Margarethe Combé

Chronische Entzündung: Immunblockade versus Immunmodulation

Kann die Zytokintherapie die Phytotherapie verdrängen?

Ohne die Heilkräfte der Natur wäre die Menschheit wohl längst ausgestorben; so erstaunt es eigentlich nicht, dass bisher keine Pflanze für den Gebrauch des Menschen gefunden wurde, die nicht schon in der Urzeit bekannt war. Zivilisierte Kulturen haben die Anwendung von Naturvölkern und Ureinwohnern gelernt. In China und Indien waren Heilpflanzen 2'000 Jahre v. Chr. bekannt, und die Geschichte europäischer Heilpflanzen beginnt mit HIPPOKRATES im 5. JH. vor Chr. Während die Homöopathie mit der Verdünnung von Monosubstanzen arbeitet, welche auf den ganzen Organismus dynamisch einwirkt und zwar umso stärker, je freier und immaterieller sie geworden ist (Similia similibus curentur, HAHNEMANN 1755–1843), arbeitet die anthroposophische Medizin zwar auch mit Potenzierung und Dynamisierung, ergänzt sie aber durch Wärmeanwendungen, Rösten, Verkohlungen und Veraschung; oder sie lässt ein Mineral oder Metall aufschliessen, indem die Pflanze mit dem Mittel gedüngt wird u.v.m.

In der Phytotherapie berühren sich naturwissenschaftliche Begründung und Erfahrungen der rationalen Medizin mit der traditionellen Erfahrungsheilkunde. Ursprünglich erfolgte in der Volksmedizin die Wahl der Heilpflanze auf spekulativem Wege, vielleicht in einer magischen Gedankenwelt, die allen Völkern zu allen Zeiten eigen war.

Heute muss der Wirksamkeitsnachweis wie bei synthetischen Medikamenten erbracht werden mit dem Bestreben, die alten Überlieferungen

mit modernen Mitteln zu überprüfen und entweder zu bestätigen oder von Überaltertem zu befreien.

Die Phytotherapie der Tibetischen Medizin bedient sich als Besonderheit pflanzlicher Vielstoffgemische, die, niedrig dosiert, eine synergistische, antagonistische und ergänzende Wirkung entfalten. Die Tibetische Medizin ging im 7. JH aus einer Synthese der wichtigsten traditionellen Medizinsysteme Asiens hervor: dem indischen Ayurveda, der traditionellen chinesischen Medizin, der islamischen Unani Medizin, die ihren Ursprung in der griechisch-römischen Antike hat, und der lokalen schamanistischen Bön-Tradition. Die Rezeptursammlung der Tibetischen Heilkunst hat bis heute unveränderte Gültigkeit. Aus dieser Sammlung stammt PADMA 28, die 28. Rezeptur.

In vielen bisher durchgeführten Studien konnte der Wirksamkeitsnachweis erbracht werden, dass PADMA 28 einen positiven Einfluss auf Entzündungen und immunologische Prozesse hat:

- Eine wässrige Lösung dieses Präparats konnte die Chemotaxis von Monozyten vermindern.
- Ein antioxidatives Potential (Hemmung des „oxidative burst“, Hemmung der Lipidperoxidation) konnte ebenso nachgewiesen werden wie die Hemmung der Proteasen-Aktivität und der iNOS in Makrophagen.
- Antimikrobielle Eigenschaften gegen gram-positive Erreger und den gram-negativen Keim *Klebsiella pneumoniae* waren bei äusserer Anwendung vergleichbar wirksam

wie 5 andere europäische Pflanzenextrakte, die bei Hautinfektionen erfolgreich eingesetzt werden.

- Bei Patienten mit chronischer claudicatio intermittens wurde sowohl die Hemmung der ROS in Monozyten als auch eine verbesserte Fibrinolyse nachgewiesen.
- In neueren Studien konnte in Tierversuchen bei NOD (non-obese diabetic) Mäusen die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 1 verhindert werden.
- Bei SJL (Swiss Jim Lambert) Mäusen mit einer Autoimmunkrankheit wurde durch PADMA 28 die Entwicklung einer allergischen Enzephalomyelitis verzögert.

Diese Ergebnisse veranlassten VIVIAN BARAK dazu, das immunstimulierende und entzündungshemmende Potential von PADMA 28 zu untersuchen.

Immunstimulation und Entzündungshemmung

Ziel der Barak-Studie war der Nachweis, dass PADMA 28 in klinischer Anwendung ein wirkungsvolles Mittel zur Modulierung zytokin-abhängiger entzündlicher Autoimmunreaktionen ist.

Bei der Induktion und Aufrechterhaltung von entzündlichen Prozessen spielen die entzündungsfördernden Zytokine IL-1 α , IL-6, IL-8 und TNF β die Hauptrolle, sind also bedeutend in der Pathogenese akuter und chronischer Krankheiten. Anti-entzündliche Zytokine werden dagegen produziert,

um eine Überproduktion von inflammatorischen Zytokinen auszugleichen.

VIVIAN BARAK untersuchte in vitro die Produktion sowohl entzündungsfördernder als auch entzündungshemmender Zytokine in menschlichen Monozyten gesunder Probanden. Die Monozyten wurden zuvor mit dem Endotoxin von *Salmonella typhi*, Lipopolysaccharid (LPS) oder mit dem Endotoxin von *Streptococcus A*, Lipoteichonsäure (LTA) stimuliert. Diese mikrobiellen Produkte setzen primär eine Bakteriolyse in Gang, wodurch hohe Spiegel von pro-inflammatorischen Zytokinen erzeugt werden, die heute als die Hauptverursacher post-infektiöser Folgekrankheiten mit Störungen der Organfunktion oder Organzerstörung durch gram-positive und gram-negative Erreger gelten, z.B. Gewebeuntergang und Organzerstörung bei Sepsis und septischem Schock.

