

Lehrbuchbeitrag aus

**"Eigenbluttherapie und andere autologe Verfahren - Ein Lehrbuch für die ärztliche Praxis"**

erschienen 2000, im HAUG-Verlag, ISBN 3-8304-7021-5



**Die Therapie mit Eigenblutzytokinen**

*Eine spezifische Immuntherapie in der Tumorbehandlung*

**5.1 Einleitung**

Die Therapie mit Eigenblut war, wie wir in den Vorkapiteln schon gehört haben, früher innerhalb der Schulmedizin weit verbreitet. Im klinischen Standardnachschlagewerk Pschyrembel als "i.v. Blutentnahme mit sofortiger i.m. Reinjektion" definiert, wird sie heute vor allem im Zusammenhang mit solchen chronischen Krankheiten gesehen, die durch andere Therapien nicht zu beeinflussen sind, und den Therapieprinzipien der Erfahrungsmedizin subsumiert [1].

Als "schulmedizinischer Standard" bei akuten infektiösen Erkrankungen wurde sie durch Antibiotika, Antimykotika und Virustatika verdrängt. Diese gelten als standardisierbare Behandlungsmethoden mit quantifizierbaren Wirkungs- und Heileffekten.

Ähnliches wurde mit der Einführung der Zytostatika auch in der Tumortherapie erwartet. Zwar ist die zytostatische Wirkung von Substanzen wie Arsen schon seit Jahrhunderten in der traditionellen Schulmedizin bekannt, jedoch erst die exakte Dokumentation der Wirkungsweise des zunächst als Kampfgas entwickelten Senfgases (LOST) (Übersicht in [2]) in seiner Wirksamkeit auf die Reduktion von Neuerkrankungen bei Leukämien im Kindesalter führte zum heute gebräuchlichen generellen Einsatz und zur Weiterentwicklung der Chemotherapie.

Im Gegensatz zum therapeutisch verifizierbaren Effekt der Antibiotika, Antimykotika und Virustatika konnten jedoch die Zytostatika die in sie gesetzten Hoffnungen - und das gilt bis heute - nur bei wenigen Tumorerkrankungen erfüllen. Ihr Hauptindikationsfeld bleiben Lymphome und Leukämieerkrankungen, bei denen Remissionen und Lebensverlängerung eindeutig nachgewiesen sind. Zwar sind auch bei einigen eher seltenen Tumorformen, z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom, bei Hodentumoren

