maßnahmen, die beim Morbus Crohn bekannt sind, eine leichte Gewichtszunahme erzielen können.

Fast 55% der Patienten mit Hirngefäßsklerose erzielten mit der zytoplasmatischen Therapie eine Verbesserung der Gesundheitssituation. Diese Zahl liegt zwar erheblich unter der subjektiven Einschätzung mit 82%, erscheint aber immerhin noch so bemerkenswert, daß für dieses wesentliche Krankheitsbild mit seiner wichtigen Auswirkung auf die Lebenssituation im Alter längere Beobachtungszeiten wünschenswert sind.

Alle Patienten wurden vor Beginn der Therapie einer Bidirektional-Doppler-Untersuchung der intra- und extrakranialen Gefäße des Kopfes mit Bilddokumentation unterzogen.

Alle 33 Patienten zeigten im Labor-Screening-Programm vor Beginn der Therapie wenigstens einen pathologischen Parameter zur Beeinträchtigung der Blut-Rheologie. Hierbei standen Fettstoffwechselstörungen, uratische Diathesen und diabetogene Angiopathien im Vordergrund.

Während der Dauer der zytoplasmatischen Therapie wurden diese Störungen sonst nicht medikamentös behandelt (Ausnahme: Insulinpflichtiger Diabetes mellitus), so daß die Veränderung von Cholesterin- und Triglyzerid- sowie Harnsäure-Parametern im Blut nach der Behandlung mit 20 Patienten in den Normalbereich als Auswirkung der zytoplasmatischen Therapie aufzufassen ist. Dies umso mehr, als während dieses Therapiezeitraumes keine diätetischen Veränderungen durchgeführt wurden.

Naturgemäß ist die Rheologie des Blutes wesentlich von den festen Bestandteilen abhängig und verbessert sich allein nicht durch die Eliminierung der Bestandteile, die der laminaren Strömung entgegenwirken. Aufgrund der Bidirektionalen-Doppler-Untersuchung vor und nach der Therapie ließ sich nachweisen, daß bei allen Patienten durch die zytoplasmatische Therapie eine verbesserte Kopfdurchblutung erzielt wird. In den Einzelauswertungen zeigten sich höhere Amplituden gegenüber dem Ausgangswert und in 30% der Fälle eine deutliche Verbesserung der katakroten Fläche als Maß für die Wandelastizität.

Zwei Patienten mit einer ausgeprägten hämodynamisch wirksamen Stenose der Arteria carotis interna (evtl. Begleit-Kinking-Phänomen) zeigten ebenfalls eine Verbesserung der Endstromversorgung über Umgehungskreisläufe, die durch die Meßpunkte im Supratrochlearbereich mit retrogradem Flow ermittelt werden konnte. Bei keinem Patienten zeigte die Bidirektional-Doppler-Sonographie nach der Behandlung eine Verschlechterung des Stromkurvenbildes.

Ähnliches gilt für die Untersuchungen bei der peripheren arteriellen DBS, die unter gleichen laborchemischen sowie bidirektional-doppler methodischen Kriterien geprüft wurde. Hier war lediglich ein Patient zum Abbruch der Therapie gezwungen und somit als "schlechter" zu beurteilen, da er noch während der Behandlungsmaßnahme eine akute Thrombophlebitis entwickelte und erneut stationär aufgenommen werden mußte.

Acht Patienten hatten subjektiv nach der Therapie eine Verbesserung der peripheren Durchblutungsstörungen angegeben. Bei sieben Patienten ließ sich auch objektiv durch die oben bezeichneten diagnostischen Hilfsmittel eine deutliche Perfusionsverbesserung nachweisen, die klinisch durch die verbesserte Gehstrecken-Leistung in Erscheinung trat.

Bei den degenerativen Gelenkserkrankungen, die durch ihre schmerzhaften Bewegungseinschränkungen den Patienten am meisten zu schaffen machten, ist der objektive Verbesserungsanteil der Patienten sehr

augenfällig. Bei 23 von 24 Patienten ließ sich eine Verbesserung der Beweglichkeit der Kniegelenke nachweisen. Dies geschah durch die Winkelgradmessung für Beugung und Streckung, die bei 20 der 23 Patienten deutlich besser wurde und zwischen 5° und 15° lag. Nicht nur ein subjektives, sondern auch ein objektives Kriterium lag in der Verbesserung der Gangleistung, besonders beim Treppensteigen und bei belastenden Funktionen während der täglichen Hausarbeit. Deformationen der Kniegelenke sowie die klinisch-arthrotischen Zeichen wurden nicht verändert, wobei hingegen die bessere Beweglichkeit und Gangleistung für einen erheblichen Rückgang der Beschwerde Symptomatik sprach, die von den Patienten glaubhaft geschildert wurde.

Im Bereich Herz-Kreislauf-Erkrankungen erzielten immerhin fast 50% der Patienten eine objektivierbare Verbesserung der Gesundheitssituation mit nachgewiesener Reduzierung der ST-Streckensenkung im Kontroll-EKG. Bei zwei Patienten wurde eine bestehende tachykarde absolute Arrhythmie zusätzlich gebessert, ohne den Zusatz einer antiarrhythmischen Therapie. Wie bei allen anderen Erkrankungen war auch hier die Normalisierung der Fließeigenschaften des Blutes als Basistherapie notwendig. Sie wurde bei drei von den sechs Patienten die objektiv eine Verbesserung erzielten, durchgeführt.

Das subjektive und objektive Therapieergebnis unter der Rubrik "Revitalisierung" führt in dem Gesamtergebnis auch zu einer Vermischung durch das im Vordergrund stehende klinische Bild. Die objektiven Parameter waren durch die schon vorher ausgewiesenen Laboruntersuchungen gegeben, die bei einigen der Probanden im Vordergrund durchaus Veränderungen aufwiesen, aber nicht signifikant pathologisch waren. Auch bei den Kontrolluntersuchungen ließen sich nicht alle Laborparameter auf den Bereich der Norm zurückführen. Dennoch war das klinische Bild der Patienten nach Abschluß der Behandlung in Bezug auf persönliche Vitalität, Interesse, Antriebsveränderung und Wohlbefinden deutlich verändert. Die Summe dieser Einzelpunkte läßt sich als relativ objektives Kriterium für eine Verbesserung darstellen, da der Arzt diese Patienten seit Jahren gekannt hat und vom gesamten Krankheitsrahmen Kenntnis hatte.

Diskussion:

Bei allen Krankheitsbildern gab es durchweg eine wesentliche Verbesserung durch die zytoplasmatische Therapie, sowohl in der subjektiven Einschätzung als auch in der objektiven Beurteilung durch den Arzt. Dieses summarische Urteil macht aber trotzdem eine kritische Bewertung der Ergebnisse notwendig.

Bei allen Patienten lagen - wie in dieser Alterskategorie nicht anders zu erwarten - mehrere therapiebedürftige Krankheiten zur gleichen Zeit vor. Es konnte aufgrund vitaler Interessen bei insulinpflichtigen Diabetikern, Hochdruck-Patienten sowie psychosomatisch beeinträchtigten Patienten nicht immer auf eine begleitende Medikation verzichtet werden. Im Einzelprotokoll sind die zusätzlichen Krankheiten und Behandlungsmaßnahmen erfaßt. Dadurch wird es schwierig, ohne Randomisierung Interaktionen, Zufälligkeiten im Therapieergebnis, zu bewerten. Somit bietet das zur Verfügung stehende Kollektiv keine homogene Einheit für die Aussage der Effizienz durch die Monotherapie (zytoplasmatische Therapie) oder Kombinationstherapie mit anderen Pharmaka. Unter Berücksichtigung dieser Inhomogenität erstaunt jedoch insgesamt das Therapieergebnis, so daß es notwendig wird, auf diesem Feld randomisierte Doppelblindstudien mit homogenen Kollektiven unter exakten Ein- und Ausschlußkriterien zu erfassen.

Sicherlich sind die zur Verfügung stehenden Mittel der Diagnostik im Rahmen einer kassenärztlichen Praxis begrenzt, so daß auch hier in der Erfassung der objektiven Therapieergebnisse Insuffizienzen nicht auszuschließen sind. Dementsprechend muß man auch hierfür eine weiterführende Diagnostik, entsprechende zusatzdiagnostische Maßnahmen fordern, um die interessanten Ansatzpunkte zu erhärten oder zu widerlegen.

Wenn man jedoch von der Voraussetzung ausgeht, daß sich eine naturheilmedizinische Behandlungsmaßnahme nach den bisherigen Vorstellungen nicht mit den klassischen Prüfmethoden der klinischen Medizin messen läßt, wäre die gesamte Diskussion um das Therapieergebnis einer solchen Maßnahme äußerst fragwürdig. Die Methodik, die in dieser Untersuchung mit den begrenzten Möglichkeiten einer ärztlichen Praxis im niedergelassenen Bereich angewandt wurde, ist jedoch ganz

auf die klinischen Untersuchungsmethoden abgestellt und beinhaltet keine eigene Bezugsskala zu rein naturheilmedizinischen Untersuchungsverfahren. Somit wird versucht, eine naturheilmedizinische Therapie in ihrer Effizienz mit Parametern der klinischen Medizin zu erläutern und zu beurteilen. Wenn diese Voraussetzung dazu beitragen kann, daß Behandlungsmaßnahmen aus der Erfahrungsmedizin zum Wohle des Patienten eingesetzt werden können, muß man aus klinischer Sicht eine exakte überprüfbarkeit fordern und nicht nur das Therapieergebnis summarisch sehen.

Insofern sind nach Abschluß der Behandlungsmaßnahme die objektive Beurteilung der Patienten und die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes auch relative Begriffe, da eine Langzeitbeobachtung fehlt. Diese Langzeitbeobachtung kann naturgemäß nur sehr schwer in einer Praxisstudie erbracht werden, da zu viele Unbekannte Einfluß auf eine exakte Langzeitbeobachtung haben. Es ist jedoch unerlässlich für einen Therapieerfolg, eine solche Langzeitbeobachtung anzusetzen, um von einer Momentbetrachtung nach Beendigung der Studie wegzukommen und nicht ein falsch-positives Ergebnis zu implizieren.

Dies soll auf keinen Fall das Ergebnis der Studie schmälern, das in dieser Klarheit vom Untersucher nicht erwartet werden konnte. Bei sicherlich berechtigter Kritik an verschiedenen Designpunkten sowie am Untersuchungsgang, muß das Ergebnis dazu veranlassen, sich in der täglichen Auseinandersetzung mit dem Wohl des Patienten auch mit derartigen Behandlungsverfahren vertraut zu machen, damit die positiven Elemente für den Patienten genutzt werden können.

Dies erscheint mir umso wichtiger, da kein Therapieabbruch wegen einer Allergie vom Sofort-Typ oder Spät-Typ oder gar eines akut-allergischen Schocks erfolgte, sondern wegen nicht-therapiespezifischer Erkrankungsmerkmale. Selbst die geringe lokale gastro-intestinale Begleitsymptomatik scheint mir gegenüber viel größeren Nebenwirkungen auf dem rein pharmakologischen Sektor vertretbar. Die warnenden Stimmen vor akut gesundheitsgefährdenden Reaktionen bei der Anwendung von makromolekularen Substanzen können aus der gemachten Beobachtung heraus keine Nahrung erhalten. Für den Betrachter war es allerdings unerlässlich, sich vor Aufnahme der Thera-

pie mit den einzelnen Therapieverfahren, die auf dem deutschen Markt angeboten werden, vertraut zu machen. Eine pauschalierende Verurteilung zytoplasmatischer Therapien erscheint aufgrund der hier erhobenen Befunde nicht gerechtfertigt, wenn man sich bei der Wahl der Therapie zu einem Verfahren entschließt, das sämtliche Risiken auf ein Minimum reduziert. Wenn wir abschließend das Ergebnis dieser Untersuchung bewerten wollen, so sollte die Aussage der Betroffenen, in diesem Fall der Patienten, ausschlaggebend für unsere Endbeurteilung sein. Diese Endbeurteilung macht es unverzichtbar, daß wir uns zum Wohle unserer Patienten mit Therapieverfahren auseinandersetzen, die aus den verschiedensten Gründen bis heute im rein klinischen Bereich nicht den Stellenwert erlangt haben, der ihnen vielleicht zusteht. Zumindest sollte nicht eine pauschale Vorverurteilung erfolgen, solange nicht Erfahrungen nach subtiler Prüfung der Therapieformen vorliegen. Es kann in der Behandlungsmöglichkeit von kranken Menschen auf Dauer nur dort ein positives Ergebnis erzielt werden, wo alle positiven Elemente der Behandlungskunst zum Tragen kommen.

Zytoplasmatische Präparate in der
psychosozialen Rehabilitation

U. DERBOLOWSKY
Blieskastel-Bierbach

Vielen Menschen ist es unbekannt, aber einer noch größeren Zahl ist es unbewußt, daß ein jeder seine intentionalen Handlungen mit innerem Sprechen begleitet. Um sich davon zu überzeugen, braucht man nur zu versuchen, eine Telefonnummer zu wählen, ohne sie sich innerlich zu diktieren. Das geht nämlich nicht. Aber selbst derjenige, der die Tatsache kennt, daß er mit sich spricht, hat oft keine Ahnung davon, in welchem Ton er mit sich spricht. Die schicken, neuen Telefonzellen, die nur knapp dreiseitig geschlossen sind, lassen uns dann und wann zum Zeugen versehentlich laut geführter Selbstgespräche werden. Da hat beispielsweise jemand gerade acht Zehnpfennig-Stücke in den Automaten eingespeist. Beim Wählen der fünften Ziffer rutscht er versehentlich mit dem Finger ab und muß mit dem ganzen Vorgang noch einmal von vorn beginnen. Ich habe bei solchen Anlässen die verschiedensten Schimpfworte zu hören bekommen, mit denen der Betreffende sich zur Ordnung rufen will.

Bitte stellen Sie sich in einem anderen Beispiel einen Vater vor, der von einer Parkbank aus vergnüglich dabei zuschaut, wie sein fünfjähriger Sohn mit einer Schar von Altersgenossen auf einem Spielplatz herumtobt. Plötzlich stürzt sein Sohn ziemlich unglücklich. Er schlägt sich das Knie auf. Es blutet. Er weint. Die Hose hat einen Riß. Und nun sehen Sie, wie der erschrockene Vater zu seinem Sohn hineilt, ihn bei den Haaren packt und ihm rechts und links ins Gesicht schlägt mit den Worten: "Du dämlicher Kerl! Weshalb fällst Du auch hin!? Ich habe Dir doch gesagt, Du sollst aufpassen!"

Stellen wir diesem sadistischen Verhalten eines konfrontativen Vaters das gesunde Verhalten eines freundschaftlichen Vaters gegenüber. Er nimmt sich seines Jungen an, tröstet ihn, leistet ihm die erforderliche Hilfe und ermöglicht ihm, daß er mit den anderen wieder weiterspielen kann.

Aber fragen wir uns einmal, was wir tun, wenn wir selbst etwas Schlimmes angestellt haben, etwas, was wir selbst als ein großes Ärgernis

ansehen. Gehen wir dann mit uns autoaggressiv um, was dem Verhalten des konfrontativen Vaters entspricht, oder nehmen wir uns unserer selbst warmherzig und hilfreich an?

Die hiermit angesprochene Problematik ist für Prävention, für Therapie und Rehabilitation von allergrößter Bedeutung. Zunächst müssen wir uns vor Augen führen, daß jede ernstere Krankheit, jedes nennenswerte Trauma, jede ernstere Verletzung mehr oder weniger umfangreiche Zerstörungen mit sich bringt. Hierbei kann ungeachtet bleiben, ob die Scherben im psychischen Bereich liegen und beispielsweise aus Wertungen, Erinnerungen oder Hoffnungen bestehen, oder ob sie im somatischen Bereich als Zell- oder Gewebetrümmern anzutreffen sind.

Was zerstört worden ist, muß allenfalls verdaut, ausgeleitet oder ausgeräumt oder aber eingekapselt werden. Es bedarf jedenfalls keiner regenerativen Therapie. Und das, was unbeschädigt geblieben ist, bedarf gleichfalls keiner regenerativen Therapie. Aber das, was dazwischen liegt, zwischen heilgeblieben und kaputtgegangen, wie eine Grauzone zwischen schwarz und weiß, das ist die Zone geschädigter Zellen. Hier ist offen, ob das, was angeschlagen ist, noch kaputtgehen oder sich restituieren wird. Hier ist eine auf Regeneration zielende Therapie dringlich indiziert.

Bei genauem Hinsehen ist allerdings etwas Erschreckendes zu entdecken: Die Eingreifimpulse des Patienten, die in diese Grauzone hineinzielen, zeigen nämlich zwei einander diametral entgegengesetzte Stoßrichtungen.

Auf der einen Seite erkennt man das autoaggressive Prinzip des konfrontativen Vaters: "Was fällt, das soll man auch noch stoßen!" "Ist schon die Tasse zerbrochen, schmeiß ich auch die Kanne zum Teufel!"

Auf der anderen Seite zeigt sich das hippokratisch zu nennende Prinzip, nämlich: "Retten, was zu retten ist!", das wir bei dem freundschaftlichen Vater beschrieben haben.

Diese Entdeckung ist keineswegs nur ein belangloser Nebenbefund, im Gegenteil! Den Eingreifimpulsen des Patienten, seinen diesbezüglichen Vorstellungen und Einbildungen ist große Bedeutung beizu-

messen. Es war vermutlich schon immer bekannt, daß Resignation oder aber Zuversicht und Genesungswille den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen können. In den vergangenen hundert Jahren ist dieser Sachverhalt von vielen Forschern in zahlreichen Untersuchungen einwandfrei erhärtet worden. Schon August FOREL hat nachgewiesen, daß die Imagination, die Einbildung autoaggressiver Trugwerte sich körperlich auswirkt. Er bezeichnete diesen Vorgang als Ideoplasie. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang Namen wie SCHEMINSKI/¹ Wien, Johann Heinrich SCHULTZ mit dem Autogenen Training, HAPPICH mit der aktiven Imagination, Hanscarl LEUNER mit dem katathymen Bilderleben, schließlich Franz ALEXANDER, Viktor VON WEIZSÄCKER und Arthur JORES mit der Psychosomatik.

Wer gerade dann, wenn er "Mist gebaut" hat, wenn er sich in eine schwere Frustration hat geraten lassen, wenn er einen Schicksalsschlag erlitten hat, sich selbst beschimpft, erniedrigt und entmutigt, der praktiziert das autoaggressive Verhalten des konfrontativen Vaters und macht sich krank. Gerade wenn wir einen Rückschlag oder eine Niederlage erleiden, ist es wichtig, daß wir wie der freundschaftliche Vater ganz besonders warmherzig uns zu uns selbst zuwenden, um uns tröstend wieder aufzurichten, uns optimal zu versorgen, um uns wieder eine Zukunft zu eröffnen.

Wenn im konkreten Einzelfall von psychosozialer Rehabilitation gesprochen wird, darf unterstellt werden, daß vorausgegangene Infektionen, Verletzungen, Dysrelationen und andere Krankheiten zunächst einmal mit geeigneten Verfahren behandelt worden sind und daß der Therapie gegebenenfalls eine medizinische Rehabilitation mit den etwa erforderlichen plastischen, prothetischen und übenden Maßnahmen angeschlossen worden ist.

Bei der psychosozialen Rehabilitation geht es darum,

1. daß der Genesende den neuen Status quo als seinen neuen Lebensgefährten erkennt und anerkennt;
2. daß der Betreffende sich selbst in seinem neuen Status quo warmherzig annimmt und sich wieder kommunikativ in seine Mitwelt einbringt;
3. daß er in seinem reduzierten Zustand neue Hoffnung schöpft und

Zuversicht gewinnt, daß er sich Zukunft gibt: eine Zukunft, die ihn lockt.

Deshalb ist es wichtig und vordringlich, daß der Betroffene sich bewußt macht, wie er mit sich umgeht und welcher Stoßrichtung seiner Gefühle mit Bezug auf die beschriebene Grauzone beschädigter Zellen und Gewebe er bislang den Vorzug gegeben hat. Erkennt er dabei autoaggressive Tendenzen, so hängt alles davon ab, ob er bereit ist, hierin eine Änderung herbeizuführen und seine autoaggressiven Impulse durch freundschaftliche und warmherzige zu ersetzen.

Bildlich gesprochen steht er vor der Aufgabe, seine inneren Aufzeichnungen mit dem Verhalten des konfrontativen Vaters zu löschen und mit dem Verhalten des freundschaftlichen Vaters zu überspielen. Zu dieser schwierigen Arbeit braucht er den Beistand sachkundiger Helfer. Zwar ist Liebe übbar. Aber um Liebe zu üben, brauchen wir einander, um uns Einhilfen zu geben.

Offensichtlich ist es schwierig, autoaggressive Haltungen durch freundschaftliche Ansprache zu ersetzen. Hinzu kommt, daß diese freundschaftliche Ansprache nicht nur an sich selbst als betroffene Person, sondern auch an die betroffenen Organe zu richten ist.

Im somatischen Bereich vermittelt uns die zytoplasmatische Therapie eine unmittelbar anschauliche Vorstellung von diesen Vorgängen. Beschädigte Zellbestandteile werden von ihresgleichen aufgesucht, wie es in alten germanischen Besprechungsformeln heißt: "Been zu Been und Bluod zu Bluod" oder bei Paracelsus: "Herz heilt Herz und Leber heilt Leber". Bei der Anwendung der zytoplasmatischen Therapie eilen die organspezifischen Informationsträger im Organismus des Betroffenen zu den Unfallstellen, um dort einzuspringen und sich kommunikativ einzufügen, so daß dadurch Regeneration erfolgt und Rehabilitation ermöglicht wird.

Ich habe versucht, die autoaggressiven Prozesse, die sich beim Menschen abspielen, speziell im seelischen Bereich anschaulich zu schildern. Durch Ideoplasie und Gleichzeitigkeitskorrelationen, aber auch durch zirkelbildende Reaktionssequenzen sind körperliche Prozesse sowohl unmittelbar als auch mittelbar damit gekoppelt.

Selbst wenn körperliche Autoaggressionsvorgänge klar somatogen sind, können sie sich ihrerseits mit dem Menschen, in dem sie sich abspielen und der als Person auf sie antwortet, verquicken und psychosomatische Teufelskreise bilden. Wo auch immer sich autoaggressive Prozesse zeigen, besteht die Heilkunst darin, ihnen wirksam entgegenzutreten.

Die zytoplasmatischen Präparate der Firma vitOrgan sind hierfür ein reiches und modulationsfähiges Instrumentarium. Je nach Organwahl und Stärke der Dosierung können sie zur Desensibilisierung, andererseits zur Stimulierung und zur Restaurierung eingesetzt werden. In Einzelfällen haben sie sogar benignificative Wirkungen erkennen lassen. Insbesondere hat sich mir die Kombination mit ALLER GOSTOP I und II bewährt.

Als Leiter eines Berufsbildungswerkes habe ich in sieben Jahren etwa fünfzehnhundert teils körperlich, teils seelisch behinderte junge Menschen während ihrer dreijährigen Lehrzeit begleitet und für ihre psychosoziale Rehabilitation Sorge getragen. Dabei waren mir die zytoplasmatischen Präparate der Firma vitOrgan eine wichtige Hilfe.

Ich konnte sie mit sichtlichem Erfolg nicht nur für die Regeneration beschädigter Organe, sondern auch bei vegetativen Balancestörungen infolge von Organminderwertigkeiten einsetzen. Bekanntlich ist die therapeutische Beachtung eines locus minoris resistentiae nicht nur in der Individualpsychologie Alfred ADLERS bedeutsam, der den Begriff der Organminderwertigkeit geprägt hat, sondern auch bei vielen Formen der Somatotherapien. Wir müssen davon ausgehen, daß Organminderwertigkeiten nicht allein als genetisch bedingt angesehen werden dürfen. Auch emotional bedingte Blockierungen von Funktionen, die sich beispielsweise als Lernbehinderungen bis hinein in kognitive Bereiche auswirken, gehen mit Inaktivitätshypotrophien von Zellen und Organen einher und schaffen auf diesem Wege Organminderwertigkeiten. Hierbei ist die Wiederaufnahme brachliegender Funktionen in erheblichem Maße angewiesen auf organische Regenerationshilfen, wie sie uns in der zytoplasmatischen Therapie zur Verfügung stehen.

Wenn den jungen behinderten Menschen eine Injektionsbehandlung mit REVITORGAN-Dilutionen vorgeschlagen wurde, haben anfangs die meisten abgelehnt, weil sie - wie sie sagten - mit Spritzen schlechte Erfahrungen gemacht hätten. Wenn sie aber bei denen, die sich einer Kur mit zytoplasmatischen Injektionen unterzogen haben, deutliche Erfolge erkennen konnten, dann kamen sie von sich aus, um nun doch auch für sich die Durchführung dieser Therapie zu erbitten. Und das dürfte ein deutliches Indiz für den Erfolg dieser Therapie sein, die wie kaum eine andere medikamentöse Therapie sowohl dem "nil nocet" als auch organspezifischer Regeneration Rechnung trägt.

Therapie und Prävention des
postnarkotischen Korsakow-Syndroms

C.H. VAN RHIJN
Enschede/Niederlande

Am Rande von Psychiatrie und Neurologie liegen:

Dementia senilis

Dementia arteriosclerotica

Morbus Pick und M. Alzheimer,

aber auch die Pseudo-Demenzen (Korsakow-Syndrom oder anamnestischer Symptomenkomplex) oder das reversible organische Psycho-Syndrom. Es geht hier um die Möglichkeit, das postnarkotische Korsakow-Syndrom zu behandeln oder, noch besser, ihm vorzubeugen.

Vor- und Nachteile moderner Narkose

Seit 1945 hat die Narkose eine stürmische Entwicklung durchgemacht. Sie brachte viele Vorteile, aber doch auch bestimmte Nachteile. Es geht hier nicht darum, einen Überblick über alle gebräuchlichen chemischen Substanzen zu geben, sondern aufzuzeigen, daß die Patienten heute den Vorteil haben, sich von ihrem Arzt über die verschiedenen Möglichkeiten der Narkose informieren zu lassen und mit ihm unter Abwägung der Risiken eine Entscheidung zu treffen. Als gewisse Nachteile der modernen Narkose sind folgende Punkte anzusehen:

1. Die Chirurgen arbeiten zwar ruhiger als in der Zeit der Äthernarkose, aber die Eingriffe dauern länger, also auch die Narkose.
2. Eine 2 1/2 Stunden oder länger dauernde Narkose schädigt das Gehirn; das wissen schon die meisten Patienten.
3. über mögliche Allergien des Gehirns gegen bestimmte Narkosemittel ist viel zu wenig bekannt.

Wie wir alle wissen, sind die schwersten Folgen einer zu tiefen Narkose mit Sauerstoffmangel Hirntod, verlängertes Koma, das nicht so sehr bedrohlich aussehende Korsakow-Syndrom und eine schwer zu beeinflussende chronische Neurasthenie.

Die Ursachen für das Korsakow-Syndrom können vielfältig sein:

1. Commotio cerebri, Contusio, Knockout
2. Enzephalitis, Enzephalo-Meningitis
3. Zerebrale Arteriosklerose mit Vasospasmen
4. Alkoholismus (Delirium tremens), Kokainismus, Trichloräthylen (chemische Reinigungsmittel)
5. Kohlenmonoxid (d.h. Sauerstoffmangel)
6. Zu tiefe Narkose (d.h. Sauerstoffmangel)

Folgen des Sauerstoffmangels sind Schädigungen des Gehirns mit:

1. Kognitiven Störungen als Folge einer diffus-funktionellen Störung der Gehirnrinde.
2. Affektive Störungen durch Beteiligung des Mittelhirns verbunden mit Antriebsminderung.

Die hervorragenden Symptome sind:

1. Kognitiv:
 - Störung des Gedächtnisses (Amnesie).
 - Schwierigkeiten beim Fremdwortgebrauch.
 - Nicht Erinnern der Namen von Bekannten.
 - Verblassung der Erinnerungsbilder.
 - Verringerte Auffassung neuer sinnlicher Eindrücke.
 - Störung der Orientierung in Raum und Zeit.
 - Fehltreten beim Radfahren, sich verlaufen, Unfähigkeit, Auto zu fahren.
 - Viele Patienten sind auf Notizen angewiesen.
2. Affektiv:
 - Stimmungs labilität, Selbstmitleid, Egozentrierung, Klage-litaneien.
 - Paranoide Züge, Vorwürfe gegen die Ärzte.
 - Rasche Ermüdung, neurasthene Unsicherheit und Zweifelsucht.

Therapie und präventive Maßnahmen

Anhand von zwei aus einem Patientengut von 2000 Patienten ausgewählten Beispielen werden Möglichkeiten der Behandlung und Vorbeugung geschildert.

Fall A

Frau Anni K., geboren 1922, seit 1979 wegen Psychasthenie in Behandlung, erhielt wöchentlich Injektionen der Dilution NEYTROPH (Nr. 96).

Im Mai 1984 wurde die Patientin zweimal in einer Woche operiert. Beim ersten Mal wurde kurettiert; drei Tage später wurde die totale Exstirpation des Uterus wegen eines Collum-Ca durchgeführt. Nach diesem zweiten Eingriff glich das Verhalten der Patientin dem bei Demenz; die Behandlung mit NEYTROPH hat diesen Zustand unterbrochen.

Zwei Jahre später kam eine Bitte vom Hausarzt um eine Intelligenzprüfung wegen der erforderlichen Aufnahme in ein Altersheim. Es sollte beurteilt werden, ob noch genügend Restfähigkeit zur Selbstversorgung vorhanden seien. Das Prüfergebnis lautete: Pseudodemenz, verlängertes Korsakow-Syndrom.

Die Behandlung wurde nun wieder aufgenommen mit zwei wöchentlichen Injektionen der Dilutionen ANTIFOCAL "N" (Nr. 69 "N") und NEYCALM (Nr. 98), jeweils Stärke II und III. In dieser Zeit hat sie sich selbst in Wörtersuchspielen (Kreuzworträtsel u.ä.) geübt.

Heute ist ihr Verhalten wie früher: Neurasthenisches Klagen ohne Ende, aber Gedächtnisfehler sind nicht mehr festzustellen.

Fall B

Es handelt sich hier um meine 89jährige Schwiegermutter. Schon vor 20 Jahren war eine Hernia diaphragmatica magna bekannt, d.h. drei Viertel des Magens waren in die Brusthöhle neben das Herz verlagert. Reichliches Essen und vor allem Trinken führte zu langsam zunehmenden Herzbeschwerden, Angstgefühlen und verminderter Lebenslust und machten zuweilen die stationäre Aufnahme erforderlich.

