

# Behandlung einer fortgeschrittenen neuralen Muskelatrophie mit Ribonucleinsäuren - eine Kasuistik

Gerhard Schettler<sup>1</sup> und Gerhard Gerster<sup>2</sup>

## 1. Einleitung

Spinale und neurale Muskelatrophien zeichnen sich durch ihre schleichende Progression aus. Alle bisher als wirksam publizierten Behandlungsmaßnahmen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie die Progression verlangsamen und unter günstigen Umständen auch zum Stillstand bringen. Dies ist auch den wenigen Publikationen zur Anwendung von Ribonucleinsäuren (RNA) bei dieser Indikation zu entnehmen (Beckmann 1989, 1990), die bisher über die Anwendung normaler Dosen von etwa 30 mg wöchentlich veröffentlicht sind. Im vorliegenden Fall stellte sich jedoch nicht die Frage der Verlangsamung der Progression. Vielmehr wurde der Versuch unternommen, eine deutliche Besserung des klinischen Beschwerdebildes nach knapp 30-jähriger Krankheitsdauer herbeizuführen.

## 2. Anamnese und aktuelle klinische Symptomatik

Der Patient R.R., geb. am 03.11.1921, mit einer Größe von 182 cm und einem Gewicht von 85 kg, litt im Mai 1964 an Schmerzen in beiden Kniegelenken und einer Schwäche im rechten Bein. An der Orthopädischen Universitätsklinik Köln wurde die Verdachtsdiagnose Muskeldystrophie oder Hirntumor gestellt (23.07.1964). Die Universitäts-Nervenklinik Köln diagnostizierte bei unauffälligen internistischen Befunden eine spinale Heredoataxie (27.07.1964). Bei einem stationären Aufenthalt mit Muskelbiopsie wurde später eine neurale Muskelatrophie gesichert (15.09.1964). Im Juli 1965 waren bereits starke Gehschwierigkeiten und neurologisch atrophische Paresen diverser Arm- und Fußmuskeln feststellbar sowie eine Areflexie an Armen und Beinen. Die elektrische Prüfung ergab eine träge galvanische Erregbarkeit der Muskeln des rechten Beins (Universitäts-Nervenklinik Köln, 12.07.1965). An der Wirbelsäule sind spondylotische Veränderungen erkennbar (Strahleninstitut der AOK Köln vom 27.09.1965).

Der Patient ist beim Erstautor seit 08.08.1975 in Behandlung. Die medikamentöse Behandlung bestand aus paravertebralen Injektionen von Lokalanästhetika, in längeren Abständen Vitamin B-Komplex parenteral und sehr selten bei Bedarf Haloperidoldecanoat. Zusätzlich wurde der Patient mit Fango und Massagen behandelt. Außerdem wurden ihm die notwendigen technischen Hilfsmittel verordnet. Es erfolgte eine regelmäßige krankengymnastische Betreuung. Diese wurde jedoch 1991 abgesetzt, nachdem sich der Zustand des Patienten nach einer intensivierten Krankengymnastik während einer Kur in Bad Füssing auffällig verschlechtert hatte.

Im Juni 1993 kam dieser Patient eher zufällig bei einer Unterredung der beiden Autoren zur Sprache. Dabei stellte sich die Frage, ob auch in diesem Stadium noch eine Behandlung mit RNA sinnvoll bzw. erfolgversprechend ist. Bei einer gemeinsamen Erhebung der klinischen Befunde am 05.07.1993 wurde vor allem Wert auf die Bereiche Beweglichkeit, Selbständigkeit, Sprache und Gehör sowie Vigilanz und Psyche gelegt. Unter diesen Aspekten ergaben sich folgende Befunde.

**Beweglichkeit:** Der Patient ist gehunfähig und kann sich auch nicht selbst aus dem Rollstuhl aufrichten. Die Beweglichkeit mit dem Rollstuhl in der Wohnung ist eingeschränkt wegen einer partiellen Kraftlosigkeit in den Händen und besonders in den Fingern.

**Selbständigkeit:** Alle täglichen Verrichtungen können nur mit Hilfe der 73-jährigen Ehefrau ausgeführt werden. Dies betrifft auch das Essen sowie das An- und Auskleiden.

**Hörvermögen und Sprache:** Das Hörvermögen ist eingeschränkt. Der Patient kann Gesprächen nur bruchstückhaft folgen. Radio und Fernsehapparat müssen sehr laut eingestellt sein. Die Sprache ist verwaschen und für Ungeübte nur schwer verständlich.

