

Neue Erkenntnisse der Thymusforschung: Humorale Thymushormone als biologische Modulatoren auf regulativer und immunologischer Ebene

Von *Thomas Stiefel*

Thymus ist in den letzten Jahren mehr und mehr zu einem Reizwort und Modebegriff geworden. „Thymus“ begegnet uns inzwischen in jeder Tageszeitung, und auch die Boulevard-Presse hat sich bereits mit mehr oder weniger Geschick auf diesen Begriff gestürzt und ihn zu einer therapeutischen Zauberformel gemacht.

Was steckt nun an wissenschaftlichen und klinisch belegbaren Erkenntnissen hinter diesem Begriff? Betrachtet man die Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen auf diesem Gebiet, so stellt man fest, daß z. B. 1938 nur 40 Publikationen, 1958 immerhin schon 340 und 1977 die kaum noch überschaubare Zahl von 5000 Publikationen erschienen sind – mit weiterhin steigender Tendenz. Die Erforschung der Funktionen des Thymus gewinnt also ein immer stärkeres wissenschaftliches Interesse. Besonders gilt dies für die USA, wo seit der Isolierung der ersten Thymus-Peptide (1966) ein wahrer Thymus-Boom zu verzeichnen ist. Diese expansive Entwicklung verlief parallel zu der zunehmenden Bedeutung immunologischer Gesichtspunkte bei zahlreichen Erkrankungen.

Nach unseren heutigen Erkenntnissen ist die Entwicklung der immunologischen Kapazität eines Organismus sehr eng mit der Entstehung der Thymusdrüse verknüpft. Die Thymusdrüse ist das aktivste Lymphozyten produzierende Organ des Körpers und dementsprechend bei der Geburt auch das größte lymphoide Organ, während Milz und Lymphknoten zu dieser Zeit noch wenig entwickelt sind.

Die Proliferation der Thymus-Lymphozyten wird dem Thymus-Epithel zugeschrieben, das auch für die Biosynthese der Thymus-Hormone verantwortlich zu sein scheint. Elektronen-mikroskopische Untersuchungen (1) bestätigen, daß im Thymus von Mäusen, die mit einem Antilymphozyten-Serum – als antigennem Reiz – behandelt wurden, eine signifikante Vergrößerung der Epithel-Zellen nachzuweisen ist, während die Thymozyten unverändert bleiben.

Die Funktion des Thymus als Immunorgan

Die Differenzierung der Stammzellen zu immun-kompetenten Lymphozyten verläuft im wesentlichen über zwei Wege: Die B-Lymphozyten reifen in Leber und Milz zu Antikörper synthetisierenden Plasma-Zellen heran und tragen somit das humorale, antikörper-vermittelte Immunsystem. Die zelluläre Abwehr gründet sich auf die durch Kontakt mit Thymus-Faktoren mit Immunkompetenz ausgestatteten T-Lymphozyten. Dabei werden drei verschiedene Subpopulationen der T-Lymphozyten gebildet, die nach ihrer Funktion benannt sind: Die Helferzellen, die Suppressorzellen und die Killerzellen. Während der fetale Thymus vorwiegend die Differenzierung zu Suppressor-T-Zellen bewirkt, da der Immunangriff des Mutterorganismus gegen den Feten biologisch supprimiert werden muß, wird im jugendlichen und im adulten Organismus die Differenzierung zu Helfer-, und nach antigenem Reiz zu Killer-T-Zellen forciert. Damit wird die aktive zelluläre Abwehr gegen antigene Reize stimuliert, und der Organismus befindet sich in einer optimalen Abwehrlage gegen Viren und Bakterien, aber auch gegen Tumorzellen.

Bei reduzierter Thymus-Kapazität: Kein Infektionsschutz, erhöhtes Krebsrisiko, Autoimmunerkrankungen, vorzeitiges Altern

Liegen Thymus-Hypoplasie, Thymektomie oder Schädigung des Thymus (genetisch, durch Strahlen, Chemikalien) vor, so sind deutliche Defizienzen des Immunsystems und erhöhte Krebsdisposition einerseits wie auch allgemeine Reaktionen wie – z. B. vorzeitiges Altern – zu beobachten. Entfernt man bei Tieren die Thymusdrüse zur Zeit der Geburt oder wenig später, so kommt es zu einer meßbaren Verminderung der immunaktiven Lymphozyten in allen peripheren Organen. Bei neonatal-thymektomierten Ratten können diese Zellen sogar restlos fehlen. Bei all diesen Tieren sind die Erscheinungen der Immundefizienz nachweisbar: Infektionen treten deutlich

vermehrt auf, ebenso Autoimmunerkrankungen, die Inzidenz von Spontantumoren steigt signifikant an, die Tiere weisen ein wesentlich reduzierteres Lebensalter auf (2). Ähnliche Beobachtungen konnten auch beim Menschen (nach Thymektomie oder bei Thymushypoplasie) gemacht werden.

