

Ribonukleinsäuren - Theorie und Therapie

Stefan Becker ¹, Sigrid Schühlein ²
und Wolfgang Meyer ³

Einleitung

Die verschiedenen Funktionen und Wirkungen der Ribonukleinsäuren auf der Ebene des Zellstoffwechsels sind gut untersucht, die sich daraus ergebenden therapeutischen Möglichkeiten werden dagegen bei weitem noch nicht hinreichend gewürdigt, obwohl auch sie inzwischen lange bekannt sind.

Dyckerhoff führte die Therapie mit Ribonukleinsäuren in Form der REGENERESSEN bereits 1955 ein. REGENERESSEN enthalten als Wirkstoff organspezifische Ribonukleinsäuren (RNA) bovinen Ursprungs sowie aus Hefe bzw. deren Natriumsalz. Die Einsatzebene der REGENERESSEN-Therapie ist der Zellstoffwechsel und das Therapieziel eine Normalisierung gestörter Stoffwechselfunktionen. Diese treten mit zunehmendem Alter des Organismus verstärkt auf und führen zu vielen bekannten chronischen Erkrankungen wie z.B. den Arthrosen oder dem Altersdiabetes. Ähnliche Erscheinungen finden sich beim Immunsystems wie-

der. Auch hier kommt es zu einer altersbedingten Schwächung, und dies macht gerade den älteren Menschen anfällig gegenüber vielen Infekten.

Damit ist aber auch gleichzeitig der Hauptanwendungsbereich der REGENERESSEN festgelegt: die Behandlung chronischer bzw. degenerativer Erkrankungen und Schwächen des Immunsystems. Dies schließt die Therapie von erworbenen oder erblichen Organfehl- und unterfunktionen jedoch nicht aus.

I. Die Biochemie der Ribonukleinsäuren

Meist denkt man bei der Funktion der RNA vorwiegend oder ausschließlich an ihre Rolle bei der Eiweißsynthese. Die Aufgaben der RNA sind aber wesentlich vielfältiger, sie beinhalten auch katalytische Funktionen bei der DNA-Replikation und der Synthese der RNA selbst sowie immunmodulierende Wirkungen.

I.1. DNA-Synthese

Da bei der Initiation der DNA-Synthese RNA-Oligomere als Primer unmittelbar beteiligt sind [1], läßt sich die DNA-Syn-

¹⁻³ Laboratorium Prof. Dr. H. Dyckerhoff GmbH & Co., Robert-Perthel-Str. 49, 50739 Köln

these durch exogene RNA beeinflussen. Dies konnte von mehreren Arbeitsgruppen durch Experimente *in vitro* und *in vivo* bestätigt werden [2-5]. So zeigten u.a. Untersuchungen von Lodemann et al. in einem *in vitro* DNA-synthetisierenden System eine stimulierende Wirkung exogener boviner RNA auf die DNA-Synthese. Dabei erzielte Hefe-RNA 30% des Kontrollwertes, der mit einem synthetischen Hexanukleotid erhalten wurde, während sich mit RNA aus verschiedenen Rinderorganen Werte bis zu 83% des Kontrollwerts ergaben [6].

1.2. RNA-Synthese

Die RNA-Synthese (Transkription) erfolgt an ausgewählten Stellen der DNA. Die Übertragung der in der Sequenz der DNA-Nukleotide gespeicherten Information in die Sequenz der einsträngigen RNA erfolgt durch verschiedene RNA-Polymerasen [7], die die Synthese der unterschiedlichen RNA-Typen (ribosomale RNA [rRNA], messenger-RNA [mRNA], transfer-RNA [tRNA] sowie kurzkettige (small nuclear) Kern-RNA [snRNA]) katalysieren.

Die bei der Transkription im Kern entstehenden Primärtranskripte sind um ein vielfaches größer als die entsprechenden mRNA-Moleküle im Cytoplasma [6-7]. Die instabilen Primärtranskripte sind Vorläufer für die mRNA, die durch Herausschneiden nicht-codierender Sequenzen und Zusammensetzen verbleibender codierender Sequenzen entstehen; dieser Vorgang wird als Spleißen bezeichnet [8]. Eine neuartige Betrachtungsweise bei der Aufklärung des Transkriptionsmechanismus scheint sich durch das 1982 von mehreren Arbeitsgruppen beobachtete Phänomen des Selbst-Spleißens von RNA in Einzellern abzuzeichnen. Die beobach-

tete RNA katalysierte sowohl Schneid- und Spleißvorgänge an sich selber als auch die Synthese anderer RNA. Zum ersten Mal konnte nachgewiesen werden, daß RNA neben ihrer Rolle als Informationsträger auch selbst als Enzym fungieren kann. Der direkte stimulierende Einfluß exogener RNA auf die RNA-Synthese wurde in mehreren Experimenten gezeigt.

In einem zellfreien System mit Chromatin aus Rattenleber und DNA-abhängiger RNA-Polymerase aus *E.coli* ermittelten Grabowska et al. nach Zugabe von RNA aus Rattenleber durch Bestimmung der Einbaurate von radioaktivem Uridintriphosphat (UTP) in die synthetisierte RNA eine Steigerung der Transkription auf das Fünffache [9]. Kanehisa et al. sowie Dobrzelewski et al. erhielten ähnliche Ergebnisse in Systemen aus Hühnerleber-DNA bzw. Kalbsthymus-Chromatin und RNA-Polymerase aus *E.coli* [10-12].

1.3. Proteinbiosynthese

Die Proteinsynthese findet im Cytoplasma an den Ribosomen statt [13-14]. Diese stellen Multienzymkomplexe dar, die die sehr komplexen Vorgänge der exakten Übertragung der linearen Nukleotidsequenz der mRNA in die Aminosäuresequenz der Proteine (Translation) katalysieren [7,15]. Sie sind aus einer kleinen und einer großen Untereinheit aufgebaut, die jeweils aus ribosomaler RNA und Proteinen zusammengesetzt sind. Jede der ca. 20 in der Natur vorkommenden L-Aminosäuren, aus denen die Proteine aufgebaut sind, wird durch eine Sequenz dreier Nukleotide bestimmt, wobei es bei vier Basen der RNA 64 mögliche Triplets für die Codierung der 20 Aminosäuren gibt. Da jede Aminosäure mehrfach definiert ist, nennt man den genetischen Code "degeneriert" [16].

Zum Einfluß exogener RNA auf die Translation liegt eine überaus große Anzahl an Versuchen vor, die teils in zellfreien Systemen und teils in Zellkulturen durchgeführt wurden. Die Änderung der Proteinsynthese wurde in der Regel autoradiologisch durch Bestimmung der Einbaurate radioaktiv markierter Aminosäuren ermittelt. Es seien nur einige Beispiele erwähnt.

Kelly et al. führten Untersuchungen an einem zellfreien System aus Kaninchen-Retikulozyten durch, dessen Proteinsynthese durch mRNA aus humaner Term-Plazenta gesteuert wurde. Durch Zugabe von tRNA verschiedenen Ursprungs (aus Kaninchenleber und -retikulozyten, humaner Ersttrimester- und Termplazenta, humaner Leber) konnte eine 2- bis 5-fache Steigerung des Einbaus von radioaktivem Methionin in das erzeugte Gesamtprotein induziert werden [17].

Kalb überprüfte den Einfluß verschiedener RNA-Präparate auf die Aufnahmerate radioaktiv markierten Phosphats in Kulturen aus erwachsenen und embryonalen Rattenorganen. Die Höhe der Phosphataufnahme war dabei ein Maß für die Stoffwechsel- und Syntheseleistungen des entsprechenden Organs. Zugabe von Rinder-RNA aus Leber und Plazenta zu Zellkulturen aus embryonalen und erwachsenen Rattengewebe führte zu einer Erhöhung der Phosphat-Inkorporationsrate in beiden Leberzellstadien um jeweils 106%. Bei Plazenta-RNA ergab sich dagegen eine deutliche Bevorzugung des embryonalen Typs (Steigerung um 118%) gegenüber 46% beim erwachsenen Zelltyp [18].

Amos et al. zeigten, daß die Zugabe von RNA aus Hühnerembryonen, *E.coli* und aus Säugetierleberzellen in einem System

aus Hühnerembryofibroblasten zu einer konzentrationsabhängigen Steigerung der Proteinbiosynthese führte; wurde die RNA vorher mit RNase behandelt, blieb der Effekt aus [19].

Rollins et al. machten durch Inkorporationsversuche von radioaktivem Phenylalanin in die Proteinfraction kultivierter Froschgastrula-Fragmente die stimulierende Aktivität verschiedener RNA-Spezies auf die Translation deutlich. RNA aus der Froschleber erhöhte die Proteinbiosynthese dabei um 48%, die aus Hefe noch geringfügig und die aus Kalbsthymus nicht mehr [21].

Die Gesamtheit der Versuchsergebnisse zum Einfluß exogener RNA auf die Proteinbiosynthese aus der internationalen Fachliteratur läßt im wesentlichen drei Schlußfolgerungen zu:

1. Sowohl Gesamt-RNA als auch einzelne Fraktionen unterschiedlicher Kettenlänge können bei externer Zuführung die Proteinbiosynthese fördern.
2. Die Zufuhr exogener RNA entfaltet ihre Wirkung sowohl in zellfreien Systemen als auch in Zellkulturen und im lebenden Organismus, was beweist, daß extern zugeführte RNA in intakte Zellen aufgenommen wird.
3. Für die Wirksamkeitsstärke exogener RNA spielt die Herkunft bezüglich der "Organnähe" und der Spezies-Verwandtschaft eine wesentliche Rolle.

1.4. Regulation der Zelldifferenzierung

Die Zellen eines höheren Organismus unterscheiden sich in ihrer Morphologie und Physiologie deutlich voneinander, obwohl die DNA in allen Zellen identisch ist. Die Zelldifferenzierung erfolgt durch unterschiedliche Auswahl der für die

Proteinsynthese benötigten DNA-Abschnitte. Nach heutigem Wissensstand erfolgt ein sehr wichtiger Teil der Kontrolle der Genexpression auf der Ebene der Transkription [22].

Deshpande et al. zeigten, daß die Inkubation postnodaler Hühner-Blastoderm-Zellen des 4. Stadiums mit einer spezifischen RNA, gewonnen aus 16 Tage alten Hühnerembryoherzen, zu morphologischen und biochemischen Veränderungen in den Zellen führte. In Abwesenheit exogener RNA blieben die Zellen undifferenziert. Ein Maß für den Grad der Differenzierung war die Acetylcholinesterase-Aktivität, die sich im Auftreten rhythmischer Pulsationen, dem Erscheinen quergestreifter Muskelfibrillen und Glykogengranula sowie in einer Erhöhung der Proteinbiosynthese von Aktin und Myosin auf das 3- bis 4-fache bemerkbar machte. Diese Vorgänge glichen denen bei der embryonalen Differenzierung von Herzzellen [23-24]. Ähnliche Ergebnisse erhielten McLean et al. [25] und Butros [26].

1.5. Immunsystem

Die immunmodulierende Wirkung von RNA ist offenbar kein einheitlicher Prozeß, sondern setzt sich aus einer ganzen Reihe von Mechanismen zusammen [27-32]. So zeigten Strayer und Lácour am Beispiel synthetischer doppelsträngiger RNA, daß deren antikanzerogene Wirkung auf dem antiproliferativen Effekt des induzierten Interferons [33] sowie der Induktion der zellvermittelnden und humoralen Immunantwort, der Stimulation der Proteinkinase und der Aktivierung der Killerzellen beruht [34]. Vorteile der RNA-Therapie gegenüber der klassischen Interferon-Therapie bestehen nach Strayer in der Aktivierung vieler intrazellulärer Mediatoren, der simultanen Induktion

mehrerer Interferon-Spezies und, in Kombination mit Interferon, in der Überwindung zellulärer Resistenzen gegenüber Interferon [33].

Alle natürlichen und synthetischen Ribonukleinsäuren sowie deren Derivate gehören zu den effektivsten Interferon-Induktoren, die bisher bekannt sind. Sie sind ein intrinsischer Bestandteil des Interferon-Induktionsmechanismus. Die Herkunft der Ribonukleinsäuren scheint dabei unwesentlich zu sein [35].

