



Grundlagen der Therapie mit Organhydrolysaten

von G. Harrer

Das umfangreiche Gebiet der „Organtherapie“ umfaßt die Behandlung durch Implantation ganzer Organe, durch die Einverleibung zerkleinerten Gewebes, von mehr oder minder vorpräparierten Zellverbänden, mittels Gewebsextrakten und schließlich mittels eiweißfreier Organ-Autolysate und -Hydrolysate, die nur mehr die Bausteine des Gewebeeisweißes, die Aminosäuren, enthalten. Während wir es an dem einen Ende dieser Reihe mit den biologischen Wirkungen hochdifferenzierter Organe und ihrer Zellen zu tun haben, stehen am anderen Ende dieser Reihe die chemisch mehr oder minder genau definierbaren Bausteine tierischer Eiweißkörper.

Die gerade in den letzten Jahren sehr intensive Beschäftigung mit den Grundlagen und dem Wirkungsmechanismus der Frischzellentherapie hat uns gezeigt, daß die therapeutischen Erfolge dieser Behandlung meist erst dann zustande kommen, wenn das injizierte Gewebe zugrunde geht und so die verschiedenen Abbaustufen und Bausteine zur Wirkung gelangen können. Somit wären also die Erfolge der Frischzellentherapie nicht spezifische Effekte einer echten „Lebendzell-Therapie“, bei der die injizierten Zellen vital bleiben und spezielle Wirkungen des lebenden Zellprotoplasmas entfalten, sondern im wesentlichen auf die während des autolytischen Eiweißzerfalles entstehenden Tiefhydrolysate zu beziehen (S ä k e r).

Da Sie in diesem Kongreß über diese zum Teil noch sehr umstrittenen Probleme der Zellulartherapie aus berufensten Munde noch viel hören werden, dürfte es von Interesse sein, diesen Fragenkomplex auch einmal von der entgegengesetzten Seite her anzugehen und sich dem Studium der biologischen und therapeutischen Wirkungsgesetze der Organhydrolysate zu widmen.

Vielleicht gelingt es auf diesem Wege leichter und sicherer, bisher nicht näher bekannte Wirkstoffe zu isolieren und somit einer systematischen therapeutischen Anwendung zugänglich zu machen oder neue, bisher unerkannte, therapeutische Prinzipien aufzudecken.

Erlauben Sie mir nun zum besseren Verständnis zunächst ein paar grundsätzliche Bemerkungen über einige in diesem Zusammenhang wichtige biochemische Eigenschaften der Aminosäuren:

Wir wissen, daß bestimmte Aminosäuren für das Leben und Wachstum des Organismus unbedingt erforderlich sind. Bei fehlender Zufuhr dieser lebenswichtigen, auch als „essentiell“ bezeichneten Aminosäuren kommt es zum Auftreten von Mangelerscheinungen, so z. B. bei einem Mangel an Valin zu Ataxie, Störungen der Muskelkoordination, Drehkrämpfen und Hyperästhesie, bei mangelnder Zufuhr von Lysin zu Zwergwuchs, Atrophie der Epiphysenknorpel, Cyclusstörungen und anderen Symptomen. Die Zufuhr der fehlenden Aminosäuren führt dann wieder zum Verschwinden der Mangelsymptome, so etwa wie die Erscheinungen einer Avitaminose durch die Zufuhr des betreffenden Vitamins beseitigt werden können.

Die Therapie der Hypoproteinaemien mit Aminosäuregemischen und Proteinhydrolysaten, die dabei oral oder parenteral zugeführt werden, hat sich heute bereits überall durchgesetzt. Durch die Zufuhr entsprechender Mengen von Aminosäuren kann das Gleichgewicht zwischen den Plasma- und Gewebsproteinen wieder hergestellt werden, wobei, wie Versuche mit durch Isotopen markierte Aminosäuren ergaben, ein ununterbrochener Wechsel zwischen Aufbau und Abbau stattfindet, wobei die einzelnen Aminosäuren oder auch ganze Polypeptidgruppen „Puzzlespiel-artig“ (B a n s i und F u h r m a n n) auseinanderfallen und sich wieder zu neuen Komplexen zusammenfügen.

