

PATHOPHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG VON L-CARNOSIN
AUF DIE
WUNDHEILUNG

von

Kineshiro Nagai ¹⁾
Toshio Yamane ²⁾

Der Verfasser dieses Berichtes erlaubt sich, die vorliegende Arbeit Herrn Prof. Dr. Adolf Butenandt zu seinem 75. Geburtstag als ein Zeichen der Dankbarkeit zu widmen.

- 1) Department of Physiology, School of Dentistry, Nihon University (Tokyo)
- 2) Department of Dento-Oral Surgery, Faculty of Medicine, Yamaguchi University (Ube)

I N H A L T

Einleitung	2
I. Pathophysiologische Bedeutung von L-Carnosin auf die Wundheilung	
1. Entdeckung von L-Carnosin als chemischer Mediator der Wundheilung ..	5
2. Die physiologische Wirkung von L-Carnosin auf die Granulation	7
3. Die Antibradykinin-Wirkung von L-Carnosin	12
4. Antiödema und Wundheilung-Wirkung von L-Carnosin	13
5. Die analgetische Wirkung von L-Carnosin auf der Entzündungs- schmerz	14
6. Die Wirksamkeit von L-Carnosin für die Hemmung der allergischen Reaktionen bei der Anaphylaxie	18
A) L-Carnosin-Wirkung gegen Arthus-Phänomen	
B) L-Carnosin-Wirkung gegen lokale Anaphylaxie	
C) L-Carnosin-Wirkung gegen den Tod durch anaphylaktischen Schock	
7. Die Auswirkung von L-Carnosin auf das experimentell erzeugtes Magengeschwür	23
8. Auf dem Wege zu einer Theorie des Abwehrmechanismus des Körpers	25
A) Nagais Arbeitshypothese (1969) über die defensive Reaktion	
B) Beschreibung nicht spezifische Abwehr nach der Hypothese von Nagai 1978	
II. Klinische Wirkung von L-Carnosin auf Operationswunde und Geschwür im zahnärztlichen Bereich	
1. L-Carnosin als ein neues Kontrollmittel der Entzündung	33
2. Heilende Wirkung von L-Carnosin von Operationswunden	34
A. Zahnextraktion	34
B. Zahnchirurgische Implantation	36
C. Apicoektomie	40
D. Gingivektomie bei hypertropher Gingivitis	40
3. Heilende Wirkung von L-Carnosin auf Geschwüre	41
A. Geschwür im Bereich der Schienenhalspartie	41
B. Aphthöse Stomatitis	42
C. Parodontitis	43
4. Heilende Wirkung von L-Carnosin auf der schwerheilbare Krankheit ..	45
Zusammenfassung	46
Literatur	

Einleitung

Die Wundheilung, eine der wesentlichsten homöostatischen Funktionen des menschlichen Körpers, ist wohl die wichtigste Voraussetzung der Chirurgie. Die medizinischen Wissenschaftler von heute können bisher nur die Bedingungen für die Wundheilung verbessern, ohne jedoch den physiologischen Mechanismus der spontanen Wundheilung steuern oder gar fördern zu können. Die biochemische Forschung hat es zwar ermöglicht, daß die exsudative Frühphase einer Entzündung heute zum Teil erklärt werden kann. Aber die Kenntnisse über den Verlauf der Wundheilung, die eine integrale physiologische Reaktion des Gewebes darstellt, ist noch begrenzt. Sie hat nämlich die Frage, welche Substanzen den Prozess einer rapiden Zellteilung des Bindegewebes bzw. deren ebenfalls plötzliche Blockierung oder das Wachstum der neuen Kapillargefäße bzw. deren Aufhörung steuern, noch nicht beantworten können. Die chemischen Mediatoren und Faktoren, die die Proliferation fördern, haben vor allem A. Fischer (1941)¹⁾, H. Robert (1960)²⁾, H. Rosen (1971)³⁾, T.A. Kunkel (1975)⁴⁾, C.W. Castor (1972)⁵⁾, und andere untersucht. Sie haben zwar die Substanzen, die die Zellteilung fördern, isolieren, aber die chemischen Strukturen und metabolischen Prozesse dieser Substanzen noch nicht erkennen können.³⁶⁾³⁷⁾ Es war ihnen auch nicht möglich, diese Faktoren als die chemischen Mediatoren des Wundheilungsprozesses vollauf zu demonstrieren. In verschiedenen klinischen Gebieten wird ein Mittel, welches den Mechanismus der spontanen Heilung fördert, vielfach gewünscht, trotzdem blieben derartige Mittel bis vor kurzem unausfindbar.

1970 entdeckte Nagai die die Granulation fördernde und die Entzündung hemmende Wirkung von L-Carnosin. Die Wirksamkeitsdosis dieser Substanz beträgt bei ip. Injection 20 mg/kg Ratte bzw. ca. 1/35 der im Muskelgastrocnemius enthaltenen L-Carnosin-Menge. Die Wirksamkeit von L-Carnosin unterscheidet sich von den Wirkungsweisen der herkömmlichen Mitteln vor allem dadurch, daß L-Carnosin nicht nur die Entzündung heilt, sondern auch die Heilung der Wunde fördert. In diesem Sinne handelt es sich bei L-Carnosin um eine Substanz, die einen Bestandteil des vollständigen Heilungssystems darstellt. Ausserdem ist L-Carnosin für die Heilung von verschiedenen

Schädigungen unspezifisch wirksam, z.B. gegen Ödem, Wunde, Geschwür, immunologische und bakteriologische Affektionen. L-Carnosin dem nach scheint der chemische Mediator der Wundheilung zu sein.

L-Carnosin ist ein Peptid, das bereits 1900 von Gulewitsh et al⁶⁾ in dem Liebigschen Fleischextrakt gefunden und als "Carnosin" benannt wurde. Es wurde später bekannt, daß es sich dabei um ein Dipeptid handelt, das aus β -Alanin und L-Histidin besteht. Sein Schmelzpunkt liegt bei 250°C. Es ist wasserlöslich, geschmack- und geruchlos. Der pH-Wert liegt bei 8,0 - 8,5. Es ist hauptsächlich in dem Skelettmuskel und in der Leber der Säugetiere in einem größtenteils isolierten Zustand enthalten (Tab. 3).^{7),8),9)} Die Toxizität LD₅₀ liegt bei = 9,089 mg/Kg ip., Ld₅₀ = 14,930 mg/Kg po.¹⁰⁾ Über die allgemeinen physiologischen Wirkungen wie die Hemmung der Kontraktionen des glatten Muskels, und der Herzmuskelfunktion wie auch die Senkung des Blutdruckes ist bereits berichtet worden. In einer Studie von T. Hayashi¹¹⁾ ist L-Carnosin mit den Muskelfunktionen in Verbindung gebracht worden, weil eine große Menge dieser Substanz in dem Skelettmuskel enthalten ist. Trotzdem ist es ihm damals nicht gelungen, organspezifische physiologische Wirkungen dieses Stoffes festzustellen. Aus diesem Grunde konnte bisher noch keine begründete Theorie über die physiologische Bedeutung dieser Substanz aufgestellt werden.

Auf Grund der 1970 erfolgten Entdeckung der Wirkung von L-Carnosin auf die spontane Wundheilung, stellt der Verfasser eine Hypothese über den Mechanismus der Wundheilung auf, die die von H. Selye aufgestellten Theorie der Entzündungskontrolle für falsch erklärt, und diese durch die These über das System der vollständigen Heilung ersetzt. Der Zweck dieses Artikels ist, diese Hypothese darzulegen und durch ausreichende klinischen Beispiele sie theoretische Aussage dieser Hypothese zu begründen.

Die zahlreichen klinischen Versuche, die für die Begründung der theoretischen Aussage der Hypothese des Verfassers notwendig waren, hat Herr Dr. Yamane freundlicherweise übernommen. Durch seine Kooperation konnten die Beweise für die heilende Wirkung von L-Carnosin erbracht, und die Möglichkeit einer Hemmung der Entzündung durch die gleichzeitige

Förderung der Wundheilung, die bisher für unmöglich gehalten wurde, genügend demonstriert werden.

Als Zeichen der tiefsten Dankbarkeit und der Freundschaft habe ich Herrn Dr. Yamane darum gebeten, seinen Namen als Koautor dieses klinischen Teils des Berichtes über L-Carnosin in Erseichnung treten zu lassen. Es bedeutet eine grosse Ehre für mich, dass Herr Dr. Yamane dieser Bitte entgegengekommen ist. Es muss an dieser Stelle festgestellt werden, daß die gesamte Verantwortung für die in diesem Bericht dargelegten theoretischen Aussagen selbstverständlicherweise K. Nagai allein tragen muss.

Tokyo, den 23 Oktober 1978

Dr. Kineshiro Nagai

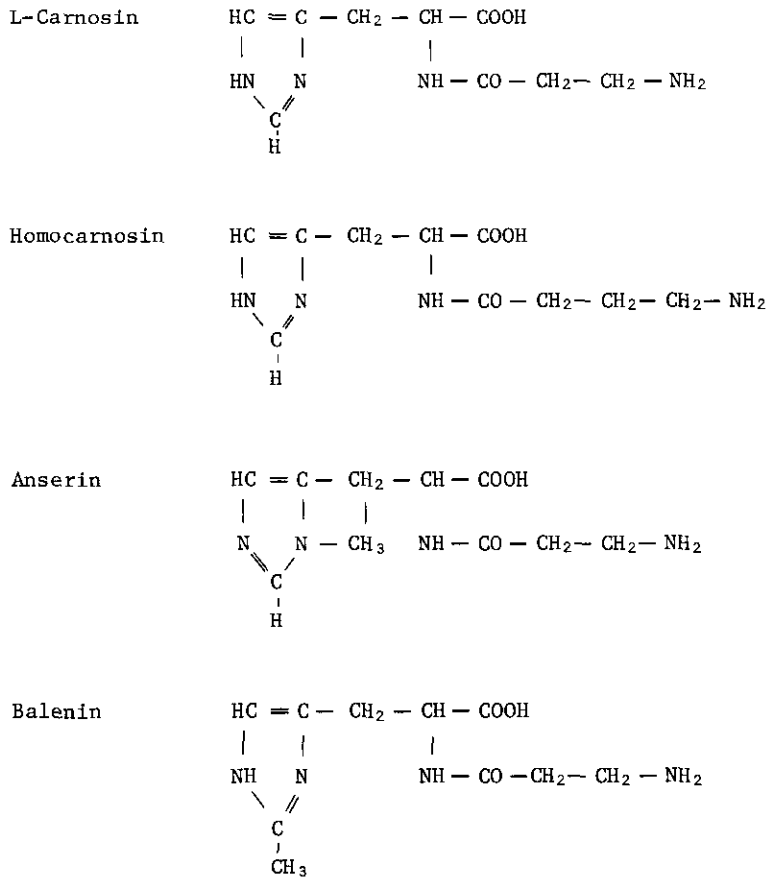
Teil I. Pathophysiologische Bedeutung von
L-Carnosin auf die Wundheilung

1. Entdeckung von L-Carnosin als ein chemischer Mediator der Wundheilung

Am Anfang des Weges, der zur Entdeckung der Wirkung von L-Carnosin als ein chemischer Mediator der Wundheilung führte, stand die Entdeckung der Wirkung von 4-Amino 3-Hydroxy Buttersäure (GABOB) im Jahre 1956 als eine das zentrale motorische Nervensystem hemmende Substanz¹²⁾, die 1957 bei der Behandlung von Epilepsie klinisch angewandt wurde. H. Nanba (1957)¹³⁾, ein Neurochirurg, berichtete damals dem Verfasser, Geschwüre in dem Magen bzw. Verdauungstrakt der Epilepsiepatienten seien durch die Verabreichung von GABOB (0,2 bis 0,5 g/Tag po.) geheilt worden. Ausserdem seien Hautgeschwüre ebenfalls durch die Anwendung dieses Mittels geheilt worden. H. Kajino (1964)¹⁴⁾ und andere beobachteten, daß GABOB bzw. 4-Hydroxy 3-Amino Buttersäure (GOBAB), auf der Wundoberfläche der Geschwüre an dem Unterschenkel eines Patienten mit Wirbelverletzung gestreut, ein günstiges Ergebnis erbracht hat. Auf Grund dieser Berichte, konnte der Verfasser (1969)¹⁵⁾ des vorliegenden Berichts tierexperimentell nachweisen, daß GABOB und GOBAB die Granulation fördern (Tab. 1). Allerdings stand damals vor allem die Wirkung von GABOB auf das zentrale Nervensystem im Mittelpunkt der Interessen der Forscher, so daß die Wirkung von GABOB auf die Wundheilung wenig Beachtung fand. Die wirksamen Dosen der beiden Substanzen, die bei einem Versuch an Ratten nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren die Granulation förderten, betragen 25 mg/kg i.p.

Der Verfasser nahm an, daß GABOB, eine Substanz, die zu der Gruppe der ω -Aminosäuren gehört, der chemische Mediator der Wundheilung sei. Aber GABOB könnte, obwohl es wie Carnitin mit den chemischen Bestandteilen des lebenden Körpers strukturell verwandt ist, weder im Gehirn, noch im Rückenmark, in der Muskulatur oder in dem Bindegewebe, in welchem Entzündungen entstehen, gefunden werden. Deshalb untersuchte der Verfasser bei verschiedenen ω -Aminosäuren ihre Wirkungen auf die Granulation. Schliesslich entdeckte er 1970¹⁷⁾, daß L-Carnosin und Homocarnosin eine die Granulation fördernde Wirkung besitzen. Er fand dabei heraus daß Peptide wie L-Carnosin, Anserin, Balenin und Homocarnosin, also Substanzen, die Histidinyl

Abb. 1. Chemische Struktur von L-Carnosin und dessen Derivaten



ω -Aminosäure (Abb.1) darstellen, sich besonders granulotionsfördern auswirken (Tab. 2).¹⁸⁾

Diese Substanzen haben alle eine hohe Wirksamkeit auf die Granulation.

Allerdings ist Homocarnosin, das zuerst im Gehirn der Kuh (ca. 0,007%) entdeckt wurde (Pisano 1961)¹⁹⁾, nur in den Zentralnerven vorhanden. Diese Substanz ist in dem Bindegewebe, wo die Entzündungen zu entstehen pflegen, unauffindbar. Außerdem besteht zwischen der Ablagerungsmenge dieser Substanz im Körper und der Menge, bei der sie erst für die Granulation wirksam wird

(25 mg/kg, ip.) ein allzugroßes Gefälle. Anserin wird zwar auch im menschlichen Körper gefunden, mengemäßig ist diese Substanz aber geringer als L-Carnosin vorhanden. Es wird im Allgemeinen angenommen, daß L-Carnosin durch die Demethylierung aus Anserin entsteht. Balanin (β -Alanyl 3-Methyl Histadin) ist ein Peptid, das aus Fischen, Schlangen und anderen Reptilien gewonnen werden kann (Tab. 3)⁸⁾. Diese Substanz mag zwar für die Wundheilung bei diesen Tierarten von Bedeutung sein, sie ist aber für die Wundheilung des menschlichen Körpers ohne Bedeutung, da sie dort nicht gefunden werden kann. Der Verfasser ist der Ansicht, daß es kein Zweifel mehr darüber besteht, daß L-Carnosin ein wichtiger chemischer Mediator der Wundheilung ist. Die Ergebnisse der klinischen Versuche sprechen dafür (vgl. Teil II des Berichtes). Allerdings wäre es bei einem homöostatischen Vorgang wie der Wundheilung eher anzunehmen, daß nicht nur eine einzige, sondern mehrere Substanzen als chemische Mediatoren an dem Vorgang der Wundheilung dekomparatorisch beteiligt sind. Ob noch weitere Substanzen an der Wundheilung wirklich beteiligt sind, wie ihre Beziehungen untereinander aussehen, darüber liegen allersings noch keine ausreichenden experimentellen Erkenntnissen vor. Deshalb können wir vorläufig als den Mediator der Wundheilung nur L-Carnosin nennen. Das hindert jedoch nichts an der Entwicklung einer Hypothese über den Abwehrmechanismus des Gewebes.

2. Die physiologische Wirkung von L-Carnosin auf die Granulation¹⁸⁾

Die wirksame Dosis von L-Carnosin beträgt bei einem Versuch nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren 20 mg/kg ip. (Tab. 4). Das Ausmaß des Granuloms nimmt, der Erhöhung der Dosis entsprechend, zu. Falls die Dosis jedoch 40 mg/kg ip. übersteigt, bleibt das Ausmaß des Granuloms fast konstant. Diese Tatsache zeigt, daß das Bindegewebe, nachdem die Wundheilung mit Hilfe des L-Carnosin vollendet worden ist, nicht mehr weiter proliferiert, selbst wenn eine zusätzliche Menge von L-Carnosin zugeführt wird. Das bedeutet, daß L-Carnosin das Bindegewebe hinsichtlich der Proliferation nicht beeinflußt, solange dieses nicht entzündet ist.

Wäre möglich, daß die Wirkung von L-Carnosin in Wirklichkeit auf die Wirkung der Aminosäuren, d.h. der Bestandteile von L-Carnosin, zurückführbar ist. Denn es ist bereits beobachtet worden, daß Histamin in entzündeten

Tabelle 1. Wirkung von GABOB und GOBAB auf den Granulationsprozess nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren

Dosis mg/kg/Tag × 6 ip.	Nassgewicht von Granulom	
	GABOB	GOBAB
12	103	108
25	124*	129*
50	138*	145*
100	139*	152
200	137*	143*
Kontrolle	98	

* statistisch signifikant: n = 10 p < 0.05

Formalin-Filterpapier-Verfahren: Methode von A. Tanaka et al.¹⁶⁾
 An Ratten, die durch Hexobarbitalnatrium (100 mg/kg, ip.) betäubt worden sind, wird die Rückenhaut an der Medianlinie etwas aufgeschnitten. Das in dem Formalin getauchte Filterpapier wird dann in der Scapularregion unter die Haut eingeschoben. Um eine Vereiterung zu vermeiden, werden 3,000 Einheiten von wasserlöslichem Pencillium G procanicum Kristallen unter die Rückenhaut injiziert. Das Filterpapier, Toyo Roshi Nr.26, wird in Scheiben von 6,7 mm Durchmesser geschnitten und in der 7% igen Formalinlösung getaucht. Das zu testende Mittel wird einmal täglich sechs Tage lang, einschliesslich des Operationstages, intraperitoneal injiziert. Am siebten Tag werden die Ratten getötet und die Granulation, die sich um das Filterpapier gebildet hat, zusammen mit dem Filterpapier sorgfältig von dem Unterhautgewebe entfernt. Danach wird die Granuloma zusammen mit dem Filterpapier auf der chemischen Waage gewogen. Bei den Ratten der Kontrollgruppe wird täglich 0,2 ml/100 g destilliertes Wasser per ip. injiziert.

Tabelle 2. Die Wirkung von L-Carnosin und dessen Derivaten auf die Granulation nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren

Peptid	30 mg/kg/Tag × 6 ip.	40 mg/kg/Tag × 6 ip.	50 mg/kg/Tag × 6 ip.
L-Carnosin	153.7 ± 6.4*mg	165.4 ± 6.6*mg	170.0 ± 5.1*mg
Homocarnosin	149.7 ± 6.7*	165.8 ± 5.9*	170.0 ± 8.1*
Anserin	154.9 ± 4.5*	166.3 ± 7.5*	167.9 ± 6.8*
Balenin	146.7 ± 6.1*	166.7 ± 6.3*	167.9 ± 7.9*
Kontrolle	124.5 ± 4.8		

* statistisch signifikant: n = 10 p < 0.05

Körperregionen auftaucht, wobei die Annahme gemacht wurde, Histamin habe mit der Proliferation zu tun. Es ist auch beobachtet worden, daß das Embryonal bzw. Krebsgewebe große Menge von Histidin benötigten.

Auf Grund dieser Befunde gelangte der Verfasser nun zu der Annahme, daß die Wirkung von L-Carnosin nicht auf die Wirkungen seiner Bestandteile zurückführbar ist, sondern als die Wirkung von L-Carnosin als ein Ganzes zu begreifen ist. Die wirksame Dosis von L-Carnosin (20 mg/kg ip.) ist, verglichen mit anderen Substanzen, die physiologische Wirkungen besitzen, keineswegs als gering zu bezeichnen. Dennoch beträgt die minimale wirksame Dosis nur etwa 1/35 der Menge von L-Carnosin, das in dem *M.gastrocuemius* der Versuchstiere²⁰⁾ enthalten ist. In der Tatsache, daß L-Carnosin, bei einer exoternen Anwendung in der Dosis, die weit geringer ist als die Menge von L-Carnosin im Körper, bereits die Granulation fördert, besteht sein große physiologische Bedeutung.