Eine gleichmäßige Interferonbildung erfolgte, wie Taborsky et al. zeigen konnten, nach der Behandlung humaner Blutlymphozyten, polymorphonuklearer Leukozyten und Monozyten mit doppelsträngiger RNA aus mit f2-Phagen infizierten Zellen von *E. coli*. Die Interferon-Präparationen wiesen die für Human-Interferon typischen Merkmale auf [36]. Die Interferon-induzierende Wirkung von RNA aus verschiedenen Rinderorganen wurde durch Wacker et al. bei Mäusen nachgewiesen. Das Maximum der konzentrationsabhängigen Interferoninduktion wurde nach 18 Stunden erreicht und betrug ca. 50% der Induktion durch das synthetische, aber für den humanen Anwendungsbereich toxische Nukleotid PolyIC [37].

Lodemann et al. untersuchten die Wirkung exogener RNA auf die Aktivität der Oligoadenylat-Synthetase in Lymphozytenkulturen aus menschlichen Seren. Die Oligoadenylat-Synthetase, einer der Mediatoren der Interferon-Wirkung, deren Aktivitätszunahme mit einer Steigerung des Interferon-Spiegels im Serum einhergeht, nahm um 17% zu (statistisch signifikant mit $p < 0,001$). Die Ergebnisse wurden in vivo bei einer Gruppe von 9

Patienten bestätigt. Auch hier fand sich in den Lymphozyten ein deutlich meßbarer Zuwachs an Aktivität der Oligoadenylat-Synthetase [6].

Andere Arbeitsgruppen stellten die positive Wirkung exogener RNA auf die Anzahl und Aktivität der Makrophagen [38-39], das humorale Immunsystem [40] sowie auf die Primäre und Sekundäre Immunantwort [41-44] fest.

I.6. Hämatopoese

Im Hinblick auf die Notwendigkeit, bei Knochenmarkstransplantationen häufig mit durch Gefrieren konserviertem Material arbeiten zu müssen, und den damit verbundenen Aktivitätsverlust der Transplantate, untersuchten Tschebotarjev et al. die Möglichkeit, durch exogene RNA Einfluß auf das hämatopoetische System zu nehmen.

Aus Hüftknochen von Mäusen wurde Knochenmark entnommen, bei -196 C in Polyethylenampullen eingefroren und bei 41° C im Wasserbad wieder aufgetaut. Nach einem Aktivitätstest fand man eine Überlebensrate aufgetauter Zellen von 86,5%. Diese dekonservierte Knochenmark-Zellsuspension wurde homologen Mäusen 6-8 Stunden nach einer Röntgenbestrahlung i.v. injiziert. Am 5. Tag nach der Bestrahlung und der Knochenmarkstransplantation erhielt je eine Mäuse-Gruppe RNA aus Hefe bzw. homologe Milz-RNA. Als Vergleichsgruppen dienten ausschließlich mit frischem und mit dekonserviertem Knochenmark behandelte Mäuse. Die Anzahl der gebildeten endogenen Stammzellkolonien in der Milz wurde am 8. und 13. Tag bestimmt.

Bei beiden mit RNA behandelten Gruppen ergaben sich deutlich höhere Werte

als bei den Tieren, die nur mit dekonserviertem Knochenmark behandelt waren, wobei mit endogener RNA aus Milz fast die gleichen Werte erreicht wurden wie bei den mit frischem Knochenmark behandelten Tieren. Mit RNA aus Hefe war der Effekt schwächer [45].

I.7. Hormon-ähnliche Wirkungen

Die hormonähnlichen Wirkungen exogener RNA beziehungsweise deren stimulierende Wirkungen auf das endokrine System sind auf die organspezifische Anregung der Proteinsynthese der betreffenden Drüsen zurückzuführen. So gelang es zahlreichen Arbeitsgruppen, vermittels exogener RNA im Tierversuch östrogen-ähnliche [46-50], androgen-ähnliche [51-53] und thyroïd-ähnliche [54] Wirkungen zu induzieren.

Villee et al. konnten nachweisen, daß RNA aus der Nebenniere humaner Feten das Steroidsynthesemuster in Testes-Gewebekulturen im Sinne einer adrenergen Wirkung verschieben konnten. Das umgekehrte Phänomen konnte mit RNA aus Mäuse-Testes und Gewebekulturen aus humaner Nebenniere erreicht werden. Nach Zugabe von RNA aus fetaler Nebenniere zu Kulturen aus human-fetaler Testes konnte durch Bestimmung radioaktiv markierten Pregnenolons eine 2 1/2-fache Steigerung des Gehalts von Dehydroepiandrosteron, einem Charakteristikum für den Pregnenolon-Metabolismus humaner Feten, gemessen werden. Gleichzeitig erfolgte eine Abnahme des Gehalts an radioaktiv markiertem Testosteron und eine erhöhte Umwandlung von Pregnenolon zu Corticosteron. Den umgekehrten Effekt erhielt man beim Zusatz von Testes-RNA aus Mäusen zu humanen, fetalen Nebennierenkulturen [53].

II. Therapeutische Wirkungen exogener RNA

Wegen der Fülle der Indikationsgebiete wird im folgenden zwischen überwiegend regenerativen Wirkungen und solchen Einsatzgebieten unterschieden, bei denen immunologische Vorgänge im Vordergrund stehen, wobei klar ist, daß vielfach beide Aspekte betroffen sind. Gerade in der kombinierten Wirkung auf beide Teilbereiche ist einer der entscheidenden Vorteile der Therapie mit Ribonukleinsäuren zu sehen.

Tierexperimentelle und klinische Ergebnisse sind jeweils zusammengefaßt; zur besseren Unterscheidbarkeit sind die tierexperimentellen Arbeiten in kleinerer Schrift gesetzt.

II.1. Regenerative Prozesse

II.1.1. Lebererkrankungen

Kalb zeigte in seinen Untersuchungen, daß durch Leber-RNA die Stoffwechselaktivität embryonaler und erwachsener Rattenleberzellkulturen gesteigert werden konnte [18]. Niu fand, daß unter dem Einfluß von Leber-RNA leberspezifische Proteine wie Albumin und Enzyme wie Tryptophanpyrrolase und Glukose-6-phosphatase vermehrt gebildet wurden [55-56].

Die Arbeitskreise um Kanehisa und Grabowska [57-58] erhielten eine Steigerung der RNA-Synthese nach Applikation von RNA aus Hühner- bzw. Rattenleber; Hou et al. stellten eine Stimulation der Proteinbiosynthese und der DNA-Replikation von Mäuse-Hepatozyten durch RNA-Gaben fest [59].

Sobotka et al. zeigten bei Ratten den Einfluß von RNA auf die Regenerationsfähigkeit der Leber nach Teilhepatektomie bzw. nach Schädigung des hepatischen Gewebes durch eine chemische Noxe. Die Applikation von Hefe-RNA führte vor oder gleichzeitig mit der Durchführung einer Teilhepatektomie zu einem erhöhten Organwachstum. Auch bei Schädigung der Leber mit Tetrachlorkohlenstoff konnte durch die Gabe von Hefe-RNA 24 Stunden vor Setzen der Noxe ein protektiver Effekt induziert werden, der auch

biochemisch und histologisch feststellbar war [60].

Chernukh et al. bestätigten in mehreren Experimenten an Mäusen und Ratten mit durch Tetrachlorkohlenstoff induzierter Leberzirrhose den positiven Einfluß von exogener Leber-RNA auf die Regeneration [61-62]; Prutovych et al. sowie Vakulin et al. erhielten ähnliche Ergebnisse durch die Anwendung von RNA aus Rinderleber bei Kaninchen und Ratten mit durch Tetrachlorkohlenstoff induzierter Leberzirrhose [63-64].

Rychnev et al. untersuchten die Wirkung von Hefe-RNA auf die Regenerationsfähigkeit der Fettleber in einer klinischen Studie mit über 100 Patienten. Die RNA-Anwendung ergab eine signifikante Verkürzung der Schmerzdauer im Unterrippenbereich, der dyspeptischen Beschwerden, der Müdigkeit und Schwäche sowie eine Normalisierung der Lebergröße und des Bilirubin-Gehaltes; der Krankenhausaufenthalt wurde deutlich verkürzt. Leberpunktionen zeigten, daß die RNA-Gabe zu einer fast vollständigen Fett-Mobilisierung aus den Hepatozyten der Patienten geführt hatte. Die Patienten wurden über 3-4 Jahre weiterbeobachtet. Bei den mit RNA behandelten Personen verlief der weitere Genesungsprozeß deutlich besser, es zeigten sich langfristige Effekte bei den morphologischen Parametern des Leberparenchyms. Die Autoren gaben an, darüber hinaus mehr als 800 Fälle mit viraler Hepatitis und 100 Fälle mit Fetthepatose, bei denen kein einziger Fall unerwünschter Nebenwirkungen festgestellt werden konnte, zu überblicken [65].

Da bei Virus-Hepatitis-Patienten u.a. eine wesentliche Störung des Protein- und Nukleinsäurestoffwechsels vorliegt, schlossen Levina und Frolov hier auf eine Behandlungsmöglichkeit mit exogener RNA. Ziel der Therapie war eine Normalisierung der gestörten Stoffwechsel-

prozesse. In zwei kontrollierten Studien mit über 350 Patienten konnten sie bei RNA-behandelten Patienten mit viraler Hepatitis eine signifikante Verbesserung des Protein- und Nukleinsäurestoffwechsels, eine Reduzierung der Intoxikations-symptome, der Gelbsuchtsperiode, eine schnellere Normalisierung der Lebergröße, des Bilirubin-Gehaltes und eine Stimulation der leukopoetischen Aktivität feststellen, was zu einer Verkürzung des stationären Aufenthaltes führte [66-67].

In einer randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Hou et al. den Einfluß exogener RNA auf den Serumprotein-spiegel von Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis. Sie behandelten insgesamt 102 Patienten über 3 Monate i.m. mit RNA. 30 dieser Patienten wurden im Rahmen einer kontrollierten Studie mit 30 über 3 Monate mit Koenzym Q10 behandelten Probanden verglichen. Die mit RNA behandelte Gruppe zeigte einen weitaus stärkeren Anstieg des Serumprotein-spiegels als die mit Koenzym Q10 therapierte [59].

II.1.2. Gastroduodenalulcus

Ein wichtiger Faktor bei der Pathogenese von Ulcuserkrankungen ist eine Störung des Zellstoffwechsels. Des weiteren nimmt man heute an, daß Autoimmunprozesse hier eine wesentliche Rolle spielen.

Perederii et al. unterzogen 169 Patienten mit Magen-, Duodenal- und peptischem Anastomoseulcus zusätzlich zur klassischen Behandlung einer RNA-Therapie. Nach Einnahme von 1,5-3,0 g Hefe-RNA pro Tag über 20 bis 40 Tage wurde eine signifikante Verbesserung fast aller immunologischen und klinischen Parameter festgestellt. Bei den verschiedenen For-

men der Ulcus-Erkrankungen erreichten die vorher erniedrigten immunologischen Parameter im Serum sowie die vorher auch zu geringen RNA-Konzentrationen wieder Normalwerte. Die Normalisierung der RNA-Werte sowohl im Serum als auch im Magensaft korrelierte mit der Nivellierung der immunologischen, anatomischen und klinischen Parameter. Die Veränderungen der untersuchten Parameter waren statistisch signifikant. Beim Vergleich zusätzliche RNA Therapie gegen Standardmethode zeigte sich neben einer fast doppelt so hohen Heilungsgeschwindigkeit auch ein um 25% erhöhter Vernarbungsprozeß [68].

Zemskov et al. konnten dies in ähnlichen Versuchen bestätigen. Sie stellten eine direkte Korrelation zwischen der (bei Ulcus-Kranken erniedrigten) RNA-Konzentration im Blutserum und den erniedrigten Immunparametern fest und ein umgekehrt proportionales Verhältnis von RNA-Konzentration zur Anzahl der Null-Zellen (= mit den derzeitigen immunologischen Methoden nicht als B- oder T-Zellen erfassbaren Lymphozyten, Anm. d. Redaktion). Das Immundefizit hatte sich überwiegend bei RNA-abhängigen Parametern eingestellt. Zemskov nahm an, daß eine grundlegende Störung des Nukleinsäuremetabolismus vorgelegen haben müsse, die sich durch Gabe von RNA beseitigen ließ, da sich immunologische Parameter und RNA-Konzentration im Blutserum über den gleichen Zeitraum hinweg verbesserten [69].