Für die Utilisation von Aminosäuregemischen scheinen neben dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren auch gewisse Wuchs- und Wirkstoffe von Bedeutung zu sein, deren chemische Identifizierung allerdings bisher noch nicht gelungen ist. In diesem Zusammenhang erscheint die Tatsache von Interesse, daß z. B. Streptogenin — ein Wirkstoff, bei dem es sich um ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Serin und Glykokoll handeln soll — nur in enzymatischen, nicht aber in Säurehydrolysaten nachweisbar ist.

Von prinzipieller Wichtigkeit sind sicher auch die Beobachtungen von K o h l über den Antagonismus verschiedener Aminosäuren. So kommt es z. B. bei gleichzeitiger Zufuhr von 1-Glutaminsäure und Aminoisobuttersäure zu keinem Effekt auf die Quaddelresorptionszeit oder sogar zu einer Verkürzung, während jede dieser beiden Aminosäuren einzeln zugeführt einen intensiven, abdichtenden Einfluß auf die Kapillarpermeabilität im Sinne einer Verlängerung der Quaddelresorptionszeit besitzt. Auch bei Wachstumsversuchen an Mikroorganismen wurden bestimmte Antagonismen bei verschiedenen Aminosäurenkombinationen im Sinne einer „kompetitiven Hemmung“

beschrieben. Die ungeheure Anzahl der möglichen Kombinationen von Aminosäuren und damit von Antagonismen und Synergismen, sowie deren Bedeutung für die Steuerung der intrazellulären Eiweißsynthese und damit für Wachstum und Wachstumshemmung, lassen auch an neue therapeutische Möglichkeiten der Beeinflussung des Wachstums von Tumorzellen denken.

Bei den Untersuchungen über die Wirkung einzelner Aminosäuren auf Retikulozyten, Blutgerinnung und Kapillarfunktion zeigte es sich auch, daß die optimale Wirkung auf eine ganz bestimmte Dosis beschränkt ist, deren auch nur geringe Unter- oder Überschreitung bereits zu einer erheblichen Effektminderung führt.

Über den therapeutischen Wert einzelner Aminosäuren sind wir zum Teil ausreichend informiert, so zum Beispiel über den des lipotrop wirksamen Methionins bei Leberparenchymerkrankungen. Auch die Wirkung der L-Glutaminsäure auf den Hirnstoffwechsel scheint erwiesen.

Bei Fütterungsversuchen mit unvollständigen Aminosäurengemischen und nachheriger Zufuhr der fehlenden Aminosäure zeigte es sich, daß deren biologische Wirksamkeit weitgehend von den anderen gleichzeitig zugeführten Aminosäuren abhängt. Damit sind der Therapie mit einzelnen Aminosäuren ziemlich enge Grenzen gesetzt.

Viel aussichtsreicher erscheint die Therapie mit definierten Aminosäuregemischen, wie sie durch fermentativen Abbau oder durch Hydrolyse mittels Säure oder Alkalien aus tierischen Organen erhalten werden können.

Bevor ich nun auf unsere eigenen Erfahrungen mit einem speziellen Organhydrolysat eingehe, möchte ich Ihnen einen kurzen Überblick über die wichtigsten bisher mitgeteilten Behandlungsergebnisse und Beobachtungen mit Organhydrolysaten und -autolysaten geben.

Die ersten ausführlichen Berichte verdanken wir K a s a k o w, der in einer 1936 erschienenen deutschsprachigen Arbeit die Hauptwirkungen der Hydrolysate in einer Verstärkung der Oxydationsprozesse, in einer Erhöhung des Absorptionsvermögens des Reticuloendothels, in Veränderungen des Dispersitätsgrades der kolloidalen Systeme, in einer Beteiligung an den plastischen assimilatorischen Funktionen der Zellen und in einer Wirkung auf den Stoffwechsel und den Tonus des Nervensystems sieht. K a s a k o w zeigt unter anderem, daß zum Beispiel Hydrolysate aus Milz das Wachstum von Gewebekulturen hemmt, während Hydrolysate aus Leber sie fördern und Muskelhydrolysate keine Wirkung aufweisen. Die Atmung von Nierengewebe in der Warburg-Apparatur wird durch Hydrolysate aus Nierengewebe herabgesetzt, durch Hydrolysate aus anderen Organen erhöht. Trotzdem er die Spezifität der einzelnen Organhydrolysate betont, schlägt er eine Polylysattherapie, also die gleichzeitige An-