und - noch nicht eindeutig gesichert - beim Ovarialkarzinom, lebensverlängernde Effekte in der Literatur beschrieben (Zusammenfassung bei [3]). Bei den häufigsten Tumorarten jedoch, die vorwiegend epithelialen Ursprungs sind, ist eine Lebensverlängerung durch die Chemotherapie gemäß wissenschaftlich biometrischer Kriterien bis heute nicht gesichert [3]. Dennoch wird sie unter Inkaufnahme therapiebedingter Nebenwirkungen bis hin zu therapiebedingten Todesfolgen [3, 4] routinemäßig durchgeführt. Vor dem Hintergrund bekannter Resistenzentwicklungen bei Infektionskrankheiten einerseits und dem eingeschränkten Indikationsspektrum der Zytostatika bei Tumorerkrankungen andererseits hat sich die Eigenbluttherapie bis zum heutigen Tage in der Erfahrungsheilkunde als potentes Therapeutikum bewährt; in der Zwischenzeit freilich mit verschiedenen Modifikationen versehen, beispielsweise der Anreicherung mit Ozon und anderem (kritische Übersicht bei [5] und vorhergehende Kapitel dieses Buches). Dass der Therapie mit Eigenblut (in Form intra- und postoperativer autologer Transfusionen) auch tumorreduzierende Wirkung zukommt, gilt heute als statistisch gesichert [6-9] und ist, in Metaanalysen zusammengefaßt, dokumentiert. Hierbei dürften die antitumorwirksamen Bestandteile wohl kaum in den Erythrozyten lokalisiert sein. Vielmehr wird die spezifische Tumorwirksamkeit den anteilmäßig vorhandenen und durch Aufbereitung des Blutes vermutlich potenzierten spezifischen, jedoch noch wenig erforschten immunaktiven Substanzen zugeschrieben. Hierzu gehören vor allem die Zytokine, insbesondere die antigeninduzierten Zytokine (z. B. Interferone, Interleukine, Tumornekrosefaktor). Siehe hierzu die Übersicht bei Ibelgauts [ 10]. Diesen Zytokinen kommt auch eine entscheidende Rolle in der spezifischen Tumorabwehr zu. Dies gilt heute als unumstritten und angesichts der Fülle der inzwischen hierzu erschienenen Publikationen weltweit als wissenschaftlich belegt. Eine erste Zusammenfassung wurde von Bergmann et al. bereits 1994 vorgelegt [ 11 ]. Hierbei handelt es sich um solche Zytokine, die entweder homologen, heterologen oder rekombinanten Ursprungs sind, d.h. um Fremdzytokine. An dieser Stelle muss vor allem auf die Pionierarbeit von Rosenberg und dessen Publikation zu Interleukin 2 verwiesen werden [ 12]. Heute wissen wir, dass den Zytokinen, soweit sie nicht autologen Ursprungs sind, nur ein therapeutisch unspezifischer Effekt zukommt, was insbesondere am Spektrum der Nebenwirkungen [ 10] erkennbar wird. Eine Individualspezifität wird ausschließlich den autologen Zytokinen zugeschrieben [7-9,13]. Molekularbiologisch sind die Zytokine zumeist Glykoproteine; funktionell gelten sie als Immuntransmittersubstanzen. Produziert und sezerniert werden sie vor allem von den Lymphozyten und hier besonders von den antigenaktivierten T-Lymphozyten. Sie aktivieren andere Zellen bzw. beeinflussen deren immunmodulatorische Funktion (Übersicht bei [10, 13]). Gegen die spezifische Wirksamkeit nicht-autologer Zytokine spricht auch der wissenschaftlich begründete Therapieansatz verschiedener Autoren, heterologe Zytokine in besonders niedriger Dosierung und dann in Verbindung mit Immunsuppressiva bzw. Zytostatika einzusetzen [ 14].

So gesehen haben die nicht-autologen Zytokine die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt, sondern können nach wissenschaftlich gesichertem Wissen nur als unspezifische Immunstimulatoren betrachtet werden. Dies betrifft nicht nur den Therapieeffekt bei Tumorerkrankungen, sondern auch die Therapie von Nicht-Tumorerkrankungen [ 15]. Eine spezifische Immunstimulation können schon aus physiologischen Überlegungen heraus ausschließlich die autologen Zytokine entfalten. Insbesondere für den Therapieeffekt bzw. für die Immunmodulation im Rahmen der Tumorthherapie ist dies bereits beschrieben [ 13, 16-21].

## *5.2 Material und Methode*

### *5.2.1 Voraussetzung*

Die In-vitro-Herstellungstechnik der Eigenblutzytokine beruht auf der Tatsache, dass

bereits im Stadium I bei Tumorerkrankungen eine relevant hohe Zahl von Tumorzellen im peripheren Blut zirkuliert [2 3 -3 1] . Dieses Phänomen wurde im Jahr 1980 zuerst beschrieben. Aus technischen Gründen war damals die Dokumentation nur nach rein morphologischen Kriterien möglich [32]. 1992 war es gelungen, dieses Phänomen auch mit immunologischer Nachweisteknik gemäß dem heute gültigen wissenschaftlichen Standard zu verifizieren [3 3]. Tumorzellen exprimieren demzufolge an ihrer Oberfläche unter anderem den Oberflächenmarker CD 44 v in der gleichen Weise wie Lymphozyten. Die Autoren gehen nun davon aus, dass die Expression dieses Oberflächenmarkers nur einem von mehreren Pathomechanismen entspricht, der Tumorzellen gleichermaßen wie Lymphozyten dazu befähigt, über die Endstrombahn das Blutgefäßsystem zu verlassen und so ungehindert - Lymphozyten imitierend - den Metastasierungsprozeß in Gang zu setzen. So hindern die Tumorzellen trotz ihrer Antigennatur die übrigen immunkompetenten Zellen daran, sie, die Tumorzellen, als Antigene zu determinieren. Mit dieser detaillierten Erstbeschreibung war es den Autoren gelungen, zusätzlich auch auf immunologischer Basis den Weg des Metastasierungspotentials von Tumorzellen nachzuweisen, welcher bis dahin ausschließlich der protektiven Expression des Schwangerschaftshormons  $\beta$ -HCG durch Tumorzellen zugeschrieben wurde.