II.1.3. Herzerkrankungen

Skuba et al. erzielten durch die Gabe homologer embryonaler Herz-RNA bei Ratten mit einer Aortenstenose eine Steigerung der Actinomyosin-Konzentration im Myokard um ca. 81% [70].

Engibarian untersuchte den Einfluß exogener

RNA auf die Stimulierung der phagozytären und leukozytären Prozesse als protektive Reaktionen des Organismus bei Ratten mit durch Elektrodithermokoagulation induziertem Myokardinfarkt. Der Verumgruppe wurde vom 1. bis zum 20. Tag nach der Operation täglich Hefe-RNA subkutan appliziert, während die Kontrolltiere physiologische Kochsalzlösung erhielten. In der mit RNA behandelten Gruppe war die phagozytäre Aktivität der Leukozyten verstärkt, das nekrotisierte Gewebe wurde schneller autolysiert und die Heilung der Narben beschleunigt [71].

Chachatrjan et al. untersuchten die Wirkung von RNA und Vitamin E auf die enzymatische Aktivität von ATPase und Creatin-Phosphokinase in den intakten Myokardbereichen nach experimentellem Koronarokklusionsinfarkt an Kaninchen. Die Aktivität dieser Enzyme sank nach Setzen des Infarktes stark ab. Die Gabe von RNA in Kombination mit Vitamin E über 14 Tage führte sowohl zum Erhalt der Aktivität dieser Enzyme als auch zur Normalisierung des Creatinphosphokinase-Isoenzym-Spektrums [72].

Mikunis et al. zeigten an Katzen die Wirkung von RNA auf die Koronardurchblutungsgeschwindigkeit. Durch intravenöse Applikation von Hefe-RNA erhöhte sich die Durchblutungsgeschwindigkeit sowie die Herzkontraktionsphase um 25-30%. Bei gleichzeitigem Durchströmen der Koronargefäße von isolierten Katzenherzen mit 2,4-Dinitrophenol (verursacht Herzstillstand) konnte durch Hinzufügen von RNA-Lösung dessen Toxizität so abgeschwächt werden, daß der Herzstillstand anstatt nach 12 Minuten erst nach 52 Minuten eintrat [73].

Aufgrund dieser Ergebnisse behandelten sie in einer klinischen Untersuchung 26 Patienten mit atherosklerotischer und postinfarktischer Kardiosklerose bei gleichzeitiger akuter Herzinsuffizienz ebenfalls mit RNA. Zusätzlich zur Behandlung mit Calciumantagonisten, Beta-blockern bzw. Antihypertensiva nahmen die Patienten dreimal täglich 0,5 g Hefe-RNA über 3-4 Wochen ein. Dies führte bei 25 der 26 unter schweren Angina Pectoris-Anfällen leidenden Patienten zu einem völligen Verschwinden der Symptome und des allgemeinen Schwächezu-

standes; innerhalb von 2 Monaten konnte die Behandlung mit Nitroglyzerin eingestellt werden. Die Einnahme wurde gut vertragen. Bei den Patienten stellte sich eine Erhöhung der Vitalität, der Aktivität und der Gedächtnisleistung ein. Auch im EKG war der Effekt der RNA-Behandlung zu sehen. Die Autoren empfahlen die Anwendung der RNA im Rahmen einer komplexen Therapie bei Patienten mit Angina Pectoris und atherosklerotischer, postinfarktischer Kardiosklerose [73].

II.1.4. Diabetes mellitus

Germaniuk et al. konnten bei Ratten die pathogenen Effekte überlanger Applikation von Hydrocortisonacetat durch die gleichzeitige Gabe exogener RNA praktisch aufheben. Eine ähnlich positive Wirkung von RNA hatte der Autor auch bei Untersuchungen mit experimentell an Tieren induziertem Diabetes mellitus gefunden [74].

Neben dem gestörten Kohlenhydratstoffwechsel hat Francuk bei 40 Probanden mit schweren Formen des Diabetes mellitus eine starke Reduzierung des DNA- und RNA-Gehaltes im Blut festgestellt, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, und zwar um so stärker, je schwerer der Diabetes war. Nach Insulin-Therapie konnten diese Werte zwar signifikant verbessert werden, erreichten aber nicht die Höhe der Normalwerte. Mit dem Anstieg des Nukleinsäurespiegels im Blut erfolgte gleichzeitig eine Besserung des Allgemeinbefindens der Patienten sowie eine deutliche Tendenz zur Normalisierung der klinischen und biochemischen Indizes im Blut und im Harn [75].

Karabun et al. zeigten, daß eine kombinierte Therapie aus Insulin und RNA-Na bei 11 Patienten mit mittelschwerem und 7 mit schwerem Diabetes mellitus zu einer Normalisierung pathologischer biochemischer und klinischer Parameter führte. 30

gesunde Probanden und zwei Patienten-Gruppen im kompensierten und dekom-pensierten Zustand, die mit Diät und Insulin behandelt wurden, dienten als Kontrollgruppen. Die RNA-Wirkung wurde anhand der Schlüsselfermente des Pentosephosphat-Zyklus und des Purinribonukleotid-Gehalts überprüft. Durch tägliche i.m. Applikation einer RNA-Lösung über 10 Tage wurde eine Normalisierung des Purinribonukleotidstoffwechsels erreicht, der sich in einer Stimulierung der Blut- und Serum-ATPase um 27%, der 3'-Nukleotidase um 76% und der Blut-Transketolasen um 22% widerspiegelte. Die Symptome Glykämie und Glukosurie konnten nur zusammen mit Insulin-Gaben beeinflußt werden [76].

II.1.5. Sinnesorgane

Mehrere klinische Studien von Fuks, Shershevskaja und Trutneva mit insgesamt über 500 Patienten, die an tapeto-retinalen Dystrophien litten, ergaben, daß die Behandlungsergebnisse durch die orale oder intramuskuläre Gabe von Hefe-RNA deutlich verbessert werden konnten. Bemerkenswert waren vor allem die lang anhaltenden Besserungen, besonders nach einer Wiederholungstherapie [77-81].

Über den Einsatz von RNA bei Hörstörungen und Tinnitus wurde bereits an anderer Stelle zusammenfassend berichtet [82].

II.1.6. Gelenkerkrankungen

Davis, Forst et al. zeigten in mehreren Studien den positiven Einfluß exogener RNA auf die Symptomatik der bei Ratten durch Injektionen von *Mycobacterium butyricum* (in Mineralöl) induzierten adjuvanten Arthritis, die den klinischen und pathologischen Manifestationen der humanen rheumatoiden Arthritis ähnelt. Sowohl präventiv als auch regressiv wurden mit RNA und RNA-Na deutliche Effekte gegenüber

Kontrolltieren festgestellt. Auch eine topische Anwendung von RNA in Form einer Salbe ergab eine deutliche anti-arthritische und entzündungshemmende Wirkung [83-85].

Schröder et al. untersuchten in einer doppelblind angelegten klinischen Studie den Einfluß boviner RNA aus dem Bewegungsapparat an 57 Patienten mit Arthrosen des Knie- und oberen Sprunggelenks sowie mit Chondropathia patellae. 27 Patienten der Verum-Gruppe erhielten in der ersten Woche viermal, in der 2. und 3. Woche noch dreimal je 12 mg RNA i.m., die Kontrollgruppe entsprechend ein mit Vitamin B₂ angereichertes Placebo. Beide Gruppen wurden darüberhinaus physiotherapeutisch behandelt. Die Autoren konnten sowohl bei den nach 4 und 8 Wochen ermittelten subjektiven Parametern, wie Intensität der Ruhe-, Bewegungs- und Dauerschmerzen, eine signifikant bessere Wirkung des Prüfpräparates gegenüber dem Placebo feststellen, als auch bezüglich des Knieumfangs. Mit 64% der einbezogenen Patienten ließ sich eine matched-pair-Bildung durchführen. Hierbei wurde in 61% der Paarungen eine Überlegenheit der mit RNA behandelten Patienten in bezug auf die klinische Symptomatik festgestellt [86].

II.1.7. Knochen- und Wundheilung

Untersuchungen von Wundheilungsprozessen zeigten, daß für die hierbei stark gesteigerte Proteinbiosynthese ein höherer Bedarf an RNA besteht.

Vor allem der Arbeitskreis um Belous hat den Einfluß von extern zugeführter RNA auf die Knochenheilung untersucht. Kaninchen, denen operativ ein Stück (0.5 cm) der Speichendiaphyse entfernt worden war, erhielten vom 2. bis zum 20. Tag intramuskuläre Injektionen homologer Knochen-RNA, eine Kontrollgruppe wurde nur mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. In der Verumgruppe fand eine wesentlich schnell-

lere Bildung und Differenzierung spezifischer Knochenstrukturen statt, die dazu führte, daß am 30. Tag die ganze Defektzone von einer Knochennarbe gefüllt war, die bereits bälkchenartige Zellstrukturen aufwies. Neben der Entwicklung spezifischer osteogener Elemente, die sich vorwiegend von den Fragmentenden ausgehend verbreiteten, war bei den Tieren der Kontrollgruppe der Prozeß der Knochenregeneration durch die Entwicklung jungen Bindegewebes charakterisiert [87-88].

Auch bei Albinoratten mit Hüftfrakturen ergab sich eine stimulierende Wirkung homologer RNA auf den Knochenheilungsprozeß. Es stellte sich bei der RNA-behandelten Gruppe sowohl eine um 20 bis 25 Tage frühere Ausbildung differenzierter Knochenstrukturen gegenüber den Kontrollen ein als auch ein um 20 Tage früherer Anstieg des Kollagengehaltes. Durch Bestimmung der Einbaurrate von radioaktiv markiertem Leucin konnte bei den Versuchstieren eine Erhöhung der Proteinbiosynthese im Knochenregenerat um 92% sowie im Hüftknochen um 86% im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, während im Hüft- und Herzmuskel sowie in der Leber keine Steigerung zu verzeichnen war. Durch Messungen der Einbaurrate radioaktiven Phosphors konnte Belous eine Steigerung der RNA-Synthese im Knochenregenerat um 141% und im Knochengewebe um 117% im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen, während auch hierbei Hüft- und Herzmuskel sowie die Leber nicht beeinflußt wurden. Eine zusätzliche Untersuchung mit radioaktiv markierter Knochen- und Leber-RNA ergab, daß eine wesentliche Anreicherung von radioaktiven Phosphors nur in den entsprechenden Organen stattfand [89-90].

Der Arbeitskreis um Bethge hat in mehreren Arbeiten den stimulierenden Effekt von intrafrakturiell oder intramuskulär applizierter RNA (Knochen- und Osteoblasten-RNA vom Rind) auf die Knochen- und Wundheilungsprozesse von bei Kaninchen künstlich herbeigeführten Tibiafrakturen untersucht. Die Bestimmung der Kallusfestigkeit erfolgte durch Messung der mechanischen Belastung an den Frakturenstellen. Sowohl mit einer einmaligen intrafrakturiellen als auch mit wiederholten intramuskulären Injektionen war eine Verkürzung der Frakturheilungszeit um drei Tage zu erzielen. Osteoblasten-RNA entsprach in ihrer Wirkung der Gesamtknochen-RNA [91].

Kliuewa et al. führten zur Kontrolle der Art-spezifität Kreuzversuche an Kaninchen, denen die Speiche gebrochen worden war, und Ratten mit einer Osteotomie des Hüftknochens im mittleren Drittel durch. Behandelt wurde mit radioaktiv markierter Knochen-RNA jeweils der gleichen und der anderen Tierart. Die radiologische Kontrolle ergab, daß diese RNA bevorzugt in die Knochen der Tiere eingebaut wurden und nur in geringem Maß in die Leber. Dagegen zeigte die RNA aus Kaninchenknochen bei Ratten fast ebensoviel Wirkung (85%) wie bei den Kaninchen. Die analoge Behandlung der Ratten mit RNA aus dem Knochengewebe von Ratten und Kaninchen zeigte entsprechende Ergebnisse [55].

