

Sonderdruck aus:

erfahrungs- heilkunde

ZEITSCHRIFT FÜR DIE ÄRZTLICHE PRAXIS

acta medica empirica

Hauptschriftleiter: Dr. med. Erich KRUG
Schriftleitung: Dr. med. Heinz GRUNEWALD

Wissenschaftlicher Beirat:

J. BISCHKO (Wien), U. DERBOLOWSKY (Homburg), W. DOGS (Rinteln), J. P. DOSCH (München), K.-H. GEBHARDT (Karlsruhe), R. GRUNER (Saulgau), E. KOJER (Wien), W. A. LAABS (Detmold),

W. LANG (Heidelberg), H. MÜLLER (Lichtenstein), P. NEUHÄUSSER (München), D. REINSTORFF (Hamburg), H. SCHÄFER (Hagen), R. SEITHEL (Speyer), H. STADTLÄENDER (Wolfsburg), E. W. STIEFVATER (Freiburg), H. ZULLA (Konstanz)

Band 30 · Heft 8, August 1981 · KARL F. HAUG VERLAG GMBH & CO. · 6900 HEIDELBERG

Neythymun®: Neue Perspektiven in der Thymus-Therapie

Von H. Porcher

Thymus – ein wichtiges Immunorgan

Eine Thymektomie hat schwerwiegende Konsequenzen: Geschwächte Widerstandskraft gegen Virusinfektionen, erhöhtes Krebsrisiko, frühzeitige Alterung.

Aufgabe der Thymusdrüse ist die Überwachung und Steuerung der gesamten Abwehr, einschließlich der Phagozytose sowie der Immunpathologie des Alterns. Ohne Thymus müßte unser Organismus sehr schnell vor Mikroorganismen und Viren kapitulieren. Die Inkompetenz des Immunsystems thymektomierter Tiere wird durch Applikation von Thymusfaktoren wiederhergestellt und andere nachteilige Folgen behoben.

Thymus: Schule der Lymphozyten

Vorläuferzellen aus dem Knochenmark durchwandern die Thymusdrüse und reifen durch den Kontakt mit Thymusfaktoren zu immunkompetenten T-Lymphozyten mit verschiedenen Aufgaben: Helfer-Lymphozyten, Suppressor-Lymphozyten, zytotoxische Lymphozyten. Diese Lymphozytenarten sind für

sämtliche zellgebundenen Immunabwehrleistungen des Organismus im Lymphsystem, in Lymphknoten und Milz verantwortlich.

Die Antikörper-synthetisierenden B-Lymphozyten entstammen den Darmlymphknoten (Bursa Fabricii-Äquivalent). Helferzellen aktivieren diese B-Lymphozyten und teilweise auch T-Lymphozyten. Thymus-Suppressorzellen hingegen hemmen die Aktivierung der B- wie auch der T-Zellen. Bei fehlender oder abgeschwächter Funktion der Suppressor-T-Lymphozyten entsteht ein Überschuß an Antikörpern und die Gefahr einer Autoaggression durch Nichterkennen der Qualitäten körpereigen und körperfremd. Die zytotoxischen Lymphozyten sezernieren Lymphokine, Substanzen, die eine Immunantwort zusätzlich modifizieren. Lymphozyten des Killertyps greifen Bakterien, Viren, Pilze und Krebszellen an.

Sämtliche Lymphozyten-Subpopulationen spielen eine wichtige Rolle nicht nur bei der Immunabwehr, sondern auch bei der Regulation überschießender Immunreaktionen (Allergie, Autoimmunkrankheiten) und möglicherweise auch bei genetisch-adaptativen Regulationsvorgängen der Geriatrie und Onkologie [1].

Originalia

Thymusstammzellen zur Regeneration

Der Alterungsprozeß scheint zur Thymusdrüse in Beziehung zu stehen. Mit zunehmendem Alter bildet sich die Thymusdrüse nach und nach zurück. Entsprechend sinkt die Abwehrkraft. Viele Erkrankungen im höheren Alter haben ihren Ursprung im Verfall der körperlichen Abwehrkräfte.

