

Original works

Komplikationen nach Zelltherapie*^{*} **

**J. Bohl¹, H. H. Goebel¹, L. Pötsch², W. Esinger³, G. Walther², R. Mattern²
und K. H. Merkel⁴**

¹Abteilung für Neuropathologie, Pathologisches Institut der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-6500 Mainz, Bundesrepublik Deutschland

²Institut für Rechtsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-6500 Mainz, Bundesrepublik Deutschland

³Pathologisches Institut der Städtischen Krankenanstalten Ludwigshafen, D-6700 Ludwigshafen, Bundesrepublik Deutschland

⁴Pathologisches Institut, Krankenhaus Am Urban, Berlin, D-1000 Berlin, Bundesrepublik Deutschland

Complications following cell therapy

Summary. So far, the law in the Federal Republic of Germany still allows the injection of fresh-cell preparations from animals as a roborant to increase the vitality of the organism and to strengthen the body's immune defense system. The use of „sicca-cell“ preparations was provisionally forbidden in 1987 by the Federal Health Organization (Bundesgesundheitsamt; BGA). Prohibition of fresh-cell injections would have exceeded the authority of this office, although the same serious reservations also applied in the case of this treatment method. Several publications that have appeared since 1955 have reported serious complications of this therapy, some life-threatening and some even lethal. Two further cases are now added: (1) A woman aged 69 had been receiving treatment with cell injections for 9 years. Immediately after an injection of sicca cells she collapsed and was hospitalized; 7 days thereafter she developed an ascending paralysis with increasing inability to swallow or breathe. She died 25 days after the injection as a consequence of central and peripheral respiratory failure. Autopsy revealed the alterations typical for acute Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome. (2) A 76-year-old healthy woman had been receiving treatment with fresh-cell preparations for several years. After an injection of cell suspensions a painful local swelling was observed. The symptoms were interpreted as the consequence of an iatrogenic local hematoma, and repeated punctures were performed to obtain blood. The patient was transferred to a surgical department for further

* Gewidmet Herrn Professor Dr. Adebahr zu seinem 65. Geburtstag (1989)

** Nach einem Vortrag, gehalten auf der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Kloster Banz (8623 Staffelstein) 20.–24. September 1988 (Lit. Verz. Nr. 6)
Sonderdruckanfrage an: J. Bohl

therapy. Two days after the injection she suddenly died with signs of acute cardiovascular failure. Autopsy revealed the signs of a fulminating clostridial infection and also the characteristic signs of Landry-Guillain-Barré syndrome with involvement of the autonomic nervous system. In both cases the development of an inflammatory process in the peripheral nervous system could be interpreted as an immune-mediated allergic disease, related to the repeated injection of heterologous antigenic material containing nervous tissues. This hypothesis would also explain the two other cases already published and would be consistent with the observed perivenous leukoencephalopathy of the central nervous system. The human disease pictures correspond to the well-established animal models of EAEM (experimental allergic encephalomyelitis) and EAN (experimental allergic neuritis). The pathogenesis is discussed; the major role of the central and peripheral nervous system is stressed, with especial reference to the risk of acute autonomic failure. The need for specific autopsy techniques for the investigation of the entire nervous system, including spinal cord, roots, spinal ganglia and peripheral nerves with sympathetic chains, is raised. A third case of acute lethal Guillain-Barré syndrome is discussed: A 26-year-old woman who had previously been treated with so-called cytoplasmic preparations died within 2 days in an irreversible toxic-allergic shock syndrome of unknown and unsolved pathogenesis and etiology.

Key words: Cell therapy – Fresh-cell therapy, complications – Guillain-Barré syndrome

Zusammenfassung. Nach wie vor dürfen tierische Frischzellpräparationen zur sog. Zellulärtherapie verabreicht werden unter der Vorstellung einer allgemeinen Vitalisierung und Roborierung des Organismus, insbesondere des Immunsystems. Die Verwendung von Trockenzelltherapeutica hat das Bundesgesundheitsamt bereits 1987 vorläufig verboten, nicht ohne darauf hinzuweisen, daß auch gegen die sog. Frischzelltherapie schwerwiegende Bedenken bestünden, daß ein generelles Verbot auch dieser Behandlungsweise jedoch nicht in seiner Kompetenz läge. Wiederholt waren z. T. lebensbedrohliche und auch tödliche Komplikationen im Verlauf dieser Therapie beobachtet und beschrieben worden. Den bereits publizierten Beobachtungen werden weitere hinzugefügt: 1. Eine 69jährige Frau war etwa 9 Jahre lang mit Zellpräparationen behandelt worden. Jetzt trat nach einer erneuten Sicca-Zellinjektion ein Kollaps auf und etwa 7 Tage später eine rasch aufsteigende Landry'sche Paralyse mit Schluckstörungen und Atemlähmung. Sie verstarb 3½ Wochen nach dieser letzten Injektion infolge respiratorischer Insuffizienz. Die Obduktion ergab u. a. die typischen Veränderungen eines akuten Landry-Guillain-Barré-Syndroms. 2. Eine 76jährige Patientin war bereits seit einigen Jahren mit Frischzellpräparationen behandelt worden. Jetzt trat nach einer erneuten Injektion eine lokale Schwellung am Injektionsort auf, welche zunächst als iatrogene Blutung gedeutet wurde. Zur operativen Versorgung dieser Komplikation in ein anderes Krankenhaus verlegt, verstarb die Patientin 2 Tage nach der Therapie unter den Zeichen

eines perakuten Schocks. Die Obduktion ergab eine Clostridieninfektion; weiterhin fanden sich Veränderungen am peripheren Nervensystem im Sinne eines akuten Landry-Guillain-Barré-Syndroms mit Beteiligung auch des vegetativen Nervensystems. In beiden Fällen könnte die Erkrankung des Nervensystems als allergisch-hyperergische Reaktion nach Sensibilisierung durch Injektion frischer bzw. getrockneter tierischer Zellsuspensionen aufgefaßt werden. Auch die bereits publizierte perivenöse Leukoencephalopathie nach Frischzelltherapie ist vermutlich auf immunologische Prozesse zurückzuführen. Die möglichen pathogenetischen Mechanismen werden erörtert und gemeinsam mit anderen Beobachtungen aus Mainz und Berlin diskutiert. Auf die entscheidende Rolle des Nervensystems bei diesen Komplikationen, insbesondere des peripheren Nervensystems, und vor allem auf die Bedeutung vegetativer Regulationsstörungen für die Prognose wird hingewiesen. Es sei betont, daß die Aufklärung derartiger Erkrankungen mit tödlichem Ausgang eine besondere Sektionstechnik erfordert mit Entnahme der gesamten Wirbelsäule und mit Untersuchung auch der peripheren Nerven, einschließlich des vegetativen Systems.

Schlüsselwörter: Zelltherapie – Frischzelltherapie, Komplikationen – Guillain-Barré-Syndrom

Einleitung

Das Bundesgesundheitsamt hat 1987 die Verwendung sog. Trockenzelltherapeutika vorläufig untersagt, nicht ohne darauf hinzuweisen, daß auch gegen die sog. Frischzelltherapie schwerwiegende Bedenken bestünden, daß jedoch ein generelles Verbot auch dieser Behandlungsweise nicht in der Kompetenz des Amtes läge. Diesem vorläufigen Verbot der Siccazelltherapeutika waren Beobachtungen lebensbedrohlicher Komplikationen und Berichte über einzelne tödliche Zwischenfälle im Verlauf dieser Zellbehandlung vorausgegangen [32]. Die „Zelltherapie“ wird meist dem Feld der sog. „Außenseiter-Medizin“ zugerechnet und gilt als „alternative“ Heilmethode [21]. Sie wird eher als einem „Naturheilverfahren“ [31] vergleichbar empfunden und wird den Methoden der „etablierten“ Schulmedizin gegenübergestellt. Vielfach wird die Zelltherapie nicht nur von konventionell ausgebildeten Medizinerinnen, sondern auch von Heilpraktikern durchgeführt. Ebenso wie für andere Arzneimittel und Behandlungsmethoden gelten auch für die Zelltherapie genaue Richtlinien, die Liste der Indikationen betreffend, sowie die Gegenanzeigen und die sorgfältige Beobachtung des Heilungsverlaufs (erarbeitet und empfohlen u. a. von der Kooperation Organotherapeutika e. V., Heidelberg). Die recht hohen Kosten für diese Behandlung werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht getragen. Die Diskussionen über die Rechtfertigung eines Verbots der Zelltherapie und auch über den Sinn oder Unsinn dieser Methode werden meist sehr emotional geführt [12]. Aufgabe eines Pathologen und auch eines Rechtsmediziners in diesem Zusammenhang kann es nicht sein, richtend in diesen Streit über Sinn und Nutzen verschiedener Heilverfahren einzugreifen. Ziel und Zweck einer patho-

logisch-anatomischen Untersuchung im Falle des Verdachtes einer iatrogenen Erkrankung – durch welches Heilverfahren auch immer – sollte sein:

- a. Dokumentation der krankhaften Veränderungen;
- b. Entwicklung adäquater Vorstellungen zur Pathogenese der beobachteten Veränderungen;
- c. Formulierung einer Hypothese zur Ätiologie der krankhaften Veränderungen.