Filatov et al. untersuchten den Einfluß von Knochen-RNA auf den Regenerationsprozeß bei 90 Patienten mit Epitympanitis nach radikaler Operation und Tympanoplastie sowie nach Sanierungsoperationen im Mittelohr. Nach dem operativen Eingriff wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt, von denen die eine zusätzlich zu den konventionellen Maßnahmen mit 5 mg homologer Knochen-RNA i.m. jeden zweiten Tag (insgesamt 5-10 Injektionen) behandelt wurde, während die zweite Gruppe als Kontrolle nur die Standardtherapie erhielt.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe förderte die RNA-Applikation das Abklingen der lokalen, reaktiven Erscheinungen der postoperativen Phase schon am 5. Tag und die Epithelisierung der Trepanationshöhle ab dem 7.-10. Tag, ohne Granulationswucherungen auszulösen. In der nicht mit RNA behandelten Gruppe waren diese Zeiten deutlich länger. Der Krankenhausaufenthalt der Verumgruppe war um durchschnittlich 7,5 Tage verkürzt.

Der Einfluß exogener RNA auf biochemische und klinische Parameter bestand in einer Erhöhung des supprimierten Hämoglobingehalts, der Erythrozyten im

Blut, des Gesamtproteingehaltes und der Albumine, sowie in einer Verringerung des erhöhten Immunglobulin- und Mucopolysaccharid-Gehaltes. Es kam zu einer Stimulierung des Allgemeinzustands, der sich z.B. in einer Verbesserung der Bewegungsaktivitäten und des Appetits äußerte. Die RNA-Gaben veränderten den Harnsäurespiegel im Blut nicht. Eine zweite Arbeit konnte die Ergebnisse der ersten Studie bestätigen [92-93].

II.1.8. Geriatrie/Hirnleistungsstörungen

Es gibt eine Vielzahl an Berichten, in denen auf den Zusammenhang der Lern- und Gedächtnisprozesse mit der RNA- und Proteinbiosynthese hingewiesen wird, u. a. [94-95]. Eine normale RNA-Synthese wird stets als essentiell für Lern- und Nervenfunktionen angesehen.

Daß sich die Lern- und Gedächtnisleistung von Ratten bei einfachen und komplizierten Testaufgaben durch Zufuhr exogener RNA steigern läßt, haben eine ganze Reihe von Autoren gezeigt, u. a. [96-102]. Nicht eindeutig geklärt werden konnte dagegen die Frage, ob durch die Verwendung von RNA bereits trainierter Tiere sich Gedächtnisfragmente direkt durch RNA übertragen lassen. Versuche mit niederen Tieren (Planarien) geben allerdings starke Hinweise in diese Richtung [103-104].

In verschiedenen Untersuchungen an Mäusen und Ratten wurde gezeigt, daß sich die Proteinbiosynthese im Laufe der Alterungsprozesse verringert [105-107].

Richardson berichtete über Untersuchungen zur Bestimmung der Bruttoprotein-synthese beim Menschen. Die Gesamtprotein-synthese wurde nach Gabe von ¹⁵N-Glycin durch den ¹⁵N-Urethangehalt im Urin bestimmt. Die Syntheserate in der Gruppe 69-91 Jahre alter Personen war um 37% gegenüber der von 20-23 Jahre alten Personen statistisch signifikant erniedrigt [108]. Hydén und Bürger zeigten

darüberhinaus, daß der RNA-Gehalt im Gehirn mit zunehmendem Alter abnimmt [109-110].

Gardner konnte bei Mäusen durch regelmäßige Gabe von Hefe-RNA eine Verlängerung der Lebensspanne um 8% erzielen [111]. Auch Kugler berichtete über den Einfluß von RNA auf die Überlebenszeit von Snell-Bagg-Mäusen, bei denen immer wieder Zwerge mit einer geringen Lebenserwartung von 3-5 Monaten auftreten. Diese auf einer Unterentwicklung des Thymus und des lymphatischen Gewebes beruhende Kurzlebigkeit der Mäuse konnte durch RNA aus Lymphknoten, Hypophyse und Schilddrüse aus Rindern auf mehr als 2 Jahre verlängert werden. Außerdem entwickelte sich nach RNA-Gabe ein lymphatisches Gewebe, das den unbehandelten Zwergmäusen fehlte [112].

Nach umfangreichen Vorarbeiten [113] konnten Cameron et al. in mehreren klinischen Studien an insgesamt 138 älteren Patienten mit Gedächtnisstörungen zeigen, daß durch orale oder i.v. Gabe von RNA eine Verbesserung der Gedächtnisleistungen zu erzielen war. Die Auswertung verschiedener Tests machte deutlich, daß exogene RNA die Prozesse des Erinnerungsvermögens besonders gut beeinflussen konnte. Die RNA-Behandlung schien sich vor allem auf die Mechanismen der Merkfähigkeit und der Speicherung von Daten durch Klassifizierung auszuwirken [114-116].

Wentz untersuchte in einer klinischen Doppelblindstudie den Einfluß exogener Rinder-RNA auf verschiedene Erkrankungen bei 30 über 65 Jahre alten Patienten. Den Patienten wurde 3 mal pro Woche je 12 mg RNA i.m. appliziert, die durchschnittliche RNA-Menge lag bei 120 mg. Eine hinsichtlich des Alters und des Befundes vergleichbare Gruppe aus 10 Patienten erhielt eine Placebobehandlung. Die Bewertung der RNA-Wirkung erfolgte

durch subjektive Angaben der Patienten und von Ärzten, Pflegepersonal und Besuchern besonders hinsichtlich des psychischen Verhaltens und des Interesses an der Umwelt, und durch objektive Parameter wie Bettlägerigkeit, Inkontinenz und Laborwerte.

Durch die RNA-Therapie kam es zu einer Abnahme der Bettlägerigkeit und der Inkontinenz sowie zu einer Verbesserung des psychischen Verhaltens bei den Patienten der Verumgruppe. Aus Röntgenuntersuchungen des Beckens ergab sich bei RNA-behandelten Patienten eine doppelt so hohe Zunahme der Knochendichte wie bei der Placebo-Gruppe. Bei 15 RNA-behandelten Patienten konnte eine Stimulation der Gesamtplasmaproteine festgestellt werden, während diese bei den Patienten der Placebo-Gruppe eine sinkende Tendenz aufwiesen. Die Therapie war gut und ohne Nebenwirkungen verträglich [117].

Schinko et al. behandelten 120 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 76 Jahren mit RNA. Von 33 Patienten, die 0,6 g RNA pro Tag in Form von Kapseln über einen durchschnittlichen Behandlungsraum von 30 Wochen erhielten, konnte bei 1/3 der Erkrankten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes festgestellt werden. Bei 18 Patienten, die 1,2 g RNA pro Tag in Kapseln über 24 Wochen verabreicht bekamen, stellte sich eine Verbesserung bei 2/3 der Patienten ein. In einer weiteren Gruppe erhielten 69 Patienten zuerst über 4 Wochen 0,1 g RNA i.m. appliziert und dann weitere 22 Wochen 1,2 g Nukleotide pro Tag peroral. In diesem Falle konnte bei 52% der Patienten eine Verbesserung festgestellt werden, während bei 22% keine Veränderung und bei 26% eine Verschlechterung ein-

trat. Innerhalb der Patientengruppen ergaben sich die besten Ergebnisse in absteigender Reihenfolge bei atherosklerotischen, präsenilen und senilen Patienten (in [118]).

Odens berichtete über seine Erfahrung bei einer mehr als zweijährigen Behandlung von Gedächtnisstörungen mit exogener RNA bei 16 Patienten im Alter von 62-96 Jahren. Einer Gruppe mit atherosklerotischen und einer mit anderen dementiellen Gedächtnisstörungen wurden 30-40 g RNA pro Tag oral verabreicht, die nach 4 Wochen auf 50 g RNA pro Tag gesteigert wurden. Nach 4 Monaten zeigten 70% der Patienten beträchtliche Verbesserungen ihrer Gedächtnisleistungen, wobei auch hier diejenigen mit atherosklerotischer Demenz die besten Ergebnisse aufwiesen. Sie konnten sich an Namen und Telefonnummern erinnern, verloren ihre Reizbarkeit, konnten sich besser konzentrieren und fühlten sich auch besser. Die Therapie verlief nebenwirkungsfrei [119].

Belonog et al. untersuchte in einer klinischen Doppelblindstudie an 41 Patienten im Alter von 60-89 Jahren mit klinischen Zeichen der beginnenden und mittleren Zerebralen Atherosklerose die Effektivität der RNA-Therapie mittels komplexer klinisch-psychologischer und elektroenzephalographischer Methoden. Die Verumgruppe erhielt über 20 Tage dreimal täglich je 0,5 g RNA, 17 Patienten ein Placebo. Nach der RNA-Therapie konnte auch eine Verbesserung der allgemeinen asthenischen Symptomatik besonders in der Gruppe der 60-74-jährigen festgestellt werden. So nahmen die gereizten Zustände von 80 auf 25%, Schlafstörungen von 43 auf 20%, rasche Ermüdung von 79 auf 30%, Kopfschmerzen von 67 auf 18%, Schwindelgefühl von 54 auf 29% und

Ohrensausen von 47 auf 35% ab. Die Atmung verbesserte sich bei 30% der Patienten.

Bezüglich der Gedächtnisfunktionen konnte in der Gruppe der Patienten im fortgeschrittenen und im höheren Alter eine Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses von 4,4 auf 5,8 bzw. 4,26 auf 5,06 Wörter im 10-Wörter-Test festgestellt werden. Die Lernproduktivität nahm um 13% bzw. 11% zu und die Fehlerzahl von 7,8 auf 3,7 bzw. 6,26 auf 3,53 ab. Auch im Lurje-Test zeigte sich eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und des Kurzzeitgedächtnisses. Die RNA-Therapie erwies sich hier ebenfalls als zweckmäßig und effektiv bei Patienten mit anfänglicher und mittlerer Form der Zerebralen Atherosklerose ohne grobe strukturelle Störungen des zentralen Nervensystems [120].

Mehreren Autoren fiel im Zusammenhang mit den geriatrischen Problemstellungen der Einfluß exogener RNA auf eine Behebung allgemeiner Schwachzustände sowie auf eine Erhöhung der Vitalität, der Aktivität und der Gedächtnisleistungen auf. Diese Verbesserungen waren so deutlich, daß sie ausdrücklich bei den Untersuchungsergebnissen erwähnt wurden, obwohl sie als Prüfkriterium nicht vorgesehen waren. Auch Satake hatte festgestellt, daß eine Verbesserung der Vitalität an eine Erhöhung des RNA-Stoffwechsels gebunden ist [121].

Durch regelmäßige Gabe von Hefe-RNA konnte Speaker bei alternden Männern und Frauen besseren Schlaf, Appetitzunahme, geringere Ermüdbarkeit und Steigerung des Wohlbefindens feststellen [122].

Über ähnliche Beobachtungen berichteten auch Wentz, Odens und Belonog in den oben zitierten Arbeiten. Mikunis hatte bei der Therapie der Angina pectoris mit RNA über deutliche Effekte im Bereich der Vigilanz berichtet, obwohl das Hauptaugenmerk eigentlich auf der Verbesserung der Herzfunktion lag ([73], s. Kap. II.1.3.).

II.1.9. Neurologische Erkrankungen

Batkin gelang es, in mehreren Experimenten bei Karpfen die Regeneration durchtrennten Rückenmarks durch Applikation von RNA aus Hefe und aus Karpfenembryos positiv zu beeinflussen. Gegenüber Kontrolltieren erfolgte die Regeneration in weniger als der halben Zeit [56].