Es wurde gefunden, daß aus adulten Thymusretikulumzellen nicht nur Epithel- und Retikulumzellen, Osteoblasten, Chondroblasten oder hämopoetische Kolonien, sondern auch Klone quergestreifter Muskelzellen entstehen können. Vieles spricht deshalb dafür, daß der Thymus auch als Stammzellenlager für die Regeneration von Körpergeweben dient und diese Zellen durch geeignete Induktionsstimuli zur Proliferation und Differenzierung gebracht werden können [2]. Der altersbedingte Leistungsabfall der Thymusdrüse kann durch entsprechende Substitution von Thymusfaktoren kompensiert werden. Nicht zuletzt enthält Thymus auch blutdrucksenkende und -normalisierende Substanzen.

Thymus ist nicht gleich Thymus

Ein Organ mit derartig vielfältigen Einwirkungen auf den Organismus, insbesondere auf das Wachstum, das Immunsystem, den Blutkreislauf, das Endokrinium und möglicherweise auf die adaptativen Vorgänge, bietet sich für eine organotherapeutische Verwendung geradezu an.

Bei dieser wichtigen Drüse bestehen je nach Entwicklungs- und Reifegrad Wirkungsunterschiede. Fötaler Thymus (**Neythymun® Nr. 29f**) hemmt pathogene Immunreaktionen. Jugendliche Thymusextrakte (**Neythymun® Nr. 29k**) stimulieren hingegen das Immunsystem.

Die unterschiedliche Wirkung von fötalen und juvenilen Thymusextrakten dürfte daran liegen, daß im fötalen Thymus überwiegend Suppressorzellen, im jugendlichen Thymus hingegen vermehrt Helferzellen gebildet werden. Eine Kombination von beiden Thymusarten (**Neythymun® Nr. 29f+k**) ermöglicht dann eine Normalisierung pathologischer Immunreaktionen nach beiden Richtungen, im Falle einer Allergie wie auch einer Immundefizienz.

Das Herstellungsverfahren, die patentierte schonende Isolierung, Sulfatierung und Haptenisierung zytoplasmatischer Thymusextrakte*) haben einen entscheidenden Einfluß auf die therapeutische Potenz. Die Konstanz der hohen Wirksamkeit, Bioverfügbarkeit und einwandfreien Verträglichkeit ergibt sich aus den sorgfältigen virologischen und bakteriologischen Untersuchungen an einem staatlichen Hygiene-Institut sowie laufenden Testungen an menschlichen Zellkulturen. Die biologische Standardisierung erfolgt nach dem Proteingehalt.

Neythymun®-Präparate sind *a priori* steril und benötigen keine denaturierenden, die biologische Effizienz herabsetzenden chemischen Konservierungsmittel wie zum Beispiel Phenol.

Die **Neythymun®**-Präparate stehen in Form von:

Trockensubstanzen (-pulver) mit beigegebenem Lösungsmittel (2 ml) zur Suspension vor der i. m.-Injektion (Verdünnung 10^{-3} g/ml) und von:

Dilutionen (in 2 ml-Ampullen) zur unmittelbaren Injektion i. c., s. c. oder i. m., sowie zur Inhalation als Aerosol in Verdünnungen Stärke III (10^{-6} g/ml), Stärke II (10^{-9} g/ml) und Stärke I (10^{-12} g/ml) zur Verfügung. Diese Injektionen können an Reizzonen, Neural- und Akupunkturpunkten erfolgen.

Die Dosierung geschieht nach den Grundsätzen der Allergologie mit einschleichenden, ansteigenden Konzentrationen, normalerweise beginnend mit Dilutionen der Stärke I bis III in Injektionsabständen von längstens 5 Tagen, in der ersten Woche 3–4, dann 3–2 Behandlungen pro Woche. Zur Erhaltungstherapie können die Dilutionen Stärke I und II auch in Abständen von 8–14 Tagen wiederholt injiziert werden, nicht aber Stärke III und die Trockensubstanzen.

Zur Langzeittherapie werden die Trockensubstanzen alle 3–5 Tage wiederholt injiziert. Nach Behandlungspausen ist die immunologische Toleranz wieder durch Vorbehandlung mit Dilutionen aufzubauen. Ohne diese Vorbehandlung dürfen Trockensubstanzen nicht vor 6 Monaten wiederholt injiziert werden.