Aus der Tatsache, daß L-Carnosin, nachdem es ip. injiziert wird, aus dem Körper wieder ausgeschieden und enzymatisch abgebaut wird, kann man annehmen, daß die Netto-Dosis von L-Carnosin, die die Granulation bei Versuchstieren auf physiologisch wirksame Weise fördert, in Wirklichkeit weit geringer als 20 mg/kg ip. ist. Somit erfüllt L-Carnosin die erste Bedingung eines chemischen Mediators, eine Substanz zu sein, die in dem Gewebe vorhanden ist und bei einer Zuführung im Mengen, die entweder gleich oder geringer als die im Gewebe enthaltene Menge sind, das erwartete Ergebnis herbeiführt.

Weitere Versuche bewiesen, daß die Granulation weder durch die Anwendung von L-Histidin allein (Tab. 5), noch durch die Anwendung von β -Alanin allein (Tab. 6), oder durch die gleichzeitige Anwendung von L-Histidin und β -Alanin in gleichen Molmengen wie die von L-Carnosin (Tab. 7) hervorgerufen werden kann.

Wirkung von L-Carnosin auf die Granulation nach dem Agar-Agar-Verfahren

L-Carnosin fördert auch die Granulation bei Versuchen nach dem Agar-Agar-Verfahren, das sich weniger reizend auf das Gewebe auswirkt als das Formalin-Filterpapier-Verfahren, (Tab. 8). In diesem Falle bleibt die Granulation von der Dosis von 40 mg/kg an fast konstant. Es ändert sich

daran nichts, wenn die Dosis bis 100 mg/kg, also auf das fünffache der minimalen wirksamen Dosis nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren erhöht wird. Resultate sind in Tab. 8 zusammengestellt.

Tabelle. 3 Mengen von L-Carnosin, Anserin und Balenin in Muskel

M. Suyama et al. 8)

	Carnosin	Anserin	Balenin
Mammalia	mg%%	mg%%	mg%%
Bos taurus	230	16.5	0
Sus scrofa v. domestics			41.9
Fin whale, Balaenoptera physalus	140	5.0	1500
Balaenoptera bolrealis	131	6.4	1840
Balaenoptera actrostrata	154	22.7	1930
delpinus delphis	447	92.7	489
Aves			
gallus v. domestics	439	956	0
Reptilia			
Elaphase quadrirgata	22.1	2.8	391

Tabelle 4 Wirkung von L-Carnosin auf den Granulationsprozess nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren

Dosis mg/kg/Tag × 6 ip.	Nassgewicht von Glanulom (mg)
70	178.3 ± 4.8*
60	173.3 ± 5.2*
50	174.0 ± 5.8*
40	178.0 ± 7.9*
30	170.5 ± 10.1*
25	169.7 ± 2.3*
20	159.4 ± 4.1*
15	150.8 ± 6.1
10	148.0 ± 6.2
Kontrolle	140.5 ± 9.2

* statistische signifikant: n = 10 p < 0.05

Tabelle 5. Wirkung von L-Histidin auf die Granulation nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren

Dosis mg/kg/Tag \times 6 ip.	Nassgewicht von Granulom (mg)
27	138.8
20	140.8
17	140.1
13	136.4
10	141.0
Kontrolle	149.2

* statistisch signifikant: $n = 10$ $p < 0.05$

Tabelle 6. Wirkung von β -Alanin auf die Granulation nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren

Dosis mg/kg/Tag \times 6 ip.	Nassgewicht von Granulom (mg)
15	130.1
11	138.4
Kontrolle	132.5

* statistisch signifikant: $n = 10$ $p < 0.05$

Tabelle 7. Wirkung von β -Alanin und L-Histidin auf die Granulation nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren

Dosis mg/kg/Tag \times 6 ip.		Nassgewicht von Granulaom (mg)
L-Histidin	β -Alanin	
27	15	150.4
20	11	146.8
Kontrolle		148.0

* statistisch signifikant: $n = 10$ $p < 0.05$

Tabelle 8. Wirkung von L-Carnosin auf die Granulation nach dem Agar-Agar-Verfahren

Dosis von L-Carnosin mg/kg/Tag \times 6 ip.	Nassgewicht von Granulom	
	Durchschnittwert	S D
20	1150.7 (mg)	\pm 60.3
30	1207.9	\pm 55.8*
40	1336.6	\pm 53.1*
50	1326.9	\pm 55.0*
60	1338.1	\pm 46.2*
100	1325.6	\pm 57.4*
Kontrolle	997.8	\pm 48.9

* statistisch signifikant: $n = 7$ $p < 0.05$

Agar-Agar-Verfahren nach K. Konno.²¹⁾ Durch Auflösen von Agar-Agar-Pulver in destilliertes Wasser von 80°C erwärmt wird eine 2% ige Agar-Agar-Lösung hergestellt, die, um einer Schädigung des Gewebes der Versuchstiere vorzubeugen, auf 39°C abgekühlt und unter die Rückenhaut von Ratten, die durch Hexobarbitalnatrium (100 mg/kg, ip.) narkotisiert worden sind, mit einer 1/1 Kanüle injiziert wird (2,0 ml). Um eine Vereiterung zu vermeiden, werden 3,000 Einheiten von wasserlöslichen Penicillium G procainicum Kristall unter die Rückenhaut injiziert. Daraufhin wird die zu testende Substanz mittels subkutanen Injektion zugeführt: dies wird neun Tage lang wiederholt. Am zehnten Tag wird die Rücken- haut der getöteten Ratten aufgeschnitten und die Granulation, die sich um den Agar-Agar-Gel herum gebildet hat, heraus- operiert. Nach der Entfernung von Agar-Agar-Gel wird die Granulation auf der chemischen Waage gewogen.

3. Die Antibradykinin-Wirkung von L-Carnosin

L-Carnosin hemmt bei Kaninchen die Durchlässigkeit der subkutanen Kapillargefäße, die durch Bradykinin verursacht worden ist (Tab. 9). Wie aus der Tab. 9 zu entnehmen ist, wird eine vollständige Unterdrückung der Durch- lässigkeit der Kapillargefäße, die durch 5 μ -Mol bis 0,31 μ -Mol Bradykinin verursacht wird, mittels einer intravenösen Injektion von 300 mg/kg L- Carnosin erreicht.

Bei einer Kontraktion des Uterusmuskels der Ratten, die durch Bradykinin verursacht wird - ein standardisiertes Testverfahren für die Aktivität von Bradykinin -, hemmt L-Carnosin bei einer Dosis zwischen 10^{-7} und 1 mol die Kontraktion nicht.

Tabelle 9. Hemmende Wirkung von L-Carnosin auf die durch Bradykinin verursachte zunehmende Permeabilität der Kapillargefäße.

Bradykinin	Kontrolle	Dosis von L-Carnosin					
		300mg/kg SD	250mg/kg ± SD	200mg/kg ± SD	150mg/kg ± SD	100mg/kg ± SD	50mg/kg ± SD
5 µmol	176 ± 4.5	-	66 ± 3.2	105 ± 6.7	200 ± 4.5	180 ± 3.5	175 ± 3.2
2.5	181 ± 2.5	-	34 ± 4.1	94 ± 8.8	170 ± 5.2	168 ± 3.1	175 ± 4.5
1.25	145 ± 5.5	-	-	-	155 ± 4.2	160 ± 2.8	158 ± 2.8
0.62	82 ± 3.4	-	-	-	116 ± 6.7	112 ± 6.7	95 ± 3.5
0.31	30 ± 5.5	-	-	-	-	128 ± 5.4	98 ± 3.5

Antibradykinin-Verfahren: Versuchstiere, in diesem Falle Kaninchen werden mit dem Rücken nach oben befestigt und die Rückenhaare geschoren. In die Venen der Ohren wird "Evans blue" (2,5%, 2 ml/kg) injiziert. 10 Minuten danach wird jeweils 5 ml L-Carnosin im wässriger Lösung von verschiedenen Prozentsätzen in die Ohrenvenen injiziert. Acht Minuten später wird 0,05 ml Bradykinin in unterschiedlichen Mengen Lösungsmittels in fünf Parzellen auf dem Rücken subkutan injiziert. 30 Minuten nach der Bradykinin-Injektion werden Längs- und Querachse der an den Injektionsstellen entstandenen blauen Flecken gemessen. Der Messwert stellt den Durchschnittswert der Produkte der Längs- und Querwerte bei fünf Versuchstieren dar.

4. Antiödem- und Wundheilungs-Wirkung von L-Carnosin

L-Carnosin absorbiert das Ödem und heilt Schnittwunde bei Ratten (Abb. 2, 3). Die Wunde war nämlich jeweils nach 16 Tagen zu. Dieses Ergebnis entspricht demjenigen von Solcoseryl, das als Kontrollsubstanz verwendet wurde. Bei den Versuchsgruppen, bei denen nur eine geringere Menge von L-Carnosin als 64 mg/kg gegeben wurde, waren weitere vier Tagen

bis zur Wundheilung nötig. Die Ergebnisse der beiden Experimente zeigen deutlich, daß L-Carnosin, im Gegensatz zu den herkömmlichen antiphlogistischen Mitteln, nicht als ein Widersacher der natürlichen Abwehrreaktion, sondern als ein wesentlicher Teil des vollständigen Heilungssystems des Körpers funktioniert. Die Resultate sind in Abb. 2 und 3 zusammengestellt.

5. Die Analgetische Wirkung von L-Carnosin auf den Entzündungsschmerz²²⁾

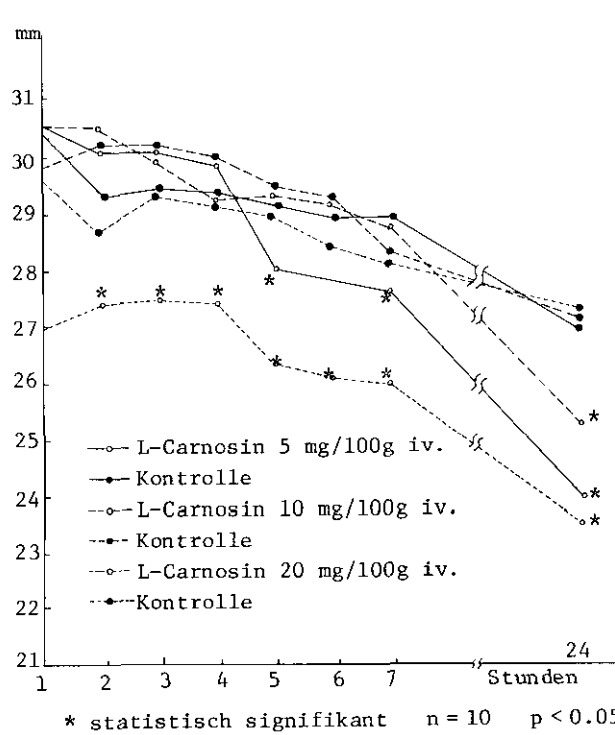
Das Verhältnis zwischen den verabreichten L-Carnosin-Dosen und deren analgetischen Wirkungen bei Versuchstieren, die vorher mit dem Essigsäure bzw. Bradykinin-Verfahren in Schmerzzustände versetzt worden waren, verlief parallel zu dem Dosis-Wirkung-Verhältnis des Kontrollmittels, in unserem Falle Aminopyrins. Beim Vergleich der beiden Mittel auf der Ebene von ED_{50} konnte festgestellt werden, daß die wirksame Dosis von Aminopyrin 1/18 von L-Carnosin beim Essigsäure-Verfahren (Abb. 4) und 1/22 beim Bradykinin-Verfahren war. Die Resultate sind in Abb. 4 und Tab. 10 zusammengestellt.

A. Essigsäure-Verfahren: Die ED_{50} des Kontrollmittels Aminopyrin liegt bei 22,8 mg/kg (Zuverlässigkeitsgrenze 95%), und die ED_{50} von L-Carnosin liegt bei 400 mg/kg. (Abb. 4)

B. Bradykinin-Verfahren: Die ED_{50} (Zuverlässigkeitsgrenze 95%) von Aminopyrin Kontrollmittel bei diesen Versuch betrug 20,0 mg/kg (15,6 - 25,6 mg/kg), wogegen die ED_{50} von L-Carnosin 442,3 mg/kg (341,7 - 572,6 mg/kg) betrug (Tab. 10).

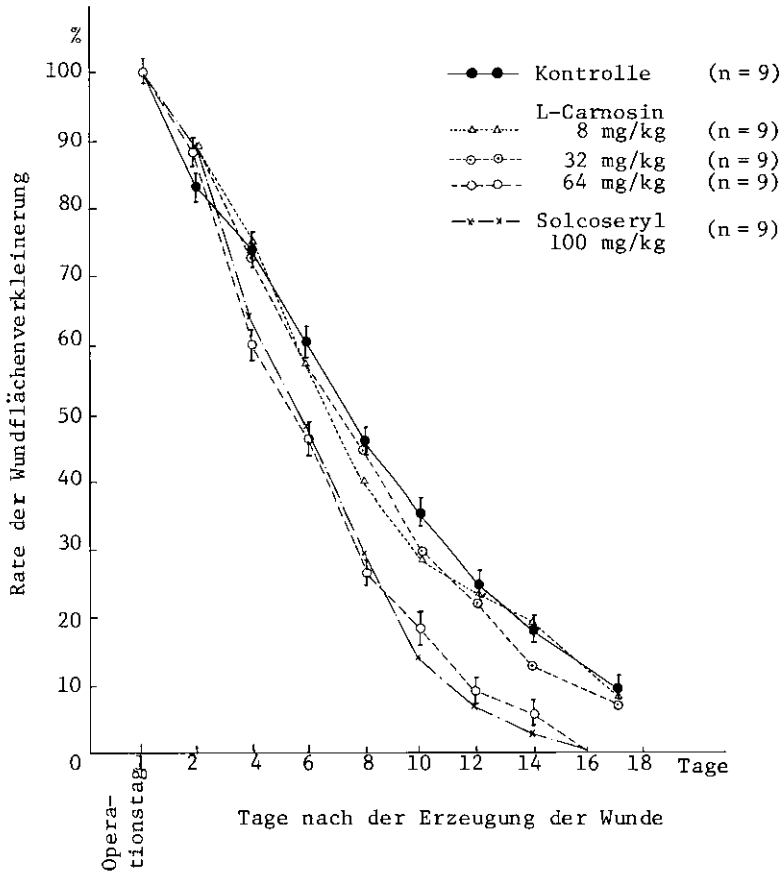
Durch die Streuung von L-Carnosin auf die Operationswunde, worüber in dem zweiten Teil dieses Berichtes Näheres berichtet wird, unmittelbar nach einer Operation kann eine deutliche Unterdrückung der postoperativen Entzündung und der Schmerzzustände erreicht werden. Die Wirkung ist so ausgeprägt, daß weder antiphlogistische Mittel noch Analgetika notwendig sind. Der Grund für eine derartige klinische Wirkung von L-Carnosin besteht in der anti-Bradykinin-Wirkung des Mittels, das in großen Mengen und physiko-pharmakologisch lokal angewendet wird. Es ist dabei mit Sicherheit anzunehmen, daß die Beschleunigung des Wundheilungsprozesses durch L-Carnosin in dem entzündeten Bereich des Körpers die eigentliche Voraussetzung für die

Abb. 2 Antiödema-Wirkung von L-Carnosin



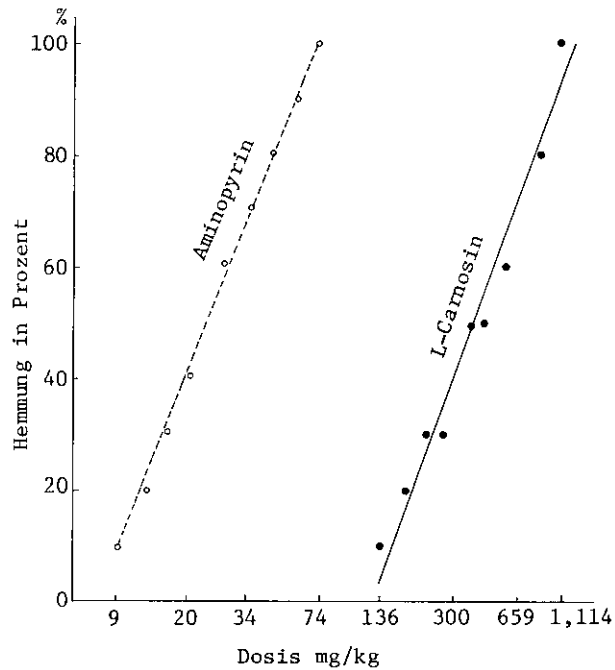
Antiödema-Verfahren: Das traumatische Ödem wird durch einen Bronzehammer (320 g), der von einer Höhe von 26 cm auf die Zehen der Hinterbeine einer Ratte fällt, erzeugt. L-Carnosin wird 30 Minuten vor dem schweren Schlag intravenös injiziert. Der maximale Umkreis des Ödems wird mit Hilfe eines Baumwollgarnes gemessen. Der Messwert wird mit dem der nicht vorbehandelten Ratten verglichen.

Abb. 3. Wundheilung-Wirkung von L-Carnosin



Verfahren: Die Rückenhaare der durch Hexobarbitalnatrium (100mg/kg. ip.) narkotisierten Ratten werden abgeschnitten. Der Desinfizierung der Haut mit 70% igem Alkohol wird ein Kreistück von 2 cm Durchmesser herausgeschnitten. Nach der Erzeugung der Wunde wird die Versuchssubstanz täglich - einschließlich des Operationstages - subkutan injiziert. Nach der Wundherzeugung werden an jedem zweiten Tag Körpergewicht und Größe der Wunde gemessen. Außerdem werden pathohistologische Untersuchungen an jedem Stadium der Heilung vorgenommen. Die Größe der Wunde wird auf eine transparente PVC-Folie übertragen und mittels eines Planimeters gemessen. Außerdem wird die Rate der Wundflächenverkleinerung ausgerechnet, um Wundheilungsprozesse verschiedener Versuchsgruppen zu vergleichen.

Abb. 4. Analgetische Wirkung von L-Carnosin durch Essigsäure-Verfahren



Essigsäure-Verfahren: Eine 0,7% ige Lösung von Essigsäure (0,1 Mol/10 g) wird, 40 Minuten nach der subkutanen Zuführung von L-Carnosin, intraperitoneal den Versuchstieren injiziert. Wenn die Anzahl von Körperbewegungen, die durch Schmerzen verursacht werden, weniger als 50% von der bei Tieren der Kontrollgruppe liegt, wird das Ergebnis als Zeichen für die Wirksamkeit gewertet, d.h. die Schmerzlinderung ist erwirkt. Die ED_{50} wird dabei nach der Van-der-Waerden-Methode errechnet.

Entzündungsheilung darstellt, wobei man außerdem annehmen kann, daß die Produktion von Bradykinin umgekehrt proportional zu der fortschreitenden Wundheilung abnimmt.

Die bisher zur Therapie angebotenen anti-Bradykinin-Mittel sind ausschließlich wegen ihrer zwei Wirkungen qualifiziert worden, nämlich wegen der Unterdrückung der Glattmuskelkontraktion und der Wirkung auf die Permeabilität der Kapillargefäßen. Sie verfügen jedoch über keine Wirkung gegen die dritte Eigenschaft von Bradykinin, Schmerzen zu erzeugen (Bradykinin als "pain producing substances"). Ihre eventuellen Wirkungen zugunsten einer beschleunigten Wundheilung, standen ohnehin nicht zur Diskussion. Im Gegensatz dazu ist die Spezifität der L-Carnosin-Wirkung gegen Bradykinin vor allem darin begründet, daß es ein Mittel ist, das sich gegen die schmerzzeugende Eigenschaft von Bradykinin auswirkt, und außerdem auch darin, daß L-Carnosin die Wundheilung fördert und dadurch die Möglichkeit der Schmerzentstehung rapide abbaut.

In dem zweiten Teil des Berichtes soll darüber referiert werden, daß die schmerzlindernde Wirkung von L-Carnosin in klinisch-lokalen Anwedungen, bei denen das Mittel konzentriert zur Geltung kommen kann, wesentlich stärker ist als es bei den in diesem Bericht zitierten Experimenten der Fall ist.