**Vigilanz und Psyche:** Die Vigilanz ist vermindert, es sind erste Anzeichen einer reaktiven Depression erkennbar.

Beim Allgemeinzustand ist hervorzuheben, daß der Patient hochgeschnürte orthopädische Schuhe zur Verbesserung des venösen Rückstroms benötigt. Dennoch sind die Füße bläulich verfärbt und an ihrer Innenseite geringe Ulzerationen erkennbar.

## 3. Problematik der Behandlung mit RNA

In den erwähnten Publikationen zur Anwendung von RNA bei neuromuskulären Erkrankungen sind von Beckmann als Dauertherapie 24 - 36 mg RNA wöchentlich intramuskulär verabreicht worden. Die Hälfte dieser Menge waren RNA aus Rückenmark. Der wesentliche Unterschied zum vorliegenden Fall lag jedoch darin, daß Beckmann unmittelbar nach der Diagnosestellung mit der Therapie begonnen hat. Im vorliegenden Fall hätte die Therapie also spätestens 1965 begonnen werden müssen. Daher war mit diesen Dosen 1993 und in diesem Stadium der Erkrankung mit Sicherheit keine Verbesserung des klinischen Status zu erwarten. Eine Verdoppelung der Dosis auf 72 mg intramuskulär wöchentlich wäre prinzipiell möglich gewesen. Allerdings zeigen intraglutäale Injektionen bei immobilen Patienten eine deutlich schlechtere Bio-

<sup>1</sup> Dr. med. Gerhard Schettler, Internist, Nordring 38, 50259 Pulheim

<sup>2</sup> Dr. Gerhard Gerster, von-Humboldt-Str. 127, 50259 Pulheim

Tab. 1: Ablaufschema der Therapie mit Ribonucleinsäuren bei einem fortgeschrittenen Fall von neuraler Muskelatrophie

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

verfügbarkeit als bei normal beweglichen Patienten. Daher war die Wirkung auch dieser Dosis und dieser Art der Applikation als fraglich einzustufen. Als einzige Alternative stellte sich somit die hochdosierte intravenöse Infusion. Diese Art der Anwendung war von beiden Autoren bereits mehrfach im Selbstversuch als auch an Patienten ohne Risiken erprobt worden (Gerster 1993). Zusätzlich existieren auch von anderen Autoren Untersuchungen über die Verträglichkeit intravenöser Gaben von Ribonucleinsäuren (Caujolle 1966, Goossens 1960, Lapik 1970, Leuschner 1974). Dabei erwiesen sich im Tierversuch Dosen von 5,4 mg/kg und 50 mg/kg als gut verträglich. Auch das synthetische Polynucleotid PolyA-PolyU war bei längerfristiger intravenöser Anwendung an Patienten gut verträglich (Lacour 1980). Die nachfolgende abgestufte Behandlung wurde unter allen genannten Aspekten mit dem Patienten und dessen Ehefrau besprochen und auf deren ausdrücklichen Wunsch hin durchgeführt. Alle anderen

medikamentösen Maßnahmen wurden mit Beginn der RNA-Therapie abgesetzt, ebenso Fango und Massagen.

## 4. Methodik und Ergebnisse der Behandlung

### 4.1 Intravenöse Infusionen, Initialbehandlung

Aus einer handelsüblichen 500 ml - Infusionsflasche mit einer 5 %-igen Fructoselösung wurden 200 ml entfernt und durch 40 Ampullen zu 5 ml eines handelsüblichen RNA - Präparates ersetzt. In jeder Ampulle waren 6,3 mg RNA-Natriumsalz entsprechend 6,0 mg RNA enthalten. Eine Infusion enthielt somit 240 mg RNA in Form von

60 mg RNA aus Rückenmark  
60 mg RNA aus Muskulatur  
120 mg RNA aus 13 anderen Organen bzw. Geweben

Die Infusionszeit betrug etwa 60 min. Diese Infusionen wurden am 10.07., 23.07. und 30.07.1993 verabreicht. Nach der ersten Infusion wurde eine leichte, vorübergehende Störung der Temperaturregulation festgestellt, die weiteren Infusionen wurden reaktionslos vertragen. Die Kontrolluntersuchung am 01.08.1993 ergab in den genannten 4 Bereichen die in Tab. 2 enthaltenen Befunde.