Es erübrigt sich zu sagen, daß die möglichen Pathogenesen und Ätiologien nur in Kenntnis detaillierter anamnestischer und klinischer Daten und nur eingedenk der gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisse erarbeitet werden können. Auch das Wissen um den beständigen Wandel wissenschaftlicher Erkenntnisssysteme ändert an dieser Verfahrensweise nichts; im Gegenteil, dieses sachbezogene Vorgehen ist vielmehr Voraussetzung für ein Voranschreiten der medizinischen Wissenschaft vom Menschen und seinen Erkrankungen. Optimierung der Heilverfahren ist u. a. auch Sinn der pathologisch-anatomischen Untersuchungen.

Die parenterale Gabe von Frischzellen (das sind frisch gewonnene Zellsuspensionen), von Eiszellen (Schock-gefrorene Zellsuspensionen) oder von Sicca-Zellen (das sind lyophilisierte Zellpräparationen) wird „Zelltherapie“ genannt. Bei der ähnlichen sog. zytoplasmatischen Therapie werden lediglich Organlysate verabreicht. Da überwiegend tierische Zellsuspensionen injiziert werden, kann diese Maßnahme mit einer heterologen Zell- oder Organtransplantation [28] verglichen werden.

Welche Reaktionen im Organismus des Empfängers sind hierbei eigentlich zu erwarten?

Da es sich um körperfremdes, sogar um artfremdes organisches Material handelt, wird der Organismus mit einer mehr oder weniger heftigen immunologischen Abwehr-Reaktion antworten, vergleichbar einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen. Eine intakte Immunabwehr des so behandelten Patienten einmal vorausgesetzt, wird die immunologische Antwort teils lokal und unspezifisch, teils auch auf zellulärer Ebene stattfinden und ebenso humoral und generalisiert ausfallen, je nach Art und Menge der inkorporierten Antigene. Bei wiederholter Gabe der gleichen Antigene müßte vermehrt auch mit allergisch-hyperergischen, anaphylaktischen Phänomenen gerechnet werden.

Die Häufigkeit von derartigen Nebenwirkungen der sog. Zelltherapie erscheint jedoch erstaunlich gering: Es wird lediglich in 0,74 bis 1,5% der Behandlungen über unerwünschte Begleiterscheinungen berichtet (persönliche Mitteilung von Professor J. Quandt). Auffällig ist, daß bei allen ernsthaften und erst recht bei allen tödlichen Komplikationen entzündliche Erkrankungen des Nervensystems beobachtet wurden. Offensichtlich waren meist Störungen nervaler Regulationsmechanismen ausschlaggebend für den letalen Ausgang der Komplikationen.

Es ergibt sich nun die Frage: Welche tierexperimentellen Modelle sind den beim Menschen beobachteten Komplikationen am ehesten vergleichbar?

Zwei wohl etablierte experimentelle Krankheitsmodelle entsprechen weitgehend den Erkrankungen des Menschen:

1. Die experimentell-allergische Encephalomyelitis (EAE),
2. die experimentell-allergische Neuritis (EAN).

Es handelt sich um Autoimmun-Krankheiten, welche durch Inokulation homologen oder heterologen Nervengewebes mit großer Regelmäßigkeit und Häufigkeit induziert werden können. Die EAE betrifft fast ausschließlich das zentrale Nervensystem (ZNS); das entscheidende Antigen ist offensichtlich ein Bestandteil des basischen Myelinproteins (BMP). Bei der EAN beschränken sich die entzündlichen Veränderungen auf das periphere Nervensystem (somati-

Tabelle 1

Experimentell allergische Encephalomyelitis (EAE)

- Autoimmunkrankheit
- Immunisierung
mit homologen oder heterologen Extrakten aus dem ganzen Gehirn mit dem Basischen Myelin-Protein (BMP) mit bestimmten Polypeptid-Fragmenten des BMP und dem gesamten Freund'schen Adjuvans
- Beginn 10 bis 27 nach der Immunisierung

Symptome der EAE

- Lethargie
- Gewichtsverlust
- Tremor
- Lähmung der hinteren Extremitäten
- Verlust der Sphincter-Kontrolle
- häufig Exitus letalis

Histopathologie der EAE

- Veränderungen gleichen Alters
- Perivaskuläre entzündliche mononukleäre Zellinfiltrate in der weißen Substanz
- Entmarkungen verschiedenen Grades
- Nachweis der zellulären Immunität gegen das BMP in vivo und in vitro
- Antikörper gegen BMP und gegen Myelin sind nachweisbar, korrelieren aber nicht mit dem Verlauf
- EAE übertragbar mit sensibilisierten Lymphocyten, nicht aber mit Serum

Tabelle 2

Experimentell allergische Neuritis (EAN)

- Injektion von Myelin peripherer Nerven oder von Protein P 2 des Myelin oder von Peptiden des P2-Proteins zusammen mit dem vollständigen Freund'schen Adjuvans
- Beginn 10 bis 24 Tage später mit Schwäche, dann Lähmungen
- die Krankheit kann passiv mit immunisierten Lymphocyten übertragen werden, nicht aber mit Serum
- Lymphocyten erkrankter Tiere führen zu einer Entmarkung in der Gewebekultur
- Serum von immunisierten Tieren bewirkt ebenfalls eine Entmarkung, wenn die Immunisierung mit dem gesamten peripheren Myelin erfolgte
- Antikörper gegen Galactocerebroside induzieren eine demyelinisierende Neuropathie nach lokaler Injektion in periphere Nerven

ches und vegetatives Nervensystem). Gehirn und Rückenmark (ZNS) sind meist unversehrt. Diese allergische Polyneuritis ist zu erzeugen durch Injektion von Bestandteilen des peripheren Myelins, welche u. a. das Protein P 2 enthalten. Es ist wichtig, in diesem Zusammenhang zu bedenken, daß zentralnervöses und peripheres Myelin verschiedene Antigenstrukturen enthalten; im ZNS werden die Markscheiden von Oligodendrozyten gebildet; im peripheren Nervensystem werden die Myelinscheiden von den Schwannschen Zellen aufgebaut. Die besonderen experimentellen Bedingungen sowie die klinischen Symptome der EAE und der EAN sind den Tabellen zu entnehmen (siehe Tabelle 1 und 2).