wendung mehrerer Organhydrolysate, vor. Kasakow zitiert Tusnow, der an eine streng organotrope Wirkung der Lysate glaubt und der Anwendung einzelner Hydrolysate den Vorzug gibt. Im Gegensatz zur Wirkung der Proteine, die im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie zu einer Steigerung der Temperatur, zu einer Zunahme von Blutdruck und der Pulsfrequenz und Blutbildveränderungen führt, wirken die Hydrolysate nach Kasakow stets normalisierend, das heißt erhöhte Werte werden im Sinne einer Normalisierung gesenkt, erniedrigte Werte gesteigert.

Sehr ausgedehnte systematische experimentelle Untersuchungen stammen von Leupold (1934), der durch autolytische Aufspaltung von Lebergewebe zelluläre Abbauprodukte mit organspezifischer Wirkung erhielt, deren Injektion beim gesunden Tier zu morphologisch als auch funktionell faßbaren Leberveränderungen führte, während andere Organe wie Niere, Milz, Herz usw. durch dieses Autolysat nicht beeinflußt wurden. Die Wirkung dieser Autolysate hing dabei weitgehend von der Temperatur, der Dauer und Wasserstoffionenkonzentration bei der Aufspaltung ab. Wurde zum Beispiel die Autolyse über 48 Stunden fortgesetzt, ging die Organspezifität völlig verloren.

In letzter Zeit beschäftigte man sich vor allem in Italien mit der Wirksamkeit der Hydrolysatbehandlung. So konnte Gomarascha in Mailand zeigen, daß zum Beispiel Leberhydrolysate die Entwicklung von Leberzellen *in vitro*-Kulturen fördern, daß Kaulquappen, die mit Hypophysenvorderlappenhydrolysat genährt werden, ihre charakteristische Metamorphose beschleunigen, ferner daß Schilddrüsenhydrolysate den gleichen Einfluß auf Kaulquappen haben wie Schilddrüsentrockensubstanz. Das gleiche gilt für den Einfluß auf die Pigmentierung des Axolotls durch Nebennierenmark- bzw. Hypophysen-Hydrolysate, obwohl die entsprechenden Hormone in den Hydrolysaten nicht mehr nachweisbar sind. Gomarascha beobachtete außerdem noch eine allgemeine antitoxische Wirkung der Hydrolysate. So können zum Beispiel Muskelhydrolysate auf das mit Digitalisglykosiden vergiftete Myocard entgiftend wirken.

Ähnliche pharmakologische Beobachtungen über Organhydrolysate machten auch Scarinci und Scardavi aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie der Universität Urbino. Sie konnten u. a. zeigen, daß Muskelhydrolysate beim isolierten Säugertierherz nach Intoxikation mit Chloroform oder Chloralhydrat eine sofortige Wiederaufnahme der Herzmuskelkontraktionen und eine deutliche Dilatation der Coronarien bewirken. Bei infolge Ermüdung flimmerndem Amphibienherz wirken die Muskelhydrolysate auf das Organ wiederbelebend und analeptisch. Beim isolierten Froschösophagus,

beim isolierten Kaninchendarm und Meerschweinchenuterus wird durch die Hydrolysate je nach der funktionellen Ausgangslage entweder eine Tonuserhöhung oder eine Tonusverminderung erzielt. Die Autoren leiten aus ihren Untersuchungen 3 grundlegende Tatsachen ab:

1. Muskelhydrolysate haben fast keine pharmakologische Wirkung auf Organe oder Organgruppen in gesundem, funktionellen Gleichgewicht.