### *5.2.2 Technische Vorgehensweise*

Der behandelnde Arzt entnimmt dem Patienten mittels eines hierzu speziell gefertigten und bereitgestellten Entnahmebesteckes Blut und schickt es zur Bearbeitung ein. Im Herstellungslabor trennt man zunächst die Erythrozyten mechanisch ab, sodann - mittels einer speziell hierfür entwickelten Technik - auch einen Teil des verbliebenen Zellgemisches, der nunmehr aus mononukleären Zellen besteht; je nach Zelldichte sind das ca. 25-30% der Zellzahl. Im nächsten Schritt wird versucht, durch vorsichtiges Zentrifugieren die äußeren Bestandteile der Zellmembranen dieser abgetrennten mononukleären Zellen einschließlich deren Oberflächenmarker, wie z.B. CD 44 v, zu depletieren [6, 32]. Die individuell unterschiedliche Beschaffenheit der Zellmembranen dieser mononukleären Zellen macht ein vorsichtiges schrittweises Vorgehen erforderlich. Wir beginnen mit 800 Upm/ 10 min. Dann kontrollieren wir visuell unter dem Phasenkontrast-Mikroskop. Wichtig ist dabei die vergleichende Evaluation der Zellmembrandichte der unbehandelten mit den behandelten mononukleären Zellen. Zur Induktion einer relevanten Zytokinexpression der In-vitro-Inkubation sind mindestens 40-60% der äußeren Zellmembranbestandteile zu depletieren. Bei nicht ausreichend erfolgter Reduktion der Zellmembrandichte sind weitere Zentrifugationsschritte anzuschließen, wobei eine Steigerung um jeweils 300 Upm pro Arbeitsschritt empfehlenswert ist. Das Ergebnis ist erneut mittels Phasenkontrast-Technik zu überprüfen. Eine völlige Zerstörung der Zellmembranen ist jedoch zu vermeiden, weil das hieraus resultierende therapeutische Substrat klinisch nur noch wie eine Vakzine wirken würde. Im labortechnischen Erfolgsfall gelingt es, nicht nur die freigelegten Tumorzellen, sondern auch die Tumorantigen-phagozytierenden Makrophagen als Antigenträger in vitro zu präsentieren. Durch die In-vitro-Zugabe der zuvor abgetrennten unbehandelten mononukleären Zellen werden die so zur Antigenpräsentation modifizierten mononukleären Zellen (Tumorzellen und Makrophagen) und deren abgetrennte Zellenoberflächenbestandteile gemeinsam den unbehandelten Leukozyten in vitro mittels Inkubation präsentiert. Mit dieser Antigenpräsentation gelingt es, in vitro Antigen-Antikörper-Reaktionen spontan auszulösen, insbesondere ohne die Zugabe der klassischen Immunaktivatoren, wie beispielsweise PHA, Freudsches Adjuvans o. ä.. Im Gegensatz zu anderen labortechnischen Verfahren verwenden wir nicht nur selektiv bestimmte Zellpopulationen, wie z. B. isolierte Natural Killer Cells oder aktivierte T-Lymphozyten, sondern die (mononukleären) immunkompetenten Zellen des peripheren Blutes in ihrer Gesamtheit. Ziel und Absicht des Inkubationsprozesses ist es, diese unter

