

# ÄRZTLICHE PRAXIS

Die Zeitung des Arztes in Klinik und Praxis

## Sonderdruck

Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski GmbH  
München-Gräfelfing

XXXIV. Jahrgang Nr. 21 (Seiten 767/768)  
vom 13. März 1982

---

Dr. rer. nat. H. Porcher

## Thymus-Forschung: Was gibt's Neues?

Zahlreiche klinisch-experimentelle Studien belegen die immunstimulierende Wirkung eines standardisierten Organlysats

**Immundefizite, Virusinfektionen, Malignome und allgemeine altersbedingte Abbaureaktionen sind laut internationaler Literatur Indikationen für Thymusextrakte. Im Vordergrund dieser Behandlungsmethode steht die Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der T-Lymphozyten. Anhand verschiedener Tierexperimente und in Humanzellkulturen kann heute die Wirksamkeit nachgewiesen werden. Dabei bestehen Wirkungsunterschiede je nach Reifegrad des verwendeten Thymusorgans. Von entscheidender Bedeutung ist natürlich auch die Aufbereitung dieses organischen Materials. Die in diesem Bericht erwähnten standardisierten Thymusextrakte\* werden nach einem**

\* Neythymun®; Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postf. 42 40, 7302 Ostfildern 1.

**besonders schonenden Verfahren gewonnen. Eine Haptensierung beispielsweise sorgt für gute Verträglichkeit und immunologische Unbedenklichkeit.**

Die Thymusdrüse steuert und überwacht die gesamte Immunabwehr und wirkt Altersprozessen entgegen. Vorläuferzellen aus dem Knochenmark reifen erst durch den Kontakt mit Thymusfaktoren zu immunkompetenten T-Lymphozyten mit den verschiedensten Aufgaben: Helfer-Lymphozyten, Suppressor-Lymphozyten, zytotoxische Lymphozyten, Killerzellen. Sämtliche Lymphozyten-Subpopulationen spielen eine wichtige Rolle nicht nur bei der Immunabwehr, sondern auch bei der Regulation überschießender Immunreaktionen (Allergie, Auto-Immunkrankheiten) und möglicherweise auch bei genetisch-adaptativen Regulationsvorgängen in der Geriatrie und Onkologie (1).

Ohne Thymus müßte unser Organismus sehr schnell vor Mikroorganismen und Viren kapitulieren; geschwächte Widerstandskraft bei Virusinfektionen, erhöhtes Krebsrisiko und frühzeitige Alterung wären die Folge. Thymus enthält außerdem auch blutdrucksenkende und -normalisierende Substanzen.

Mit zunehmendem Alter involuiert die Thymusdrüse. Entsprechend sinkt die Abwehrkraft des Organismus. Viele altersbedingte Erkrankungen haben ihren Ursprung in den nachlassenden Abwehrkräften.

Neben der Steuerung des Immunsystems sind adulte Thymusretikulumzellen auch in der Lage, Epithel- und Retikulumzellen, Osteoblasten, Chondroblasten oder hämopoetische Kolonien zu entwickeln; außerdem können sie sich auch zu Klonen quergestreifter Muskelzellen ausbilden. Vermutlich dient der Thymus deshalb auch als Stammzellenlager zur Regeneration von Körpergeweben (2). Der altersbedingte Leistungsabfall der Thymusdrüse kann durch entsprechende Substitution von Thymusfaktoren kompensiert werden.

## Thymus ist nicht gleich Thymus

Je nach Entwicklungs- und Reifegrad bestehen Wirkungsunterschiede (3): Fetale Thymusextrakte<sup>1</sup> hemmen pathogene Immunreaktionen und bewirken einen Abfall von Leukozyten sowie Gammaglobulinen (4). Fetale Thymusdrüsen scheinen im Sinne einer biologisch sinnvollen Aktivität die Gravidität zu schützen, ehe es zur Aktivierung kompetenter Immunzellen kommt, die den Feten sonst als „Fremdkörper“ abstoßen könnten. Im fetalen Thymus dominieren damit Suppressorzellen, im jugendlichen Thymus werden dagegen vermehrt Helferzellen gebildet. Juvenile Thymusextrakte<sup>2</sup> stimulieren das Immunsystem und sind angezeigt bei anergischer Reaktionstendenz (Immundefizienz, Infektanfälligkeit, Tumoren). Eine Kombination beider Thymusarten<sup>3</sup> normalisiert pathologische, hyperergische wie hyperergische Immunreaktionen.