6. Die Wirksamkeit von L-Carnosin für die Hemmung der allergischen Reaktionen bei einer Anaphylaxie²³⁾

L-Carnosin hemmt das Arthus-Phänomen auf der Haut von Kaninchen, die durch Pferdeserum sensibilisiert worden (Tab. 11). In jedem Fall war bei dem mit L-Carnosin behandelten Gruppen eine Hemmwirkung gegen Ödem, Blutung und Nekrose deutlich. (Foto 1, 2) Der anaphylaktische Schock bei Meerschweinchen, der durch die Sensibilisierung der Versuchstiere mittels des Pferdeserums hervorgerufen wird, kann durch die intravenöse Injektion von 100 - 200 mg/kg L-Carnosin vermieden bzw. das Leben der Versuchstiere kann wesentlich verlängert werden (Tab. 12); außerdem werden die Schock-Erscheinungen geringer. Die lokale Anaphylaxie in Därmen der durch Pferdeserum sensibilisierten Meerchweinchen kann bei einer Dosis von 10^{-4} Mol verhindert werden. Diese Dosis entspricht ca. 2 mg % und es ist anzunehmen, daß sie der Menge von L-Carnosin etwa gleich kommt, die auf das Gewebe unter physiologischen Bedingungen einwirkt. (Abb. 5)

Tabelle 10. Analgetische Wirkung von L-Carnosin nach dem Bradykinin-Verfahren

Dosis mg/kg.sc.	Durchschnittswert von Schmerz-Schwelle in %		Durchschnittswerte von Schmerz- Schwelle nach 1.5 und 2.5 Stunden
	1.5 Stunden	2.5 Stunden	
Kontrolle	100	100	100.0
L-Carnosin 100	113.5	101.3	107.4
500	113.5	112.1	112.8
1000	141.4	115.3	128.4
Aminopyrin 50	160.4	132.8	146.6

Bradykinin-Verfahren: 20 Minuten nach der subkutanen Injektion von L-Carnosin wird 0,01% iges Bradykinintriacetat in die Bauchhöhle der Versuchstiere injiziert (0.2 ml/Tier). Nach weiteren 15 Minuten wird von dem gleiche schmerzverursachenden Mittel nochmals 0,1 ml/Tier in die Bauchhöhle injiziert. Das Versuchsmittel wird dann für analgetisch wirksam beurteilt, wenn die Versuchstiere kein Schmerzreaktion zeigen. Wenn sie mindestens ein Mal eine derartige Reaktion zeigen, wird das Versuchsmittel für unwirksam erklärt. Die ED₅₀ wird nach der Methode von Van der Waerden errechnet.

Tabelle 11. Hemmende Wirkung von L-Carnosin auf Arthus-Phänomen

	Exp. Nr.	nach 6 St.	nach 24 St.	nach 48 St.
Kontrolle	1	++	++++	++++
	2	+++	++++	++++
	3	+++	+++	++++
L-Carnosin 30.0 mg/kg iv.	4	+	+	-
	5	+	+	++
	6	-	+	-
L-Carnosin 60.0 mg/kg iv.	7	-	-	-
	8	-	-	+
	9	-	-	-

Arthus Phänomen-Verfahren:

Mit 0,5 mg/kg iv. Antikörperserum vom Kaninchen gegen Pferdeserum von mehr als 10⁴ Präzipitin-Wert werden männ-

Foto 1. Starke Ödem, Blutung und Nekrose, autoptisch verifiziert 48 Stunden nach den Resensibilisierung bei einem Kontrollfall.

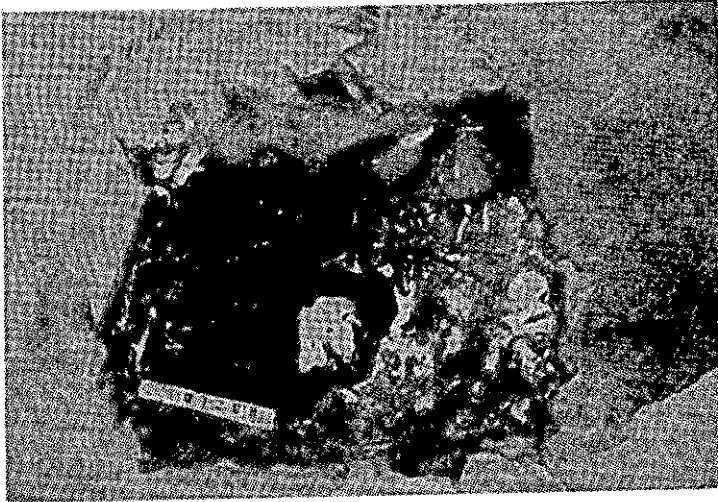
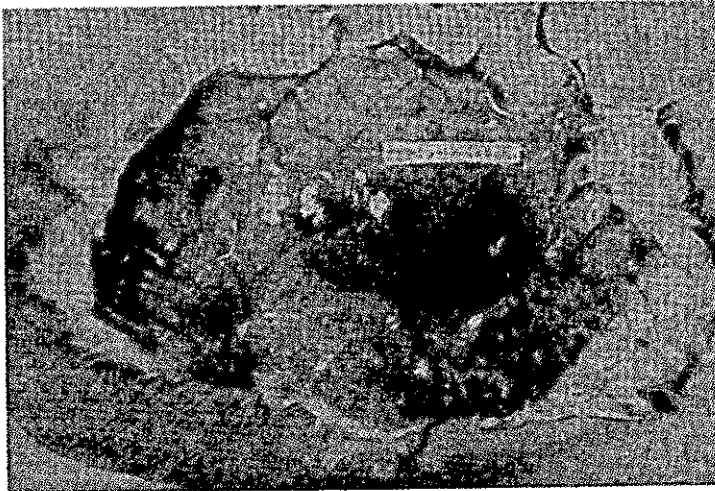


Foto 2. Leichtes Ödem, autoptisch verifiziert 48 Stunden nach 30 mg/kg L-Carnosin $\times 10$ iv.

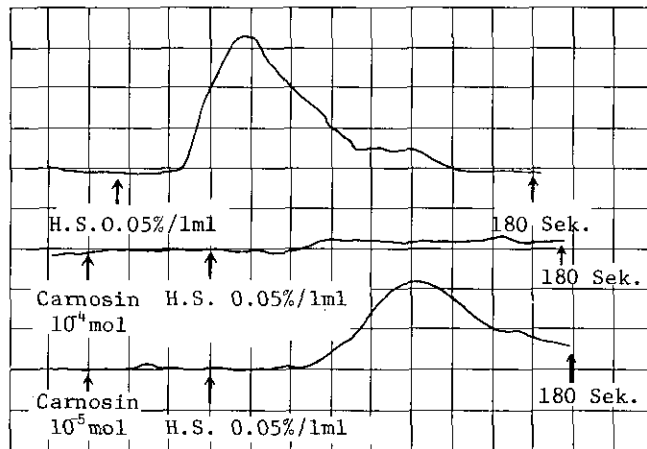


liche Kaninchen von 2 - 2,5 kg Körpergewicht passiv sensibilisiert. Zur Auslösung werden 0,1 ml Pferdeserum dem Kaninchen in den Rücken subkutan injiziert.

L-Carnosin wird in Einzeldosen von 30 - 60 mg/kg iv. verabreicht. 30 mg/kg sind nach Nagai et al.¹⁸⁾ die Ödem-hemmend wirksame Dosis. Die Carnosin-Injektionen erfolgen 30 min. vor der Injektion zur Auslösung des Arthus-Phänomens, dann 6 mal alle 2 Stunden und danach 4 mal alle Stunden nach der auslösenden Injektion werden die Injektionsstellen beobachtet. 48 Stunden später wird die Haut abgezogen und die Injektionsstellen hinsichtlich der lokalen Erscheinungen untersucht. So lassen sich die Grade der Reaktion nach der Intensität der lokalen Befunde folgendermassen abschätzen, und zwar:

- = keine makroskopische Abweichungen;
- + = Ödem;
- ++ = Ödem und Erythem
- +++ = Blutung;
- ++++ = Blutung und Nekrose

Abb. 5. Wirkung von L-Carnosin gegen die lokal Anaphylaxie²⁴⁾



Lokal-Anaphylaxie-Verfahren:

Das isolierte Ileum eines 24 Stunden nüchtern gehaltenen Meerschweinchens, welches passiv durch Antikörper-Serum vom Kaninchen gegen Pferdeserum mit einem Präzipitin-Wert von mehr als 10^4 sensibilisiert worden ist, wird nach dem Magnus-Verfahren untersucht. Die Sensibilisierung gegen Pferdeserum beträgt 0.05% 1 ml. Die Endkonzentration von Carnosin im Darmbas betrug 10^{-4} und 10^{-5} mol 1 min. vor der Sensibilisierung, um die akute Reaktion am isolierten Darm zu regulieren.

Tabelle 12. Wirkung von L-Carnosin auf den tödlichen Anaphylaxie-Schock

Nr. der Meerschweinchen	Dosis	Latenzzeit bis zum Tod	Zahl der im Schock gestorbenen Tiere
1	Wieder eingespritztes Antigen H.S. 0.5 ml	3 min 20 sek	10
2		4 " 20 "	
3		4 " 20 "	
4		2 " 40 "	
5		2 " 19 "	
6		3 " 4 "	
7		3 " 15 "	
8		5 " 5 "	
9		3 " 30 "	
10		3 " 00 "	
Durchschnittswert		3 " 48 "	
1	L-Carnosin 100 mg/kg wieder eingespritztes Antigen H.S. 0.5 ml	6 min 40 sek	4
2		4 " 30 "	
3		15 "	
4		12 "	
5		-	
6		5 "	
7		-	
8		10 " 15 "	
9		-	
10		-	
Durchschnittswert		9 " 30 "	
1	L-Carnosin 200 mg/kg, wieder eingespritztes Antigen	3 min 35 sek	2
2		13 "	
3		15 "	
4		-	
5		12 "	
6		11 " 30 "	
7		4 " 25 "	
8		4 " 40 "	
9		-	
10		7 " 15 "	
Durchschnittswert		9 " 32 "	

Anaphylaxie-Verfahren:

Männliche Meerschweinchen von ungefähr 300 g Körpergewicht werden passiv mit einem Antikörper-Serum vom Kaninchen gegen Pfdeserum durch ip. Injektion von 0,5 ml/kg mit einem Präzipitin-

Wert von mehr als 10^4 sensibilisiert. Jeweils 10 Meerschweinchen bilden eine Versuchsgruppe. Nach der Sensibilisierung werden die Tiere 24 St. lang in Rückenlage festgehalten, unmittelbar nach der Injektion von 0,5 ml Pferdeserum in die Carotis werden sie daraus befreit und der darauffolgende anaphylaktische Schock beobachtet.

7. Die Auswirkung von L-Carnosin auf das experimentell erzeugte Magengeschwür²⁴⁾

Wie die experimentell gewonnenen Befunde (Tab. 13, 14)²⁵⁾ zeigen, verwandelt sich die unvollständig defensive Wirkung des pharmakologisch zugeführten Cortison, unter Beisein eines Co-Faktors, nämlich des L-Carnosin, in eine vollständig defensive Wirkung. Eine der auffälligsten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Cortison als ein entzündung hemmendes Mittel ist die Erzeugung von Geschwüren im Verdauungstrakt. Wenn die Kombination L-Carnosin-Cortison die Wirkungsweise des Cortison von der unvollständig defensiven in die vollständig defensive umschlagen lässt, können wir annehmen, daß diese Kombination die Nebeneffekte verhindert hat. Die Resultate sind in Tab. 13 zusammengestellt.

A) Die Tab. 13 zeigt die Wirkung von L-Carnosin auf experimentell erzeugte Magengeschwüre der Ratten unter Anwendung des "clamping-cortison" Verfahrens. Die bei den Ratten der Kontrollgruppe deutlich feststellbaren Symptome wie Blutung, Hyperämie und Ödem, waren bei Versuchstieren, die mit L-Carnosin behandelt wurden, mit blossen Augen nicht zu beobachten. Die Größe der Geschwüre ging bei Tieren der mit L-Carnosin behandelten Testgruppe sichtlich zurück. Bei den Versuchstieren der Gruppe, die mit 200 bis 500 mg/kg L-Carnosin behandelt wurden, zeigte die mikroskopische Untersuchung der Stellen, an denen die Geschwüre vermutet wurden, daß die entsprechenden Stellen vollständig mit Schleimhaut überdeckt waren. Die Drüsenhöhlen waren angeschwollen, bei einigen Fasern waren Proliferationen zu beobachten und Lymphozyten infiltrierten bis in die submuköse Schicht. Bei den Versuchstieren einer anderen Gruppe, die mit 1,000 mg/kg L-Carnosin behandelt wurden, waren die Geschwüre geheilt und auffallend starke Granulation unter der Schleimhaut zu beobachten.

B) Die Tab. 14 zeigt die präventive Wirkung von L-Carnosin auf die Geschwüre,

die durch die Zuführung von Hydrocortison entstehen. Bei den Tieren der Kontrollgruppe waren mehrere Geschwüre und Erosionen von unterschiedlicher Größe zu beobachten. Im Gegensatz dazu war eine deutliche präventive Wirkung von L-Carnosin gegen Geschwüre bei den Tieren der Versuchsgruppen festzustellen, die mit 500 bzw. 1,000 mg/kg L-Carnosin behandelt worden waren.

Tab. 13 Heil-Wirkungen von L-Carnosin gegen die Magen-Geschwüre bei Ratten, die durch "clamping cortison" Verfahren verursacht werden.

Dosis von L-Carnosin (mg/kg) s. c	makroskopische Befunde						Schleimhaut	
	Größe	Blutung	Hyperämie	Ödem	Kraterförmige Wund	Adhäsion	Defekt mm	Regeneration mm
Kontrolle	11 × 4	+	-	+	+	+	2.2	1.6
100	8 × 3	-	-	-	++	+	1.6	1.2
200	7 × 3	-	-	-	+	+	1.4	2.3
500	7 × 3	-	-	-	++	+	1.2	2.6
1,000	5 × 3	-	-	-	++	+	1.3	3.1

"Clamping cortison" Verfahren: Erzeugung von Geschwüren durch "clamping cortison" nach dem Verfahren von S. Umehara et al.²⁵⁾

Bei Versuchstieren, in unserem Fall Ratten, die 20 Stunden lang nicht mehr gefüttert werden, wird der Bauch - unter Narkose - aufgeschnitten und der Magen sichtbar gemacht. Auf die Stelle der serösen Haut, die sich auf der Seite der größten Krümmung und zwar um 5 mm von der Kaumagengrenzregion in die Richtung des Pylorus entfernt befindet, werden zwei Gazestücke aufgelegt, die durch eine scharf geknickte Aluminiumplatte zusammengehalten werden. Schließlich wird die Aluminiumplatte durch eine Pinzette nochmals fest zusammengedrückt. Die Operationswunde wird desinfiziert und provisorisch zusammengenäht. Nach 24 Stunden werden Druckplatte und Gazestücke, unter Narkose des Versuchstiers, vom Magen entfernt. Die aneinander festgeklebten Oberflächen der Magenschleimhaut werden auseinander getrennt. Die so entstandene Wundfläche kommt mit dem Magensaft in Berührung. In die Bauchhöhle wird Sulfonamid gestreut, die Operationswunde desinfiziert und doppelschichtig genäht. Die Ratten werden am Tag vor der Operation, am Tag der Operation, sowie am Tag der Entfernung der Aluminium-Klammer nicht gefüttert. Danach werden die Versuchstiere mit festem Futter und Wasser genährt. Bei geschwächten Tieren wird 5% ige Traubenzuckerlösung gegeben. Es wird 7 mg/100 g Cortison-Azetat, vom Operationstag an sieben Tage lang, intramuskulär injiziert. Von dem Tag an, der auf den letzten Tag der Cortison-Azetat-Injektion

direkt folgt, wird L-Carnosin einmal täglich während der zehn Tagen intramuskulär injiziert. Einen Tag nach der letzten L-Carnosin-Injizierung werden die Tiere getötet und die Mägen werden entlang der größten Kurvatur aufgeschnitten, so daß die Geschwüre offen vorliegen.

Tab. 14. Preventive Wirkungen von L-Carnosin gegen die Magen-Geschwür bei Ratten die durch Hydrocortison verursacht werden.

Dosis von L-Carnosin (mg/kg)	Zahl der Ratten	Geschwür-Index				
		1	2	3	4	5
Kontrolle	5	n*	26.8	11.6	3.4	0.9
100	5	n*	31.2	10.2	2.8	1.2
200	5	n*	22.2	8.3	1.6	0.8
500	5	n*	16.2	5.1	0	0
1,000	4	n*	18.3	6.3	0	0
Solcosery 400	4	n*	24.5	9.7	2.5	0.8

n* in größten Mengen

Verfahren: Erzeugung von Geschwüren mit Hydrocortison²⁶⁾

Die Rattenmännchen der Wistar-Rasse, deren Körpergewicht zwischen 150 und 250g liegt, werden vier Tage lang nur mit Wasser genährt. Danach wird täglich einmal 20 mg/kg Hydrocortison drei Tage lang subkutan injiziert. L-Carnosin wird ebenfalls während dieser drei Tage einmal täglich subkutan injiziert. Die Versuchstiere werden 24 Stunden nach der letzten L-Carnosin-Injektion getötet und die Mägen herausgenommen. Der "Geschwür-Index" der Tabelle wird gemäß dem Standard von Robert errechnet. Je kleiner der Indexwert ist, deso günstiger das Ergebnis.

8. Auf dem Wege zu einer Theorie des Abwehr-Mechanismus des Körpers

A) Nagais Arbeitshypothese (1969) über die defensive Reaktion¹⁵⁾

Die Wirkungsweise des exogen dem Körper zugeführten Cortison ist, vom Gesichtspunkt der Physiologie, nicht als vollständig defensiv zu bezeichnen. Auf der einen Seite wirkt das Cortison nämlich entzündungshemmend, also vom Körper aus gesehen defensiv, auf der anderen Seite wirkt

es jedoch granulationshemmend und deshalb die Heilung verzögern, d.h. die Gefahr einer Infektion vergrößern und in diesem Sinne anti-defensiv.

Die Wirkungsweise der Nebenniere ist jedoch als vollständig defensiv zu bezeichnen, denn sie stellt die Grundlage der Abwehrfähigkeit des Körpers überhaupt dar. Deshalb ist anzunehmen, daß das Cortison, das dort endogen erzeugt wird, ebenfalls vollständig defensiv arbeitet. Wie ist dann der Widerspruch in der Wirkungsweise des exogenen und des endogenen Cortisons zu erklären? ³⁷⁾

Der Verfaßer dieses Berichtes hat 1969, eine Arbeitshypothese (Abb.6) aufgestellt, die die Frage zu beantworten versuchte, warum Cortison nur dann vollständig defensiv wirken kann, wenn es endogen erzeugt wird. Die Hypothese lautet: *Die Homöostasis der Entzündungskontrolle des Gewebes, die H. Selye durch die Korrelation von antiphlogistischem und prothlogistischem Hormon zu erklären suchte, besteht aus zwei Prozessen, nämlich dem defensiven und dem entzündlichen Prozess. Der defensive Prozess wird durch das System, welches aus Cortison und Co-Faktoren wie GABOB bzw. GOBAB besteht, getragen. Für den entzündlichen Prozess nahm der Verfasser das Vorhandensein einer bestimmten Art von Corticoide und eines noch unbekanntem Co-Faktors hypothetisch an.*

Zu dieser theoretischen Annahme gelangte der Verfasser auf Grund eines Versuches, dessen Ergebnis zeigte, daß die antiödematöse Wirkung von GOBAB bzw. GABOB bei adrenaletomierten Ratten ausblieb. Wenn aber GABOB bzw. GOBAB mit dem Cortison zusammen angewandt wurde, wurde die antiödematöse Wirkung dieser Mittel wieder feststellbar. Die Annahme, daß GABOB bzw. GOBAB mit Cortison zusammen arbeiten muß, um antiödematös wirksam sein zu können, läßt sich durch die Tatsach bestätigen, daß die antiödematöse Wirkung von GABOB bzw. GOBAB an nicht-adrenaletomierten Versuchstieren merklich verstärkt werden kann, wenn ACTH gleichzeitig angewandt wird. Das exogen angewandte Cortison hemmt zwar die Granulation, wenn es jedoch mit GABOB bzw. GOBAB zusammen angewandt wird, bleibt seine granulationshemmende Wirkung nicht nur aus; die Granulation wird eher gefördert als wenn GABOB bzw. GOBAB allein angewandt wird. Diese Tatsache legt uns die Deutung nahe: Die unvollständige, d.h. der natürlichen Abwehrreaktion des Körpers z.T. widersprechende Wirkung des exogenen Cortison wird durch das gleichzeitige Vorhandensein von GABOB bzw. GOBAB in eine vollständig defensive Wirkung umgewandelt. Dies bedeutet,

daß anzunehmen ist, daß Cortison die Existanz von Co-Faktoren wie GABOB bzw. GOBAB (DRIS: Defensive Response Inducing Substances) voraussetzt, um vollständig defensiv im physiologischen Sinne wirken zu können.