Wir müssen uns nun weiter fragen, welche spontan auftretenden Erkrankungen des Menschen diesen tierexperimentellen Modellen vergleichbar sind. Hier kommt vor allem das Krankheitsbild der akuten disseminierten Encephalomyelitis (ADEM) in Betracht als Äquivalent zur EAE; sowie das Guillain-

Tabelle 3

Akute disseminierte Encephalomyelitis

- Folge von Infektionskrankheiten oder von einer Immunisierung
- entspricht dem Tiermodell einer Experimentellen Allergischen Encephalomyelitis (EAEM)
- geht einher mit einer zellulären Immunantwort auf das Basische Myelin-Protein (BMP)

Klinik der ADEM

- Allgemeinsymptome (etwa 24 bis 48 Std. vor Beginn der neurologischen Symptomatik)
- Fieber
- Unwohlsein
- Kopfschmerzen
- Myalgien
- Übelkeit
- Erbrechen
- Liquor cerebrospinalis:
 - Pleocytose
 - Proteingehalt leicht erhöht
 - Gamma-Globulin-Fraktion erhöht

Neurologische Symptomatik der ADEM

- Schmerzen
 - Taubheitsgefühle
 - Paraesthesien
 - motorische Schwäche
 - Koordinationsstörungen
 - bulbäre Symptome wie
 - Dysarthrie
 - Dysphagie
 - pharyngeale Sekretansammlungen
 - respiratorische Insuffizienz
 - Spastik
 - extrapyramidale Zeichen
 - pathologische Reflexe
 - Sehstörungen
 - Stupor
 - Coma
 - Krampfanfälle
-

Tabelle 4A. Akute idiopathische Polyneuritis (Landry-Guillain-Barré-Strohl-Syndrom (GBS))

-
- meist einer Virus-Infektion folgend
 - entzündliche Entmarkung peripherer Nerven
 - Pathologie entspricht dem Tiermodell einer Experimentell Allergischen Neuritis (EAN)
 - Nachweis einer zellulären und humoralen Immunität gegen Nervenproteine

Immunologische Befunde bei der akuten idiopathischen Neuritis

- erhöhte Anzahl spontan transformierter zirkulierender Lymphozyten
- Nachweis von Lymphozyten, empfindlich gegenüber Extrakten aus peripheren Nerven oder Markscheiden-Protein (Proliferation und Produktion von Lymphokinen)
- Nachweis von Anti-Nerv und Anti-Myelin-Antikörpern
- Injektion von Patienten-Serum in periphere Nerven führt zur Entmarkung und zur Blockade der Leitung
- hohe Konzentrationen von Komplement-bindenden Antikörpern (wahrscheinlich IgM)
- Plasma-Austausch hat einen günstigen Therapie-Effekt

Pathologie des GBS

- Perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltrate in peripheren Nerven (auch in Wurzeln) mit segmentaler Entmarkung in den Entzündungsherden
 - in schweren Fällen auch axonale Schäden mit Waller'scher Degeneration; hier auch polymorphkernige Leukozyten in der akuten Phase
 - in späteren Phasen häufig Plasmazellen
 - identisch mit der EAN: Experimentelle Allergische Neuritis
-

Tabelle 4B. Akute idiopathische Polyneuritis**Klinik**

Beginn: meist 1 bis 3 Wochen nach einer Infektionskrankheit,
z. B.

- Infektion der oberen Luftwege
- bestimmte Virusinfektionen (Masern, Hepatitis)
- Impfungen
- Exantheme

Befall alle Altersgruppen und Rassen beiderlei Geschlechts

Erste Symptome

- Paraesthesien
- Taubheitsgefühle in den Gliedmaßen
- Sensibilitätsverlust meist eher gering und nur vorübergehend
- früher Verlust der Sehnenreflexe (oder Abschwächung)
- Abnahme der NLG wie bei einer demyelinisierenden Neuropathie
- rasch progrediente Lähmungen zunächst der unteren, dann der oberen Extremitäten (in 3 bis 7 Tagen)
- Lähmung der Atemmuskulatur
- Beteiligung der Hirnnerven (meist N. facialis)
- im Liquor cerebrospinalis: Eiweißhöhung; nur leichte Zellerhöhung

Verlauf

- a) Rasche Entwicklung der Symptomatik in 1 bis 3 Wochen; Erholung und Normalisierung nach 6 bis 9 Monaten.
 - b) Langsame Entwicklung; lange vollständige Lähmungen; Restsymptome in 50% nach Erholung oder rezidivierende Verläufe.
 - c) Bei zusätzlicher autonomer Neuropathie
 - vasomotorische Instabilität
 - Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien)
 - plötzliche Todesfälle trotz adäquater respiratorischer Versorgung
-

Barré-Syndrom (GBS), welches der tierexperimentellen Polyneuritis und Polyradiculitis am ehesten entspricht. Die Symptome, die klinischen Besonderheiten des Verlaufs sowie auch die wichtigsten und charakteristischsten pathologisch-anatomischen Veränderungen sind in den Tabellen 3, 4A u. 4B zusammengefaßt. Die Übereinstimmung der Beobachtungen beim Menschen mit den experimentellen Modellen ist eindrucksvoll; allerdings darf bei der Interpretation von Zusammenhängen nicht unberücksichtigt bleiben, daß es nichts Ungewöhnliches ist, wenn vergleichbare pathologisch-anatomische Veränderungen auf durchaus verschiedenen pathogenetischen Mechanismen beruhen.

Leider sind bei diesen spontan beim Menschen auftretenden Erkrankungen des ZNS (ADEM) und des peripheren Nervensystems (GBS) die pathogenetischen Mechanismen und auch die Ätiologie im einzelnen noch nicht so lückenlos und vollständig geklärt, wie es zu wünschen wäre [8]. Offensichtlich spielen aber auch hier immunologische Prozesse die entscheidende Rolle im Sinn einer Autoimmun-Reaktion. Beim GBS werden außer akuten Verläufen auch chronische und chronisch-rezidivierende Verläufe (5%) beobachtet; nicht selten steht auch eine Beteiligung des vegetativen (peripheren) Nervensystems im Vordergrund des Krankheitsverlaufs, denn auch dieses enthält markhaltige Nervenfasern mit Myelin vom peripheren Typ. Die noch immer relativ hohe Mortalität des GBS (1 bis früher 27%) ist wahrscheinlich auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems zurückzuführen [2]. 25 bis 40% der überlebenden Patienten zeigen neurologische Restsymptome. Eingedenk der tierexperimentellen Modelle und angesichts der wohl definierten spontan auftretenden Krankheitsbilder beim Menschen muß festgestellt werden, daß die nach Zelltherapie aufgetretenen letalen Krankheitsbilder beim Menschen zwanglos in die Gruppe dieser immunologischen Erkrankungen einzuordnen wären, sowohl unter Berücksichtigung dessen, was theoretisch zu erwarten wäre, als auch vor dem Hintergrund der klinischen und autoptischen Befunde. Die Zahl der publizierten Beobachtungen ist nicht groß. Wir haben bisher 5 Patientinnen untersucht, bei welchen eine Zelltherapie (bzw. in einem Fall eine zytoplasmatische Therapie) zumindest in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Ableben stand (siehe Tab. 5A, B u. C). Auf die bereits publizierten Fälle 1 und 2 soll nicht mehr näher eingegangen werden [7, 10].

Kasuistik

1. M. H., weiblich, geb. 13.02.1918 (Fall Nr. 3 in Tabelle 5)

- 07.04.1987 Zelltherapie (Siccacell-Injektion), anschließend Kreislaufkollaps; Erbrechen; Schweißausbruch, Angstgefühle; stationäre Aufnahme
- 14.04. Schmerzen im rechten Gesäß bis zum Knie (Ischialgie?)
- 15.04. Paraesthesien in den Händen und Füßen, Gangunsicherheit, auffällige Dyspraxie bei normaler motorischer Kraft
- 16.04. Schluckbeschwerden; Lähmungserscheinungen des Armes und der Beine; Verlegung; Bewußtsein klar; subjektive Atemnot; Extremitäten schlaff, klossige Sprache

Tabelle 5A

Fall-Nr.	Geschlecht	Alter	Indikation zur Zelltherapie	Art der Therapie	
1	O. L.	weiblich	60 Jahre	Gelenkbeschwerden	Frischzellen
2	F. K.	weiblich	75 Jahre	Gelenkbeschwerden	sog. Eiszellen
3	M. H.	weiblich	69 Jahre	Roborierung	Siccacell-Therapie
4	E. J.	weiblich	76 Jahre	Kopfschmerzen Schwindelanfälle Oberbauchbeschwerden	Frischzellen
5	B. D.	weiblich	26 Jahre	Roborierung Gelenkbeschwerden	Organlysate