*) REVITORGAN (DBP 1 090 821, 28 19 131, europäische und internationale Patente)

Neythymun®: wissenschaftlich geprüft

a) *Interferonstimulierende Eigenschaften:*

Conjunctisan® B, eine Organkombination aus Thymus, Schleimhäuten und weiteren zytoplasmatischen Extrakten, wurden Kaninchen 3 x in Abständen von 2 Stunden intranasal in Mengen von jeweils 0,5 ml appliziert. 2, 6, 24, 72 und 120 Stunden nach der letzten Applikation wurde Blut zur Interferonauswertung gewonnen. Als positive Kontrolle wurde Poly-I:Poly-C (500 Gamma/kg), ein künstlicher, standardisierter Interferon-Inducer, eingesetzt. Nach intranasaler **Conjunctisan® B**-Verabreichung kam es bereits nach 2 Stunden zu einem raschen Anstieg von körpereigenem Interferon im Serum. Nach 6 Stunden wurden maximale Titer bis 1:1024 erreicht. Erst nach 24 Stunden sank der Interferon-Titer wieder ab. Der Interferonschutz der positiven Kontrolle fiel dagegen schon nach 6 Stunden entscheidend ab.

Conjunctisan® B ist demnach in der Lage, die Interferonbildung zu induzieren. Die Interferon-Ausschüttung erfolgt bereits nach 2 Stunden und ist erst nach 24 Stunden beendet [3]. Bei viralen und gripalen Infekten wird deshalb empfohlen, fortlaufend **Conjunctisan® B**, alle 15–30 Minuten, 10–15 Tropfen, in die Nase einzuschnupfen.

b) *Infektionshemmung der Stomatitis vesicularis-Infektion durch Neythymun®:*

Die Infektion der Baby-Maus mit dem Virus der Stomatitis vesicularis gilt als besonders hartes Testsystem, da die Inkubationszeit sehr kurz ist und die Infektion innerhalb von wenigen Tagen zum Tod führt. Die Mortalität bei den unbehandelten Kontrolltieren lag zwischen 80% und 100%. **Neythymun® Nr. 29f+k** (10^{-3} g/ml) war in der Lage, die Mortalität um 40% zu reduzieren.

Dieses Experiment beweist ebenfalls die infektionshemmende Wirkung von **Neythymun®** [3].

c) *Wirkung von Thymuspräparaten auf Melanomzellen und Fibroblasten in der Kultur:*

Zytoplasmatische Thymuspräparate stimulieren dosisabhängig diploide Fibroblasten und hemmen

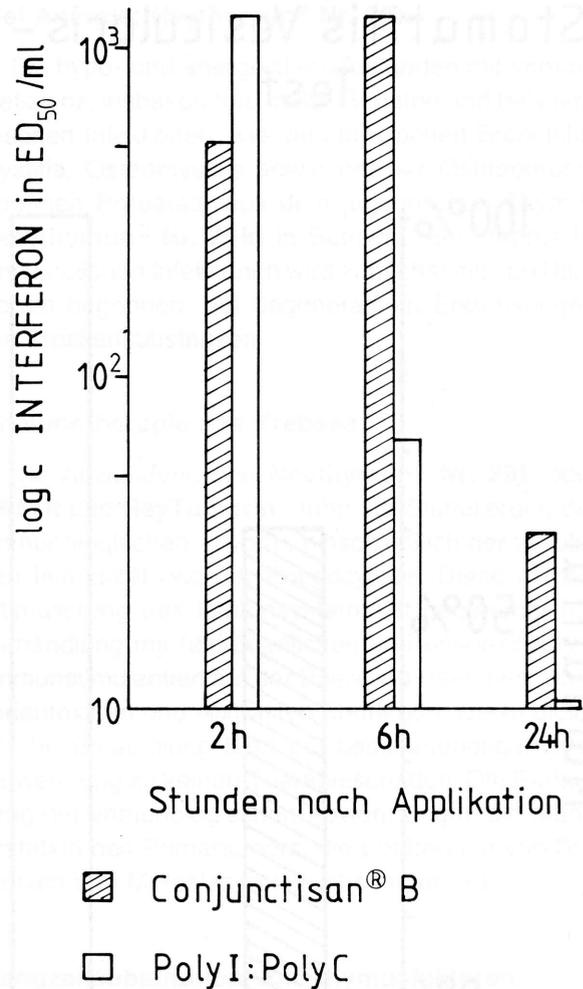


Abb. 1

dagegen Melanomzellen. Im Langzeitversuch konnte durch die Behandlung mit **Neythymun®** die Zellzahl von Fibroblasten um bis zu 150% gegenüber der unbehandelten Kontrolle gesteigert werden, unter gleichzeitiger Hemmung der Tumorzellen [4a+b].