Der Verfasser kam 1970¹⁸⁾ zu dem Ergebnis, daß L-Carnosin als der vermutete Co-Faktor des Cortisons in dem physiologischen Zustand des Körpers zu betrachten ist. Die Tab. 15, 16 und 17 zeigen, daß Cortison mit L-Carnosin defensiv kooperiert. Tab. 15 zeigt die Tatsache, daß die antiödematöse Wirkung von L-Carnosin, die bei der Anwendung an adrenaletomierten Ratten verloren geht, dann reaktiviert werden kann, wenn Cortison mit L-Carnosin verabreicht wird. Es wird ferner in Tab. 16 gezeigt, daß die antiödematöse Wirkung von L-Carnosin bei nicht adrenaletomierten Versuchstieren auch dann verstärkt wird, wenn ACTH gleichzeitig zur Anwendung kommt. Daraus ist zu schliessen, daß die antiödematöse Wirkung von L-Carnosin durch das mengenmäßig verstärkt zur Geltung kommende endogene Cortison vergrößert worden ist. Wie es ferner aus Tab. 17 zu entnehmen ist, bleibt die granulationshemmende Wirkung von Cortison aus, wenn L-Carnosin gleichzeitig angewandt wird. Das bedeutet aber keineswegs, daß das Ergebnis ± 0 wäre, sondern da das dadurch erzielte Granulationsergebnis dem bei der Anwendung von L-Carnosin allein zumindest gleich kommt. Die unvollständig defensive Wirkung des exogen angewandten Cortison wird - so ist es anzunehmen - durch den Zusatz von L-Carnosin in eine vollständig defensive Wirkung umgewandelt. Diese Wirkungsweise des L-Carnosin-Cortison Systems wird, wie aus der Tab. 14 zu ersehen ist, auch dadurch bestätigt, daß die experimentell durch die Cortison-Injektionen erzeugten Magengeschwüre bei Versuchstieren durch eine präventive Anwendung von L-Carnosin unterdrückt werden.

Somit ist festzustellen, daß GABOB und GOBAB, sowie Homocarnosin pharmakologischen DRIS sind, jedoch das L-Carnosin als die physiologische DRIS, d.h. als ein Co-Faktor des Cortison anzusehen ist. Die Wirkung von Cortison kann also in einem physiologischen Zustand nicht nur nach dem herkömmlichen Schema als entzündungshemmend, begriffen werden. Vielmehr ist anzunehmen, daß das Cortison im physiologischen Zustand nur deshalb immer vollständig defensiv wirken kann, d.h. sowohl das Ödem absorbiert und die Wunde heilt, weil die Co-Faktoren wie z.B. L-Carnosin vorhanden sind.

Die so verstandene Wirkung von Cortison ist nicht mehr unter dem Begriff der Entzündungshemmung, der durch H. Selye geprägt worden ist, subsumierbar.

Vielmehr sollte sie als ein Teil der dem Körper eigenen "System der vollständigen Heilung von Schäden" auf gefasst werden. Die Homöostasis der Entzündung und Wundheilung kann durch die Hypothese des Verfassers in einer umfaßenderen Weise erklärt werden als es mit der Theorie von H. Selye möglich war. H. Selye hatte bei der Konstruktion seiner Theorie das Problem der Wundheilung unberücksichtigt gelassen. Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, mit seiner Theorie die Entzündungskontrolle und die Wundheilung gleichzeitig zu erklären. Die seit Selye allgemein gewordene Ansicht, Cortison sei ein entzündungshemmendes Hormon, ist auf eine Verwechslung der pharmakologischen mit der physiologischen Wirkung zurückzuführen.

B) Beschreibung der nicht-spezifischen Abwehr nach der Hypothese von Nagai 1978

L-Carnosin ist ein konstanter Faktor und reagiert nicht auf die Proliferation des Bindegewebes im nichtgeschädigten Zustand. Es reagiert nur auf ein geschädigtes Gewebe und fördert die Wundheilung. Nach der vollendeten Heilung hört es auf zu reagieren.

In dem vorliegenden Bericht konnte der Verfasser beweisen, daß L-Carnosin, wenn es pharmakologisch dem Körper zugeführt wird, auf verschiedene Schädigungen wie traumatisches Ödem, Ödem durch Carageenin, Verletzung, Geschwüre durch Cortison sowie allergische Schädigung wie das Arthus-Phänomen und Andere nicht-spezifisch defensiv reagiert. Ferner berichtet Tsuchiya vom St. Thomas Institute ²⁷⁾²⁸⁾, L-Carnosin und Homocarnosin sowie andere ω -Aminosäure reagieren auf bakterielle Affektionen ebenfalls defensiv.

Welche physiologische Bedeutung besitzt dann L-Carnosin, welches physiologisch im Gewebe enthalten ist, wenn die Schädigung des Gewebe noch nicht eingetreten ist bzw. wenn die Schäden bereits geheilt worden sind? In einer Arbeitshypothese (1969)¹⁵⁾ erklärte der Verfasser, daß das L-Carnosin als ein Co-Faktor des extern zugeführten Cortison wirkt und die unvollständig defensive Wirkungsweise des Cortison in eine vollständig defensive umwandelt.

Die zweite Hypothese des Verfassers, die die obige Frage beantworten soll, lautet: *Das L-Carnosin-Cortison-System in dem statischen Zustand stellt das nicht-spezifische Abwehrpotential des Körpers dar.* Die Wirkungsweise des Cortison, die H. Selye durch seine Theorie der Entzündung erklären wollte, läßt sich unter Anwendung der zweiten Hypothese des Verfassers

folgendermaßen erklären: Das Cortison, welches in einem statischen, d.h. nicht geschädigten Zustand des Körpers sekretiert wird, steht in einem funktionellen Zusammenhang mit dem L-Carnosin und beteiligt sich an der nicht-spezifischen Abwehr des Körpers. Das Cortison, welches in einem geschädigten Zustand des Körpers, infolge von "Stress", funktional sekretiert wird, bildet einen Komplex mit den Co-Faktoren nunmehr in der dynamischen Phase des Co-Faktoren-Cortison-Systems und wirkt auf die Schäden des Gewebes heilend.

Y. Tsuchiya et al. hatten (1968)²⁷⁾²⁸⁾ entdeckt, daß der den Ratten injizierte Extrakt der Kuhgehirne die Versuchstiere vor dem Tod durch die Staphylococcus-aureus-Infektion bewahrt. Es wurde dabei festgestellt, daß Homocarnosin die wirksame Substanz in dem Gehirnextrakt ist. Ihre Untersuchungen wurden aber immer stärker auf die Entdeckung von noch wirksameren, synthetisierbaren Substanzen für die Infektionsbekämpfung gerichtet, so daß sie für die funktionale Bedeutung von physiologisch vorhandenem L-Carnosin kein besonderes Interesse gezeigt hatten. Der Verfasser dieses Berichtes ist, durch auf Grund seiner Hypothese, der Ansicht, daß die infektiionshemmende Wirkung des Homocarnosin aus seiner defensiven Wirksamkeit vor allem im Anfangsstadium der Infektion, d.h. durch die Förderung der Granulation (vgl. Tab. 2) und damit der Förderung der Wundheilung, erklärbar ist.

Bei der theoretischen Aussage, das L-Carnosin-Cortison-System habe sowohl mit der Wundheilung als auch mit der nicht-spezifischen Abwehr zu tun, bleibt noch eine weitere Frage zu beantworten: Ob und wie das L-Carnosin, im Falle einer Schädigung, aus seinem Depot, dem Skelettmuskel, herausgeholt wird. Die Antwort auf diese Frage, also der zweite Teil der zweiten Hypothese, lautet: Das funktional sekretierte Cortison - die Schädigung löst eine steil ansteigende Cortison-Sekretion aus - wirkt auf das L-Carnosin-Depot, d.h. auf den Skelettmuskel und mobilisiert eine große Menge von L-Carnosin, welches nun den L-Carnosin-Cortison-System der dynamischen Phase bildet und die Heilung von Schäden herbeiführt. *Das Cortison fungiert also als Regulator des L-Carnosin-Pools.* Das heißt, daß L-Carnosin in einem Stoffwechselkreis, der den Skelettmuskel und die Leber einschließt, durch Cortison quantitativ geregelt wird. Nach der Heilung der Schäden kehrt das L-Carnosin-Cortison-System in den statischen Zustand der nicht-spezifischen Abwehr zurück. Das überschüssige L-Carnosin wird durch die Carnosinase in

zwei Aminosäuren zerlegt, dann in L-Carnosin resynthetisiert und im Skelettmuskel deponiert. In diesem Zusammenhang ist ein Befund von A.A. Christman von Interesse. Seinem Bericht zufolge nimmt die Menge von L-Carnosin im Skelettmuskel der Versuchstiere nach einer Injektion von Hydrocortison von $3,83 \pm 0,15$ auf $1,28 \pm 0,07 \mu\text{mol/g}$ ab. Das Mengenverhältnis von Anserin zu L-Carnosin verschiebt sich von 1 : 1 auf 1 : 0,25, wobei die Menge von Anserin relativ konstant geblieben. Der Versuch von Christmas stellt einen der wichtigsten Schritte zu einer physiologischen Klärung des L-Carnosin-Cortison-Systems dar.

In welcher Form ist das physiologisch aktive L-Carnosin im Gewebe vorhanden? Ist es als isolierte Substanz oder in Verbindung mit Protein vorhanden? Es gibt einen Bericht, demzufolge 5 bis 10% von im Skelettmuskel gelagerten L-Carnosin im Protein gebunden ist³⁰⁾. Es ist denkbar, daß L-Carnosin auch im physiologisch-aktiven Zustand eine Verbindung mit Bindungs-Proteinen, Transport-Proteinen oder Rezeptor-Proteinen eingeht und sich in dieser Form defensiv auswirkt.

Bei der obigen Darstellung der Hypothese über die Abwehr durch das Co-Faktor-Cortison-System wurde dargestellt, daß L-Carnosin ein wichtiger Co-Faktor ist. Es ist möglich, daß L-Carnosin nicht der einzige Co-Faktor ist, sondern auch dessen Derivate, z.B. Anserin, oder Substanzen anderer Gattung, z.B. L-Cystein, ebenfalls als Co-Faktoren arbeiten.

Die Identifizierung von weiteren Co-Faktoren zusätzlich zum L-Carnosin wurde jedoch den Gehalt der Hypothese nicht beeinträchtigen.

Abb. 6. Schematische Darstellung der Nagais Arbeitshypothese über chemischen Prozesse bei einer Entzündung. (1969)

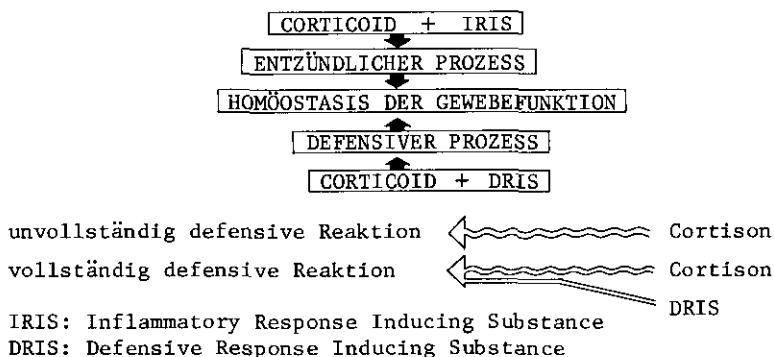


Tabelle 15. Verlust der antiödematösen Fähigkeit bei adrenaletomierten Versuchstieren (nach der Carrageenin-Methode) sowie die Reaktivierung dieser Fähigkeit durch Cortison

Dosis	SIP
L-Carnosin 30.0 mg/kg ip.	7.2
Cortison 16.7 mg/kg ip.	3.4
L-Carnosin 30.0 mg/kg ip. + Cortison 16.7 mg/kg im.	23.7*

* statistisch signifikant: $n = 10$ $p < 0.05$

Anmerkung:

Für die natürliche Heilung ist, wie es in der vom Verfasser aufgestellten Hypothese angenommen wird, das Cortison-L-Carnosin-System wirksam. Es ist deshalb notwendig, dass der Adrenocortex das Cortison in einer Menge sekretiert, die der Menge von externen L-Carnosin entspricht, damit das externe L-Carnosin eine pharmakologisch-statistisch bedeutsame Wirkung erreichen kann. Wenn die Bedingungen - z.B. Stamm der Versuchstiere bzw. Methode der Tierhaltung usw. - ungünstig liegen, können die Fälle auftreten, dass der Adrenocortex reaktionsschwach ist und das L-Carnosin von gleicher Menge wie in dem hier berichteten Versuch keine Wirkung zeigt. In solchen Fällen wird es notwendig sein, zusätzlich ACTH bzw. Cortison in einer Menge zu applizieren, bei der die Mittel, unabhängig vom L-Carnosin, noch nicht antiödematös wirksam werden können.

Tabelle 16. Antiödematöse Wirkung von ACTH, L-Carnosin und Homocarnosin nach der Schlagmethode. Versuchsmethode ist die gleiche wie bei dem Versuch im Kap-4.

Dosis	SIP
ACTH 5 IU/100g ip.	17.4
L-Carnosin 30 mg/kg ip. IU ip.	19.5*
L-Carnosin + ACTH 30 mg/kg ip. 5 IU ip.	28.4*
Homocarnosin 30 mg/kg ip.	2.2
Homocarnosin + ACTH 30 mg/kg ip. 5 IU ip.	20.5*

Rechnungsmethode von SIP ist wie bei der Tabelle 15.

* statistisch signifikant: $n = 10$ $p < 0.05$

Carrageenin-Verfahren:

60 Minuten vor Carrageenin-Verabfolgung (0.05 mol 0.1% iges Carrageenin sub planter) erhalten nach bekannter Methodik männliche Ratten L-Carnosin i. peritorial appliziert. 60 Minuten nach Carrageenin-Verabfolgung wird das Tier getötet und beide Hinterbeine zwischen Tibia und Femur durchgeschnitten und mit der Feinwaage ausgewogen. Die Gewichts-differenz zwischen linkem und rechtem Bein wird durch das Körpergewicht dividiert. Die antiphlogistische Wirkung läßt sich durch den Schwellungs-Index in prozenten (SIP) ausdrücken:

$$\frac{L - R}{KG} \times 100 = A \quad \frac{L - R}{KG} \times 100 = B \quad SIP = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A = Kontrolltier

B = Versuchstier

Anschliessend werden die Ergebnisse nochmals statistisch geprüft. Die Adrenolektomie wurde bei allen hier verwendeten Versuchstieren 48 Stunden vor dem Versuch vorgenommen.

Tabelle 17. Synergismus von L-Carnosin und Cortison auf den Granulationsprozess nach dem Formalin-Filterpapier-Verfahren.

Dosis	Nassgewicht von Granulom (mg)
L-Carnosin 25 mg/kg × 6/Tage × 6 ip.	205.1*
Cortison 1.67 mg/kg × 6 im.	96.0
L-Carnosin + Cortison 25 mg/kg × 6 ip. 1.67 mg/kg × 6 im.	221.0*
Kontrolle	163.1

* Statistisch signifikant: n = 10 p < 0.05

Teil II. Klinische Wirkung von L-Carnosin auf Operationswunde
und Geschwür in zahnärztlichen Bereich

1. L-Carnosin als ein neues Kontrollmittel der Entzündung.

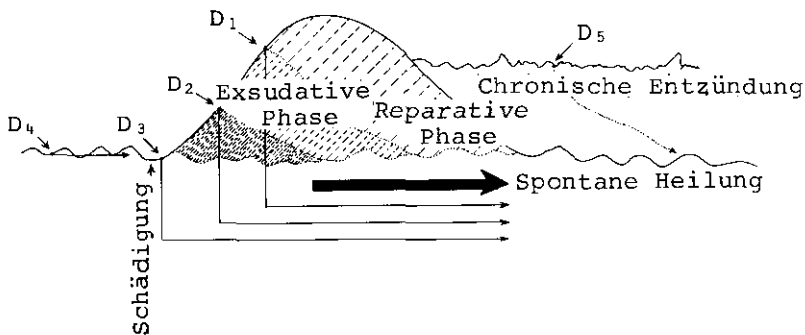
Verschiedene Möglichkeiten der Kontrolle des Entzündungsprozesses durch die Anwendung von L-Carnosin, lassen sich wie in Abb.7 graphisch darstellen. Wenn man eine so große Menge von L-Carnosin bei dem Ablaufpunkt D₁ bzw. D₂ anwendet, daß sie dem Wundheilungspotential dem Entzündungspotential weit überlegen ist und diese Überlegenheit auch aufrechterhält, werden das Ausmass an Entzündung, das den jeweils unterschiedlich schraffierten Fläche der Figur entspricht, ohne Anwendung der Antiphlogistika ausbleiben. Der Heilungsprozess wird bei dem Zeitpunkt an, an dem L-Carnosin angewand wird, einsetzen und zu einer schnellen Heilung führen.

Wenn man bei D₃, d.h. unmittelbar nach der Schädigung, L-Carnosin in einer Menge anwendet, die dem Entzündungspotential weit überlegen ist und diese Position auch aufrechterhalten kann, wird die makroskopisch-klinisch fest stellbare Entzündung ausbleiben. Der Heilungsprozess wird sofort einsetzen und die Heilung kann ohne jegliche Anwendung von Antiphlogistika vollendet werden. Diese Möglichkeit bietet eine neue Möglichkeit z.B. die postoperative Entzündung erfolgreicher zu kontrollieren, als es bisher möglich war.

Wenn das L-Carnosin bei D₄ angewandt wird, dann wirkt das Mittel verstärkend auf die nicht-spezifische Abwehr des Gewebes. Bei der Anwendung am Ablaufpunkt D₅ wird die normale Granulationstätigkeit reaktiviert, die chronische Entzündung wird dadurch geheilt. Es handelt sich dabei um einen Vorgang, der keineswegs zu der herkömmlichen Kategorie von Abwehr gehört. Die Förderung und Beschleunigung des physiologischen Heilungsprozesses, welche bisher bloss ein abstrakter Begriff geblieben war, ist nunmehr, mit Hilfe von L-Carnosin, konkret praktikable Behandlungsmassnahme geworden, wie es sich aus den anschliessenden klinischen Berichten entnehmen lässt. Ferner wird das L-Carnosin, wegen seiner Eigenschaft, durch sein Mit-Vorhandensein die unvollständig defensive Wirkung von Cortison in eine vollständig defensive umzuwandeln, als ein neues Mittel zur Entzündungskontrolle verschiedenen klinischen Gebieten zur Verfügung stehen können. Die Anwendung

von L-Carnosin wird vor allem Organtransplantationen noch sicherer und gefahrloser durchführbar machen; auch bei Behandlungen von Verbrennungen wird sich L-Carnosin als besonders wirksam erweisen.

Abb. 7 Verhältniss zwischen den Entzündungsprozess und Heilungsprozess von L-Carnosin



2. Heilende Wirkung von L-Carnosin bei Operationswunden

2-A: Heilende Wirkung von L-Carnosin bei schwierigen Zahnextraktionen.

M. Murase et al.³¹⁾ stellten unter Anwendung des Doppelblindtests fest, da L-Carnosin bei Entzündungen, die nach Zahnextraktionen entstehen, und bei der Wundheilung erfolgreich ist. Bei dieser Untersuchung wurden D-Lactose als Placebo bei 217 Fällen und L-Carnosin bei 213 Fällen in Form von Pastillen (bei L-Carnosin 5mg/Pastille) direkt nach den Zahnextraktionen in die Wunde (je Wurzel 1 Pastille) gelegt. Die Wirkung wurde nach dem Doppelblindtest-Verfahren festgestellt. Die Tab. 18 stellt die Wirksamkeit L-Carnosins 1 Tag nach der Operation statistisch dar. Diesen klinische Test bestätigt die Entzündunshemmende und die Heilung beschleunigende Wirkung von L-Carnosin. Die in der Tab. 18 angeführte Dosis von L-Carnosin, von 5 mg/kg, ist, wie auch aus seiner Wirksamkeitsrate zu schliessen ist aber, keineswegs mit der ausreichenden Dosis für eine Entzündungskontrolle gleichzusetzen.