Tabelle 5B

Fall-Nr.	Letzte Therapie	Beginn der Symptome	Klinische Diagnose	Neuropathologische Diagnose
1	27.05.83	01.06.83	Leukoencephalopathie	Akute perivaskuläre Encephalomyelitis
2	26.06.86	03.07.86	V. a. Sepsis	Herdförmige demyelin. lymphozytäre Polyneuritis
3	07.04.87	14.04.87	V. a. Landry-Paralyse	Ausgeprägte n. g. fr. Polyradiculitis, Polyganglionitis, Polyneuritis
4	16.10.87	17.10.87	Abs. Arrhythmie-Kammerflimmern	Ausgeprägte n. g. fr. Polyradiculitis, Polyganglionitis, Polyneuritis
5	(24.02.87)	08.04.87	Toxisch-allerg. Kreislaufschock, Multiorganversagen	Ausgeprägte demyel. Polyradiculitis, Polyganglionitis, Polyneuritis, Dysautonomie

Tabelle 5C

Fall-Nr.	Pathologisch-anatomische Diagnosen	Verstorben am	Überlebenszeit
1	Akute perivaskuläre, bes. perivenöse Leukoencephalitis	13.06.83	17 Tage
2	Immunkomplexvaskulitis	28.07.86	32 Tage
3	Schocklungen; Bronchopneumonie; Colitis; Immunkomplex-Geschehen	02.05.87	25 Tage
4	Schwere phlegmonös-citrige Entzündung in der Gesäßmuskulatur; V. a. Clostridien-Infektion	18.10.87	2 Tage
5	Schwerer allergisch-toxischer Schock mit Multiorganversagen	10.04.87	45 Tage

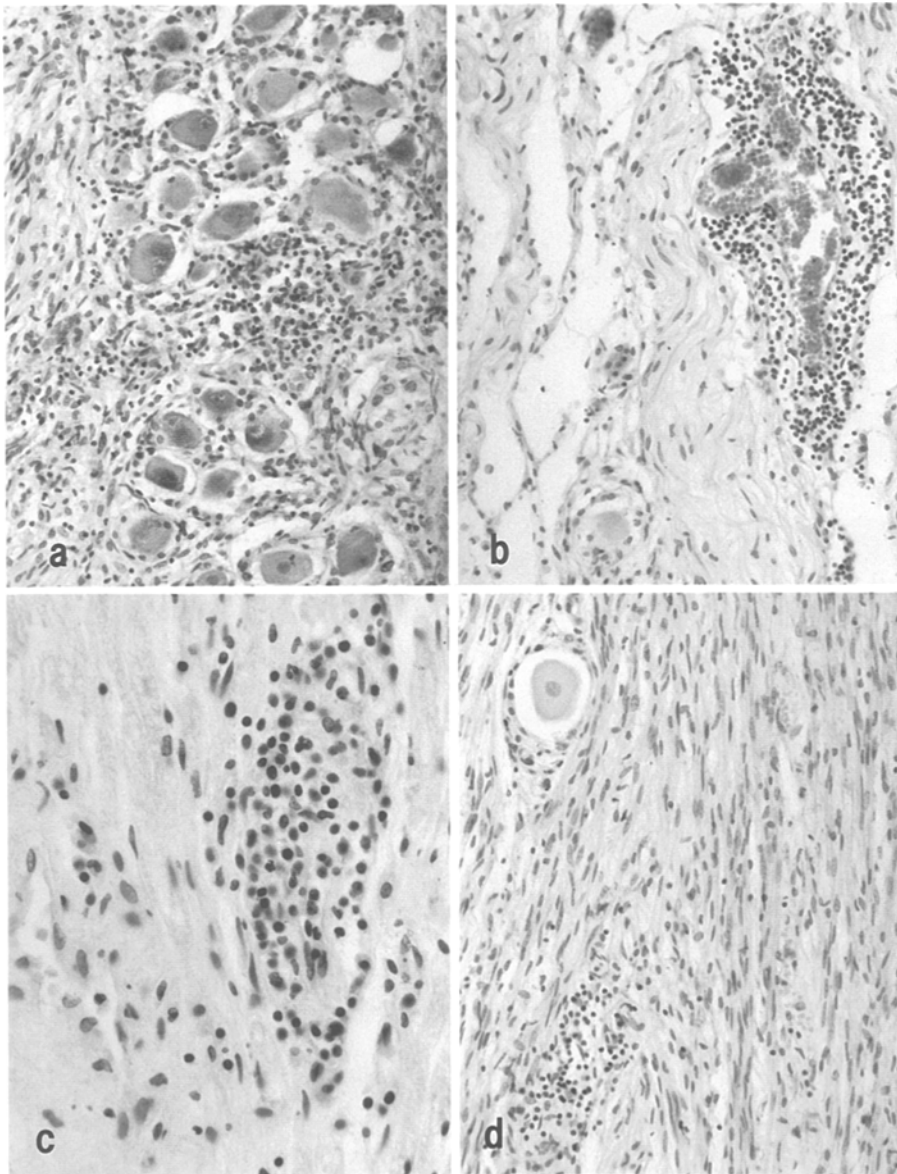


Abb. 1. Ausgeprägte, nicht ganz frische Entzündung im peripheren Nervensystem bei Guillain-Barré-Syndrom (Paraffin-Einbettung, HE) (**a**, **b** und **d**: Fall 3 der Tabelle 5; **c** Fall 2 der Tabelle 5). **a** Herdförmig betonte entzündliche Infiltrate in einem Spinalganglion: Ganglionitis. Die Nervenzellen erscheinen überwiegend intakt. **b** In den angrenzenden und vorbeiziehenden Nerven ist stellenweise die perivaskuläre Prädisposition der entzündlichen Infiltrate besonders deutlich. **c** Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß es sich überwiegend um lymphoide Zellen mit einzelnen Plasmazellen und Makrophagen handelt. **d** Die Entzündung ist auch in den vegetativen Grenzstrangganglien nachweisbar. Vergrößerung: **a**, **b** und **d**: 250fach, **c**: 500fach

