Dauertherapie mit RNA bei Muskelerkrankungen, eine Zwischenbilanz nach 8 Jahren

R. Beckmann

Zur Bewertung meiner eigenen therapeutischen Erfahrungen mit RNA in den letzten 8 Jahren stehen mir mehr als 30 Jahre Erfahrung der Therapie von Muskelerkrankungen ohne diese Therapie vergleichend zur Verfügung. Die grundlegenden Erkenntnisse über diese Erkrankungen sind in umfangreichen Lehrbüchern zusammengefaßt und können in stark verkürzter Form mit dem im Anhang zitierten Sonderdruck abgerufen werden.

Eine Reihe von Gründen erlaubte es nicht, in den letzten 8 Jahren eine randomisierte, kontrollierte Studie mit RNA mit Prüfung der Signifikanz der möglichen Aussagen durchzuführen. Ein wesentlicher Grund ist die für eine Beurteilung erforderliche Bildung genügend großer Patienten-Kollektive. Unabhängig davon sind unterschiedliches Alter, unterschiedliche Manifestation und Progression sowie weitere Besonderheiten Störfaktoren für die Vergleichbarkeit von Gruppen in einer kontrollierten Studie. Ein weiterer schwerwiegender Punkt ist die jahrelange Dauertherapie innerhalb einer Studie. Hieraus ergeben sich bezüglich der konsequenten Applikation der verordneten Präparate Unsicherheiten in der freien Arztpraxis, die unvermeidlich ebenfalls die Aussagefähigkeit der Ergebnisse in den einzelnen Gruppen einschränken. Vor allem ist leider kein schnelles, überzeugend erkennbares oder spürbares Ansprechen zu erwarten, vergleichbar z.B. mit der Insulinwirkung beim Diabetes mellitus. Daher haben wir eine retrospektive Erhebung bei Patienten, welche teils mit RNA, teils ohne RNA in den letzten Jahren behandelt worden waren durchgeführt.

Sie waren von den in Tabelle 1 aufgelisteten Muskeldystrophien und neurogenen Muskelatrophien betroffen.
Für den therapeutischen Nihilismus bei den niedergelassenen

Tabelle 1: Aufschlüsselung der Diagnosen in der Patientenbefragung von 1993

22 Patienten mit Muskeldystrophie, davon	
	10 mit DUCHENNE MD
	6 mit Gliedergürtel MD
	2 mit BECKER-KIENER MD
	1 mit BATTEN-TURNER MD
	1 mit LANDOUZY-DEJERINE
	1 mit Beckengürtel MD
	1 mit mitochondrialer Myopathie
7 Patienten mit Muskelatrophie, davon	
	1 mit HMSN I
	1 mit HMSN II
	3 mit spinaler MA KUGELBERG-WELANDER
	1 mit spinaler MA VULPIAN-BERNHARDT
	1 mit spinaler MA WERDNIG-HOFFMANN

Kollegen geradezu beispielhaft ist ein Brief, den mir Anfang September ein 51-jähriger Patient mit Gliedergürtelmuskeldystrophie schrieb: "Medikamente habe ich noch nie für meine Muskelkrankheit bekommen. Die von Ihnen vorgeschlagenen Medikamente hat mein Arzt mir nicht verschrieben. Für Muskelkrankheiten gibt es keine Arznei, sagt mein Hausarzt." Tatsächlich haben die bisherigen Forschungsprogramme, deren Zahl unübersehbar ist, zu keinen spektakulären therapeutischen Erfolgen geführt.