2. Sie wirken ausgleichend und beruhigend auf überregte und

3. Stimulierend auf mangelhaft erregte Organe.

Von Interesse erscheinen auch die Untersuchungen von H e n s c h e n, der 1939 eine mächtige Neuwucherung von Knochen nach subperiostaler Injektion von Knochenautolysaten fand, während durch Leberautolysate und Ringerlösung eine derartige Reaktion ausblieb. Desgleichen konnte er durch peritestikuläre Injektionen von Testikelautolysat eine Hodenvergrößerung mit histologisch erkennbarer gesteigerter Zellaktivität, erhöhter Spermatogenese und stark vermehrtem Gehalt an Spermatozoen beobachten. G a z a (1922) sah nach Muskelhydrolysatinjektionen in der nicht geschädigten Muskulatur Kernwucherungen, Bildung von Muskelknospen, Kernschläuchen, jungen Muskelfasern. M i y a g a w a (1923) spritzte Lysate von Leber, Niere und Lunge parenteral und stellte dabei eine starke Wirkung auf die Zellen des homologen Organs im Sinne einer Funktionsanregung bei geringer, und im Sinne einer Schädigung bis zur Nekrose bei starker Dosierung fest. Auch H e n s c h e n betont, daß Autolysate in hohen Dosen als Kerngifte wirken, in subnekrotischen Mitteldosen die Kernfähigkeit hemmen und in kleiner Dosierung zu einer Steigerung der Kern- und Zelleistung führen, die sich morphologisch in einer Hypertrophie und Hyperplasie des entsprechenden Gewebes nachweisen läßt. Ähnliche Beobachtungen wurden übrigens erst unlängst von W a c h t e r und S t i l l e mitgeteilt, die bei hohen Dosen von Prohepar, einem Leberhydrolysat, eine Kern- und Mitochondrienschädigung fanden, während geringe Dosen die regenerativen Veränderungen bei geschädigter Leber zu fördern vermochten.

Schließlich liegen noch neuere Untersuchungen von O s a w a aus Tokio vor, der im dortigen Institut für experimentelle Therapie mit Hydrolysaten von Magenschleimhaut, Pankreas, Niere und Lunge über gute klinische Erfahrungen bei verschiedenen Organerkrankungen berichtete. Seiner Meinung nach sind die Hydrolysate sowohl peroral als auch parenteral anwendbar und weisen eine strenge Organspezifität auf, jedoch keine Spezifität gegen die Tierarten, aus denen sie gewonnen wurden.

Aus der Schweiz wurden Erfahrungen mit Organlysaten der Firma *Braglia* veröffentlicht, denen die Autoren eine spezifische Wirkung eutrophischer Natur auf die homologen Organe und eine unspezifische Wirkung etwa entsprechend einer unspezifischen Reizkörpertherapie mit Proteinen zuschreiben.

Auch die Akroagonine *Cerletti's*, die aus dem Gehirn elektrogeschockter Schweine hergestellt werden und sich bei verschiedenen psychiatrischen Indikationen bewährt haben sollen, verdienen hier Erwähnung, sowie die große Gruppe der Biostimuline, über die wir auf diesem Kongreß noch hören werden.

Wir selbst entwickelten 1947 in ausgedehnten klinischen Untersuchungen ein Gehirnhydrolysat, das seit längerem von der Firma *Ebwe* in Unterach am Attersee hergestellt und unter dem Namen *Cerebrolysin* in Österreich, Deutschland, Italien und anderen Ländern erhältlich ist. Unsere Erfahrungen mit diesem Präparat reichen nun schon 10 Jahre zurück und umfassen allein in den letzten 4 Jahren, in denen das *Cerebrolysin* registriert und im Handel ist, über 1600 Patienten. Das Präparat wird durch einen zwar tiefgreifenden, andererseits aber schonenden und speziell gesteuerten Abbau aus Schweinehirn gewonnen. Es wurde dabei nicht nur auf die Vollzähligkeit aller am Aufbau des Organes beteiligten Aminosäuren, sondern zur Vermeidung antagonistischer Effekte auch auf dessen spezielle quantitative Abstimmung untereinander geachtet; bestehen doch hinsichtlich der Zusammensetzung der Eiweißkörper der verschiedenen Organe sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht erhebliche Unterschiede.