Entwicklung ihrer auch heute noch nicht endgültig erforschten immunogenen Potenzen und Interaktionen in vitro alle immunkompetenten Blutbestandteile des Patienten zur Zytokinexpression anzuregen. Da wir auf die Zugabe jeglicher allogener oder heterogener Substanzen (Immunstimulatoren) verzichten, induzieren wir - zunächst in vitro - ausschließlich spezifische Immunreaktionen und schließen damit unspezifische, zusätzlich gegen diese heterogenen Immunstimulanzien selbst gerichtete Immunreaktionen bereits initial (in vitro) aus. Für die klinische (in vivo) Anwendung sollen damit unerwünschte Nebenreaktionen unspezifischer Genese vermieden werden, wie diese von den herkömmlichen (unspezifisch wirksamen) Immunstimulanzien hinreichend bekannt sind. Mit dieser In-vitro-Technik [6, 32] dürften in vitro neben den Zytokinen auch andere immunaktive Substanzen generiert werden; so ist z.B. auch die Produktion spezifischer Tumorantikörper zugrunde zu legen. Als sensitiver Nachweis dafür, ob tatsächlich in vitro während des Inkubationsvorganges immunologische Prozesse in Gang gesetzt worden sind oder nicht, eignen sich die Zytokine als die Signaltransduktoren besonders gut. Hierzu werden zunächst prae incubationem die folgenden Zytokine bestimmt: Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) Interleukin 2 Rezeptor (s IL 2-R) Die Messtechnik erfolgt mittels der Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Nach Abschluss des Inkubations- und Herstellungsvorganges erfolgt die zweite Messung diesmal der in vitro generierten Zytokine, wie bereits beschrieben. Zur Herstellung und Abgabe als Arzneimittel kommt es nur dann, wenn im Rahmen des Inkubationsprozesses eine Anreicherung von mindestens 200% und mehr bezüglich zwei von drei dieser obengenannten Zytokine erfolgte. Anderenfalls muss erneut Blut entnommen und der gesamte Vorgang wiederholt werden. Eine freiwillige, vom Gesetzgeber nicht geforderte Qualitätssicherung ist durch die Akkreditierung an das College of American Pathologists (CAP) zusätzlich erfolgt, womit sichergestellt ist, dass die Qualitätskontrollen zusätzlich auch den international geforderten Standards entsprechen.

### *5.3 Klinisch therapeutische Ergebnisse*

Wie die körpereigenen Zytokine - ob nun in vivo spontan generiert oder als Arzneimittel injiziert - ihre Wirksamkeit entfalten, ist wissenschaftlich noch nicht endgültig belegt. Die folgende Arbeitshypothese erscheint jedoch schlüssig: Zytokine sind Signaltransduktoren des Immunsystems. Als solche - davon ist auszugehen - docken sie post injectionem an die Rezeptoren der in der Endstrombahn zirkulierenden und der gewebsständigen immunkompetenten Zellen an. Ihre weitere transmittierende Potenz entfalten sie dann nicht nur lokal, sondern über den Gefäßweg im Tumorgewebe des gesamten Organismus. Therapeutisch applizieren wir - dies hat sich aus der Erfahrung heraus bewährt - jeden zweiten Tag je eine Ampulle à 2 ml subkutan, z.B. in die Abdominalregion. Da es sich um eine spezifische Immunstimulation handelt, wird am Injektionsort keinerlei entzündliche Infiltration induziert, wie dies bei herkömmlichen Immunstimulantien sonst der Fall ist. Die klinische Erfahrung hat statt dessen gezeigt, dass ab der 3. bis 5. Injektion sowohl am ggf. verbliebenen Resttumor als auch an den Metastasen eine entzündliche Infiltration ausgelöst wird. Diese entzündliche Infiltration ist zwar grundsätzlich dosisabhängig, folgt jedoch anderen Gesetzmäßigkeiten, als wir es von den direkt und quantitativ wirksamen Arzneimitteln her kennen. Im Gegensatz hierzu haben die signaltransduzierenden Zytokine anscheinend eine qualitative und nicht eine quantitative Funktion.

### *5.4 Laborparameter*

Es empfiehlt sich, zweiwöchig ein Differentialblutbild anzufertigen, wobei vor der