Die Applikation von RNA scheint aussichtsvoll für eine Beeinflussung des pathologischen Muskelprozesses zu sein. Diese Vermutung wird gestützt von der Feststellung, daß die Proteinsynthese in Fibroblasten, Muskelgewebe und Blutzellen von Patienten mit Duchenne MD bei in vitro Messungen um ca. 40 bis 60 % gegenüber den Kontrollen erniedrigt war. Die Aktivitätsverminderung der Proteinsynthese bei der BECKER-KIENER MD betrug etwa 25 bis 40 %, bei der Schultergürtel MD 40 % und bei der kongenitalen MD 35 %. Bei Dermatomyositis und CURSCHMANN-STINERT´scher

Myotonia dystrophica konnten hingegen keine Unterschiede in der Protein-Synthese gegenüber den Kontrollen nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist außerdem, daß bei Patienten mit einer verminderten ribosomalen Proteinsynthese-Aktivität auch eine erhöhte Creatin-Kinase-Aktivität und Myoglobinkonzentration im Blutserum gefunden wurde (Pöche et al. 1989).

Obwohl noch kein absolut wirksames therapeutisches Prinzip bei den Muskeldystrophien und neurogenen Muskelatrophien bekannt geworden ist, wurden zahlreiche pathophysiologische und pathobiochemische Detailbefunde erarbeitet, die eine brauchbare Konsequenz für therapeutisches Handeln erlauben. Die genannten Krankheiten sind demnach behandelbar, wenn auch nicht heilbar. Allerdings werden die erarbeiteten Stoffwechselbefunde hinsichtlich ihres wirksamen Stellenwertes unterschiedlich beurteilt, zum Teil auch abgelehnt. Der Arzt in der freien Praxis wie auch in der Klinik bleibt nicht frei von der Belastung, Not und Sorgen des Betroffenen und seiner Familie, seinen Angehörigen mitzutragen.

Unter diesen Gesichtspunkten haben die symptomatischen Behandlungsmaßnahmen folgende Ziele:

1. Milderung der Symptome
2. Erhalt der noch vorhandenen Bewegungsfunktionen, insbesondere der Gliedmaßen mit der Gehfähigkeit
3. Verhütung von Kontrakturen und Deformierungen der Wirbelsäule und des Thorax
4. Optimale Förderung der psychischen und geistigen Entwicklung.
5. Rehabilitation und Integration

Hieraus resultieren folgende Therapiemaßnahmen:

1. Krankengymnastische Maßnahmen: Isometrische Übungen mit sog. Klopfdruck, auch Unterhauttechnik (TEIRICH-LEUBE)
2. Medikamentöse Verordnungen: RNA und Organotherapeutika, Vitamin E, Magnesium u. a..
3. Orthopädische Hilfen und ggf. chirurgische Interventionen, einschließlich Behebung von Frühkontrakturen.
4. Pädiatrische bzw. internistische Behandlung bzw. Prophylaxe

und Überwachung von Herz (z.B. "dystrophic heart disease") und Lungen, sowie Komplikationen

5. Ausreichende und zweckmäßige Ernährung:
   a) Reichlich Eiweiß (wichtigster Zellbaustein) für Aufbau, Erhaltung und Reparation von Zellen. Nur hierdurch ist die Erhaltung des Funktionsoptimums der Skelettmuskulatur möglich.
   b) Kohlenhydrate und Fett gerade ausreichend für den Energiebedarf. Dabei hoher Gehalt an hochungesättigten Fettsäuren (Pflanzenfette und -öle)
   c) Genügend Vitamine und Mineralien: Vitamin E (1-3 mal 100 mg α-Tocopherol tgl.), Substitution von Vit. B_1, B_2, B_6 sowie Magnesium und Kalium.

Die Verteilung dieser Therapiemaßnahmen bei den von uns befragten Patienten ist in Tabelle 2 enthalten.