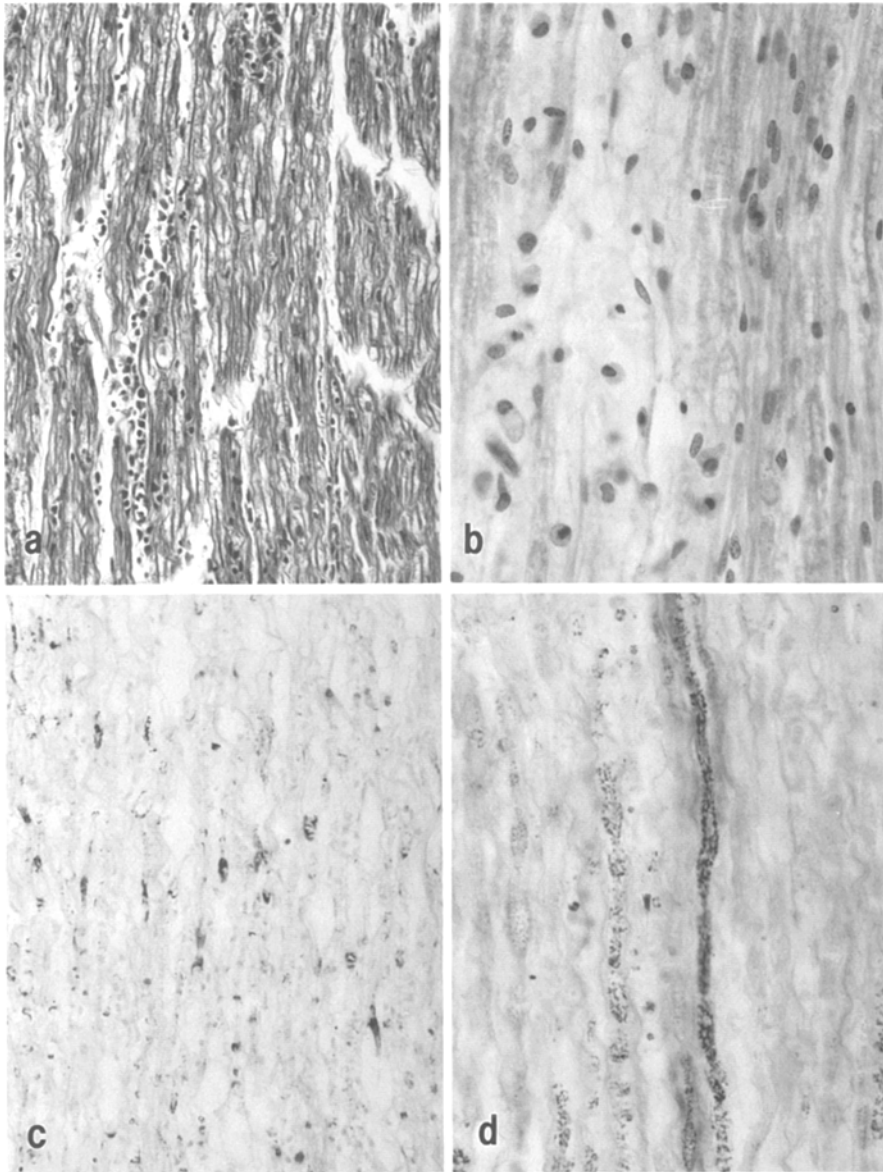


Abb. 2. **a** Peripherer Spinalnerv, längs. Paraffin-Einbettung; Versilberung nach Bodian. Die Axone sind überwiegend intakt. **b** Peripherer Spinalnerv, längs; Paraffin-Einbettung, HE. Herdförmige ödematöse Auflockerung des Gewebes perivaskulär mit zahlreichen phagozytierenden Zellen. **c** Peripherer Spinalnerv, längs; Paraffin-Einbettung; Markscheidenfärbung. In diesem Abschnitt ist es zu einem subtotalen Zerfall des Myelins gekommen. **d** Peripherer Spinalnerv, längs; Paraffin-Einbettung. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß hier noch einzelne Markscheiden intakt sind. Andere sind zerfallen und bilden ovoide Digestionskammern in Makrophagen oder Schwannschen Zellen. Vergrößerung: **a** und **c**: 250fach, **b** und **d**: 500fach (**a**, **c** und **d**: Fall 3 in Tabelle 5; **b**: Fall 4 in Tabelle 5)

Laborwerte

- auffällige Komplementerniedrigung mit C3 73 mg% und C4 23 mg%
- zirkulierende Immunkomplexe im RAJI-Zell-Test, massive Erhöhung auf 79,63 (Normalwert unter 14 µg/dl)
- Lymphozyten erhöht: 80% (normal 20–45%)
- Cholinesterase deutlich erniedrigt: 705 U/l
- LDH zunächst 202 U/l, später 1074 U/l
- positiver Herpes simplex Virus-Titer: 160 (Liquor)

Therapie

- hochdosierte immunsuppressive Cortison-Therapie
- Plasmapheresebehandlung
- antibiotische Abdeckung (Sulfamethoxazol)
- Zovirax

Neurologische Verdachtsdiagnose

Polyradiculitis (Landry-Paralyse) bei Immunkomplex-Erkrankung

17. 04. Atemlähmung; sofortige Intubation, Beatmung; Aspiration; Körpertemperatur bis 40°C, präfinal über 41°C
22. 04. Locked-in-Syndrom bei schwerer Landry-Paralyse
23. 04. Hirnstambeteiligung; EEG: Mittelschwere Allgemeinveränderungen; CT: Unauffällig
- ab 30. 04. Langzeitbeatmung über ein Tracheostoma; Praefinal Verdacht auf Herpes-Infektion
02. 05. Asystolie; erfolglose Reanimation

Pathologisch anatomische Diagnosen

- Schocklungen mit ausgedehnter abszedierender Bronchopneumonie
- frisches intraalveoläres Lungenödem mit frischen Lungenparenchymblutungen
- mäßige allgemeine Arteriosklerose

Todesursache

Respiratorische Insuffizienz

Neuropathologisch-anatomische Diagnosen

- Ausgeprägte, nicht ganz frische Polyradiculitis, Polyganglionitis, Polyneuritis, sowohl cervical, als auch thorakal und lumbosakral (Landry-Guillain-Barré-Strohl-Syndrom)
- gering- bis mittelgradige Cerebralarteriosklerose
- leichte cerebrale Amyloidose

2. E. J., weibl., geb. 19. 04. 1911 (Fall Nr. 4 in Tabelle 5)

Seit 1985 wiederholte Frischzellentherapie

seit 1986

(April) mehrfach in neurologischer Behandlung

16. 10. 1987 letzte Frischzellentherapie

17. 10. Einstichstelle schmerzhaft; leichte Schwellung; kalte Auflagen; Glutealpunktion (ca. 10 ml Blut)

17./18.10. Verlegung zur stationären Behandlung; vorübergehend Blutdruckabfall
 18.10.1987 absolute Arrhythmie; Bradycardie; Asystolie; Exitus letalis nach Reanimation

Neuropathologisch-anatomische Diagnosen

- Schwere akute phlegmonös-eitrige nekrotisierende Entzündung in der Gesäßmuskulatur rechts
- Verdacht auf Clostridien-Infektion (histopathologisch und mikrobiologisch)
- fleckförmige frische Subarachnoidalblutungen über dem Stirnlappen links sowie über dem Kleinhirn
- ausgeprägte nicht ganz frische demyelinisierende Polyradiculitis, Polyganglionitis und Polyneuritis mit Beteiligung vegetativer Nervenfaszikel (Landry-Guillain-Barré-Strohl Syndrom)

3. B. D., weiblich, 26 Jahre alt (Fall Nr. 5 in Tabelle 5)

Vorerkrankungen

Rezidivierende Lumbalgien; Bandscheibenschäden; Chondropathia patellae beiderseits; Meniskopathie beiderseits; beginnende Osteochondritis des oberen Sprunggelenkes rechts; ausgeprägte Infektanfälligkeit. Wegen dieser Beschwerden und zur Abwehrsteigerung wurden ab 1985 annähernd 400 Ampullen voll löslicher Organlysate tierischer Herkunft verabreicht (sog. zytoplasmatische Therapie), zuletzt 45 Tage vor ihrem Tod. Auf ärztlichen Rat folgte möglicherweise eine Selbstbehandlung der Patientin im Rahmen dieser Organotherapie. Eine Aufzählung der Präparate, welche zur Roborierung, Vitalisierung und zur Abwehrstärkung genommen und verabreicht worden waren, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Anamnese

Am 08.04.1987 während sportlicher Betätigung plötzliche hexenschußartige Schmerzen im Rücken. Vom 08.04. bis 10.04. ambulante orthopädische Behandlung ohne Erfolg. Weiterhin starke Schmerzen, Fieber bis 38,7°C, Erbrechen und bei Aufstehversuchen Hinstürzen. Am 10.04. stationäre Aufnahme, zunächst in einer Urologischen Klinik, dann in der Unfallchirurgie. Zur Linderung der Schmerzen sowie zur Besserung des sich rasch verschlimmernden Allgemeinzustandes wurden zahlreiche Präparate, z. T. in hoher Dosierung verabreicht: u. a. Voltaren, Procain, Metamizol, Buscopan, Spasmocibalglin, Tranquase 5, Aspirin sowie auch Antibiotika und schließlich hochdosiert Catecholamine.

Neurologische Untersuchung

Lumbago, Ischialgie; Ausfall der Muskeleigenreflexe, Unsicherheit beim Stehen, Fallneigung, Mastdarmlähmung, Taubheitsgefühle und auch Paresen, schließlich generalisierte Areflexie und distal betonte Hypästhesien und Paraesthesien. Gegen 18.00 Uhr wurde ein lebensbedrohlicher Schockzustand bemerkt, welcher eine intensiv-medizinische Betreuung mit Intubation und maschineller Beatmung erforderlich machte. Um 22.35 Uhr Exitus letalis, nur 2 Tage nach Beginn der akuten Symptomatik, infolge eines komplexen allergisch-toxisch induzierten Therapie-refraktären Schockzustands mit Multiorganversagen.

Obduktion am 13.04.1987 im Institut für Rechtsmedizin Mainz.

Pathologisch-anatomische Diagnosen

Fortgeschrittene Autolyse und Fäulnis, Schockorgane; hämorrhagische Diathese; Rhabdomyolyse. Ausgedehnte akute demyelinisierende Entzündung in allen Bereichen des peripheren Nervensystems, entsprechend einem akuten Guillain-Barré-Syndrom: Polyradiculitis,

Polyganglionitis, Polyneuritis mit Beteiligung auch des vegetativen Nervensystems entsprechend einer Dysautonomie.