Therapie die Basisdokumentation erfolgen sollte. Die zusätzliche Lymphozytentypisierung, insbesondere die quantitative Dokumentation der CD 4-, CD 8-, B-, T- und NK -Zellen, ist für die Bewertung des Therapieerfolges hilfreich. Das gleiche gilt für den Zeitpunkt der Beendigung der jeweiligen Therapieserie. Eine Zwischenuntersuchung nach 6wöchiger Therapie ist sinnvoll. Soweit Kostengründe dem entgegenstehen, kann von der Lymphozytentypisierung abgesehen werden. Eine initiale, eine Zwischen- und eine Enddokumentation pro Serie gilt auch für die Tumormarker. Wie bei den natürlich in Gang gesetzten spezifischen Entzündungsreaktionen (targeting) ist auch unter der Therapie von folgenden Veränderungen der Laborparameter auszugehen: Zunächst kommt es zu einer nur kurz andauernden Leukopenie mit reaktiver Lymphopenie, was wir als Auswanderung der immunkompetenten Zellen in das Tumorgewebe deuten. Sodann tritt eine reaktive Leukozytose ein. Diese ist direkt abhängig einerseits von der Tumormasse und deren Ausbreitung bzw. Metastasenverteilung, andererseits vor allem von der vortherapiebedingten Immun-Restkompetenz des Patienten. Wenn man die Lymphozytentypisierung in kürzeren Abständen durchführt, fällt dabei primär eine deutliche Reduktion der B-Lymphozyten auf, entsprechend der Initialphase einer Immunantwort. Auch die Antikörper produzierenden Plasmazellen reduzieren sich entsprechend der initialen Immunaktivierung im Gewebe besonders augenfällig. Ab der dritten Therapiewoche kommt es zum deutlichen Anstieg der NK-Zellen im peripheren Blut, was wir als erstes Zeichen der regenerativen Aktivierung auf Knochenmarksebene deuten. Die Phase der NK-Zellaktivierung wird begleitet von klinisch relevanten Symptomen im Sinne einer entzündlichen Infiltration. Bei Knochenmetastasen beispielsweise wandelt sich der im allgemeinen dumpfe, schwer definierbare Schmerz durch die Behandlung in einen typischen, dem Patienten eher vertrauten Entzündungsschmerz, der jetzt sogar als wohltuend, weil bekannt, verspürt wird. Die Patienten wollen dann oft die Dosis erhöhen, was wir jedoch keinesfalls empfehlen können. Bei Lebermetastasen empfiehlt sich parallel die Dokumentation der ? GT, der alkalischen Phosphatase (AP) und der Transaminasen (SGOT und SGPT). Therapieinduziert kommt es hier zum Anstieg von AP und ? GT, SGOT und SGPT bleiben weitgehend unverändert. Nach unseren bisherigen Ergebnissen verhalten sich Tumormarker unter Therapie unterschiedlich. Sie können sowohl ansteigen als auch abfallen. Dies gilt besonders für diejenigen, die labortechnisch mittels Antigen-Antikörper-Reaktion bestimmt werden, wie z.B. PSA, CEA und CA 15-9. Sogar bei Tumorremissionen, die wir mit den bildgebenden Verfahren dokumentieren, haben wir einen deutlichen Anstieg der Tumormarker erlebt. Bis heute ist nicht klar, auf welchen pathophysiologischen Vorgängen dieses Phänomen beruht. Wahrscheinlich spielt eine Rolle, dass es sich bei diesen Tumormarkern um Tumorantigene handelt. Diese haben durch die therapiebedingte Tumordestruktion und die damit verbundene vermehrte Freisetzung von Tumormaterial auch ein entsprechend vermehrtes Substratangebot. Dies würde ihr teilweises Ansteigen bei anfänglichen Laborkontrollen erklären. Mit zunehmender Heilung und über die gesamte Therapie hin gesehen sollten freilich die Tumormarker dann in jedem Fall abfallen. Wir hoffen, diese Phänomene durch unsere weiteren Studien pathophysiologisch bald verbindlicher erklären zu können. Tierexperimente freilich waren und sind für solche Studien nur bedingt tauglich. Denn zwischen spontan (in vivo) induzierten Tumoren und deren Metastasierungsverhalten einerseits und den experimentell (in vitro/in vivo) induzierten Tumoren andererseits besteht ein erheblicher sensitiver und auch immunologisch definierter Unterschied; insbesondere, was die immunologische Akzeptanz und Immunantwort betrifft, wie z.B. im transgenen Tier.