Razumowa et al. untersuchten an männlichen Ratten die Fähigkeit von Hefe-RNA zur Steigerung der Regenerationsgeschwindigkeit durchtrennter Ischiasnervenstränge. Bei den behandelten Tieren wuchsen 210 Fasern mit einer maximalen Länge von 23,1 mm gegenüber 2 Fasern mit 13 mm Länge bei der Kontrollgruppe. Auch die Behandlung mit homologer Skelettmuskelfaser-RNA ergab eine signifikant beschleunigte Regenerationsfähigkeit des Ischiasnerves und geringere Atrophieerscheinungen der Muskulatur in der Verumgruppe. Am 5. Tag hatte sich die Wachstumsgeschwindigkeit der Nervenfasern um das 6-fache gegenüber den Kontrollen erhöht, die Zahl der Nervenfasern im Neuron war am 10. Tag um das 5-fache gestiegen, und am 15. Tag hatten sich in den großen und mittleren Nervenfaserknoten der Wadenbeinmuskeln bis zu 38 Nervenfasern gebildet. Am 30. Tag betrugen sie 50-80% der Norm, auch einzelne motorische Endorgane hatten sich gebildet [123-124].

II.1.9.1. Myogene und neuromuskuläre Erkrankungen

Beckmann berichtet über seine klinischen Erfahrungen mit exogener boviner RNA bei der Behandlung einiger Patienten mit myogenen und neuromuskulären Erkrankungen verschiedener Genese. Er beurteilte trotz der geringen Patientenzahl die Erfahrungen mit einer RNA-Behandlung

bei Patienten mit dystrophischen Muskel-erkrankungen als eindrucksvoll positiv, da die erzielten Effekte eindeutig meßbar und gut reproduzierbar sind. Die Lebensqualität wurde bei einem Teil der Betroffenen deutlich verbessert und ihr Zustand stabilisiert. Da bei den aufgeführten Erkrankungen die Prognose ungünstig ist und Spontanremissionen unbekannt sind, ist jegliche Verbesserung bzw. der Erhalt des jeweiligen Funktionsstatus als Erfolg der RNA-Therapie zu werten. Nebenwirkungen traten während der mehrjährigen Behandlung nicht auf [125].

Schettler berichtet über die Behandlung eines Patienten mit spinaler Muskelatrophie; eine aktuelle Schilderung des Falles findet sich in [126].

Fuks et al. verabreichten in 5 Fällen von spinaler Amyotrophie mit ausgeprägter Erschlaffung und Paralyse der Gliedmaßen- und Rumpfmuskulatur peroral dreimal pro Tag 0,1-0,2 g Hefe-RNA über einen Zeitraum von 7-21 Tagen. Ein Patient, der seit 7 Jahren künstlich beatmet werden mußte, konnte nach einer RNA-Behandlung 10-15 Minuten ohne Respi-rator selbständig atmen und es stellte sich eine Stärkung der Hand- und Gelenkmuskeln ein, so daß er schreiben und mentale Arbeiten über 6-8 Stunden pro Tag ausüben konnte. Durch 4 weitere Behandlungszyklen wurde der Therapie-erfolg über 7 Monate stabilisiert. In dieser Zeit fand keine weitere Progression der Erkrankung statt. Bei einem anderen Patienten nahm die Kraft in den Gliedmaßen unter der RNA-Behandlung wieder zu. Nach Absetzen der Therapie schritt der Krankheitsprozeß dann aber weiter fort. In zwei weiteren Fällen konnte eine Zunahme der Körperkraft ohne andere neurologische Änderungen beobachtet wer-

den. Bei einem Patienten zeigte die RNA-Therapie keinen Erfolg [127].

II.1.9.2. Morbus Parkinson

In einer Pilotstudie an 13 stationären Patienten wurden die Effekte einer einmaligen Behandlungsserie mit 22 Ampullen organspezifischer RNA (entsprechend 132 mg RNA insgesamt) überprüft. Zur quantitativen Bewertung wurden die ZUNG-Depressions-Skala, die Mini-Mental State Examination und die Parkinson-spezifische Columbia University Rating Scale verwendet. Nach 5 Wochen zeigte die letztere im Summenscore einen Rückgang von 19,3 auf 11,4. Die Verträglichkeit der Arzneimittel wurde als sehr gut beurteilt [128].

II.1.9.3. Multiple Sklerose

Bever et al. behandelten 18 Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose und chronisch progressiven Symptomen mit dem synthetischen RNA-Derivat PolyIC-LC. Die Erkrankungsdauer betrug zwischen 2 und 20 Jahren. Die Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt, eine mit schnell fortschreitender Symptomatik, eine mit langsamer. Die Behandlung erfolgte wöchentlich während 6 bis 12 Wochen mit anfänglich 20 g/kg PolyIC-LC über eine langsame i.v. Infusion, später wurde auf 100 g erhöht. Anschließend wurde die Behandlung bis zu 18 Monaten in 14-tägigem bzw. monatlichem Abstand beibehalten. Wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen (Fieber, Brechreiz) durch die synthetischen Nukleotide wurde eine entsprechende Prophylaxe gegeben.

In der ersten Gruppe verbesserte oder stabilisierte sich der Zustand bei 8 der Patienten. Einer sprach auf die Behandlung nicht an. Trotz der Behandlung verschlechterte sich das Krankheitsbild im weiteren Ver-

lauf dann aber doch bei 2 Patienten wieder. In der zweiten Gruppe stabilisierten sich 4 Patienten, 4 brachen die Behandlung wegen der Nebenwirkungen ab, ein weiterer verstarb (therapieunabhängig).

Bei den biochemischen Parametern stellten die Autoren eine signifikante Stimulation der Interferon-Synthese fest, die bei den Patienten sowohl im Serum als auch in der Zerebrospinalflüssigkeit erniedrigt war [129].

Anmerkung:

Bei Verwendung von organspezifischen RNA ist mit den hier erwähnten Nebenwirkungen nicht zu rechnen. Doch die Behandlungsweise mit RNA-Gabe als Dauer- oder regelmäßige Intervallbehandlung sowie die mehrjährige Beobachtungszeit zur Erfolgskontrolle entsprechen den mit REGENERESSEN gemachten Erfahrungen.

II.1.9.4. Down-Syndrom

Giza behandelte 40 Kinder im Alter von 3 Monaten bis 9 Jahren mit Down-Syndrom mit Vitamin B₆, Gamma-Aminobuttersäure und bovinen Organ-RNA u.a. aus Großhirn, Zwischenhirn, Hypophyse Medulla oblongata und Stammganglien. Die Einteilung des Schweregrades der mongoloiden Kinder erfolgte nach einer vierstufigen Skala. Sehr gute Ergebnisse fand Giza bei 25% der behandelten Kinder, d.h., diese rückten in der Skala um drei Grade auf. 20% zeigten gute und weitere 25% schwache Ergebnisse. Bei zwei Kindern trat eine Verschlechterung ein, die in beiden Fällen auf Therapieunterbrechungen bzw. -abbruch zurückgeführt wurden.

Die besten Ergebnisse konnte der Autor bei kleineren Kindern mit noch geringem

Grad des Schwachsinn (debilitas) feststellen, die über einen längeren Zeitraum mit RNA-Präparaten in Kombination mit Gamibetal und Pyridoxin behandelt worden waren. In 50% der Fälle konnte eine Verbesserung des Intelligenzgrades um eine Stufe, von der Debilität bis zum Bereich der geistigen Minderbegabung, erzielt werden. Ebenso groß war der Prozentsatz bei der Gruppe von Kindern mit mittelschwerem Schwachsinn (3. Stufe), die die obere Stufe der Debilitätsgrenze (Stufe 2) erreichen konnten. Diesen Kindern würde es später möglich sein, einfache Berufe auszuüben [130].

II.2. Wirkungen auf das Immunsystem

II.2.1 Antimikrobielle Wirkung

Mehrere Experimente zeigten eine Interferon-spezifische antivirale Wirkung exogener RNA in verschiedenen Virusmodellen. Ebel et al. wiesen in zwei unterschiedlichen Zellkulturen die virushemmende Wirkung verschiedener RNA-Arten nach [131]. Bradish und Titmuss konnten an Mäusen die protektive Wirkung von Hefe-RNA gegenüber verschiedenen Infektionsphasen und -stämmen des Semliki-Forest-Virus und des Venezuela-Pferde-Encephalomyelitis-Virus zeigen [132]. Gifford gelang es, in Hühnerembryo-Fibroblasten-Kulturen durch Hefe-RNA die Vermehrung sowohl von DNA-Viren (Vaccinia) als auch von RNA-Viren (Chikungunya) zu hemmen [133]. Ignatev et al. zeigten in mehreren Experimenten die antivirale Wirkung des Interferon-Induktors RNA bei mit Encephalomyelitis (TBE) infizierten weißen Mäusen. Durch einmalige Gabe von Hefe-RNA 4 bzw. 24 Stunden vor der Infektion konnte ein 60%-iger Schutz gegen das 10-fache der LD₅₀ von TBE-Viren induziert werden. Die Applikation von RNA 4 Stunden nach der viralen Infektion führte noch

zu einer 30%-igen Schutzwirkung [134]. Neben der Interferon-spezifischen, antiviralen Wirkung wurde von den Arbeitskreisen um Stewart und Stebbing ein nicht durch Interferon vermittelter antiviraler Effekt exogener RNA gefunden. Die Versuche wurden an Mäusen und Ratten, die mit Encephalomyocarditis-Viren infiziert worden waren, mit RNA unterschiedlicher Herkunft durchgeführt. Auch ein protektiver Effekt bei Applikation vor der Infektion wurde beobachtet [21, 29, 135-136].

Die unspezifische antibakterielle Wirkung exogener RNA wurde unter anderen von Zemskov untersucht. Durch vorherige intraperitoneale Applikation von RNA bei Mäusen, die dann mit *Salmonella abortus equi* infiziert wurden, konnte eine signifikante Stimulation der antibakteriellen Widerstandskraft, gemessen als verlängerte Überlebensspanne, festgestellt werden. Eine zweifache Behandlung mit RNA ergab eine über 50%-ige Überlebensrate der infizierten Mäuse. In einem anderen Versuch überlebten 97% aller Mäuse, die 24 bzw. 48 Stunden vor einer Infektion mit virulenten Staphylokokken mit RNA behandelt wurden, die Infektion, von der unbehandelten Kontrollgruppe waren es nur 24%. Die prophylaktische, antibakterielle Wirkung der RNA stellte sich sowohl bei hohen, als auch bei niedrigen Dosen der zur Infektion eingesetzten Staphylokokken ein. Auch konnte eine Prophylaxe durch RNA bei mit Typhus oder mit pathogenen *E. coli* infizierten Mäusen nachgewiesen werden [32].

II.2.2. Allgemein immunologische Wirkungen

Zemskov verglich die Wirkung exogener Hefe-RNA auf supprimierte Immunparameter bei unterschiedlichen Erkrankun-

gen, denen gemeinsam war, daß im wesentlichen ein Mangel an T-Zellen vorlag. Dazu behandelte er Patienten mit Rheuma oder Ulcus sowie alkoholabhängige Patienten mit RNA.

Die Rheumapatienten erhielten neben der bisherigen Therapie 0,8 g RNA-Na oral täglich über vier Intervalle mit je 3 Tagen Behandlung und Pause, insgesamt 9,6 g RNA-Na. Die erniedrigten absoluten Immun-Parameter stiegen bereits nach dem 1. Zyklus an, erreichten aber erst im Laufe des 4. Behandlungszyklus die Werte gesunder Probanden.

Die Alkoholiker bekamen täglich 0,8 g RNA-Na über 14 Tage. Danach befand sich noch keiner der Parameter im Normbereich. Erst 2 Wochen nach der letzten RNA-Einnahme stiegen absolute und relative T-Lymphozyten und Blastozellen bis zum Normbereich. Die erhöhte Nullzellenkonzentration nahm dagegen ab.

Die vierwöchige Behandlung der Ulcuskranken mit täglich 0,8-1,5 g RNA zusätzlich zur bisherigen Therapie führte zu einer Normalisierung aller Werte. Diese sowie der sie begleitende klinische Effekt hielt 9 Monate an. Dieser Effekt blieb bei der unbehandelten Kontrolle aus [137].