Originalia

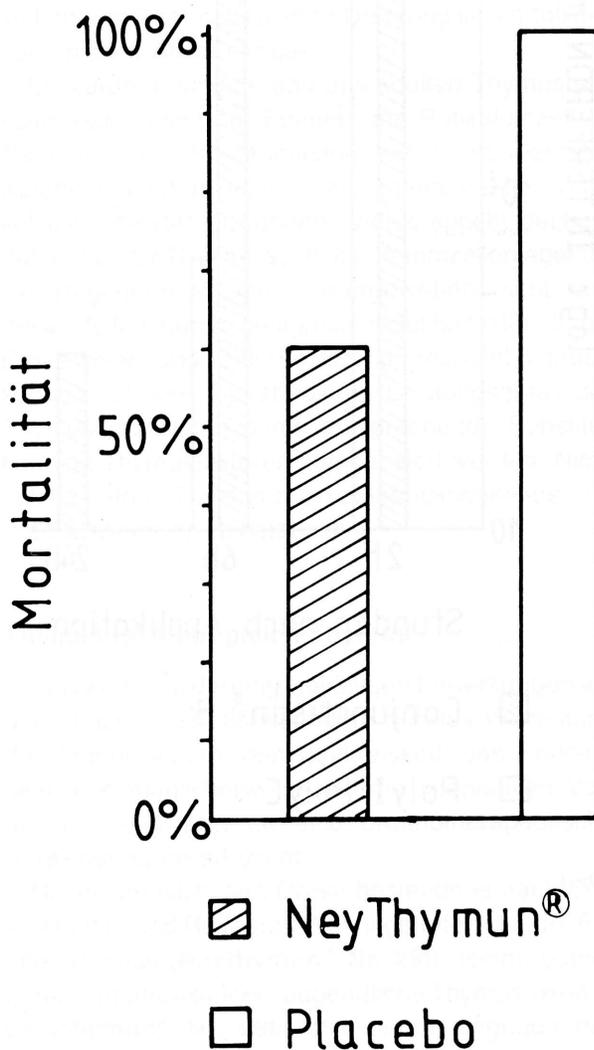
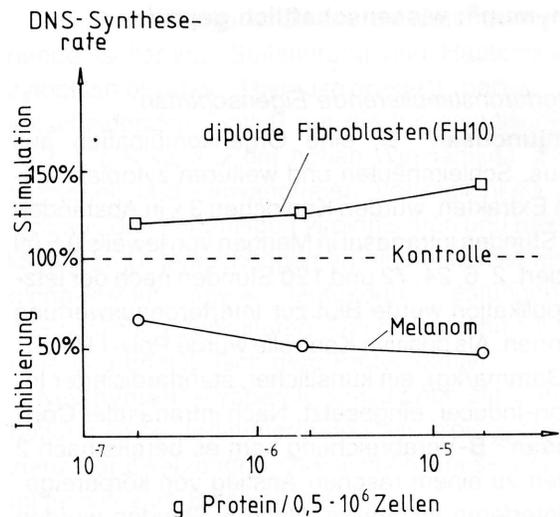
Stomatitis Vesicularis -
Test

Abb. 2

d) Vergleichende Wirkung von NeyTumorin®, einem Kombinationspräparat aus Thymus, Plazenta und Leber, mit 6-Mercaptopurin in Melanom- und Fibroblastenkulturen:

Als bisher stärkste antitumorale Substanz dieser Gruppe überhaupt erwies sich **NeyTumorin®**, eine