Der Einfluß der Thymusdrüse auf die immunologische Reaktionsweise besteht jedoch nicht nur in frühen Lebensstadien, sondern auch in späteren Lebensjahren, wenn das periphere lymphatische System bereits aufgebaut ist. So erfolgt z. B. die Wiedergenesung des lymphatischen Systems nach einer Röntgen-Bestrahlung (3) bei erwachsenen Mäusen nur in Gegenwart von Thymus. Nur hier werden dann auch die durch Bestrahlung erheblich beeinträchtigten immunologischen Abwehrvorgänge wieder in Funktion gesetzt. Die Frage, inwieweit die Vermittlung der Immunkompetenz an T-Lymphozyten durch direkten Kontakt mit den Thymus-Zellen zustande kommt, oder ob extrazelluläre Faktoren, die von den Thymus-Epithel-Zellen synthetisiert werden, an diesem Vorgang beteiligt sind, konnte in einem weiteren Tierexperiment geklärt werden: Bei Tieren, die unmittelbar nach Geburt thymektomiert wurden, wurde nach 7 Tagen isoliertes Thymus-Gewebe von Neugeborenen in einer zellundurchlässigen Diffusionskammer intraperitoneal implantiert. Bei diesen Tieren entwickelte sich nach kurzer Zeit das natürliche immunologische Reaktionsvermögen.

Thymus-Peptide als immunologische Steuersubstanzen

Die Hypothese, daß bestimmte Peptide, die von Thymus-Epithel-Zellen synthetisiert werden, für die Differenzierung von Lymphozyten verantwortlich sein könnten, gewann erheblich an Attraktivität, als Goldstein 1966 erstmals eine Peptid-Fraktion aus Kalbs-Thymus (Thymosin-Fraktion 5) isolierte. Er konnte sowohl im in vivo-, als auch im in vitro-System biologische Aktivitäten dieses Peptid-Gemischs nachweisen. Dieses Gemisch bestand aus mehreren Polypeptiden mit Molekulargewichten zwischen 2180 und 8451 und konnte durch isoelektrische Fokussierung in 12 Einzelpeptide aufgetrennt werden (4). Die Zahl der isolierten Thymus-Hormone ist inzwischen weiter angestiegen (Tabelle 1); an ihrer vollständigen Strukturaufklärung wird vor allem in den USA intensiv gearbeitet. Aus der Reihe der Thymus-Peptide seien drei herausgegriffen, die besonders gut untersucht wurden: das Thymopoietin, der „facteur thymique serique“ und das Thymosin- α 1.

Thymosin Fraktion V	Goldstein et al. (1966)
Thymosin- α 1	Goldstein et al. (1979)
Thymopoietin II	Goldstein et al. (1971)
Facteur Thymic Serique	Bach et al. (1972)
Thymic Humoral Factor	Trainin et al. (1977)
Thymostimulin (TP-1)	Falchetti et al. (1977)
Supernatant of epithelial culture of the Thymus	Hong et al. (1978)
TP-5 (Thymopoietin Pentapeptide, 32–36)	Goldstein et al. (1978)

Tabelle 1:

Einige der bis heute bekannten Thymus-Peptid-Hormone

Thymopoietin

Thymopoietin ist ein Polypeptid aus 49 Aminosäuren und mit einem Molekulargewicht von 5562. Folgende Eigenschaften konnten in vitro und in vivo nachgewiesen werden (5):

- Aktivierung der T-Lymphozyten
- Differenzierungsstimulus auf Prälymphozyten
- Wiederherstellung der zellvermittelten Immunität (nach Thymektomie, Bestrahlung, bei alten Individuen).

Die biologische Aktivität von Thymopoietin scheint an ein Pentapeptid in Pos. 32–36 mit Molekulargewicht 680 gebunden zu sein. Dieses Pentapeptid aktiviert ebenso die Phagozytose und vermag in vivo die zellvermittelte Immunität wiederherzustellen.

„Facteur Thymique Serique“ (FTS)

Dieses Peptid besteht aus 9 Aminosäuren und hat das Molekulargewicht 860. Es besitzt folgende biologisch nachweisbare Eigenschaften:

- Differenzierungsstimulus auf Prälymphozyten
- Wiederherstellung der zellvermittelten Immunität nach Thymektomie.

Dieses Peptid wurde bereits klinisch geprüft und bei Patienten mit hochgradigen viralen Infektionen, wie auch bei Patienten mit Thymus-Hypoplasie erfolgreich eingesetzt (6).

Thymosin- α 1

Die wesentlichsten Funktionen des Thymus-Peptids „Thymosin- α 1“ sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Auch hier stehen die Wiederherstellung der thymus-

FUNKTION DES THYMUSPEPTIDS TYMOSIN- α 1	
28 AS	MW 3108
Tierversuch	Klinik
Steigerung der Überlebenszeit thymektomierter Tiere	Steigerung der T-Lymphozytenzahl bei Thymushypoplasie
Wiederherstellung der thymusabhängigen Kapazität bei NU-Mäusen	
Resistenzsteigerung gegen Spontantumoren bei Mäusen	Steigerung der Überlebenszeit bei Intestinal-, Haut-, Halsregion- und Lungentumoren
Steigerung der körpereigenen Abwehr (Abfall von Autoimmunitätskrankungen bei NBZ-Mäusen)	T-Lymphozytenanstieg bei primären Immundefizienzen, Autoimmunerkrankungen, Allergien, Infektionen (viral, bakteriell, parasitär)

Tabelle 2: Tierexperimentell und klinisch belegbare therapeutische Wirkungen des Thymus-Peptides Thymosin- α 1.