Tabelle 2: Weitere Angaben der Patientenbefragung

	Muskeldystrophien		Muskelatrophien	
Alter bei Diagnose	zw. Geburt u. 65, überwiegend aber im Kindesalter (Ø 12 J.)		zw. 4 und 65 Jahre (Ø 24 J.)	
		Pers.		Pers.
Arzneimittel (zw. 0 und 10 pro Person)	Vit. E Thymus CPM-Substanzen Laevadosin RNA (Muskel) Ca-Antag. Mononucleotide Bestatin Anabolika	12 12 11 8 7 5 5 2 2	RNA Keltican CPM-Substanzen Neurotropica Thymus Vit. E	4 4 3 3 2 2
Krankengymnastik	86 %		71 %	
Orthop. Hilfsmittel	77 %		71 %	
Chirurg. Korrekturen	32 %		43 %	
Spez. Ernährung	14 %		14 %	

Nachdem sich vor wenigen Jahren der Eindruck verstärkte, daß zusätzlich andere Organotherapeutika (cytoplasmatische Substanzen = CPM) eine um mehrere Jahre längere unterschiedliche Stabilisierung, eine deutlich verlangsamte Progression und vereinzelt sogar eine verbesserte Motorik bewirken können, wurden die RNA aus Muskulatur und Rückenmark bzw. Thymus und Stammganglien , sowie aus Zwischenhirn und Lymphknoten mit CPM kombiniert verabfolgt. Sofern eine cardiale Beteiligung diagnostiziert wurde, kamen entsprechende Maßnahmen zusätzlich in Betracht.

In den Tabellen 3 bis 5 sind 3 exemplarische Fallbeispiele angeführt.

Tabelle 3: Fall 1

Diagnose im Alter von 15 Jahren (1983):
BECKER-KIENER Muskeldystrophie
Geschlecht: männlich; geboren: 1968

Therapie:
seit 1987 mit L-Carnitin und seit 1989 mit α-Tocopherol
seit 10/91 zweimal wöchentlich je eine Ampulle Regeneresen Muskulatur

Der Patient hatte bei Beginn der Therapie mit Regeneresen Schwierigkeiten beim Treppensteigen, Aufheben und Tragen von Gegenständen, er stolperte manchmal.
Durch die Behandlung mit Regeneresen und CPM seit 1991 erfolgte eine Stabilisierung, der Patient stolpert weniger und fällt seltener hin.

Tabelle 4: Fall 2

Diagnose im Alter von 3 Jahren (1974):
DUCHENNE Muskeldystrophie
Geschlecht: männlich; geboren:1971

Behandlungsschema mit Regeneresen:

9/83- 1/84	2 Ampullen Muskulatur pro Woche
5/84- 7/84	zweimal wöchentlich je 1 Ampulle Muskulatur abwechselnd mit 1 Ampulle Thymus, Lymphknoten, Rückenmark, Stammganglien oder Zwischenhirn
8/84	1 Ampulle Muskulatur pro Woche (Urlaub)
9/84	1 Ampulle Muskulatur abwechselnd mit 1 Ampulle Thymus, Lymphknoten, Rückenmark, Stammganglien oder Zwischenhirn pro Woche
10/84-12/85	zweimal wöchentlich je 1 Ampulle Muskulatur und Thymus
1/86- 1/87	1. Woche:
Tag 1:	je 1 Ampulle Muskulatur, Rückenmark
Tag 2:	je 1 Ampulle Thymus, Zwischenhirn
2. Woche:	
Tag 1:	je 1 Ampulle Muskulatur, Thymus
Tag 2:	je 1 Ampulle Thymus, Stammganglien
3. Woche:	
Tag 1:	je 1 Ampulle Muskulatur, Rückenmark
Tag 2:	je 1 Ampulle Thymus, Stammganglien
4. Woche:	
Tag 1:	je 1 Ampulle Muskulatur, Thymus
Tag 2:	je 1 Ampulle Thymus, Stammganglien
5. Woche:	
Tag 1:	je 1 Ampulle Muskulatur, Rückenmark
Tag 2:	je 1 Ampulle Thymus, Zwischenhirn
bis 3/89	2 Ampullen Muskulatur pro Woche