**Proteinanalytik:** Die Thymusdrüse sezerniert verschiedene Polypeptide, die eine Lymphozytendifferenzierung *in vitro* und *in vivo* induzieren. Biochemisch charakterisiert wurden bisher  $\alpha_1$ -Thymosin, Thymopoietin, FTS (Serumthymusfaktor) (5). Bis auf den FTS lassen sich alle Hormone in dem standardisierten Extrakt Thymosin Fraktion Nr. 5 nachweisen. Isoelektrophoretisch fokussiert enthält Thymosin Fraktion Nr. 5 mehr als 30 Polypeptidbanden.

Die standardisierten Thymusextrakte Neythymun Nr. 29 f und Neythymun Nr. 29 k enthalten eine bei pH 7,2 fokussierende Hauptbande der Thymosin Fraktion Nr. 5: das Thymopoietin. Beim Neythymun Nr. 29 k läßt sich eine mit synthetischem Thymosin  $\alpha_1$  wandernde Bande nachweisen, beim Neythymun Nr. 29 f hingegen nicht. Schon in der Proteinanalytik unterscheiden sich fetale Thymusextrakte (Neythymun Nr. 29 f) damit deutlich von juvenilen Thymusextrakten (Neythymun Nr. 29 k) (6).

<sup>1</sup> Neythymun® Nr. 29 f

<sup>2</sup> Neythymun Nr. 29 k

<sup>3</sup> Neythymun Nr. 29 f + k

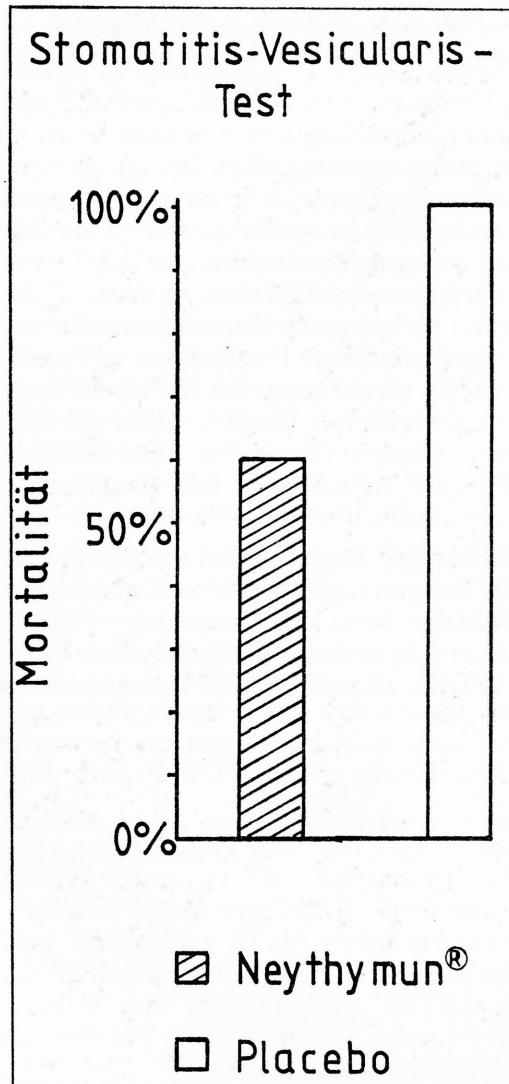


Abb. 1: Infektionshemmung der Stomatitis-vesicularis-Infektion der Baby-Maus.

### Thymusextrakte im Experiment

**a) Infektionshemmende Wirkung:** Die Stomatitis-vesicularis-Infektion der Baby-Maus gilt als besonders hartes Testsystem. Die Inkubationszeit ist kurz und führt innerhalb weniger Tage zum Tod. Eine Kombination juveniler und fetaler Thymusextrakte reduzierten die Mortalität um 40% gegenüber einer Kontrollgruppe (Abbildung 1) (7).