II.2.3. Chronische Atemwegserkrankungen

In einer klinischen Studie behandelten Zemskov et al. 39 Patienten mit chronischem Bronchialasthma zusätzlich zur Standardtherapie täglich mit 1 g exogener RNA per os über einen Zeitraum von 5-6 Tagen. Von den 23 Patienten der Kontrollgruppe mit Standardtherapie erhielten 7 noch zusätzlich Prednisolon.

Durch die RNA-Einnahme trat schon nach

wenigen Tagen eine signifikante Verbesserung des Allgemeinzustands und der Stimmungslage ein; und das Atmen wurde freier. Bei 87% der Patienten der Verumgruppe hörten die Erstickungsanfälle bereits nach 5,5 Tagen auf (Kontrolle: 78% nach 18,9 Tagen). Weiterhin trat eine Verbesserung der auskultatorischen Erscheinungen bei 95 % nach 7,3 Tagen (Kontrolle: 75% nach 19,3 Tagen) ein. Subjektive Erleichterungen verspürten 97% der Verumgruppe nach 7 Tagen (Kontrolle: 88% nach 17 Tagen). Röntgenbefunde bestätigten eine Normalisierung der Lungenprozesse bei 88% in der Verum- und bei nur 67% in der Kontrollgruppe. Die mit RNA-Na behandelten Patienten waren 7-8 Tage weniger lang bettlägerig.

Ein Vergleich immunologischer Parameter vor und während der RNA-Behandlung ergab schon nach 4 Tagen einen Anstieg der B-Zellen um ca. 25%, einen weniger ausgeprägten der T-Zellen sowie eine Verringerung der Null-Zellen. Nach 7 Tagen konnte ein IgM-Anstieg von 37% festgestellt werden. Das Immundefizit wurde also beträchtlich gemildert. Auch die Produktion körpereigener Kortikosteroide nahm zu, was zu einer Abnahme der entzündlichen Prozesse führte [138].

Silvestrov et al. untersuchten den Einfluß von Natrium-Nukleinat in Kombination mit anderen Arzneimitteln auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit infektiösallergischem Bronchialasthma. 58 Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie einmalig 1,0 g RNA-Na peroral und eine zweite Gruppe von 100 Patienten eine Gesamtdosis von 4,8 g RNA-Na im Intervall von 3 Tagen Therapie und sich anschließender dreitägiger Pause über einen Zeitraum von 6 Wochen.

46 Patienten bildeten die Kontrollgruppe. Die immunologischen Parameter wurden zu Beginn, bei einmaliger Einnahme am 4. und bei kurmäßiger Anwendung am 10. Tag untersucht. Bei einmaliger Anwendung erhöhte sich die Anzahl der T- und B-Lymphozyten, während sich die vorher überhöhte Zahl der Null-Zellen verringerte. Bei der kurmäßigen Einnahme von RNA ließ sich zusätzlich eine Zunahme der funktionalen Aktivität der T-Lymphozyten feststellen. Die Konzentration der 17-Ketosteroide im Harn nahm in der mit RNA behandelten Gruppe zu.

Trat bei einmaliger RNA-Behandlung bereits eine Verringerung der Asthma-Anfälle und eine Erhöhung der Abhustflüssigkeit ein, so verschwanden bei der kurmäßigen Anwendung die Anfälle völlig, die auskultativen Mengen verringerten sich, und der Allgemeinzustand wurde verbessert. Darüberhinaus normalisierten sich der arterielle Lungendruck und die Lungenventilation; und es kam zu einer Erhöhung des Blutstromes [139].

II.2.4. Radioprotektive Wirkungen

Zahlreiche Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen belegen die radioprotektive Wirkung exogener RNA, sowohl bei der Gabe vor als auch nach den Bestrahlungen [140-143].

II.2.5. Tumor-Therapie

DeCarvalho et al. untersuchten den Einfluß exogener RNA auf Lebertumore bei Ratten. Die Tiere erhielten Tumorzellen, die zuvor mit RNA aus Milz, Leber und Niere von gesunden, aber auch mit RNA aus der Leber tumorbefallener Tiere inkubiert worden waren. Die mit RNA aus gesunder Leber inkubierten Tumorzellen verursachten nur in 15 % der Fälle einen Tumor. Obwohl die Tiere keine besondere Tumorbehandlung erhielten, überlebten 85% den 95. Versuchstag, während in den anderen Gruppen, die unbehandelte bzw. mit RNA anderer Organe

inkubierte Tumorzellen erhalten hatten, die mittlere Überlebenszeit nur 6 Tage betrug. Auch durch Inkubation der Tumorzellen mit RNA aus Kaninchen-Leber ließ sich die Tumorbildung unterdrücken. In einem weiteren Experiment wurden gesunde Ratten-Leberzellen, die wiederum mit normaler Leber-RNA und mit Hepatom-RNA behandelt worden waren, auf Ratten übertragen. Es entwickelte sich nur in den mit Hepatom-RNA behandelten Tiergruppe Tumore mit leichten hämorrhagischen Knoten. Aus dem Ergebnis, daß nur mit Leber- und nicht mit Milz- oder Nieren-RNA kanzeroprotektive Effekte bei Lebertumoren beobachtet werden konnten, folgerten die Autoren eine organspezifische Wirkung exogener RNA. Weiterhin schlossen sie aus dem Befund, daß auch mit heterologer Leber-RNA ein vergleichbarer Effekt erzielt werden konnte, daß Organspezifität wichtiger ist als Speziespezifität [144].

Aksenova et al. stellten fest, daß durch die Behandlung des transplantablen Leber-Maligne-Tumors mit exogener Leber-RNA eine signifikante Hemmung des Wachstums erzielt werden konnte. Die mit der entsprechenden RNA behandelten Tumorzellen wurden auf Ratten übertragen. Das Tumorwachstum wurde am 25. Tag nach der Übertragung durch Bestimmung des Tumorgewichtes gemessen. Die Autoren beobachteten eine Hemmung des Tumorwachstums um 92% im Vergleich zu nicht mit RNA behandelten Tumorzellen. Die Behandlung der Tumorzellen mit Nieren-RNA hemmte im Gegensatz zur Leber-RNA das Tumorwachstum deutlich geringer (53%), ebenso RNA aus der Leber von Meerschweinchen (47%). RNase-Behandlung führte zu einem Verlust der tumorhemmenden Wirkung [145-146].

Es liegen verschiedene Experimente von Niu et al. vor, die den Einfluß exogener RNA auf Tumorzellen bei In-Vitro- und In-Vivo-Untersuchungen zeigten. Durch exogene RNA wurde in Säugetiertumorzellen eine zelluläre Transformation induziert, die eine Reduzierung ihrer tumorbildenden Eigenschaften bewirkte. So wurde der Einfluß von Leber-RNA auf Mäuse-Ascites-Zellen überprüft. Nur 10% der Mäuse, denen zuvor mit RNA aus Kalbsleber inkubierte Ascites-Zellen transplantiert wurden, entwickelten einen Tumor. Die Erkrankungsrate der Kontrollgruppe lag demgegenüber bei 96%. Die zellulären Veränderungen in der behandelten Gruppe machten

sich in der erworbenen Fähigkeit zur Synthese von normalen Leberproteinen wie Albumin bemerkbar. In einem ähnlichen Versuch zeigten sich in der Verum-Gruppe selbst 12 Wochen nach der Behandlung keine Anzeichen einer Tumorentwicklung. Histologische Untersuchungen ergaben eine Korrelation zwischen der ausgebliebenen Tumorbildung und dem Fehlen des Mitosestadiums. In der Kontrollgruppe entwickelte sich dagegen am 6. Tag um die Injektionsstelle ein Tumor, der nach 2 bis 4 Wochen zum Tode führte [147-149].

Esposito stellte in seiner Arbeit über die Wirkungen von Milz-RNA aus Rinderembryonen auf kultivierte Leukämiezellen des Knochenmarks fest, daß 10 bis 72 Stunden nach der Behandlung mit RNA morphologische Veränderungen bei 40-48% der Zellen induziert worden waren. So wurde das Membransystem parallel ausgerichtet und das Ergastoplasma und der Sauerstoffverbrauch signifikant erhöht, wobei der Sauerstoffmetabolismus leukämischer Zellen bedeutend geringer ist als der normaler homologer Zellen. Dies deutete darauf hin, daß durch exogene RNA eine Umwandlung leukämischer Zellen in hämatopoetische Zellen erzielt werden konnte [150].

Svirnovskii et al. untersuchten die Wirkung von RNA aus regenerierender und intakter Milz von Kaninchen auf eine leukämische Zellsuspension, die nach der RNA-Behandlung auf Mäuse übertragen wurde. In der mit unbehandelten Leukämiezellen geimpften Kontrollgruppe entwickelten alle Mäuse Leukämie. In der mit RNA aus regenerierendem Milzgewebe behandelten Gruppe blieben dagegen 58% der Tiere gesund. Außerdem zeigten die in dieser Gruppe erkrankten Tiere mit 86 Tagen die höchste Überlebensdauer [151].

Demin zeigte in seiner Arbeit die Wirkung exogener RNA auf den Verlauf der spontanen Leukose bei Mäusen. RNA aus Leber und Milz von Rindern sowie aus embryonalem Humangewebe führte zu einer Verlängerung der Lebensdauer der Versuchstiere im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe, sowie zu einer Reduzierung des Thymusgewichtes, das charakteristisch für eine spontane Lympholeukose bei Mäusen ist. Die Behandlung mit Milz-RNA führte zu einer Erhöhung der Lebensdauer um 40% und zu einer signifikanten Reduzierung des Thymusgewichtes um 27%, wobei sich das Gewicht der Milz, der Leber und der Lymphdrüsen nicht veränderte.

Applikation von Leber-RNA führte zu ähnlichen Ergebnissen wie bei der Milz-RNA. Im Thymus wurde durch die exogene RNA die Anzahl lymphoider Zellen erhöht [152].

Matienko et al. untersuchten den hemmenden Einfluß homologer RNA auf das Wachstum von Spontantumoren der Milchdrüse von Mäusen aus Hochkrebslinien. Die RNA wurde aus Mäusen einer Niedrigkrebslinie gewonnen und den Versuchstieren, die schon einen Milchdrüsentumor entwickelt hatten, subkutan injiziert (2 mal täglich je 3 mg über 1 1/2 bis 3 Monate). Das Tumorstadium wurde gegenüber unbehandelten Kontrolltieren um 50-77% gehemmt, entsprechend stieg die mittlere Überlebenszeit der behandelten Tiere fast auf das Doppelte [153].

Anhand der gleichen spontanen Milchdrüsentumore untersuchten Beljaew et al. den Einfluß der Gabe von RNA aus Rinderleber. 6-monatigen Mäusen einer Hochkrebslinie, die noch tumorfrei waren, wurde 5 mal wöchentlich je 10 mg RNA intraperitoneal injiziert, unbehandelte Tiere dienten als Kontrolle. Die Tumorzinzidenz bei den Kontrollen betrug 100%, bei den Versuchstieren nur 82%. Die durchschnittliche Latenzperiode lag um 42 Tage höher als bei den Kontrollen [154].

Die beiden letzten Arbeiten zeigen beim gleichen Tumor sowohl eine kurative als auch eine prophylaktische Wirkung exogener RNA.

Anmerkung:

Diese tierexperimentellen Ergebnisse (an Modelltumoren) zeigen sehr deutliche RNA-Wirkungen auf Tumorzellen. Dies sollte jedoch nicht zu übertriebenen Hoffnungen und Erwartungen bezüglich der humanen Tumorthherapie führen. Hier beschränkt sich die erfolgreiche Anwendung von Ribonukleinsäuren, wie im folgenden gezeigt, noch weitgehend auf den adjuvanten Bereich.

II.2.5.1. Non-Hodgkin-Lymphom

Donadio et al. behandelten zwei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom zusätzlich zur Chemotherapie mit RNA aus *E. coli* (täglich 20 mg RNA sublingual über knapp 2 Monate). Hierdurch wurde eine bessere

biologische und klinische Akzeptanz und Toleranz der Chemotherapie sowie eine Reduktion der Morbidität und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte erzielt [155].