Im März 1989 ist der Patient im Alter von 18 Jahren verstorben. Zu seinem 18. Geburtstag hatte er ein großes Fest veranstaltet. Er war zuletzt 180 cm groß und hat in einer Hockeymannschaft für Rollstuhlfahrer gespielt. Während der Behandlungszeit mit Regeneresen kam es zu keiner Verschlechterung der Lebensqualität, der Junge litt praktisch nie unter den üblichen Erkältungskrankheiten. Als die Krankheit im Alter von 3 Jahren diagnostiziert wurde, prognostizierten die Ärzte ein Lebensalter von 12 Jahren. Hieran gemessen stellt die Therapie mit Regeneresen einen erheblichen Fortschritt dar.

Tabelle 5: Fall 3

Diagnose im Alter von 9 Jahren:
Fazio scapulo humerale Muskeldystrophie
Geschlecht: weiblich; geboren: 1962

Bis zum Alter von 24 Jahren nur selten auftretende leichte Muskelschwächen, dann langsame Verschlechterung des Zustandes (Spaziergänge nicht mehr möglich, Treppensteigen nur mit Hilfe möglich), Selbständigkeit blieb aber erhalten.

Therapie: seit 1991 dreimal wöchentlich Regeneresen RN13 und Muskulatur
seit Okt./Nov 1992 Stabilisierung des Zustandes

Sie zeigen, daß bei der Duchenne-Muskeldystrophie eine gut bewertbare Abweichung vom Spontanverlauf erkennbar ist, die sich vor allem durch eine praktisch konstant gehaltene Lebensqualität auszeichnet. Bei anderen Patienten war die Bewertbarkeit nur dann etwas verwaschen, wenn keine konsequente Dauertherapie durchgeführt worden war.

Bei Muskelatrophien ist die Bewertung schwieriger, weil der Verlauf langsamer ist und somit 8 Jahre Behandlungszeit im Vergleich zur gesamten Krankheitsdauer einen kurzen Zeitabschnitt darstellen.

Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der unterschiedlichen Ausprägung der klinischen Symptome der klinisch-genetischen Krankheitsformen kann den Erfahrungen und Befunden, selbst nach der mehrjährigen Beobachtungszeit, lediglich ein orientierendes Werturteil zugeschrieben werden. Dieses führt zu der Bestätigung der Grundlagen für zukünftige Prüfungsprogramme, die auch randomisierte Therapiestudien miteinbeziehen müßten.

Ursachen und Pathogenese der myogenen und neuromuskulären Er-

Tabelle 6: Empfehlungen für eine Medikation von Regeneresen und CPM

a) Muskeldystrophien:
Regeneresen aus Muskulatur
i.m. 2mal wöchentlich
z. T. kombiniert mit
CPM-Substanzen, Thymusextrakten
s.c. oder i.m. 2mal wöchentlich
prophylaktisch **Regeneresen** aus Herz
i.m. 1mal monatlich

b) spinale Muskelatrophien:
Regeneresen aus Rückenmark und
Stammganglien (ggf. RN 13 Regeneresen)
i.m. 2mal wöchentlich
z. T. kombiniert mit
CPM-Substanzen gleicher Herkunft
s.c. oder i.m. 2mal wöchentlich

c) neural bedingte Muskelatrophien:
Regeneresen aus Rückenmark und Muskulatur,
im Wechsel mit **Regenersen** aus Thymus,
Zwischenhirn, Stammganglien Lymphknoten und
RN 13,
i.m. 2mal wöchentlich
z. T. kombiniert mit
CPM-Substanzen
und Vit B_1, B_2, B_6

krankungen sind sehr vielschichtig und umfassend, andererseits in vielen Punkten noch ungeklärt. Gleiche Probleme bestehen für die Möglichkeiten einer sicheren, anhaltenden therapeutischen Beeinflussung. Gleichwohl müssen unsere Bemühungen berücksichtigen, daß der Verlauf der chronischen, bisher zwar nicht heilbaren, nur begrenzt behandelbaren Muskeldystrophien und neurogenen Muskelatrophien trotz des jeweiligen, identischen Gendefektes und trotz

der empirisch erstellten Verlaufsstadien, wie z. B. bei DMD, nicht einheitlich ist. Die organspezifische RNA-Medikation wurde von den erfaßten Patienten ohne Ausnahme gut, ohne Nebenwirkungen vertragen.