abhängigen immunologischen Kapazität und die Steigerung der körperlichen Abwehr im Vordergrund. Daneben konnten aber auch die Steigerung der Überlebenszeit thymektomierter Tiere und die Resistenzsteigerung gegen Tumoren nachgewiesen werden. Thymosin- α 1 ist deshalb von besonders großem Interesse für die experimentelle Medizin, als es vor

wenigen Jahren zwei unabhängigen Forscherteams in den USA und in Deutschland gelang, dieses Peptid synthetisch herzustellen: Einer Forschergruppe bei Hoffman-LaRoche in den USA und der Arbeitsgruppe um Birr im Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Heidelberg (7). Mit dieser 1979 erstmals publizierte Synthese war es möglich, das synthetische Peptid-Hormon mit der natürlichen α 1-Fraktion zu vergleichen. Als Test-System dienten Human-T-Lymphozyten nach Inhibition der respondierenden Zellen mit α -Amanitin. Für den E-Rosetten-Assay bedeutet dies, daß die normalerweise beobachtete Rosettenzahl von 55–70 in der Standardausführung des Tests auf 25–30 abfällt. In erster Näherung kann diese in vitro-Situation einem pathologischen in vivo-Zustand gleichgesetzt werden, bei dem immunkompetente, unvollständig differenzierte T-Lymphozyten vorliegen. Die Vergleichsuntersuchung von synthetischem Thymosin- α 1 mit natürlichem, hoch gereinigtem Thymosin- α 1 aus Kalbsthymus ergab, daß bereits 0,5 μ g des synthetischen Produkts die vollständige Wiederherstellung der Normal-E-Rosettenzahl gesunder T-Lymphozyten-Populationen bewirkte. Das natürliche Thymosin- α 1 muß in einer dreifach höheren Konzentration eingesetzt werden, um denselben Effekt zu erreichen. In diesem speziellen Bio-Assay war das synthetische Produkt dem natürlichen also mindestens ebenbürtig.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß nach Implantation von 10^5 Meth-A-Sarkomzellen bei der Maus eine Behandlung mit syngenen Knochenmarkzellen keinen Einfluß auf das Tumorstadium ausübte. Wurde jedoch gleichzeitig mit Thymosin behandelt, so war ein signifikanter Rückgang des Tumorgewichts auf etwa 50% der Kontrolle zu beobachten (8). Die Bedeutung der antitumoralen Aktivität der Thymus-Peptide ist damit außer Zweifel.

Therapeutischer Einsatz von Thymushormonen

Die systemische Applikation von Thymushormonen sollte deshalb bei zahlreichen Indikationen eine aussichtsreiche Therapiemöglichkeit darstellen. 1977 konnte Goldstein in der Tat nachweisen, daß bei Patienten mit primären Immundefizienzen, Autoimmunerkrankungen, Krebs, allergischen Erkrankungen, akuten und chronischen Infektionen die Zahl der immunkompetenten T-Lymphozyten durch Gabe von Thymus-Hormonen signifikant erhöht werden konnte (5). In ersten klinischen Untersuchungen konnte bei 277 Erwachsenen mit Tumoren des Halsbereiches, Intestinaltumoren und Hauttumoren durch Gabe von Thymosin – in Kombination mit Radiochemotherapie – die Überlebenszeit verlängert werden (6). Eine noch nicht abgeschlossene Studie bei Lungentumoren zeigt, daß die behandelte Gruppe (Thymosin + Chemotherapie) eine längere Überlebenszeit aufweist als eine Gruppe, die nur mit Chemotherapie behandelt wurde (6).

Bei einer Gruppe von 30 Kindern mit atopischem Asthma und einer weiteren Gruppe von ebenfalls 30 Kindern mit atopischen Ekzemen konnten Hobbs et al. (9) nachweisen, daß nach Gabe von Thymosin die in beiden Gruppen stark reduzierte T-Zellzahl

in Lymphozyten-Kulturen der Patienten auf den Normalwert angehoben werden konnte. Auch auf dem Gebiet der arthrotischen Erkrankungen sowie bei juvenilem Diabetes sind inzwischen klinische Studien mit Thymosin angelaufen.

Unter dem Gesichtspunkt geriatrischer Fragestellungen wurden experimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Thymus-Hormonen und -extrakten durchgeführt. Doria et al. (10) konnte bei alten Mäusen durch Gabe dieser Thymusfaktoren die Helferzell-Aktivität auf das Niveau einer 3 Monate alten Kontrollgruppe steigern und damit das Abwehryniveau eines jugendlichen Organismus induzieren.

Ein weiteres, besonders aktuelles Gebiet ist die Stimulierung der körpereigenen Interferonsynthese. Auch hier konnte ein positiver Einfluß von Thymus-Peptiden auf die Interferon-Produktion Con-A-stimulierter mononuklearer Blut-Zellkulturen nachgewiesen werden (11). Diese Stimulation körpereigener Abwehrmechanismen auf regulatoriver Ebene wird in Zukunft gegenüber rein immunologischen Aspekten weiter an Bedeutung gewinnen.

Herausforderung der Grundlagenforschung angenommen

Ein heute auf dem Markt befindliches Thymus-Präparat muß sich diesen Herausforderungen der Grundlagenforschung sowohl im experimentellen Bereich als auch bezüglich klinisch objektivierbarer Wirkungen am Patienten stellen. Die Präparate der Neythymun-Reihe* wurden deshalb neuesten Bio-Assays und klinischen Prüfungen unterworfen, um ihr Wirkungsspektrum isolierten Thymus-Fraktionen gegenüberstellen zu können. Diese Präparate weisen folgende Besonderheiten auf:

- Trennung von fetalem und juvenilem Thymus: Neythymun f (fetaler Thymus) Neythymun k (juveniler Thymus)
- Frei von denaturierenden toxischen Konservierungsmitteln
- Standardisiert nach Proteingehalt und Bioaktivität
- Auf Sterilität bezüglich Bakterien, Fungi und Viren geprüft
- Nach immunologischen Gesichtspunkten tolerogen dosierbar.

