

## Zur Wirkung von Thuja auf das Immunsystem

*Förderzeitraum:* 1987–1992  
*Projektleiter:* Prof. Dr. med. Rolf-Dietmar Neth  
Abteilung für Klinische Chemie  
II. Medizinische Klinik  
Universitätskrankenhaus Eppendorf  
Universität Hamburg  
Martinistraße 52  
2000 Hamburg 20  
*Schlagworte:* Phytotherapie, Grundlagenforschung, Immunsystem

Das Immunsystem ist das wichtigste Abwehrsystem des Körpers. In der Vergangenheit hat es deshalb zahlreiche Versuche gegeben, über eine Beeinflussung des Immunsystems im Sinne einer Immunmodulation die Abwehr gegen Infektionen und Tumoren zu verbessern. In der überwiegenden Zahl der Fälle erfolgten diese Versuche auf rein empirischer Basis. Denn die Idee einer spezifischen körpereigenen Tumorabwehr, die durch unspezifische Maßnahmen verstärkt werden könnte, ist nicht neu. Schon 1869 wurde die Rückbildung von Tumoren bei Patienten, die gleichzeitig an einem Erysipel<sup>1</sup> erkrankten, erstmals von Busch beschrieben. Busch versuchte diesen Effekt therapeutisch auszunutzen, indem er den Patienten lebende Streptokokken-Prä-

parationen injizierte. Dieses therapeutische Prinzip wurde in den letzten Jahrzehnten wieder aufgegriffen: Zur Stimulation der körpereigenen Abwehr setzte man sogenannte Immunstimulantien ein. Hierbei wird heute zwischen Substanzen, die aus intakten Grobfragmenten von Mikroorganismen bestehen, und Extrakten von Mikroorganismen bzw. chemisch definierten Substanzen unterschieden.

Eine besondere Bedeutung beim therapeutischen Einsatz als Hilfsmittel für die Antitumorbehandlung haben mittlerweile Polysaccharide („Mehrfachzucker“) gewonnen; sie sind z. T. in Kombination mit der Chemotherapie klinisch eingesetzt worden. Dennoch wurden Polysaccharide aus höheren Pflanzen mit modernen Methoden der Immunologie bisher kaum untersucht. Erste Ansätze auf diesem Gebiet sind die Arbeiten von Franz et al.

---

<sup>1</sup> Wundrose

und Wagner et al., die als erste eine wissenschaftlich-experimentelle Untersuchung von in der Erfahrungsheilkunde verwendeten Pflanzendrogen unternahmen.

Die von uns untersuchte Pflanze *Thuja occidentalis* (Lebensbaum) war bisher kaum Gegenstand moderner Forschung. Da aber aus der Erfahrungsheilkunde eine heilende Wirkung dieser Pflanze bei chronischen Infektionen bekannt war und darüber hinaus eine antivirale Wirkung beschrieben worden ist, schienen genaue Untersuchungen vielversprechend. Das Ziel der Arbeit war dabei, Polysaccharidgruppen zu isolieren, aufzutrennen und ihre möglichen immunmodulierenden Eigenschaften *in vivo* (am lebenden Organismus) und *in vitro* (in Zellkulturen) zu untersuchen.

## Ergebnisse

Aus dem wäßrigen Extrakt von *Thuja occidentalis* konnte eine Polysaccharidfraktion (genannt TPSg) gewonnen werden, die *in vitro* eine immunstimulierende Wirkung zeigt. Auch wurde mit Hilfe spezieller immunologischer Nachweismethoden eine Anregung von T-Helferzellen gefunden, die jetzt durch eine ganz aktuelle, hochempfindliche Methode (FACS-Analyse) bestätigt wurde.

Ferner prüften wir, in welchem Umfang *in vitro* die Produktion von Interleukinen (wichtigen Botenstoffen) durch TPSg in Gang gebracht werden

kann. Im Rahmen einer Doktorarbeit wurden die Interleukine 1, 2, 3, 4, 6, das Gamma-Interferon GMCSF und GCSF untersucht (Offergeld/Schrum/Gumz/Gohla). Die Experimente wurden in Zellkulturen von sogenannten mononuklearen Leukozyten (PBL) und Makrophagenkulturen (sog. „Freßzellen“) durchgeführt.

Nachdem wir die „Ankurbelung“ von Interleukinen durch TPSg *in vitro* nachweisen konnten, mußte geprüft werden, ob dieser sogenannte „inflammatorische Effekt“ (Entzündungseffekt) eine toxische Wirkung im gesamten Organismus zeigt, wie es z. B. von den Endotoxinen und von Phythämagglutinin bekannt ist. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob die vermehrte Produktion von GCSF und GMCSF eine Wirkung auf die Produktion von Granulozyten (Vorläufer wichtiger Abwehrzellen) hat, wie man es von den therapeutisch eingesetzten Faktoren kennt. Bei gesunden Affen und Mäusen zeigten sich nach intravenösen Gaben von TPSg keine toxischen Effekte; eine Wirkung auf die Bildung von Granulozyten konnte ebenfalls bei normalen Tieren nicht nachgewiesen werden. Hieraus ergab sich die Frage, ob bei Knochenmarkschädigung, z. B. durch Bestrahlung, TPSg eine Schutzwirkung zeigt, wie es von Interleukin 1 und anderen Interleukinen bekannt war. Nach der Injektion von TPSg fanden wir in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Dr. Nina Drize im „All Union Institute for Haematology“ in Moskau ei-