Abschließend ist festzustellen, daß nach kritischer Beurteilung der katamnestischen Erhebungen bei den zur Zeit noch unheilbaren, genetisch bedingten Muskeldystrophien und neurogenen Muskelatrophien sinnvolle Ansätze für therapeutische Beeinflussungen gegeben sind, um die motorischen Funktionen mit der allgemeinen Lebensqualität länger zu erhalten und vorübergehend, begrenzt zu verbessern. Die Ergebnisse scheinen zeitlich länger stabil zu sein, wenn die RNA mit CPM ergänzt eingesetzt werden. Der Wert von Kombinationen wie in Tabelle 6 vorgeschlagen sollte unbedingt in kontrollierten klinischen Studien überprüft und möglichst verbessert werden.

Diskussion

Frage: *Wurde als Begleitbehandlung Akupunktur eingesetzt?*

Antwort: Nein, es gibt keine Erfahrungen auf diesem Gebiet bei Muskelerkrankungen.

Frage: *Wie sieht es mit der Sensibilität auf Eiweiße aus?*

Antwort: Bei Regeneresen besteht kein Risiko, da sie eiweißfrei sind, aber bei cytoplasmatischen Substanzen existiert dieses Risiko, wobei in manchen Fällen nur eine Desensibilisierung hilft.

G. Schettler: Ich möchte hier einen Fall aus meiner eigenen Praxis schildern:
Bei dem Patienten (männlich, Jahrgang 1921, 182 cm, ca. 85 kg) wurde im September 1964 eine neurale Muskelatrophie durch Biopsie gesichert. Der Patient ist seit August 1975 bei mir in Behandlung. Eine Therapie mit REGENERESEN war vor 1993 nicht durchgeführt worden.

Bei einer Erhebung der klinischen Befunde am 05.07.1993 dominierte die Unfähigkeit des Aufrichtens im Becken. Der Patient hat einen sehr starken Schultergürtel, aber mit Kraftlosigkeit in den Händen und Fingern. Beide Füße sind vom Sprunggelenk abwärts gelähmt. Die Füße benötigen hochgeschnürte orthopädische Schuhe zur Verbesserung des venösen Rückstroms. An der Innenseite sind geringe Ulzerationen erkennbar. Auf Grund der Lähmungen sitzt der Patient im Rollstuhl. Die Sprache ist verwaschen, die Vigilanz vermindert. Der Patient zeigt erste Zeichen einer reaktiven Depression (siehe auch Tab. 2).

Wegen der langen Krankheitsdauer und des fortgeschrittenen Stadiums wird mit dem Patienten eine hochdosierte intravenöse Infusionsbehandlung* mit REGENERESEN besprochen, welcher der Patient zustimmt. Anschließend soll die Behandlung mit tiefen paravertebralen Infiltrationen fortgesetzt werden, der sich eine monatliche Erhaltungsbehandlung mit Infusionen anschließt.

Die Infusionen setzen sich pro Behandlung wie folgt zusammen (Zeitpunkte der Infusionen siehe Tab. 1):

20 Ampullen RN13
je 10 Ampullen Rückenmark, Muskulatur

Nach der ersten Infusion wurde eine leichte, vorübergehende Störung der Temperaturregulation festgestellt, die weiteren Infusionen wurden reaktionslos vertragen.