Diskussion

In allen hier angesprochenen Krankheitsverläufen wurden autoptisch herdförmige entzündliche demyelinisierende Erkrankungen des Nervensystems gefunden. In einem Fall [10] lag eine akute demyelinisierende perivaskuläre Encephalitis vor im Sinne einer ADEM (das Rückenmark der Patientin konnte leider nicht mehr untersucht werden); bei der zweiten Patientin wurde eine herdförmige demyelinisierende lymphozytäre Polyneuritis beschrieben, entsprechend einer EAN. Auch die übrigen 3 Patientinnen hatten zum Zeitpunkt ihres Ablebens eine disseminierte mit herdförmiger, d. h. segmentaler Entmarkung einhergehende Entzündung des peripheren Nervensystems, d. h. eine Polyradiculitis, Polyganglionitis und Polyneuritis. Eine derartig ausgedehnte periphere Nervenentzündung hat natürlich eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems zur Folge, da die vegetativen Fasern über lange Strecken auch gemeinsam mit den motorischen und sensiblen Fasern verlaufen und da das Myelin der peripheren vegetativen Fasern sich vom Mark der willkürlichen peripheren Nervenfasern nicht unterscheidet und bei Autoimmunprozessen in gleicher Weise angegriffen werden kann. Die so entstehende Dysautonomie schien präfinal bei der zuletzt beschriebenen Patientin besonders deutlich. In charakteristischer Weise beschränkte sich bei der ersten Patientin (O.L.) der entzündliche Prozeß auf das ZNS, während bei den übrigen ausschließlich das PNS betroffen war. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, sich zu vergegenwärtigen, daß die Grenze zwischen zentralem und peripherem Nervensystem bei den aus- bzw. eintretenden Spinalwurzeln in unmittelbarer Nachbarschaft des Rückenmarkes liegt. Zum Verständnis der oft schweren klinischen Ausfälle ist es weiterhin notwendig zu wissen, daß die Funktionseinheit Neuron ausfällt, sobald auch nur *ein* Myelinsegment des oft mehr als 1 Meter langen Neuriten zerfällt. Ein einziger Querschnitt durch einen peripheren Nerven an beliebiger Stelle kann dabei völlig normal sein; auch wenn klinisch ein totaler Funktionsausfall des Nerven vorgelegen hatte. Nur in schweren Fällen mit axonalen Schäden kann es auch zu einer Waller'schen Degeneration kommen bzw. zu einer retrograden Degeneration mit Erkrankung des Perikaryon.

In dem hier zu diskutierenden Fall der Frau M. H. (Fall 3) entsprach der klinische Verlauf in typischer Weise einem ganz charakteristischen subakut verlaufenden GBS (oder Landry-Guillain-Barré-Strohl-Syndrom). Die neurologische Symptomatik begann etwa 7 Tage nach Injektion der Sicca-Zellpräparate. Eine aufsteigende Lähmung machte eine Intubation und eine maschinelle Beatmung der Patientin notwendig; schließlich führte eine kaum zu vermeidende komplizierend aufgetretene Bronchopneumonie ad exitum letalem. Es sei betont, daß dem zum Tode führenden Krankheitsprozeß keineswegs eine toxische Polyneuropathie (möglicherweise auf das applizierte Sulfamethoxazol zurückzuführen [17, 22]) zugrundelag, vielmehr eine aufsteigende demyelinisierende Polyneuritis, Polyradiculitis und Polyganglionitis. Diese beiden Krankheits-

bilder – toxische Polyneuropathie und Guillain-Barré-Syndrom oder aufsteigende Landry'sche Paralyse – sind durchaus klinisch und auch pathologisch-anatomisch zu unterscheiden. Ein GBS gehört auch nicht zu den durchaus häufiger auftretenden allgemeinen allergisch-hyperergischen Reaktionen des Gesamtorganismus bei besonderer Disposition des Patienten (allergische Diathese).

Die eigentliche Ursache eines GBS ist im Einzelfall meist nicht mit hinreichender Genauigkeit zu klären. Der ausgedehnte entzündliche Prozeß ist wahrscheinlich das Ergebnis eines komplexen immunpathologischen Prozesses, welcher vermutlich durch verschiedene pathogenetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Oft geht der Erkrankung eine Infektion voraus. Theoretisch gibt es verschiedene Möglichkeiten wie eine vorausgehende Infektion eine akute entzündliche demyelinisierende Polyradikulo-Neuropathie induzieren könnte:

Zum einen auf direktem Wege:

- Das infektiöse Agens greift die Schwann'sche Zelle direkt an, so daß diese ihre Myelinlamellen nicht erhalten kann.
- Das infektiöse Agens dringt in die Schwann'sche Zelle ein. Eine Antwort des Wirtes auf das Agens oder auf ein davon abhängiges Oberflächenantigen zerstört die Schwann'sche Zelle, welche ihre Myelinlamellen abbaut.

Zum anderen auf indirektem Wege:

- Das infektiöse Agens schädigt die Schwann'sche Zelle, wobei antigenes Schwannzell-Material freigesetzt wird. Der Wirt reagiert auf das Schwannzellantigen, und eine Immunreaktion greift die Myelinstrukturen an.
- Das infektiöse Agens inkorporiert Zellmembranen des Wirtes in seine eigenen Membranen. Die Antwort auf das infektiöse Agens wird damit gegen Zellmembranen des Wirtes fehlgeleitet.
- Das infektiöse Agens enthält ein Antigen, welches auch auf Schwann'schen Zellen zu finden ist. Die Immunantwort des Wirtes richtet sich damit auch gegen eigene Schwannzellen.
- Das infektiöse Agens führt wie ein Adjuvans zu einer deutlichen Erhöhung einer zuvor schon bestehenden Sensibilisierung gegen körpereigenes Nervengewebe.

Diese Sensibilisierung gegen Bestandteile des eigenen zentralen und/oder peripheren Nervengewebes kann selbstverständlich auch durch Injektion homologen und/oder heterologen organischen Materials, welches identische oder ähnliche Antigene enthält (z. B. BMP oder P2-Protein) induziert werden. Und so könnte es im Falle der Patientin M. H. gewesen sein. Der klinische Krankheitsverlauf sowie die pathologisch-anatomischen Befunde werden am ehesten durch die Hypothese eines iatrogen ausgelösten GBS verständlich; ob die Antigen-Injektion allein als auslösendes Moment genügte, oder ob eine zusätzliche Infektion wie ein Adjuvans die Krankheit initiierte, ist hierbei von untergeordneter Bedeutung. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelte es sich um das humane Pendant einer experimentell allergischen Polyneuritis. Der direkte Nach-

weis einer autoaggressiven Immunisierung wäre zu Lebzeiten der Patientin vielleicht möglich gewesen; postmortal war ein direkter Beweis dieser Hypothese nicht mehr möglich.

Die Patientin E. J. war 2 Tage nach einer Frischzell-Injektion ganz akut und überraschend verstorben. Zuvor war eine absolute Arrhythmie und ein Kammerflimmern beobachtet worden. Sowohl pathologisch anatomisch als auch mikrobiologisch konnte eine Clostridien-Infektion im Injektionsbereich verifiziert werden. Es wäre denkbar, daß allein diese Gasbrandinfektion für das plötzliche Ableben der Patientin verantwortlich war [16]. Die Obduktion ergab jedoch auch in diesem Fall einen nicht ganz frischen demyelinisierenden entzündlichen Prozeß des PNS. In diesem Fall käme die oben bereits zitierte Möglichkeit infrage, daß ein infektiöses Agens (hier Clostridien) wie ein Adjuvans zu einer deutlichen und akuten Erhöhung einer zuvor schon bestehenden Sensibilisierung gegen körpereigenes Nervengewebe geführt haben könnte. Ohne diese latent vorhandene subklinische Grunderkrankung wäre der Krankheitsverlauf möglicherweise weniger foudroyant gewesen. Als Ursache dieser Sensibilisierung müßte wiederum die langjährige Frischzelltherapie erwogen werden.