Vor 20 Jahren war eine gleichzeitige Operation an Brust und Bauch ausgeschlossen. Seit ungefähr fünf Jahren wurde (in Holland) eine deutliche Verbesserung der Operationstechnik entwickelt: Nur eine ziemlich kleine Eröffnung der Bauchhöhle war noch notwendig. Die Patientin war inzwischen 86 Jahre alt!

Nach wochenlangem Familienrat wurde die Operation beschlossen, mit voller Einsicht bei uns und bei den Ärzten in mögliche Konsequenzen. Die Dauer der Operation betrug drei Stunden, die Narkose war schonend und sorgsam. Wach und ansprechbar war die Patientin siebeneinhalb Stunden nach Beginn der Narkose. Präoperative Behandlung mit ANTI-FOCAL LIGUAL (Nr. 69), 14 Tage dreimal täglich 10 Tropfen. Drei Tage nach der Operation wieder die Dilution ANTIFOCAL (Nr. 69) zwei Wochen lang. Fabelhafte Erholung ohne die geringfügigsten kognitiven und affektiven Störungen. Sie spielt heute wieder Bridge und ist noch immer an Aktienkursen interessiert.

Das Korsakow-Syndrom, ob postnarkotisch oder durch andere Ursachen bedingt, läßt sich mit der zytoplasmatischen Therapie gut beeinflussen, aber die Behandlung muß oft über Monate durchgeführt werden. Besser wäre es, dem Korsakow-Syndrom mit ANTIFOCAL und mit NEYGERONT Kapseln vorzubeugen. Bei Vor- und Nachbehandlung mit zytoplasmatischen Substanzen konnten wir eine auffallend rasche Verbesserung des postoperativen Zustandes beobachten.

VII. KARDIOLOGIE und ENDOKRINOLOGIE

Zytoplasmatische Kardiotherapie
als Chrono-Medikation

G. BLUME

Bingen

Der Wirkungsnachweis einer zytoplasmatischen Behandlung im Rahmen von Herzstörungen läßt sich am besten bei Rhythmusstörungen mit dem Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Langzeit-EKG objektivieren. Auf diesem Gebiet werden von der klassischen Pharmakotherapie auch Erfolgszahlen genannt. Sie sind ein guter Vergleich zu der Erfolgsstatistik, die vom Autor in den letzten acht Jahren bei 153 kardiologischen Fällen im Alter von 28 bis 80 Jahren erarbeitet wurden. Von den 153 Patienten litten 40 an ventrikulären Extrasystolen, Lown-Klasse I bis IVa (Tab. 1).

Tabelle 1 Modifizierte Lown-Klassifikation ventrikulärer Extrasystolen nach Bethge, Klein und Lichtien

Klasse	0	keine ventrikuläre Extrasystolen (VES)
	I	>30 VES/pro Stunde
	II	< 30 VES/pro Stunde
	IIa	multiforme VES
	IIIb	Bigeminus
	IVa	Couplet
	IVb	Salve
	V	R/T-VES

In Arbeiten in Therapiewoche 1985 sowie der Selecta 42/1986, wird die Therapie der ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen mit Flecainid (TAMBOCOR) bei mindestens 80% mit sehr gut oder gut bezeichnet. Im Vergleich zu diesem Referenzpräparat in der klassischen Arrhythmie-therapie ist das Resultat bei Zytoplasmatika bei 65 Fällen mit 96,9% sehr gut bis gut (Tab. 2, Spalte 2b).

In dieser Arbeit heißt es, daß Vorhofflimmern in 57% mit Flecainid unterdrückt werden konnte. Das Resultat der hier vorliegenden Arbeit lautet: Von 14 Fällen mit Vorhofflimmern sehr gute bis gute Behandlungsergebnisse bei 85,7% (Tab. 2, Spalte 9c).

Tabelle 2 Effizienz der kardialen Zytoplasmatika

Indikation	Anzahl der Fälle	sehr gut		gut		insgesamt	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1) Ventrikuläre Extrasystolen Lown I bis IVa	40	11	27,5	29	72,0	40	100,0
2a) Supraventrikuläre Extrasystolen	25	17	68,0	6	24,0	23	92,0
2b) 1 + 2a	65	28	43,0	35	53,8	63	96,9
4) Altersherz	22	17	77,0	4	18,0	21	95,5
5) Sick-Sinus-Syndrom	10	7	70,0			70	
6) Myokardose Stoffwechsel toxisch usw.	6	5	83,0	1	16,6	6	100,0
7) Zustand nach Herzinfarkt	3	0	0,0	3	100,0	0	0,0
8) Koronarinsuffizienz bis ST 0,15 gesenkt	27	18	66,6	6	22,0	24	88,8
9a) Vorhofflimmern temporär	8	5	62,5	3	37,5	8	100,0
9b) Manifest	6	1	16,6	3	50,0	4	66,6
9c) c = 9a + 9b	14	6	42,8	6	42,8	12	85,7
Adjuvante Therapie 10) Valvuläre Herzinsuffizienz	4	1 plus Digital. minor	25,0	1	25,0	2	50,0
11) AV-Block I. Grades	2	1 (Mitralprolaps)	50,0	1 (PO von 0,23" auf 0,2" gesunken)	50,0	2	100,0
Summe	153	83	54,0	57	37,0	140	91,5

Medikation: NEYCORENAR-Dil. und NEYCORENAR-Sol-Amp. i.m., Dilution-Amp. auch perlingual und per inhalationem; FEGACOREN Amp. und Tropfenj NEYCALM-Troofen, NEYGERONT-Kapseln

Erklärung: Sehr gut = objektiv und subjektiv keine Beschwerden
gut = objektiv wesentlich besser, subjektiv normal

In der erwähnten Arbeit von J.J. SCHULZE werden kardiale Nebeneffekte, unter denen die Kranken litten, mit 2% angegeben, nicht-kardiale Nebenwirkungen (meistens Nausea oder Vertigo) mit etwa 10%. Zytoplasmatische Kardiotherapie hat keine Nebeneffekte. Das ist ein großer Vorteil. Außerdem muß berücksichtigt werden, wie H. GILLMANN in der Therapiewoche 1986 vermerkte, daß die Antiarrhythmika in 5 bis 15% auch Arrhythmie-provozierend wirken können. Auch diese höchst unerwünschte Nebenwirkung fehlt bei den Zytoplasmatika.

Bei den unerwünschten Nebenwirkungen in Bezug auf Arrhythmien muß auch Digoxin erwähnt werden, das besonders in Verbindung mit Chinidin Arrhythmien provozierend wirkt. Es ist erfreulich, daß mit Hilfe der zytoplasmatischen Behandlung vorher notwendige Digitalismengen bis um das siebenfache reduziert werden können, wie später noch ausgeführt wird.

Bei dieser Sachlage empfahl H. HOCHREIN auf dem Symposium über Fortschritte in der Arrhythmie-therapie, Januar 1986, in Berlin: "Werden bei einem ansonsten kardial gesunden älteren Menschen zufällig Rhythmusstörungen gefunden, die aber nicht empfunden werden und auch keine Symptome machen, sollte man bei einer Behandlung äußerst kritisch vorgehen."

"Bei Routineuntersuchungen stellte sich heraus, daß nur noch 60% der älteren Patienten einen normalen Sinusrhythmus haben und 40% nicht-selektionierter, nicht-kardiologischer Probanden eine absolute Arrhythmie mit entsprechenden ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen". Bei der zytoplasmatischen Behandlung gingen diese neuen Erkenntnisse in die Auswahl der Patienten und in die Bewertung ein.

Mit zytoplasmatischen Substanzen wurden kardiologische Patienten behandelt, bei denen vorher oft über Jahre eine klassische und häufig variierte Pharmakotherapie ohne befriedigenden Erfolg durchgeführt worden war. Rhythmusstörungen wurden nur bei klinischer Symptomatik und subjektiven Beschwerden therapiert.

Bei der achtjährigen Studie konnten die in Tab. 2 aufgeführten Indikationen und Resultate bei 153 Patienten erarbeitet werden (Stand Oktober 1986).

Zur Objektivierung der Befunde wurden wenigstens einmal jährlich Ruhe-EKG-Kontrollen, Ergo- und Langzeit-EKGs, Thoraxaufnahmen, teilweise Kardiosonographie und Auslaßversuche gemacht. Die klinische Bewertung erfolgte durch Einordnung in die vier Stadien der Herzinsuffizienz der New Yorker Heart Association:

- I. Völlige Beschwerdefreiheit bei körperlicher Belastung.
- II. Beschwerdefreiheit nur in Ruhe und bei leichter körperlicher Tätigkeit.
- III. Beschwerden schon bei leichter körperlicher Tätigkeit, aber nicht in Ruhe.
- IV. Beschwerden schon in Ruhe, jede Tätigkeit verstärkt die Symptome.

Außerdem erlaubte die Einstufung der Langzeit-EKGs in die Lown-Klassen bei ventrikulären Extrasystolen eine Bewertung des Zustandes und späteren Verlaufes.

Von 153 Patienten wurden 101 beschwerdefrei. Das sind 66%. 38 Patienten hatten nur sehr selten Symptome oder Beschwerden (24,8%). Damit ist objektiv und subjektiv ein eindeutiger Effekt der Herztherapie mit zytoplasmatischen Substanzen bei den oben angegebenen und in dieser Untersuchungsreihe erarbeiteten Indikationen gegeben.

Ziel der zytoplasmatischen Therapie

1. Regeneration und Substitution erkrankter und/oder funktionsgestörter Myokardzellen sowie des Reizbildungssystems.
2. Bessere Ansprechbarkeit auf eventuell nicht zu vermeidende klassische Pharmazeutika. Dadurch Reduzierung bis Absetzen klassischer Pharmazeutika.
3. Folge: Weniger Neben- und Wechselwirkungen durch Chemotherapie.

Die von uns durchgeführte Herztherapie ist aus Tab. 3 ersichtlich.

Erklärungen zum Therapieplan

An den Tagen zwischen den Dilutionsinjektionen (Ii. Seite) wird lingual oder per inhalationem appliziert: NEYCORENAR, ein Konzentrat zytoplasmatischer Substanzen aus fetalem Herz. Sie sind auch in geringerer Konzentration in dem REVITORGAN-Präparat FEGACOREN-Trop-

fen/-Ampullen enthalten. Deshalb kann es auch ggf. statt NEYCORENAR eingesetzt werden. NEYCORENAR ist nicht als Lingualpräparat erhältlich. Vorgehen bei perlingualer oder Inhalationstherapie: Es wird rezeptiert: Dilutions-Ampullen NEYCORENAR, Stärke II (anschließend III), 1 OP Nr. 6. Der Patient feilt eine Ampulle auf und zieht den Inhalt mit einer 2 ml-Spritze plus Kanüle auf. Beides kann öfter benutzt werden. Die Einnahme erfolgt morgens früh nüchtern, am besten gleich nach dem Aufstehen und eventuell auch abends, wenigstens eine halbe Stunde vor dem Abendessen. Es wird die Hälfte einer Ampulle in die hohle Hand gegeben oder mit einem Kunststofflöffel eingenommen, im Mund gehalten und erst nach einer Weile geschluckt.

Tabelle 3 Herztherapie

Behandlungstag	Dilution i.m.	Sol-Amp. i.m.	
-1. Tag	NeyCorenar®		An den Zwischentagen und dann fortlaufend täglich 1/4 NeyCorenarS-Ampulle, Dil. St. III, perling., auch per inhalationem oder FegaCoren®-Tropfen und/oder NeyCalm®-Tropfen 1-2 Tropfen = perlingual oder NeyGeront ⁵ -Kapseln - 1 x 1 Alle 3-6 Monate Injektionskur
3. Tag	St. I		
6. Tag	St. I		
9. Tag	St. II		
12. Tag	St. II		
15. Tag	St. III		
18. Tag		1 Ampulle	
weiter		1 Ampulle	
wöchentlich		1 Ampulle in schweren Fällen	

Noch wirksamer ist die Inhalation mit einem Ultraschallvernebler. Die Inhalation von einer halben Ampulle pro Tag kann durch die Nase oder Mund erfolgen. Diese Medikation erfolgt an den injektionsfreien Tagen und wird nach Abschluß der Dilutionsbehandlung fortgesetzt. Wenn die Hälfte einer Flasche FEGACOREN-Tropfen (15 ml) verbraucht ist, kann man auch die Flasche mit NEYCORENAR-Dilution Stärke II oder III ganz auffüllen und dann diese Mischung fortlaufend einnehmen. Das wiederholt man dann jedesmal nach Verbrauch einer halben Flasche NEYCORENAR. Da innere Unruhe einen nachteiligen Einfluß auf das Reizbildungssystem hat, ist es ratsam, acht bis zehn NEYCALM-Tropfen abends perlingual oder per inhalationem einzunehmen. Statt dieser erwähnten Dauertherapie mit NEYCORENAR, FEGACOREN und NEYCALM können bei einer allgemeinen körperlichen Erschöpfung mit Herzbefund NEYGERONT-Kapseln 1 x 1 täglich morgens verordnet werden. In NEYGERONT sind auch Herzanteile und Zwischenhirn enthalten.

Reduzierung bisheriger klassischer Pharmazeutika

Bei Patienten, die bisher in herkömmlicher klassischer Weise therapiert wurden, setzt man zunächst die klassische Therapie während der ersten vier bis fünf Tage der zytoplasmatischen Therapie unverändert fort. Dann reduziert man Schritt für Schritt das eine, dann das andere bisherige Medikament und behält nur das im Therapieplan, was unbedingt zusätzlich nötig ist. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Restmedikation wesentlich reduziert oder abgesetzt werden kann (Abb. 1).

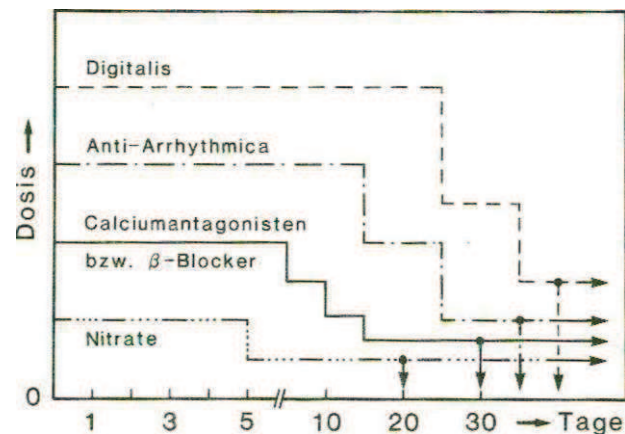


Abb. 1 Stufenweise Reduzierung der vor Beginn der zytoplasmatischen Therapie (am "Tag 1") gegebenen Medikamente. Fortführung der vorher bewährten Therapie mit reduzierter Dosis oder intermittierend

Kasuistik

Fall 1

Der Patient G. B. war früher immer gesund. Er ist Freiberufler mit intensivem Einsatz. Im 55. Lebensjahr Entwicklung eines kranken Sinusknotens, der sich mit einem Wechsel von Frequenz und Rhythmusstörungen äußerte: Bradykarde Phasen bei Sinusrhythmus, dann (Abb. 2a) im 63. Lebensjahr Flimmerarrhythmien mit einer Kammerfrequenz bis 145/min. Häufig supraventrikuläre Extrasystolien (Abb. 2b), auch

im Bigeminusrhythmus. Im Verlauf von acht Jahren gleicher Befund bei Therapie mit Ca-Antagonisten, Nitroglycerin und Visken im Wechsel.

Ab Oktober 1980 (63 Jahre) Zytoplasmatika bis jetzt (Abb. 2c) mit FEGACOREN-Dilutionen und -Tropfen, zeitweise NEYGERONT-Kapseln oder NEYCORENAR-Ampullen i.m. und/oder per inhalationem. Nach vier Wochen wurden die Störungen immer seltener, ebenso Dyspnoe und Oppression beim Hinlegen (Insuffizienzstadium IV WHO), dann Stadium I (völlig beschwerdefrei bei körperlicher Belastung), und die Arrhythmie der Klasse IIIb (Bigeminus) verschwand (Klasse 0 nach Lown, Abb. 2c).

Abb. 2 EKG-Verlaufsbeobachtung Patient G. B. Beginn 1972 (55 Jahre) bis Oktober 1982. In diesem Zeitraum intermittierende Pharmakotherapie mit diversen Präparaten wegen Rhythmusstörungen. Befund unverändert. Ab Oktober 1980 Organotherapie, zuerst in Kombination mit reduzierter Chemotherapie. Ab April 1981 nur noch Organotherapie

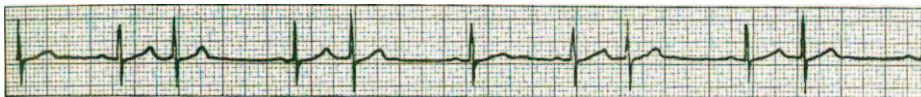


Abb. 2a Patient G. B. (Fall 1). Ruhe-EKG vom 12.3.1979 mit Bigeminus-Rhythmus. Papierschub 25 mm/sec, Frequenz 77-85



Abb. 2b Patient G. B. (Fall 1). EKG vom 24.7.1980 ohne Belastung. Flimmerarrhythmie. Papierschub 50 mm/sec, Frequenz 145

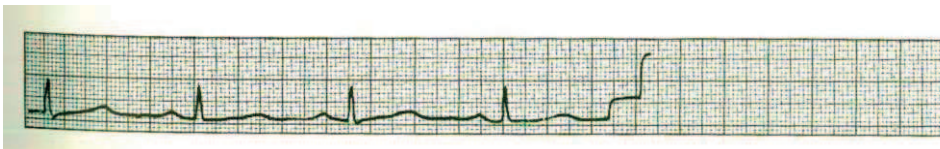


Abb 2c EKG vom 10.2.1986 nach Organotherapie. Papierschub 50 mm/sec, Frequenz 83

Eine Contusio cordis durch Autounfall (und Serienfraktur von 6 Rippen II.) im November 1986 mit vorübergehender Rechtsverdrängung des Herzens ließ die früheren Störungen für fünf Wochen wieder aufflackern. Nach einer Dilutions-Serie mit NEYCORENAR wieder normfrequenter Sinusrhythmus.

Fall 2

J. Th. in Beobachtung und Behandlung seit 1975, EKG normal, RR = 150/80 mmHg. Ergo-EKG Juni 1977 bis 100 Watt: ST-Strecke in V6 = 0,05 mV gesenkt.

Damals keine Beschwerden; Thoraxaufnahme o.B.; Labor normal. Jedes Jahr wurden kontrolliert: Blutfette, Blutbild, Leberstatus, Harnsäure, Elektrolyte, Blutzucker und Urin. Februar 1982: Patient 62 Jahre, im Ruhe-EKG T in V5 und V6 initial 0,05 mV gesenkt; Herzdruck, Zyanose; Thoraxaufnahme: kleiner Erguß im re. Interlobärspace. Blutdruck 130/85 mmHg. Er befand sich im Insuffizienzstadium IV der WHO. Der Befund und weitere Verlauf sprachen für einen Altersherzschub (Myokardfibrose). Im Februar 1983 kam der Eisenbahner zu einer Kur. Medikation dort LANITOP mite 1xl Tablette und NITRO MACK Retard 1xl Kapsel. Die Zyanose bestand weiter. Der Patient wurde im November 1984 vorzeitig pensioniert. Am 29.10.1984, nachdem der Patient (64 Jahre) einen Monat FEGACOREN-Tropfen bzw. 1xl Kapsel NEYGERONT eingenommen hatte, war das Befinden gut, es bestanden keine Zyanose und kein Erguß mehr im Interlobärspace. Die T-Wellen in V5 waren nur angedeutet positiv und in V6 fast negativ (siehe EKG Abb. 3). Die übrigen Medikamente wurden alle abgesetzt. Drei Monate später, also im Januar 1985, völlig normales EKG, hohe T-Wellen, normale Frequenz nach 100 Watt Ergometrie. Der Patient nimmt weiter FEGACOREN-Dilutions- und Sol-Ampullen. Fast ein halbes Jahr später, im Juni 1986, war das EKG weiterhin normal, der Blutdruck lag bei 125/70 mmHg. Das Befinden ist sehr gut. Der Patient nimmt jetzt nur zytoplasmatische Substanzen (Abb. 4).



Abbildung 3 Patient J. Th. (Fall 2). EKG vom 29. 10. 1984, 1 Monat nach Beginn der Therapie mit FegaCoren -Tropfen bzw. NeyGeront



Abbildung 4 Patient J. Th. (Fall 2). EKG vom 28. 1.1985 nach der Behandlung mit NeyCorenar -Sol und unter FegaCoren -Tropfen. Frequenz 56. 3 Min. nach Belastung mit 100 Watt, Puls 97/min

Fall 3

Alkoholische Kardiomyopathie. Der Patient H. R. (59 Jahre) ist uns seit Mai 1980 bekannt. Er kam nach längerer ambulanter Krankenhausbehandlung zu uns mit seltenen Kammerextrasystolen und Knöchelödem. Im EKG war die ST-Strecke in V5 und V6 bei 100 Watt Belastung 0,2 mV gesenkt; PQ-Strecke 0,18 mV. Zu dieser Zeit hatte er vom Hausarzt 3x1 Kapsel INTENSAIN, 2x1 Tablette LANITOP, 3x1 Tablette RYTHMONORM und 3x1 Tablette CHINIDIN erhalten. Die zweidimensionale Herzsonographie (Universität Frankfurt) gab nur Hinweise auf Aortensklerose. Die Sonographie des Abdomens zeigte eine ausgeprägte Fettleber, war aber sonst o.B. Der Patient wiegt 109 kg bei 176 cm Größe, trinkt als Weingutbesitzer mindestens eine Flasche Wein pro Tag, dazu drei bis vier Gläser Bier. Die Mengen konnten zunächst nicht reduziert werden. GT lag immer zwischen 144-134 U/l.

Im August 1980 trat eine absolute Arrhythmie auf. Im EKG in Ruhe ist die ST-Strecke bei V6 = 1,0 mV gesenkt. Zunächst erfolgte beim Hausarzt die klassische Therapie mit Nitropräparaten und 1x1 Kapsel INSENTAIN-LANICOR. Blutdruck 135/90 mmHg. Ab Juni 1982 erfolgte die Umstellung auf geringe Digitoxingaben (DIGIMERCK minor 1x1 Tablette).

November 1983: Im Langzeit-EKG Vorhofflimmerarrhythmie; der Patient klagt oft über Herzdruck und muß nachts wegen Luftnot aufstehen (Insuffizienzstadium IV). Der Patient wurde bis dahin zwischendurch vom Hausarzt betreut, er gab 1x1 Tablette ADALAT retard und 2x1 Tablette DIGIMERCK. Digitalis wurde im Januar 1984 (Patient 63 Jahre) wegen Unverträglichkeit abgesetzt, dafür 2x1 Dragee TALUSIN 0,5 mg gegeben.

Im März 1984 entwickelte sich ein Sick-Sinus-Syndrom. EKG: Herzfrequenz 41-44, deszendierende ST-Strecke in V4 und V5 = 0,1 mV; initial negatives T; Vorhofflimmerarrhythmie (Abb. 5). Pektanginöse Unterschenkelödeme, Blutdruck normal. Eine Schrittmacherimplantation wurde vorgesehen. Zuvor erfolgte eine NEYCORENAR-Dilutions-Kur kombiniert mit FEGACOREN-Tropfen. Dabei war das Befinden sehr gut. Drei

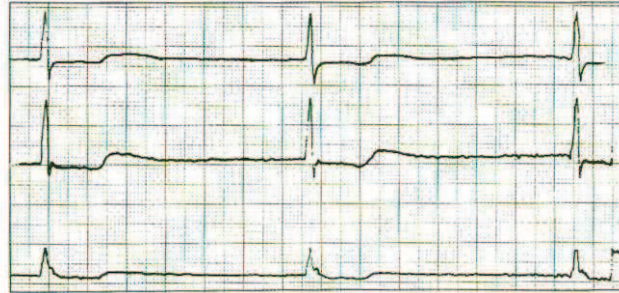


Abbildung 5 Patient H. Ru. (Fall 3). 63 J. EKG vom 13.3.1984. Frequenz 44. Vorhof-Flimmerarrhythmie, Bradykardie trotz Absetzen von Digitalis

Monate später normale Kammerfrequenz von 80/min, ein Schrittmacher war nicht mehr erforderlich. Der elektrische Erregungsrücklauf ist inzwischen normal (siehe EKG Abb. 6). Keine Unterschenkelödeme, keine pektanginösen Beschwerden. 1986 besteht noch der selbe Befund. Der Patient erhält fortlaufend FEGACOREN und zwischendurch etwa jedes halbe Jahr eine Kur mit NEYCORENAR-Dilutionen. Die Alkoholmenge wurde natürlich reduziert, aber als Weingutbesitzer trinkt er weiter eine dreivierteil Flasche Wein pro Tag. (f -GT liegt bei 40.

Die Besserung erfolgte also von Stadium IV auf Stadium I nach "New York Heart Association".



Abbildung 6 Patient H. Ru. (Fall 3). EKG vom 14. 6.1984. Frequenz 80. Immer noch Flimmerarrhythmie, aber normale Kammerfrequenz. Zustand nach drei Monaten Therapie mit zytoplasmatischen Substanzen (NeyCorenar-Dilutionen i.m., dann zweimal wöchentlich NeyCorenar-Sol und 3x5 Tropfen FegaCoren)

Zusammenfassung

In einer über einen Zeitraum von acht Jahren durchgeführten Studie wurden zytoplasmatische Präparate bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt. Die Resultate wurden in Verlaufsbeobachtungen mit Ruhe-EKG-Kontrollen, Ergo- und Langzeit-EKGs, Thoraxaufnahmen, teilweiser Kardiosonographie, klinischer Bewertung durch Einordnung in die vier Stadien der Herzinsuffizienz nach der "New York Heart Association" und durch Dokumentation der Lown-Klassen bei ventrikulären Extrasystolen sowie mit Auslaßversuchen objektiviert.

Ziele der zytoplasmatischen Therapie

1. Regeneration und Substitution erkrankter und/oder funktionsgestörter Myokardzellen sowie des Reizbildungssystems.
2. Bessere Ansprechbarkeit auf evtl. nicht zu vermeidende klassische Pharmazeutika. Dadurch Reduzierung bis Absetzung dieser Präparate und dadurch
3. weniger Neben- und Wechselwirkungen von Chemotherapeutika.

Zum Einsatz kamen die zytoplasmatischen Präparate: NEYCORENAR in Form von Dilutionen und Sol-Präparaten, FEGACOREN-Tropfen, NEYCALM-Tropfen und NEYGERONT-Vitalkapseln.

Von den behandelten Patienten im Alter zwischen 28 und 80 Jahren (Durchschnittsalter: 63 Jahre, Stand Oktober 1986) konnten bei 140 Patienten objektiv und subjektiv sehr gute bis gute Erfolge erzielt werden = 91,5%.

Lymphkapillaren und Resorptionsvorgänge im Uterusplazentom

Gerda FABIAN

Institut für Anatomie der Ruhr-Universität
Bochum

Die Vorstellungen über die weiblichen Genitalien, die in den Anfängen der Menschheit geherrscht haben mögen, sind uns aus prähistorischen Kunstwerken, z.B.. Statuetten, Höhlenzeichnungen und Reliefs, die etwa aus der Zeit um 20 000 vor der Zeitrechnung stammen, zum Teil bekannt (1). Der Uterus galt damals als selbständiges Lebewesen - ein Beispiel dafür, daß diese primitiven Vorstellungen noch fast ganz im Irrationalen wurzelten.

In den ersten Jahrhunderten nach der Zeitrechnung haben die Hippokratiker und GALEN die Anatomie des Uterus beschrieben. Man besaß damals die irrige Vorstellung von der Zweihörnigkeit der menschlichen Gebärmutter, die sich bis an den Anfang der Neuzeit hielt. In den darauf folgenden Jahrhunderten wurde der Uterus in seinen Einzelheiten bei Mensch und Tier untersucht.

Die Angioarchitektur der Blutgefäße des Uterus wurde weitgehendst erforscht. Ebenso liegen Untersuchungen über das Lymphgefäßsystem vor, jedoch überwiegend in der Nichtgravidität (9,10,14-17,19,20,26).

Es erscheint daher sinnvoll, pharmakodynamische Vorgänge an den Lymphgefäßen im Uterus während der Gravidität auf dem Wege der natürlichen Resorptionsfähigkeit im Zusammenhang mit der Plazentombildung darzustellen, um hiermit auch den Weg eines Pharmakons im weiteren Implantationsgeschehen zu erfassen. Dieses Vorhaben soll das Transportgeschehen von Wirkstoffen verdeutlichen und hier speziell den lymphatischen Abtransport. Er wird mit Hilfe von Vitalfarbstoffen am graviden Uterus des Rindes, seiner Semiplazenta, d.h. der Placenta materna und Placenta fetalıs, dargestellt.

Material und Methode

Untersucht wurden die Uteri von Rindern, die sich im vierten Trächtigtkeitsmonat befanden.(13,24,25) . Wie bei vorangegangenen Untersuchungen (2-10) wurden als Farbstoffe das Patentblau-Violett und

die Japanische Tusche gewählt. Die Applikation des jeweiligen Farbstoffes erfolgte einzeln und zusammen mit der Dilution des materalen Anteils der Plazenta, dem REVITORGAN-Präparat Nr. 70 bzw. des fetalen Anteils, dem REVITORGAN-Präparat Nr. 71, sofort postmortal durch retrograde Injektion in ein kenntlich gemachtes Lymphgefäß im Mesometrium sowie auch nach geöffnetem Uterushorn auf die Plazentome, die beide Teile der Plazenta beinhalten, d.h. den materalen und den fetalen Anteil.

Die hierfür benötigten Lösungen wurden durch Verdünnen einer 2,5%igen Patentblau-Violett-Lösung hergestellt (11). Hinzugegeben wurde die REVITORGAN-Dilution Nr. 70 bzw. Nr. 71 (Lösung A). Die Dilutionen sind hochmolekulare, organspezifische Zellextrakte von ausgewählten, gesunden Jungtieren und Tierfeten. Sie enthalten Nukleinsäuren, Nukleoproteide, Proteine und andere organspezifische Stoffe sowie bekannte biologische Wirkstoffe einschließlich der Energieüberträger. Ihre Teilchengröße beträgt 0,22 μ m. Für die Lösung B wurde Japanische Tusche auf einem Tuschereibstein gerieben und zur Lösung ebenfalls die entsprechenden REVITORGAN-Dilutionen Nr. 70 bzw. Nr. 71 verwandt.