M. Yamane et al.³²⁾ haben eine Reihe von klinischen Untersuchungen an

schwierigen Zahnextraktionsfällen ($\frac{76}{76} | \frac{67}{67}$, $\overline{8 | 8}$) durchgeführt, um eine bestimmte Dosis von L-Carnosin zu finden, welche für eine Beschleunigung der Wundheilung und somit eine Unterdrückung des Ödems und der Schmerzen notwendig ist, ohne dabei antiphlogistische Mittel und Analgetika anzuwenden. Bei Zahnextraktionen an $\overline{8 | 8}$ waren Knochenabmeisselungen - wegen horizontalen Weisheitszähnen - notwendig. Bei den Zahnextraktionen an $\frac{76}{76} | \frac{67}{67}$ handelte es sich um Operationen mit der Auskratzung von Zysten, Extraktion von verwachsenen Zähnen und abgebrochenen Zahnwurzeln. Bei solchen Fällen, bei denen der operierende Arzt die Anwendung von gängigen antiphlogistischen Mitteln für unerlässlich hielt, wurde L-Carnosin in Dosen, wie sie in der Tab. 19 gezeigt werden, verabreicht und die Wirkung festgestellt. Man händigte den Patienten direkt nach der Operation ein analgetisches Mittel aus und befragte sie am darauffolgenden Tag über den Schmerzenszustand. Die Antwort der Patienten wurde nach dem folgenden Schema registriert:

- (-) keine Schmerzen, daß analgetische Mittel nicht eingenommen
- (±) zwar Schmerzen vorhanden, aber nicht so stark, daß das Mittel eingenommen werden musste
- (+) Schmerzen vorhanden, Mittel eingenommen
- (++) das Mittel eingenommen, trotzdem die Schmerzen nicht gestillt

Der Zustand des Ödems wurde nach dem Schema, (-), (±), (+), (++) registriert. Der Zustand der Wundheilung wurde nach dem Schema, (-) schlechter als gewöhnlich, (+) gewöhnlich, (++) etwas besser, (+++) sehr gut, nach dem subjektiven Urteil des behandelnden Arztes klassifiziert.

Die Dosis von L-Carnosin, die dazu ausreicht, um entzündliche Reaktionen ohne Anwendung von antiphlogistischen und analgetischen Mittel wirksam zu unterdrücken, liegt [Ergebnis (-), (±)] schwierigen Zahnextraktionen an $\frac{76}{76} | \frac{67}{67}$ zwischen 80mg und 90mg, bei ebenfalls schwierigen Eingriffen an $\overline{8 | 8}$ zwischen 150mg und 200mg. Die wirksame Dosis von L-Carnosin weist deshalb einen relativ großen Spielraum auf, weil das Ausmass der nachoperativen Entzündung an einer bestimmten Zahnextraktionsstelle von vielen Faktoren, z.B. Geschicklichkeit des Operateurs, Ausmass der Knochenabmeisselung, Größe der Zyste, Schwierigkeitsgrad der Eingriffe,

individuell unterschiedliche entzündlichen Reaktionen bei Patienten, abhängt und deshalb nicht von vornherein quantitativ auszumachen ist.

Ausserdem ist es nicht möglich, eine exakte Menge von L-Carnosin, die dem Entzündungspotential absolut überlegen ist und zu einer Unterdrückung der Entzündung ausreichend ist, zu verabreichen. Deshalb lassen sich die wirksamen Dosen von L-Carnosin nur so angeben, wie sie aus der Tab. 19 zu ersehen sind. Es gibt Fälle, wo 60mg L-Carnosin vollkommen wirksam ist, aber auch solche Fälle, wo die Entzündungsreaktionen selbst mit 90mg immer noch nicht eingedämmt werden können. Es ist deshalb notwendig, daß der Operateur an Hand der in der Tab. 19 angeführten Angaben, die zu verabreichende Dosis von L-Carnosin, je nach dem unterschiedlichen Ausmass der Eingriffe von Fall zu Fall varriert.

2-B: Zahnchirurgische Implantation³²⁾

Bereits seit drei Jahren testen Yamane und seine Mitarbeiter die Wirkung von L-Carnosin an bisher insgesamt 123 Patienten, bei denen die operativen Implantationen in der geschilderter Art vorgenommen wurden. Das Ergebnis dieser klinischen Erfahrungen zeigt, daß L-Carnosin, ohne Anwendung von antiphlogistischen und analgetischen Mitteln eine den antiphlogistischen Mitteln deutlich überlegene, stark entzündungshemmende Wirkung besitzt. Darüber hinaus brachte eine rasche Vollendung der Heilung in der primären nachoperativen Phase, sowie die Heilung der Geschwüre durch L-Carnosin gute Erfolge der Implantationsoperation herbei. Dieses klinische Ergebnis beweist auch, daß die in dem I. Teil dieses Berichtes dargestellte Prognose über die klinische Wirkung der vollständig defensiven Wirkungsweise des L-Carnosin durch die klinik bestätigt wurde.

a) Endosseale Implantation

Tab. 20-1, 20-2 zeigen klinische Ergebnisse an 54 Fällen der Endosseal Implantations-Operation. Bei der Bestimmung der auf das Operationsfeld zu streuenden L-Carnosin-Menge wurde die Dosis von 80mg als Richtmass genommen. Mit dieser Dosis ist es nämlich möglich, wie in II-2-A berichtet wurde, die Entzündung nach einer schwierigen Molauextraktion, ohne die antiphlogistischen und analgetischen Mittel zu verwenden, erfolgreich zu unterdrücken.

Bei den Eingriffen, bei denen mehrere Zähne hintereinander gezogen

wurden, wurde die Dosis/Zahn um ca. 50% erhöht. Darüberhinaus wurde die Dosis je nach Ausgang einzelner Fälle durch den Operateur variiert. Die Beuteilung der analgetischen und antiödematischen Wirkung wurde nach dem Schema in II-2-A vorgenommen. Bei den Fällen 1 bis 18 wurde ein Antibiotikum (Dalacin 300mg/all 3 St. 8x/Tag) und Analgen (Pontal 250mg) mit L-Carnosin zusammen verwendet. Bei Fällen 19 bis 54 wurde nur L-Carnosin verabreicht. Bei der Einsetzung der Schiene in eine herausgemeisselte Rille wurde sorgfältig darauf geachtet, daß eine ausreichende Menge von L-Carnosin die entzündbare Stelle erreicht, um ein zufriedenstellendes Heilungsergebnis zu erzielen. Bei zwei Fällen, bei denen L-Carnosin alleine verabreicht wurde, kam es zu einer Eiterung, die jedoch durch die nachträgliche Anwendung von Antibiotika geheilt wurde sodass die Implantation doch erfolgreich war. Es ist zwar durchaus zu erwarten, daß L-Carnosin durch die Förderung der Granulation auch eine die Infektion verhindernde Wirkung besitzt, dennoch sollte man bei einer klinischen Behandlung die Antibiotika gleichzeitig anwenden und dadurch eine größere Sicherheit vor einer Infektionsgefahr erreichen. Die klinischen Befunde der Endosseal Implantation sind in der Tab. 20 zusammengetragen. Dabei wurden gute Ergebnisse hinsichtlich der Unterdrückung der Entzündungen und als deren Folge die Beschleunigung der Wundheilung erzielt. Es trat auch in keinem Falle irgendeine unerwünschte Granulation auf. Es liess sich ferner keine lokale oder gesamtkörperlich Nebenwirkung, die man auf L-Carnosin hätte zurückführen können, sowohl feststellen. Bei 35 der insgesamt 54 Patienten konnten bis heute, mindestens ein Jahr nach der Operation, keine anormalen lokalen Symptome festgestellt werden, deren Ursache auf die Anwendung von L-Carnosin zurück geht.

b) Transplantation

Die Zähne, die zum Zwecke der Heterotransplantation verwendet wurden, waren in der Zahnkonservierungslösung nach dem Rezept von Yamane bei einer Temperatur von -20°C zwei Jahre lang eingefroren worden. Bei der Transplantation wurden sie in der Konservierungslösung aufgetaut.

Bei allen Transplantationen bzw. Replantationen ist die rasche Vollendung des primären Heilvorganges die Schlüsselfrage zum Erfolg einer Operation. Alle 29 Fälle der Transplantationen waren erfolgreich; bei 20 Fällen ist mindestens ein Jahr nach der Operation vergangen, trotzdem

konnten keine abnormalen lokalen Symptome, deren Ursache die Anwendung von L-Carnosin sein könnte, festgestellt werden. Die klinischen Ergebnisse aus diesem Bereich sind in der Tab. 21 zusammengetragen.

Fall Nr.8, Tab. 21

Foto 3 zeigt einen Fall der Heterotransplantation.

Nach den Zahnextraktionen $\overline{6 \mid 6}$ wurden die Alveolen ausgekratzt und mit einem Wasserstrahl unter Druck (10% ige L-Carnosin-Lösung, auf 5°C gekühlt) gut ausgewaschen. Danach wurde 80mg L-Carnosin in die Alveolen gestreut und vorbereitete, tiefgekühlt gelangerte Zähne in die Alveole eingesetzt. Foto 4. Operationsstelle 14 Tage nach dem Eingriff. Die Wiederherstellung der Zahnkrone ist vollendet. In der Tab. 22 sind Wirkungen von L-Carnosin gegen die Entzündung und für die Förderung der Heilung, die in den Tab. 20-1, 20-2 und 21 dargestellt sind, statistisch zusammengefasst.

c) Subperiosteale Implantation

Es handelt sich hier um den Eingriff, der die umfangreichsten operativen Gewebeerstörungen unter allen Implantationen mit sich bringt. Die klinischen Beispiele sind in der Tab. 23 zusammengestellt. Operationen an beiden Kiefern wurden bei allen Fällen an einem Tag durchgeführt. Antibiotikum (Dalacin, 300mg alle 3 St. 8 × /Tag) und analgetisches Mittel (Pontal 250mg) wurden nach den Operationen drei Tage lang verabreicht. Das Zeichen "S" bedeutet, daß das Operationsfeld während der Operation bzw. nach der Abnahme des Abdrucks oder vor der Streuung von L-Carnosin mit einer L-Carnosin-Wasserlösung (10%, auf 5°C abgekühlt) ausgewaschen worden ist. Die Streuung von L-Carnosin auf das Operationsfeld muss mit größter Vorsicht vorgenommen werden, damit das Mittel nicht unnötig in die Mundhöhle fällt und auf dem gesamten Operationsfeld gleichmäßig verteilt wird. Es ist wohl denkbar, da ein relativ großer Teil von L-Carnosin durch Blutungen von der Wunde abgetragen wird oder von der Wundfläche wieder abgeht, bevor die Operationsstelle vernäht wird. Jedenfalls ist die Frage, wie das L-Carnosin sicher und wirksam an die offene Wundfläche angebracht werden kann, eine Aufgabe, die noch gelöst werden muss.

Bei einem derart schwerwiegenden Eingriff ist es nötig, daß Antibiotika und analgetische Mittel verwendet werden und die Operationsstelle durch 10% ige L-Carnosin Lösung (auf 5°C abgekühlt) ausgespült und abgekühlt wird, bzw. das Gesicht mit einer kalten Kompresse behandelt wird, um einer

Entzündung vorzubeugen. Ausserdem ist die Anwendung von einer Hämostatikum ebenfalls angebracht. Wenn das L-Carnosin bei derartigen Operationen nicht angewendet wird und der Patient lediglich mit den herkömmlichen Antiphlogistika behandelt wird, breitet sich gewöhnlich das Ödem über das ganze Gesicht aus, so daß die Augenlider nicht mehr geöffnet werden können. Ausserdem kann es dazu führen, daß eine Ausweitung der Entzündung Funktionsstörungen der Speicheldrüsen hervorruft und die Infektionsgefahr erhöht. Bei der Anwendung von L-Carnosin bleibt das Ausmass der postoperativen Entzündung im Vergleich zu den herkömmlichen Antiphlogistikum sehr gering; der Verlauf der Wundheilung in der primären Phase kommt zu einem raschen Abschluss. Bei sieben der insgesamt zwölf Operationsfälle wurden Fieber festgestellt, es wurden jedoch keine weitere besonderen Symptome gefunden, die als unliebsame Folgen der Operation zu bezeichnen wären und besondere Behandlungen benötigt hätten. Auch konnten keine Symptome festgestellt werden, die auf Nebenwirkungen von L-Carnosin hätten zurückgeführt werden können. Selbst unter einer Langzeitbeobachtung von zwei Jahren nach den Operationen (bei acht der insgesamt zwölf Fällen) konnte ebenfalls keine Nebenwirkung der L-Carnosin-Anwendung festgestellt werden.

Bei einem Operationsfall mit dem umfangreichen Eingriff (z.B. der Fall auf der Tab. 23), wurden zuerst antiphlogistische Steloid-Präparate injiziert und dann L-Carnosin auf die Operationsstelle gestreut. Aus diese weise wurden sowohl die Entzündungsschemmung als auch die Wundheilung viel wirksamer gefördert als wenn L-Carnosin allein ange worden wird. Diese praktische Möglichkeit bedarf allerdings noch der klinischen Überprüfungen.

d) Chirurgische Kieferorthopädie

In der Tab. 24-A werden zwei Operationsfälle der chirurgischen Kieferorthopädie angeführt, bei denen L-Carnosin nach dem Eingriff verwendet wurde. Es muss dafür gesorgt werden, da das L-Carnosin auch die tiefste Stelle einer Alveole erreicht, damit das Mittel seine Wirkung voll ausüben kann. Durch die Anwendung von L-Carnosin bleibt das Ödem, das ansonsten fast immer nach einer derartigen Operation zustandezukommen pflegt und dabei von der Oberlippe bis zum unteren Lid reicht, gänzlich aus. Die Wundheilung wird beschleunigt; die umgestellten Zähne setzen sich und fest in die neuen Positionen.

e) Entfernung der eingesetzten Schienen.

Bei fünf Fällen (Tab. 24-B) wurde das L-Carnosin während der Operation auf das Operationsfeld gestreut. Diese Art von Operation bringt eine schwerwiegende Gewebeerstörung mit sich. Durch die Streuung von L-Carnosin auf das Operationsfeld konnten die postoperativen Entzündungen weitgehend unterdrückt und die Wundheilung gefördert werden. Bei allen hier gezeigten Fällen wurden Analgetikum (Dalacin 300mg, alle 3 St. 8×/Tag) verwendet.

2-C: Apicoektomie³³⁾

Die L-Carnosin-Dosis richtete sich zwar grundsätzlich nach der Dosis bei den schwierigen Molarextraktionen, aber die Dosis wurde in einzelnen Fällen den Größen der ausgekratzten Zysten entsprechend variiert. Bei allen Operationsfällen wurde nur ein Antibiotikum (Dalacin 300mg, alle 3 St. 8 × /Tag) oral neben dem L-Carnosin verabreicht. Es wurde kein Analgetikum verabreicht. Die Feststellung der Wirksamkeit wurde nach dem gleichen Verfahren wie in Kap. II-2-A vorgenommen. Die Befunde über die Wirkung von L-Carnosin bei apicoektomierten Fällen sind in der Tab. 25 zusammengetragen. Fall Nr.3, Tab. 25. Es wurde 2 1 | 1 2 in einem Durchgang apicoektomiert. 400mg L-Carnosin wurde auf die Wundoberfläche gestreut. Antibiotikum wurde verwendet, jedoch kein antiphlogistisches Mittel und Analgetikum. Es kam zu keinen postoperativen Schmerzen. Am nächsten Tag wurde ein äusserst geringes Ödem an der Operationsstelle festzustellen.

Foto 5. Operationsfeld

Foto 6. Operationsfeld an nächsten Tag (19 Stunden nach dem Eingriff). Es war weder ein Ödem noch eine unerwünschte Granulation vorhanden. Die Heilung verlief ohne Komplikationen. An einer Stelle war der Nahtfaden aufgegangen und die Schleimhaut umgestülpt.

Foto 7. Gesicht vor der Operation

Foto 8. Beide Seiten des Gesichts nach der Operation. Leichtes Ödem ist feststellbar.

2-D Gingivektomie bei hypertropher Gingivitis³³⁾

Es handelt sich hierbei um Fälle, die wegen der Hypertrophie des Zahnfleisches der Gingivektomie bedürfen. Die Klinischen Beispiele hierfür sind in der Tab. 26 zusammengestellt. Nach der Operation wurde L-Carnosin

auf die Wundfläche gestreut. Es wurde Antibiotikum (Dalacin 300mg, alle 2 St. 8×/Tag), jedoch kein Analgetikum oder Antiphlogistika wird verwendet.

Wenn das L-Carnosin in der Art und weise, wie sie auf dem Foto 10 dargestellt wird, auf die Wundfläche gestreut wird, ist anzunehmen, daß die Menge des Mittels, die direkt mit der Wundfläche in Berührung kommt und für die Wundheilung tatsächlich wirksam wird, schon wegen der eingenommenen Speisen und Getränke, sowie durch den Speichel abgetragen und die Wirkungszeit nur kurz sein wird. Um eine hohe Wirksamkeit von L-Carnosin zu erreichen, ist es deshalb notwendig, z.B. durch die Einnahme von L-Carnosin-Lutschtabletten, die Konzentration des Mittels in Speichel auf einem bestimmten Niveau zu halten. Durch die Einnahme von "Lutschtabletten" nach der Operation (200mg/Tablette, alle 2 St., 8×/Tag×3) kann der postoperative Schmerz vollständig ausgeschaltet werden. Auch die Einnahme von Speisen und Getränken führt zu keinen Schmerzen. Ein Tag nach dem operativen Eingriff war die Wunde dann bereits geheilt.

Fall Nr.1, Tab. 26. Operation an 21 | 12 .

Foto 9. Hypertrophie am Zahnfleisch direkt nach der Operation.

Foto 10. 100mg L-Carnosin wird auf das Operationsfeld gestreut.

Foto 11. Am ersten Tag nach der Operation. Die Wunde ist bereits geheilt.

3. Heilende Wirkung von L-Carnosin bei Geschwüren.

3-A Geschwür an der Halspartie der eingesetzten Schiene.³²⁾

Fälle Nr.1 bis 6, Tab. 27. Gingivektomie an dem Geschwür.

Bei diesen Fällen wurde 10% ige L-Carnosin-Paste postoperativ an der Operationsstelle angewendet. Die Wunden waren am nächsten Tag geheilt. Während der zwei auf die Operation folgenden Tage wurde die Paste vorsichtshalber weiter auf die Wunde gestrichen.

Fall Nr.7 Tab. 27. Das Zahnfleisch an der Halspartie der eingesetzten Schiene war gerötet, es kam zu einer Geschwürbildung. Das innere Saumepithel wurde ausgekratzt und 20mg L-Carnosin auf gestreut. Ein Tag danach war die Stelle geheilt.

Fälle Nr.8 bis 12. Tab. 27. Periodontitis um die Halspartie. 20mg L-Carnosin wurde, nach der Auskratzung, auf das innere Saumepithel gestreut,

ferner wurde die 10% ige Salbe darauf gestrichen. Am nächsten Tag wurde zwar eine Heilung festgestellt, dennoch wurden zwei-bis dreimal die gleiche Behandlung wiederholt. Klinische Ergebnisse sind in der Tab. 27 zusammengestellt.

Fall Nr.3, Tab. 27. Geschwür um die Halspartie der im Unterkiefer eingesetzten Schiene. Nachdem das Geschwür abgeschnitten worden war, wurde 3g L-Carnosin-Paste (10%) auf die Wundfläche und die umliegende Schleimhaut gestrichen. Es wurde dabei ein Antibiotikum (Dalacin 300mg, alle 3 St. 8 x /Tag) verwendet, jedoch kein Analgetikum bzw. Antiphlogistikum.

Foto 12. Geschwür vor der Operation.

Foto 13. Mikroskopische Aufnahme des Gewebes des Geschwürs vor der Operation. Eine starke Zellenfiltration ist sichtbar.

Foto 14. Operationsfeld am nächsten Tag. Die Wunde ist bereits geheilt.

Foto 15. Mikroskopische Aufnahme des Gewebes, das am Tag nach der Operation dem Operationsfeld entnommen wurde. Eine geringfügige Zellenfiltration ist noch feststellbar. Keine postoperativen Entzündungssymptome und keine unerwünschten Granulationen sind zu beobachten.