Es enthält nach papierchromatographischen Analysen 18 verschiedene Aminosäuren, wobei jeweils 1 ccm wässriger Lösung 1 g Frischhirnsubstanz entspricht. Die Trockensubstanz (63,6 mg) enthält ca. 57% Aminosäuren, der Rest sind Phosphate und Kochsalz.

Das Hauptindikationsgebiet von *Cerebrolysin* liegt in der Behandlung der allgemeinen cerebralen Leistungsschwäche und der cerebralen Versagenszustände, wie sie nach traumatischen Hirnschädigungen, infolge körperlicher und geistiger Überforderung und Überlastung, bei vaskulären Hirnschädigungen und bei den Anfallskrankheiten vorkommt.

Die therapeutischen Erfolge der *Cerebrolysin*therapie bei der cerebralen Leistungsschwäche äußern sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in einer Besserung der schnellen Ermüdbarkeit, Konzentrationschwäche, der Aufmerksamkeit- und Merkfähigkeitsstörungen. Die Arbeitsleistung nimmt qualitativ und quantitativ zu, Zuversicht, Lebenswille und -freude erfahren eine erhebliche Steigerung. So konnte z. B. ein Patient nach der *Cerebrolysin*-behandlung seine Morseprüfung mit bestem Erfolg ablegen, nachdem es ihm

vor der Behandlung trotz mehrfacher Versuche nicht geglückt war. Nach seinen Angaben stieg seine Lernfähigkeit nach der Behandlung auf das mehr als Dreifache an. Beim Übungsschreiben vor Maschineschreibprüfungen zeigte sich durch vorherige C-Injektionen ein Anstieg der Anschläge pro Minute sowie auch ein Absinken der Zahl der Tipfehler. Auch die Merkfähigkeit für Vokabeln in Fremdsprachkursen stieg erheblich an.

Geistig zurückgebliebene Kinder zeigten nach der Cerebrolysin-Behandlung eine bessere Lernfähigkeit und -willigkeit, sowie ein gesteigertes Interesse an ihrer Umwelt.

Auch bei der Behandlung vegetativ-dystoner Beschwerden auf konstitutioneller Grundlage, nach Infekten oder Schädeltraumen, ist Cerebrolysin angezeigt. Unter den vegetativen Störungen werden die vasomotorischen Beschwerden am besten beeinflusst. E. Pichler berichtet über günstige Erfolge mit Cerebrolysin bei vasomotorischen Kopfschmerzen und Schwindelerscheinungen. W. Birkmayer bezeichnet die Cerebrolysintherapie bei vegetativen Erschöpfungszuständen als das Mittel der Wahl. Weitere Berichte über die günstige klinische Wirksamkeit des Cerebrolysin liegen aus letzter Zeit von Lenz, Ortner, Radmayr u. a. vor.

H. Hetzel untersuchte auf unsere Anregung an der Universität Innsbruck die Wirkung des Cerebrolysin auf den therapeutischen Insulinschock. Dabei gelang es ihm in 23 von 25 Fällen durch i. v. Injektion von 5 Amp. Cerebrolysin (= 0,182 g Aminosäuregemisch) das hypoglykämische Coma prompt zu unterbrechen bzw. einen eindeutigen Weckeffekt zu erzielen. Von der Glutaminsäure ist ein derartiger Weckeffekt auf das Insulinkoma bekannt, doch benötigen Breitingger und Zeise 0,5 g Glutaminsäure.

Von Hetzel und Niedermeyer durchgeführte Untersuchungen über das Verhalten der bioelektrischen Tätigkeit des Gehirns während dieser Versuche im Insulinkoma, zeigten nach der Cerebrolysin-Zufuhr einen ziemlich raschen Übergang vom hirnelektrischen Bild einer tiefen, zu dem einer flacheren Bewußtseinsstrübung. Die amorphe, asynchrone Deltatätigkeit wird dabei geordneter, die Frequenzen werden schneller bis zum Auftreten von Alphagruppen, die Amplitude sinkt. Allenfalls bestehende Krampfpotentiale werden seltener oder verschwinden.