Es ist die Aufgabe des Säuger-Lymphgefäßsystems mit seinen beiden Teilen, den Lymphgefäßen und den Lymphknoten, sich mit den großmolekularen und korpuskulären Stoffen auseinanderzusetzen, die Eintritt in die Körperflüssigkeit gefunden haben. Die Lymphgefäße haben die Sonderaufgabe, diese Großbestandteile in den Bindegewebsbereichen zu sammeln und den Lymphknoten zuzuführen. Hier erfolgt eine Auseinandersetzung mit dem Immunsystem, die Adaptierung von Eiweißstoffen und Nukleoproteinen für die Bedürfnisse des Körpers und die Deponierung unverwertbarer Stoffe (12). Das Lymphgefäßsystem beginnt im Gewebe blind mit den Lymphkapillaren, setzt sich weiter über die Lymphangione, die intervalvulären Abschnitte in den Lymphgefäßen (21-23) fort, um letztlich nach Zwischenschaltung der Lymphknoten in die Hauptstämme zu münden.

Ergebnisse

Der eigentlichen Untersuchung sollen einige morphologische Betrachtungen vorangestellt werden.

Beim geschlechtsreifen, nicht graviden Rind sind auf der Uterusschleimhaut, dem Endometrium, rundliche Gebilde von etwa 3-5-mm Durchmesser sichtbar, die sogenannten Karunkeln (Abb. 1), als eigentlicher späterer maternaler Teil der Plazenta. Sie grenzen sich auf der Oberfläche deutlich gegen die Umgebung ab, während sie in der Tiefe fließend in sie übergehen. Sie imponieren durch ihre hellere bzw. gelblichere Farbabweichung, sind frei von Uterusdrüsen und liegen in drei bis vier Längsreihen angeordnet auf den Kuppen von Schleimhautfalten oder Schleimhauthügeln.



Abb. 1 In Längsreihen angeordnete Karunkeln des nicht graviden Rindes, die in das Lumen des Uterushornes als Scheibe knopfartig hervorragen und dadurch von den karunkelfreien Bezirken abgegrenzt werden.
Zeichnung der Oberfläche nach japanischer Tuscheresorption.
Vergrößerung 4fach

Mikroskopisch gliedert sich das Endometrium in karunkelfreie und karunkelbildende Bezirke mit einer grundsätzlichen Schichtenfolge. Die oberflächliche Propriaschicht, das Stratum subepitheliale, zeigt die Karunkel am deutlichsten. Sie ist gegenüber ihrer Umgebung stark verdickt, scharf abgesetzt und als Scheibe wesentlich formbestimmend.

Beim graviden Tier bildet nun die Uterusschleimhaut, das Endometrium, durch starke Wucherung Karunkelknöpfe, die auf Stielen sitzen und ebenfalls in Längsreihen angeordnet sind (Abb. 2).



Abb. 2 Karunkelknöpfe (materner Anteil der Plazenta) des graviden Rindes, die nach Entfernung des Kotyledonen (fetaler Anteil der Plazenta) in das Lumen des Uterushornes hineinragen. Zeichnung der Karunkelknöpfe nach retrograder japanischer Tuscheinjektion. Vergrößerung 0,5fach.

Diese Karunkelknöpfe bilden den materalen Teil der Plazenta (Abb. 3a) und besitzen eine dem Fetus zugewandte konvexe Oberfläche. Die Verbindung der Karunkel mit den Fetalmembranen erfolgt durch das dünnhäutige gefäßführende Allantochorion, dessen Kotyledonen die Karunkelknöpfe von allen Seiten kappenartig umgreifen (Abb. 3b). Der Rand der Kotyledonen, von dem das dünne Allantochorion zu den anderen Kotyledonen läuft, liegt wallartig um den Karunkelansatz herum. Beim Trennen der Kotyledonen von der Karunkel treten Zotten zutage,

deren feinste Verästelungen sichtbar sind (Abb. 3 b) . Gleichzeitig werden zahlreiche Vertiefungen der Krypten auf der Oberfläche der Karunkel sichtbar (Abb. 3 a). Aus der Vereinigung je einer Kotyledone und einer Karunkel entsteht das Plazentom (Abb. 3).

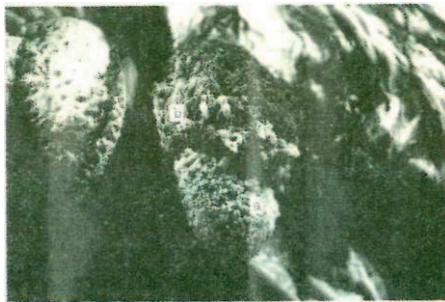


Abb. 3 Stark gezeichnetes Plazentom (a+b), deren Kotyledonen (b) als fetaler Teil der Plazenta, von seinem maternem Teil, der Karunkel (a) etwa zur Hälfte getrennt wurde, so daß die herdförmige Anordnung der Chorionzotten sichtbar wird. Gleichzeitig treten zahlreiche Vertiefungen der Krypten auf der Oberfläche der Karunkel hervor. Linksseitig im Bild über die Oberfläche des Plazentoms ziehende Lymphgefäße nach vorheriger Injektion des Pharmakons. Patentblau-Violett mit anschließender japanischer Tuscheresorption. Vergrößerung 1,6fach

Sofort nach der retrograden Injektion des Farbstoffes einschließlich des Pharmakons (Lösung A bzw. B) in ein Lymphgefäß im Mesometrium ist eine Farbzeichnung des Lymphgefäßes plazentomwärts zu erkennen. Im weiteren Verlauf konnte somit der Weg des lymphogenen Geschehens verfolgt werden, wobei die Farbzeichnung im maternem und auch im fetalen Teil des Plazentoms sichtbar wird. Eine Trennung beider Teile macht dies besonders deutlich (Abb. 3). Bei dieser retrograden Injektion können sich die unterhalb der verdickten Enden der

Uterussepten (18) im Plazentom gelegenen Lymphkapillaren sehr stark erweitern, so daß sie hier knöpförmig als Cisterna initialis (2) erscheinen. Von diesen Erweiterungen ziehen sehr feine Ausläufer, Vasa lymphocapillaria praecisternalia, weiter epithelwärts und bilden subepithelial ein sehr feines Lymphkapillarnetz. Hier finden sie Anschluß an den fetalen Teil, wobei eine innige Verzahnung im Bereich der fetomaternen Verbindungsstelle zwischen Mikrozotten der materalen Kryptenzellen und den Trophoblastzellen des Chorions erreicht wird.

Dieser Transport der Lösungen geht recht schnell. Die Lymphkapillaren in den Zottenbüscheln mit der Stammzotte waren bei Anwendung der Farbstofflösung A nach vier Sekunden, bei Anwendung der Farbstofflösung B nach sechs Sekunden nachzuweisen. Diese Zeiten sind identisch bei Verwendung der REVITORGAN-Dilution Nr. 70, dem materalen Anteil der Plazenta, und der REVITORGAN-Dilution Nr. 71, dem fetalen Anteil der Plazenta. Die einzelnen Dilutionen enthalten verschiedene Konzentrationsstufen; höhere Konzentrationen ergeben etwas längere Verweildauern. Nach weiteren sechs Sekunden wird die Farbstofflösung A mit Dilution Nr. 71 auf dem Allantochorion sichtbar (Abb. 3), bei Anwendung der Farbstofflösung B etwas verzögert, nach insgesamt 15 Sekunden. Bei Zugabe der REVITORGAN-Dilution Nr. 70, dem materalen Anteil der Plazenta, zur Farbstofflösung A und B, war wohl eine Farbzeichnung auf dem Allantochorion sichtbar, die aber schnell verblaßte, und zwar in der gleichen Zeit von zehn Sekunden wie bei einer früheren Untersuchung mit Farbstoff, aber ohne Pharmakon. Es dürfte auch hier sehr vorsichtig der Schluß erlaubt sein, daß Organsubstanzen zu ihresgleichen eine Affinität besitzen und hier nur der Abtransport von Farbstoff durch das Allantochorion gegeben war. Es liegen auch Daten vor, wo ein Farbstofftransport ohne Pharmakon so schnell geht, daß nach zwei Sekunden die Lymphkapillaren in den Zottenbüscheln mit der Stammzotte durchlaufen sind und nach fünf Sekunden Farbstoff auf dem Allantochorion sichtbar wird.

Bei der Applikation der Farbstofflösung mit der REVITORGAN-Dilution Nr. 71, dem fetalen Anteil der Plazenta, wird eine Farbtönung deutlich (Abb. 4), die subepithelial besonders hervortritt und die einzelnen Zotten unterschiedlich erfaßt. In diesem fetalen Teil des

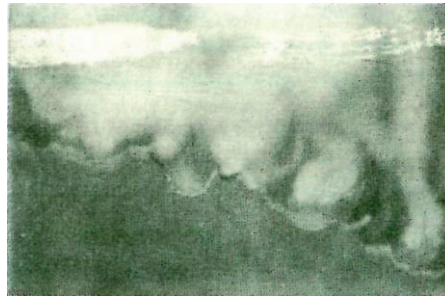


Abb. 4 Von der Oberfläche der Chorionzotten, subepithelial und in die Tiefe ziehende Lymphkapillaren nach vorheriger Injektion des Pharmakons.
Resorption von Patentblau-Violett in Kombination mit Fluorescein-Natrium.
Vergrößerung 244fach

Plazentoms ist der Transport der Farbstofflösung weiter zu verfolgen. Es stellen sich in diesem Mesenchymgewebe abgegrenzte Bahnen dar, die nach vorheriger Injektion eines gefäßerweiternden Pharmakons besonders deutlich hervortreten. Diese Bahnen sind als Kapillaren bzw. Gefäße anzusprechen, die nicht geschlossen sind, in der subepithelialen Region offen beginnen und kein Blut enthalten. Es dürfte sich daher um Lymphgefäße handeln. Der Transport der Farbstofflösung zeigt die Anordnung des perlschnurartigen Verlaufes des Gefäßes (Abb. 5). Das gleiche gilt auch für zwei Gefäße, die eine Vene im gefäßführenden Allantochorion begleiten, wobei diese Anordnung der Gefäße als seitliche Vasa lymphatica, dazwischen die Vene, postembryonal beschrieben ist (2).

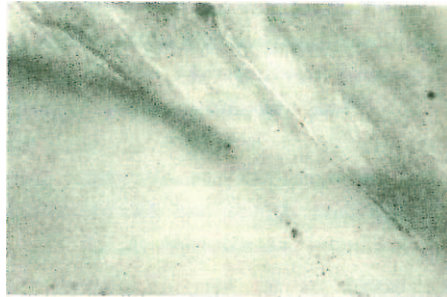


Abb. 5 Zotte im fetalen Teil des Plazentoms.
Darstellung von stark erweiterten und perlschnurartig
verlaufenden Lymphgefäßen.
Resorption von Patentblau-Violett und japanischer Tusche
in Kombination mit Fluorescein-Natrium nach vorheriger
Injektion des Pharmakons.
Vergrößerung 244fach

Literaturangaben bei der Verfasserin.

VIII. ZAHNHEILKUNDE und DERMATOLOGIE

Zytoplasmatische Therapie bei Atrophie
des Parodontium

D. FRANZOSO
Turin, Italien

Als Parodontose wird die degenerative Läsion der Kollagenfasern im alveolär-dentalen Ligament bezeichnet, die sich durch Zahnwanderung und -lockerung mit oder ohne Taschenbildung auszeichnet.

Unter physiologischen Bedingungen ist der Zahn fest im Ober- und Unterkieferknochen verankert durch das Parodontium, einen Komplex aus funktionell und in ihrem klinischen Verhalten eng aufeinander abgestimmten Strukturen.

Dennoch können viele Faktoren die Robustheit dieses Apparates untergraben und seine Wirksamkeit in Frage stellen. Da es sich um Veränderungen handelt, die gewöhnlich auf eine Vielzahl auslösender Momente und anatomisch-pathologischer Bilder zurückgehen, die außerdem fast ständig von degenerativen und infektiösen Aspekten überlagert werden, wird die Schwierigkeit einer klinischen oder therapeutischen Annäherung deutlich.

Die dystrophische Parodontopathie tritt häufiger in der Lebensmitte auf, betrifft beide Geschlechter in gleichem Maße und weist nach Meinung einiger Autoren Anzeichen einer familiären Prädisposition auf.

Bekanntlich ist ein Merkmal des alten Menschen die Mehrfacherkrankung und die geringe Resistenz gegenüber iatrogenen Faktoren; der biologische, nicht der chronologische Alterungsprozeß scheint der zur dystrophischen Parodontopathie prädisponierende Faktor zu sein. Hier herrschen degenerative und involutive Phänomene vor, die vorwiegend durch progressive metabolische Veränderungen verursacht sind und sich durch die Unfähigkeit des Organismus, eine wirksame Homöostase aufrecht zu erhalten, manifestieren.

Unter den lokalen Faktoren werden für das Auftreten der Krankheit einige reizbildende Faktoren als fundamental betrachtet, unter ihnen die Überlastung oder traumatische Okklusion, der Zahnstein und vom Zahnbelag herrührende entzündliche Prozesse. Außerdem kann man sagen, daß sich fast alle Erkrankungen degenerativen Charakters als entscheidende Faktoren für das Auftreten der Parodontose herausgestellt haben, z.B. Leberfunktionsstörungen, hormonale Dysfunktion, neurovegetative Dystonie, Krankheiten des Blutbildungssystems, Avitaminosen.

Kein Organ kann vom Rest des Körpers isoliert, keine Zelle von den übrigen Zellen isoliert leben.

Bei der Konzeption und Durchführung der Behandlung sind wir davon ausgegangen, daß der ganzheitliche Zusammenhang gesehen werden muß - eine Tatsache, die heute oft übersehen wird.

Aus diesem Grund haben wir die mikrobiologischen Eigenschaften der Mundhöhle als Ökosystem betrachtet und in Beziehung zur bakteriellen Komponente und zu den komplexen Interferenzen zwischen den verschiedenen Organen gesetzt, und zwar durch eine Annäherung ganzheitlicher, nicht reduktionistischer Art.

Der Alterungsprozeß von Pulpa, Dentin und Zahnhalteapparat führt zu Läsionen der Parodontinstruktur, die dann nicht mehr als Bestandteil des Autoimmunsystems des Organismus erkannt wird. Das verletzte Parodontium wird zum Antigen für den eigenen Organismus. In diesem Kontext wird die Entstehung einer Umweltveränderung gegenüber dem oben erwähnten mikrobiellen Ökosystem gesehen.

Unter diesen abnormen Bedingungen erwerben körpereigene Bakterien die Fähigkeit, einen Krankheitsprozeß zu verursachen: das bekannte Opportunismus-Phänomen konkretisiert sich. Das primär atrophische Bild (Sklerose der Dentinkanälchen, Atrophie der Zahnpulpa, postkariöse Atrophie, atrophische Parodontose der Corona dentis) wird zum Bild einer nicht-mikrobiellen, chronischen Parodontopathie.

Eine solche Situation stellt nicht nur für die Mundhöhle, sondern für den gesamten Organismus eine Belastung dar, da auf diesem ge-

fährlichen Nährboden toxisch-infektiöse Veränderungen entstehen können, die viele andere Bereiche in Mitleidenschaft ziehen.

Aus diesem Grunde verwenden wir die zytoplasmatische Therapie und die Gegsensensibilisierung bei der chronischen Parodontopathie. Außerdem setzten wir Laserstrahlen an den Auriculum- und Somapunkten ein und erzielten so einen Synergismus mit den REVITORGAN-Präparaten. Der Laserstrahl vom Typ HE-NE (effektive Leistung 10 mW) wurde nach gründlicher Zahnsteinentfernung mittels Glasfasern auf die lokalen Punkte von Ober- und Unterkiefer gelenkt. Die Lasertherapie wurde im Vestibulär-, Gaumen- sowie Retromolarbereich eingesetzt. Es wurden fünf Anwendungen pro Patient mit einem Durchschnitt von zwei Sitzungen pro Woche durchgeführt.

In einer klinischen Studie an 18 erwachsenen Patienten mit chronischer, nicht-mikrobieller Parodontopathie sowie an 12 Kontrollpatienten haben wir deren immunologische Kapazität vor und nach der Behandlung mit zytoplasmatischer Therapie und Laserakupunktur bewertet. Die Serumkonzentrationen der Immunglobuline zeigen vor der Behandlung mit zytoplasmatischer Therapie signifikante Veränderungen gegenüber den Normalwerten.

Das zelluläre Immunsystem erwies sich nach Beurteilung mittels Hautsensibilisierungstest auf bestimmte Antigene oder nach Auswertung der Blastenreaktion auf die PHA-Stimulierung (Phythämagglutininstimulierung) bei den Patienten vor der Behandlung als gesenkt; auch das humorale Immunsystem war bei diesen Patienten vor dem Eingriff gesenkt, was sich aus der Untersuchung der Primärreaktion auf spezifische Antigene (key hole lymphocyanine, KHL) ergab.

Die Behandlung mit zytoplasmatischer Therapie und später die Gegsensensibilisierung induzierte positive Veränderungen, insbesondere beim Hautsensibilisierungstest und bei der Blastenreaktion der Lymphozyten auf PHA.

Acht Patienten im Alter zwischen 51 und 61 Jahren wurden dieser Therapie über eine Zeitdauer zwischen 16 und 58 Tagen (im Mittel 31 Tage) unterzogen.

Zweimal wöchentlich wurde NEYPULPIN Nr. 10 in den Vestibularbereich injiziert. Im allgemeinen wurden verschiedene Arten nach der Methode von VOLL vorgeschriebener Makromoleküle verwendet.

Die Patienten wurden eingehenden anamnestischen Befragungen sowie Laboruntersuchungen unterzogen. Danach wurde eine Elektroakupunktur-Diagnose der odontogenen Herde und ihrer Auswertung vorgenommen, um eventuelle Parasitärströme in der Mundhöhle festzustellen.

Es folgte die Diagnose der Verbindungen zwischen odontogenen Herden und Gelenken, Wirbelsäulensegmenten, Organen, endokrinen Drüsen und anderen Sektionen.

Daran schloß sich die Prüfung pathogenetischer Nosoden und makromolekularer Substanzen an, außerdem die Toleranzprüfung auf Zahnprothesen und Amalgam.

Die Therapie wurde mit folgenden Präparaten durchgeführt:

NEYTHYMUM	Amp. DIL.
NEYDESIB	Amp. DIL.
NEYGERONT	Amp. DIL.
NEYNEPHRIN	Amp. DIL.

Im allgemeinen besserte sich das Befinden der Patienten innerhalb von 14 Tagen nach Behandlungsbeginn.

Bei allen Patienten wurde eine signifikante Zunahme der Immunreaktion festgestellt. Vergleicht man die Ausgangskonzentration mit der Konzentration am Ende der Behandlungsphase, so wurden IgA und IgM bei fünf der acht Patienten in signifikant erhöhter Konzentration festgestellt. Die IgG waren nur bei drei Patienten in der zweiten Behandlungsphase signifikant erhöht. Die Lymphozytenzählung ergab nur bei zwei der acht Patienten erhöhte Werte. Die in vitro mit PHA erzielte Lymphozytenstimulation ergab bei Zugabe von Tritiummarkiertem Thymidin bei den ersten vier Bestimmungen aller acht Patienten einen Mittelwert von 92×10^4 counts per minute (cpm) für die stimulierten Kulturen; dagegen beträgt der Mittelwert der letzten vier Bestimmungen gegen Ende der Behandlung (bei acht

Patienten) 186×10^3 cpm. Die Differenz des eingebauten radioaktiven Thymidins durch die mit PHA stimulierten Kulturen am Anfang und am Ende der zytoplasmatischen Therapie bei allen acht Patienten ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Neutrophilen zeigten bei sechs der acht Patienten eine signifikant verringerte Reaktion gegenüber dem chemotaktischen Reiz bei den in der ersten Behandlungsdekade durchgeführten Bestimmungen. Bei diesen Patienten wurde jedoch eine entschieden normale Reaktion auf chemotaktische Reize bei Behandlungsende festgestellt ($p < 0,001$).

Die Serumkonzentration der Komplement-Komponente C3 war bei Behandlungsbeginn niedriger als am Schluß.

Gesichtshautrevitalisierung durch zytoplasmatische Präparate

P.R. ROTHSCHILD
Brownsville, TX - USA

Zur Straffung der Gesichtshaut wurde ein therapeutisches Verfahren mit makromolekularen Organsubstanzen entwickelt, das auch bei der Behandlung der "Orangenhaut" angewendet werden kann.

Dabei werden die entsprechenden Organpräparate intradermal unter die Falten gespritzt. Da die Haut das Spiegelbild der inneren Organe darstellt, müssen bei Vorliegen entsprechender Krankheitsbilder diese vorher behandelt werden.

Die als "Facielle Gesichts-Revitorganisierung" bezeichnete Therapie hat bei einem größeren Patientengut signifikante Ergebnisse gezeigt.. Die Behandlung ist deshalb besonders bemerkenswert, weil sie im Gegensatz zu dem "schönheitschirurgischen Lifting", das oft mit einer durch die Herausnahme von Haut bedingten mehr oder weniger ausgeprägten Gesichtsstarre erkauft werden muß, keinerlei derartige Beeinträchtigungen mit sich bringt. Darüberhinaus kann die Therapie ambulant durchgeführt werden.

Auswahl der Patienten

Für die Durchführung einer erfolgreichen Therapie müssen bei dem Patienten verschiedene Vorbedingungen erfüllt sein. Im Bereich von Leber und Nieren dürfen keine Erkrankungen vorliegen. Ist dies der Fall, muß zunächst eine entsprechende Immuno- und Organtherapie durchgeführt werden, wobei sich bei Erkrankungen der Leber FEGACOREN, NEYNORMIN, NEYDESIB, NEYFAEXAN sowie die Gegsensensibilisierung mit ALLERGOSTOP I einsetzen lassen. Eine weitere Vorbedingung ist die Bereitschaft zur Einhaltung einer Diät. Der Patient darf kein Schweinefleisch und keine Meeresfrüchte (Schalentiere) essen. Scharfe Gewürze sind ebenso verboten wie Erdnüsse. Zucker sollte so wenig wie möglich verwendet werden. An alkoholischen Getränken ist nur trockener Weißwein erlaubt.

Vorbereitung

Der Patient wird gebeten, sich am Tage der Injektionstherapie nicht zu schminken. In der Praxis wird das Gesicht nochmals mit Wasser und Seife gewaschen und mit einem Alkohol-Äther-Gemisch (3 : 1/V/V) entfettet.

Zur Oberflächen-Anästhesie wird mit steriler Watte Procain aufgetupft. Zur besseren Penetration wird gleichzeitig 90%iges DMSO (Dimethylsulfoxid) mit steriler Watte einmassiert. Die Einwirkungszeit beträgt fünf bis sechs Minuten.

Um Augenreizungen durch die verwendeten Mittel zu vermeiden, werden vorher in jedes Auge zwei bis drei Tropfen CONJUNCTISAN B einge-träufelt. Eventuelle Narben werden durch neuraltherapeutische Unter-spritzungen mit Procain und Koffein ent-stört.

Durchführung

An Injektionspräparaten werden die REVITORGAN-Dilutionen NEYPSORIN (Nr. 5), NEYIMMUN (Nr. 73) und materne Placenta (Nr. 70) in den Stärken I bis III eingesetzt. Die Stärken I und II werden nach dem Prinzip der tolerogenen Dosierung zur Vorbehandlung i.m. injiziert.

Die eigentliche Injektionsbehandlung erfolgt intradermal mit der Stärke III der o.g. Präparate. Je eine Ampulle mit 2 ml wird in die 10 ml Mischspritze aufgezogen und etwa 0,1 ml pro Quaddel injiziert. Man beginnt an den Augenlidern periorbital (Krähenfüße), fährt dann perilabial fort und geht anschließend auf Stirn, Gesicht und Hals über. Eventuell auftretende Blutropfen werden an der Austrittsstelle belassen und sollen dort verschorfen. Pro Sitzung kommt man - je nach Gesichtsgröße - auf 50-60 Einstiche. Deshalb ist es wichtig, eine dünne Nadel zu verwenden (Nr. 30 oder Nr. 32). Die Nadel wird nach jeder 10. Injektion gewechselt, weil sie sonst nicht mehr scharf ist.

Zur Nachbehandlung trägt man sofort nach den Injektionen je 1,5 cm NEYDIN M- und NEYDIN F-Salbe auf. Die 1,5 cm sind vom Zylinder des Tubenaustritts an zu messen. Die Salben werden auf dem Gesicht ver-mischt und einmassiert. Es wird so lange massiert, bis das Salben-gemisch völlig eingezogen ist. Nach der Therapie besteht ein Schmink-

verbot von 72 Stunden. Während dieser Zeit sollten auch kein Sonnenbad, kein Gesichtsbad und kein Sauna-Besuch erfolgen.

Nach der Behandlung kann das Gesicht bis zu zwei Tage angeschwollen sein, jedoch ist die Schwellung nicht schmerzhaft.

An den zwei Tagen nach der Injektionsbehandlung wird morgens und abends NEYSKIN B aufgetragen. Am dritten Tag wird morgens NEYSKIN B und abends NEYSKIN T einmassiert. Dies wird bis zur nächsten Sitzung, die eine Woche nach der ersten Behandlung durchgeführt werden kann, beibehalten.

Dauer der Behandlung

Als Basistherapie werden sechs Sitzungen in wöchentlichen Abständen durchgeführt. Anschließend wird für einen Monat pausiert. Bei der dann durchgeführten Nachbeobachtung können je nach dem sichtbaren Ergebnis noch ein bis zwei Behandlungen nachgeschoben werden.

Ergebnis

Mit der "Faciellen Gesichts-Revitorganisierung" kann ganz offensichtlich eine hohe kosmetische Effizienz erzielt werden. Dabei ist besonders hervorzuheben, daß sie ohne größere Belastung des Patienten und ohne lästige Begleiterscheinungen, wie Starre der Gesichtszüge und Pergamenthaut, erzielt wird. Darüberhinaus ist es besonders vorteilhaft, daß diese Therapie ambulant durchgeführt werden kann, so daß der Patient in seiner normalen häuslichen Umgebung bleibt.

Eine Bilddokumentation über eine an sechs Patientinnen erfolgreich durchgeführte Behandlung findet sich in der Therapiewoche 31_ (1987) Sonderausgabe Mai 1987, Seite 28.

IX. VETERINÄRMEDIZIN

Erfahrungsbericht über sieben Jahre Mammatumorenbehandlung
beim Hund mit NEYTUMORIN "N"¹

G. AMBRONN
Schöningen

Seit über sieben Jahren wurden Erfahrungen in der Behandlung von Mammatumoren des Hundes gesammelt. Da die Ergebnisse der operativen Therapie nicht befriedigten, wurde in diesen sieben Jahren fast ausschließlich konservativ behandelt. Nach verschiedenen Behandlungsversuchen mit REVITORGAN-Präparaten und Homöopathika hat sich in den letzten Jahren folgende Standardbehandlung herauskristallisiert von der nach Erfordernis des jeweiligen Falles nur wenig abgewichen wurde:

Zuerst dreimal die Dilution NEYTUMORIN "N" (Nr. 66 N) Stärke II im Abstand von drei Tagen, danach dreimal die Dilution NEYTUMORIN "N" (Nr. 66 N) Stärke III im Abstand von acht Tagen, dann fortlaufend alle drei bis vier Wochen Stärke II und III im Wechsel.

Bei schlecht abgegrenzten Tumoren wird am Anfang und später nach Bedarf Viscum compositum (Heel) mite, medium und forte und je zwei Ampullen im Abstand von drei Tagen injiziert.

Dieses Präparat enthält neben Viscum album in verschiedenen Potenzen cAMP und Mercurius flavus D10. Kommt es bei einem im Laufe der Jahre größer gewordenen Tumor zur Ulzeration, wird der durch die vorangegangene Behandlung meist gut abgegrenzte Tumor mit Hilfe einer Gummiligatur beseitigt. Diese Methode wird der Operation vorgezogen, weil mit ihr weniger Wundfläche erzeugt und ein vom Körper um dem Tumor gebildeter Schutzwall gar nicht oder kaum beschädigt wird. Meiner Ansicht nach ist es von großer Bedeutung, den Tumor und das ihn umgebende Gewebe so wenig wie möglich mechanisch oder auf eine andere Art zu reizen.

Der vor zwei Jahren gezogene Vergleich der rein konservativen Behandlung mit den von KNOLL und UNGER erzielten Ergebnissen nach Mastektomie bei gleichzeitiger Ovariectomie ergab in Bezug auf die Überlebenszeit ebenso gute bzw. schlechte Ergebnisse wie mit der rein konservativen Behandlung. Die konservative Therapie hat allerdings den Vorzug, daß die Tiere revitalisiert werden und daß ihnen die Kastration mit allen ihren Nachteilen sowie die postoperative Rekonvaleszenz erspart bleibt.

Versuche mit maternaler Plazenta (Nr. 70) und Leber (Nr. 26) brachten keine so sichtbaren Erfolge wie die Behandlung mit NEYTUMORIN "N" (Nr. 66 N). Bei zwei Tieren wurde die Behandlung mit dem Sol-Präparat durchgeführt. Sie bewirkte zwar eine Lysis der Tumoren, die aber die Ligatur oder Punktion erforderlich machten. Nach sechs Monaten traten in beiden Fällen wieder Metastasen auf.

Die Kosten sind außerdem sehr hoch und für die Veterinärmedizin im Normalfall kaum zu empfehlen. Vielleicht würde eine fortlaufende Wiederholung dieser Methode alle zwei Monate, nach vorheriger Gabe von Dilutionen Erfolg haben, ist aber meiner Ansicht nach für die Veterinärmedizin nicht diskutabel. Wahrscheinlich würde eine vorherige Gegensensibilisierung noch bessere Erfolge erzielen, es wurde aber bisher aus ökonomischen Gründen noch nicht dazu übergegangen. Dagegen wird z. Zt. versucht, das Tumorstadium zusätzlich mit Magnetfeldtherapie zu beeinflussen. Die Literatur der letzten Jahre berichtet von einigen Erfolgen, die Anregung gaben, in dieser Richtung die Therapie zu erweitern. Neben einer energetischen Normalisierung der entarteten Zellen soll auch der Transport von Medikamenten zur Zellmembran durch Einfluß auf Gefäß- und Lymphbahnen gefördert werden. Da es in meiner Praxis und bei meiner Klientel, die teilweise aus größerer Entfernung kommt, nicht möglich ist, in der Praxis die Behandlung mit dem Magnetfeld vorzunehmen, ein Gerät aber für den Besitzer zu teuer würde, wird es mit dem Therapiemagnet von HAUPTNER zur Fremdkörperbehandlung versucht. Der Besitzer muß dann täglich zehn Minuten mit dem Südpol des Magneten über den Tumor streichen. Eine etwas umständliche, primitive Methode, die aber die gleiche Wirkung bei ganz geringen Kosten erreichen kann. Es ist noch zu früh, von Erfolg zu reden, aber vielleicht regt der Hinweis einige Kollegen zur Nachahmung an.