Bei diesen Präparaten wird erstmals zwischen fetalem und juvenilem Thymus unterschieden. Der von Theurer (12) ursprünglich postulierte Unterschied der fetalen von der adulten Thymusfunktion wurde inzwischen von der Grundlagenforschung (13) bestätigt. Der fetale Thymus hat die Aufgabe, die Gravidität zu schützen, das heißt das gegen den Feten als „Fremdkörper“ aktivierte Immunsystem der Mutter zu supprimieren. Dies konnte tierexperimentell (13) in einem Abfall der Leukozyten-Werte und der γ -Globuline nach Gabe von fetalen Thymusextrakten nachgewiesen werden. Ebenso war nach einer tödlichen γ -Bestrahlung von Mäusen bei zusätzlicher Therapie mit fetalen Thymusextrakten eine reduzierte Überlebenszeit zu beobachten.

*) vitOrgan Arzneimittel GmbH, D-7302 Ostfildern 1

Damit sind auch bereits die therapeutischen Möglichkeiten des fetalen Thymus-Präparates (Neythymun f) angedeutet: Biologische Immunsuppression bei hyperergischen Erkrankungen (Allergien, immunopathogene und rheumatische Erkrankungen).

Der juvenile Thymus (Neythymun k) steigert demgegenüber die Abwehrkraft des Organismus gegen infektiöse Erreger sowie gegen „nicht-eigene“ Antigenstrukturen. Das Erkennen solcher auch geringgradiger Fremdanigenität ist bei der Abwehr von Viren und Tumorzellen von entscheidender Bedeutung. Dieses Präparat sollte demzufolge zur Stimulierung der Immunabwehr (auch gegen Tumoren) und des RES sowie bei Erkrankungen des lymphatischen Systems eingesetzt werden.

Die Mischung von fetalem und juvenilem Thymus (Neythymun f+k) normalisiert pathologische Immunreaktionen nach beiden Richtungen, also sowohl hyperergische wie hyperergische. Außerdem wirkt dieses Präparat auf Tumorzellen hemmend und auf Normalzellen stimulierend und ist damit sowohl für die Tumorreizidiv-Prophylaxe als auch für die Tumorthherapie geeignet.

Ohne chemische Konservierungsmittel

Die Neythymun-Präparate werden nach einem patentierten Herstellungsverfahren auf besonders schonende Weise aus schockgefrorenen (-196°C), steril entnommenen Organen gewonnen. Da der gesamte Herstellungs- und Abfüllungsprozeß unter streng sterilen Konditionen abläuft, müssen diesen Präparaten keinerlei chemische Konservierungsmittel wie z. B. das toxische Phenol zugesetzt werden. Damit ist auch eine chemisch indizierte Denaturierung der Wirksubstanzen von vornherein ausgeschlossen.

Die Neythymun-Präparate liegen als hochgereinigte Biomoleküle vor und sind sowohl nach dem Proteingehalt, dem Molekulargewicht als auch nach ihrer biologischen Wirkung auf die Stoffwechselaktivität von humanen Zellen in vitro standardisiert. Für jede Charge sind deshalb biologische Wirksamkeit und die molekulare Verfügbarkeit der Wirkstoffe garantiert.

Die Präparate sind mehrfach auf ihre absolute Sterilität bezüglich Bakterien, Fungi und Viren von einem staatlichen Hygiene-Institut geprüft.

Tolerogen dosierbar

Die Neythymun-Präparate sind tolerogen dosierbar. Da sie, wie alle heterologen Organextrakte, xenogenes Eiweiß enthalten, ist es unbedingt erforderlich, durch einschleichende Dosierung eine immunologische Toleranz gegenüber dem xenogenen Eiweißpräparat zu erzeugen. Dies gilt ganz besonders für allergisch-disponierte Patienten. Ohne diese immunologisch abgesicherte Toleranzerzeugung ist eine Anwendung höherer Dosen (mg-Bereich) nicht ohne das Risiko anaphylaktoider Reaktionen möglich.

Grundlagenforschung mit Neythymun: Analytische Charakterisierung und immunologische Aktivitätsbestimmung

Zur analytischen Charakterisierung wurden die Präparate Neythymun f und Neythymun k einer isoelektrischen Fokussierung unterzogen. Als Referenz-

substanzen dienten synthetisches Thymosin- α 1 und Thymosin Fraktion 5. Diese Thymosin-Fraktion enthält neben Thymosin- α 1 auch Thymopoietin und andere niedermolekulare Thymus-Hormone. Dabei konnte sowohl in Neythymun f als auch in Neythymun k das Peptid-Hormon Thymopoietin als Hauptbestandteil identifiziert werden. Thymosin- α 1 läßt sich dagegen nur im Präparat Neythymun k nachweisen. Dieser Befund konnte auch im E-Rosetten-Test und im MLC-Test (Mixed Lymphocyte Culture) bestätigt werden. So zeigte sich bei diesen Bio-Assays, daß zwar beide Präparate beträchtliche immunstimulierende Potenzen besitzen, daß sie aber deutlich verschieden reagieren.