Diese Ergebnisse erfahren durch die EEG-Untersuchungen von Kugler eine wertvolle Ergänzung und Bestätigung. So konnte er zeigen, daß ganz allgemein die Amplituden des Alphanhythmus durch Cerebrolysin höher werden; ein vor der Behandlung niedriger, sehr frequenzinkonstanter und unregelmäßiger occipitaler Alphanhythmus wird nach der Cerebrolysinbehandlung regelmäßiger, teils spindelig und wesentlich höher. Bei dysrhythmischen, langsamen Frequenzen kommt es zu einer Amplitudenminderung und zu einer Verschiebung vom Delta- in den Thetabereich. Cortikale Spitzen werden im Laufe der Cerebrolysinbehandlung abgerundeter und erscheinen verbreitert.

Statt spikes und waves-Serien treten dann oft nur mehr slows spikes auf.

Gerade die zuletzt genannten Befunde können als hirnelektrisches Correlat zu der von Kugler, Lenz u. a. beobachteten günstigen Beeinflussung von Petit mal-Anfällen angesehen werden.

Bei der Behandlung des Petit mal stellt, wie wir auf Grund jahrelanger Erfahrungen sagen können, Cerebrolysin eine äußerst wertvolle Ergänzung dar, es darf aber nicht als Ersatz für die sonst übliche antiepileptische Therapie angesehen werden. Beim Grand mal scheint Cerebrolysin zwar wohl die Nebenerscheinungen der Krampfkrankheit und vor allem die psychischen Ausfälle günstig zu beeinflussen, doch haben wir die Beobachtung machen können, daß es — im Gegensatz zum Petit mal — die Anfallsfrequenz zumindest in einzelnen Fällen ungünstig zu beeinflussen scheint.

Schließlich möchten wir noch die guten Erfolge, die Lenz bei der Behandlung der Narkolepsie mit Cerebrolysin sah, erwähnen, sowie die günstigen Erfolge von Hetzel, der die nach Elektroschock auftretenden Merkfähigkeitsstörungen durch vorherige i. v. Gaben von Cerebrolysin erheblich reduzieren konnte. In einer überraschend großen Anzahl ließ sich dabei eine günstige Wirkung auf die amnestischen Störungen feststellen.

Ergänzend zu diesen klinischen Beobachtungen führten wir auch umfangreiche experimentell-psychologische Untersuchungsreihen in doppeltem Blindversuch durch. Wir hielten uns dabei ganz an die von Martini gegebenen Vorschriften über die Methodik bei der Prüfung von Arzneimitteln. In über 5000 Einzelversuchen studierten wir den Einfluß des Cerebrolysin auf die Leistungen beim Paulischen Rechenversuch, beim Durchstreichtest nach Bourdon, beim Intelligenz-Struktur-Test, beim Tempo-Test, beim Rohrschach-Behn, bei einem simultanen Nacherzähl-Durchstreichtest u. a. Weiters prüften wir die Fähigkeit des Erkennens von Zahlenreihen bei tachystoskopischer Darbietung, sowie die Veränderungen des Nahpunktes mit einem Akkomodometer. Auf die bei diesen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse werden wir noch andernorts in extenso eingehen.

Die in der älteren und neueren Literatur mitgeteilten experimentellen Ergebnisse mit Organhydrolysaten lassen an ihrer speziellen therapeutischen Wirksamkeit kaum einen Zweifel offen. Unsere nunmehr 10jährigen klinischen Erfahrungen mit dem Gehirnhydrolysat Cerebrolysin, die von vielen Autoren bereits bestätigt wurden, sowie unsere systematischen experimentellen Untersuchungen mit diesem Präparat lassen dessen Einfluß auf die Tätigkeit des Gehirns als ge-

sichert erscheinen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung, vor allem auch biochemischer Art, erscheinen vielversprechend und aussichtsreich.

Vortrag gehalten am 1. Internationalen Symposion für Zell- und Hystotherapie
in Bad Ischl, September 1958

Aus der Neurologischen Abteilung
der Landeskrankenanstalten Salzburg
Leiter: Prim. Doz. Dr. Gerhard Harrer