Die Erfolge der konservativen Behandlung werden anhand der Tabellen 1 und 2 demonstriert. Die fehlende Differenzierung der Tumoren schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse etwas ein.

In Tab. 1 sind alle Behandlungen in einem Zeitraum von sieben Jahren mit ihren Ergebnissen aufgeführt.

Tabelle 1 Gesamtübersicht über Behandlungserfolge bei Mammatumoren mit Ney-Tumoren „N“ im Laufe von 7 Jahren

	Alter bis 8 Jahre	8-10 Jahre	über 10 Jahre	Gesamt
1. Völlige Rückbildung	14	3	0	
2. Stillstand des Wachstums	12	7	3	
3. Stark verzögertes Wachstum	3(1)	12(4)	5	
4. Verzögertes Wachstum	4	8(3)	7(2)	
5. Stark verzögertes Wachstum mit Metastasen	5	11 (6)	9(2)	
6. Verzögertes Wachstum mit Metastasen	6	9(2)	11 (3)	
7. Kaum verzögertes Wachstum, aber signifikante Besserung des Allgemeinbefindens	3(1)	6	8(1)	
Gesamt	47	56	43	146
8. Überlebensdauer über 3 Jahre seit Auftreten der Tumoren	36	13	11	60
9. Überlebensdauer über 2 Jahre	40	35	18	93

Die Zahlen in Klammern bedeuten: Zahl der Tiere, welche nach chirurgisch entfernten oder durch Ligaturen entfernten Tumoren diese Ergebnisse zeigten. Alle anderen Tiere wurden nur konservativ behandelt.

Tab. 2 der letzten zwei Jahre zeigt nur Patienten ohne Operationen und drei Fälle mit Tumorligatur infolge Ulzeration des Tumors. Die Zahl auswärtiger Patienten ist deutlich geringer. Es läßt sich eine Verschiebung der Altersstruktur feststellen. Dies liegt meiner Ansicht nach nicht daran, daß jüngere Hunde nicht mehr so oft Tumoren haben, sondern daß sie von Kollegen noch häufig operiert werden, während die Besitzer alter Tiere die Operation scheuen und sie konservativ behandeln lassen. Die Zahl der auswärtigen Patienten ist in dieser Altersklasse auch höher, was diese Vermutung bestätigt.

Interessant wäre noch eine Aufteilung nach Rassen, da die **Langlebigkeit** zwischen den einzelnen Rassen stark variiert. Aber die **Zahlen**

sind zu klein, um wirklich aussagekräftig zu sein. Die Überlebensdauer über zehn Jahre alter Hunde ist schon durch das für einige Rassen hohe Alter ungenau in Bezug auf die Tumorbehandlung.

Tabelle 2 Gesamtübersicht über Behandlungserfolge bei Mammatumoren mit Ney-Tumoren „N“ im Laufe von 2 Jahren

	Alter bis 8 Jahre	8-10 Jahre	über 10 Jahre	Gesamt
1. Völlige Rückbildung	2	1	0	
2. Stillstand des Wachstums	1	1	0	
3. Stark verzögertes Wachstum	0	3	1	
4. Verzögertes Wachstum	1	2	1	
5. Stark verzögertes Wachstum mit Metastasen	0	1	3	
6. Verzögertes Wachstum mit Metastasen	1	1	2	
7. Kaum verzögertes Wachstum, aber signifikante Besserung des Allgemeinbefindens	1	2	2	
Gesamt	6	11	9	26
9. Überlebensdauer über 2 Jahre	4	6	2	12

Die Versuche von MUNDER, STIEFEL, WIDMANN, THEURER, LETNANSKI u.a. über die antitumorale Wirkung xenogener Substanzen in vivo und vitro bestätigen meine Überlegungen. NEYTUMORIN bewirkt eine Inhibition von Tumorzellen und stimuliert die körpereigene Interferonsynthese durch Leber, Plazenta und Thymus. Es stimuliert die Immunabwehr durch Knochenmark, Nabelstrang und Milz, normalisiert endokrine und vegetative Dysregulationen durch Schilddrüse, Epiphyse und Zwischenhirn und harmonisiert den Stoffwechsel durch Magenschleimhaut, Pulmo, Ren und Pankreas. Aber all dies kann nur geschehen, wenn NEYTUMORIN auch wirklich an den Ort des Geschehens gelangt. Hierzu muß meiner Meinung nach ein Tumor vorliegen, der nicht mechanisch zusätzlich in seinem Aufbau gestört wird oder dessen Umfeld in der humoralen und vaskulären Versorgung beeinträchtigt wurde und im Neuaufbau ist, wie es nach operativen Eingriffen der Fall ist.

Meine Erfolge konnten von einigen Therapeuten nicht bestätigt werden, die diese Methode postoperativ anwandten.

ARTMEIER und KÜHNE veröffentlichten ihre Erfolge nach Operationen. Sie bezogen sich hauptsächlich auf maligne Tumoren. Beim Mammakar-

zinom wurden post operationem Überlebenszeiten von 39,3 Monaten und Rezidivzeiten von 15 Monaten erreicht. Diese Zeiten sind in etwa vergleichbar mit den von mir gefundenen Zeiten ohne Operationen. Und die Tiere waren während der gesamten Zeit auch schmerzfrei! Nach Operationen wurden diese günstigen Ergebnisse von mir nicht erreicht. Patienten, die post operationem zu mir gebracht wurden, konnten oft nur sechs Monate am Leben gehalten werden. Allerdings muß gesagt werden, daß diese Patienten häufig zwei bis drei Monate pcst operationem kamen, aber meist schon wieder Rezidive hatten. Sie wurden also nicht wie bei ARTMEIER schon drei Wochen nach der Operation behandelt. Auch Berichte von Kollegen, die bei mir telefonisch Rat und Auskunft holten, weil sie Tiere post operationem zytoplasmatisch behandeln wollten, konnten mir oft keine oder nur geringe kurzzeitige Erfolge bestätigen. Leider sind alle diese Angaben zu ungenau und unvollständig, um sie in einer Tabelle zu demonstrieren.

Den Tierärzten sei aus eigener Erfahrung heraus zu empfehlen, weniger zu operieren und statt dessen gleich zytoplasmatisch zu behandeln.

Die Behandlung von Gelenkerkrankungen und Wirbelsäulen-
veränderungen beim Hund mit zytoplasmatischer Therapie

E. Freiherr VON GRAMM
Freiburg

Die Behandlung von Gelenkerkrankungen und Wirbelsäulenveränderungen mit zytoplasmatischen Präparaten setzt eine genaue Diagnose voraus. Es ist unerlässlich, die Hunde vor Behandlungsbeginn klinisch zu untersuchen, auf Schmerzhaftigkeit zu prüfen sowie Röntgenaufnahmen der betroffenen Gelenke anzufertigen. Hierbei ist wichtig zu beachten, daß Schmerzhaftigkeit in peripheren Gelenken ihre Ursache oft in Veränderungen an proximalen Gelenken bzw. der Wirbelsäule hat.

Wenn man also in einem oder beiden Kniegelenken Schmerz auslösen kann, muß man auch von Hüfte und Lendenwirbelsäule Röntgenaufnahmen machen. Es nützt nichts, einen Hund auf Arthrose zu behandeln, wenn in Wirklichkeit die eigentliche Ursache der Beschwerden ein Diskusprolaps, eine Spondylose oder schlimmer, eine Pachymeningitis ossificans ist. Lokale oder allgemeine Infektionen müssen primär behandelt werden.

Die zytoplasmatischen Präparate wirken hauptsächlich an den Organen, denen sie entstammen. Hier bewahrheitet sich der Satz von PARACELSUS "Herz heilt Herz, Niere heilt Niere" usw. Dies erklärt auch die Vielzahl der zytoplasmatischen Präparate.

Da einige Beschwerden ihre Ursache in einer Dysfunktion mehrerer Organe haben, kommen in diesen Fällen die Organkombinationspräparate zur Anwendung. Die Präparate, die bei Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen zum Einsatz kommen, sind NEYARTHROS (Nr. 43), NEYCHONDRIN (Nr. 68) und NEYNORMIN (Nr. 65).

NEYNORMIN wird vor allem dann zusammen mit NEYCHONDRIN verabreicht, wenn die Beschwerden dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet werden können. Beim alten Patienten kann zusätzlich oder an Stelle von NEYNORMIN das Präparat NEYGERONT (Nr. 64) genommen werden.

Empfehlenswert beim älteren Hund (ab ca. 8. Lebensjahr) ist, bei

Behandlungsbeginn 1 Ampulle NEYCORENAR Sol (Nr. 6; Cor fetalis) zu injizieren.

Durch die Regeneration und Stärkung des Herzens erreicht man eine Mehrdurchblutung der anderen Organe und damit eine nicht zu unterschätzende Unterstützung der Gesamttherapie.

Als weiteres Präparat sei hier noch NEYTROPH (Nr. 96) genannt, das vor allem dann angewandt wird, wenn bereits Muskel- und/oder Nervenschäden aufgetreten sind.

Die Anwendung oder das Weglassen des einen oder anderen Präparates hängt leider wesentlich von den finanziellen Verhältnissen des Tierbesitzers ab.

Bei der zytoplasmatischen Therapie gilt, im Gegensatz zu anderen Therapiearten, oft der Satz: "Viel hilft viel". Denn eine Ampulle Sol mit 15 mg Inhalt hat bei einem kleinen Tier wie Katze oder Yorkshire-Terrier einen wesentlich eindrucksvolleren Effekt als bei einem Schäferhund oder einer Deutschen Dogge. Die Tagesmaximaldosis von 3 bis 5 mg/kg KG wird beim kleinen Tier entsprechend eher erreicht als beim großen. Deshalb ist es enttäuschend zu erleben, wenn Besitzer, vor allem großer Hunde, eine erfolgversprechende Therapie vorzeitig aus finanziellen Gründen abbrechen müssen.

Eine Einschränkung des eben Gesagten muß allerdings gemacht werden. Therapieerfolge kann man oft auch schon bei der Anwendung der Dilutionen sehen. Sie treten besonders dann ein, wenn die Krankheit autoaggressiven Charakter hat und die Therapie zunächst einmal desensibilisierend wirken soll.

In der Tiermedizin kann erfahrungsgemäß direkt mit den Dilutionen Stärke II begonnen werden, wenngleich KNECHT empfiehlt, mit Stärke I zu beginnen, um den Desensibilisierungseffekt zu verstärken. Selbst bei hochgradigen Beschwerden bessert sich das klinische Bild manchmal schon nach der dritten bis vierten Injektion mit der Dilution Stärke II, die eine Konzentration der Organlysate im Nanogrammbe- reich aufweist.

Die Dilutionen sind im Prinzip zur Einstimmung des Organismus auf die Therapie gedacht. Es wird eine immunologische Toleranz erzeugt. Die Applikation von Sol-Präparaten bzw. Trockensubstanzen läßt sich

in diesen Fällen auf die Dauer also nicht umgehen.

Durchführung der Therapie bei den Diagnosen Arthrose des Kniegelenkes,
Hüftgelenkdysplasie (KD)

An fünf aufeinanderfolgenden Tagen erfolgt je eine Injektion Dilution NEYARTHROS (Stärke II).

Die Injektionen sollten am ersten Tag in jedem Fall, an den folgenden Tagen bei Bedarf intraartikulär erfolgen. Dies hat den Vorteil, daß man Gelenkergüsse entfernen und das Medikament direkt an den Ort des Geschehens bringen kann. Die sterile Punktion der betroffenen Gelenke sollte in jedem Fall erfolgen, um das Gelenk primär zu entlasten und um das Punktat beurteilen zu können.

Die NEYARTHROS-Dilutionen stehen nur in aufzusägenden Glasampullen zur Verfügung. Es besteht die Gefahr, daß Glassplitter bei einer intraartikulären Injektion mit injiziert werden könnten. Die i.a. Injektionsmenge sollte 0,5 bis 1 ml nicht übersteigen. Restinjektionslösungen werden subkutan um das Gelenk injiziert. Nach einer ein- bis zweitägigen Pause werden 2 ml NEYARTHROS Sol i.m oder i.v. und evtl. 2 ml NEYCHONDRIN Sol i.m. oder i.v. injiziert. Nach weiteren ein bis zwei Tagen werden, wenn noch Beschwerden bestehen, 4 ml NEYARTHROS Sol injiziert und zwar wiederum i.m. oder i.v..

Diese Behandlung wird bis zur Besserung zweimal pro Woche wiederholt, wobei die Menge je nach Größe des Hundes bis zur Tagesmaximaldosis gesteigert werden kann. Wenn die Besserung nach den ersten beiden Sol-Injektionen nicht eingetreten ist, sollten in jedem Fall NEYNORMIN Sol und NEYCHONDRIN Sol zusätzlich verabreicht werden. Nach unseren Erfahrungen reicht in den allermeisten Fällen die Dilutions-Vorbehandlung und die zweimalige Injektion von je 2 ml NEYARTHROS Sol aus.

Die Behandlung wird bei Bedarf monatlich, vierteljährlich oder jährlich einmal wiederholt. Hierbei reicht die jeweilige Injektion von 2 ml NEYARTHROS Sol. Bei hochgradiger HD empfehlen wir die gleichzeitige Myektomie. Es lohnt sich immer, nicht nur bei dieser Behandlung, Hunden ab dem 5./6. Lebensjahr einmal jährlich je 2 ml NEYCORENAR Sol und/oder 2 ml NEYGERONT Sol zu injizieren.

Für die injektionsfreien Tage und zur Nachbehandlung werden folgende Lingual-Präparate rezeptiert bzw. mitgegeben: NEYARTHROS Liposome auch zum Einreiben der betroffenen Gelenke; NEYCHONDRIN Tropfen, NEYNORMIN Tropfen. 2 x 10 Tropfen sollten ein Vierteljahr lang täglich vom Besitzer verabreicht werden. NEYARTHROS Liposome sollten hierbei ständig, die anderen Tropfen können, wenn finanziell möglich auch im Wechsel gegeben werden.

Wenn die Ursache der Arthrose in einer Wirbelsäulenerkrankung zu suchen ist, müssen nach gleichem Schema nach der Behandlung mit NEYARTHROS Dilutionen zusätzlich zu je 2 ml NEYARTHROS Sol je 2 ml NEYCHONDRINSol und 2 ml NEYNORMIN Sol bis zur Besserung zweimal wöchentlich injiziert werden.

Die Verdacht auf Pachymeningitis ossificans (P.o.) wird zusätzlich noch NEYTROPH Sol (Nr. 96) i.m. injiziert. Hier fehlt uns jedoch die breitere Erfahrung, da wir bei P.o. zur baldigen Euthanasie raten.

Wirbelsäulenveränderungen:

Enchondrosis intervertebralis und Spondylopathia deformans

An fünf aufeinanderfolgenden Tagen werden je 2 ml NEYCHONDRIN Dilution Stärke II injiziert. Empfehlenswert ist die Quaddelung an den Akupunkturpunkten paravertebral. Nach ein bis zwei Tagen Pause werden wöchentlich zweimal 2 ml NEYCHONDRIN injiziert. Die Injektionen erfolgen i.m. oder i.v. bis zur Besserung.

Zusätzlich können NEYARTHROS, NEYNORMIN Sol und NEYTROPH Sol injiziert werden, bei Verdacht auf Rückenmarkschädigung auch das Präparat Medulla spinalis und Medulla oblongata (Nr. 13) in Form von Trockensubstanz, nach vorheriger Gabe der entsprechenden Dilution.

Bei Verdacht auf Pachymeningitis ossificans sollten in jedem Fall NEYNORMIN Sol, NEYTROPH Sol und die Trockensubstanz Nr. 13 verabreicht werden.

Zur unterstützenden Therapie haben sich bewährt: Allgemein bei allen Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen Vitamin B-Präparate in hoher Dosierung, Impletol und Magnetfeldbestrahlungen in steigender Inten-

sität. Bei der Behandlung der Enchondrosis intervertebralis empfiehlt sich im akuten Stadium Prednisolon in absteigender, ausschleichender Dosierung, Lasix zur Entwässerung des aufgequollenen Fasergewebes sowie Vitamin B² und Impletol. Magnetfeldbestrahlungen sind beim akuten Diskusprolaps das Mittel der Wahl. Die zytoplasmatische Therapie findet hier eher bei der Nachbehandlung bzw. zur Rezidivprophylaxe Anwendung, da sich einmal vorgefallene Bandscheiben ohnehin nicht regenerieren lassen. Im Parese- oder Paralysefall sollten, wenn nicht innerhalb von drei Tagen Besserung eintritt, 2 ml NEYCHONDRIN Sol i.m. injiziert werden. Die zytoplasmatische Therapie kann der Degeneration anderer Nuclei pulposi vorbeugen.

Unter der NEYCHONDRIN-Behandlung kann es bei männlichen Tieren zur Hypersexualität kommen. Diese sollte entsprechend hormonell behandelt werden, da sexuelle Aktivität indirekt der Bandscheibenregeneration abträglich ist.

Allgemein sollten die Besitzer darauf hingewiesen werden, daß sich nach der zytoplasmatischen Behandlung, vor allem bei ständiger Gabe der Lingual-Präparate, eine gewisse Freßlust entwickeln kann, der die Besitzer auf keinen Fall nachgeben dürfen, da Übergewicht bei Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen vermieden bzw. reduziert werden muß.

Zur Abmagerung bzw. Sättigung der Tiere empfehlen wir mageres Rindfleisch und Gemüse, keine Kohlenhydrate wie Fertigfutter, Haferflocken, usw.. Zum Sattessen Magerquark, Yoghurt, Obst und Ei.

Einige Beispiele von Behandlungsplänen sollen im folgenden die oben genannte Therapie verdeutlichen.

Nr. Hö 3 q Rdsse. ijji Geschl.: „ Alter: u i b.Beh.-beginn.
 Diagnose: Fikhomtrosis iucerve'ira' is Vorbeh. seit: i v o ? H s
 Akutur Diseuapfolips mit P.ur.sc der Hinter]]inj 2yt.Ther.II Tag: " > 0 2 35

Tag	Dilution Nr.	Ts / Sol Nr.	Lingual Nr.	Pred. mg	Mgt	B12	Impl.	Blutunt. Start-Heilg.	geb.
1	6.8	2ml i.m.	vorbeh.:20mgPr	10	X	X	X		
2	II sc			5	X	X	X	B:Skng.:40	40. +
3	II sc				X	X	X	Leukoz.: 54.000	
4	II sc				X	X	X	U:AP195	
5	II sc				X	X	X	(-190 u/l)	
6	II sc				X	X	X	U:E.coli	
7									
8									
9		2ml i.v.			X	X	X	B:Skng.: 36	+++
10								Leukoz.: 9.600	
11								AP: 846	
12								GPT:40,9	
13								(-40 u/l)	
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
186								B:AP:215	+++
								GPT:11,4	u/l
								U:E.coli	
193		2ml i.m.							+++
399	nunter, keine	Beschwerden, läuft	normal						+++

Nr: 2 A 9 Rasse: Jackdameponi 1 Geschl: w Alter: 4 1/2 b. Beh.-beginn. Vorbeh seit: 2 0 0 5 8 3
 Diagnose: HD III bds., Arthropathia deformans Zyt. Ther. 1 Tag: 0 8 0 6 8 5
 Hüftgelenk bds. Myoktomic: 0 9 0 3 8 4

Tag	Dilution Nr.	Ts/Sol Nr.	Lingual Nr.	Pred mg	Mgf	B12	Impl.	Blutentnahme	geb
1	2 ml II i.v.	4 3 6 8	4 3 6 8		X			X	
2	2 ml II sc				X			Snkg.: 55	+
3	2 ml II sc				X			Leukoz.: 18.200	
4	2 ml II sc				X				
5	2 ml II sc				X				
6									
7		2ml i.m.	3x5						+
8			3x5						
9			3x5						
10		2ml i.m.			X				
11									
12			3x5					X	++
13			11SW						
14								Snkg.: 8	
15								Leukoz.: 12.200	
16									
17									
18									
19									
20									
151 5 Mon		2ml 2ml i.m.						X Snkg.: 7 Leukoz.: 11.100	+++
271 9 Mon									+++

Nr: 19 A 28 Rasse: 1441 Geschl: w Alter: 3 1/2 b. Beh.-beginn. Vorbeh seit: 0 4 0 6 8 5
 Diagnose: HD III bds., Arthropathia deformans Zyt. Ther. 1 Tag: 0 3 0 2 8 0
 Knöchelgelenk links

Tag	Dilution Nr.	Ts/Sol Nr.	Lingual Nr.	Pred mg	Mgf	B12	Impl.	geb	
1	1ml i.a., 1ml p.a.		8 3 6 5 6 8		X				
2	2ml p.a.				X				
3	2ml p.a.				X			X X	
4									
5	2ml p.a.				X				
6									
7									
8									
9	1ml i.a., 1ml p.a. wieder Beschwerden				X				
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16		2 ml i.m.							
17			2x10 2x102x10					X X	
18			14 Tage						
19									
20									
51	Allgemeinbefinden und Beschwerden hochgradig gebessert.								X X X

Nr. 53 B 19 Rasse 1181 Geschl. m Alter 10 J b. Beh.-beginn
 Diagnose: Arthropathia deformans, Vorbeh seit: 1 4 10 5 18 5
 Enchondrosis intervertebralis; Osmarthritis Zyt. Ther. Tag: 1 9 0 7 18 5

Tag	Dilution Nr.	Ts / Sol Nr. 6.8	Lingual Nr.	Pred mg	Mgf	B12	Impl.	geb
1				51.4	X			
2					X			++
3					X			
4					X			
5					X			
6	wieder Beschwerden			20	X	X	X	Lasix
7					X			Phenylbu-
8	will nicht laufen, schreit beim Anfassen			51.4	X			tazon
9								
10								
11					X			+
12								
13								
14								
15	wieder Beschwerden			15	X	X	-X-	-
16								
17					X	X	X	
18					X	X	X	
19					X	X	X	
20					X	X	X	
21					X	X	X	
22					X	X	X	
23					X	X	X	
24	epilept. Anfälle				X	X	X	+
25					X			
26								
27								
28	wieder Beschwerden			15	X	X	X	-
35					X			+
42	wieder Beschwerden			10	X	X	X	-
46					X			
49					X	X	X	
53	wieder Beschw. 2ml i.m.				X	X	X	+++
154	keine Beschwerden							+++
308	keine Beschwerden							+++

Nr. 22 A 30 Rasse: DSH		Geschl.:		Alter:		b.Beh.-beginn.:		
Diagnose: Arthropathia deformans Schultergelenk links		Vorbeh seit: 07 11 85		Zyt.Ther.1.Tag: 20 01 86				
Tag	Dilution Nr.	Ts / Sol Nr.	Lingual Nr.	Pred mg	Mgf B12	Impl.	geb.	
1	2 ml p.a.	13	68	83				
2	2 ml p.a.							
3	2 ml p.a.							
4	2 ml p.a.							
5	2 ml p.a.							
6			2x10					
7			2x10					
8			2x10					
9		2 ml i.m.					+	
10			2x10					
11			2x10					
12			2x10					
13			2x10					
14			2x10					
15			2x10					
16			2x10					
17			2x10					
18			2x10					
19		2ml i.m. 2m.i.m.					++	
20			2x10					
			usw.					
34	ständig gebessert, lahmt noch geringgradig.							++
65	läuft gut, lahmt nicht mehr, sehr munter.							+++

Ergebnis

Die zytoplasmatische Therapie empfiehlt sich bei Hüftgelenkdysplasie, Spondylopathia deformans und Arthropathia deformans immer und darf hier als ein Mittel der Wahl bezeichnet werden. Bei Enchondrosis intervertebralis kann sie zwar auch immer eingesetzt werden, wenn jedoch wirtschaftliche Gründe des Besitzers dazu zwingen, kann man hier mit der Therapie warten, bis sich die Krankheit als hartnäckig, therapieresistent oder häufig rezidivierend zeigt, denn dann ist sie wiederum die preiswertere Therapie.

Wir setzen die zytoplasmatische Therapie inzwischen immer dann ein, wenn die Patienten sich auf konventionelle Behandlung hin nicht innerhalb von drei Tagen bessern.

Bei der zytoplasmatischen Therapie benötigen Patienten und Therapeut häufig etwas Geduld, da sich der größte Therapieerfolg erst nach einer gewissen Zeit einstellt.

Die Geduld lohnt sich: Bei richtiger Anwendung, nach richtiger Diag-

nose in Kombination mit Geduld wird die zytoplasmatische Therapie immer zum Erfolg führen.

Ausführliche Kasuistik und Literaturhinweise in: CRAMM, E.V., Die Behandlung degenerativer Erkrankungen der Wirbelsäule und Gelenke beim Hund mit zytoplasmatischen Präparaten im Vergleich zu anderen therapeutischen Methoden. Vet. Diss., München, 1986.

Sachgemäße Behandlung von Hauterkrankungen mit REVITORGAN-
Präparaten und die Gegensensibilisierung (GS) der Tiere

H. KRAFT

München

Die Dermatologie stellt in der Tiermedizin den Tierarzt vor die gleichen Probleme wie den Arzt in der Humanmedizin. Die Diagnose ist oft schwer, die Ätiologie der Erkrankung meist nicht bekannt. Viele Hautveränderungen wechseln in kürzester Zeit ihr Erscheinungsbild, und je nach Art der Krankheit nehmen innere Ursachen Einfluß auf die Hautläsionen. Damit wird aber auch eine erfolgreiche Therapie erschwert. Deshalb ist eine umfassende Diagnostik von ausschlaggebender Bedeutung. Eine erfolgreiche Behandlung von Hautveränderungen bedarf ständiger Beobachtung des Patienten und ggf. einer raschen Änderung der Therapie.

Es wäre falsch, die zytoplasmatische Therapie und die Gegensensibilisierung (GS) als Allheilmittel bei Hauterkrankungen zu empfehlen. Dort aber, wo sie angezeigt sind und richtig angewandt werden, helfen sie in jedem Falle.

Als Indikation für die zytoplasmatische Therapie und die GS sind 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 Juckreiz unbekannter Genese, der nach wie vor therapeutisch schwer zu beherrschen ist, baut die GS eine Sensibilisierung ab.

Es wäre natürlich falsch zu glauben, daß die zytoplasmatische Therapie und die GS z.B. eine Demodikose oder eine Sarkoptes-Räude heilen kann; oder daß eine Dermatomykose damit beseitigt werden kann. Selbstverständlich bedarf es hier einer gezielten Therapie - wie bei Infektionen - mit entsprechenden Antiparasitaria bzw. Antimykotika. Aber da die genannten Erkrankungen als Faktorenkrankheiten zu sehen sind, die vor allem an der anergischen Haut zum Ausbruch kommen, kann man mit der zytoplasmatischen Therapie und der GS die Resistenz soweit verbessern, daß die Erreger keine Krankheitser-

scheinungen hervorrufen können.

Es wäre auch falsch, wenn man versuchen wollte, toxisch bedingte Ekzeme alleine mit zytoplasmatischen Substanzen der Haut zu behandeln, wenn sie durch eine Funktionsstörung der Niere verursacht wurden. Hier muß die Niere mitbehandelt werden. Und in solchen Fällen ist gerade die Gegensensibilisierung besonders wirksam.

Auch 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 vermutterter erhöhter Gefäßwanddurchlässigkeit und Störungen im Ionenhaushalt eine zusätzliche Applikation von Kalzium kein Fehler sein.

Es gibt keine Kontraindikationen für die zytoplasmatische Therapie. Die Wirkung kann aber eingeschränkt oder ganz ausbleiben, wenn die Diagnose oder Verdachtsdiagnose falsch war.

Einsatzmöglichkeiten der Gegensensibilisierung
in der Kleintierpraxis

D. MAHLER
Pforzheim

Aus folgenden Gründen wird hier über die Gegensensibilisierung (GS) berichtet:

1. Die GS als Therapieform ist überzeugend.
2. Die "Erfahrung" aufgrund der Fallzahlen, die das angegebene Zahlenmaterial weit übertreffen berechtigen, etwas über die GS zu erzählen.
3. Sicherlich ist die rein schematische Anwendung der GS am Mißerfolg einer solchermaßen durchgeführten Therapie schuld.

Die Gegensensibilisierung ist eine individuelle Behandlungsmethode und zwingt uns zur ständigen Auseinandersetzung. Sie ist ein empfindliches Instrument und erfordert vom einsetzenden Arzt oder Tierarzt ebenso Grundkenntnisse und Erfahrung, wie sie bei jeder anderen Therapieform als selbstverständlich vorausgesetzt werden. Nicht wenige Kollegen werden mir zugestehen oder sich eingestehen, daß im Grunde genommen wegen fehlender Grundkenntnisse und mangelnder Erfahrung manche GS gescheitert ist.

Im folgenden soll auf die Möglichkeit einer differenzierten Anwendung und Dosierung eingegangen werden, so wie wir sie empfehlen. Es wird über Ergebnisse auf verschiedenen Anwendungsgebieten berichtet und zum Schluß auf die Probleme eingegangen, die die Behandlung mit der GS beim Tier zweifelsfrei in erheblichem Maße mit sich bringen muß, die dann auch letztlich dafür verantwortlich ist, daß eine Therapie unter der Rubrik "erfolglos" abgebrochen wird.

Auffällig ist die Zunahme allergischer und immunpathogener Krankheiten im letzten Jahrzehnt. Erfreulich ist der bewußte Umgang der Tierbesitzer mit Medikamenten und in immer stärker werdendem Maße der Wunsch, Alternativen zur Anwendung von Glukokortikoiden zu finden. Die Probleme der Eigenblutbehandlung, wozu das Tier häufig in eine Klinik zur i.v.-Blutentnahme gebracht werden muß, erscheint mir nicht praktikabel. Auch erfüllt diese Eigenblutbehandlung nicht die

therapeutischen Möglichkeiten der Gegensensibilisierung. In gleichem Maße steht der finanzielle und zeitliche Aufwand, der bei Allergietestung notwendig ist, in keiner vertretbaren Relation zum letztlich oft fraglichen Erfolg einer sich anschließenden spezifischen Allergiebehandlung. Der Aufwand, der bei der Behandlung mit Gegensensibilisierung getrieben werden muß, erscheint angemessen und vertretbar.