Neythymun k stimuliert die MLC stärker als Neythymun f; noch auffälliger zeigt sich die unterschiedliche Wirkungsweise dieser Präparate im E-Rosetten-Test. Neythymun f, das kein Thymosin- α 1 enthält, ist hier nicht aktiv, während Neythymun k 74% der Aktivität von reinem Thymosin- α 1 aufweist (14).

Experimentelle und klinische Untersuchungen

Nach diesen Thymus-Peptid-Untersuchungen ergeben sich für Neythymun-Präparate folgende experimentell und klinisch belegte therapeutische Schwerpunkte:

Infektionshemmende Wirkung

An biologisch wirksame, infektionshemmende Präparate werden im Sinne einer „Paramunitätsinduktion“ (15) folgende Mindestforderungen gestellt:

- Anregung der Phagozytose
- Stimulierung der endogenen Interferonsynthese
- Lymphozyten-Stimulation
- Therapeutische Wirkung auf den Verlauf einer Stomatitis-vesicularis-Infektion

Diese Kriterien konnten von dem Neythymun-Präparat erfüllt werden. Als Beispiel sei die Stimulation der körpereigenen Interferonsynthese angeführt (Abbildung 1). Der intranasalen Verabreichung an Kanin-

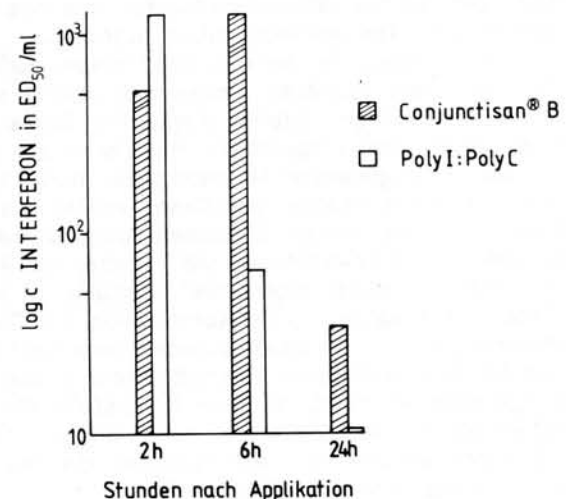


Abbildung 1: Stimulation der körpereigenen Interferonsynthese an Kaninchen nach dreimaliger intranasaler Applikation eines thymushaltigen Kombinations-Präparates (Conjunctisan B). Als positive Kontrolle diente Poly-I:Poly-C (500 μ /kg).

chen folgte bereits nach 2 Stunden ein rascher Anstieg von körpereigenem Interferon; nach 6 Stunden war der Maximal-Titer erreicht, der in der Konzentration den Werten des stärksten, bekannten (und toxischen) Interferon-Inducers Poly-I : Poly-C entspricht. Im Gegensatz zu diesem waren aber noch nach 24 Stunden erhöhte Interferon-Spiegel meßbar.

Auch in dem harten Virus-Infektions-Modell des Stomatitis-vesicularis-Tests an Baby-Mäusen erwies sich Neythymun als hoch effizient (Abbildung 2). So

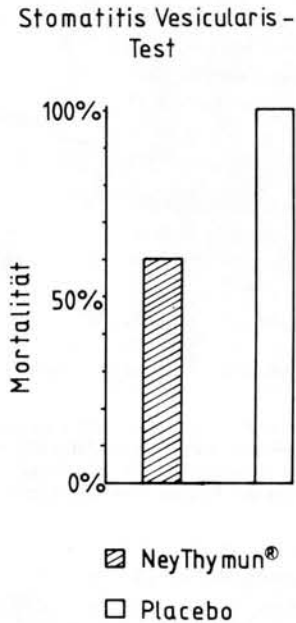


Abbildung 2: Infektionshemmung der Stomatitis-vesicularis-Infektion der Baby-Maus durch Neythymun.

konnte die Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe um 40% reduziert werden.

Diese experimentellen Befunde wurden bereits 1979 in einer klinischen Doppelblindstudie an 52 Kindern mit rezidivierenden Erkältungskrankheiten bestätigt (16). Die Anzahl der Rückfälle ging in der behandelten Gruppe um 25% zurück, die Gesamtheit der Krankheitstage lag in der Therapiegruppe um 50% niedriger als in der Placebo-Gruppe.

Antitumorale Wirkung

Die antitumorale Wirkung von Organfaktoren aus fetalen und juvenilen, xenogenen Organen wie z. B. Thymus wird mehr und mehr bestätigt. So konnte in zahlreichen experimentellen Tumorsystemen nachgewiesen werden, daß sowohl im prophylaktischen, als

auch im therapeutischen Versuch eine signifikante Verlängerung der Tumor-Angehrate bzw. des Tumorumfangs auftrat. Auch die Überlebensrate konnte in diesen Tierversuchen um bis zu 80% gesteigert werden. Dabei waren keinerlei Nebenwirkungen zu erkennen. Diese in vivo im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse konnten auch in ausführlichen Untersuchungen an humanen Tumor- und diploiden Normalzellen bestätigt werden. Auffallend dabei war, daß gesunde Zellen im Gegensatz zu Tumorzellen von Neythymun nicht angegriffen, sondern eher in ihrer Synthese-Aktivität stimuliert werden (Abbildung 3).