*5.5 Bei der Therapie beobachtete Effekte* Wie bei einer spezifischen Immunreaktion zu erwarten, kommt es ausschließlich am Ort des Tumors und der Metastasen zur entzündlichen Infiltration. Damit wird physiologisch die Spontanheilung eingeleitet. Dies ist bei kutanen Metastasen besonders gut zu beobachten, was bei Patientinnen mit Mammakarzinom gut augenscheinlich wird. Im Niveau der Haut liegende lentiginöse Metastasen, die, porzellanartig imbibiert,

zunächst wenig auffallen, entwickeln beispielsweise nach einer (Mindest-) Therapiedauer von 2-3 Wochen eine gut sichtbare entzündliche Infiltration. Auch bei einer Lymphangiosis carcinomatosa können therapiebedingt sicht- und tastbare Entzündungsreaktionen im Bereich der Lymphbahnen entstehen. Bei tiefliegenden Tumorarealen kann man entsprechende Entzündungsphänomene mit bildgebenden Verfahren dokumentieren. Dabei fallen in unmittelbarem Zusammenhang mit der Eigenblutzytokine-Therapie entstandene, mehr oder weniger starke Randzonen auf, mitunter auch mit einer zentralen Nekrosenbildung. Hierfür haben wir computertomographisches, NMR- und auch konventionelles röntgenologisches Bildmaterial vorliegen.

**5.6 Auswahl der Patienten** Die Eigenblutzytokine-Therapie wurde bislang vorwiegend bei solchen Patienten durchgeführt, die von den vorbehandelnden Ärzten - auch den Patienten selbst gegenüber - als "austherapiert" bezeichnet worden sind. Es handelte sich dementsprechend fast ausschließlich um Krebskranke, die sich bereits einer Chemotherapie und/oder einer Strahlentherapie unterzogen hatten, bei denen jedoch trotz allem eine Tumorprogression zu verzeichnen war. Dabei wurde die Eigenblutzytokine-Therapie entweder allein oder in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen angewandt, unter denen jedoch zuvor ein progressiver Verlauf nicht verhindert werden konnte. Erste statistisch verwertbare Therapieergebnisse wurden in Vorbereitung einer Studie im Jahre 1998 in Form einer rückschauenden Stichprobenuntersuchung aus unselektierten Patientenunterlagen der Jahrgänge 1996 und 1997 untersucht. Die Ergebnisse eines halben Jahres Therapieverlauf wurden in einer gutachtlichen Stellungnahme zusammengefasst. Bei den Completern, also denjenigen Patienten, denen mindestens zwei Therapieserien (6 Monate) verabreicht werden konnten, führte die oben beschriebene Anwendung der Eigenblutzytokine in 45% zu "...einer Abnahme der Tumormasse, ...einer Tumoreinschmelzung (oder) ... zu einer stabilen Phase" [34].

**5.7 Therapiedauer** Die Therapie sollte solange fortgesetzt werden, bis verbliebene Resttumore oder Metastasen vollends eingeschmolzen sind. Anschließend kann man das Verfahren auch diagnostisch zur jährlichen Kontrolle nutzen: Bei erneutem Auftreten von Mikrometastasen ist in vitro wieder mit einer erhöhten Zytokinanreicherung zu rechnen.

**5.8 Diskussion und Ausblick** Neue Therapieverfahren, die von außerhalb der Betriebsstätten pharmazeutischer Großbetriebe oder von außerhalb der Universitäten kommen, gelten zumindest in Europa von vornherein als "umstritten". Auch das von mir vorgestellte Therapieverfahren mit Eigenblutzytokinen führte sowohl bei Befürwortern als auch bei Gegnern in der Fach- und in der Laienpresse nicht selten zu Kontroversen und oft emotionsgeladenen Diskussionen. Die Bereitschaft, zu solchen Therapieverfahren klinisch wissenschaftliche Studien durchzuführen, ist dementsprechend sehr gering, obwohl öffentliche und halböffentliche Einrichtungen, die gerade für solche Forschungsprojekte erhebliche öffentliche Mittel erhalten, hierzu unvoreingenommen verpflichtet wären (z.B. [35]). Wir beabsichtigen, in den geplanten und jetzt (1999) anlaufenden Studien die bislang kasuistisch belegte Wirksamkeit der Eigenblutzytokine auf das Tumorwachstum und ihren positiven Einfluss auf die Lebensqualität auch statistisch belegen zu können.