DOSIS-WIRKUNGS-RELATION VON JUVENILEM THYMUS-GEWEBE IN DER HUMANZELLKULTUR

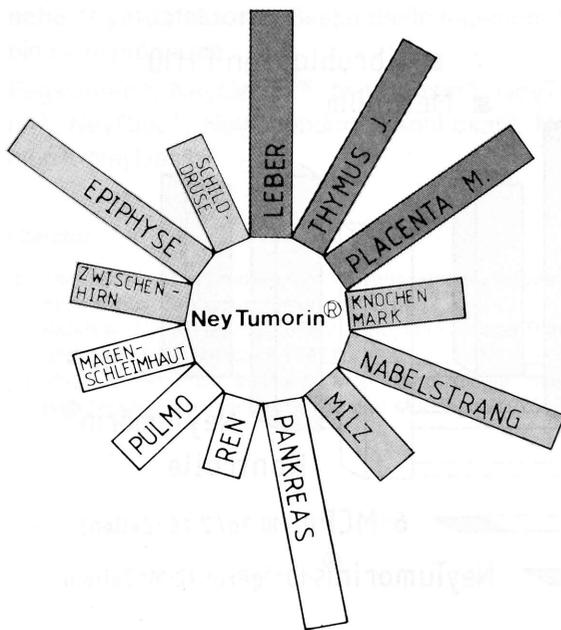
Abb. 3

Mischung sulfatierter Organlysate aus Thymus, Plazenta und Leber.

NeyTumorin® brachte normal wachsende Tumoren zur Regression. Die bei chemischen Zytostatika üblichen Nebenwirkungen blieben aus. Auch auf humane Melanomzellen erzielte man mit **NeyTumorin®** die stärkste inhibierende Wirkung. Ihre DNA-Syntheserate wurde um 60% gehemmt, die von normalen Fibroblasten hingegen um 160% gesteigert. Nach 7tägiger Inkubation mit **NeyTumorin®** waren die Melanomzellen vollständig abgetötet; Normalzellen dagegen wuchsen ungehemmt weiter. 6-Mercaptopurin schädigt und vernichtet auch die Normalzellen [5].

Bei Hyperergie: Neythymun® Nr. 29f

Wegen des Wirkungsunterschiedes von fötalem und junglichem Thymus empfiehlt sich **Neythymun® Nr. 29f**, bei allen allergischen, immunopathogenen Erkrankungen wie Ekzeme, Rhinitis vasomotorica und Konjunktivitis, Asthma bronchiale und verschiedenen Formen der Kolitis, rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen, Muskeldystrophien



MULTIFAKTORIELLE KREBSTERAPIE:

- INHIBITION von Tumorzellen, STIMULIERUNG DER KÖRPEREIGENEN INTERFERONSYNTHESE
- STIMULIERUNG DER IMMUNABWEHR
- HARMONISIERUNG des Stoffwechsels
- NORMALISIERUNG endokriner und vegetativer Dysregulationen

Abb. 4

und Myasthenia gravis, chronischen Organerkrankungen von Herz, Leber, Niere, Pankreas, ZNS, multiplen Sklerose bis hin zum Diabetes mellitus, insbesondere wenn diese mit einer Erhöhung der Immunglobuline, Eosinophilie und/oder Lymphozytose einhergehen. Während der Remission bei chronisch-hyperergisch-allergischen Erkrankungen können **auch Trockensubstanzen** aus fötalem Thymus **wiederholt** in Abständen von längstens 5 Tagen oder aber nach Vorbehandlung mit **Neythymun®-Dilutionen** mehrmals i. m. injiziert werden. Ohne Vorbehandlung mit **Neythymun®-Dilutionen** ist eine Wiederholung der Trockensubstanz-Behandlung frühestens nach einem halben Jahr möglich.

Bei Anergie: Neythymun® Nr. 29k

Bei hypo- und anergischen Zuständen mit Immundefizienz, insbesondere in der Geriatrie und bei chronischen Infektionen, wie der chronischen Bronchitis, Zystitis, Osteomyelitis sowie bei der Osteoporose, kommen Präparate aus dem jugendlichen Thymus (**Neythymun® Nr. 29k**) in Betracht. Bei chronisch-entzündlichen Infektionen wird zunächst mit den Dilutionen begonnen, bei degenerativen Erkrankungen mit Trockensubstanzen.