Zunächst ein paar Worte zum Prinzip der Gegensensibilisierung: Weil immunkompetente Zellen krankheitsbezogene Reaktionsprodukte wie Antigene, Antikörper, Autoantikörper und allergische Antikörper, Enzyme und sensibilisierende Substanzen aus körpereigenen Strukturen nicht als Fremdkörper, sondern als körpereigen empfinden, wird eine aktive Toleranz gegen solche Reaktionsprodukte aufrecht erhalten und keine Immunantwort im Sinne einer Immunregulation ausgelöst. Dies führt mitunter so weit, daß defekte Immunmechanismen zwar zum Zusammenbruch dieser Toleranz führen und autoaggressive Prozesse auslösen, daß aber selbst hier diese körpereigenen Antikörper nicht als Fremdkörper erkannt und keinerlei Schutzmechanismen in Gang gesetzt werden.

Die Gegensensibilisierung nutzt das Prinzip eigener Feedback-Mechanismen zur Dämpfung überschießender Immunreaktionen. Durch Umwandlung dieser Autoantikörper in Immunogen werden diese pathogenetischen und allergischen Antikörper vom Organismus nicht mehr als körpereigen toleriert, sondern es wird eine spezifische Gegenreaktion, die Bildung blockierender Antikörper, ausgelöst. Es werden also, anders als bei der spezifischen Desensibilisierung, nicht das sensibilisierende Agens bzw. Allergen, sondern die krankheitsspezifischen Antikörper verwendet.

Diese werden bei der Gegensensibilisierung nach THEURER an eine kolloidale Komplexverbindung aus Aluminiumhydroxid und Kieselsäure angelagert und hierdurch zum Immunogen umgewandelt. Dieses löst dann im Organismus blockierende Mechanismen aus, indem gegen dieses spezifische Antigen IgG-Antikörper produziert werden. Diese fangen das Antigen ab, bevor gewebsgebundenes IgE erreicht wird. So kann eine Schädigung vermieden werden.

Die Immunreaktion ist abhängig von der Antigen-Konzentration. Die Zugabe des Antigens im pg- und ng-Bereich führt zu einer spezifischen Immuntoleranz, wobei eine spezifische Immunantwort ausbleibt. Im ug-Bereich spricht das Immunsystem mit ausgesprochener Immunisierung an und bei einer Endkonzentration von 10^{-2} wird eine Immunblockade und eine Immunparalyse in manchen Fällen schon sichtbar

10^{-2} werden. Bei 10^{-2} , respektive der Stammlösung, kann sogar eine Provokation des Krankheitsgeschehens ausgelöst werden. Diese Möglichkeit nimmt man bei der Fokussuche in der Humanmedizin zu Hilfe. Die Besserung des Befindens ist Zeichen richtiger Dosierung. Auf der anderen Seite ist eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens beim Tier, respektive das subjektive Befinden beim Menschen oder eine Verstärkung der Krankheitserscheinungen, oft Zeichen zu hoher Konzentration.

Die Vorteile der Gegsensensibilisierung 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, hyperergische Erkrankungen mit spezifischen und unspezifischen Antigenen und sogar immunogene Autoaggressionen. Beachten sollte man, daß sich das Allergenspektrum während einer Behandlung ändern kann. Dadurch kann es zu Einschränkungen bei der Wirkung der Gegsensensibilisierung kommen.

Folgende Anwendungsgebiete der GS sind aus der Literatur bekannt: Allergische Dermatosen aufgrund ererbter oder erworbener Dispositionen, allergische Dermatosen mit bakterieller und/oder mykologischer Infektion, die Keratitis der Schäferhunde, Boxer und Dackel mit ererbter Disposition, chronischer Husten der Pferde, chronische Gastroenteritis, chronische Rhinitis und Sinusitis, chronisch-entzündliche Erkrankungen, Verdacht auf Autoimmunerkrankungen, unklare und virale Symptome und letztlich das Tumorgeschehen. Auf die meisten dieser Anwendungsbereiche wird noch, eingegangen.

Kommen wir zur Herstellung der GS, so wie wir sie durchführen. Wichtig ist der Zeitpunkt der Blutentnahme, darauf hat schon KRAFT hingewiesen. Denn viele Hunde, die uns vorgestellt werden, stehen unter Glukokortikoiden oder stehen wahrscheinlich noch unter Glukokor-

tikoidwirkung. Zur Blutentnahme muß die Erkrankung wirklich auf dem Höhepunkt, bzw. wieder im Aufblühen sein. Bei akuten Allergien ist dies durch den Anstieg der Eosinophilen, der in allen Fällen sehr deutlich ist, zu beweisen. Bei chronischen Allergien, wie wir sie häufig vorgestellt bekommen, sollte die Blutentnahme für die GS im akuten Schub erfolgen. Das Ansetzen der Stammlösung erfolgt nach Angaben der Firma. Haben wir, wie es sehr oft vorkommt, nicht genug Patientenblutserum, so kann man die Volumina halbieren, so daß das Konzentrationsverhältnis erhalten bleibt. Nach Angaben der Firma kann man die Stammlösung schon am nächsten Tag praktisch verarbeiten. Wir warten zwei bis drei Tage ab, weil ich einfach glaube, daß die Wirkung vielleicht doch etwas stärker werden könnte. Die Aufbewahrung der Stammlösung erfolgt im Kühlschrank. Wir nehmen keine sterilen Gläser, setzen nur auf ein sauberes Gläschen einen Schnappdeckel auf, der aus einer sauberen Tüte entnommen wurde.

Aus der Stammlösung wird durch mehrere Verdünnungsschritte (10^{-2} : 0,1 ml ad 10 ml; 10^{-3} ; 1 ml ad 10 ml usw.) mit physiologischer NaCl-Lösung eine Verdünnungsreihe von 10^{-2} bis 10^{-8} hergestellt. Wegen des sehr großen Klienteis werden der Einfachheit halber diese Gläserchen mit Nummern bezeichnet anstatt 10^{-8} oder 10^{-6} darauf zu schreiben, denn es ist ausgesprochen schwierig, sich in dieser Weise mit den Besitzern zu unterhalten. "Gläschen 1, 2, 3, 4, 5" ist besser verständlich. Bei den Dosierungen von 10^{-3} bis 10^{-5} wurden keine

Probleme mit der Immunblockade beobachtet, wie sie z.B. bei 10^{-3} in der Literatur erwähnt wird. Auch die Verdünnungsreihe stellen wir nur in sauberen Gläserchen her, die wir im freien Handel beziehen und setzen einen Schnappdeckel darauf. Bisher gab es keinerlei Probleme mit bakteriologischen und mykologischen Verunreinigungen. Es werden regelmäßig bakteriologische und mykologische Untersuchungen durchgeführt; nur in einem einzigen Fall waren schleimige Pilzfäden nachweisbar. Die Haltbarkeit der Stammlösung im Kühlschrank geben wir mit einem Jahr an. Auf telefonische Nachfrage bekommt der Besitzer von dieser Stammlösung eine neue Verdünnungsreihe zugeschickt. M.E. sollte man nach einem Jahr unbedingt eine neue Stammlösung ansetzen - einmal wegen eventuell veränderten Wirkspektrums, andererseits, um den Hund wieder einmal zu sehen und die Besitzer im persönlichen Kontakt auf die Probleme mit der Gegensensibilisierung hinweisen zu können.

Bei therapeutischem Vorgehen wird unterschieden zwischen alleiniger Gegensensibilisierung bei chronischem Verlauf, alleiniger Gegensensibilisierung bei chronischem Verlauf mit akutem Schub und Gegensensibilisierung in Kombination mit anderen Therapieformen.

Für einen langanhaltenden Erfolg muß die GS länger als 14 Tage oder drei Wochen durchgeführt werden.

Das Wichtigste ist eine leicht verständliche Gebrauchsanweisung und ein einprägsames Dosierungsschema. Dieses Dosierungsschema muß auch der Tierarzt im Kopf haben. Deshalb hat es keinen Sinn, den verschiedenen Besitzern unterschiedliche Schemata zukommen zu lassen. Denn der Besitzer ruft evtl. an und möchte in irgendeiner Weise beraten werden. Wenn der Tierarzt dann nicht weiß, welches Dosierungsschema er ihm mitgegeben hat, werden die Besitzer verunsichert.

Alleinige Gegensensibilisierung bei chronischem Verlauf

Alle drei Tage werden 1,0 ml subkutan injiziert. In der Praxis wird es nicht möglich sein, auf Dauer und in der Form, in der wir es uns vorstellen, die Hunde jeden dritten Tag intrakutan zu spritzen. Wir geben fünf Gläschen, jedes mit Lösung für ungefähr acht bis zehn Injektionen ab, und man kann sich ausrechnen, daß es etwa vier bis fünf Monate dauert, bis der Inhalt gespritzt ist. Wenn nichts Auffälliges dazwischenkommt, treten wir mit den Besitzern immer dann in Kontakt, wenn sie mit einer neuen Stärke beginnen und dadurch eventuell Probleme auftreten können.

Gegensensibilisierung bei chronischem Verlauf mit akutem Schub

Man sollte darauf gefaßt sein, daß plötzlich mitten im normalen Verlauf das Kratzen oder das Jucken wieder anfängt. In diesem Fall wird gesteigert mit ein-, zwei- oder dreimaligen Injektionen jeden zweiten Tag aus den Gläschen, die gerade an der Reihe sind, z.B. zweimal Gläschen 1, zweimal Gläschen 2, zweimal Gläschen 3 und zweimal Gläschen 4. Mit Gläschen 5 soll bereits die Immunblockade eintreten, die wir vermeiden wollen. Deshalb wird es nicht verwendet. Nachdem eine Desensibilisierung stattgefunden hat, gehen wir wieder jeden dritten Tag auf 1 ml zurück, mit Beginn bei 10^4 bis 10^5 je nach dem, mit welchem Gläschen aufgehört wurde. Das hat sich ausgesprochen

gut bewährt und ist häufig eine gute Möglichkeit, um akute Schübe beim chronischen Geschehen in den Griff zu bekommen.

Welche Möglichkeiten hat man noch mit der Gegensensibilisierung?

Einmal die Intervalle zu verkürzen und alle zwei Tage zu injizieren, die Dosis auf 0,5 ml zu halbieren und die GS bei einer auftretenden Reaktion zu verdünnen oder auf das vorherige Gläschen zurückzugehen.

Man kann, wenn man den Hund sozusagen im Griff hat, eine Verlängerung des Injektionsintervalles bis zu einer Woche versuchen. Die einmalige Injektion pro Woche entspricht der Therapieform, wie sie beim Menschen, z.B. bei allergischen Prozessen, bei Heuschnupfen usw. vielerorts angewandt wird.

Nach diesen vier bis fünf Monaten wird die Therapie mit der Stärke 10^{-4} , also der Einfachheit halber mit dem Gläschen 4, weitergeführt und dies bis zu einem Jahr fortgesetzt. Die Erfolge bestätigen, daß

diese 10^{-4} -Konzentration die richtige zu sein scheint. Sie liegt an der oberen Grenze der Immunisierung. Und es scheint, daß sich damit die Tiere am wohlsten fühlen und die Besitzer am zufriedensten sind.

Eine neue Gegensensibilisierung wird nach dem gleichen Schema hergestellt. Wird die Therapie fortgesetzt, dann hat es keinen Sinn,

nach einem Jahr etwa wieder bei 10^{-8} , also Gläschen 1, anzufangen. Dann wird bei Gläschen 2 angefangen, ein-, zwei- oder dreimal vielleicht, dann folgt Gläschen 3 und danach wird gleich zu Gläschen 4 übergegangen. Dies, damit alle eventuell auftretenden allergischen Reaktionen eingedämmt werden. Wir setzen diese Gegensensibilisierung generell nach einem Jahr ein, bei Verdacht auf Allergenwechsel oder wenn zusätzlich neue Allergenen dazukommen.

Die Beendigung der Gegensensibilisierung ist meist Besitzerabhängig oder aber, und das sei nicht verschwiegen, von der Unleidigkeit der Tiere gegen die Injektionen. Hier tritt die Frage der oralen Verabreichung auf. Ob die orale Therapie in gleichem Maße wie die subkutane Injektion wirkt, ist bis jetzt nicht klar zu sagen. In manchen Fällen scheint es Besserung zu geben, in vielen Fällen aber nicht. Vielleicht liegt es auch daran, daß auch orale Gaben nicht so einfach wirklich in das Maul des Patienten zu bekommen sind.

Gegensensibilisierung in Kombination mit anderen Therapieformen

Die meisten anderen Therapieformen sind bekannt: Vitamine und Spurenelemente, Hauttherapeutika, Antibiotika nach Resistenztestung. Besonders sei auf die GS zusammen mit der Autovakzine mit und ohne Antibiotika hingewiesen. Hier wird alternierend alle zwei Tage 1 ml subkutan gespritzt, obwohl die Autovakzine mindestens mit 1,5 ml dosiert und dann gesteigert werden sollte. Wegen der Vereinfachung des Dosierungsschemas scheint dies nicht sinnvoll. Es ist dem Tierbesitzer schwer verständlich zu machen, daß an einem Tag 1 ml, am nächsten 2,5 ml, danach wieder 1 ml und dann 3 ml gespritzt werden sollen.

Die Autovakzine wird aus den häufig auftretenden bakteriellen Sekundärinfektionen hergestellt, wie sie gerade bei Schäferhunden, aber auch bei Bull-Terriern und ganz selten einmal bei Boxern und Dackeln typisch sind. Diese Staphylokokkenpusteln werden aufgearbeitet und eine neue Autovakzine hergestellt. Wir erleben hier ganz häufig, daß die Eiterpusteln relativ schnell verschwinden, so daß wir auch mit der Autovakzine relativ früh wieder aufhören können, und mit der GS alleine den allergischen Prozeß weiterhin gut im Griff haben.

Die Homöopathie sei noch erwähnt. Dazwischen ist es durchaus möglich in einem akuten Schub E.j.genblut zu entnehmen und dem Tier wieder zu spritzen, um eine momentane Immunsuppression oder eine De- bzw. Hypo Sensibilisierung durchzuführen.

Bei Hautveränderungen kann man die GS mit der zytoplasmatischen Therapie kombinieren. Dazu verwenden wir NEYPSORIN (Nr. 5) und bezeichnen dies als "Training" oder "Einüben", denn wir geben den Besitzern die Ampullen mit, damit sie mit dem NEYPSORIN trainieren, wie sie es danach mit der GS machen sollen. Dies ist m.E. vertretbar. Wenn ein Hundeleben davon abhängt, daß der finanzielle oder zeitliche Aufwand einem Besitzer eine solche Therapie in der tierärztlichen Praxis nicht ermöglicht, dann meine ich, daß es gerechtfertigt ist, ihm Spritze und Medikamente nach Hause zu geben. Bei "Diabetes-Hunden" wird dies als selbstverständlich angesehen.

Zuletzt, und das sei hier besonders erwähnt, muß in einigen Fällen die GS auch mit Glukokortikoiden kombiniert werden, zumindest meine

ich dies vertreten zu können. Auffällig ist, daß es Kunde gibt, die mit Spuren von Glukokortikoiden und der GS beschwerdefrei zu halten sind. Läßt man die Gegensensibilisierung weg und bleibt auf der Dosis des Glukokortikoiden, geht sofort das Kratzen los. Führt man die GS alleine durch, ohne die geringfügige Glukokortikoidgabe, geht ebenfalls sofort das Kratzen los. Wir haben Hunde, die benötigen zur GS eine Viertel-Tablette von Glukokortikoid pro Woche. Wie dieser Effekt zustandekommt, ist unerklärlich. Wir haben lediglich Erfahrungen mit Vetaraxoid (3x1 Tablette am Tag). Aber es gibt Schäferhunde, hochallergische Hunde mit Eosinophilen von 27 und 19%, bei denen mit einer Viertel-Tablette Glukokortikoid pro Woche und der GS die Beschwerden im Griff zu halten sind.

Ergebnisse der Behandlung mit der Gegensensibilisierung

Eingesetzt wurde die Gegensensibilisierung bei allergischen Dermatosen, allergischen Dermatosen mit bakterieller und/oder mykologischer Superinfektion, Keratitis chronica der Deutschen Schäferhunde, chronischer Gastroenteritis, chronischer Rhinitis und Sinusitis. 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. Hier ist das Problem, daß diese Erkrankungen dermaßen aggressiv auftreten und die Schmerzen derart stark sind, daß ich persönlich glaube, daß man mit einer GS zu spät kommt. Man muß Blut abnehmen, muß die GS herstellen, muß sie in einer aufsteigenden Reihe spritzen, muß ganz unten anfangen. Bis dahin haben die Tiere solche Schmerzen, daß man hier lieber auf die in solchen Fällen bewährten Glukokortikoide zurückgreifen sollte.

Bei Autoimmunkrankheiten können wir nur die chronischen Autoimmunkrankheiten gut angehen, nicht z.B. die hämolytischen Anämien. Diese Hunde sterben, bis wir mit der Gegensensibilisierung bei einer akzeptablen Stärke angelangt sind. Bei den Autoimmunkrankheiten erzielt man ganz hervorragende Erfolge bei: Lederohren der Dackel, diskoidem Lupus erythematodes der Collies, der Shelties, also den berühmten Collie-Nasen. Hier kann man die Gegensensibilisierung mit hervorragendem Erfolg einsetzen; ebenso bei eosinophilen Granulom der Katze mit Collagendegenerationen, wie sie sehr häufig vorkommen.

Bei Tumorleiden und Viruserkrankungen der Katze - vor allen Dingen beim Lymphosarkom, bei der feline Leukose, beim Sarkom-Komplex - geht es vor allem darum, klinische Symptome zu lindern und eine Verlängerung erträglichen Lebens herzustellen, indem man evtl. die Tumormassen reduziert, sonst wenigstens zur Stagnation bringen kann.

Weiterhin hat man Erfolge bei chronisch-allergischem Husten der Pferde. Wir verwenden dieselbe Dosierung und dasselbe Dosierungsschema wie bei den Hunden. In einem Fall hatten wir sogar nachweislich Erfolg bei einer chronisch-allergischen Hufrehe. Das Tier kommt jedes Jahr wieder, zeigt immer zur gleichen Zeit Hufrehe-Beschwerden. Die GS wird eingesetzt, weil man Glukokortikoide nicht einsetzen möchte und bereits bei der Stärke 10 verschwinden die Erscheinungen, und das Tier ist beschwerdefrei.

Allergische Dermatosen

Das Wichtigste ist, die Ätiologie abzuklären, um, wenn möglich, eine Allergeneelimination durchführen zu können. Eine klare Diagnose ist also erforderlich. Vor allem müssen bakterielle Sekundärinfektionen, Mykosen, Parasitosen abgeklärt und einzelne Antigene wie Teppiche, neue Möbel, neue Gegenstände usw. ausgeschaltet werden.

Pruritus sine materia im Alter ist ausgesprochen gut zu behandeln. Nach wenigen Tagen der Gegensensibilisierung ist bereits eine positive Veränderung des Haarkleides festzustellen. Danach verändert sich die Haut und leider erst ganz zum Schluß verschwindet der Juckreiz.

Das Ziel soll sein, das Tier soll sich wohlfühlen und den Besitzer zufrieden zu stellen. Wir überblicken inzwischen sicher mehr als 300-400 Fälle, von denen die Hälfte zufrieden oder sehr zufrieden ist. Das zeigt sich an den regelmäßigen Neubestellungen von Verdünnungsreihen für diese Hunde.

Wir müssen häufig zwischenzeitlich zusätzliche Therapie betreiben, meist in Form von Antibiotika, eventuell Vetaraxoid in ganz geringen Dosen. Auch Antiallergika haben sich in diesen Fällen sehr gut bewährt.

Die Mißerfolge sind Besitzer-abhängig. Einmal deshalb, weil sie Glukokortikoid-Tabletten einfacher finden oder aber, weil es auch unleidige Hunde gibt, die sich vom Besitzer nicht spritzen lassen, zumindest nicht über einen längeren Zeitraum.

Allergische Dermatosen mit bakterieller und/oder mykologischer Superinfektion

Vor allem die Staphylokokkendermatitis der Zwischenzehenekzeme reagiert ganz hervorragend auf die GS. Eine Hilfe ist sie auch bei der Otitisbehandlung der Hunde, bei Ballenveränderungen: bei harten Ballen, bei spröden Ballen, bei offenen Ballen, unter Umständen bei Verdacht auf früher vorgelegener Hard päd disease. Hier ist immer eine zusätzliche Therapie nötig. Eine spezielle Therapie erfolgt mit Antibiotika nach Austestung oder einer Autovakzine. Anfangs kommt es zu einem schnelleren Abklingen der Symptome mit gelegentlichem Wiederaufflackern, im Verlauf aber sind in den meisten Fällen die sekundären Infektionen alle verschwunden.

Interessant ist, daß in fast allen Fällen die Superinfektionen behoben werden konnten und zwar relativ schnell, was auch zeigt, daß der Organismus an sich alleine geschwächt ist. Wir machen in diesen Fällen dann mit der GS alleine weiter.

Die Keratitis superficialis chronica bei Deutschen Schäferhunden, deren Ursache oder Ätiologie ungeklärt ist, und die vergleichbaren Boxer- und Dackelkeratitiden werden alle auf dieselbe Weise behandelt. Immunhistologische Untersuchungen zeigen, daß ein Autoimmunprozeß vorliegt. Der Therapiebeginn ist Besitzer-abhängig, denn die Besitzer kommen meistens erst, wenn die Kunde anstoßen und gar nichts mehr sehen. Im ganz akuten Fall, wenn dem Hund schnell geholfen werden muß, weil er gar nichts mehr sieht, bekommt er Glukokortikoide subkonjunktival oder/und dazu Eigenblut. Eigenblutbehandlung soll, gemäß Aussagen der Besitzer, als Stoßtherapie genauso gut wirken wie eine subkonjunktivale Glukokortikoid-Injektion. Als Dauertherapie wird die GS angewandt. Ganz wichtig ist ein lokaler UV-Schutz, indem die Hunde bei gedämpftem Licht gehalten werden. Außerdem wird Chibrouvelin-Salbe appliziert. Das Ziel ist hier die Verlängerung der Intervalle zwischen den "Schüben", in denen behandelt werden muß, um dann das ganze in eine mildere Form überzuführen. Auch hier haben

wir mindestens 20-30 Fälle, die wir über Jahre kennen - einen haben wir über 10 Jahre lang mit Erfolg behandelt. Dieser Schäferhund hat mit drei Jahren eine Keratitis bekommen und ist 13 oder 14 Jahre alt geworden. Eine Heilung ist nicht möglich, aber eine Besserung, denn die degenerativen Veränderungen am Auge und an der Cornea sind nicht rückgängig zu machen. Man kann nur die reaktiven Veränderungen in Schach halten.

Chronische Gastroenteritis

Ein wirklich sehr empfehlenswertes Therapiegebiet für die GS ist die chronische Gastroenteritis. Diese Fälle häufen sich. Auch hier ist ein Autoimmungeschehen nachgewiesen, besonders bei Colitiden, wobei die Darmbakterien als auslösender Faktor angenommen werden. Antigen plus IgE ergibt eine Degranulation und eine Histaminfreisetzung an der Mukosa. Die mit dem Futter zugeführten Antigene bewirken Entero- pathien wobei Eiweiß im Fäces auftritt. Es ist immer eine kausale Therapie, also eine Eliminationsdiät notwendig. Wir haben hier wirklich ermutigende Behandlungsergebnisse, vor allem bei der eosinophilen Gastroenteropathie und bei der Colica mucosa, also bei der Enteritis chronica. Es kommt zu einer Stabilisierung der Gefäßpermeabilität und einer Regulation der Colonperistaltik. Bei diesen Erkrankungen spielt häufig die Psyche eine verkomplizierende Rolle. In diesem Zusammenhang laufen Versuche beim Mal-Assimilisationssyndrom, also bei Mal-Adsorption. Vermutlich könnte man auch hier mit der GS eingreifen.

Chronische Rhinitis und Sinusitis

Besonders bei kleinen Rassen, wie Cockern usw., werden diese Erkrankungen immer häufiger. Die Basistherapie besteht immer im Austesten der Keime des Nasen- und Rachenraumes und einer Antibiotikatherapie. Bei Rhinitis atrophicans und der polypösen Entartung der Nasenschleimhäute, deren Ursache wahrscheinlich sehr häufig in einem allergischen Geschehen zu suchen ist, müssen natürlich diese Veränderungen ausgeräumt werden, sonst kommt man mit keiner Therapie an den Herd des Geschehens. Die Anwendung der Gegensensibilisierung zeigt deutlich positive Effekte. Man kann die Intervalle, in denen Eiter, also sekundäre Erreger, wieder hinzukommen, wesentlich hinauszögern. Eine zusätzliche Antibiotikatherapie wird demnach nur von Zeit zu Zeit

notwendig sein. Wir haben mindestens 10 Fälle, die wir über Jahre ständig kontrollieren, und die Leute sind wirklich zufrieden mit dem Behandlungserfolg. Die Hunde niesen zwar noch und haben wässrigen Nasenausfluß, sind aber wesentlich munterer, als wenn zu allergischen Reaktionen Eitererreger hinzukommen.

Probleme und Grenzen der Gegensensibilisierung

Alle Tierbesitzer sind ungeduldig und erwarten einen schnellen Erfolg. Diesen schnellen Erfolg kann man unter gar keinen Umständen garantieren. Die Unleidigkeit der Tiere gegen die ständigen Injektionen kann man eventuell durch orale Gaben in den Griff bekommen. Man muß sich aber auch darüber im klaren sein, daß es in jedem Fall Grenzen gibt, daß es in manchen Fällen trotz flankierender Maßnahmen keine Besserung gibt, wobei auch die Ungeduld der Besitzer und Tierärzte eine große Rolle spielt, die dann auf hochdosiertes Glukokortikoid zurückgreifen oder zur Euthanasie raten. Und es gibt ganz sicher auch Hunde, die mit der GS erfolglos therapiert werden und mit hoch dosiertem Glukokortikoid durchaus in Griff zu halten sind.

Resümee

Die Gegensensibilisierung erfordert von allen Beteiligten, vor allem von den Patienten-Besitzern und dem Tierarzt, ein hohes Maß an Geduld, Sorgfalt und Konsequenz.

Anfangserfolge sind unbedingt notwendig, um die Bereitschaft des Patienten-Besitzers, diese Therapieform weiterzuführen, zu verstärken. Sie sind aber auch problematisch, denn der "Rückschlag" kommt sicher häufig, wodurch einige Patienten-Besitzer verleitet werden, diese Therapieform allzu schnell als "erfolglos" abubrechen. Dies besonders auch deshalb, weil die behandelnden Tierärzte nicht genügend aufgeklärt oder schnelle Erfolge vorgegaukelt haben. Diese sind aber nicht möglich! Teilerfolge wechseln mit Rückschlägen ab, das ist die Regel. Das muß man den Besitzern vorher klar machen und auf entsprechende Situationen reagieren - mit Aufklärung und mit zusätzlich erforderlichen Medikamenten. Die Medikation ist einfach. Zur Aufklärung, zu ständigen, meist negativen Auseinandersetzungen mit dem Patienten-Besitzer muß man bereit sein.

Der Erfolg mit der GS führt über einen langen und steinigen Weg. Sind aber Besitzer und Tierarzt bereit, diesen aufreibenden Weg gemeinsam zu gehen, führt er häufig zum Erfolg.

Besitzer, die ihre Hunde schon Jahre spritzen, weil sie ohne ständige GS nicht auskommen, sind zufriedene Besitzer, und sie sind vor allem dann zufriedene Kunden, wenn sie vorher über die Ursachen und über Risiken und Grenzen alternativer Behandlungsmöglichkeiten genügend und eindringlich aufgeklärt wurden.

Diskussionsbeitrag
Praktische Erfahrungen mit vitOrgan-Präparaten
in einer italienischen Kleintierpraxis

R. ROSENTHAL

Mailand

Übersetzung: H. KRAFT, München

Da in Italien die zytoplasmatische Therapie bei Tieren erst seit einigen Monaten angewandt wird, können nur einige Erfahrungen und nicht endgültige Resultate mitgeteilt werden.

Mit großem Interesse wurden in unserer Mailänder Praxis 6 Fälle über 10 Wochen behandelt, obgleich es nicht einfach war, die Zusammenarbeit mit den Besitzern zu gewinnen, die nicht in der Lage waren, die Bedeutung einer derartigen "unaggressiven Therapie" zu verstehen.

Die Behandlungen sind noch nicht abgeschlossen, und so sollen die Symptomatologie und der Verlauf geschildert werden. Es handelt sich dabei um folgende Krankheiten:

1. Lippenekzem bei einem 7 Jahre alten Deutschen Schäferhund
2. Dänische Dogge mit Ballengeschwür
3. Spondylarthrose bei einem 16-jährigen Mischling und einem anderen Hund
4. Kornea-Geschwür bei einem 10 Monate alten Rüden
5. Ein typischer Fall einer Revitalisierung

Alle Patienten kamen in die Praxis, nachdem sie erfolglos mit herkömmlicher Therapie behandelt worden waren. So bekamen sie zur Einleitung der Therapie zuerst Nux Vomica C 200. Mit Ausnahme des traumatisch bedingten Hornhautgeschwüres basierten alle anderen Krankheitsbilder auf einer chronischen Degeneration im Zusammenhang mit einer Immun-Suppression.

Das Problem war eine unterdrückte Zellfunktion, die die biologische Reaktionsfähigkeit des Gewebes unmöglich und so auch keiner traditionellen Therapie zugänglich machte.

Die Spondylarthrose, ursprünglich mit den üblichen entzündungshemmenden Präparaten behandelt, wurde mit NEYCHONDRIN lingual angegangen.

Bei dem 16-jährigen Hund wurde zusätzlich NEYGERONT gegeben. Wenn auch keine restitutio ad integrum erwartet wurde, so konnten doch zufriedenstellende Ergebnisse während der Behandlung erzielt werden.

Der Hund mit dem Lippenekzem war zwei Jahre lang erfolglos lokal mit Glukokortikoiden behandelt worden. Nun wurden die Gegensensibilisierung, FEGACOREN und Reckeweg R 64 Tropfen angewandt. Der Besitzer teilte mit, daß der Hund etwas müde erschien. Nun wird mit NEYNORMIN weiterbehandelt.

Der junge Hund mit dem Kornea-Geschwür bekam CONJUNCTISAN B-Tropfen ins Auge, sowie Leber D7 und Naphtalinum C30. Die klinische Kontrolle ergab, daß die Trübung und die ringförmige Vaskularisation zurückgegangen sind. Jetzt wird eine Behandlung mit Desonide-31-Phosphat durchgeführt.