II.2.5.2. Mammakarzinom

Lacour et al. führten eine randomisierte klinische Studie über einen Zeitraum von 10 Jahren durch, bei der die Wirkung exogener RNA (PolyAU) auf die adjuvante Behandlung von 300 Patientinnen mit operablem Mammakarzinom untersucht wurde. 145 Patientinnen (Kontrollgruppe) erhielten eine konventionelle Therapie (operative Beseitigung des Tumorgewebes und nach Bedarf eine Radiotherapie), während den 155 Patientinnen der Verum-Gruppe zusätzlich ab dem 8. Tag nach der Operation einmal wöchentlich über 6 Wochen 30 mg PolyAU i.v. appliziert wurden. Die Behandlung wurde nebenwirkungsfrei vertragen.

Mit dem ersten Bericht wurde eine signifikante Erhöhung der aktuellen 5-Jahres-Überlebensrate von 82% in der Verumgruppe gegenüber 72% in der Kontrollgruppe festgestellt, ebenso wie ein auffälliger, statistisch aber nicht signifikanter Unterschied beider Gruppen in bezug auf die Remissionsrate.

Patientinnen mit vom Tumor infiltrierten Lymphknoten sollten aufgrund des höheren Risikos der Metastasenbildung einer adjuvanten Immuntherapie besser zugänglich sein. Besonders bei Patientinnen mit bis zu 3 betroffenen Lymphknoten zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate in der Verumgruppe (92%) gegenüber der Kontrollgruppe (79%). Auch die rezidivfreie Überlebensrate fiel in der Verumgruppe mit 80% deutlich besser aus (Kontrolle: 67%) [156].

Eine zweite Untersuchung ergab eine statistische 8-Jahres-Überlebensrate der Verumgruppe von 71% gegenüber 57% in der Kontrollgruppe. Auch die Analyse der Untergruppe mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten bestätigte die positiven Ergebnisse der vorherigen Untersuchungen. Bei der Gesamt-Überlebensrate war der Unterschied zwischen den Gruppen mit 67% gegen 48% signifikant [157].

Auch nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren zeigte sich noch ein positiver Effekt, obwohl sich die Gruppen im Gesamtkollektiv nicht mehr signifikant unterschieden (63 zu 53%). Besonders ausgeprägt war der Effekt aber bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten. Die aktuelle 10-Jahres-Überlebensrate betrug hier bei der Verumgruppe 79% gegen 60% bei der Kontrollgruppe und die rezidivfreie Überlebensrate 69% gegenüber 52% [158].

Linneweber behandelte 14 Mammakarzinompatientinnen adjuvant zur Chemotherapie mit exogener Organ-RNA. Er stellte fest, daß die Compliance der Patientinnen, die Chemotherapie durchzuführen, durch die adjuvante RNA-Behandlung deutlich größer wurde. Die Patientinnen litten nicht oder deutlich geringer unter den Nebenwirkungen der Zytostatika und ihr Allgemeinzustand wurde verbessert [159].

II.2.5.3. Leukämie

DeCarvalho gelang es bei einigen Leukämie-Patienten, durch die intraosseeäre Instillation von RNA aus humanem Knochenmark die pathologische Zellverteilung in Richtung Normalität zu verschieben. Der Effekt setzte am 2. Tag nach der Behandlung ein, ließ aber rasch wieder nach [20].

Motiviert durch diese Ergebnisse, behandelte Demin 25 Leukämie-Patienten (schwere chronische Verlaufsform) mit RNA aus Rinderleber und -milz. Nach 6-7 i.m.-Injektionen von 500 mg RNA verbesserten sich die Symptome "allgemeine Schwäche" bei 15 von 23 und "Schwitzen" bei 9 von 12 Patienten. Die Vergrößerung der Leber nahm bei 20 von 25, die der Milz bei 13 von 18 und der Lymphdrüsen sogar bei 22 von 24 Patienten ab. So verkleinerte sich die Leber um 2-8 cm, die Milz um 3-10 cm und die Lymphdrüsen um 2-5 cm.

Auch im Blutbild trat bei 70% der Patienten eine Verbesserung der anämischen Veränderungen ein. Die Leukozytose verringerte sich bei 9 von 21 Patienten nur wenig, und auch die Lymphozytose blieb hoch. Dagegen erhöhte sich die Zahl der Thrombozyten bei 78% der Patienten. Die BSG veränderte sich nicht. Im Knochenmark von 8 Patienten wurde eine Stimulierung der Hämatopoese festgestellt. Dies äußerte sich in einer erhöhten Anzahl an Erythroblasten und Megakaryozyten sowie einer gesteigerten Mitoseaktivität der Erythro- und Myelo-Zellen. Genauere Untersuchungen der Leukämiezellen mit Hilfe eines Elektronenmikroskops zeigten nach der RNA-Behandlung, daß die exogen zugeführte RNA in die Zelle aufgenommen worden war und zu morphologischen Veränderungen geführt hatte.

Der therapeutische Effekt hielt zwischen 2 und 12 Monaten an. Eine wiederholte RNA-Behandlung bei 5 Patienten mit Rezidiven führte bei 80% zu einer längeren und stabileren Remission. Insgesamt stellten sich bei 72% der RNA-behandelten Patienten deutliche Verbesserungen ein, bei 12% weniger ausgeprägte, bei 8% keine. Bei 2 Patienten wurde die Therapie

wegen pyrogenen Nebenwirkungen abgebrochen.

Der Autor hob vor allem neben den positiven Wirkungen auf den Krankheitsverlauf hervor, daß RNA-Präparate im Gegensatz zu Zytostatika oder Strahlentherapie nicht hemmend auf die Hämatopoese wirken. Er wies auch darauf hin, daß er ausschließlich schwere Fälle behandelt hatte und vermutete, daß der therapeutische Effekt in einer früheren Phase der Erkrankung noch besser sein dürfte [20].

III. Zusammenfassung

Die hier zitierten Arbeiten zeigen eine Reihe von Möglichkeiten, chronische bzw. degenerative Erkrankungen bereits auf der Ebene des Zellstoffwechsels und damit am Entstehungsort zu therapieren. Die sich bietenden Möglichkeiten sind so vielseitig, daß eine abschließende Beurteilung auf absehbare Zeit nicht möglich scheint. Schließlich handelt es sich bei den Ribonukleinsäuren um ubiquitäre und essentielle Stoffe. Störungen in ihrem Metabolismus müssen zwangsläufig Erkrankungserscheinungen nach sich ziehen.

Es gibt verschiedene Ansatzpunkte des therapeutischen Vorgehens. So findet man adjuvante Behandlungen oder Monotherapie, den Einsatz sowohl synthetischer als auch natürlicher RNA. Es wurde neben Hefe-RNA auch homologe oder heterologe Organ-RNA verwendet. Auch die Palette der Applikationsarten ist vergleichbar breit. Diese reichen von oral über die parenterale bis hin zur topischen Anwendung.

Anmerkung:

Viele der Untersuchungen mit organspezifischen RNA wurden nicht mit REGENERESSEN durchgeführt. Jedoch sind die Methoden zur Isolierung von RNA aus tierischen Organen seit vielen Jahren standardisiert, so daß eine Vergleichbarkeit mit den REGENERESSEN gegeben ist.

Die therapeutische Breite der RNA ist sehr groß. Unverträglichkeiten sind nur bei der Anwendung hoher Dosen von Hefe-RNA und bei synthetischer RNA aufgetreten. Bei Verwendung von organspezifischer RNA, speziell bei den REGENERESSEN, wird generell die gute Verträglichkeit und Freiheit von Nebenwirkungen betont.

Die therapeutischen Effekte zeigen sich meist erst nach einigen Anwendungstagen bzw. -wochen. Typisch ist eine kontinuierliche Verbesserung über einen längeren Zeitraum. Der Wirkungshöhepunkt ist nach 6-12 Wochen erreicht. In vielen Fällen hält die Wirkung noch lange nach Ende der Therapie an, teilweise bis zu einem Jahr und länger. Dies hängt allerdings sowohl vom Krankheitsbild als auch vom individuellen Patientenstatus ab. In einigen Studien wird darüber berichtet, daß die Wiederholung der Therapie zu einer langfristigen Stabilisierung des Therapieerfolges führte. Die Anwendungsdauer ist prinzipiell nicht begrenzt.

Sowohl in der therapeutischen Anwendung als auch bei den Tierversuchen zeigt sich eine Abstufung der Wirksamkeit von der organspezifischen zur Hefe-RNA. Letztere muß bis zum 100-fachen höher dosiert werden, um parenteral vergleichbare Effekte zu Organ-RNA parenteral zu erzielen. Im Vergleich der Dosen Hefe-RNA oral zu Organ-RNA parenteral wird

im Mittel ein Faktor von ca. 1000 : 1 angegeben.

Schlußbemerkung:

Dieser Artikel stellt nur eine kleine Auswahl aus den internationalen Veröffentlichungen über biochemische und klinische Arbeiten mit Ribonukleinsäuren dar. Vieles konnte daher nur angerissen oder gestreift werden. Bei weitergehendem Interesse stellt die Fa. Labor Dyckerhoff gerne Kopien der betreffenden Originalarbeiten zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

- Adams; The Biochemistry of the Nucleic Acids, 10. Aufl., 266-340 (1986), Chapman and Hall [7]
- Adler; The Journal of Immunology, 97, 554-558 (1966) [44]
- Aksenova; Nature, 196, 443-444 (1962) [145]
- Aksenova; Nature, 207, 40-42 (1965) [146]
- Alberts; Molekularbiologie der Zelle, 1. Aufl., 423-531 (1986), VCH Verlag [15]
- Amos; Experimental Cell Research, 32, 1-13 (1963) [19]
- Batkin; Proc. Natl. Acad. Sci., 56, 1689-1691 (1966) [56]
- Beckmann; Erfahrungsheilkunde, 12, 848-853 (1989) [125]
- Beckmann, R.; Muskelkrankheiten früher und heute (2); der Kinderarzt 21 (1990), 1557-1568
- Beljaew; Vopr. Onkol., 20(7), 63-66, (1974) [154]
- Beljanski; Bull. Acad. Nat. Med., 162, 475-224 (1978) [2]
- Beljanski; Cancer Treatment Reports, 67, 611-619 (1983) [5]
- Beljanski; Expl. Cell Biol., 47, 218-225 (1979) [3]
- Belonog; Vrach. Delo, 10, 58-61 (1974) [120]
- Belous; Bull. Eksp. Biol. Med., 67, 542-544 (1969) [89]
- Belous; Bull. Exp. Biol. Med., 63, 669-670 (1967) [88]
- Belous; Ortop. Travmatol. Protez., 29, 28-33 (1968) [90]
- Belous; Ortop. Travmatol. Protez., 27(8), 14-19 (1966) [87]
- Bethge; Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie, 333, 153-164 (1973) [91]
- Bever; Neurology, 36, 494-498 (1986) [129]
- Bielka; aus: Molekularbiologie, 201-236 (1985), Verlag: Gustav Fischer [16]
- Bielka; Biol. Zbl., 99, 257-268 (1980) [13]
- Bradish; J. gen. Virol., 53, 21-30 (1981) [132]
- Bürger; Zeitschrift für Alternsforschung, 12(2), 133-139 (1958) [110]
- Butros; J. Exp. Zool., 154, 125-131 (1963) [26]
- Cameron; Am. J. Psychiatry, 120, 320-325 (1963) [116]
- Cameron; Am. J. Psychiatry., 114, 943 (1958) [113]
- Cameron; Biol. Psychiatry, 5, 365-375 (1962) [115]
- Cameron; Geriatrics, 16, 74-81 (1961) [114]
- Caujolle, F.; Bericht über die toxikologische und pharmakologische Untersuchung von RN 13 vom 7.5.1966
- Chachatrjan; Patol. Fiziol. Eksp. Ter., Heft 1, 51-53 (1986) [72]
- Chamberlain; Proc. N.A.S., 49, 918-924 (1963) [94]
- Chernukh; Bull. Exp. Biol. Med., 70, 1112-1114 (1970) [61]
- Chernukh; Bull. Exp. Biol. Med., 71, 640-642 (1971) [62]
- Cook; Science, 141, 268-269 (1963) [96]
- Darnell; Spektrum der Wissenschaft, 64-76 (1985) [8]
- Davis; Journal of the American Podiatry Association, 71, 482-486 (1981) [84]
- Davis; Journal of the American Podiatry Association, 75, 229-237 (1985) [85]
- DeCarvalho; Nature, 189, 815-817 (1961) [144]
- DeCarvalho; Nature, 197, 1077-1079 (1963) [20]
- Demin; Sov. Med., 36, 23-27 (1973) [152]
- Deshpande; Differentiation, 10, 133-137 (1978) [23]
- Deshpande; The Journal of Biological Chemistry, 252, 6521-6527 (1977) [24]
- Dobrzelewski; Acta Biochimica Polonica, 27, 75-87 (1980) [12]
- Donadio; Dtsch. Zschr. Onkol., 23, 33-35 (1991) [155]
- Ebel; Biochem. and Biophys. Res. Communications,