Die Daten der paravertebralen Therapie sind in Tab. 3 enthalten, die Zeitpunkte der Kontrolluntersuchungen und ihre Ergebnisse in den Tab. 1 und 2. Am 6.2.1994 ergaben sich bei einer vorläufigen Schlußuntersuchung die Befunde gemäß Tabelle 2. Beim Allgemeinzustand ist hervorzuheben, daß sich die Durchblutung der Füße normalisiert hat.

* für diese Art der Anwendung sind Regeneresen nicht zugelassen

Tabelle 1: Ablaufschema der Therapie mit Ribonucleinsäuren bei einem fortgeschrittenen Fall von neuraler Muskelatrophie (die Daten sind bis zum Zeitpunkt der Bearbeitung des Berichtsbandes ergänzt)

1. Erhebung der klinischen Befunde am 05.07.1993
2. Infusionen mit jeweils 240 mg RNA am 10.07., 23.07. und 30.07.1993
3. Kontrolluntersuchung am 01.08.1993
4. Paravertebrale Injektionen mit insgesamt 528 mg RNA an 11 Behandlungstagen in der Zeit vom 04.08. bis 08.09.1993
5. Kontrolluntersuchung am 19.09.1993
6. Erhaltungsbehandlung mit 240 mg RNA monatlich als Infusion ab 30.10.1993.
   Wiederaufnahme der Krankengymnastik
7. Kontrolluntersuchung am 07.02.1994

Tabelle 2: Verlauf der klinischen Parameter

	05.07.1993	01.08.1993	19.09.1993	05.02.1994
Beweglichkeit	Kaum Beweglichkeit im Rollstuhl durch Kraftlosigkeit in den Händen	Verbesserte Kraft in den Händen, Mithilfe beim Aufrichten aus dem Rollstuhl möglich.	Selbständiges Aufrichten aus dem Rollstuhl und Umsetzen zu Bett, Toilette u. a. möglich.	wie 19.09.1993 aktive Beweglichkeit des rechten Fußes
Selbständigkeit	Ausführung der täglichen Verrichtungen nur mit Hilfe der Ehefrau	keine Änderung	Selbständiges An- und Auskleiden	Bei den täglichen Grundverrichtungen innerhalb der Wohnung keine Hilfe erforderlich.
Hörvermögen Sprache	Hörvermögen reduziert Sprache verwaschen und kaum verständlich	keine Änderung	Hörvermögen gebessert, Sprache ca. 15 min lang klar.	wie 19.09.1993
Vigilanz Psyche	Vigilanz vermindert reaktive Depression	Leichte Verbesserung der Vigilanz, Depression unverändert	Vigilanz altersgerecht, keine Depressionszeichen	wie 19.09.1993

Tabelle 3: Injektionsplan für die paravertebralen Injektionen. Injektionen von jeweils 8 Ampullen Regeneresen an den aufgeführten Behandlungstagen.

1.	Mittwoch, 04.08.1993:	4 x Muskulatur, 2 x Rückenmark, 2 x Osteochondrin S
2.	Sonntag, 08.08.1993:	wie 04.08.1993
3.	Mittwoch, 11.08.1993:	wie 04.08.1993
4.	Sonntag, 15.08.1993:	wie 04.08.1993
5.	Mittwoch, 18.08.1993:	4 x Muskulatur, 4 x Rückenmark
6.	Sonntag, 22.08.1993:	4 x Rückenmark, 2 x Muskulatur, 2 x Osteochondrin S
7.	Mittwoch, 25.08.1993:	wie 22.08.1993
8.	Sonntag, 29.08.1993:	wie 22.08.1993
9.	Mittwoch, 01.09.1993:	wie 22.08.1993
10.	Sonntag, 05.09.1993:	wie 22.08.1993
11.	Mittwoch, 08.09.1993:	wie 22.08.1993

Gesamtmenge:
36 Ampullen Rückenmark
32 Ampullen Muskulatur
20 Ampullen Osteochondrin S