3-B: Aphthöse Stomatitis³⁴⁾

Die klinischen Ergebnisse der L-Carnosin Anwendung zur Behandlung der aphthösen Stomatitis sind in der Tab. 28 zusammengestellt. L-Carnosin wurde dabei in Form von 10% iger Salbe und Lutschtabletten (100mg bzw. 200mg/Tab.) verwendet. Um die schmerzlindernde Wirkung von L-Carnosin festzustellen, wurden folgende Symbole verwendet: 10 Minuten nach der Einnahme von L-Carnosin-Lutschtablette kein Schmerz mehr vorhanden (-), etwas Schmerz vorhanden (\pm), keine Linderung der Schmerzen (+). Zur Feststellung der L-Carnosin-Wirkung gegen Geschwüre wurden folgende Symbole verwendet: das Geschwüre am Tag nach der Applikation von L-Carnosin geheilt (+++), zwei Tage waren bis zur Heilung nötig (++) , mehr als drei Tag waren bis zur Heilung nötig bzw. es ist gar keine Wirkung feststellbar (-).

Die besondere Eigenschaft der Wirkung von L-Carnosin gegen die aphthöse Stomatitis besteht darin, daß der für diese Krankheit typische, heftige Schmerz innerhalb von einigen Minuten nach der Applikation gelindert wird. Die schmerzlindernde Wirkung geht somit, daß es weder durch eine

Wärme - bzw. Kältereizung noch durch die Reizung der salzhaltigen Bestandteile von Speisen und Getränken zu Schmerzempfindungen kommt. Am Tag nach der Behandlung ist die Wunde geheilt. Die 10% ige L-Carnosin-Salbe wirkt sich am schnellsten und besten für die Schmerzlinderung aus. In der Tab. 29 sind die in der Tab. 28 dargestellten klinischen Ergebnisse in statistischer Aufarbeitung zusammengestellt.

Tab. 29. Statistische Übersicht über den klinischen Effekt von L-Carnosin bei aphthösen Geschwüre

Effekt Dosis	Schmerz			Heileffekt				Insgesamt
	-	±	+	+++	++	+	-	
5% Paste	9	2	0	5	3	2	1	11
200mg/Tab	8	1	0	7	2	0	0	9
100mg/Tab	7	6	0	7	6	0	0	13
Insgesamt	24	9	0	19	11	2	1	33

10 Minuten nach der Einnahme von L-Carnosin kein Schmerz mehr vorhanden (-), etwas Schmerz vorhanden (±), keine Linderung der Schmerzen (+). Zur Feststellung der L-Carnosin-Wirkung gegen Geschwüre wurden folgende Symbole verwendet: das Geschwür an Tag nach der Applikation von L-Carnosin geheilt (+++), zwei Tage waren bis zur Heilung nötig (++), mehr als drei Tage waren bis zur Heilung nötig bzw. es ist gar keine Wirkung feststellbar (-).

3-C: Parodontitis³⁵⁾

Die Wirksamkeit von L-Carnosin gegen Geschwüre ist in den Kapiteln 3-A und 3-B an Hand von klinischen Beispielen bewiesen worden. Die klinischen Beispiele für die Wirkung von L-Carnosin gegen Parodontitis sind in der Tab. 30 zusammengestellt. Da das pathologische Bild des Parodontiums bei dieser Krankheit eine ungewöhnlich starke Gewebeerstörung aufweist, ist es notwendig, daß die Flapoperation mit der Verabreichung von L-Carnosin parallel angewandt werden.

Wenn die Parodontitis sich noch in der frühen Phase befindet, kann das L-Carnosin in Form einer Salbe (10% ig) und Lutschtabletten nach einer

Auskratzung der Blindtasche appliziert werden, wobei man auf eine ausreichende Wirkung hoffen kann. Wenn aber die Parodontitis in eine weitere Phase gelangt ist, wird es notwendig, die Flapoperation durchzuführen und L-Carnosin in Pulverform auf die Wundfläche zu streuen. Ferner müssen Lutschtabletten von 100mg L-Carnosin Tab. (alle 2 St. 8 ~ 12 x /Tag) verabreicht werden. Es ist jedoch nicht notwendig, nach diesen Behandlungen noch ein Antiphlogistikum oder ein Analgetikum zu verwenden. Es wird lediglich ein Antibiotikum (300mg Dalacin alle 4 St. x 6/Tag) verwendet.

Die Wirksamkeit von L-Carnosin gegen die Parodontitis wurde bei den klinischen Beispielen mit folgenden Symbolen gekennzeichnet: ausserordentlich große Wirkung (+++), ausreichend wirksam (++) , kein Unterschied zu der Wirkung, die auch durch die Operation allein erzielt werden kann (\pm), keine Wirkung bzw. eher Verschlechterung (-). Wirksam gegen Eiterabfluss bzw. Zahnschwankungen (+), keine derartige Wirkungen (-). Die klinischen Beispiele sind in der Tabelle 30 zusammengestellt.

A) Fall Nr.A3, Tab. 30. Gleichzeitige Anwendung der Gingivektomie und von L-Carnosin zur Heilung von Parodontitis. Patient: 45 Jahre alt, männlich. Parodontitis Phase III; am Zahnfleisch $\overline{7521}$ hat sich ein Flap gebildet, Eiterabfluss und Zahnschwankungen sind beobachtbar.

Nach dem allgemein üblichen Verfahren wird das Zahnfleisch $\overline{7521}$ abgeschnitten und eine Blindtasche ausgekratzt, danach wird 5% ige L-Carnosin-Salbe auf die Wundfläche $\overline{521}$ aufgetragen und diese dann mittels des "surgical pack" bedeckt, um eine dauerhafte Auswirkung von L-Carnosin zu erzielen. Bei $\overline{7}$ wurde das Zahnfleisch zum Kontrollzwecke nur durch "surgical pack" bedeckt, ohne das L-Carnosin zu verwenden.

Foto 16. Aufnahme des Operationsfeldes 5 Tage nach dem Eingriff. An den operierten Stellen $\overline{521}$, wo das L-Carnosin zur Anwendung kam, entstand keine Entzündung. Das Zahnfleisch zeigte eine gesunde Färbung, Eiterabfluss und Zahnschwankungen waren nicht festzustellen, die Wundfläche war bereits geheilt. An der Kontrollseite $\overline{7}$ waren noch postoperative Schmerzen vorhanden, die Operationswunde war noch nicht geheilt und das Geschwür weiterhin beobachtbar. In den Fällen Nr.1 bis 8 sind Fälle zusammengestellt, wo L-Carnosin in Pulverform und die Gingivektomie gleichzeitig appliziert wurden.

B) Fall Nr. B2, Tab. 30. Gleichzeitige Anwendung von L-Carnosin und Flapoperation. Patient: 54 Jahre alt, weiblich. Parodontitis an oberen und unteren Vorderzähnen. Das Zahnfleisch zeigt eine dunkelrote Färbung; leichtes Ödem, Eiterabfluss und Zahnschwankungen sind festzustellen. Foto 17. An 21 | 1 wurde eine Flapoperation durchgeführt. Auf die Wundfläche wurde 250mg L-Carnosin gestreut, ferner wurde 10% L-Carnosin-Salbe auf die Wundfläche aufgetragen. L-Carnosin-Lutschtabletten (100mg/Tablette) wurden alle zwei Stunden (8 Tabletten/Tag) fünf Tage lang verabreicht. Die Patientin wurde ferner angewiesen, die Salbe vor dem Einschlafen selber auf die Wunde aufzutragen. Ausser einem Antibiotikum (300mg Dalacin alle 3 St., 8 x /Tag) wurden keine weiteren Mittel mehr verwendet. Foto 18. Operationsfeld an nächsten Tag. Keine postoperativen Schmerzen oder Ödem. Die Operationswunde ist soweit geheilt, daß nur noch geringe Schnittspuren zu sehen sind. Es kam zu keiner unerwünschten Granulation. Der Heilvorgang ist äusserst zufriedenstellend. Foto 19. Flapoperation an den unteren Vorderzähnen derselben Patientin. Es wurde 250mg L-Carnosin auf die Operationswunde gestreut. Mit L-Carnosin-Lutschtabletten und der Salbe sowie mit dem Antibiotikum wurden wie in dem bereits berichteten Fall verfahren. Foto 20. Operationsfeld an den unteren Vorderzähnen am nächsten Tag. Es wurden keine postoperativen Schmerzen, keine Entzündungssymptome und keine unerwünschten Granulationen festgestellt. Die Heilung ist fast vollendet. Foto 21. Das Bild zeigt den Oberkiefer 8 Tage, den Unterkiefer 7 Tage nach der Operation. Das Zahnfleisch zeigt eine gesunde Färbung. Es gibt keinen Eiterabfluss und keine Zahnschwankungen mehr. Es gilt als geheilt. In den Fällen Nr. 9 bis 18 der Tab. 30 sind Fälle zusammengestellt, wo L-Carnosin appliziert und die Flapoperation gleichzeitig durchgeführt wurden.

4. Heilende Wirkung von L-Carnosin auf der schwerheibare Krankheit: Lichen und Leuco plakia.

In der Tab. 31 werden klinische Beispiele für die L-Carnosin-Anwendung an vier Lichen-Fällen und an zwei Leuko-plakia-Fällen gezeigt.

Bei Lichen planus und Lichen ruba konnten der Anfang der Hornhautablösung innerhalb von zwei bzw. drei Tagen, die vollständige Ablösung in drei, bis acht Tagen nach der ersten Auftragung der L-Carnosin-Salbe auf

der erkrankten Stelle festgestellt werden. An der Stelle, d.h. unter der abgelösten Hornhautschicht, wurde die normale Schleimhaut wiederhergestellt. Die Ablösung der Hornhautschicht ist bei Fällen mit Leuko plakia weit schwerer zu erreichen als es bei Lichen palmus der Fall ist. So konnte es bei Fall Nr.5 in Tab. 31 der Beginn der Hornhautschicht erst 15 Tage nach der ersten Behandlung mit Lutschtabletten, die vollständige Ablösung erst nach 25 Tagen erricht werden. Bei den Fällen Nr.6 wurden einige Schnittwunde auf der verhärteten Schnicht geschaffen, um die Heilwirkung der dort aufzutragenden L-Carnosin-Salbe zu erhöhen, wodurch die Heilungsdauer auch merklich verkürzt werden konnte. Klinische Resultat zeigt in Tab. 31.

Zusammenfassung

Die klinischen Befunde über die Wirkungen von L-Carnosin für die Heilung und Heilungsförderung der operativen Eingriffen, Unterdrückung der Entzündung sowie die Förderung der Heilung von chronischen Geschwüren bestätigen die Wirksamkeit von L-Carnosin als biologischen Mediator der Wundheilung, die in dem ersten Teil des Berichtes dargestellt worden ist. Zusätzlich zu den unvollständig defensiven Mitteln der Entzündungskontrolle, welche seit der Entdeckung der klinischen Wirkung von Cortison 1949 durch Hench und Kendall bis heute in Gebrauch sind, ist ein vollständig defensiv wirkendes Mittel der Entzündungskontrolle, welches sich auf die Wundheilung fördernd auswirkt, in einer klinisch anwendbaren Form realisiert worden.

Bei dem Verfasser liegen folgende weitere klinische Berichte der zuständigen Ärzte vor. 10% ige Paste von L-Carnosin war äusserst wirksam gegen Geschwür, welches infolge der Co^{60} Bestrahlung zum Zwecke der Zungenkrebsbehandlung auf der Schleimhaut in der Mundhöhle zustande kam. Es zeigten sich dabei eine bemerkenswerte Linderung von Schmerzen und eine auffallende Heilungsförderung (Dr. Y. Yoshida). Für die Förderung der Granulation an einem Zahnfleischgeschwür bei einem Patienten, der zu einem früheren Zeitpunkt Isotopen-Behandlung bekommen hatte und die Art der Isotope an dem Berichtszeitpunkt nicht mehr festzustellen war, war 10% ige L-Carnosin-Paste und L-Carnosin-Lutschtabletten (100mg/Tab.) äusserst wirksam (Dr. S. Sato).

Es ist der allgemeine Eindruck der Ärzte die klinische L-Carnosin erproben, daß das L-Carnosin besonders starke Wirkung bei der Unterdrückung der Entzündungen und Förderung der Wundheilung zeigt, wenn das Mittel auf eine frische operativ entstandene Wundfläche gestreut wird; die wundheilende Wirkung des Mittels ist nicht mehr so eindrucksvoll wie am Operationstag, wenn es am darauffolgenden Tag auf die Wundfläche gestreut wird, an dem der Heilvorgang bereits angelaufen ist. Auch bei einer Verwendung von L-Carnosin an Geschwüren zeigt das Mittel nicht mehr eine so auffallend starke Wirkung zur Förderung der Wundheilung wie bei einer Operationswunde. Die Ärzte meinen, bei der Anwendung von L-Carnosin an einem Geschwür könne die Wirkung des Mittels vor allem dadurch verstärkt werden, daß eine frische Wunde operativ geschaffen und L-Carnosin darauf gestreut wird. Diese klinische Beobachtung ist hinsichtlich der Wirkungsmechanismen von L-Carnosin wichtig. L-Carnosin ist auch bei nicht entzündetem Gewebe ohne Wirkung. Was ist dann die Bedingung für das Wirksamwerden von L-Carnosin auf ein Gewebe? Die obige klinische Beobachtung gibt uns Hinweise darüber, daß ein chemischer Mediator möglicherweise die Bedingung dafür schafft, daß das L-Carnosin wirksam werden kann. Wenn es gelingen würde nachzuweisen, daß ein chemischer Mediator der Entzündungsförderung die Bedingung für die Wirksamkeit von L-Carnosin, d.h. die der Wundheilung, darstellt, könnte der Satz aus der Entzündungstheorie, "Die Entzündung ist die Bedingung der Heilung", bezogen auf den gesamten biochemischen Prozess von der Schädigung bis zur Heilung eine neue Interpretation erfahren. Der Gedanke, daß der chemische Mediator der Entzündungsförderung zwar die Entzündung verursacht, aber gleichzeitig die Rolle des Auslösers für den Prozess der Wundheilung spielt, wird den künftigen Wundheilungsforschungen von richtungweisender Bedeutsamkeit sein. In den Fachkreisen bestand bisher die Ansicht, Histamin stehe im Zusammenhang mit der Proliferation; es ist auch hier durchaus denkbar, daß Histamin nicht allein, sondern erst mittels einer weiteren Substanz wie L-Carnosin wirksam sein kann.

Die Bedeutung der Wirksamkeit des L-Carnosin erschöpft sich indessen nicht allein in den zahlreichen, therapeutisch günstigen klinischen Effekten. Denn das L-Carnosin wirkt immer dann auf das Bindegewebe proliferierend, wenn die dazu notwendigen Bedingungen im Gewebe durch endogene Schädigungen

(z.B. immologische Affektion) vorbereitet werden, und zwar selbst, wenn keine exogenen Schädigungen bestehen. Das ist die "Blindheit" der Reparationswirkung des Gewebes, die die Fibrose der verschiedenen inneren Organe, die Arteriosklerose, den Gelenkrheumatismus, sowie andere ähnliche Krankheiten verursacht. Ferner ist es für die Bewohner jener Gesellschaften, bei denen oft relativ große Mengen von Fleisch gegessen werden, fast unausweichlich, daß große Mengen von L-Carnosin und Cholesterol vom Körper aufgenommen werden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese beiden Faktoren sowohl für die Entstehung der Arteriosklerose als auch für deren Fortschreitung eine entscheidende Rolle spielen. Auf eine aktive Rolle von L-Carnosin lässt sich ebenfalls im Zusammenhang mit Gelenkrheumatismus schliessen. In diesem Sinne wird die Klärung der Funktionsweise des L-Carnosin-Cortison-Systems wichtige Anhaltspunkte zu einer Erforschung der Entstehungsmechanismen verschiedener Kollagenkrankheiten geben.

Der Verfasser bedankt sich Herrn Prof. Dr. A. Musashi und Herrn Prof. Dr. K. Horisaka (Pharmazeutische Frauenhochschule Kobe) und ihren Mitarbeitern für hervorragende Zusammenarbeit und zahlreiche wertvolle Unterstützungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlichst an die ehemaligen und derzeitigen Mitglieder meines Forschungskreises, Dr. H. Agariguchi (Biokeramisches Institut der Kyoto Ceramic Co.), Dr. A. Sano, Dr. H. Murakami, Dr. K. Tsuchiya, Dr. A. Yazaki, Dr. T. Kakishita, Dr. H. Takano, Dr. M. Kono, Dr. I. Henmi und Dr. K. Katayama, für ihre Mitarbeit bedanken.

Foto 3 Ein Beispiel für die Hetrotransplantation. Nach der Zahnextraktion
6 | 6 wurde 80mg L-Carnosin pro Zahn in die Alveole gestreut.

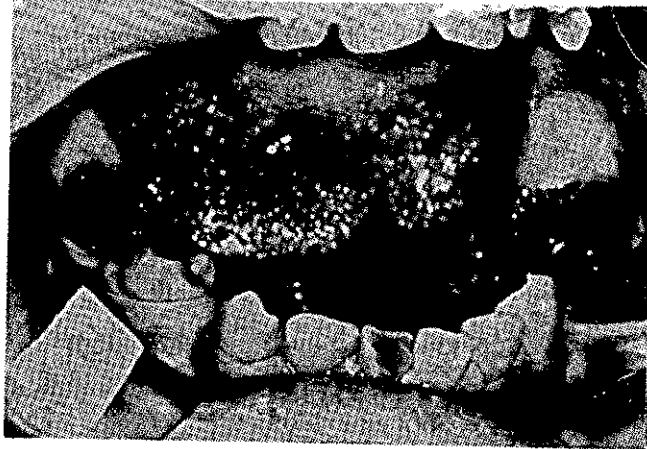


Foto 4 14 Tage nach der Einsetzung der Zähne (aus der "Zahnbank").
Zahnkrone ist wiederhergestellt.



Foto 5 Vier Vorderzähne wurden auf einmal apicoektomiert 400mg L-Carnosin gestreut.

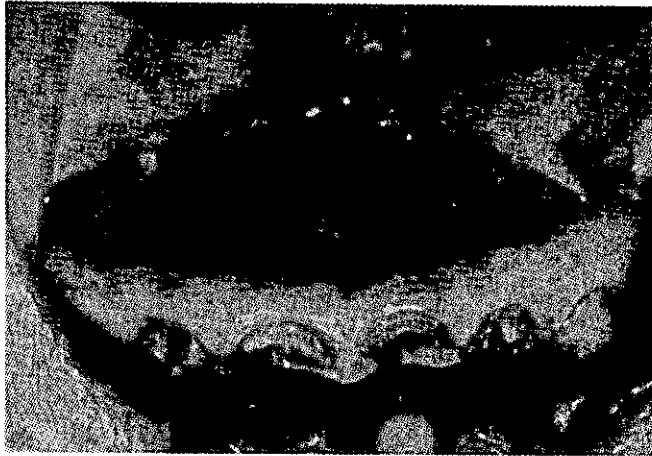


Foto 6 Operationsfeld nach einem Tag.

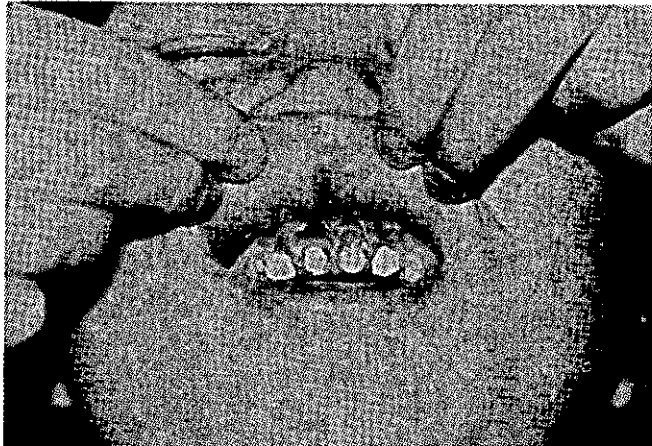


Foto 7 Vor der Operation

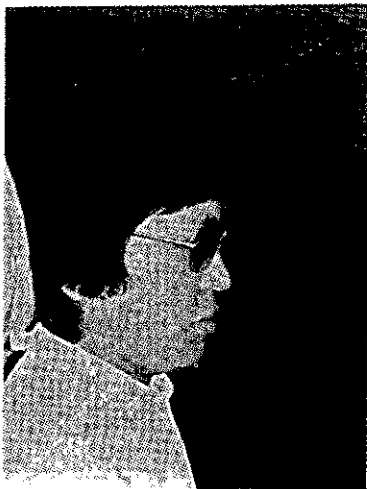


Foto 8 Links-und Rechtsansicht nach der Operation



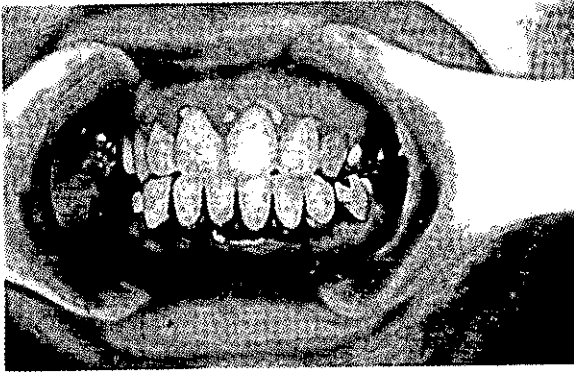


Foto 9 Direkt nach dem
gingivektomischen
Eingriff.