## Literatur

[1] Pschyrembel, W., Zink, Ch., Dornblüth, O.: Klinisches Wörterbuch. de Gruyter & Co, Berlin 1990

[2] Klehr, N.W.: Spätmanifestation bei ehemaligen Kampfgasarbeitern unter besonderer Berücksichtigung der cutanen Befunde. Z. Hautkr. 59 (17) 1161-1170 (1984)

- [3] Abel, U.: Die zytostatische Chemotherapie fortgeschrittener epithelialer Tumoren. Eine kritische Bestandsaufnahme. 2. Aufl, Hippokrates, Stuttgart 1995
- [4] Verstärkung toxischer Wirkungen durch die kombinierte Gabe von 5Fluorouracil und Salzen der Folsäure. Arzneimittel- Schnellinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte. Deutsches Ärzteblatt 9 1, Heft 3 1/32, August 1994 (39) C- 1383-1383
- [5] Gedeon, W.M.: Erfahrungsheilkunde und Naturheilverfahren - Eine Einführung in die biologische Medizin. 2. Aufl. Karl F. Haug Verlag, Heidelberg 1991
- [6] Stand der Eigenblut-Therapie und ihre Perspektiven bei Tumorerkrankungen. 1. Berichtsband, Bad Heilbrunner Therapiesgespräche, November 1997, A. Vogl, München
- [7] Varnvakas, E., Moore, S.B.: Perioperative blood transfusions and colorectal cancer recurrence: Qualitative statistical overview and metaanalysis. Transfusion 1993, Sept. 33 (9): 754-765
- [8] Heiss, M.M., Mempel, W.: Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. Lancet, 1993, November 27, 342: 1328-1333
- [9] Heiss, M.M., Mempel, W. et al.: Blood transfusion-modulated tumor recurrence first results of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. J. Clin. Oncol. 1994, Sept. 12 (9): 1859-1865
- [10] Ibelgaufts, H.. Lexikon Zytokine. Medikon Verlag, München 199 2
- [11] Bergmann, L., Mitrou, P.S.: Cytokines in Cancer Therapy. Karger, Freiburg 1994
- [12] Rosenberg, S.A.: The development of new immunotherapies for the treatment of cancer using interleukin 2. Arm. Surg. (19 8 8) 2 08, 12 1 135
- [13] Zetkin/M.H. Schaldach: Lexikon der Medizin. 16., neubearb. Auf. Ullstein Medical, Wiesbaden 1999
- [14] Bastert, G., Ahlert, T., Schmid, H., Kaufmann, M.: Ultra-low-dosis Interleukin-2 (Poleukin) und Interferon-a (Roferon-A3) mit und ohne Tumorzellvaccine in Kombination mit Antiimmunsuppressiva bei fortgeschrittenen Malignomen. Onkologisches Labor der Universitätsfrauenklinik Heidelberg, 2. Version, Januar 1992
- [15] Hartung, 1-I.-P., Toyka, K. V., Hohlfeld, R.: Behandlung der multiplen Sklerose mit IFN-B. Deutsches Ärzteblatt 91, Heft 14, 8. April 1994 (27) C-643-646
- [ 16] Mahl, A., Nasiv, W., Nechit, M., Vatou, V., Klehr, N.W.: EigenblutZytokine, spezifische Signaltransduktion. 9. informationstagung über Eigenblut-Transfusion, München, 1996
- [17] Mahl, A., Nechit, M., Vatou, V., Klehr, N.W.: In vitro activation of cytokine-genes. Pt International Dresden Symposium on Immunotherapy of Cancer, Dresden 19 9 6
- [18] Klehr, N.W.: Die Therapie mit Eigenblut-Zytokinen. IV. Internationale Konferenz für Naturheilkunde in Budapest, 7. bis 9. Juni 1996