Das Ballengeschwür bei der Dänischen Dogge, das durch ein Gefäßtrauma verursacht worden war, wurde durch subkutane Injektion und lokale Applikation von NEYTROPH mit Unterstützung von Elio-Neon Laser behandelt. Nach 5-jähriger Krankheit begann der Hund seinen Fuß zu lecken, ein Zeichen der Bildung von Granulationsgewebe, das auch optisch erkennbar war.

Bei einem 15 Jahre alten Deutsch-Kurzhaar mit einem Nierenschaden und allgemeiner Mattigkeit wurden NEYNEPHRIN und NEYGERONT gespritzt. Einen Monat später teilte der Besitzer mit, daß der Hund wieder einen zufriedenstellenden Allgemeinzustand zeigte. Die kurze Periode der Behandlungen zeigte, daß mehr getan werden kann und muß.

Die zytoplasmatische Therapie aus der Sicht der
traditionellen chinesischen Medizin

H. BUCKHEIT
Blieskastel

In der traditionellen chinesischen Medizin ist das Organ Niere dem Wasser als Element und dem Winter als Jahreszeit zugeordnet. Nach den allgemeinen Erkenntnissen in der Evolution der Lebewesen kommt alles irdische Leben aus dem Wasser und ist ohne Wasser nicht möglich. Der Winter ist die Jahreszeit des Ruhens, aber auch des Todes. Die Natur und ihre Lebewesen ziehen sich zurück, zum zeitlichen oder zum ewigen Schlaf. Pflanzen, wie z.B. das Schneeglöckchen, ziehen ihre überirdischen Teile zurück, um in der Erde im Frühling zu neuem Leben zu erwachen. Viele Tiere legen sich hin zum Winterschlaf. Alles menschliche Leben entsteht aus der Verbindung der Eizelle mit der Samenzelle. Beide kommen aus den Keimdrüsen der Eltern des neuen Individuums. Die Keimdrüsen bilden mit den Nieren in der embryonalen Entwicklung eine Einheit, d.h. sie haben die gleiche genetische Wurzel.

So hat alles menschliche Leben in den Nieren seinen Ursprung. Die Nieren sind aber auch das Organ, das sich in der Mitte des Lebens, etwa ab dem 45. Lebensjahr, zunehmend zurückbildet. Dies bedeutet, daß auch der Tod des Menschen im Alter immer ein Tod durch ein zunehmendes Versagen der Niere ist. Denn Organe, wie Leber, Herz, Binnengewebe (im chinesischen Sinne die Milz) oder die Lungen sind nach den heutigen Erkenntnissen in der Entstehung der Krankheit erheblich "Nieren-abhängig" (COTTIER).

Die Alten Chinesen haben den fünf Elementen und den ihnen zugeordneten Organen eine Farbe zugeteilt. So entspricht dem Wasser und somit den Nieren die Farbe schwarz. Schwarz bedeutet Tod. So wird auch einmal der gesamte Kosmos in einem einzigen und riesengroßen schwarzen Loch seinem Ende entgegengehen, einem Zustand voll geballter Energie, um sich als Licht von unermeßlicher Stärke im Urknall als Beginn einer neuen Schöpfung zu erweisen.

Die Nieren in der traditionellen chinesischen Medizin

Die physiologische Funktion der Nieren besteht nach Auffassung der chinesischen Medizin in erster Linie darin, das Jing oder die "Lebensessenz" zu speichern und Mark zu produzieren (BISCHKO u. Mitarb., SCHNORRENBARGER, VAN NGHI). Unter Mark versteht man hierbei sowohl das Knochenmark als auch das Rückenmark und das Gehirn. Die Nieren sind daher zuständig für die Knochen, für ihre Entstehung wie für ihr Wachstum. Ferner sind die Nieren verantwortlich für die Aufnahme des Qi und für den Wasserhaushalt. Der diagnostische Schlüssel für die Nieren sind die Ohren, d.h. die Gehörfunktion ist von der Versorgung durch das "Nieren-Qi" abhängig (BISCHKO u. Mitarb., SCHNORRENBARGER, VAN NGHI). Außerdem bestehen Beziehungen der "Nierenenergie" zu den Geschlechtsorganen und zum After. Der "Glanz" der Nieren zeigt sich an den Haaren des Kopfes.

Die Nieren als Speicherorgan

In den Nieren wird das angeborene Jing, die Erbenssanz, gespeichert. Diese muß dann später ständig von der erworbenen, aus den Nahrungsmitteln in den einzelnen Organen gewonnenen Essenz ernährt und ergänzt werden, was zu einer Stärkung des Nieren-Jing und somit auch des Nieren-Qi führt (SCHNORRENBARGER, VAN NGHI).

Somit hängen die Zeugungsfähigkeit, aber auch das Wachstum des menschlichen Organismus sowohl vom Jing als auch vom Qi der Nieren (Essenz bzw. Funktion) ab. Das Nieren-Jing wird dem Yin, das Nieren-Qi dem Yang zugeordnet. Dieses Yin und dieses Yang helfen einander, ziehen sich an und stoßen sich ab in einer ununterbrochenen Folge während des gesamten Lebens. Bis zur Pubertät ist dieses Nieren-Yin und dieses Nieren-Yang voll entwickelt und nimmt dann im Verlauf des Lebens immer mehr ab.

Somit haben die Nieren zwei Wurzeln: Yin und Yang (SCHNORRENBARGER, VAN NGHI).

Nieren-Yin und Nieren-Yang haben zwar verschiedene Funktionen, diese können jedoch nicht voneinander getrennt werden. Ist genügend Nieren-Yin (Jing) vorhanden, so ist auch das Nieren-Yang (Qi) stark. Ist das Yin der Nieren jedoch nicht ausreichend, wird dies immer zu einer Schwächung des Qi der Nieren führen (SCHNORRENBARGER, VAN NGHI).

Die fernöstlichen Texte beschreiben die Nieren nicht "anatomisch", sondern grundsätzlich "energetisch" (VAN NGHI). Dies mag zunächst wenig verständlich sein. Was könnten die Chinesen z.B. mit dem Wort "Erbenergie" gemeint haben? Hierzu bedarf es eigentlich nur des Studiums der neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Embryologie.

Die Ontogenese und die Phänogenese des Menschen

Die letzten 20 Jahre haben uns geradezu revolutionäre Erkenntnisse auf dem Gebiet der Menschwerdung gebracht. Noch während meines Medizinstudiums war das "Biogenetische Grundgesetz nach HAECKEL¹ mehr oder weniger die Grundlage der Entwicklung aller höheren Wesen, somit auch des menschlichen Keimlings. Kurzgefaßt hieß dies: Der Mensch wiederholt während seiner Individualentwicklung verkürzt den Prozeß der Stammesentwicklung, d.h. die Ontogenese beinhaltet eine sozusagen geraffte Phylogenese.

Nachdem es möglich war, bei Operationen rein zufällig bereits frühe menschliche Keimlinge zu erhalten und durch spezielle Fixierungsmethoden einer exakten Untersuchung zu unterziehen, ist das 'Biogenetische Grundgesetz' endgültig widerlegt. Nach BLECHSCHMIDT ist die Frage, warum aus einem Hühnerei immer ein Huhn, aus einem Froschei immer ein Frosch entsteht, so beantwortet worden, daß das Ei eines Huhnes immer schon die Anlage eines Huhns und das Froschei von Anfang an den Frosch beinhaltet.

Dies würde bedeuten, daß sich in der Embryogenese des Menschen nicht erst allmählich ein Mensch entwickelt, sondern daß er von Anfang an ein Mensch ist, weil er sich aus einer typisch menschlichen Eizelle entwickelt.

Es ist auch heute endgültig bewiesen, daß es keine sogenannten rudimentären Organe gibt, die, wie es BLECHSCHMIDT nennt, als eine Art Ruine gleichsam einen "Denkmalschutz" in der Ontogenese beanspruchen. Jedes Organ trägt ausnahmslos in seiner Entwicklung zur Gestaltung des ganzen Körpers bei, auch wenn es vielleicht wieder rückgebildet wird. Ähnlich wie HAECKEL versuchte Konrad LORENZ (zitiert nach BLECHSCHMIDT) ein "Psychogenetisches Grundgesetz" aufzustellen, das die Entwicklung der menschlichen Verhaltensformen als eine Art Wiederholung tierischer Verhaltensweisen verstehen wollte. Auch dies

dürfte durch die revolutionären Erkenntnisse auf dem Gebiet der Embryogenese in den letzten 20 Jahren widerlegt sein.

Hat man noch vor 20 Jahren die Gene als Motor der Entwicklung eines Organismus angesehen, so ist auch dies heute ad acta gelegt. Es müßten ja sonst die Gene, die in jeder Körperzelle die gleichen sind, in Bruchteilen von Sekunden von jeder Stelle des Körpers aus die Entwicklung steuern, d.h. sie müßten immer wissen, wo und wie sie gerade zu differenzieren haben (BLECHSCHMIDT). Es besteht zwar kein Zweifel, daß die Gene eine große Bedeutung für die Vererbung bestimmter Merkmale haben, sie wirken damit aber nur indirekt auf die Differenzierung eines sich entwickelnden Keimlings ein. In den Genen liegt also nicht das Muster der Differenzierung.

Aufschlußreich war der Versuch von GURDON in Oxford (zit. bei THEURER) Aus einer Eizelle des Frosches *Xenopus laevis* wurde der Zellkern entfernt und durch einen Kern aus differenzierten Darmzellen eines erwachsenen Tieres ersetzt. Einige so manipulierte Eizellen entwickelten sich durch Pathogenese ohne Befruchtung zu geschlechtsreifen Fröschen. Dies bedeutet, daß die Teilungsfähigkeit des Zellkerns und das gesamte Spektrum der darin gespeicherten Information durch Faktoren im Zytoplasma in Funktion gesetzt werden und daß das Zytoplasma den Wechsel des Erscheinungsbildes während der Entwicklung hervorbringt (BLECHSCHMIDT).

Das Zytoplasma der Eizelle und die Erbenergie (Nieren-Yin)

Das Zytoplasma der Eizelle ist rein mütterlichen, also weiblichen Ursprungs. In dieses Zytoplasma ist die gesamte Energie für die Entwicklung und das Wachstum gelegt; damit entspricht sie dem angeborenen Yin der Nieren, der sogenannten Erbenergie. In der traditionellen chinesischen Medizin ist das Nieren-Yin das reinste Yin, da es keine Yang-Anteile besitzt.

Diese Erbenergie hat keine Symptome der Fülle. Die Menge der Erbenergie wird sich aber durch pathologische Einflüsse im Verlauf des Lebens immer mehr abschwächen und Symptome der Leere wie Schwäche der Gliedmaßen oder Verlust der Libido oder Impotenz hervorrufen (SCHNORRENBARGER, VAN NGHI). Diese Erbenergie aber kann keine Verstärkung mehr erfahren, sie wurde während der Schwangerschaft von

der Mutter übertragen (VAN NGHI).

Wird das Yin der Nieren schwach, führt dies immer zu einer Schwächung des Yin der Leber. Diese Schwäche des Yin der Nieren kann aber auch dem Herzen, der Milz und der Lungen deren Yin entreißen (VAN NGHI), d.h. die vier Organe Leber, Herz, Milz und Lungen werden durch Schwächung der Erbenergie oder der Nieren-Essenz (s.o.) so geschwächt, daß in ihnen das Yang mit allen daraus resultierenden Krankheits-symptomen überwiegen wird.

Die "Quintessenz" des ARISTOTELES

Die Erbenergie der Chinesen würde somit der Quintessenz (das fünfte Wesen) der Lehre ARISTOTELES entsprechen, der sie als Äther den vier Elementen zufügte. PARACELSUS sah in ihr den Extrakt aller Elemente. Bei den mittelalterlichen Alchemisten entsprach die Quintessenz dem lebenerzeugenden und lebenerhaltenden "Spiritus" (nach BROCKHAUS Enzyklopädie).

Das "Orgon" von Wilhelm REICH

Wilhelm REICH erarbeitete, wie er selbst schreibt, auf psychotherapeutischem Gebiet die Technik der "charakteranalytischen Vegetotherapie". Er sieht in ihr als Grundprinzip die Wiederherstellung der "biopsychischen Beweglichkeit". Experimentell begründet wurde diese Technik der Neuroseheilung von ihm mit der Enthüllung der "bioelektrischen Natur der Sexualität und der Angst". In ihnen sieht er die beiden entgegengesetzten Funktionsrichtungen des lebenden Organismus: "Lustvolle Expansion und ängstliche Kontraktion".

Wilhelm REICH sagt, daß der Sexualitätsprozeß, mit anderen Worten der expansive biologische Lustprozeß, der produktive Lebensprozeß schlechthin ist.

Einfacher kann man eigentlich die Erbenergie oder das Nieren-Yin nicht erklären. Umso erstaunlicher ist aber, daß Wilhelm REICH auch die "Angst" in den Prozeß um die "Erbenergie" einfließen läßt. Ist aber nicht gerade die Angst das "Gefühl", das in der Theorie der "Fünf Wandlungen" den Nieren zugeordnet ist? Auf die Angst in Verbindung zu den Nieren kann ich hier nicht eingehen, da dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Ich verweise hierzu auf meine früheren Veröffentlichungen.

Die ursprünglich weibliche Determination des Embryo

Die "Quelle des Lebens" ist immer weiblich. Bis zur 11. Schwangerschaftswoche ist auch der Keimling in seiner Phänogenese weiblich determiniert. Wir haben das Phänomen vor uns, daß sich die männliche Geschlechtsanlage und das männliche Geschlecht nur dann entwickeln, wenn bestimmte Vorgänge eingeleitet werden. Ist dies nicht der Fall, bildet sich automatisch das weibliche Geschlecht heraus (PÖLDINGER).

Bereits im Nei King (in der Übersetzung von VAN NGHI) wird im ersten Kapitel auf die Erhaltung des Jing durch eine maßvolle Lebensführung hingewiesen.

Heute ist es jedoch möglich geworden, durch Injektion von zytoplasmatischen Substanzen fetaler Tiere oder durch Implantation fetaler Zellen in mäßigem Umfang einen Teil der verlorengegangenen "Erbenergie" zurückzugewinnen. Dies habe ich auch mit der von mir gezielt angewandten zytoplasmatischen Akupunktur voll bestätigen können. Es ist das große Verdienst von THEURER, auf das ich hier ausdrücklich hinweisen möchte, daß er - wahrscheinlich ohne Kenntnis der klassischen chinesischen Medizin - klar erkannt hat, daß im Zytoplasma die "Lebensessenz" vorhanden ist; und daß es möglich ist, mit Hilfe sogenannter zytoplasmatischer Substanzen aus fetalen Tieren beim adulten Menschen ebenso wie beim adulten Tier die im Verlauf des Lebens verlorengegangene "Erbenergie" bis zu einem gewissen Grad zu erneuern. Somit wären die Frischzellen-Therapie nach NIEHANS und die von THEURER weiterentwickelte Therapie mit zytoplasmatischen Substanzen und deren Erfolge durch die traditionelle und mehr als 2000 Jahre alte chinesische Medizin erklärbar; umgekehrt nehmen aber die Erfolge der zytoplasmatischen Therapie mit fetalen Substanzen den Gegnern der chinesischen Medizin den Wind aus den Segeln.

Literatur beim Verfasser

GOETHE im Streit mit NEWTON um
"Licht und Farbe"

F. HOLLWICH
München

Der berühmt gewordene Streit um "Licht und Farbe" entzündete sich an der Feststellung NEWTONS, daß die Farben im Lichte enthalten sind. Nach NEWTON ist das Licht heterogen; es besteht aus "farbigen Lichtstrahlen" und kann in diese zerlegt werden. Nach GOETHE hingegen ist das Licht "das einfachste, unzerlegteste homogenste Wesen, das wir kennen". Es ist nicht zusammengesetzt, am wenigsten aus farbigen Lichtern. Jedes Licht, das eine Farbe angenommen hat, ist dunkler als das Licht. Das Helle kann nicht aus Dunkelheit zusammengesetzt sein." Die Farben, so formulierte es GOETHE, sind nicht im Licht enthalten, sie entstehen aus der Polarität von Hell und Dunkel und nicht aus dem Licht allein, das "blendend farblos" ist. Alle Farben entstehen aus einer Vermischung von Licht und Finsternis. Alle Farben bedürfen der "Trübe". Tritt "Trübe" vor Licht, so entstehen rötliche, tritt "Trübe" vor Finsternis, so entstehen bläuliche Farben. Nach NEWTON sind die Farben bereits ursprünglich da, bei GOETHE entstehen sie erst.

Diese Differenz der Ansichten nahm ihren Ausgang von dem bekannten Newtonschen Versuch. Um die physikalische Natur des Lichtes und sein Verhältnis zu den Farben aufzuklären, bediente sich NEWTON (1666) eines Prismas: "I procured me a triangular glassprism to try therewith the celebrated phenomenon of colours." Seinen Versuch demonstrierte NEWTON durch eine von ihm angefertigte Zeichnung (Abb. 1). NEWTON leitete durch eine kleine Öffnung ein Lichtbündel in eine dunkle Kammer, um den Verlauf desselben besser beobachten zu können. Von einer Sammellinse aufgefangen, ging das Licht durch ein Prisma hindurch. Durch die unterschiedliche Brechung gelang es NEWTON, das Lichtbündel in einzelne Strahlen aufzuspalten. Und siehe da, durch die unterschiedliche Brechung der Strahlen entstanden verschiedene Farben. Jeder aus dem Licht abgezweigte Strahl entwarf beim Auftreffen auf die Leinwand eine andere Farbe. Leitete er das einfarbige Licht eines so abgezweigten, einzelnen Strahles wiederum durch ein zweites Prisma, so entstanden keine neuen Farben mehr. Faßte er hingegen die aufgespaltenen einzelnen Strahlen durch ein

umgekehrtes Prisma wieder zusammen, so vereinigten sich dieselben zu "weiß". Daraus schloß NEWTON, daß "das weiße Licht aus sieben farbigen Lichtern zusammengesetzt sei". Hätte NEWTON hingegen die durch das Prisma einzeln aufgespaltenen Strahlen nicht auf die Leinwand gerichtet, sondern - farblos wie sie waren - ins Freie geleitet, dann hätten diese sich mit dem farblosen Tageslicht vermischt, ohne farbig in Erscheinung zu treten. Die Newtonsche Definition, wonach das "weiße" Licht aus Lichtern der verschiedenen Farben zusammengesetzt sei, hat in dieser Formulierung Eingang in die Physikbücher der ganzen Welt gefunden. Noch Max BORN, der Nobelpreisträger, schreibt 1932 in seiner "Optik", NEWTON habe die "Grundeigenschaft des farbigen Lichtes entdeckt". Auch nach HEISENBERG gilt entsprechend der Newtonschen Lehre "das weiße Licht als zusammengesetzt aus Lichtern der verschiedenen Farben".

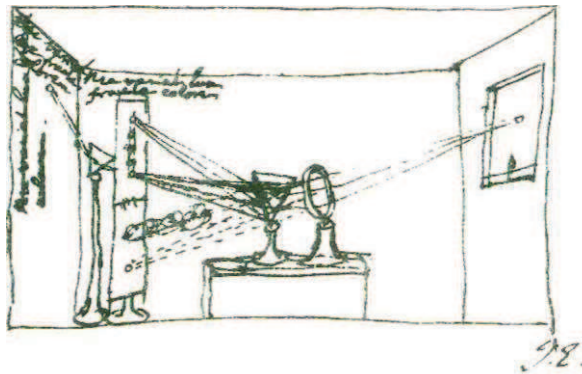


Abb. 1 NEWTONS Versuch nach Skizze NEWTONS. Durch eine Sammellinse aufgefangen, wird das .in der Dunkelkammer "weiß" aufleuchtende Lichtbündel durch ein Prisma aufgefächert. NEWTON erkannte die zusammengesetzte Natur des Lichtes: "Weißes" Licht besteht aus den von ihm ursprünglich als "farbig" bezeichneten Strahlen seines Spektrums.

Zwischen der Auffassung von NEWTON und GOETHE besteht jedoch nach HEISENBERG keine unüberbrückbare Divergenz. Zur Farbentstehung sagte HEISENBERG nämlich: "Aus dem Weißen können durch äußere Einwirkungen Farben ausgesondert werden. Da zu diesem Aussondern stets Materie

notwendig ist, die Licht wegnimmt und damit zu vergleichen ist mit dem, was GOETHE das Trübe oder Dunkle nennt, so ist es auch nach der Newtonschen Theorie sehr wohl verständlich, daß aus dem weißen Licht nur durch die Wechselwirkung mit dem Trüben die Farben entstehen. Trotzdem ist in beiden Theorien die Ordnung der Erscheinungen vollständig verschieden. Die einfachste Erscheinung der Newtonschen Theorie ist der eng begrenzte einfarbige Lichtstrahl, der durch komplizierte Vorrichtungen vom Licht anderer Farbe und anderer Richtung gereinigt ist. Der einfachste Begriff der Goetheschen Lehre ist das helle, uns umflutende Tageslicht."

Vereinfacht ausgedrückt kann man sagen, Farben entstehen auch ohne die Mitwirkung eines Prismas überall da, wo Licht auf "Materie" trifft und, dadurch gebrochen, zerlegt wird. Das trifft auch, wie GOETHE sich zu zeigen bemüht hat, für die Entstehung der Farben in der freien Natur zu. Durch NEWTONS Versuch wissen wir, daß Licht zusammengesetzt ist aus verschiedenen Strahlen, von denen jeder einer eigenen Farbe entspricht. NEWTON ging es in erster Linie um die Aufklärung der optischen Natur des Lichtes, um seine Zusammensetzung. Durch Brechung mit einem Glasprisma zerlegte er das Licht in sein Spektrum. Spektrum ist bekanntlich die Auffächerung der im Licht enthaltenen Strahlen und ihre systematische Anordnung entsprechend ihrer Wellenlänge. Die Farben des Spektrums, wie sie sich heute durch exakte Messung ihrer Wellenlänge ergeben - Messungen, die zur Zeit NEWTONS noch nicht möglich waren - sind das kurzwellige Violett und Blau, das mittelwellige Grün und Gelb sowie das langwellige Rot. Farben einer einzigen Wellenlänge nennt man monochromatisch oder Spektralfarben. NEWTON war an der Farbe als solcher nicht weiter interessiert, da Farbe als Erlebnis physikalisch nicht faßbar ist. Physikalisch kann jede Farbe nur einer bestimmten Wellenlänge des Lichtes zugeordnet werden. Farbe ist schlechthin eine Empfindung und damit ein psychologisches Phänomen, das seine Entstehung und damit seine Wahrnehmung einem physiologischen Vorgang in unserem Auge verdankt. Gerade dieses Farberlebnis, welches uns durch das "uns umflutende Tageslicht" vermittelt wird, war es, das GOETHE in den Mittelpunkt seiner Untersuchungen und Beobachtungen stellte. Farbe könnte nach GOETHE sogar "gefühl" werden: "Ich habe nichts dagegen, wenn man die Farbe sogar zu fühlen glaubt, ihr eigenes Eigenschaftliche würde dadurch noch mehr bestätigt. Auch zu schmecken

ist sie. Blau wird alkalisch, Gelbrot sauer schmecken. Alle Manifestationen der Wesen sind verwandt."

Die physiologischen Farben machen das Fundament seiner Lehre aus. Hier hat GOETHE erstmals schwer zu fassende Erscheinungen des lebendigen Auges gesammelt und dargestellt. Ich nenne nur seine Entdeckung der Gegen- oder Komplementärfarbe, die wir heute Sukzessivkontrast (Nachbild) nennen, sowie den Simultankontrast und die farbigen Schatten. In seinem Beitrag "die sinnlich-sittliche Wirkung der Farbe" schildert GOETHE erstmals eingehend, wie einzelne Farben besondere Gemütsstimmungen ergeben. So ist Gelb eine "heitere muntere, sanft reizende Farbe", von "prächtiger und edler Wirkung", "warm und beaglich".

"Diesen erwärmenden Effekt kann man am lebhaftesten bemerken, wenn man durch ein gelbes Glas, besonders an grauen Wintertagen eine Landschaft ansieht." Hingegen gibt uns Blau "ein Gefühl von Kälte", "Zimmer, die rein blau austapeziert sind, erscheinen weit, aber eigentlich leer und kalt." Blau ist aber auch "die Farbe der Sehnsucht, der Ferne, der Ruhe, der Sanftmut, der Versenkung, auch der Wehmut und der Trauer. Daher die Blaue Blume der Romantik." Hingegen ist Rot, von GOETHE oft Purpur genannt, "die höchste aller Farberscheinungen".

GOETHE stellt in diesem Zusammenhang einen sechsteiligen Farbkreis auf (Abb. 2). Die Gegenfarbe im Farbkreis wird "harmonisch" genannt, weil es dem Auge erfreulich ist, die Farbe, die es als Geforderte selbst hervorbringt, in der Realität geboten zu bekommen. Gelb und Rot, Blau, Grün und Purpur sind "harmonisch". "Charakteristisch" nennt er Farben-Zusammenstellungen, die im sechsteiligen Farbkreis nicht wie die harmonischen durch zwei, sondern nur durch eine Farbe getrennt sind, wie Grün und Blau, auch Gelb und Grün. "Charakterlos" nennt er die Zusammenstellung von Nachbarfarben in seinem Farbkreis. "Sie liegen zu nahe aneinander, als daß ihr Eindruck bedeutsam werden könnte." So sagt er: "Gelb und Grün hat immer etwas gemein-heitertes, Blau und Grün aber immer etwas gemein-widerliches, weswegen unsere guten Vorfahren diese letzte Zusammenstellung auch "Narrenfarbe" genannt haben."

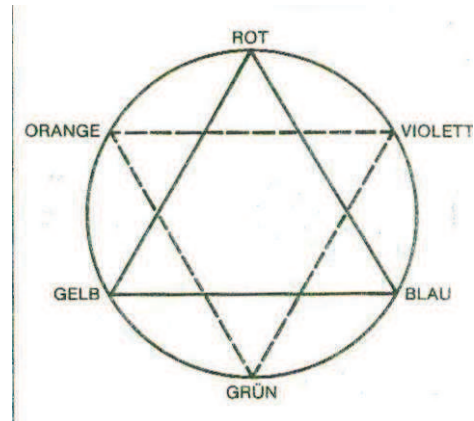


Abb. 2 Farbkreis nach GOETHE (schematisch). GOETHE unterschied zwischen kalten und warmen Farben.

Angeregt durch NEWTON unternahm auch GOETHE (1790) Prismenversuche. Er ging jedoch nicht in die Dunkelkammer, sondern führte dieselben in der Helle des Tageslichtes aus. Beim Blick durch ein Prisma auf eine weiße Wand vermißte er die Farben. Diese tauchten jedoch sofort auf, wenn er das Prisma gegen das Fensterkreuz richtete. Daraus schloß GOETHE, daß die Farben nicht im Licht enthalten sind, sondern nur an den Rändern von Hell und Dunkel auftreten oder da, wo Licht und Finsternis aufeinanderstoßen.

In Wiederholung der Goetheschen Versuche kann man sich dieses Farbenspiel auf einfache Weise selbst vorführen. Betrachtet man schwarze und weiße Streifen (Abb. 3) auf weißem bzw. schwarzem Grund durch ein dreikantiges Prisma, dann entstehen an der Trennungslinie von Weiß und Schwarz zwei Kantenspektren. Im hellen Spalt, d.h. auf weißem Grund, sieht man am oberen und unteren Rand je ein Halbspektrum: am oberen Rand Rot und Gelb, am unteren Rand Blau und Violett. Verengt man den Spalt zum Beispiel durch Betrachtung aus größerer Entfernung, dann gehen die beiden Halbspektren ineinander über. An der Berührungsstelle, wo Gelb vom oberen und Blau vom unteren Halbspektrum zusammenfließen, entsteht Grün. Wir haben somit ein konti-

nuierliches Spektrum vor uns mit den Farben des Regenbogens: Rot, Gelb, Grün, Blau und Violett. Richtet man hingegen das Prisma auf einen schwarzen Spalt, so sieht man da, wo Schwarz an Weiß grenzt, die Farben "gewissermaßen umgekehrt". Es entsteht jedoch kein Grün, da Gelb und Blau nicht aneinanderstoßen.

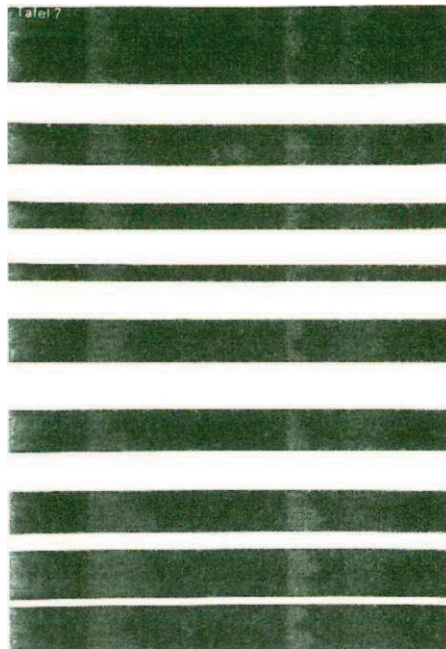


Abb. 3 Schwarz-weiße Streifen zum Selbstversuch. Beim Blick durch ein dreikantiges Prisma sieht man an den Rändern, an den Grenzen von Schwarz und Weiß, zwei Farbstreifen, einen rot-gelben und einen blau-violetten. Ist der weiße Streifen schmal, dann berühren sich Gelb und Blau, so daß ein schmaler Grünstreifen entsteht. Betrachtet man einen schwarzen Spalt auf weißem Grund, dann entstehen die Komplementärfarben des Spektrums.

Vergleicht man die beiden Prismenversuche, so hat NEWTON in seinem durchaus exakten Dunkelversuch das Licht durch ein Prisma aufgefächert und die Strahlen einzeln auf die Leinwand projiziert, wo sie "farbig" reflektiert wurden. GOETHE hat unter Verwendung eines

weißen Spaltes auf schwarzem Grund bei seinem "Prismen-Hellversuch" zwei Halbspektren erhalten, die, zur Berührung gebracht, ebenfalls die Farben des Regenbogens erkennen lassen. Vereinfacht könnte man sagen, daß GOETHE insofern NEWTON bestätigt hat, als er in anderer Versuchsanordnung unter anderen, nämlich Tageslichtbedingungen, ebenfalls eine "farbige" Aufsplitterung des Lichtes mit Hilfe der Brechkraft eines Prismas zu zeigen vermochte.