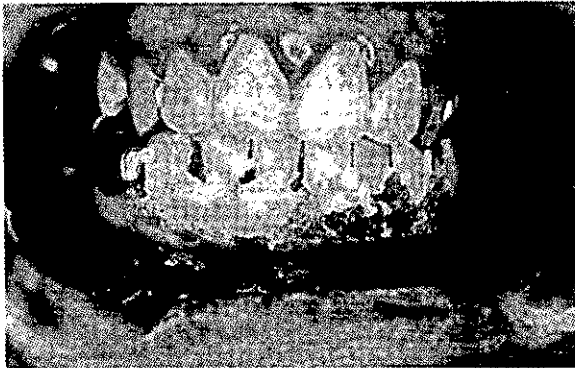


Foto 10 Nach der Operation
wird 100mg L-Car-
nosin auf die Wunde
gestreut.

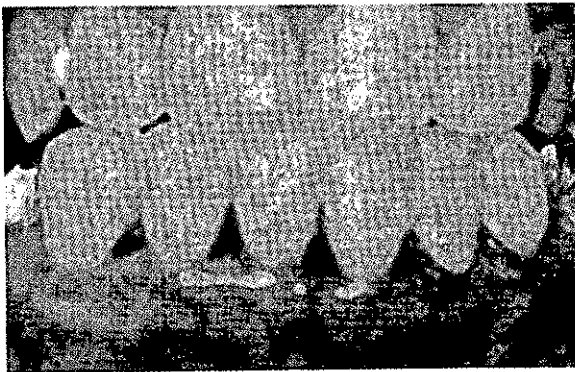


Foto 11 Am nächsten Tag.
Operationsstelle
am die Wunde ist
fast geheilt.

Foto 12 Die an dem "abutment" entstandenen Geschwüre werden gingivektomiert und L-Carnosin gestreut und 10% ige L-Carnosin-Salbe gestrichen.



Foto 13 Mikroskopische Aufnahme des Geschwürgewebes.

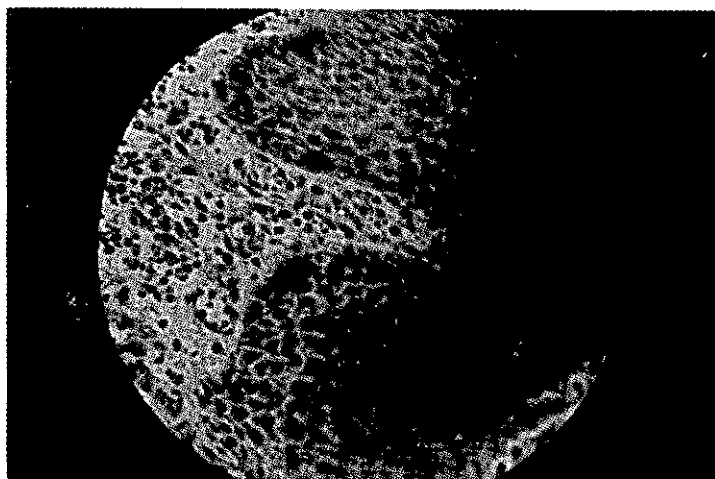


Foto 14 Operationsfeld an nächsten Tag. Geschwüre sind geheilt.

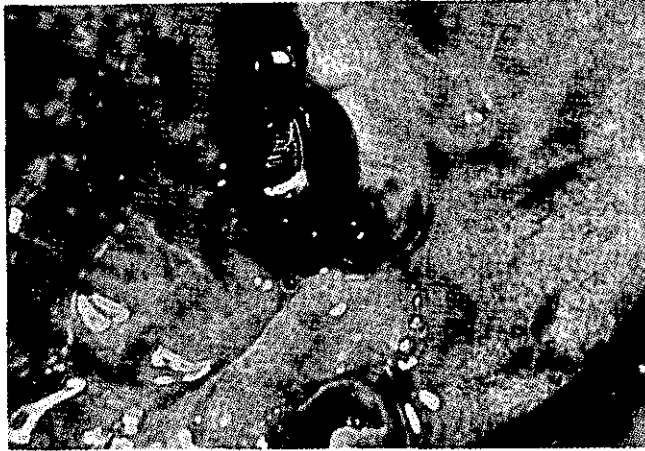


Foto 15 Mikroskopische Aufnahme des Gewebes; die Probe wurde aus dem Operationsfeld entnommen, wo die Geschwüre noch am Vortag vorhanden waren.

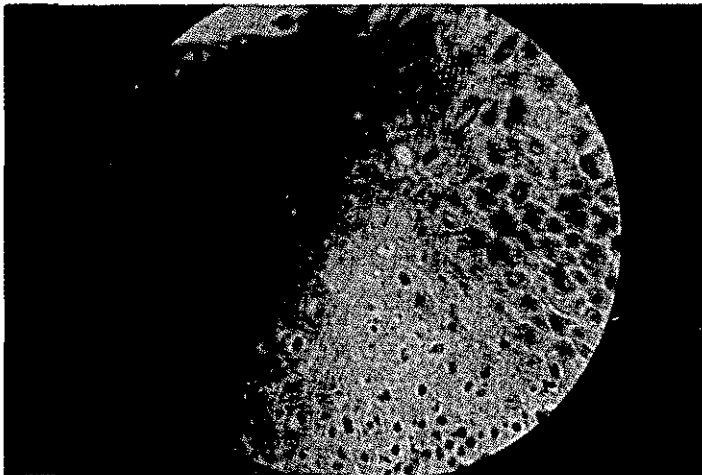


Foto 16 7] als Kontrolle; Geschwür ist zu sehen. An 521] wurde L-Carnosin (5% ige Paste) verwendet.



Foto 17 Nach der Flap-Operation wurde 250mg L-Carnosin auf die Wunde gestreut und die Wunde zusammengenäht.

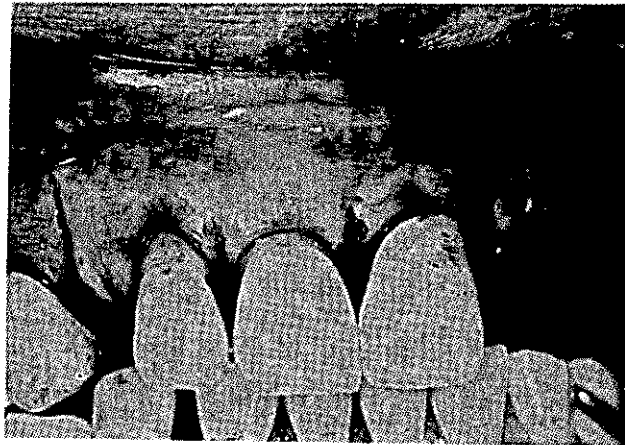


Foto 18 An nächsten Tag. Es bleibt nur noch geringe Spuren des Einschnitts.

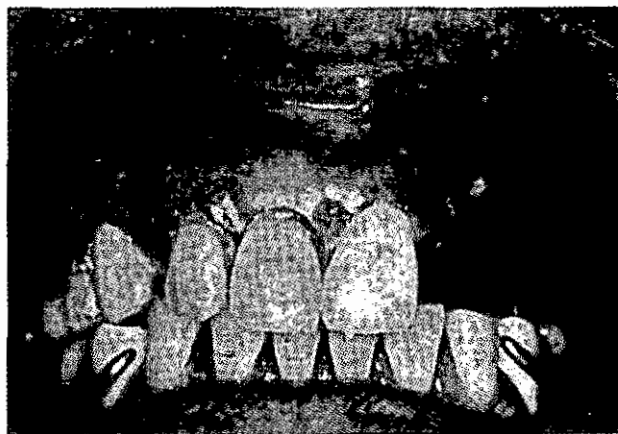


Foto 19 Nach der Flap-Operation wurde 250mg L-Carnosin auf die Wunde gestreut.



Foto 20 Operationsfeld an nächsten Tag.

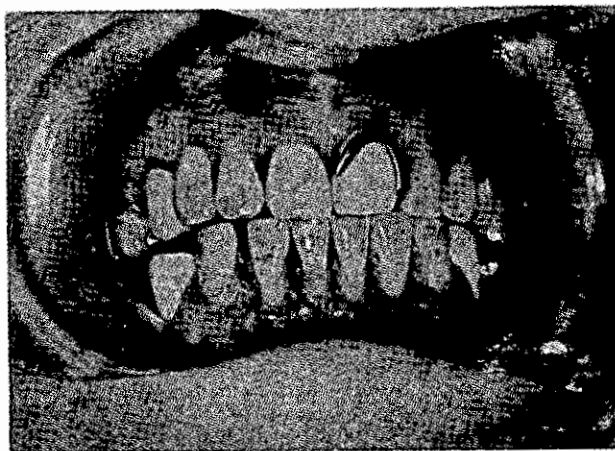
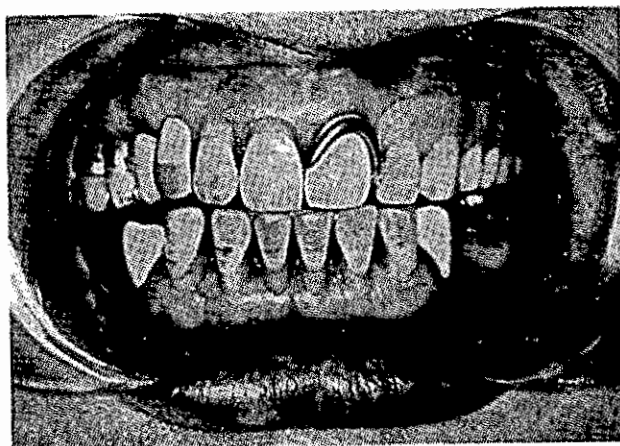


Foto 21 Oberkiefer: 8 Tage nach der Operation; Unterkiefer: 7 Tage nach der Operation. Beide Operationsstellen sind vollkommen geheilt.



Tab. 18 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die Zahnextraktion entstandenen Wunde

	L-Carnosin Gruppe	Placebo-Gruppe	statistische Bedeutung
analgetischer Effekt	72% (200)	58% (204)	χ^2 5% Bedeutung
Ödema-Hemmung	63.5% (211)	54.9% (211)	χ^2 5% keine Bedeutung
Inflammationshemmung	59.8% (209)	52.6% (211)	χ^2 1% Bedeutung
Wundheilung	61.2% (206)	39.4% (207)	χ^2 0.1% Bedeutung

(): insgesamt

Tab. 19 Effective Dosis von L-Carnosin zur Wundheilung und Unterdrückung der Entzündung nach der schmerzigen Zahnextraktion

	Dosis	Fälle	Schmerz			Ödem			Wundheilung		
			-	±	+	-	±	×	+	++	+++
76 67 76 67	60mg	50	4	10	36	5	24	21	7	20	19
				28 %			58 %				
	70mg	50	22	15	13	10	30	10	11	13	26
		5		70 %			80 %				
	80mg	50	32	14	4	25	18	7	3	7	40
			92 %			86 %					
8 8	90mg	50	40	9	1	30	18	2	0	0	50
			98 %			96 %					
	100mg	50	48	2	0	38	10	2	0	3	47
			100 %			96 %					
8 8	100mg	50	10	26	14	36	10	4	2	28	20
			72 %			92 %					
	150mg	50	42	6	2	36	9	5	0	6	44
			96 %			90 %					
8 8	200mg	50	44	6	0	34	15	1	0	0	50
			100 %			98 %					
8 8	250	50	46	4	0	36	12	2	0	0	50
			100 %			96 %					

Anteilmässige Größenordnungen von- und ± Fälle sind zusammengefasst und in % dargestellt.

Tab. 20 - 1 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die postoperative Entzündung nach Endosssel Implantation

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Form der Schiene	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Schmerz	Odem	Fieberung	Wundheilungseffekt
1	M. Tamura	4	F.	1	BIOCERAM	80mg	ANTIBIOTIKUM	-	-	-	+++
2	K. Kaneko	47	F.	7	"ARTIFICIAL SAPPHIRE"	4g	do.	-	+	-	+
3	Y. Akagi	60	M.	65	do.	90mg	do.	-	-	-	+++
4	G. Mori	66	M.	7	do.	7g	do.	-	+	-	++
5	K. Suzukawa	50	F.	21	BIOCERAM	200mg	do.	-	-	-	+++
6	M. Yamashita	62	M.	54	do.	120	do.	-	-	-	+++
7	K. Suho	27	F.	21	"ARTIFICIAL SAPPHIRE"	80	do.	-	+	-	++
8	Y. Fujimura	52	M.	67	do.	120	do.	-	+	-	+++
9	K. Matsumoto	27	F.	32	"PIN"	80	do.	-	-	-	+++
10	A. Matsusaka	47	F.	13	BIOCERAM	70	do.	-	-	-	+++
11	K. Yamani	M.	M.	32	do.	120	do.	-	+	-	+++
12	M. Ito	52	F.	2	do.	70	do.	-	-	-	++
13	M. Takeshita	24	F.	1	do.	80	do.	-	-	-	+++
14	N. Miyahara	28	M.	76	"ARTIFICIAL SAPPHIRE"	120	do.	-	-	-	+++
15	M. Ota	60	F.	13	BIOCERAM	80	do.	-	-	-	+++
16	A. Yonezawaya	44	F.	12	"CORBON"	70	do.	-	-	-	+++
17	S. Kakiya	37	M.	76	"ARTIFICIAL SAPPHIRE"	130	do.	-	-	-	+++
18	M. Simahir	57	M.	654	"BLADE"	160	do.	-	+	-	++
19	Y. Nagao	51	F.	765	do.	300	do.	-	+	-	++
20	N. Yasuda	57	F.	654	do.	160	do.	-	-	-	+++
21	K. Toyonaga	25	F.	1	"PIN"	150	do.	-	-	-	+++
22	H. Tanimoto	28	F.	12	do.	120	do.	-	+	-	+++
23	T. Matsuoka	51	F.	3	BIOCERAM	180	do.	-	-	-	++
24	M. Harada	37	F.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
25	M. Takaratsu	59	M.	12	do.	80	do.	-	-	-	+++
26	M. Shigeoka	M.	M.	54	do.	140	do.	-	-	-	++
27	A. Kasuga	57	M.	5	do.	80	do.	-	-	-	+++
28	K. Hironaka	41	M.	7	do.	80	do.	-	-	-	+++

Tab. 20 - 2 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die postoperative Entzündung nach der Endosseal Implantation

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Form der Schiene	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Schmerz dem Tag nach der Operation	Ödem	Fieberung	Wundheilungseffekt
29	T. Hata	49	M.	14	BIOCERAM.	80mg		-	-	-	+++
30	M. Nakamura	37	M.	13	do.	80		-	-	-	++
31	Y. Harada	32	F.	11	"BLADE"	80		-	-	-	+++
32	T. Maruoka	57	M.	3	do.	80		-	-	-	+++
33	Y. Mitsui	32	F.	53 35	do.	300		-	-	-	++
34	K. Mikuni	33	F.	765	do.	180		-	-	-	- Eiterbildung
35	M. Sanbe	18	F.	567	do.	180		+	++	-	+
36	A. Yamane	71	F.	456	do.	160		-	-	-	+++
37	F. Miyamoto	21	F.	76	do.	140		-	-	-	+++
38	S. Tashiro	62	M.	765	do.	180	s	-	-	-	++
39	A. Fujimura	19	F.	11	do.	80	s	-	-	-	+++
40	K. Fuji	40	M.	78	do.	80	s	-	-	-	+++
41	N. Miyahara	28	M.	5	"ARTIFICIAL SAPPHIRE"	80	s	-	-	-	+++
42	N. Imoto	43	M.	4-7	"T-TYPE"	350	s	-	-	-	++
43	Y. Matsusa	40	M.	56	do.	140	s	+	+	-	- Eiterbildung
44	T. Hayashi	17	F.	2 2	BIOCHEM	140	s	-	-	-	+
45	Y. Hama	23	M.	76	do.	140	s	-	-	-	++
46	H. Himeno	60	M.	1 1	"BLADE"	140	s	-	-	-	+++
47	H. Nakaya	42	M.	4 3	do.	140	s	-	-	-	++
48	M. Yamamoto	49	F.	2 1 1-4	do.	500	s	-	-	-	+++
49	C. Hirano	63	F.	2 1 2	do.	290	s	-	-	-	+++
50	F. Ishioka	66	M.	1 1	do.	140	s	-	-	-	++
51	I. Kobayashi	40	M.	75	do.	140	s	-	-	-	++
52	H. Kita	50	M.	56	do.	140	s	-	-	-	+++
53	J. Takada	46	M.	45	do.	140	s	-	-	-	++
54	F. Hirata	34	F.	45	do.	140	s	-	-	-	++

s: gespült mit L-Carnosinlösung

Tab. 21

Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die postoperative Entzündung bei der Transplantation

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Behandlung	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Postoperative Befunde an dem Tag nach der Operation			
								Schmerz	Ödem	unerwünschte Granulation	Wundheilungseffekt
1	H. Murakami	57	M.	7	HET. TRANSPLANT.	100mg	ANTIBIOTIKUM	-	-	-	+++
2	S. Ishikawa	19	F.	8	do.	80	do.	-	-	-	+++
3	Y. Okino	28	F.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
4	T. Mitsui	29	M.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
5	Y. Nakamura	32	M.	6	do.	70	do.	-	-	-	++
6	S. Nakamura	37	M.	6	do.	70	do.	-	-	-	++
7	F. Ishimoto	33	M.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
8	E. Nishimura	12	M.	6/6	do.	160	do.	-	-	-	+++
9	M. Kana	37	M.	4	do.	140	do.	-	-	-	+++
10	A. Iwamoto	35	F.	5/6	do.	150	do.	-	-	-	+++
11	F. Furuya	42	F.	7	do.	70	do.	-	-	-	++
12	M. Harada	42	F.	7	do.	80	do.	-	-	-	+++
13	Y. Kishida	34	F.	7	do.	70	do.	-	-	-	+++
14	Y. Fujioka	24	F.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
15	T. Fujino	33	F.	6	do.	70	do.	-	-	-	+++
16	K. Nakahara	44	F.	7	do.	70	do.	-	-	-	+++
17	I. Hatanaka	21	M.	6/7	do.	140	do.	-	-	-	+++
18	T. Fujimoto	43	M.	2	do.	70	do.	-	-	-	+++
19	H. Masumo	13	M.	5	do.	80	do.	-	-	-	+++
20	S. Tanaka	9	F.	6/6	HOMO TRANSPLANT.	150	do.	-	-	-	+++
21	A. Oshita	8	F.	1/1	do.	140	do.	-	-	-	+++
22	Y. Kawamo	23	F.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
23	Y. Harada	15	F.	7	do.	80	do.	-	-	-	+++
24	J. Hatsuta	19	M.	6	do.	80	do.	-	-	-	+++
25	J. Murase	23	F.	6	do.	70	do.	-	-	-	+++
26	M. Otani	28	M.	6	do.	70	do.	-	-	-	+++
27	F. Yahata	26	F.	5	do.	70	do.	-	-	-	+++
28	H. Kitani	25	F.	6	do.	70	do.	-	-	-	+++
29	G. Mimuro	29	F.	6	do.	70	do.	-	-	-	+++

Alle 29 Transplantationsfälle sind erfolgreich gewesen

Tab. 22 Statistische Übersicht über den Effekt von L-Carnosin bei endosseale Implantation und Transplantationen

	Fälle insgesamt	Schmerz				Ödem				Wundheilung				Neben Wirkung u. Bemerkung
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	+	++	+++	
endosseale Implantation	mit. Analgetikum u. Antibiotikum 18	15	3	1	0	14	1	3	0					2 (Eiterbildung)
	nur L-Car. 36	25	8	3	0	32	0	3	1	2	3	18	31	
Transplantation	29	25	4	0	0	29	0	0	0	0	0	5	24	