### 4.2 Paravertebrale Injektionen

Der 2. Behandlungsabschnitt wurde in Form von paravertebralen Injektionen durchgeführt. Zweimal wöchentlich wur-

den in den Bereichen L4/L5 und L5/S1 beidseits je 2 Ampullen zu 5 ml injiziert, also insgesamt 8 Ampullen resp. 48 mg RNA pro Behandlungstag. Wegen der bereits 1965 diagnostizierten spondylotischen Veränderungen der Wirbelsäule wurden in diesem Behandlungsabschnitt auch RNA aus Bandscheibe, Synovia, Knorpel u. a. eingesetzt. Die Gesamtmen- gen in diesem Behandlungsabschnitt be- trugen

36 Amp. = 216 mg RNA aus Rückenmark  
32 Amp. = 192 mg RNA aus Muskulatur  
20 Amp. = 120 mg RNA aus Bandschei-  
be, Synovia, Knorpel u.a.

Tab. 2: Verlauf der klinischen Parameter

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

Tabelle 3: Zusammenstellung der Behandlungsserien mit REGENERESSEN

Patient: R. R.                      Geburtsdatum: 03.11.1921                      Geschlecht: männlich  
 Indikation: neurale Muskelatrophie seit 30 Jahren                      Stand: 27.10.1994

Sorte \ Serie	1	2	3 - 7	8	9	10 - 11	Gesamt
RN 13	60	-	100	10	-	-	170
Rückenmark	30	36	50	10	-	30	156
Muskulatur	30	32	50	10	-	50	172
Osteochondrin S	-	20	-	-	-	-	20
Niere	-	-	-	6	-	-	6
Harnblase	-	-	-	4	-	-	4
Knorpel	-	-	-	-	24	-	24
<b>Gesamt</b>	<b>120</b>	<b>88</b>	<b>200</b>	<b>40</b>	<b>24</b>	<b>80</b>	<b>552</b>
Modus	Inf	para	Inf	Inf	i.a.	i.m.	
Zeitraum	Juli 93	Aug. 93	Nov. 93 - März 94		4/94	ab Juli 94	

Erläuterungen: Inf = Infusion                      para = paravertebrale Injektionen  
 i.m. = intramuskulär                      i.a. = intraartikulär in die Sprunggelenke

Die eingangs genannten Mengen wurden an 11 Behandlungstagen in der Zeit vom 04.08.1993 bis 08.09.1993 in der oben geschilderten Weise verabreicht.

Auch diese Art der Behandlung wurde gut toleriert. Allerdings empfand der Patient die Injektionen in die unteren Injektionspunkte bis zu 2 Tage lang als schmerzhaft. Durch diese Therapie war am 19.09.1993 ein weiterer Behandlungsfortschritt erkennbar (Tab. 2).

#### 4.3 Intravenöse Infusionen im 3. Behandlungsabschnitt

Vom 30.10.1993 bis Anfang April 1994 wurde die Infusions-Therapie einmal monatlich am Monatsanfang fortgesetzt

(siehe auch Tab. 3). Zu diesem Zeitpunkt hatte sich außerdem der Zustand des Patienten so gebessert, daß zu Hause wieder 2mal wöchentlich krankengymnastische Maßnahmen durchgeführt werden konnten. Eine Untersuchung am 06.02.1994 erbrachte folgende Befunde:

Beweglichkeit: Zusätzlich zu den in Tabelle 2 am 19.09.1993 erhobenen Befunden ist vor allem die wiedergewonnene Beweglichkeit des rechten Fußes zu betonen.

Der Allgemeinzustand ist gut. An den Füßen ist die Hautdurchblutung normal. Maßnahmen zur Verbesserung des venösen Rückstroms sind nicht mehr erforderlich.

Jeweils einige Stunden nach den Infusionen stellte der Patient ein angenehmes Wärmegefühl fest, wie es von anderen Patienten während Magnesiuminfusionen berichtet wird.

#### 4.4 Vierter Behandlungsabschnitt

Die Rückkehr der Beweglichkeit im rechten Fuß zeigte, daß durch die jahrelange Immobilität alle Bewegungsabläufe mit einem erheblichen inneren Widerstand im Gelenk vollzogen werden mußten. Daher wurden ab Juli 1994 beidseitig Injektionen in die Sprunggelenke mit RNA aus Knorpel vorgenommen. Diese Maßnahme erleichterte die physiotherapeutische Behandlung. Bis 27.10.1994 wurden dann intramuskuläre Injektionen von insgesamt 480 mg RNA als Erhaltungsbehandlung verabreicht. Da insgesamt kein auffälliger Fortschritt gegenüber den Befunden vom 06.02.1994 erkennbar war, wurde die Therapie mit RNA vorläufig beendet. Es wurde vereinbart, dann eine Infusion durchzuführen, wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtern sollte. Von dieser Maßnahme mußte jedoch bis zum Februar 1995 kein Gebrauch gemacht werden. Die bis zu diesem Zeitpunkt verabreichte Gesamtmenge an RNA betrug somit 3312 mg.