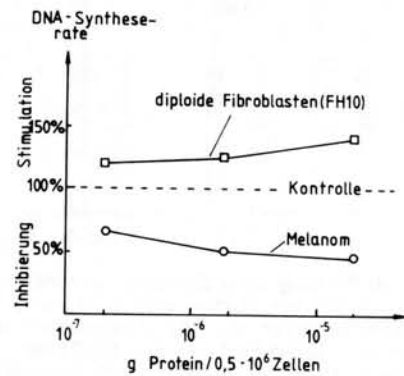


Abbildung 3: Dosis-Wirkungs-Relation von Neythymun k in der Humanzellkultur an menschlichen Fibroblasten und an Melanomzellen.

Diese Effekte konnten auch in ersten klinischen Untersuchungen (17) bestätigt werden. Hierbei wurden jedoch nicht reine Thymusextrakte, sondern Kombinationen aus verschiedenen fetalen und juvenilen Organen in Verbindung mit Thymus-Präparaten eingesetzt.

Geriatric

Die experimentelle Überprüfung der Frage, ob Thymus-Peptide alte diploide Zellen in vitro zu neuer Aktivität stimulieren können, wurde in den Forschungslaboratorien Karl Theurer untersucht. Gegenüber der „Unsterblichkeit“ von Tumorzelllinien besitzen diploide Zellen auch in der Kultur eine begrenzte mitotische Aktivität. Bei zwei der eingesetzten Zelllinien, menschlichen Lungenzellen (MRC-5) und fetalen Hautzellen (FH-2) beträgt die maximale Teilungskapazität ziemlich genau 40 Passagen, danach sterben die Zellen ab. Die Zugabe von zytoplasmatischen Peptid-Extrakten verschiedener Organ-Provenienz bewirkte bei der thymushaltigen Präparation (Ney Tumorin) eine Stimulierung der teilungerschöpften Kultur um immerhin 4 bis 6 weitere Passagen (18)

»DIE HEILKUNST« erscheint monatlich. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung, die Post und der Verlag entgegen. Bezugspreis vierteljährlich DM 10,-. Studenten, nicht vollbesoldete Ärzte und Mitglieder der Verbände, deren Organ »DIE HEILKUNST« ist, vierteljährlich DM 8,20 zuzüglich Zustellungsgebühr. Einzelheft DM 4,-. Probeheft kostenlos durch den Verlag. HEILKUNST-VERLAG GMBH · Angererstraße 4 · D-8000 München 40

(Abbildung 4). Dieser molekulare Effekt konnte in mehreren klinischen Doppelblindstudien am Alterspatienten nachdrücklich bestätigt werden (19,20). Nach einer vierwöchigen Behandlung, bei der wiederum

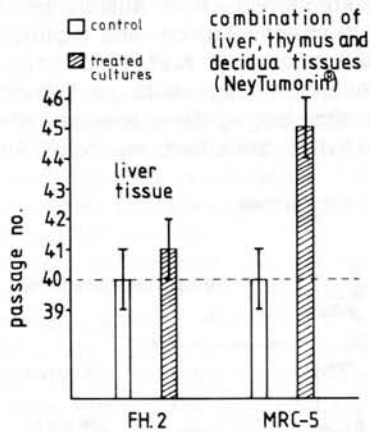


Abbildung 4: Wirkung einer Kombination heterologer Peptid-Faktoren aus Thymus, Leber und Dezidua auf die letzte Passagenzahl humaner diploider Fibroblasten in vitro nach Einsatz von 5×10^{-5} g Protein / 2×10^6 -Zellen, zweimal wöchentlich über einen Zeitablauf von 10 Passagen.

eine Kombination von Neythymun mit anderen zytoplasmatischen Faktoren durchgeführt wurde, konnten bei einer Gruppe von 55 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren sowohl zerebral als auch kardial (objektiviert an Ekg-Abschnitten) Besserungen nachgewiesen werden. Die Placebo-Gruppe bestand aus 44 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 78,4 Jahren (Abbildungen 5 und 6).

Thymus: ein Reservoir biologisch aktiver Moleküle

Diese Zusammenstellung neuester experimenteller und klinischer Forschungsergebnisse zeigt, daß der Begriff THYMUS nicht einfach als Modewort abgetan werden kann. Vielmehr stellt diese Drüse ein Reservoir biologisch aktiver Moleküle dar, deren Aufgaben im immunologisch und regulativ intakten Organismus heute erst zu einem kleinen Teil wissenschaftlich faßbar sind. Die ermutigenden Ergebnisse aus Klinik und Praxis lassen jedoch erkennen, daß diese Stoff-Klasse neue Möglichkeiten bei bisher therapieresistenten Erkrankungen erwarten läßt. Die gute Verträglichkeit und Nebenwirkungsfreiheit der qualitativ hochwertigen Neythymun-Präparate ermöglichen schon heute Therapieerfolge auf der Basis neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Organkombinationen mit Thymus — eine sinnvolle Erweiterung der Indikationen

Neue Untersuchungen (18) weisen darauf hin, daß auch in anderen Organen wie z. B. Leber, Placenta, Knochenmark ebenfalls bioaktive Peptide mit regulativen Eigenschaften auf Körperzellen vorhanden sind. Man kann deshalb spekulieren, daß jedes Organ über eine Palette von regulativen Signal-Peptiden

verfügt, die im gesunden Organismus eine interzelluläre Korrespondenz ermöglicht und deren Entstehung entwicklungs-geschichtlich vor dem hochdifferenzierten Immunsystem anzusetzen wäre. Auf diesem Gebiet sind jedoch noch Jahre intensiver Grundlagenforschung nötig, um gesicherte Aussagen machen zu können.