Tab. 23. Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die postoperative Entzündung bei Subperiosteal implant

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Form der Schiene	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Postoperative Befund an dem Tag nach der Operation			
								Schmerz	Ödem	Fieberung	Wundheilungseffekt
1	Y. Yamashiro	62	M.	7-111-7	"SUBPERI. IMPLANT"	10g s	ANTIBIOTIKUM ANALGETIKUM	+	++	37.5	++
2	Y. Ishikawa	54	M.	7-111-7	do.	5 s	do.	±	±	36.9	++
3	K. Kobayashi	48	M.	21112	do.	250mg s	do.	+	±	-	++
4	S. Fujiwara	49	M.	56	do.	200 s	do.	+	±	-	++
5	H. Ikemoto	54	M.	7-111-7	do.	5g s	do.	+	+	37.4	+++
6	F. Ishioka	65	M.	7-111-7	do.	6 s	do.	-	±	37.0	++
7	K. Nakaya	55	M.	7-111-7	do.	4.5 s	do.	±	±	-	++
8	A. Miyamoto	62	F.	7-111-7	do.	5 s	do.	±	+	-	+++
9	S. Nishimura	69	M.	7-111-7	do.	5 s	do.	++	+	37.2	++
10	T. Ishida	52	M.	7-111-7	do.	5 s	do.	+	+	-	+++
11	S. Ueda	67	M.	7-111-7	do.	5 s	do.	+	+	37.1	+++
12	M. Ouchida	44	M.	7-111-7	do.	10 s	Antiphlogistikum Antibiotikum Analgetikum	-	+	37.5	++

s: spülung mit dem L-Carnosin-Lösung

Tab. 24 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die postexstraktive Entzündung bei chirurgischer Kieferorthopädie

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Behandlung	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Postoperative Befunde an dem Tag nach der Operation			
								Schmerz	Ödem	Fieberung	Wundheilungseffekt
A) Chirurgische Kieferorthopädie											
1	N. Mikuni	8	F.	<u>1</u> <u>1</u>	CHIRURGISCHE ORTHOPÄDIE	200mg	ANTIBIOTIKUM ANALGETIKUM	-	+	-	++
2	T. Shinno	7	M.	<u>1</u> <u>12</u> <u>21</u>	do.	400	do.	±	±	-	++
B) Entfernung von Schienen											
1	Y. Nagao	51	M.	<u>6</u>	ENTFERNUNG VON SCHRAUBE	80mg		-	-	-	+++
2	Y. Yamashiro	62	M.	<u>6</u>	do.	80	do.	-	-	-	++
3	I. Muratani	58	F.	<u>7-4</u>	ENTFERNUNG VON SCHRAUBE (SUB-PERI. IMP.)	450	do.	+	-	-	++
4	H. Ikemoto	54	M.	<u>7-1</u> <u>1-7</u>	do.	3g	do.	±	±	-	++
5	M. Suenaga	25	M.	<u>567</u>	do.	300mg	do.	±	-	-	+++

Tab. 25. Heilende Wirkung von L-Carnosin zur Unterdrückung der postoperative Entzündung bei Apicoektomie

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Postoperative Befunde an dem Tag nach der Operation		
							Schmerz	Ödem	Wundheilungseffekt
1	K. Hirano	32	F.	<u>1</u>	80mg	Antibiotikum	±	+	+++
2	O. Kitano	29	M.	<u>2</u>	100	do.	±	-	+++
* 3	M. Hama	29	F.	<u>2</u> <u>12</u>	400	do.	+	±	+++
4	Y. Takano	28	F.	<u>12</u>	160	do.	-	-	+++
5	D. Oki	39	M.	<u>1</u>	100	do.	-	-	+++
6	J. Suyama	42	M.	<u>12</u>	200	do.	-	±	+++
7	U. Yarita	36	F.	<u>1</u>	80	do.	±	-	+++
8	E. Kiriya	36	M.	<u>1</u>	80	do.	±	±	+++
9	T. Hirata	43	M.	<u>3</u>	150	do.	±	+	+++
10	C. Takemi	29	F.	<u>23</u>	200	do.	±	+	+++
11	O. Emoto	28	M.	<u>1</u>	80	do.	-	-	+++
12	S. Hiraki	34	F.	<u>12</u>	150	do.	-	-	+++

* vgl. Fotos 7,8,9,10

Tab. 26. Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die gingivektomischen Operationswunde bei hypertropher Gingivitis

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Postoperative Befunde an dem Tag nach der Operation			Bemerkung
							Schmerz	Ödem	Mundheilungseffekt	
* 1	K. Ishii	41	M.	$\frac{21}{+} \frac{12}{-}$	100mg + T	Antibiotikum	±	-	+++	
2	do.	41	M.	$\frac{321}{-} \frac{123}{-}$	do.	do.	-	-	+++	
3	T. Mamuro	43	M.	$\frac{2}{+} \frac{2}{-}$	70mg + T	do.	-	-	+++	
4	O. Terada	32	F.	$\frac{2}{+} \frac{2}{-}$	do.	-	-	-	++	
5	H. Masaki	29	F.	$\frac{3}{+} \frac{3}{-}$	do.	-	-	-	+++	
6	do.	29	F.	$\frac{2}{+} \frac{2}{-}$	do.	do.	±	-	+	
7	O. Niyama	25	M.	$\frac{3}{+} \frac{3}{-}$	100mg + T	do.	-	-	+++	
8	do.	25	M.	$\frac{2}{+} \frac{2}{-}$	do.	do.	-	-	+++	
9	S. Sato	42	F.	$\frac{3}{+} \frac{3}{-}$	do.	do.	±	-	++	
10	do.	42	F.	$\frac{2}{+} \frac{2}{-}$	do.	do.	±	-	+++	
11	F. Takano	30	F.	$\frac{2}{+} \frac{2}{-}$	do.	do.	-	-	++	
12	A. Sato	26	M.	$\frac{3}{+} \frac{3}{-}$	do.	do.	-	-	+++	
13	do.	26	M.	$\frac{3}{+} \frac{3}{-}$	do.	do.	-	-	+++	

T: 200mg Luchtablett alle 2 St. 8 x /Tag x 3
 * vgl. Fotos 11,12,13

Tab. 27 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die um den Halspartie von Schiene entstandenen Geschwüre und Gingivitis

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Operationsfeld	Diagnose u. Behandlung	Dosis von L-Carnosin	Kombinationsmittel	Postoperative Befunde an dem Tag nach der Operation			
								Schmerz	Ödem	Fieberung	Mundheilungseffekt
1	K. Okamura	38	F.	$\frac{3}{-} \frac{3}{-}$	Geschwür (gingivektomieren)	10% Paste 2 Tage	Antibiotikum	-	-	-	+++
2	J. Izumida	59	M.	$\frac{8-4}{-}$	do.	do.	do.	-	-	-	+++
3	M. Ogawa	62	F.	$\frac{6}{-} \frac{6}{-}$	do.	do.	do.	-	-	-	+++
4	K. Morisaki	40	F.	$\frac{3}{-} \frac{4}{-}$	do.	do.	do.	-	-	-	++
5	S. Akitomi	40	M.	$\frac{1456}{-}$	do.	do.	do.	-	-	-	+++
6	K. Uchiyama	31	M.	$\frac{3}{-} \frac{3}{-}$	do.	do.	do.	-	-	-	++
7	T. Kuroiwa	53	F.	$\frac{6}{-} \frac{6}{-}$	Gingivitis (auskratzen)	20mg gestreut	-	-	-	-	+++
8	K. Ogawa	61	F.	$\frac{567}{-}$	do.	20mg gestreut 10% Paste gestreut	-	-	-	-	++
9	K. Nakaya	42	M.	$\frac{765}{-}$	do.	do.	-	±	-	-	+++
10	K. Nakaya	40	F.	$\frac{6}{-}$	do.	do. 2 Tage	-	-	-	-	+
11	C. Takagi	39	F.	$\frac{67}{-}$	do.	do. 4 Tage	-	-	-	-	++
12	Y. Fujita	54	F.	$\frac{6}{-}$	do.	do. 3 Tage	-	-	-	-	+++

Tab. 28. Heilende Wirkung von L-Carnosin auf die aphthösen Geschwüre

Anzahl von Fällen	Name	Alter	Geschlecht	Dosis von L-Carnosin	Schmerz	Wundheilungs- effekt	Bemerkung
1	Y. Ichiyama	30	M.	10% Paste	-	+++	
2	K. Oki	42	M.	do.	-	-	Rezidiv
3	M. Jinnai	34	F.	do.	-	+++	
4	Y. Takiyama	35	F.	do.	-	++	
5	K. Ueyama	38	M.	do.	-	++	
6	O. Harada	36	F.	do.	-	+	
7	D. Jinnai	37	F.	do.	-	+	Fieberung
8	E. Date	32	F.	do.	-	++	
9	R. Okabe	38	F.	do.	±	+++	
10	T. Suzuki	29	F.	do.	±	++	
11	E. Umeki	41	M.	do.	-	+++	
12	S. Ucjida	43	F.	200mg/Tab. alle 2 Std. 5 × Tab.	-	+++	
13	H. Orui	37	M.	do.	-	+++	Fieberung
14	Y. Tani	42	F.	do.	-	+++	
15	A. Sano	26	F.	do.	-	+++	
16	W. Seiki	38	M.	do.	-	++	
17	T. Yokoyama	47	F.	do.	-	++	
18	O. Sameyama	36	M.	do.	-	+++	
19	F. Ota	25	M.	do.	-	+++	
20	H. Kitami	43	M.	do.	±	+++	
21	B. Chimoto	35	F.	100mg/Tab. alle 2 Std. 5 × Tab.	±	+++	
22	F. Emoto	26	M.	do.	-	+++	
23	J. Naka	31	F.	do.	-	++	
24	T. Ginba	27	F.	do.	±	++	
25	R. Segawa	39	M.	do.	±	+++	
26	Y. Yawata	41	M.	do.	-	++	
27	H. Kinoshita	40	M.	do.	-	+++	
28	C. Hori	37	F.	do.	±	++	
29	W. Rei	29	F.	do.	±	+++	
30	E. Egawa	18	F.	do.	±	+++	
31	V. Hirai	21	F.	do.	-	++	
32	A. Takano	31	F.	do.	-	+++	
33	J. Omi	28	M.	do.	-	++	

Tab. 30 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf Parodontitis

Anzahl der Fälle	Name	Klassifikation der Parodontitis	Geschlecht	Alter	Operationsfeld	Eiterbildung	Zahn-Schwankung	Dosis von L-Carnosin		postoperative Befunde						Bemerkung		
								gestreut auf Wunde	Lutsch-tablett	Schmerz	Ödem	unernüschte Granulation	Biterung	Mundheilung	nach 3 Tagen		nach 10 Tagen	Zahn-schwankung
1	K. Ohashi	II	M.	53	321 123	+	++	300mg	100mg alle 2 St.12 x/Tag x 4	-	-	-	+++	+++	+++	+++	Kombinationsmittel: Dalacin (Antibiotikum) 300mg alle 4 St./Tag	
2	O. Mitsui	II	F.	48	5321	±	++	150mg	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
3	R. Kihara	II	F.	51	7521	+	++	200	vgl. 11-2 - C(A)	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
4	Y. Naraya	III	F.	54	6543	+	++	200	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
5	do.	III			1245	++	+	200	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
6	Y. Hirata	II	M.	39	345	-	+	150	100mg alle 2 St.12 x/2 Tag x 2	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
7	J. Mitani	III	F.	44	1234	-	++	200	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
8	do.	II			654 23	+	+	250	do.	±	-	-	+++	+++	+++	+++		
B) Fälle der Flap-Operation																		
1	B. Hiyama	II	F.	41	432 23	-	++	250mg	100mg alle 2 St.12 x/Tag x 5	-	-	-	++	++	++	++		
2	E. Otani	III	F.	54	2111	+	++	250	vgl. 11-2 - C(B)	-	-	-	++	++	++	++		
3	do.	III			321 12	+	++	250	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
4	E. Miyamoto	III	M.	51	321 1234	+	++	400	100mg alle 2 St.12 x/2 Tag x 5	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
5	do.	II			4567	+	++	200	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
6	J. Kono	III	M.	49	654	±	+	150	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
7	K. Yamamoto	II	F.	51	321 1234	±	++	300	do. x 10	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
8	H. Fujita	III	M.	45	4321 456	±	++	300	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
9	J. Oki	III	M.	53	65321	±	++	250	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
10	B. Ru	III	F.	45	56	-	+++	60	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
11	H. Hinaka	II	F.	54	321	-	++	200	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		
12	do.				21 12	-	++	200	do.	-	-	-	+++	+++	+++	+++		

Tab. 31 Heilende Wirkung von L-Carnosin auf Lichen planus Lichen rubra und Leuko plakia

Fall Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Diagnosıs	Region	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Dosis von L-Carnosin	Dauer der Behandlung mit L-Carnosin (Tage)	Bemerkung
1	MK	38	m	Lichen planus	60% der Mundhöhle	2.2	10% ige Salbe 10g pro Tag.	8	
2	SI	41	f	"	5678 Backer- und Gingiva seite	1.6	do.	7	
3	KM	45	m	Lichen rubra	765 Backenseit	0.6	do.	3	
4	OM	51	m	"	1/4 Gaumen	0.9	do.	3	
5	MI	38	f	Leuko-plakia	567 Backenseite	1.8	200mg/Tab. pro Tag. x 8	25	
6	SK	46	f	"	654 Backenseite	1.0	10% ige Salbe 10g pro Tag.	14	chirurgischer Eingriff

L I T E R A T U R E

- 1) A. Fischer:
Growth promoting substances in embryonic tissue juice.
Acta Physiol. Scandinav. Vol.3, p.54 - 70 (1941)
- 2) H. Robert Edwards et al:
Stimulation of granulation tissue growth by tissue extract.
A.M.A. Archives of Pathology. Vol.69, p.286 - 302 (1960)
- 3) H. Rosen et al:
In vitro acceleration of cell division ultrafiltrate of canine wound fluid. J. Surg Res 2146 - 150 (1962)
- 4) TA. Kunkel et al:
Isolation and purification of mediators of cell proliferation.
Archiv Surg. Vol.110, p.884 - 887 (1975)
- 5) C.W. Caster et al:
Connective tissue activation. III. Observations on the mechanism of action of connective tissue activating peptide.
J. Lab. Clin. Med. Vol.79, No.2, p.285 - 301 (1972)
- 6) W. Gulewitsch et al:
Über das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischextraktes.
Ber. JG. 33, S. 1902 (1900)
- 7) K.G. Crush:
Carnosine and related substances in animal tissues.
Comp. Biochem. Physiol. Vol.34, p.3 - 30 (1970)
- 8) M. Suyama et al:
Determination of carnosine, anserine and balenine in the muscle of animal. Bulletin of Japanese of Scientific Fisheries, Vol.36, No.10 (1970)
- 9) Takao Hama et al:
Possibility of existence as a protein complex of Anserin and Carnosine.
J. Jap. Soc. Food and Nutr., 24(9), p.468 - 473 (1971)
- 10) Kazuyoshi Horisaka et al:
Pharmacological studies of L-Carnosine (N-2-M)
Showa Med. J. Vol.34, No.3, p.271 - 283 (1974)
- 11) Takashi Hayashi:
Chemical physiology of excitation in muscle and nerve.
Published by Nakayama-Shoten Co., Ltd. Tokyo (1956)
- 12) Takashi Hayashi:
Neurophysiology and neurochemistry of convulsion.
Published by Dainihon-Tosho Co., Ltd. Tokyo (1959)
- 13) H. Nanba:
Personal communication (1957)

- 14) H. Kazino et al:
Effect of gambetal locally applied to the decubitus of patients with spine injuries.
Jap. J. Brain Physiol. Special No., p.131-135 (1964)
- 15) Kineshiro Nagai et al:
Synergistische Wirkung des Cortison GABOB System im Abwehrmechanismus.
Jap. J. Brain Physiol. No.106, p.75-80 (1969)
- 16) A. Tanaka, F. Kobayashi et al:
A new antiinflammatory activity test for corticosteroids (The formalin filter paper pellet method)
Endocrinol. Jap., Vol.7, p.357-364 (1960)
- 17) Kineshiro Nagai et al:
Die Physiologische Bedeutung von Carnosin bei der Inflammation.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) Vol.20, p.1876-1878 (1970)
- 18) Kineshiro Nagai:
Studies of carnosine and related chemicals on the physiology of wound repair mechanism.
Published by Department of Physiology School of Dentistry, Nohon University, Tokyo (1975)
- 19) J. Pisano John, D. Wilson Jean et al:
Isolation of γ -aminobutyrylhistidine (Homocarnosine) from Brain.
J.C.B. Vol.236, No.2, p.499-501 (1961)
- 20) Takao Hama et al:
Effect upon the contents β -alanine and carnosine in several organs of rat by the administration of 6-azauracil, β -alanin or carnosine.
J. Jap. Soc. Fd. Nutr. Vol.23, No.3, p.19-23 (1965)
- 21) K. Konno:
Studies on the connective tissue. 1. The granuloma-formation induced by the implantation of Japanese agar.
J. Biochem. Vol.53, p.231-237 (1963)
- 22) Kazuyoshi Horisaka et al:
Pharmacological studies of L-Carnosine.
(N-2M) 2nd report (1974)
Showa Med. J., Vol.34, No.3, p.285-299
- 23) Kineshiro Nagai et al:
Die Hemmende Wirkung von Carnosin auf verschiedene allergische Reaktionen.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) Vol.21, p.1222-1225 (1971)
- 24) Akihiro Yamakawa:
Effect of L-Carnosine on experimental gastric ulcer.
Showa Med. J. Vol.35, No.2, p.113-126 (1975)
- 25) S. Umehara et al:
Experimental gastric ulcer in rats induced by a new clamping-cortison method.
J. Med. and Biol. Vol.66, p.7-10 (1963)

- 26) A. Robert:
Ulcerogenic property of steroids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Vol.99, p.443-447 (1958)
- 27) Y. Tsuchiya et al:
Effect of ω -Amino acid and related compounds on staphylococcal infections in mice: a combined prophylactic-therapeutic procedure.
Applied microbiology Vol.19, No.5, p.813-817 (1970)
- 28) Akira Fujii et al:
Probiotic, antistaphylococcal and antifibrinolytic activity of ω -guanido acyl-L-histidine.
J. Med. Chem. Vol.16, p.1409-1411 (1973)
- 29) A.A. Christman:
Factor affecting anserin and carnosine levels in skeletal muscles of various animals.
Int. J. Biochem, Vol.7, p.519-527 (1976)
- 30) A. Hama et al:
Possibility of Existence as a Protein Complex of Anserin and Carnosine.
J. Jap. Soc. Food and Nutr. Vol.24, No.9, p.568-573 (1971)
- 31) M. Murase, et al:
Clinical studies on L-carnosine dental cone by the double blind test.
Jap. J. Oral surg. Vol.20, No.2, p.173-183 (1974)
- 32) M. Yamane et al:
Heilende Wirkung von L-Carnosin postoperative Wunde bei die zahn-
ärztliche Implantation.
(Eine Veröffentlichung in J. Nihon Univ. Sch. Dent. (1979) vorbereitet)
- 33) M. Kono et al:
Heilende Wirkungen von L-Carnosin auf postoperative Wunde bei Apico-
ektomie bzw. Gingivektomie.
(Eine Veröffentlichung in J. Nihon Univ. Sch. Dent. (1979) vorbereitet)
- 34) M. Kono et al:
Heilende Wirkung von L-Carnosin auf aphtösen Geschwür.
(Eine Veröffentlichung in J. Nihon Univ. Sch. Dent. (1979) vorbereitet)
- 35) K. Nagai:
Patho-physiologischen Untersuchungen über die Parodontitis und deren
klinischen Behandlungen mit L-Carnosin.
(Eine Veröffentlichung in J. Nihon Univ. Sch. Dent. (1979) vorbereitet)
- 36) I.L. Bonta:
Endogenous Substances as Modulators of Inflammation.
Inflammation: Mechanisms and their Impact on Therapy (1976)
Birkhäuser Verlag, Basel (1976)
- 37) W.S. Bullough:
The Control of Tissue Growth in Biological Basis of Medicine.
Vol. 1 (eds E.E. Bittar and N. Bitter.) Akademy Press London (1968)

Received, 11th September, 1978