Dem zuletzt genannten besonders tragischen Krankheitsverlauf der fünften Patientin liegen offensichtlich extrem komplexe pathogenetische Mechanismen zugrunde, so daß eine eindeutige und zweifelsfreie ätiologische Zuordnung der einzelnen Krankheitsphänomene nicht mehr möglich erscheint. Die Liste der in den letzten Tagen ante finem und auch in den Wochen und Monaten zuvor verabreichten Präparate ist ungewöhnlich lang; die komplexen Wechselwirkungen sowie die möglichen Potenzierungen der verschiedensten Pharmaka sind letztlich nicht mehr zu überschauen; hinzu kommt, daß über die Art und Menge der einzelnen Präparate keine lückenlose zeitliche Dokumentation vorliegt. Diese Patientin erhielt keine Zelltherapie im engeren Sinne; es wurden jedoch in größeren Mengen über einen längeren Zeitraum Organlysate verabreicht (sog. zytoplasmatische Therapie). Welche Rolle diese Organlysate bei der Genese der zum Tode führenden Erkrankung gespielt haben könnten, ist nicht mehr mit hinreichender Sicherheit zu bestimmen. Ebenso vermessen wäre allerdings auch die Behauptung, die verabreichten Präparationen hätten keinerlei Einfluß auf den Organismus der Patientin und damit auch keinerlei Bedeutung für den fatalen Krankheitsverlauf gehabt. Bemerkenswert ist, daß auch bei dieser Patientin das klinische Bild eines perakut verlaufenden GBS vorlag mit besonderer Beteiligung des vegetativen Nervensystems (Dysautonomie) und daß die histopathologischen Befunde einer akuten Verlaufsform einer demyelinisierenden Neuritis in allen Provinzen entsprachen. Auch hier könnte also eine latent vorhandene bis dahin subklinisch verlaufene Erkrankung des PNS den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusst haben (was auch immer als Ursache dieses GBS infrage käme; es ist autoptisch nicht mehr zu klären gewesen). Ausschlaggebend für den tödlichen Ausgang war jedenfalls das akute Versagen der autonomen Regulation (sog. Multiorganversagen), wie es nicht gerade selten bei einem akuten GBS beobachtet wird.

Es bleibt zu bemerken, daß in allen hier besprochenen Fällen der direkte, 100%ig sichere und zweifelsfreie Beweis eines direkten kausalen Zusammenhanges zwischen Zelltherapie und der zum Tode führenden Erkrankung nicht

zu erbringen war. Auch eine „an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit“ erscheint in den meisten Fällen zu hoch gegriffen. Die Komplexität der zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen bedingt, daß nur von mehr oder weniger hohen Wahrscheinlichkeiten eines causalen Zusammenhanges gesprochen werden kann. Andererseits ist es auch nicht möglich, zweifelsfrei zu behaupten, daß mit „an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ ein solcher causaler Zusammenhang nicht bestünde.

Eine abschließende endgültige Beurteilung dieser Zusammenhänge ist zur Zeit noch nicht möglich. Die vorhandenen Beobachtungen und Mitteilungen [3, 6, 7, 10, 11, 13–15, 20, 23, 25, 26, 29, 30] sind nicht zahlreich genug und zu unsystematisch untersucht. Die hier angesprochenen Fragen müßten mit viel intensiveren und umfangreicheren Methoden angegangen werden:

1. Klinische Studien müßten genaueste Verlaufsbeobachtungen unter der Zelltherapie enthalten unter Anwendung auch moderner neurologischer Untersuchungsmethoden: vor allem Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit, elektromyographische Ableitungen, Messung evozierter Potentiale, EEG-Untersuchungen und schließlich auch moderne bildgebende Verfahren wie NMR und PET.
2. Noch wichtiger wären systematische autoptische Untersuchungen einer größeren Gruppe von Patienten, welche eine genau dokumentierte Zelltherapie erhalten hatten. Hierbei wäre eine neuropathologische Untersuchung des gesamten Nervensystems von ausschlaggebender entscheidender Bedeutung (ZNS, PNS und autonomes Nervensystem).
3. Es dürften nicht allein Tumorpatienten untersucht werden; eine vergleichende Studie müßte auch Patienten mit anderen Grundleiden berücksichtigen. Es erübrigt sich zu sagen, daß den mit Zellpräparaten behandelten Patientengruppen vergleichbare Kontrollgruppen gegenüberstehen müßten.
4. Und schließlich wäre dringed zu empfehlen, die injizierten Präparate einer genauen biochemischen und immunologischen Analyse zuzuführen, um z.B. festzustellen, ob Bestandteile des zentralen Myelins (e.g. basisches Myelinprotein) oder charakteristische Proteine des peripheren Myelins (e.g. P2-Protein) darin enthalten sind.

Unter Berücksichtigung der so ermittelten Untersuchungsergebnisse könnte man dann versuchen, mit Hilfe klinisch-immunologischer Untersuchungen Ätiologie und Pathogenese der beobachteten Komplikationen lückenlos aufzuklären. Unseres Erachtens käme hierbei der postmortalen neuropathologisch-anatomischen Untersuchung des gesamten Nervensystems die größte Bedeutung zu.

Seit 1954 sind in der wissenschaftlichen Literatur regelmäßig Berichte über tödliche Komplikationen bei der Zelltherapie erschienen, seit etwa 1980 mit ansteigender Tendenz [1, 5, 19, 24]. Die entzündlichen Erkrankungen des peripheren Nervensystems im Sinne eines Guillain-Barré-Syndroms traten häufiger auf als die encephalitischen Krankheitsbilder. Beide Komplikationen traten sowohl nach Frischzell-Injektionen, als auch nach Verabreichung von Sicca-Zellpräparaten auf. Auffällig ist, daß die verhängnisvollen Komplikationen überwiegend bei zuvor relativ gesunden Patienten auftraten, und zwar fast nur bei

Frauen. Denkbar wäre, daß der tragische Krankheitsverlauf nur dann mitteilenswert erschien, wenn die tödliche Komplikation wie aus heiterem Himmel einen Gesunden traf; daher waren auch in vielen Fällen primär rechtsmedizinische Untersuchungen veranlaßt worden. Wenn im Verlauf einer Zelltherapie bei älteren und kranken Menschen sich verschlimmernde Krankheitszeichen oder auch neu auftretende Symptome beobachtet werden, so ist der behandelnde Arzt möglicherweise geneigt, dies einer Progredienz des Grundleidens zuzuschreiben. Autopsien werden in diesen Fällen leider nur sehr selten durchgeführt, und wenn, dann meist in Unkenntnis der vorangegangenen Zelltherapie. Die Behandlungsversuche mit sog. Außenseitermethoden werden den sog. Schulmedizinern meist schamhaft verschwiegen. Systematische autoptische Untersuchungen zur Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen der Zelltherapie – wie oben gefordert – gibt es daher leider nicht. Eine derartige pathologisch-anatomische Studie würde auch eine über das normale Maß hinausgehende Obduktionstechnik erfordern, nämlich die regelmäßige Untersuchung auch des Rückenmarkes, der Spinalwurzeln, der Spinalganglien sowie der peripheren somatischen und vegetativen Nerven. Es wäre zu erwarten, daß Veränderungen am Nervensystem nach Zelltherapie häufiger vorkommen, auch wenn sie klinisch unbemerkt geblieben waren. Bisher wurden nur die schlimmsten Zwischenfälle überhaupt untersucht (Spitze eines Eisbergs, um ein simples Bild zu gebrauchen). Einige klinische und auch experimentelle Untersuchungen belegen, daß die Zelltherapie bzw. die zytoplasmatische Behandlung in vielen Fällen durchaus wünschenswerte, für den Patienten positive Reaktionen im Organismus [4, 9, 18] auslösen kann. Die eigentlichen Wirkungsmechanismen sowie die Ursachen dieser zu dokumentierenden Linderung der Beschwerden sind letztlich nicht hinreichend genau bekannt. Als Arbeitshypothese für zukünftige Studien könnte die Vermutung dienen, daß auch die als positiv und gewünscht empfundenen Reaktionen auf einer Beeinträchtigung des Nervensystems und seiner Funktionen beruhen.