- 30, 148-152 (1968) [131]
- Ebel; *Int. J. Radiat. Biol.*, 16, 201-209 (1969) [141]
- Eliasson; *Nature*, 272, 184-185 (1978) [1]
- Enesco; *Candad. Psychiat. Ass. J.*, 12(1), 29-34 (1967) [97]
- Engibarian; *J. für exp. und klin. Med. der Akademie der Wissenschaften der Armenischen Unionsrepublik*, 17(6), 40-43 (1977) [71]
- Esposito; *Nature*, 203, 1078-1979 (1964) [150]
- Fencl; *Endocrinology*, 88, 279-285 (1971) [48]
- Filatov; *Vestn. Otorinolaringol.*, 4, 22-25 (1977) [92]
- Filatov; *Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolezn.*, 5, 72-73 (1978) [93]
- Fishman; *Nature*, 198, 549-551 (1963) [43]
- Fjerdingstad; *Scand. J. Psychol.*, 6, 1-6 (1965) [99]
- Fornadi; *Vortrag MedOrganica 1993*, noch unveröffentlicht [128]
- Forst; *Journal of the American Podiatry Association*, 69, 643-656 (1979) [83]
- Francuk; *MLD*, 7(7), 106 (1975) [75]
- Frolov; *Vopr. Okhr. Materin Det.*, 23(9), 12-15 (1980) [66]
- Fujii; *Biochemistry*, 62, 836-843 (1969) [51]
- Fuks; *Bull. Exp. Biol. Med.*, 68(9), 971-973 (1969) [127]
- Fuks; *Bull. Exp. Biol. Med.*, 68(9), 971-973 (1969) [78]
- Fuks; *Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR*, 26(7), 63-68 (1971) [79]
- Gabius; *FEBS. Lett*, 160, 115-118 (1983) [107]
- Gaito; *aus: Macromolecules and Behavior*, 89-102 (1966) [95]
- Galand; *aus: Niu and Segal, The Role of RNA in Reproduction and Development*, 155-166, North-Holland Publ. Co. (1973) [49]
- Gardner; *Gerontologia*, 7, 109-117 (1963) [111]
- Germaniuk; *Biull. Eksp. Biol. Med.*, 13, 153-154 (1972) [74]
- Gerster, G.: Welchen Stellenwert haben Ribonukleinsäuren in der Tumorthherapie ? *Erfahrungsheilkunde* 42 (1993) 212-216
- Gifford; *P.S.E.B.M.*, 119, 9-12 (1965) [133]
- Giza; *Archiv für Arzneitherapie*, 1, 72-76 (1976) [130]
- Goossens, N., Gastpar, H.: Über die Wirkungsweise und Toxizität von Regeneresen; *Med. Welt* 32 (1960), 1636-1640
- Gottwik; *therapeutikon*, 3, 412-418 (1989) [82]
- Grabowska; *Acta Biochimica Polonica*, 28, 135-146 (1981) [58]
- Grabowska; *Acta Biochimica Polonica*, 28, 135-146 (1981) [9]
- Guroff; *Journal of Neurochemistry*, 15, 489-497 (1968) [106]
- Guyette; *Physiology & Behavior*, 24, 971-974 (1980) [100]
- Halas; *Physiology & Behavior*, 1, 281-283 (1966) [101]
- Hou; *Chinese Journal of Internal Medicine*, 27, 325 (1988) [59]
- Hydén; *aus: Progr. in Nucl. Acid Res. and Mol. Biol.*, 6, 187-218 (1967) [109]
- Ignatev; *Voprosy Virusologii*, 2, 251-253 (1988) [134]
- Iliescu; *Rev. Roum. Med.-Virol.*, 34, 191-196 (1983) [27]
- Jacobson; *Nature*, 209, 599-601 (1966) [104]
- Kalb; *Inaugural-Diss. aus dem Pathol. Inst. d. Univ. München* (1959) [18]
- Kanehisa; *Biochim. Biophys. Acta*, 277, 584-589 (1972) [10]
- Kanehisa; *Biochim. Biophys. Acta*, 475, 501-513 (1977) [11]
- Kanehisa; *Biochimica et Biophysica Acta*, 277, 584-589 (1972) [57]
- Karabun; *Vrach. Delo*, 4, 11-12 (1975) [76]
- Kelly; *Molecular and Cellular Endocrinology*, 29, 181-195 (1983) [17]
- Kliuewa; *Ortop. Travmatol. Protez.*, Heft 7, 19-23 (1977) [55]
- Kugler; *Slowing Down the Aging Process*, 111-121, New York (1973) [112]
- Lacour; *British Medical Journal*, 288, 589-592 (1984) [157]
- Lacour; *British Medical Journal*, 288, 589-592 (1984) [34]
- Lacour; *Europ. J. of Surgical Oncology*, 14, 311-316 (1988) [158]
- Lacour; *The Lancet*, 161-164, (1980) [156]
- Lapik, A.S., Mapienko M.A.: Allgemeine Wirkung und Toxizität von Ribonukleinsäure-Präparaten; *Farmakol. i. toksikol. H.* 1 (1970), 91-92
- Leuschner, F.: Akute Toxizität von Regeneresen VC 5 an Sprague-Dawley-Ratten bei intravenöser Verabreichung. Bericht vom 6.11.1974
- Levina; *Ter. Arkh.*, 8, 62-66 (1975) [67]
- Linneweber; *Erfahrungsheilkunde*, 42(3a), 207-211 (1993) [159]

- Lodemann; *Erfahrungsheilkunde*, 8, 488-494 (1989) [6]
- Maisin; *Nature*, 186, 487-488 (1960) [142]
- Mansour; *Acta endocr.*, 54, 541-556 (1967) [50]
- Matienko; *Patol. Fiziol. Exsp. Tes.* 15(1), 45-47, (1971) [153]
- McConnell; *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 48, 1-5 (1962) [103]
- McLean; *Exp Cell Res*, 110, 1-14 (1977) [25]
- Meier; *Eur. J. Biochem.*, 146, 83-87 (1985) [14]
- Merritt; *J. Immunol.*, 94, 416-422 (1965) [41]
- Mikunis; *Kardiologija*, 12, 109-113 (1972) [73]
- Mu; aus: Niu and Segal, *The Role of RNA in Reproduction and Development*, 86-89, North-Holland Publ. Co. (1973) [54]
- Munch-Petersen; *Acta Neurol. Scand.*, 50, 553-572 (1974) [118]
- Niu; *Anat. Rex.* 136, 252-253 (1960) [149]
- Niu; *Proc. N.A.S.*, 47, 1689-1700 (1961) [147]
- Niu; *Science*, 131, 1321 (1960) [148]
- Nomura; *Spektrum d. Wissenschaft*, 92-105 (1984) [22]
- Odens; *Vitalstoffe Zivil. Krankh.*, 14, 144-146 (1969) [119]
- Orrego; *Journal of Neurochemistry*, 14, 851-858 (1967) [105]
- Perederii; *Terapewtitscheskij Archiv*, 2, 29-32 (1983) [68]
- Prutovkykh; *Patol. Fiziol. Exsp. Ter.*, 2, 64-67 (1975) [63]
- Rasvorotnev; *Antibiot. Med. Biotekhnol.*, 32(4), 285-288 (1987) [40]
- Razumowa; *Patol. Fiziol. Exsp. Ter.*, 14, 76-78 (1973) [123]
- Razumowa; *Patol. Fiziol. Exsp. Ter.*, 14, 78-79 (1970) [124]
- Repanovici; *Rev. Roum. Med.-Virol.*, 34, 183-189 (1983) [28]
- Richardson; aus: *CRC Handbook of Biochemistry of Aging*, 79-101 (1981) [108]
- Rollins; *Nature*, 209, 509-510 (1966) [21]
- Rychnev; *Vratshebnije delo*, 10, (1982) [65]
- Satake; *Nature*, Vol. 218, 768-769 (1968) [121]
- Schettler; *Einzelfallbericht vom 21.9.1993* [126]
- Schröder; *Therapiewoche*, 39, 2310-2315 (1989) [86]
- Segal; *Proc. N.A.S.*, 54, 782-787 (1965) [46]
- Shershevskaia; *Westn. Akad. Med. Nauk.*, 10, 40-44 (1978) [81]
- Shershevskaia; *Westn. Oftamol.*, 3, 59-63 (1971) [77]
- Silvestrov; *Ter. Arch.*, 53, 115-119 (1981) [139]
- Skuba; *Bull. Exp. Biol. Med.*, 89, 677-680 (1980) [70]
- Sobotka; *Cesk. Gastroenter. Vyz.* 36(6), 296-302 (1982) [60]
- Solyom; *J. Gerontol.*, 22, 1-7 (1967) [102]
- Speaker; in Gardner: *Gerontologia*, 7, 109-117 (1963) [122]
- Stebbing; *Arch. Virol.*, 64, 57-66 (1980) [30]
- Stebbing; *Archives of Virology*, 64, 57-66 (1980) [135]
- Stebbing; *J. Gen. Virol.*, 34, 73-85 (1977) [136]
- Stebbing; *J. Gen. Virol.*, 36, 351-355 (1977) [29]
- Stewart; *Arch. Virol.*, 66, 283-291 (1980) [31]
- Stewart; aus: *The Interferon System*, 27-57 (1981), Springer-Verlag [35]
- Strayer; *Texas Reports on Biology and Medicine*, 41, 663-671 (1981) [33]
- Stroun; *Cancer Research*, 38, 3546-3554 (1978) [4]
- Sugahara; *Radiation Research*, 29, 516-522 (1966) [140]
- Svirnovskii; *Bull. Exp. Biol. Med.*, 78, 1055-1058 (1974) [151]
- Taborsky; *Acta Virol.*, 21, 499-502 (1977) [36]
- Tanaka; *Kobe J. Med. Sci.* 17, 161-184 (1971) [39]
- Trutneva; *Vestnik oftal'mologii*, 85(2), 68-70 (1972) [80]
- Tschebotarjev; *Tsitol. Genet.*, 9, 546-549 (1975) [45]
- Tscherbakova; *Antibiotiki*, Heft 3, 119-123 (1981) [38]
- Tuohimaa; *Journal of Steroid Biochemistry*, 3, 503-513 (1972) [47]
- Vakulin; *Bull. Exp. Biol. Med.*, 85, 542-547, (1978) [64]
- Villee; *Science*, 158, 652-653 (1967) [52]
- Villee; *Science*, 159, 1365-1367 (1968) [53]
- Viney; *Psychological Reports*, 21, 601-605 (1967) [98]
- Wacker; *Erfahrungsheilkunde*, Heft 11, 936-939 (1981) [37]
- Wagner; *Int. J. Rad. Biol.*, 12(2), 101-112 (1967) [143]
- Wentz; *Thèse pour le Doctorat en Médecine*, 1-121 (1962) [117]
- Zemskov; *Antibiotiki*, 24(11), 853-855 (1979) [138]
- Zemskov; *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 21, 195-202 (1977) [32]
- Zemskov; *Mikrobiol. Epidemiol. Immunol.*, 9, 77-82 (1984) [69]
- Zemskov; *Mikrobiol. Epidemiol. Immunol.*, H. 9, 77-82 (1984) [137]
- Zemskov; *Mikrobiol. Zh.*, 39, 326-329 (1977) [42]