**b) Interferonstimulierende Eigenschaften:** Nach intranasaler Verabreichung einer Organkombination aus Thymus und Schleimhäuten (Conjunctisan® B) kam es bereits nach zwei Stunden zu einem raschen Anstieg von körpereigenem Interferon im Serum (6). Nach sechs Stunden wurden maximale Titer bis 1 : 1 024 erreicht. Erst nach 24 Stunden sank der Interferon-Titer wieder ab. Der Interferonschutz der positiven Kontrolle (Poly I : Poly C) fiel dagegen bereits nach sechs Stunden rapide ab (Abbildung 2).

**c) Antitumorale Effekte:** Neythymun hemmt Melanomzellen bei gleichzeitiger Stimulierung diploider Fibroblasten (Abbildung 3) (8).

Klinisch erfolgreich erwiesen sich Thymusextrakte bei Immundefizienzen (Hyperergie und Hypoergie), akuten viralen Infektionen, Malignomen und in der Geriatrie. Infektionen haben sich als die besten klinischen Indikationen für Thymushormone herausgestellt, insbesondere virale Infektionen bei vorgeschwächten leukämischen Patienten oder immunsuppressiv behandelten Patienten (5). Indiziert sind Thymusextrakte auch bei Malignomen, da Tumorträger meist eine geschwächte T-Zellfunktion aufweisen. Thymusextrakte stimulieren zudem die Natural Killer Zellen und beugen Infektionen im Rahmen einer Tumorerkrankung vor.

Zahlreiche klinische Studien belegen, daß Auto-Immunerkrankungen mit einer Defizienz von suppressorischen T-Zellen einhergehen. Suppressor-T-Zellen sind defizient beim systemischen Lupus Erythematoses (9), auto-immuner hämolytischer Anämie (10), Glomerulonephritis (11, 12), Myasthenia gravis (13), Multipler Sklerose (14, 15). Diese

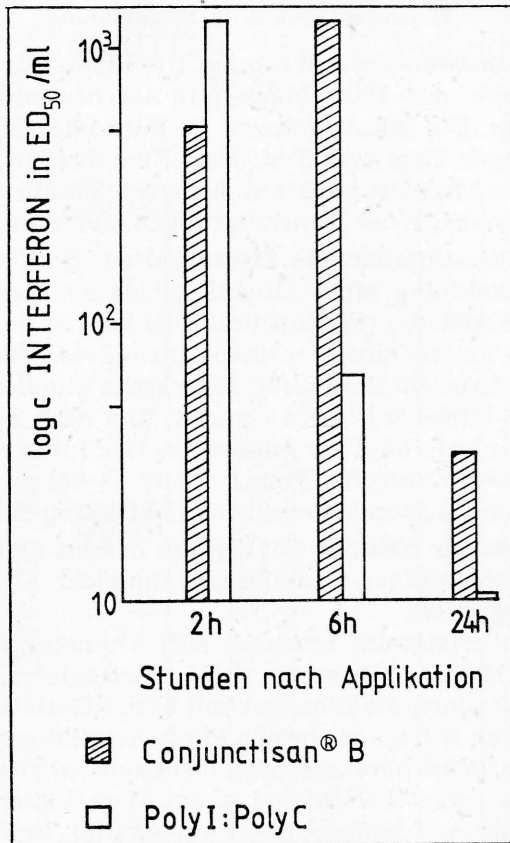


Abb. 2: Verabfolgung einer Organkombination aus Thymus, Schleimhäuten etc. (Conjunctisan® B) an Kaninchen 3mal in Abständen von zwei Stunden intranasal in Mengen von jeweils 0,5 ml. 2, 6 und 24 Stunden nach der letzten Applikation wurde Blut zur Interferonauswertung entnommen. Als positive Kontrolle diente Poly I : Poly C (500  $\gamma$ /kg).

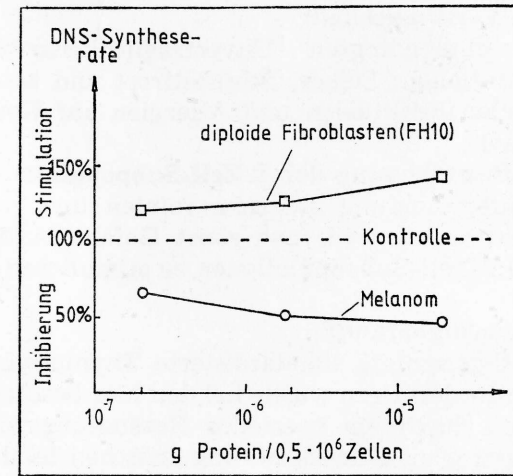


Abb. 3: Dosis-Wirkungs-Relation von juvenilem Thymusgewebe in der Humanzellkultur an menschlichen Fibroblasten und Melanom-Zellen

Krankheitsbilder erfordern deshalb eine möglichst gezielte Stimulierung der T-Zellen-Suppressorfunktionen.