nen deutlichen Effekt bei Mäusen, die mit einer fast tödlichen Dosis bestrahlt wurden. Die Vorarbeiten für diese Untersuchungen wurden im wesentlichen durch den Aufbau des Knochenmarkkulturlabors von Frau Dr. Just und die Etablierung der Knochenmarklangzeitkulturen durch Frau Dr. Elena Sadovnikova gewährleistet.

Aufgrund der von Dr. Gohla gefundenen immunstimulierenden Wirkung von TPSg lag es nahe zu prüfen, in welchem Umfang Infektionen mit dem AIDS-Virus beeinflusst werden können. Tatsächlich gelang es Herrn Dr. Gohla, im Labor von Dr. R. C. Gallo eine Unterbindung der HIV-1-Produktion durch TPSg nachzuweisen, was anschließend in den Labors von Herrn Prof. Hunsmann in Göttingen und Herrn Prof. Schmitz im Tropeninstitut in Hamburg bestätigt wurde.

Diese Untersuchungen haben mögliche therapeutische Anwendungen der von uns gewonnenen Polysaccharidfraktion aus *Thuja occidentalis* aufgezeigt.

## Ausblick

Zusammenfassend darf man sagen, daß aus dem Lebensbaum *Thuja occidentalis* ein Polysaccharidextrakt gewonnen wurde, bei dem man in vitro und in vivo immunmodulatorische Wirkungen fand, die für einen therapeutischen Einsatz genutzt werden

können. Aufgrund der Anregung der Knochenmarkstätigkeit und der nachgewiesenen Interleukin-Stimulation könnte eine *Thuja*-Behandlung besonders Patienten helfen, die nach einer Strahlen- oder Zytostatika-Therapie unter einem schweren Mangel an weißen Blutkörperchen (Leukopenie) leiden. Ein weiterer möglicher Einsatzbereich wäre die Beschleunigung der Zellbildung nach Knochenmarktransplantationen. In beiden Fällen geht es um die möglichst rasche Wiederherstellung der Immunabwehr.

Auch Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, insbesondere bei verringerter T-Helferzellen-Population, könnten von einer *Thuja*-Behandlung profitieren. Gegenüber der Gabe von einzelnen Zytokinen, die in dieser Patientengruppe bereits zum Einsatz gekommen sind, hätte die *Thuja*-Gabe möglicherweise Vorteile: So werden Interleukine – aufgrund ihrer häufig sehr kurzen Halbwertszeit – bei der Therapie mit Zytokinen vielfach langdauernd gegeben, was zu unerwarteten Reaktionen führt (und nebenbei einen nicht unerheblichen Kostenfaktor darstellt). Die gezielte Stimulierung mit *Thuja*-Extrakt könnte eine bessere Wirksamkeit erzielen. Darüber hinaus werden z. Zt. die synergistischen Wirkungen der einzelnen Interleukine in sogenannten „Zytokin-Cocktails“ erprobt. Auch hier würde die breite Wirkung von TPSg eventuell Vorteile haben.

In klinischen Prüfungen muß jetzt untersucht werden, ob die hier ange-

fürten therapeutischen Wirkungsmechanismen des *Thuja*-Extraktes bei den Patienten erfolgreich sind. Weiterhin muß geklärt werden, welche Untereinheiten in dem Polysaccharid-Extrakt für die Wirkungen verantwortlich sind. Schließlich ist zu prüfen, wie genau der Anti-HIV-1-Effekt zustande kommt.