#### 5. Diskussion der Ergebnisse

Als Kernfrage stellt sich nach der vorliegenden Behandlung heraus, ob die gewählte Dosierung von RNA bei den Infusionen tatsächlich in dieser Höhe erforderlich war. Die Schwere der Erkrankung ließ es ratsam erscheinen, eine Dosis im oberen Bereich der mit diesen Präparaten als verträglich bekannten intravenösen

Dosierungen zu wählen (Goossens 1960). Bei sehr schweren und langdauernden Erkrankungen anderer Art beträgt die Latenzzeit bis zum spürbaren Wirkungseintritt bei normalen wöchentlichen Dosen (36 - 72 mg) etwa 6 Wochen (Gerster 1993). Im vorliegenden Fall konnte sich der Patient etwa 5 Wochen nach der 1. Infusion erstmalig selbständig aus dem Rollstuhl erheben und mit Hilfe einer Stütze einige Minuten lang stehenbleiben. Erste leichte Besserungen waren aber bereits 3 Wochen nach Beginn der Behandlung erkennbar. Somit hat sich der Wirkungseintritt trotz der fast 30-jährigen Erkrankungsdauer deutlich früher als bei normalen Dosen eingestellt.

Des weiteren ist die erneute Erkenntnis wichtig, daß Ribonucleinsäuren auch bei hohen Dosen intravenös gut verträglich sind. Somit kann die intravenöse Gabe gerade bei immobilen Patienten eine Alternative zur intramuskulären Applikation sein, wodurch die Problematik der fragwürdigen Bioverfügbarkeit intramuskulärer Injektionen bei dieser Patienten-Gruppe umgangen wird.

Andererseits ist die hochdosierte intravenöse Gabe von RNA keine generelle ultima ratio bei fortgeschrittenen Fällen. Bei der zeitlich parallel durchgeführten Therapie eines Falles von ALS und Bulbärparalyse im fortgeschrittenen Stadium erwiesen sich gleiche Dosen von RNA aus dem Bereich Hirnstamm als nur vorübergehend wirksam. Die derzeit naheliegendste Erklärung dürfte im pharmakokinetischen Bereich liegen. Als relativ großmolekulare hydrophile Stoffe können RNA und insbesondere deren Natriumsalze mit Sicherheit nicht passiv die Lipidbarriere der Zellmembran überwinden. Sie sind vielmehr auf aktive Transportmechanismen

angewiesen, und gelangen auf einem Endozytose-vermittelten Mechanismus intakt in die Zelle, wie aus 20 Publikationen von Amos bis Yoon aus den Jahren 1944 bis 1989 hervorgeht. Vermutlich sind bestimmte neurologische Erkrankungen dadurch gekennzeichnet, daß neben dem Verlust der spezifischen Zellfunktion auch die Transportenzyme der Membranen der entsprechenden Neuronen ihre Funktion verlieren und damit auch das Endozytose-System. Das würde bedeuten, daß exogene, als Pharmakon zugeführte, RNA nicht mehr zu ihrem intrazellulären Wirkort gelangen können. Sie bleiben damit unabhängig von der zugeführten Wirkstoffmenge unwirksam.

Da derzeit noch keine hinreichend genauen Unterscheidungskriterien vorliegen, bei welchen (neurologischen) Erkrankungen

im fortgeschrittenen Stadium Transportdefekte der Neuronenmembran auftreten, bleibt als Alternative nur ein frühestmöglichster Therapiebeginn. Hiermit sind letztlich auch die im vorliegenden Fall verwendeten sehr hohen Dosen vermeidbar und damit verbunden das arzneimittelrechtliche Problem der intravenösen Anwendung.

Des Weiteren ist festzuhalten, daß auch unter einer Therapie mit RNA nur das Ziel angestrebt werden kann, bei dem behandeltem Patienten den Status einer gesunden altersentsprechenden Person zu erreichen. Dieses Ziel konnte für den Allgemeinzustand beim vorliegenden Patienten praktisch vollständig erreicht werden. Die neurologischen Ausfälle konnten demgegenüber nur teilweise kompensiert werden. Es zeigt sich retrospektiv (siehe Abb.