Auch bei der Atopie wird die IgE-Response durch Helfer und Suppressor-T-Zellen moduliert. Beispielsweise liegen die Thymushormonspiegel beim Asthma des Kindes unterhalb der Norm (16). Schließlich wirken Thymusextrakte auch der altersbedingten Thymusinvolution entgegen, mit allen positiven Auswirkungen für die immunologische Abwehr.

### Welche Anforderungen stellt man an Thymusextrakte?

Das potentielle Feld der klinischen Anwendung für Thymusextrakte ist groß. Die Praxis fordert darum zu Recht ein standardisiertes Thymus-Präparat, das folgende Bedingungen erfüllt:

**>Optimale Verträglichkeit:**

keine immunbedingten Unverträglichkeitsreaktionen wie Infiltrationen, Fieber, Schüttelfrost und keine anaphylaktoiden Reaktionen und Allergien auf Konservierungsmittel.

**>Gezielte Beeinflussung der T-Zell-Subpopulationen:**

durch Unterscheidung zwischen fetalen und juvenilen Thymusextrakten, weil man sonst Gefahr läuft, unerwünschte T-Zell-Subpopulationen zu stimulieren oder zu hemmen.

**>Hohe Bioverfügbarkeit:**

durch hochgereinigte standardisierte Thymuswirkstoffe.

Diesen Anforderungen wurde bei den hier beschriebenen Organlysaten durch ein spezielles Herstellungsverfahren Rechnung getragen: Differenzierung zwischen fetalem und juvenilem Thymus, schonende Isolierung, Sulfatierung und Haptenisierung. Hinzu kommen regelmäßige virologische und bakteriologische Kontrollen sowie laufende Testungen an menschlichen Zellkulturen, die eine konstant hohe Wirksamkeit, Bioverfügbarkeit und einwandfreie Verträglichkeit gewährleisten. Die biologische Standardisierung erfolgt nach dem Proteingehalt.

Literatur: 1. K. Theurer: Krebsgeschehen 4 (1978). — 2. U. P. Ketelsen: Tagungsbericht „Zytoplasmatische Therapie“, Stuttgart 1976; Selecta 8 (1977). — 3. K. Theurer, DBP Nr. 2819131-3 v. 29. 4. 78. Leitfaden über die Zytoplasmatische Therapie 1964. — 4. J. Czaplicke et al.: Thymus 3 (1981) 143—151. — 5. J. F. Bach, M. Dardenne: Int. Symp. Immunomodulation des Krebses, Montpellier (18.—20. 1. 1982). — 6. Chr. Birr: acta medica empirica 3 (1982). — 7. A. Mayr: Expertise, Institut f. Med. Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Universität München (1975). — 8. V. Paffenholz, K. Theurer: Kassenarzt 27 (1978) und Kassenarzt 19 (1979) 1876—1887. — 9. G. Goldstein et al.: Science 204 (1979) 1309. — 10. J. F. Bach et al.: Bull. Inst. Pasteur 76 (1978) 325. — 11. P. B. Crétien et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 332 (1979) 135. — 12. J. F. Bach, C. Carnaud: Prog. Allergy. 21 (1976) 342. — 13. S. Berrih et al.: Clin. Exp. Immunol. 4 51 (1981). — 14. M. A. Bach et al.: Lancet 11 (1980) 221. — 15. E. L. Reinherz et al.: New Engl. J. Med. 303 (1980) 125. — 16. E. Garaci et al.: I. Allergy Clin. Immunol. 62 (1978) 357.

Dr. rer. nat. H. Porcher, Kernerstraße 26, 7000 Stuttgart 1.

---

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der Mikrokopie, Fotokopie und der Übersetzung, vorbehalten. — Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski GmbH, München-Gräfelfing. — Druck: Hier. Mühlberger, Augsburg. Printed in Germany.