Trotz dieser Berührungspunkte, auf die HEISENBERG hingewiesen hat entwickelte sich GOETHE zum entschiedenen Gegner NEWTONS. Der erste Streitpunkt war, wie schon erwähnt, daß nach NEWTON das "weiße", richtiger gesagt, das "farblose" Licht bereits die Farben enthalten solle. Dem widersprach GOETHE, zweifellos zu Recht. Auch NEWTON ist seine physikalisch fehlerhafte Ausdrucksweise nicht entgangen. In seiner "Definition", die er dem Hauptwerk später hinzufügte, berichtete er seine - wie er gewissermaßen entschuldigend sagte - "volkstümliche Ausdrucksweise". Seinen Irrtum korrigierend fügte er nämlich einschränkend hinzu, wenn er von "farbigen" Strahlen spreche, so sei dies "nicht im wissenschaftlichen sondern im volkstümlichen Sinne" gemeint, denn: "For the rays to speak properly are not coloured." Also streng genommen sind die Strahlen nicht farbig, Diese Berichtigung war offenbar weder GOETHE noch einem seiner Zeitgenossen bekannt; sie hätte GOETHE voll bestätigt und des unfruchtbaren Streites enthoben.

Der zweite Streitpunkt GOETHES war, daß die Brechung der Strahlen durch ein Prisma allein nicht ausreichen könne, um Farben hervorzurufen, da nach seiner Ansicht das Licht keine Farben enthalte. Farben entstehen an Rändern und Kanten, wo Hell und Dunkel zusammenstoßen, oder aus der "Trübe", d.h. beim Auftreffen des Lichtes auf atmosphärische Erscheinungen, die erst diese Farben erzeugen, wie zum Beispiel eine Gewitterwolke oder eine Nebelwand.

Zweifellos besteht auch diese Feststellung GOETHES zu Recht. Das farblose Licht bleibt auch nach der Aufspaltung durch ein Prisma farblos, d.h. auch durch Zerlegung des Lichtes in seine einzelnen spektralen Anteile gewinnen dieselben keine Farbe. Farben entstehen erst, wenn diese Lichtstrahlen auf ein Hindernis stoßen. Ein solches Hindernis waren im Newtonschen Versuch die Leinwand, im Goetheschen

Versuch die Ränder und Kanten des Fensterkreuzes bzw. die Trennungslinien von weißen und schwarzen Streifen, ("Materie" nach HEISENBERG)

Im Dunkelversuch, und daran ist nicht zu zweifeln, ist es NEWTON einwandfrei gelungen, das einfallende Lichtbündel in seine Strahlen, d.h. in seine kurz-, mittel- und langwelligen Anteile zu zerlegen, da diese Strahlen durch das Prisma unterschiedlich gebrochen werden. Farblos jedoch waren diese "zerlegten" Strahlen auch in seiner Dunkelkammer nicht, da es sich um farblose elektromagnetische Strahlen handelte. NEWTON konnte auch nach der Zerlegung des Lichtes in seine spektralen Anteile Farben erst erkennen, als diese auf die Leinwand, also auf "Materie" stießen und von dort in sein Auge reflektiert wurden. Bis zum Auftreffen auf die Netzhaut seines Auges blieben auch die in ihre Spektralanteile aufgefächerten Lichtstrahlen farblos.

NEWTON konnte jedoch mit den damaligen Möglichkeiten, die durch prismatische Brechung erzeugten einzelnen farblosen Strahlen nicht messen und damit auch ihre Existenz physikalisch nicht nachweisen. NEWTON mußte für diesen Nachweis einen höchst subjektiven Vorgang zu Hilfe nehmen, nämlich sich der Empfindung seines Auges bedienen. Erst in der Netzhaut seines Auges nahmen die einzelnen farblosen - wie GOETHE richtig erkannte - "keine Farbe enthaltenden" Strahlen jene Farben an, die der Regenbogen zeigt. Erst seit VON FRAUNHOFER (1821) ist es möglich, diese Strahlen objektiv zu messen, d.h. ihre Wellenlänge, die beim Auftreffen auf die Netzhaut die "Empfindung" rot oder grün auslöst. Erst seither ist es physikalisch korrekt zu sagen, daß die von NEWTON durch das Prisma erzeugten Strahlen dem Spektrum des Tageslichtes entsprechen.

Also war auch der in allen Physikbüchern als klassisch zitierte Newtonsche Versuch im physikalischen Sinne nicht physikalisch exakt, sondern nur spekulativ zu Ende geführt.

Nach Max BORN "gehören Farbempfindungen in die Physiologie". Die Physik hat im wesentlichen nur mit solchen Erscheinungen des Lichtes zu tun, die sich "unabhängig vom Auge mit physikalischen Mitteln nachweisen lassen". Der Newtonsche Versuch war somit die Kombination eines objektiven physikalischen Versuches, dessen Ergebnis subjektiv

d.h. physiologisch durch die Empfindung des Auges gedeutet wurde. Erst dadurch, daß NEWTON die physikalisch unzulässige Empfindung seines Auges zu Rate zog, glaubte er durch die Farbempfindung festzustellen, daß es ihm gelungen sei, durch prismatische Brechung das Licht in seine einzelnen Strahlen zu zerlegen. Diese Deutung hing jedoch von der damals noch nicht prüfbareren Farbentüchtigkeit der Netzhaut des Newtonschen Auges ab. Wäre seine Netzhaut z.B. farben-schwach gewesen, wie die seines Landsmannes J. DALTON (1766 bis 1844) durch den die Farbenschwäche erst wissenschaftlich bekannt wurde, dann hätte er weder Rot noch Grün wahrnehmen können. Trotz seiner Farbentüchtigkeit ist auch NEWTON einer Sinnestäuschung erlegen, die zeigt, wie subjektiv seine Beobachtung war. NEWTON glaubte nämlich, sieben Farben (Rot, Orange, Gelb, Grün, Blau, Indigo und Violett) gesehen zu haben.

Im Zuge seiner Farbstudien hat GOETHE auch sorgfältige Untersuchungen an Farbblinden vorgenommen, denen der Heidelberger Ophthalmologe W. JAEGER eine eigene Studie gewidmet hat.

Wir wissen heute, daß, exakt gemessen und damit physikalisch objektiviert, nur fünf Farben im Spektrum vorhanden sind, nämlich Rot, Gelb, Grün, Blau und Violett. Das sind auch die Farben des Regenbogens. Alle anderen Strahlen, die uns umgeben, sind elektromagnetische unsichtbare Strahlen von Wellenlängen mit bekannter Periode (Frequenz) und Fortpflanzungsgeschwindigkeit. Was jedoch die Spektralfarben betrifft, so entspricht jede einer zugehörigen Wellenlänge des sehr kleinen sichtbaren Spektrums, die jedoch erst als Farbempfindung wahrgenommen wird, wenn sie in unser Auge fällt.

In Bezug auf die von GOETHE in seiner Farbenlehre entwickelten Erkenntnisse ist es daher nach HEISENBERG verständlich, daß die Newtonsche Lehre, "die eine gewisse Herrschaft über die Lichterscheinungen ermöglicht und sie praktischen Zwecken dienbar macht, doch an keiner Stelle dazu verhilft, die farbige Welt, die uns umgibt, lebendiger mit unseren Sinnen aufzunehmen". GOETHE nämlich ging es in erster Linie nicht um die physikalische Seite von Licht und Farbe, sondern um ihre physiologische Wirkung: "Am farbigen Abglanz haben wir das Leben!" In diesem Sinne ist auch sein Kapitel über die sinnlich-sittliche Wirkung der Farben zu verstehen, das gleichzeitig

eine Harmonielehre der Farben darstellt. GOETHE stellt eine symmetrische Ordnung der Farben nach polaren Verhältnissen her. Für GOETHE war Finsternis nicht wie für den Physiker Abwesenheit von Licht, sondern der Gegenpol zu Licht, eine wirkende Kraft. Allgemein bekannt ist der schon erwähnte Farbenkreis GOETHES (vergleiche Abb. 2) mit sechs Grundfarben in der Reihenfolge Rot, Violett, Blau, Grün, Gelb, Orange. Dieser sechsteilige Farbenkreis zeigt "Totalität", da er, durch Zwischentöne ergänzt, alle Farbtöne enthält, die wir unterscheiden können. Jeder Farbe liegt in diesem Kreise die Komplementärfarbe gegenüber. So fordert nach GOETHE das Rot die Komplementärfarbe Grün, das Blau das Gelb. Gegenüberliegende Farben ergeben nach GOETHE "rein harmonische, aus sich selbst entspringende Zusammenstellungen, welche immer Totalität mit sich führen". Diese gesetzmäßige Ergänzung zur "Totalität" zeigt nach GOETHE die Bindung in den Nachbildern des Auges. Auch im Nachbild des Auges fordert Rot das Grün, Gelb das Blau, wie sich jeder selbst überzeugen kann: Wird zum Beispiel ein gut beleuchtetes Grün 20 Sekunden lang unverwandt betrachtet, so erscheint einige Sekunden nach Abwenden des Blickes auf eine mäßig erleuchtete weiße Fläche oder nach Lidschluß eine negatives Nachbild in der Gegenfarbe Rot (Komplementär- bzw. Kompensativfarbe).

GOETHE sah den Gegensatz, von warmen und kalten Farben, die Bedeutung von Licht und Schatten sowie von Hell und Dunkel in einem Bilde sowie die Tatsache, daß harmonische und disharmonische Farbwirkungen auf Gegenwirkungen beruhen. Aber auch im Wissen um die Wirkung der Farben auf die Psyche und das Gemüt war GOETHE seiner Zeit voraus.

In unserer heutigen Welt hat niemand diese "sinnerfüllende Harmonie" der Farbwirkungen besser herausgearbeitet als Heinrich FRIELING in seinen beiden Monographien "Das Gesetz der Farben" und "Farbe im Raum", die eine angewandte Farbenpsychologie darstellen, in der alle diesbezüglichen Fragen beantwortet werden.

Wie man sich heute die Einstellung auf die Wahrnehmung der Farben in der freien Natur vorzustellen hat, soll das folgende Beispiel erläutern: Farbsehen am Beispiel einer Tulpe. Farbloses Tageslicht das auf eine Tulpe ("Materie" nach HEISENBERG) fällt, enthält sämt-

liehe Wellenlängen des sichtbaren Spektrums. Die Blätter der Tulpe reflektieren nur die langwelligen Strahlen, die in unserem Auge als Rot empfunden werden. Der Stengel wiederum reflektiert nur mittelwellige Strahlen, die in unserem Auge den Farbreiz Grün auslösen. Daraus kann man schließen, daß das Blatt der Tulpe die dem Grün und der Stengel die dem Rot entsprechenden Wellenlängen absorbiert. Die übrigen Anteile werden entweder ebenfalls absorbiert oder verstreut. Wir sehen jedoch die von der Tulpe reflektierten Strahlen nicht farbig. Zwischen der Tulpe und unserem Auge ist der Raum farblos. Farbe entsteht erst als Empfindung beim Auftreffen der farblosen Strahlen auf die Netzhaut des Auges. Wäre die Netzhaut unseres Auges nicht farbempfindlich, würden wir die Welt nur mit verschiedenen Helligkeitsabstufungen "Grau in Grau" sehen.

Am klarsten hat das SCHOPENHAUER, angeregt durch GOETHES Farbenlehre, ausgedrückt: "Der Körper ist 'rot' bedeutet, daß er im Auge die rote Farbe bewirkt. Farbe ist und bleibt Affektion des Auges." Farbe "ist der im Auge hervorgebrachte Zustand".

In diese Darstellung fügt sich passend das Beispiel von der Tulpe ein. Die farblosen Strahlen des Spektrums werden erst durch den physiologischen Prozeß des Sehvorganges im Auge zur Farbe. Farbe ist keine den Gegenständen selbst anhaftende Eigenschaft, sondern eine Empfindung, die als solche von der Netzhaut des Auges vermittelt wird.

Netzhaut des Auges

Die Netzhaut ist ein etwa 0,3 bis 0,4 mm dickes Häutchen von zellophanartiger Durchsichtigkeit. Fällt Licht auf die Netzhaut, so erregt es durch einen photochemischen Prozeß die Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen), die den lichtempfindlichen "Sehpurpur" enthalten, zu elektrischen Signalen. Diese werden im direkten vertikalen Durchgang an die Bipolaren und Ganglienzellen weitergegeben. Die Querverbindungen (Horizontal- und Amakrinzellen) stellen den horizontalen Kontakt zwischen den Nervenzellen her. An den Berührungstellen, den Kontakten, sind die Nervenzellen durch Synapsen verbunden, die chemische Überträgerstoffe (Transmitter) freisetzen. Auf diese Weise wird die elektrische Erregung über die Sehnervenfasern, den Sehnerv und die Sehbahn bis zum Sehzentrum weitergeleitet.

Es ziehen jedoch auch Sehnervenfasern zum Zwischenhirn (Hypothalamus) und zum Dach des Mittelhirns (Tektum).

Erstmals konnte YOUNG (1801) zeigen, daß durch Mischung der drei Grundfarben Violett, Grün und Rot auch die beiden anderen im Lichtspektrum enthaltenen Grundfarben Blau und Gelb entstehen und von der Netzhaut wahrgenommen werden. Aus diesem Versuch entwickelte sich die heute allgemein angenommene Young-Helmholtzsche Theorie, wonach das menschliche Auge nur Rezeptoren für diese drei Grundfarben enthalte.

Es gibt in der Netzhaut drei verschiedene Zapfentypen mit Sehfärbstoffen (Photopigmente) für die Absorption des kurzwelligen Blau-, des mittelwelligen Grün- und des langwelligen Rotanteiles des Lichtspektrums. Einzelnen oder in Wechselwirkung vermitteln diese drei Zapfentypen über das Sehzentrum die Empfindung "Farbe".

Aus der Sicht des Physikers entstehen die Färb- bzw. Buntempfindungen folgendermaßen: "Das Zusammenspiel dreier Zapfenarten mit verschiedener spektraler Empfindlichkeit ermöglicht nun nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative Unterscheidung der wahrgenommenen Strahlung: Verschiedene Strahlungsbeschaffenheit führt zu verschiedenen Buntempfindungen - im Gegensatz zum Stäbchensehen, das nur in der Helligkeit abgestufte unbunte Empfindungen liefert" (M. RICHTER).

Beweisend dafür, daß "Farbe" erst durch einen Vorgang in der Netzhaut entsteht, daß Farbe eine "Affektion des Auges" ist, sind die rund 10% der Männer, denen bei vollem Sehvermögen das Erkennen von Farben versagt ist. Etwa 8% von ihnen sind rot-grün-blind. Die Sehzellen des Rot-Grün-Farbenblinden können gewisse Wellenlängen des Lichtes zwischen 670 nm (Rot) und 520 nm (Grün), die von Gegenständen oder Körpern (Materie) zurückgeworfen werden, nicht farbig differenzieren, d.h. nicht in ihre Farben auflösen. Die objektiven Strahlungen des sichtbaren Lichtes werden zum Licht und zur Farbe erst in unserer Empfindung. Licht und Farbe sind nach TRENDELENBURG keine den Gegenständen selber anhaftenden Eigenschaften, sondern Empfindungen. Diese Farbempfindung ist an bestimmte Wellenlängenbereiche gebunden. Wirken alle im diffusen Tageslicht vertretenen

farblosen Strahlen gleichzeitig auf die Netzhaut ein, dann entsteht die Weiß-Empfindung, bei geringerer Lichtstärke die Grau-Empfindung. Für Tierliebhaber ist es vielleicht interessant, daß Hunde und Katzen farbenblind sind, sie nehmen wie die Farbenblinden nicht die Farbe, sondern nur die Helligkeitsunterschiede der verschiedenen Wellenlängen wahr (Abb. 4).

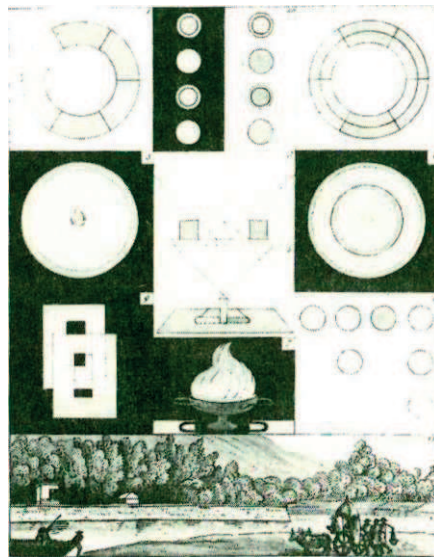


Abb. 4 "Farbensehen" eines Farbenblinden

Fehlentwicklungen durch einseitige physikalische Betrachtung

Was jedoch daraus wird, wenn man das Phänomen Licht nur von der physikalischen Seite aus betrachtet, hat HEISENBERG klar erkannt, wenn er sagt: "Schon der einfarbige Lichtstrahl, der einen Grundbegriff der Newtonschen Optik bildet, ist ein unserer Anschauung ungewohnter Begriff." HEISENBERG spricht sogar von der "Ablösung der Naturwissenschaft von der Sinnenwelt". Er zitiert GOETHE, der sagte, daß das, was der Physiker mit seinen Apparaten beobachte, nicht mehr die Natur sei, und daß es weitere und lebendigere Bereiche der Natur gebe, die eben dieser Methode der Naturwissenschaft nicht zugänglich seien.

Beispiele, wie sehr die rein physikalische Betrachtung des Lichtes zur Abkehr von der natürlichen Empfindung führt, sehen wir in der Herstellung von Leuchtstofflampen mit ihrem reduzierten, ja "denaturierten" Spektrum (Abb. 5).

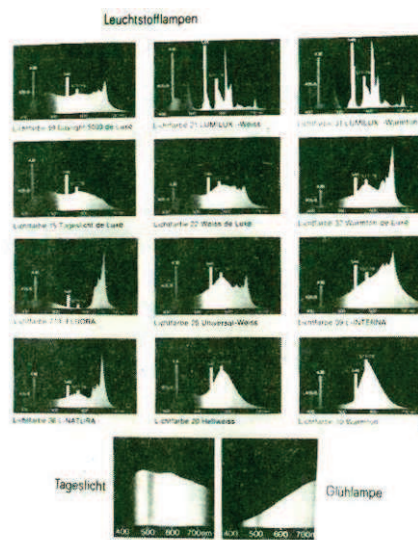


Abb. 5 Vergleich der reduzierten ("denaturierten") Spektren der Leuchtstofflampen "Typ 25 Universalweiß" und "Lichtfarbe 32 Warmton de Luxe" mit dem Tageslicht und der Glühlampe. Bei der von der Lichtindustrie bevorzugten Angabe der Farbtemperatur nach KELVIN, die die Lichtfarbe mit einer Zahl angibt, bleibt "die spektrale Zusammensetzung nicht berücksichtigt" (H. KÜPPERS, 1972). "Die Farbtemperatur" sagt "nichts über die spektrale Strahlungsverteilung" aus, "denn sie bezieht sich nur auf die Farbgleichheit. Leider wird das in der Praxis viel zu häufig mißachtet" (M. RICHTER, 1976).

Ausgehend von der höchsten Hellempfindlichkeit des menschlichen Auges hat man unter Vernachlässigung des kurz- und langwelligen Spektralanteile noch vor wenigen Jahren als "leuchttechnisches Spitzenwerk" die Dreibandlampe (Abb. 6) konstruiert. Als sofortiger Nachteil der alleinigen flächenhaften Deckenbeleuchtung mit Leuchtstoffröhren zeigte sich einmal das erschwerte plastische Sehen infolge der Schattenlosigkeit sowie die Notwendigkeit, die Beleuchtungsstärke auf das drei-, manchmal sogar auf das vierfache gegenüber der früheren punktförmigen Glühlampenbeleuchtung zu erhöhen. Beispiel: Für

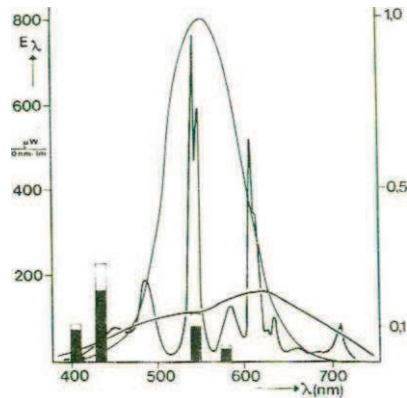


Abb. 6 Dreibandlampe, der die Lichtempfindlichkeit des menschlichen Auges zugrunde liegt. Dieses frühere "Flaggschiff" der Leuchtstofflampen-Industrie ist das Musterbeispiel eines "denaturierten Spektrums". Es sind nur minimale kurzwellige (400-450 nm) und langwellige (650-700 nm) Anteile vorhanden.

Schulräume mit Glühlampenbeleuchtung wurden international früher 300 Lux empfohlen, für die fensterlose, mit Leuchtstofflampen in Röhrenform ausgestattete Schule in Neu-Isenburg waren es 1200 Lux.

Darüberhinaus wurden ohne Not fensterlose Schulen, Büroräume, Sportstätten sowie Laboratorien gebaut. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, wie dieser Schildbürgerstreich, der jedes Naturempfinden vermissen läßt, von einseitig physikalisch orientierten Fachleuten "begründet" wurde. Jene Lichtexperten haben 1971 mit dem in der damaligen DIN 5035 festgelegten Dogma "Kunstlicht ist gleich Tageslicht", den Bau fensterloser Schulen in der Kultusministerkonferenz mit folgender Begründung durchgesetzt:

"Die ausführlichen Diskussionen in der von der Kultusministerkonferenz eingesetzten Schulbaukommission haben gezeigt, daß keine Anhaltspunkte für die unterschiedliche Wirkung von Tages- und Kunstlicht gegeben sind, wenn die Beleuchtungsstärken bei beiden Lichtquellen annähernd gleich sind und der Aufenthalt in den Räumen nicht über jeweils 12 Stunden hinausgeht (SCHOBER, 1959, 1971). Wie sich das Ergebnis dieser "Diskussionen" bundesweit auswirkte, zeigte sich

schon nach Jahresfrist. Die gesundheitlichen Störungen, die diese "Lichtkäfige" (HÖFLING) bei Schülern und Lehrern auslösten, waren so zahlreich, daß später mit enormem Kostenaufwand in diese vollklimatisierten "Modell-Schulen" jene Fenster eingebaut wurden, auf die man ursprünglich glaubte verzichten zu können. Licht ist in der Anwendung im täglichen Leben eben nicht nur elektromagnetische Schwingung, obschon noch vor kurzem ein führender Lichtfachmann erklärte, er sähe keinen Unterschied zwischen den Strahlen, die von einer künstlichen Lichtquelle und denen, die von der Sonne kämen (Persönliche Mitteilung).

Licht ist - in Abwandlung eines GOETHE-Wortes - ein "besonderer Stoff" Künstliches Licht aus den modernen Leuchtstoffröhren ist mit gewisser Einschränkung und dem Hinweis auf die auch heute noch wesentlich verträglichere Glühlampe durchaus ein Ersatz für Tageslicht, sofern man nur den Sehvorgang betrachtet. Licht, das in das Auge einfällt, vermittelt jedoch nicht nur das Erkennen von Form und Farbe unserer Umgebung. Licht beeinflußt entsprechend seiner spektralen Zusammensetzung sehr unterschiedlich neben der Stimmung des Menschen auch seinen Stoffwechsel und seine Hormone (HOLLWICH und DICKHUES). Licht in der Schule und am Arbeitsplatz sollte daher - soweit es die Jahreszeit erlaubt - in erster Linie Tageslicht sein. KÜKELHAUS hat das sehr treffend in die Worte gefaßt: "Was am Auge fehlgeleitet wird, trifft den ganzen Menschen." Besonders trifft das bei der heute oft in fensterlosen Räumen ausgeübten Bildschirmarbeit zu, bei der die Augen durch die wechselvolle Beanspruchung sehr schnell ermüden.

Zusammenfassung

Die vorstehend behandelte, von GOETHE ausgehende Streitfrage kann man einer Lösung zuführen, wenn man die Leistungen beider Forscher würdigt und erkennt, daß diese zwar dem gleichen Thema "Licht und Farbe" gelten, dieses jedoch auf völlig verschiedener Ebene behandeln.

Insofern bestand eigentlich keine unmittelbare Berührung und auch kein Anlaß zu einer Auseinandersetzung. Beide sprechen deshalb auch eine verschiedene Sprache, weil sie eben das Phänomen "Farbe" mit verschiedener Zielsetzung und mit verschiedener Methodik zu ergründen versuchten. NEWTON hat die Zusammensetzung des Lichtes in physikalisch-

optischer, GOETHE die Wirkung von Licht und Farbe in physiologisch-psychologischer Hinsicht aufgeklärt.

Was den Kernpunkt des Widerspruches "farbige Strahlen" betrifft - von NEWTON selbst noch in seinen "Definitionen" richtiggestellt - so bestand GOETHES Einwand zweifellos zu Recht. Auch GOETHES Ansicht über die "Weißempfindung" als etwas subjektiv Einheitliches muß, entgegen NEWTON, der hier rein physikalisch denkt, als durchaus zutreffend bezeichnet werden. In diesem Zusammenhag hat VON TSCHERMAK richtig bemerkt: "In der Beurteilung von Weiß hat jeder auf seinem Gebiet recht, jedoch jeder auf dem des anderen unrecht."

In dem weiteren Widerspruch GOETHES zu NEWTON, wonach die Farben nicht im Licht enthalten, sondern aus dem Licht entstehen, steht auch HEISENBERG auf der Seite GOETHES, da zum "Aussondern stets Materie notwendig ist". GOETHES "Materie" waren bei seinem Prismen-Hellversuch die Kanten und Ränder sowie die Vereinigung von Hell und Dunkel (das "Trübe"), NEWTONS "Materie" war bei seinem Prismen-Dunkelversuch die Leinwand, welche die farblosen Strahlen auffing und ins Auge reflektierte, wo sie Farbempfindungen auslösten.

Im Ganzen gesehen bestanden GOETHES Einwände durchaus zu Recht; sie werden bestätigt vor allem durch NEWTONS eigene Richtigstellung seiner Fehlaussage von den "farbigen Strahlen": Es gibt keine "farbigen Strahlen"! Zum anderen bedürfen die farblosen Strahlen eines brechenden Mediums, das reflektiert, und eines lichtempfindlichen Mediums (Netzhaut), das aus den farblosen Strahlen die Farbe entstehen läßt.

Was nun den wissenschaftlichen Wert von. GOETHES Farbenlehre anlangt, in die er nach seinen eigenen Worten "die Mühe eines halben Lebens hineingesteckt habe", so sind sie von Seiten der Physiker oft gering geschätzt und als Romantik und Mystik abgetan worden. Es haben jedoch bedeutende Gelehrte wie der Physiologe Johannes MÜLLER, der Mathematiker HELMHOLTZ, sowie auch der Physiker BUCHWALD die Versuche GOETHES sorgfältig im einzelnen nachgeprüft und in ihrem außerordentlichen Ideenreichtum sowie in ihrer bemerkenswerten Gründlichkeit und vorzüglichen Beobachtungsgabe anerkannt. BUCHWALD schreibt dazu: "Der physiologische Teil ist nie angefochten worden, gilt heute wie

je, auf seinen Spuren wandeln die Physiologen von Johannes MÜLLER und PURKINJE an bis heute." Zu bedauern ist, wie GOETHE selbst wenige Monate vor seinem Ableben (1831) schreibt, daß es ihm nicht mehr möglich war, seine Farbenlehre zu einem "lesbaren Buch" zu machen.

In durchaus gleichem Sinne hat sich schon Max PLANCK in seinem Vortrag über "Das Wesen des Lichtes" (1919) geäußert: "So hat doch die physikalische Lehre vom Licht oder die Optik, in ihrer vollen Allgemeinheit angenommen, mit dem menschlichen Auge und mit der Lichtempfindung so wenig zu tun, wie etwa die Lehre von den Pendelschwingungen mit der Tonempfindung."

Eingehender noch und die Leistung GOETHES als gleichwertig gegenüber NEWTON betrachtend sowie sogar die Polemik GOETHES positiv würdigend, hat sich der Physiker und Nobelpreisträger HEISENBERG (1941) mit folgenden Worten geäußert: "Der Kampf GOETHES gegen die physikalische Lehre muß auf einer erweiterten Front auch heute noch ausgetragen werden. Wenn HELMHOLTZ von GOETHE sagt, daß seine Farbenlehre als der Versuch betrachtet werden muß, die unmittelbare Wahrheit des sinnlichen Eindruckes gegen die Angriffe der Wissenschaft zu retten, so stellt sich uns heute diese Aufgabe dringender als je.

Um es abschließend noch einmal zu sagen: Farbe ist zwar durch das von NEWTON aufgefächerte sichtbare Spektrum des Lichtes zu definieren, jedoch als Erlebnis physikalisch-optisch nicht faßbar. "Farbe" ist ein durchaus subjektiver Sinnesreiz, der als "Signal" von der Netzhaut des Auges aufgenommen, über die Sehbahn und das Sehzentrum verläuft, um in den sensorischen und autonomen Strukturen des Zentralnervensystems, im Zwischenhirnhypophysensystem zur Empfindung zu werden.

Dem Ziel, die Farbe als eigenständige "Empfindung" in ihrer vielfältigen Wirkung auf Leib und Seele sowie ihre funktionsgerechte Eingliederung und ihre gesetzmäßigen Beziehungen als "Lehre" darzustellen - diesem Ziele waren die über Jahrzehnte gehenden Forschungen GOETHES gewidmet.

Menschsein im Angesicht seiner schicksalhaften Vergänglichkeit

R. KUHN
Scherzingen/Schweiz

Johannes BRAHMS hat in seinem "Deutschen Requiem" einige Worte aus dem 39. Psalm (Vers 5-6) in der Übersetzung LUTHERS verwendet: "Herr, lehre doch mich, daß es ein Ende mit mir haben muß, und mein Leben ein Ziel hat, und ich davon muß... Wie gar nichts sind alle Menschen, die doch so sicher leben!"

Man könnte einwenden, die Sterblichkeit des Menschen dränge sich diesem mit genügender Deutlichkeit von selbst auf. Eine besondere Lehre darüber sei nicht nötig und noch weniger sei es gerechtfertigt, gar darum zu bitten. Wer dächte nicht' an das Miterleben des Sterbens eines nahen Angehörigen? Ich erinnere mich auch eines eindrucksvollen eigenen Erlebnisses aus meiner Studienzeit. Nach der langen propädeutischen Vorbereitung erwartete ich gespannt, in der Klinik nun von Kranken und ihrer Behandlung zu hören. Da betrat in der ersten Unterrichtsstunde ein von mir später hoch verehrter Lehrer, der Pathologe Carl WEGELIN, den Hörsaal und eröffnete seine Vorlesung mit den Worten: "Der Tod!" Das traf mich wie ein Donner Schlag. Von diesem Tag an lag über meiner Ausbildung und allem ärztlichen Denken und Handeln, meinem Arztsein und meinem Menschsein etwas schwer zu Beschreibendes, wie ein unheimliches Geheimnis, in das das Menschsein durch seine Vergänglichkeit gehüllt ist.