#### Veröffentlichungen:

- Gohla, S.; Haubeck, H. D.; Neth, R. D.: Immunmodulating activity of high molecular polysaccharides from the cupressaceae *Thuja Occidentale L.* Abstract and Posterpresentation. In: „XIII<sup>th</sup> Symposium of the international association for comparative research on leukemia and related diseases“, Jerusalem, Israel, November 8–13, 1987, p. 125 (1987).
- Gohla, S.; Neth, R. D.: Gezielte Immunstimulation von T-Helferzellen durch Polysaccharidfraktionen der Cupressaceae *Thuja Occidentale L.* In: therapeutikon 2, S. 117–125 (1988).
- Gohla, S.; Haubeck, H. D.; Neth, R. D.: Mitogenic activity of highmolecular polysaccharide fractions from the plant *Thuja Occidentale L.* Monocyte-dependent induction of CD 4+ T-helper cells. In: Leukemia 2 (8), pp. 233–528 (1988).
- Gohla, S.; Haubeck, H. D.; Soltau, H.; Neth, R. D.: Induktion CD 4 positiver T-Helfer/inducer Zellen durch hochmolekulare Polysaccharidfraktionen der Cupressaceae *Thuja Occidentale L.* In: Symposium: Zell- und Molekularbiologische Aspekte der Klinischen Chemie, S. 29ff. (1988).
- Gohla, S.; Haubeck, H. D.; Soltau, H.; Schrum, S.; Neth, R. D.: Induction of CD 4+ and Okt 17+ T-Helper cells by high molecular polysaccharides isolated from *Thuja Occidentale L.* In: Neth, R. D.; Gallo, R. C.; Greaves, M. F.; Gaedicke, G.; Gohla, S.; Mannweiler, K.; Ritter, J. (Ed.): Modern Trends in Human Leukemia VIII, Springer Verlag, Heidelberg, pp. 268–272 (1988).
- Gohla, S.; Haubeck, H. D.; Soltau, H.; Schrum, S.; Neth, R. D.: Immunmodulation am Beispiel der Cupressaceae *Thuja Occidentale L.* In: Albrecht, H.; Franz, G. (Hrsg.): Naturheilverfahren – Zum Stand der Forschung, Springer Verlag, Heidelberg, S. 59–86 (1990).
- Neth, R. D.; Gohla, S.; Haubeck, H. D.: *Thuja* polysaccharide as helper T-leukocyte inducer. Chemical Abstracts, Patent index 112:1046390 (1990).
- Gohla, S. H.; Zeman, R. A.; Gartner, S.; Popovic, M.; Jurkiewics, E.; Haubeck, H. D.; Schrum, S.; Gallo, R. C.; Neth, R. D.; Hunsmann, G.: Inhibition of the replication of HIV-1 by TPSg, a polysaccharide fraction isolated from the cupressaceae *Thuja occidentalis L.* AIDS Res Hum Retroviruses 6:131 (1990).
- Gan, O. I.; Drize, N. J.; Gohla, S.; Schrum, S.; Neth, R. D.: The effect of polysaccharide from *Thuja occidentale L* on stromal precursor cells of murine hemopoietic micro environment. Bull. Exper. Biol. Med. v. 32, pp 635–637 (1991).
- Offergeld, R.; Reinecker, C.; Gumz, E.; Neth, R. D.; Sadovnikova, E.; Schrum, S.; Gohla, S. H.: Activation of cytokine production and induction of CFU-formation and CD4/IL-2 positive T-Lymphocytes by high molecular polysaccharide fractions isolated from the cupressaceae „*Thuja occidentalis L*“ (TPSg). In: Annual Meeting of the laboratory of Tumor Cell Biology 1991, NCI Bethesda, Maryland. Human and related viruses of leukemia, lymphoma and immunodeficiency: Biology, Pathogenesis, Treatment and Prevention. Abstract Index.
- Neth, R. D.; Drize, N.; Gan, O.; Gohla, S.; Sadovnikova, E.; Gumz, E.; Offergeld, R.; Schrum, S.: Induction of Cytokine Production and Radioprotective Effect on Hematopoietic and stromal Precursors by Polysaccharide Fractions from the Cupressaceae *Thuja Occidentale L* (TPSg). In: Annual Meeting of the laboratory of Tumor Cell Biology 1991, NCI Bethesda, Maryland. Human and related viruses of Leukemia, Lymphoma and Immunodeficiency: Biology, Pathogenesis, Treatment and Prevention. Abstract Index.
- Drize, N.; Surin, V.; Gan, O.; Deryugina, E.; Chertkov, J.: Gene Therapy Model for Stromal Precursor Cells of Hematopoietic Microenvironment. Leukemia, Volume 6, Supplement 3, pp 174–175 (1992).
- Offergeld, R.; Reinecker, C.; Gumz, E.; Schrum, S.; Treiber, R.; Neth, R. D.; Gohla, S.: Mitogenic Activity of High Molecular Polysaccharide Fractions Isolated from the Cupressaceae *Thuja Occidentalis*, Enhanced Cytokine Production by *Thuja* Polysaccharide, g-Fraction (TPSg). Leukemia, Volume 6, Supplement 3, pp 189–191 (1992).

14. Gohla, S.; Bögel, M.; Jurkiewicz, E.; Schrum, S.; Haubeck, H. D.; Schmitz, H.; Hunsmann, G.; Neth, R. D.: Modification of the In Vitro Replication of the Human Immunodeficiency Virus HIV-1 by TPSg. A Polysaccharide Fraction Isolated from the Cupressaceae *Thuja occidentalis* L. (*Arborvitae*). *Haematology and Blood Transfusion* Vol. 35, Modern Trends in Human Leukemia IX, pp 140–149 (1992).
15. Sadovnikova, E.; Drize, N.; Lölinger, C.; Zy-wietz, F.; Neth, R. D.; Chertkov, J.: Modulation of Hemopoiesis in Human long-term Bone. Marrow Cultures by the Extracellular Matrix Components (im Druck).
16. Drize, N.; Gan, O.; Sadovnikova, E.; Gohla, S.; Neth, R. D.: Radioprotective Effect of a Polysaccharide Fraction Isolated from *Thuja Occidentalis* L on Haemopoietic Progenitors (CFU-GM, CFU-S) in Sublethal Irradiated Mice (in Vorbereitung).