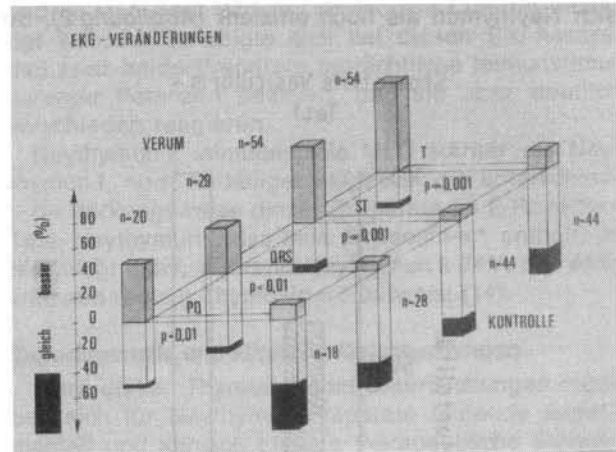


Abbildung 5: Änderung der kardialen Leistungsfähigkeit, objektiviert an Ekg-Parametern, von Alterspatienten, die über vier Wochen mit Neythymun in Kombination mit anderen organotherapeutischen Präparaten behandelt wurden,

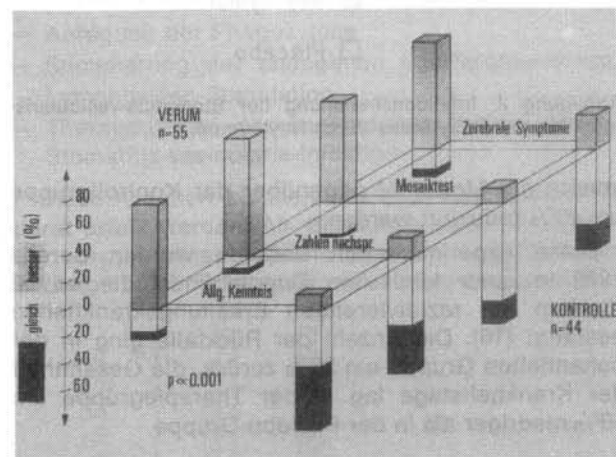


Abbildung 6: Änderung der zerebralen Leistungsfähigkeit einer Gruppe von Alterspatienten nach Behandlung mit Neythymun in Kombination mit anderen organotherapeutischen Präparaten.

Die therapeutischen Erfolge mit Organfaktoren aus einem Gemisch verschiedener Organe weisen jedoch schon heute auf die Richtigkeit einer solchen Theorie hin. Die Ausweitung auf andere, wichtige Stoffwechsel-Organen bedeutet deshalb eine Verbreiterung des therapeutischen Spektrums. Karl Theurer hat schon vor Jahren auf einzelne Indikationen abgestimmte sinnvolle Organkombinationen zusammengestellt und als Kombinations-Präparate, ebenfalls in Form von Dilutionen und Trockensubstanzen und zum Teil auch Lingual-Präparate, dem behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt. Es würde zu weit führen, die in

FETALER UND JUVENILER THYMUS:

Neythymun f+k	Normalisierung der Immunlage
FegaCoren	Lebererkrankungen, Herz- und Gefäßsystem
Revitorgan Nr. 44	Lungen-, Bronchialerkrankungen

JUVENILER THYMUS:

Neythymun k	Stimulierung der Immunabwehr
Neythymun f+k	Normalisierung der Immunlage
NeyGeront	Revitalisierung
NeyTumorin	Malignome
NeyGluc	Diabetes mellitus (+ Insulin)
AntiFokal	Funktionsstörungen des ZNS
NeyImmuno	Resistenzsteigerung

FETALER THYMUS:

Neythymun f	Allergische Erkrankungen
Neythymun f+k	Normalisierung der Immunlage
NeyNormin	Atopien, Rheuma
NeyChondrin	Rheuma
NeyDesib	Atopien, Autoaggressionskrankheiten
NeyArthros-Liposome	Gelenk- und Muskelerkrankungen
NeyTroph	Muskelerkrankungen

Tabelle 3: Thymushaltige REVITORGAN-Präparate und ihre Indikationen.

Tabelle 3 zusammengefaßten Kombinations-Präparate im einzelnen bezüglich ihrer klinischen Leistung zu besprechen, dem Praktiker steht jedoch mit diesen thymushaltigen Präparaten ein erweitertes Instrumentarium zur Verfügung, um dem Ziel „Behandlungserfolge ohne Nebenwirkungen“ näherzukommen.