Die biologische und die medizinische Forschung haben uns schon früh, vor allem aber auch in neuerer Zeit, manches über die Gründe der Endlichkeit des Menschen gelehrt. Die Erforschung des Lebens zeigt, je weiter sie vorwärts schreitet, um so deutlicher, wie das Leben wesensmäßig mit dem Tod verbunden ist. All dieses Wissen und Verstehen läßt es uns jedoch nicht erträglicher erscheinen, daß wir sterben müssen. Der Tod bleibt ein feindliches Schicksal, das uns aus letztlich unerfindlichen Gründen auferlegt ist. Da uns die Wissenschaft hier irgendwie im Stich läßt, können uns vielleicht große Werke der Dichtkunst einen Schritt weiterführen und etwas Licht bringen in das Dunkel unserer schicksalhaften Vergänglichkeit.

Ein solches Kunstwerk ist "König Ödipus" von SOPHOKLES. Es wird immer wieder als Schicksalstragödie bezeichnet, mag damit auch das Wesen dieses außerordentlichen Werkes auch nicht annähernd erfaßt sein. Die Menschen gingen im alten Athen ins Theater, um etwas zu hören und zu sehen, was sie wohl bereits wußten, sie machten jedoch dabei eine Erfahrung von jener eigenartigen Bestimmung des Menschen, die sich im Orakel ausdrückt, nämlich, daß der Mensch sich selbst sein Unheil bereitet, um das er zwar weiß, dem er jedoch, trotz dieses Wissens nicht ausweichen kann, weil das Wissen im entscheidenden Augenblick versagt.

Es ist, als ob der Mensch bei einer Aufführung des "König Ödipus" zu dem Wissen, das er mitbringt, etwas Zusätzliches und Wesentliches über seine schicksalhafte Vergänglichkeit erfahren würde. Das "Lied des Harfners" in GOETHEs "Wilhelm Meister" spricht es unübertrefflich aus :

Wer nie sein Brot mit Tränen aß,
Wer nie die kummervollen Nächte
Auf seinem Bette weinend saß,
Der kennt euch nicht, ihr himmlischen Mächte.

Ihr führt ins Leben uns hinein,
Ihr laßt den Armen schuldig werden,
Dann überlaßt ihr ihn der Pein:
Denn alle Schuld rächt sich auf Erden.

Ist das vielleicht die Lehre, um die der Psalmensänger bittet, daß der Mensch an seiner schicksalhaften Vergänglichkeit Schuld trägt, eine Schuld, die er vermeiden will, der er jedoch nicht entgehen kann? Ist das auch die Erfahrung, welche der Mensch im Theater durch "König Ödipus" macht? Und wenn dies zutrifft, was hat es zu bedeuten? Kann der Mensch seine natürliche, eigentlich selbstverständliche Vergänglichkeit nicht verstehen, ohne für sie einen Grund zu finden und diesen in seinem Handeln im Leben zu erkennen, dieses Handeln als schuldhaft zu deuten?

Schuld möchten wir tilgen. Wie kann dies geschehen? Durch ein Opfer, d.h. durch das Erleiden eines Verlustes, des Verlustes eines geliebten Mitmenschen, eines geliebten Gutes, ja des eigenen Lebens, womit gleichsam die Ordnung der Dinge wieder hergestellt ist, und der Tod als Bewahrer dieser Ordnung auftritt. Nach diesem Gesetz, so möchte man sagen, ist das Schicksal des Menschen mit seiner Ver-

gänglichkeit bestimmt, und so spricht es der Mythos aus.

Die Schuld jedoch ist notwendig mit dem Leben, in das die "himmlischen Mächte" den armen Menschen "führen", verbunden, wie es eine Überlieferung aus frühester Zeit des philosophischen Denkens, das Fragment des ANAXIMANDER, ausspricht. Seine Worte weisen auf das Verhängnis hin, daß nicht nur der Mensch, aber auch dieser, zwar einen Platz in seinem Lebensraum zugewiesen findet, zugleich aber diesen Platz einem anderen raubt und damit in dessen Schuld gerät. Der Mensch kann diesen Raub auf manigfaltige Art bewerkstelligen, er kann den anderen Menschen, der ihm in den Weg tritt, wie Ödipus den Laios, auf der Kreuzstraße beiseite schaffen, indem er ihn tötet, er kann es auf andere, weniger gewalttätige Weise tun oder er kann seine Schuld tilgen, indem er dem anderen seinerseits den Platz räumt.

Der Ödipus-Mythos und seine Gestaltung durch SOPHOKLES zeigen die besondere Form, welche das Problem innerhalb der Familie annimmt, wenn der Sohn seinen Platz neben Vater und Mutter zu behaupten hat und seine Beziehungen zu anderen Menschen gemäß dieser Auseinandersetzung gestaltet. Es ist hier nicht der Ort, in die endlosen Diskussionen über die Bedeutung der Tragödie von SOPHOKLES einzutreten. Nur ein Punkt soll uns noch beschäftigen, die Rolle, welche die Krankheit, die verheerende Seuche der Thebaner und deren Heilung darin spielt. Diese soll - entsprechend einer Anregung des Orakels, die keineswegs eine eindeutige Forderung ist, von Ödipus jedoch so ausgelegt wird - durch ein Wissen um die schicksalhaften Zusammenhänge und einer sich daraus ergebenden Bestrafung Schuldiger bewerkstelligt werden. Die Tragödie "König Ödipus" stellt den Kampf dar zwischen aufkeimender Erkenntnis und Widerständen, die sich dagegen regen. Iokaste, die Mutter und Gattin, trägt ihrerseits zur Verbergung und Enthüllung der Geheimnisse, daß Ödipus unwissend seinen Vater getötet und seine Mutter geheiratet hat, bei.

Was die Ödipus-Tragödie in gleichsam vorbildlicher Weise zeigt, geschieht heute in der ärztlichen Psychotherapie, die sich auch aus der griechischen Mythologie Namen leiht wie "Ödipus-Komplex" und "Narzißmus". Diese Bezeichnungen sind zwar durch manigfaltige Mißverständnisse getrübt, eine tieferdringende Betrachtung und Ausle-

gung antiker Mythen kann jedoch die moderne Psychotherapie manches lehren. Vor allem zeigt sich so jener tiefe, einem triebhaften Bedürfnis entspringende Wesenszug des Menschen, nach Schuld zu suchen, nicht nur für den Tod, sondern auch für Krankheit und manches andere Ungemach. FREUDs Vorbild folgend, sucht heute der Psychotherapeut ebenfalls nach Schuld, und er glaubt fest daran, wenn er eine solche gefunden habe, müsse der Kranke gleichsam von selbst gesund werden, was aber oft nicht geschieht.

Diese und andere stillschweigend vorausgesetzten "Selbstverständlichkeiten" neuzeitlichen ärztlichen Handelns bleiben verborgen, haben aber eine lange medizingeschichtliche Entwicklung durchgemacht. Werner JAEGER stellt in seiner "Paideia" überzeugend dar, welche Bedeutung die Medizin, die im fünften und vor allem im vierten vorchristlichen Jahrhundert in hohem Ansehen stand, für die Entfaltung des philosophischen und des damals erstmals erscheinenden wissenschaftlichen Denkens hatte. Die naturphilosophische Spekulation wurde durch die Auswertung von Erfahrungen ersetzt, wofür die Medizin manigfaltige Beispiele bot. Rein geistige Probleme schienen damit in den Hintergrund zu treten. Dies ist jedoch nur scheinbar richtig; denn die aus Pflanzen stammenden Medikamente trugen für den damaligen Arzt ebenso, wie für seine Kranken Kräfte in sich, welche die Erde hervorbrachte und für den Menschen bereit hielt. Sie waren ebenso göttlichen Ursprungs wie das Orakel. Als Beispiel sei die das Opium spendende Mohnpflanze erwähnt; die Erdgöttin Demeter hat sie dem Menschen in Zusammenhang mit ihrer eigenen Trauer um den Tod ihrer Tochter Persephone gebracht. Helena hat den um den Verlust ihrer Freunde trauernden Helden von Troja im Hause des Menelaos Opium in den Wein gemischt und damit ihre Tränen zum Versiegen gebracht.

Wie die alten griechischen Tragödien als rituelle Handlung vor dem Standbild des Dionysos aufgeführt wurden, so hatte auch die Verabreichung von Medikamenten zur Behandlung von Krankheiten und zur Erleichterung des Sterbens eine völlig andere Bedeutung als die Rezeptierung von Tabletten durch den heutigen Arzt oder gar die Verabreichung einer Injektion.

Wie der Sänger war der Arzt ursprünglich eine wandernde Gestalt,

weshalb sein göttlicher Ahne, Asklepios, mit einem Wanderstab dargestellt wurde. Die Schlange, welche diesen umschlingt, steht als ein erdverbundenes Wesen mit den selben göttlichen Kräften in Verbindung wie die Pflanzen. Während sie sich in der Hand des Arztes segensreich auswirken, lauert in ihnen für den Unvorsichtigen und Unkundigen eine verhängnisvolle, ja tödliche Gefahr. Dergestalt bleibt der kranke und der sterbende Mensch, durch das heilende oder bloß lindernde Handeln des Arztes, in einem tiefen inneren Zusammenhang mit der göttlichen Ordnung der Welt, eingefügt in den Lauf der Natur.

SOPHOKLES zeigt in "König ödipus" eine andere Seite, nicht nur der Krankheitsauffassung und der ärztlichen Kunst, sondern auch des Menschseins im Ganzen. An die Stelle der Verabreichung von kraftspendenden Drogen tritt das Sprechen, als fragend-forschendes Eindringen in geheime, verborgene Beweggründe und Handlungen. Die Verantwortung des einzelnen Menschen für sein Schicksal, führt die tief im Dunkel liegenden Triebregungen, werden so in das Licht des Bewußtseins gezogen.

Wie daraus die neuzeitliche Auffassung der Medizin und die Möglichkeit psychotherapeutischen Handelns entstand, kann hier nicht im einzelnen erörtert werden. Dagegen ist zu fragen, was aus dem Wissen und der Kunst der alten griechischen Ärzte, ihrem Ansehen und der Verehrung, die ihnen gezeugt wurde, heute geworden ist. Wo stehen wir? Der Arzt verfügt heute über Medikamente zur Behandlung von Schmerzen und zur Linderung der Nöte des Sterbenden, welche die natürlichen Pflanzenextrakte der antiken Ärzte bei weitem übertreffen. Zudem werden Organextrakte und andere aus dem animalen Naturbereich stammende Substanzen mit großem Erfolg eingesetzt. Das wurde nicht nur ermöglicht durch neuzeitliche Kenntnisse und Techniken, sondern es zeugt auch von einem unendlichen Vertrauen in die Ordnung der Natur. Ob diese mächtigen Hilfsmittel den Arzt heute dazu verführen, sich seine Aufgabe, vor allem am Sterbenden, allzu leicht zu machen? Ich erinnere mich, anlässlich eines psychiatrischen Konsiliums auf einer internen Abteilung die Oberschwester nach dem Ergehen einer Patientin, die ich persönlich kannte und die ich im Spital schon mehrfach besucht hatte, gefragt zu haben. Die Oberschwester sagte mir, es gehe der Patientin sehr schlecht, sie bat mich jedoch, die

Kranke trotzdem zu besuchen, da der Chefarzt meine, er könne nichts mehr für sie tun und deshalb überhaupt nicht mehr zu ihr gehe. Die Frau litt an einer Leukämie im Endzustand. Ich fand sie bei klarem Bewußtsein und völliger Krankheitseinsicht. Sie war trotzdem recht unruhig, ich konnte mich jedoch gut mit ihr unterhalten. Während unseres Gespräches, das an frühere Begegnungen und die dabei besprochenen Probleme mit einem behinderten Adoptivkind anknüpften, beruhigte sie sich zusehends. Wenige Stunden später ist sie gestorben.

Wohl dem Arzt, der mit seinem sterbenden Patienten sprechen kann und daneben seine Hilfsmittel, wie z.B. die Medikamente, im richtigen Augenblick einzusetzen versteht. Bei Angehörigen*, die Zeuge eines solchen Wirkens sind, wird er großes Ansehen und einen weitreichenden guten Ruf gewinnen. Man wird von ihm mit Jesus SIRACH sagen: "Ehre den Arzt, damit Du ihn habest in der Not!" (38,1).

Es gibt Ärzte, welche in diesen Stunden der Prüfung versagen. Sie pflegten mit ihren Kranken nie ein Gespräch, das noch fortgesetzt werden kann, wenn es um den Abschied von dieser Welt geht. Da für sie der Kranke nur aus technischen Daten und biologischen Vorgängen besteht, bietet sich ihnen kein Gesprächsstoff zur Pflege mitmenschlicher Beziehung. Das trägt dann dem Arzt jenen anderen Ruf ein, den wir heilte lautstark und vielerorts hören von unmenschlicher Behandlung in Spitälern und Kliniken, von Ärzten, die trotz Überfüllung ihres Berufsstandes keine Zeit haben, um mit ihren Kranken zu sprechen, von geschäftsmäßiger Erledigung des Krankheitsfalles und von Gewinnsucht. Dazu kommt noch die Unfähigkeit mancher Ärzte, ihre Mittel in extremen Situationen zweckmäßig einzusetzen, weil es nur durch teilnehmende Gespräche gelingt, sich die notwendige Erfahrung im Umgang mit den Medikamenten zu erwerben.

Der Mensch gewinnt meist schon als Kind eine natürliche Beziehung zum Arzt wie zum Lehrer, zum Pfarrer und zum Vertreter der staatlichen Ordnung. Die Beziehung zum Arzt trägt bestimmte Wesenszüge, die zwischen Vertrauen und Angst, Hoffnung und Enttäuschung in einer Sphäre des Geheimnisvollen, Besonderen und Unheimlichen liegen. Man begegnet ihm deshalb mit einer gewissen Scheu, als einem Menschen, der über Kräfte verfügt, die fast übermenschlich erscheinen.

Das ertragen heute viele Menschen nicht, sie mißgönnen dem Arzt seine Stellung, berauben ihn seines Titels, wollen ihn sich selber angleichen, ihn in ihrer eigenen grauen und platten Alltäglichkeit sehen und setzen ihn so, für sich und andere, derart herab, daß auch von Seiten der Kranken, in der Stunde der letzten Not, eine menschliche Begegnung mit dem Arzt zumindest sehr erschwert, wenn nicht gar unmöglich wird. So schließt sich denn im wahrsten Sinn des Wortes der Kreis des Unheils über der menschlichen Torheit, über die in der letzten Stunde Gericht gehalten wird. Hinzuzufügen wäre, daß es mit dem geistlichen Stand heutzutage ähnlich bestellt ist, und der Arzt für sich und seine Kranken vom Priester oft keine Hilfe finden kann.

Wir dürfen jedoch dem heutigen Menschen auch nicht allzu viel Unzulänglichkeit in menschlichen Dingen zuschieben. Ähnliche Probleme hat es auch früher schon gegeben, erinnert sei etwa an die lächerliche Rolle der Ärzte in den Komödien von MOLIÈRE.

Gerade angesichts der Entwertung, die der Arzt in der Gegenwart erfährt, obschon er über bedeutende Möglichkeiten verfügt, heilend und lindernd zu wirken, ist es angezeigt, sich der Größe der Nöte und des Ernstes der Situationen zu erinnern, in denen der Arzt zu Rat und Tat gerufen wird. Ein Beispiel mag dies zeigen. Der seinerzeit hoch angesehene Züricher Internist Otto NAEGELI hat kurz vor seinem Tode an einer Wirbelsäulentuberkulose einem ebenfalls berühmten Kollegen und Freund, der ihn besuchte, gesagt: "Man müßte als Arzt die letzten acht Tage des Lebens beschreiben. Wir machen uns keinen Begriff von der Fürchterlichkeit dieser Zeit!" (Schweiz, med.Wschr. 68 (1938) 1111).

Der sterbende Ordinarius für Innere Medizin fordert seine Kollegen auf, das Phänomen des Sterbens besser kennenzulernen, wohl um eher in der Lage zu sein, seine Hilfsmittel zur Linderung von Schmerz und Not gerade hier einzusetzen. Gewiß leisten manche Ärzte diesen Dienst, finden gute Worte und die zweckmäßigen Medikamente, nicht nur gegen physische Schmerzen, sondern auch gegen Angst, Verzweiflung und schwermütige Stimmungen. Dazu nur eine kurze Bemerkung: Die neuzeitlichen spezifischen Antidepressiva können hier sehr segensreich sein und machen bei gekonnter Anwendung den Gebrauch der

sogenannten "Anxiolytika" überflüssig, die durch die affektive Distanzierung, welche sie bewirken, von manchen Kranken in großer Not zu Recht als entfremdend verabscheut werden.

Als weiterer Hinweis sollen einige Worte aus einem klassischen Werk "Phantastica" eines bedeutenden Pharmakologen, Louis LEWIN, angeführt werden, die zwar vor 60 Jahren geschrieben wurden und auch nicht als einfache allgemeine Anweisung für jeden Fall zu empfehlen sind, für geeignete Fälle jedoch, gerade im Hinblick auf Sterbende, wohl bedacht werden dürfen:

"Der Wein hat sich, seit er zu Menschen gekommen ist, Unzähligen in Zeiten seelischer Not als ein Freund erwiesen, hat ihnen in sorgenvollen, bedrückenden Stunden "das Herz erfreut", es in der Freude freudiger schlagen gemacht, es in Kummer, Sorge, Furcht zum Gleichmaß gehoben, Mißmut von der Stirn gescheucht, hat Hoffnungslose, Verbitterte, Sorgenvolle und Verzweifelte ruhiger werden und sie für Stunden das hoffnungsvolle Morgenrot eines neuen, besseren Tages schauen lassen, körperlich Gepeinigte, denen nimmer eine ruhige oder frohe Stunde zu schlagen scheint, wenn auch für kurze Zeit den Balsam des befreienden Vergessens in das Herz geträufelt, und dem, dessen Seele im Begriffe ist, den Körper zu verlassen, sie oft genug noch für so lange festgehalten, daß bewußte und auch bestimmte Worte den Lippen entklingen konnten".

Wenn wir vom ärztlichen Tun zum ärztlichen Raten, d.h. zum Sprechen mit dem Kranken und seinen Angehörigen übergehen, müssen wir daran erinnern, daß dieses Sprechen mit Sterbenden in den letzten Jahren ein beliebtes literarisches Thema geworden ist. Im Vergleich mit dem klassischen Werk zu diesem Problem, Leo TOLSTOIS Novelle: "Der Tod des Ivan Iljitsch" nimmt sich manches, was da umfangreich dargeboten wird, eher bescheiden aus. Ich kenne jemand, der sich, angeregt durch mehrere Bücher, in die Vereinigten Staaten von Nordamerika begeben hat, um die dortigen Aktivitäten mit Sterbenden an Ort und Stelle kennenzulernen. Die dabei angetroffenen Realitäten waren derart ernüchternd, daß sie keineswegs zur Nachahmung einladen. Es fragt sich, was solche "Öffentlichkeitsarbeit" angesichts der tatsächlichen Verhältnisse bieten kann? Wir verzichten darauf, das Problem zu diskutieren und wenden uns den tatsächlichen Ver-

hältnissen zu. Das Schreckliche des Sterbens bleibt vor allem wohl deshalb so sehr verborgen, daß auch ein großer Arzt Zeit seines Lebens nie "einen Begriff" davon erhielt, weil der Kranke sein Leiden verschweigt. Er tut dies aus der Befürchtung heraus, der Mitmensch ertrage dies nicht und verlasse ihn. Gerade auf den Mitmenschen ist er aber angewiesen. Er kann sich nur demjenigen eröffnen, zu dem er das unbedingte Vertrauen hat, so daß er bei ihm bleibt.

Dieses Vertrauen ist sein Trost! "Trösten" steht im Deutschen sprachgeschichtlich mit "trauen" in Beziehung. Darüber gibt es an verborgener Stelle von einem Philosophen der letzten Jahrhundertwende, der jetzt wieder entdeckt wird, Georg SIMMEL, eine sehr aufschlußreiche Tagebucheintragung: "Der Begriff des Trostes hat eine viel weitere, tiefere Bedeutung, als man ihm bewußt zuzuschreiben pflegt. Der Mensch ist ein trostsuchendes Wesen. Trost ist etwas anderes als Hilfe - sie sucht auch das Tier; aber der Trost ist das merkwürdige Erlebnis, das zwar das Leiden bestehen läßt, aber sozusagen das Leiden am Leiden aufhebt, er betrifft nicht das Übel selbst, sondern dessen Reflex in der tiefsten Instanz der Seele. Dem Menschen ist im großen und ganzen im Leiden nicht zu helfen. Darum hat er die wundervolle Kategorie des Trostes ausgebildet - der ihm nicht nur aus den Worten kommt, wie Menschen sie zu diesem Zwecke sprechen, sondern den er aus hunderterlei Gegebenheiten der Welt zieht." (Logos, Bd.VIII, 1920, Seite 131).

Kann, soll oder muß der Arzt auch Trost spenden? In heutiger Zeit gerät das Trösten leicht in Verruf; eine Belegstelle für seine Abwertung findet sich sogar in HEIDEGGERS "Sein und Zeit" (Seite 253/254), allerdings in Anführungszeichen. Vielleicht fehlen dem heutigen Menschen die Worte zum Trösten ohne das schicksalhafte Verhängnis, in das der Mensch verwickelt ist, zu leugnen oder den anderen zu verletzen, zu kränken. Dann wären wir auf die "hunderterlei Gegebenheiten der Welt", die nach SIMMEL auch trösten können, angewiesen.

Wie immer dem sei, wir wollen hier zum Abschluß ein anderes Werk, das zu den größten Tragödien zählt, sprechen lassen: SHAKESPEARE'S "König Lear".

Das Theater gestattet, mit Hilfe des sprachlichen Stils, zwischen dem Ausruf der unmittelbaren Beteiligung an einem in der Gegenwart sich ereignenden fürchterlichen Geschehen und dem erzählenden Bericht, der sich außerhalb dieser Ereignisse stellt, zu wechseln. Es entsteht so durch Distanzierung von der Gegenwart ein Spielraum, den der namenlos auftretende Arzt nutzen kann, um innerhalb gewisser Grenzen in den schicksalhaften Lauf der Ereignisse einzugreifen. Er verhilft mit seinen Mitteln dem Wahnsinnigen zu Ruhe und Schlaf. Er gibt ihm so seinen Geist zurück, der ihn in Würde sterben läßt. Diese Hilfe ist zugleich Trost für den Betroffenen und für den Zeugen dieses Geschehens, der erfährt, wie in der größten Not das Leiden zwar nicht beseitigt werden kann, die Hilfe es jedoch erträglich macht, indem so, wie SIMMEL sagt, "das Leiden am Leiden" gelindert oder aufgehoben wird. Mit dem Verlust der Selbstbestimmung im Wahnsinn erreicht das Leiden am Leiden seinen Höhepunkt. Indem der König seine Selbstbestimmung zurückgewinnt, wird ihm die Kraft verliehen, sich in das Unabänderliche des Schicksals zu fügen.

Edgar, der die Rolle des Narren spielt, die wie diejenige des Arztes namenlos ist, spricht in einem berühmten Satz aus, worum es geht. Das allerletzte Wort, die Aufforderung weiterzuschreiten hinein ins Leben, das den Menschen schuldig werden und sein Schicksal vollenden läßt, gilt den Zurückbleibenden. Die Namenlosigkeit von Arzt und Narr bedeutet wohl am ehesten, daß ihr Werk eigentlich unaussprechlich ist. Nur der große Dichter findet der Situation angemessene Worte:

"Dulden muß der Mensch
Sein Scheiden aus der Welt, wie seine Ankunft;
Reif sein ist alles. Kommt! Come on!"

(V.Aufzug, 2.Szene, Schluß)

XI. Sachregister

AIDS	122, 129, 137
AIDS-Virus	123
Akupunktur	114, 222, 266
Alkalische Phosphatase	25
Allergie	177, 189, 253
Alterserkrankungen	170, 179
Alterspyramide	163
Angst	265
Anorexie	139
Anti-Idiotypen	125
Appetitzentrum	139
Arthritis	81, 181, 186
Arthrose	76, 85, 90, 97
Auge	267
Autoimmunkrankheit	135, 177, 243
Berechenbarkeit	5, 12
Biological Response Modifier	63
Biotherapie	74
Calcium	155
Chinesische Medizin	261
Chondroprotektion	86
Chronische Polyarthritits	104
CONJUNCTISAN B	175, 260
Cytosinarabinosid	28
Demenz	197
Diät	3, 225
Dialektik	1
Digitalis-Einsparung	202, 205
Duchenne-Muskeldystrophie	156
Durchblutungsstörung	186
Embryogenese	263
Erbenergie	263

Erkenntnistheorie	5
Evolution	19
Extrakorporale Aktivierung	52
Farbsehen	267
Gastroenteritis	256
Gegensensibilisierung	119, 151, 180, 195, 246 246, 254
Gelenk	233, 253, 259
Gelenkkapsel	77
Gelenknorpel	78
Genomgröße	8
Geriatric	163, 170, 285
Gerichtsurteile	166
Gesichtshautraffung	225
Glucosaminsulfat	100
Gonarthrose	86, 90, 100
Gutschmidt-Test	61
Harnpeptid	139
Haut	224, 254, 259
Hermeneutik	1
Herzkrankheiten	201
Hirngefäßsklerose	185
Hodgkinerkrankung	59
Hüftgelenkdysplasie	235
Hungersignal	139
HyperSexualität	237
Immuncheck	54
Immunmodulation	129, 144, 152
Immunstimulation	56, 223
Immunsuppression	121
Immunsystem	66, 129, 144, 170
Interferon	72, 130
Interleukin	51
Intraartikuläre Injektion	92

Japanische Tusche	213
Knorpeldegeneration	90
Knorpelstoffwechsel	86
Knorpelstruktur	76
Kollagenfasern	78
Korsakow-Syndrom	198
Kostenübernahme	58
Krebskillerzellen	57
Kriterien chronischer Polyarthritits	105
Laser-Therapie	222
Lebensalter	179
Lebenserwartung	164
Lebererkrankung	184
Leberextrakt	26
Leukämie	29, 59
Leukozyten	34
Licht	267
Liposomen	154, 158
Lymphatischer Transport	212
Lymphokine	27, 51
Lymphozyten	25, 36, 69, 129, 145, 171
Makrophagen	21
Mammakarzinom	57, 59
MEMBRANOSOME	4, 159ff
Mesokosmos	6
Milzextrakt	26
Milzzellen	26
Monoklonale Antikörper	156
Multitest Merieux	174
Muskeldystrophie	153
Myoglobin	156
Narkoseschaden	197
Natural killer cells	25
Naturheilkunde	2, 113

Nephropathie	141
Neuraltherapie	114
Nucleinsäureaufbau	7
NEYARTHROS	86, 92, 97, 101, 113, 233
NEYCHONDRIN	83, 113, 117, 172, 233 259
NEYSORENAR	204, 234
NEYDESIB	119, 172, 225
NEYTHYMUN	70, 137, 172
NEYTUMORIN	25, 28, 30, 34, 41, 5 56, 59ff, 70, 172, 22
Ontogenese	263
Opportunismus	221
Orangenhaut	225
Organalterung	165, 170
Osteochondritis dissecans	117
Pararheumatische Erkrankung	81
Parkinson-Krankheit	184
Parodontose	220
Paternalismus	166
Peptide als Antigen	127
Peptidhormone	140
Phagozytose	41
Plazenta	212, 229
Polyarthritits chronisch	104, 119
Proteasen	157
Proteoglykane	78
Psychologie	191
Rektumkarzinom	56
Retikulozyten	36
Revitalisierung	180, 187, 225, 259
Rheuma	113, 117
Rheumatoid	81
Rhinitis	256
RITCHIE-Index	110

Sättigungssignale	139
Sauerstoffmangel	198
Schultergelenk	114
STEINBROCKER-Stadien der cP	109
Thrombozyten	38
Thymidineinbau	28, 223
Thymus	41, 68, 171, 176
Tumorthherapie	41, 62, 63, 228, 253
Turingmaschine	12
Trigger points	116
Urogenitaltrakt	175
Ursprung biolog. Information	8
Uterus	212
Virushüllprotein	126
Wirbelsäule	233
Xenogene Proteine	25
Zahnstein	221
Zellkultur	28
Zufallsfolge	15
Zufallshypothese	9, 19
Zytoplasmatische Akupunktur	266
Zytoplasmatische Therapie	2, 34, 41, 71, 147, 172 191, 224, 228, 233, 252 259, 261

Billroth, Th.

Verletzungen der Weichtheile

Faksimile-Nachdruck eines Beitrags (1867)
aus Pitha/Billroth, Handbuch der allgemeinen und
speciellen Chirurgie, Band I.
Mit einem Geleitwort von Hans Wilhelm Schreiber
1987. VI, 94 Seiten, gebunden DM 20,-*
ISBN 3432962312

Kaposi

Bösartige Neubildungen

Faksimile-Nachdruck eines Beitrags (1872)
aus Virchow, Handbuch der speciellen Pathologie
und Therapie, Band III, 2. Teil, 2. Abschnitt.
Mit einem Geleitwort von Wilhelm Doerr
1987. XI, 99 Seiten, gebunden DM 20,-*
ISBN 3432962215

Virchow, R.

**Infectionen durch contagiöse Thiergifte
(Zoonosen)**

Faksimile-Nachdruck des Vorwortes (Band 1,1854)
und eines Beitrags (Band 2,1855) aus Virchow,
Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.
Mit einem Geleitwort von Erwin H. Ackerknecht
1987. XX, 84 Seiten, gebunden DM 20,-*
ISBN 3 432962118

* Preis bei Abnahme aller 3 Bände (in Kassette) DM 48,-

Preisänderungen vorbehalten

Den Widerspruch zwischen biologischer Ganzheit bzw. der Naturheilkunde und dem wissenschaftlichen Reduktionismus kann man nicht beseitigen. Man kann aber eine Brücke des Verstehens für eine beiderseitige Tolerierung schlagen. Das Prinzip der Pluralität physiologischer Stoffe, die das Lebendige fördern, steht im Gegensatz zum reduktionistischen Vorgehen. Die Zytoplasmatische Therapie und die Serum-Desensibilisierung mit Modifikationen der Eigenblutbehandlung verfolgen pluralistische Bestrebungen für eine Heilung durch Selbstregulation und sind deshalb der Naturheilkunde zuzuordnen.