Eleonore Blaurock-Busch:

## Orthomolekulartherapie in der Praxis

Ein Lehrbuch für die Arzt- und Naturheilpraxis

Das Buch ist ein Nachschlagewerk für interessierte Praktiker. Es gibt detaillierte Nährstoffinformationen sowie Anregungen für Diagnose und Therapie.

Teil I gibt einen kurzen Überblick über Funktion und Heilwirkung der einzelnen Nährstoffe. Fallbeispiele zeigen Möglichkeiten einer klinischen Anwendung.

Teil II gibt praktische Hinweise für den Einsatz in der Orthomolekulartherapie bei unterschiedlichen Krankheitsbildern.

Teil III bietet eine Übersicht über die Untersuchungsmethoden innerhalb der Labormedizin.

234 Seiten, kart. DM 68,- ISBN 3-930706-03-2

zu bestellen bei Jungjohann Verlag GmbH, Breslauer Str. 5, 74172 Neckarsulm  
Tel.: 07132 / 8014 • Fax: 07132 / 82556

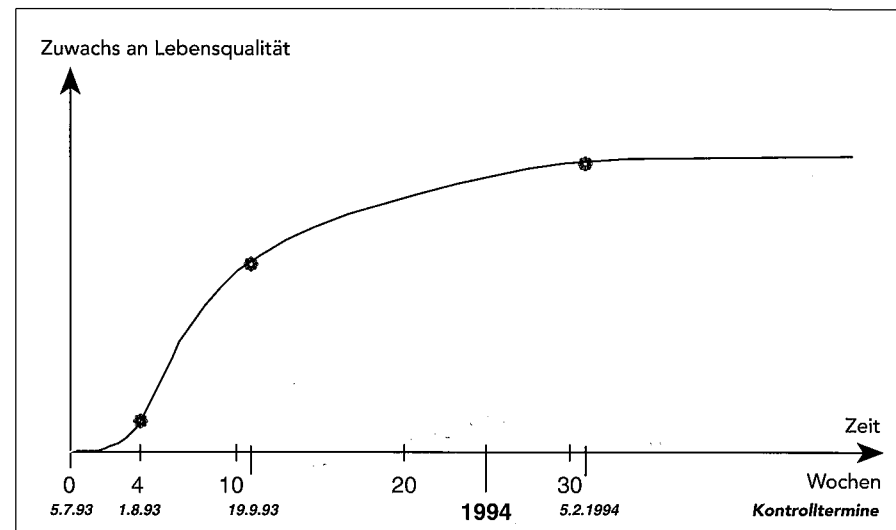


Abb. 1: Semiquantitative Darstellung des Gewinns an Lebensqualität bei dem Patienten R.R.

1), daß die auffälligsten Verbesserungen etwa in den ersten 20 Wochen zu erzielen waren, korrespondierend zur Intensität der Behandlung und dem typischen verzögerten Wirkungshöhepunkt von RNA. Die Anfang 1994 erneut intensiviertere Behandlung konnte demgegenüber keine weitere Verbesserung der spezifischen neurologischen Funktionen bewirken. Bei den Parametern des Allgemeinzustandes hatte der inzwischen 73-jährige Patient bereits einen altersgerechten Status erreicht. Unter Berücksichtigung aller genannten Faktoren ergibt sich somit, daß bei frühestmöglichem Therapiebeginn generell eine günstigere Aufwand-Erfolg-Relation möglich ist.

## Zusammenfassung

Bei einem 72-jährigen Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium von neuraler Muskelatrophie (Diagnose gesichert vor

29 Jahren) wurden abweichend von der bisher publizierten Verfahrensweise im Juli 1993 innerhalb von 3 Wochen 3 Infusionen von Ribonucleinsäuren (RNA) mit 3mg/kg pro Infusion verabreicht. Ein zweiter fünfwöchiger Behandlungsabschnitt umfaßte 11 Termine mit paravertebralen Injektionen, wobei eine Gesamtmenge von 528 mg RNA injiziert wurde. Ab 30.10.1993 wurde als Erhaltungstherapie 1 Infusion monatlich mit 240 mg RNA durchgeführt. Bei der Kontrolluntersuchung am 06.02.1994 konnten erhebliche Verbesserungen in den Bereichen Beweglichkeit, Selbständigkeit, Hörvermögen und Sprache, Vigilanz und Psyche und vor allem beim Allgemeinzustand festgestellt werden, die sich im folgenden Jahr stabilisieren ließen.

Aktueller Nachtrag: Der Patient verstarb am 28.05.1995 einige Tage nach einem abdominalen chirurgischen Eingriff.

Literatur: s. Übersichtsarbeit von Becker, Schühlein u. Meyer, S. 113 ff