Die Zelltherapien und auch die zytoplasmatischen Therapien sind in gewisser Hinsicht vergleichbar der sog. Hyposensibilisierungs- oder auch Desensibilisierungstherapie bei Allergosen [27]. Wenn auch die Indikationen für die angestrebten Therapieeffekte völlig verschieden sind, so ist beiden Therapiemethoden doch gemeinsam, daß sie einen Eingriff in das immunologische Reaktionsvermögen darstellen. Bei beiden Heilmethoden ist das iatrogen-induzierte immunologische Geschehen noch nahezu völlig unbekannt. Seit 1981 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 22 Zwischenfälle mit tödlichem Ausgang bei der Hyposensibilisierungstherapie registriert; es wird vermutet, daß die Dunkelziffer wesentlich höher liegt. Gleiches gilt für die hier diskutierten Zelltherapien. Angesichts der hohen Risiken einer Hyposensibilisierungstherapie wurde gefordert, daß diese nur in die Hände erfahrener Allergologen mit großem immunologischen Verständnis gehörte! Diese Mindestforderung müßte selbstverständlich auch für die Anwendung der zytoplasmatischen Therapie und erst recht für die Zelltherapien gelten.

Abgesehen von den bisher besprochenen kurzfristigen immunologischen Erkrankungen nach Zelltherapie und den eher langfristigen Beeinträchtigungen der Immunabwehr, wären noch andere Gefahren und Nachteile dieser Thera-

pie zu nennen. Mit dem injizierten Material könnten Viren oder ähnliche infektiöse Partikel (z. B. Prione) übertragen werden. Es ist bekannt, daß in vielen Zellen und Geweben persistierende – klinisch inapparente und stumme Virusinfektionen bei Menschen und Tieren vorkommen. Niemand vermag bislang abzuschätzen, welche Bedeutung ein derartiger persistierender Virusbefall oder eine durch sog. langsame Viren (slow virus disease) hervorgerufene Veränderung bei späteren Erkrankungen hat. Gerade bei Schafen (auch bei Bergschafen) wäre durchaus mit einem solchen Virusbefall zu rechnen [33]. Und schließlich sei angemerkt, daß möglicherweise wirksamere Therapien eines Leidens versäumt oder verzögert werden könnten, wenn die Behandlung nur in der Hand von Heilpraktikern und Naturheilkundigen läge.

Danksagung. Für die Anfertigung der histologischen Präparate sind wir unseren Mitarbeiterinnen zu Dank verpflichtet: Frau Geisenheiner, Frau Krummet, Frau Lautenbach und Frau Schlie. Weiterhin möchten wir danken Herrn Meffert für die photographische Dokumentation sowie Frau Jost für die geduldige Erstellung des Manuskriptes.

Literatur

1. Baenkler HW (1988) Zelltherapeutika – Wo liegen die Risiken? Fortschr Med 106:23–24
2. Bannister R (Editor) (1988) Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Second edition. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo
3. Barolin GS (1969) Akutes Polyneuritis-Syndrom nach Frischzellapplikation. Wien Z Neuroheilk 27:221–224
4. Bause R, Gros CJ, Landsberger A, Renner H (1983) Verminderung der strahleninduzierten Tumorzinzidenz durch Stimulationsbehandlung mit lyophilisierten fetalen Zellen. Tierexperimentelle Untersuchungen. Strahlentherapie 159:233–238
5. Bennhold H (1954) Gefahren der Frischzellentherapie. Dtsch Med Wochenschr 79:704–711
6. Bohl J, Goebel HH, Pötsch L, Esinger W, Walther G, Mattern R, Merkel KH (1988) Komplikationen nach Zelltherapie. Zentralbl Rechtsmed 31:858
7. de Ridder M, Dienemann D, Dißmann W, Goebel HH, Merkel KH, Meuth M, Stein H (1987) Zwei Todesfälle nach Zelltherapie. Dtsch Med Wochenschr 112:1006–1009
8. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (Editors) (1984) Peripheral Neuropathy, Second edition, Volume I and II. W. B. Saunders Company Philadelphia London Toronto Mexico City Rio de Janeiro Sydney Tokyo
9. Gerbes AL, Haen E, Schick P, Messerschmidt O (1983) Untersuchungen über die therapeutische Wirkung von fetalem Mesenchym bei akuter Strahlenkrankheit von Mäusen. Strahlentherapie 159:296–298
10. Goebel HH, Walther G, Meuth M (1986) Fresh cell therapy followed by fatal coma. J Neurol 233:242–247
11. Gsell S (1976) Polyneuritis nach Frischzellinjektion. Akt Neurol 3:215–218
12. Hager D (1987) „Todesfälle nach Zelltherapie“ (Brief). Dtsch Med Wochenschr 112:1596
13. Hupfeld P, Wenzel U (1980) Landry-Guillain-Barré-Syndrom nach Frischzellentherapie. Mat med Nordmark 32:104–110
14. Jellinger K, Seitelberger F (1958) Akute tödliche Entmarkungs-Enzephalitis nach wiederholten Hirntrockenzellen-Injektionen. Klin Wochenschr 36:437–441
15. Kiefer H, Knorr-Held S, Schroeter T, Paal G, Aders M, Brendel W, Specht BU (1984) Aszendierende Polyneuroradiculitis nach Schweinehirn-Implantation bei Patienten mit Encephalomyelitis disseminata. Nervenarzt 55:422–425
16. Kozianka J, Kozuschek W, Edelmann M (1987) Der Gasbrand – eine „wenig bekannte“ Infektion mit hoher Mortalität. Therapiewoche 37:4271–4292

17. Kuemmerle HP, Goossens N (Herausgeber) (1984) Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. G. Thieme Verlag Stuttgart New York
18. Lachnit KS, Bauer P, Wohlzogen FX (1983) Zur Wirkung der zytoplasmatischen Therapie beim alten Patienten. *Wien Klin Wochenschr* 95: 194–200
19. Levine S, Wenk EJ, Harman PJ, Hovde CA (1968) Encephalitogenicity of "Siccacells". *JAMA* 203: 155–156
20. Marteau R, Serdaru M, Mallecourt J, Giroux Ch (1982) Polyradiculonévrite après injection de cellules fraîches. *Nouv Presse méd* 11: 865–866
21. Oepen I (1980) Über Zelltherapie und Zelltherapeuten. *Mtschr Kinderheilk* 128: 453–458
22. Rahn KH (Herausgeber) (1984) Erkrankungen durch Arzneimittel. Diagnostik, Klinik, Pathogenese, Therapie. G. Thieme Verlag Stuttgart New York
23. Rietschel HG (1955) Zwischenfälle bei der Zellulärtherapie. *Med Klin* 50: 1823–1826
24. Schneider V (1988) Zum Stand der derzeitigen Diskussion über die sogenannte Zelltherapie. In: Festschrift für Wilhelm Holczabek, Gerichts-Medizin, herausgegeben von Georg Bauer, Franz Deuticke Verl. Wien, 613–620
25. Schopper W, Kössling FK (1960) Anaphylaktischer Schock und hyperergische Allergie nach Penicillin-, Omnacillin- und Trockenzellinjektionen. *Med Welt* 44: 2308–2314
26. Seyfert S, Zynda B, Fuchs C, Krapf F (1985) Disseminierte Enzephalomyelitis nach Siccacell-Injektion. *Dtsch Ärztebl* 82: 2984–2987
27. Siefert G (1989) Die Risiken der Hyposensibilisierungs-Therapie. *Dtsch Ärztebl* 86: 133–134
28. Stites DP, Stobo JD, Wells JV (Editors) (1987) Basic and clinical immunology. Sixth edition. Appleton and Lange Norwalk Los Altos
29. Suchenwirth RMA (1983) Polyradikuloneuritiden nach Zelltherapie. *Internist Prax* 23: 154
30. Susel Z, Szwarc M (1988) (Guillain-Barré syndrome after injection of sheep cells). *Harefuah* 114: 536–538
31. Waser PG (1981) Zelltherapie: teures Placebo oder gefährliches Naturheilverfahren? *Dtsch Med Wochenschr* 106: 355–357
32. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Stellungnahmen zur Zelltherapie (1976 und 1978). *Dtsch Ärztebl* 73: 1819; 75: 341
33. zur Hausen H (1987) Wie gesund sind „gesunde Bergschafe“? *Münch Med Wochenschr* 129: 437–439

Eingegangen am 01. März 1989