Immunotherapie des Krebses:

Die Anwendung von **Neythymun® Nr. 29k** oder **29f+k** und **NeyTumorin®** führt zur Stimulierung der immunologischen Abwehr, einschließlich der zellulären Immunität und der Phagozytose. Diese Art der Stimulierung des Immunsystems ist gegenüber der Behandlung mit herkömmlichen und unspezifischen Immunstimulantien auf der Basis von Bakterien, Bakterientoxinen und -extrakten überlegen. Diese biologische Behandlung führt bei bestimmungsgemäßer Anwendung zu keinen Therapieschäden. Die Bedeutung der immunologischen Abwehr gegen die Manifestation des Primärtumors, die Entstehung von Rezidiven und Metastasen ist unbestritten [6].

Langzeitsubstitution von Thymusfaktoren:

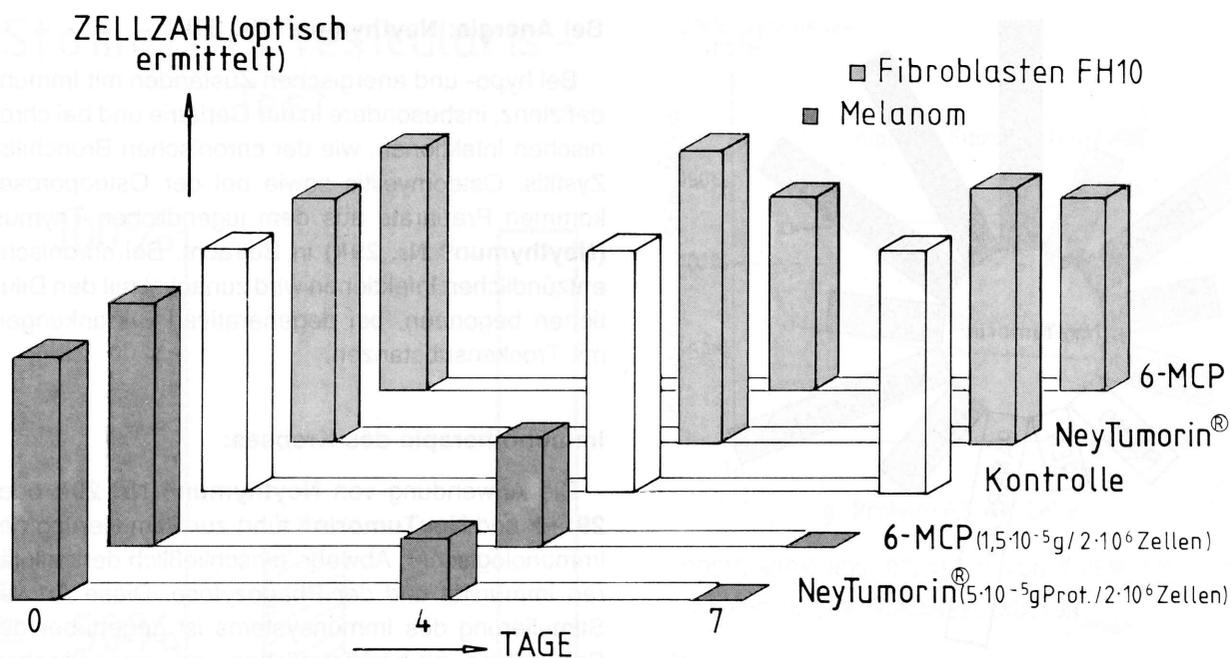
Bei Immundefizienzen, Tumorbehandlung, Muskeldystrophie und rheumatischen Erkrankungen, Revitalisierungskuren bei Altersabbau.

Nach einleitender Behandlung mit **Neythymun®-Dilutionen** am 1., 3., 5. und evtl. 7. und 12. Tag mit wiederholten Injektionen von **Neythymun®-Trockensubstanzen** ab 7. oder 15. Tag in Abständen von 3–6 Tagen, gegebenenfalls bis zum Eintreten des gewünschten Effekts. Wiederholungskuren nach einleitender Dilutionsbehandlung jederzeit möglich.

Drei entscheidende Argumente für Neythymun®:

Fundamental für die therapeutische Potenz ist die unterschiedliche Differenzierung innerhalb der verschiedenen Entwicklungsstadien des Thymus, die

Originalia



Wirkung hoher Tagesdosen von NeyTumorin® und 6-MCP in der Humanzellkultur (diploide Fibroblasten, Melanom).