- [19] Klehr, N. W.: Krebstherapie: Eigenblut-Zytokine (ATC), die gesteuerten Selbstheilungskräfte des Körpers. *Der Freie Arzt* (37) 16-18, Nr. 3 (1996)
- [20] Rauchfuß, E., Mahl, A., Nasif, W., Klehr, N.W.: Anwendung von Eigenblut-Zytokinen in der Behandlung des fernmetastasierten Pankreaskarzinomes. *Klinitschna Chirurgija* (Zeitschr. Klinische Chirurgie) 8, 1996, 21-23
- [21] Rauchfuß, E., Mahl, A., Nechit, M., Vatou, V.: Effectiveness of autologous cytokines (interferon, interleukin, tumor necrosis factor) in the treatment of pancreatic cancer. *Ist International Dresden Symposium on Immunotherapy of Cancer*. Dresden 19 9 6
- [22] Grummt, T., Wunderlich, H.-G., Grummt H.-j. (Umwelt Bundes-Amt): Individuelle Zytokinmuster bei gesunden Personen und Tumorpatienten und die eventuelle Bedeutung für die autologe Transfusion. Posterband anlässlich der 9. Informationstagung über Eigenblut-Transfusion. München 1996
- [23] Pantel, K., Izbicki, J.R., Angstwurm, M., Braun, S., Passlick, B., Karg, O., Thetter, O. and Riethmüller, G.: Immunocytological Detection of Bone Marrow Micrometastases in Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Research* 53, 1027-103 1, March 1, (1993)
- [24] Pantel, K., Schlimok, G., Braun, S., Kutter, D., Lindemann, F., Schaller, G., Funke, I., Izbicki, J.R., Riethmüller, G.: Differential Expression of Proliferations-Associated Molecules in Individual Micrometastatic Carcinoma Cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 85, No. 17,1 (1993)
- [25] Pantel, K., Schlimok, G., Angstwurm, M., Weckermann, D., Schmaus, W., Gath, H., Passlick, B., Izbicki, J.R., Riethmüller, G.: Methodological Analysis of Immunocytochemical Screening for Disseminated Epithelial Tumor Cells in Bone Marrow. *J. Hematotherapy* 3: 165-173 (1994)
- [26] Pantel, K.: Detection, monitoring and characterization of micrometastatic carcinoma cells: Implications for autologous stem cell transplantation. *Recent Advances in hematopoietic stem cell transplantation clinical progress, new progress, new technologies and gene therapy*. University of California, San Diego, School of Medicine, March 10- 12, 1994, San Diego, Hilton Beach & Tennis Resort, California
- [27] Osborne, M.P., Rosen, P.P.: Detection and Management of Bone Marrow Micrometastases in Breast Cancer. *Oncology*, August 1994
- [28] Hansen, E., Frey, 1., Knüchel-Clarke, R., Rüschoff, J., Taeger, K.: Tumorzellen im Wundblut bei Tumorchirurgie und ihre teilweise Elimination durch Leukozytenfilter. *Hämatologie*, München, Sympomed, 1994, Vol. 3, pp 116-122
- [29] Potter, J.F., Longenbaugh, G., Chu, E., Dillon, J., Rohmsdahl, M., Malmgren, A.: The relationship of tumor type and resectability to the incidence of cancer cells in blood. *Surg. Gyn. Obstet.* 1960, 44:734738
- [30] Tarin, D., Price, J.E., Kettlewell, M.G.W.: R.G. of human tumor metastasis studied in patients with peritoneovenous shunts. *Cancer Res.* 1984, 44: 3584-3592
- [31] Riethmüller, G. (1996): Genetische und immunologische Therapie des Krebses, Fakten und Mythen. Vortrag Ärztlicher Verein München, Ludwig-Maximilian-Universität,

München, 29.02.1996

[32] Klehr, N.W., Bretz, S., Pott, C.: Morphologische Untersuchungen in der Leukozyten-Langzeitkultur. 2. Eine neue Nachweismethode für proliferationsaktive Tumorzellen aus dem peripheren Blut. Z. Hautkr. 55 (9) 588-601 (1980)

[33] Arch, R., Wirth, K., Hofmann, M., Ponta, H., Matzku, S., Herrlich, P., Zöller, M.: Participation in Normal Immune Responses of a Metastasis-Inducing Splice Variant of CD44. Science, 31. July 1992, Volume 257, pp. 682-685

[34] Kiesewetter, H: Gutachterliche Stellungnahme zur Beurteilung der allgemeinen Wirksamkeit des Arzneimittels Eigenblutzytokine in der Tumormedizin. Berlin 1999

[35] Gallmeier, W.M., Kaiser, G., Kappauf, H., Brinkmann, J.: Arbeitsgruppe biologische Krebstherapie, ein Projekt der Deutschen Krebshilfe. Bonn 1992

[www.krebsbehandlung.de](http://www.krebsbehandlung.de)