Literatur:

1. Bach, J. F., Carnaud, C.: Prog. Allergy 21, 342 (1976).
2. Callard, R. E.: Eur. J. Immunol. 8, 697 (1978).
3. Miller, J. F., Dukov, P.: Die Biologie des Thymus. Akadem. Verlagsgesellschaft, Frankfurt (1964).
4. Goldstein, A. L., Low, T. L. K., McAdoo, M., McClure, J., Thurman, G. B., Rossio, J. L., Lai, C. Y., Chang, D., Wang, S.-S., Harvey, C., Ramel, A. H., Meienhofer, J.: Proc. Natn. Acad. Sci., USA 74, 725 (1977).
5. Goldstein, A. L., Coranzi, J. J., Rossio, J. L., Thurman, G. B.: Transplant Proceedings 9, 1141 (1977).
6. Kook, A. I., Trainin, N.: J. Exp. Med. 139, 193 (1974).
7. Birr, C., Stollenwerk, U.: Angew. Chem. 91, 422 (1979).
8. Serron, B., Rosenfeld, C., Caraux, J., Thierry, C., Cupissol, D., Goldstein, A. L.: Am. N. Y. Acad. Sci. 332, 95 (1979).
9. Hobbs, J. R., Harboe, N., Alper, C., Johannson, B. G.: Clin. Chim. Acta 98, 179 (1979).
10. Doria, G., d'Agostaro, G., Poretti, A.: Immunology 35, 601 (1978).
11. Shoham, J., Cohen, M.: Brit. J. Cancer 40, 234 (1979).
12. Theurer, K.: Krebsgeschehen 4, 1 (1978).
13. Czaplicki, J., Blonska, B., Stec, L.: Thymus 3, 143 (1981).
14. Birr, C.: acta medica empirica 3 (1982).
15. Mayr, A.: Selecta 9, 634 (1981).
16. Weinmann, H. M.: EHK 2, 103 (1979).
17. Lindenmann, M.: Der Kassenarzt 20 (1980).
18. Stiefel, Th.: Therapiewoche 31, 3936 (1981).
19. Jansen, W., Brückner, G. W.: Psycho 4, 214 (1979).
20. Lachnit, K.-S., Klausner, A., Proszowski, E., Rieder, L.: Therapiewoche 3, 8033 (1980).
21. Munder, P. G., Stiefel, Th., Widmann, K. H., Theurer, K.: Z. Onkologie 4 (1982) i. Druck.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Thomas Stiefel,
Brunnwiesenstraße 23, D-7302 Ostfildern 1

Der 3-fach-Treffer in der Thymus-Therapie

Neythymun[®]

Die Thymusdrüse beeinflusst das Wachstum, das Immunsystem, den Blutkreislauf und das Endokrinium. Thymus ist aber nicht gleich Thymus. Je nach Entwicklungs- und Reifegrad dieses wichtigen Immunorgans, bestehen Wirkungsunterschiede. Foetaler Thymus hemmt pathogene Immunreaktionen, jugendlicher Thymus stimuliert das Immunsystem. Auch hat das Herstellungsverfahren, die schonende Isolierung und Haptenisierung, einen entscheidenden Einfluß auf die therapeutische Potenz. Die vitOrgan-Forschung hat daraus die einzig richtige Konsequenz gezogen: dreifach therapeutische Effizienz durch Differenzierung innerhalb der Entwicklungsstadien der Thymusdrüse.

Neythymun[®] Nr. 29 f (foetaler Thymus): bei allergischen Erkrankungen, zur Immunsuppression von immunopathogenen und rheumatischen Erkrankungen.

Neythymun[®] Nr. 29 k (jugendlicher Thymus): zur Stimulierung der Immunabwehr und des RES, zur adjuvanten Therapie bei Tumoren und Präkanzerosen, zur Behandlung von Erkrankungen von Herz, Kreislauf- und Lymphsystem und zur allgemeinen Revitalisierung.

Neythymun[®] Nr. 29 f + k (Mischung aus foetalem und jugendlichem Thymus): zur Stimulierung der körpereigenen Abwehrkräfte, bei Infektionserkrankungen, bei Immunsuffizienzen jeglicher Genese und bei geriatrischen Indikationen.

Die hohe Qualität der Neythymun[®]-Spezialitäten wird durch virologische und bakteriologische Untersuchungen an einem staatlichen Hygiene-Institut gewährleistet. Neythymun[®]-Präparate sind nach ihrer Wirkung auf den Eiweißgehalt standardisiert. Ihre Wirkung wird laufend an menschlichen Zellkulturen überprüft.

Zusammensetzung: Neythymun[®]-Trockensubstanzen enthalten 15 mg makromolekulare Organlysate zur Suspension in 2 ml Lösungsmittel. Neythymun[®]-Dilutionen: Eine Packung enthält 5 Ampullen (2 ml) mit Suspensionen von Neythymun[®]-Trockensubstanzen (Mol. Gewicht < 10⁶) in 3 Verdünnungsstufen 10⁻⁷ g/ml (1mal), 10⁻⁹ g/ml (2mal), 10⁻¹² g/ml (2mal).

Gegenanzeigen: Bei bestimmungsgemäßer Anwendung frei von Nebenwirkungen.

Art der Anwendung: Intrakutan, subkutan oder intramuskulär, 2-3 x wöchentlich 1 Amp.; Trockensubstanzen nur i. m., in Abständen < 5 Tagen.

Packungsgrößen: Neythymun[®]-Trockensubstanzen

mit 1 Ampulle Lösungsmittel DM 63,52. Neythymun[®] pro Inj. DM 47,28 – 5 Ampullen. Neythymun[®]-Tropfen 15 ml DM 14,52.

Literatur und Behandlungsvorschläge bitte beim wissenschaftlichen Beratungsdienst anfordern.



vitOrgan Arzneimittel –
Ursachen behandeln,
nicht nur Symptome



vitOrgan Arzneimittel GmbH
7302 Ostfildern 1, Postfach 4240
Tel. (07 11) 41 29 97/98

THYMUS PRÄDIKAT
DBP Nr. 28 19 131
EUROPÄISCHE UND
INTERNATIONALE PATENTE