Abb. 5

biologisch schonende Isolierung von hochwirksamen zytoplasmatischen Thymussubstanzen, die Dosierbarkeit nach immunologischen Kriterien und die konservierungsmittelfreie Darreichungsform. Drei entscheidende Argumente sprechen deshalb für Neythymun®:

- 1. Optimale Verträglichkeit** (keine immunbedingten Unverträglichkeitsreaktionen (Infiltrationen, Fieber, Schüttelfrost), keine anaphylaktoiden Reaktionen und Allergien auf Konservierungsmittel wie Phenol),
- 2. lang anhaltende Wirkung** innerhalb der angegebenen Haltbarkeitsdaten (2 Jahre),
- 3. breites therapeutisches Spektrum** durch sofortige Bioverfügbarkeit sämtlicher hormonartiger Thymusfaktoren.

Die Zytoplasmatische Therapie – ein sinnvolles therapeutisches Konzept

Neythymun® hat ein breites therapeutisches Spektrum. Trotzdem ist es bei Erkrankungen des Immunsystems oft zweckmäßig, zusätzlich noch weitere **organspezifische Faktoren aus anderen Organarten** einzusetzen. REVITORGAN®-Präparate stehen von allen wichtigen Organarten in Form von **Einzelpräparaten** zur individuellen Behandlung sowie **Organkombinationen** für ausgewählte Indikationen zur Verfügung.

Wegen der vielseitigen therapeutischen Bedeutung von Thymus, insbesondere bei allergischen Erkrankungen, Störungen des Vegetativums, Blutdruckanomalien, • Entwicklungsstörungen (Mongolismus), geriatrischen Indikationen, bis hin zur adjuvanten Krebstherapie und -prophylaxe, sind **zytoplasmati-**

sche Thymusfaktoren Bestandteile folgender Kombinationspräparate:

FegaCoren[®], NeyGeront[®], NeyNormin[®], NeyTumorin[®], NeyGluc[®], NeyChondrin[®], AntiFokal[®], NeyImmun[®], NeyDesib[®].

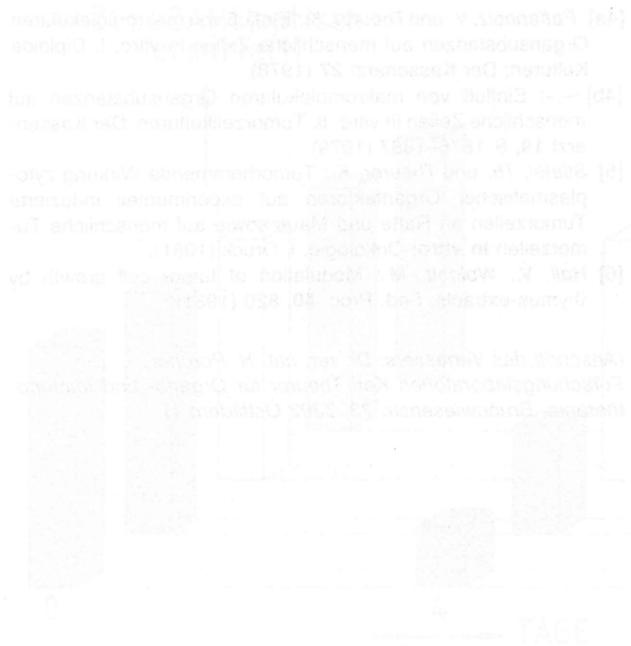
Literatur

[1] *Theurer, K.*: Makromolekulare Thymusextrakte, insbesondere beim Krebs; Krebsgeschehen **4** (1978).
 [2] *Ketelsen, U. P.*: Tagungsbericht „Zytoplasmatische Therapie“, Stuttgart 1976; Selecta **8** (1977).
 [3] *Mayr, A.*: Expertise, Institut für Med. Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Universität München (1975).

[4a] *Paffenholz, V. und Theurer, K.*: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro, I. Diploide Kulturen; Der Kassenarzt **27** (1978).
 [4b] *—, —*: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro, II. Tumorzellkulturen; Der Kassenarzt **19**, S. 1876–1887 (1979).
 [5] *Stiefel, Th. und Theurer, K.*: Tumورهemmende Wirkung zytoplasmatischer Organfaktoren auf experimentell induzierte Tumorzellen an Ratte und Maus sowie auf menschliche Tumorzellen **in vitro**; Onkologie, i. Druck (1981).
 [6] *Hall, V., Wolcott, M.*: Modulation of tumor cell growth by thymus-extracts; Fed. Proc. **40**, 820 (1981).

(Anschrift des Verfassers: Dr. rer. nat. H. Porcher, Forschungslaboratorien Karl Theurer für Organo- und Immunotherapie, Brunnwiesenstr. 23, 7302 Ostfildern 1)

Original

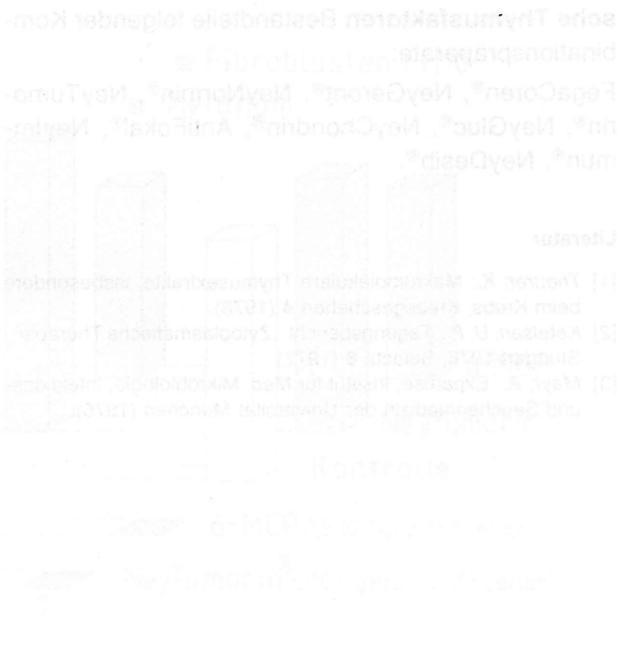


Wirkung hoher Tagesdosen von NeyTumorin® und 6-MCP in der Heilungstherapie für fibrosarcomatöse Tumoren

Abb. 1

Die Wirkung der hohen Tagesdosen von NeyTumorin® und 6-MCP auf die Heilungstherapie für fibrosarcomatöse Tumoren ist in der Abbildung 1 dargestellt. Die NeyTumorin®-Gruppe zeigt eine deutlich höhere Überlebensrate als die 6-MCP-Gruppe.

Die Überlebensrate der NeyTumorin®-Gruppe ist über den gesamten Zeitraum von 50 Tagen hinweg bei 100% geblieben, während die Überlebensrate der 6-MCP-Gruppe nach 50 Tagen auf 100% gesunken ist.



Wirkung hoher Tagesdosen von NeyTumorin® und 6-MCP in der Heilungstherapie für fibrosarcomatöse Tumoren

Abb. 2

Die Wirkung der hohen Tagesdosen von NeyTumorin® und 6-MCP auf die Heilungstherapie für fibrosarcomatöse Tumoren ist in der Abbildung 2 dargestellt. Die NeyTumorin®-Gruppe zeigt eine deutlich höhere Überlebensrate als die 6-MCP-Gruppe.

Die Überlebensrate der NeyTumorin®-Gruppe ist über den gesamten Zeitraum von 50 Tagen hinweg bei 100% geblieben, während die Überlebensrate der 6-MCP-Gruppe nach 50 Tagen auf 100% gesunken ist.

Die der „Erfahrungsheilkunde“ eingeschickten Manuskripte dürfen nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften zur Veröffentlichung angeboten werden. Im allgemeinen werden nur Arbeiten als Erstdruck angenommen. Mit der Annahme des Manuskriptes durch die Schriftleitung und den Verlag tritt der Autor sowohl das alleinige Abdrucksrecht für diese Zeitschrift als auch für andere Nachdrucke und Vervielfältigungen an den Verlag ab. Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe, der Herstellung von photographischen Vervielfältigungen, Mikrofilmen u. ä. und die der Übersetzung ganz oder teilweise bleiben dem Verlag vorbehalten. Das Rahmenabkommen bzw. Fotokopien und Mikrokopien zwischen dem „Börsenverein des Deutschen Buchhandels“ und dem „Bundesverband der Deutschen Industrie“ vom 14. 6. 1958 ist gültig (10-Pf.-Wertmarke pro Seite).