In der Studie wurden die mononukleären Zellen der Probanden entweder nur mit PADMA 28 inkubiert oder zuerst mit LTA oder LPS stimuliert und dann mit PADMA 28 inkubiert. Nach 24 Std. Bebrütung wurden die Spiegel von IL-1 β , IL-6, IL-8, und TNF α und des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 gemessen.

Ergebnisse

Die Spiegel der inflammatorischen Enzyme IL-1 β , IL-6, IL-8 wurden durch PADMA 28 kaum verändert. Wurden die Zellen aber zuvor durch LPS bzw. LTA stimuliert, nahm die Produktion von IL-1 β und TNF α in beiden Konzentrationen (25 bzw. 50 μ g/ml) signifikant ab. Die LTA induzierte IL-6 Produktion wurde durch PADMA 28 (25 μ g/ml) zunächst erhöht, verminderte sich dann aber bei einer höheren Dosis von PADMA 28 (50 μ g/ml); entsprechend verhielt sich auch die LPS stimulierte IL-6 Produktion. Die basale Produktion von IL-10, – dem wichtigsten anti-inflammatorischen Zytokin – nahm unter Zugabe von PADMA 28 (50 μ g/ml) in unstimulierten Monozyten mässig ab. Wurden die Monozyten vorher mit LPS stimuliert, kam es zu einer signifikanten Abnahme von IL-10 in beiden Dosierungen. Die LTA-induzier-

Abb. 1. Th1 / Th2-Interaktionen.

te IL-10 Produktion wurde durch PADMA 28 (25 μ g/ml) gesteigert und bei höherer Dosierung nicht verändert.

PADMA 28 ist also ein potentes Mittel, die Zytokinproduktion, die in menschlichen Monozyten durch die beiden pro-inflammatorischen Schlüsselsubstanzen LPS und LTA ausgelöst wird, zu hemmen. Die Tatsache, dass PADMA 28 auch die Produktion des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 vermindert, ist allerdings nur im Kontext TH1/Th2 zu verstehen: IL-10 stimuliert nämlich eine Th2 Antwort und kann Th1 Reaktionen unterdrücken, bzw. die IFN γ und IL-2 Produktion.

Die Rolle der Zytokine im Krankheitsprozess

Entzündungsfördernde Zytokine wie Interleukin IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF α spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungsprozessen. Akute wie auch chronische Erkrankungen werden über proinflammatorische Zytokine und ihre Rezeptoren vermittelt, z.B. lokale und systemische Infektionen, septischer Schock, Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom oder Diabetes Typ 1.

Dabei hat sich in der Praxis die Unterscheidung von T-Helferzellen Typ 1 (Th1) und Typ 2 (Th2) als hilfreich bei der Charakterisierung verschiedener immunologischer und pathologischer Prozesse erwiesen.

Die Th1-Immunreaktion ist charakteristisch für eine zelluläre Immunantwort. Sie geht vor allem mit erhöhter Produktion von IL-2 und IFN γ einher, aber auch IL-12, TNF α , TNF β , Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) und IL-3 sind erhöht.

Das Th2-spezifische Zytokinmuster ist hingegen charakteristisch für die humorale Immunreaktion. Dabei sind hauptsächlich die Werte von IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10, aber auch diejenigen von IL-9, IL-13, TNF α , GM-CSF und IL-3 erhöht.

Der Reaktionstyp, mit dem das Immunsystem auf ein Antigen reagiert, wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So spielt die Art der Antigenpräsentation, genetische Komponenten, die Menge des Antigens, die Art der Antigen-präsentierenden Zelle (APC) und vor allem das Zytokin-Milieu eine Rolle, das durch APC oder andere Effektorzellen der Entzündungsreaktion freigesetzt wird. Ist eine Immunreaktion vom Typ Th1 einmal angelaufen, wird sie durch das von Th1-Zellen produzierte IFN γ weiter stimuliert und gleichzeitig werden die Th2-Zellen gehemmt. Umgekehrt fördert das durch Th2-Zellen produzierte IL-4 die Immunreaktion vom Th2-Typ und hemmt gleichzeitig zusammen mit IL-10 die Th1-Zellen (Abb. 1).

Tab. 1. Dominanz des Immunreaktionstyps bei verschiedenen Erkrankungen bzw. klinischer Symptomatik. (nach Dr. E. Walraph)

Th1-Dominanz	Th2-Dominanz
Autoimmunerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Hashimoto-Thyreoiditis, M. Basedow, multiple Sklerose)	Typ-I-Allergien : Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma bronchiale, atopische Dermatitis, Nahrungsmittelallergien der Typen I u. III
Kontaktdermatitis (z.B. Nickel)	Mykosen (z. B. Aspergillose, Candidose)
LKN-Tuberkulose	miliare Tuberkulose
Lepra tuberculosa	Lepra lepromatosa
Leishmaniose lokal	Leishmaniose generalisiert (Kala Azar)

Das Verhältnis Th1/Th2 in der Klinik

Obwohl das Konzept der Th1-/Th2-Immunantwort die Interaktion der einzelnen Faktoren im Zytokinnetz vereinfacht darstellt, ist es geeignet, gewisse Vorgänge bei Immunreaktionen auf Infektionen, Allergien und Autoimmunerkrankungen zu klassifizieren und das Zusammenspiel der zellulären und der humoralen Immunantwort zu verstehen. Verschiedene Erkrankungen zeigen eine Dominanz einer Th1- bzw. Th2-Immunreaktion (Tab. 1). Bei einzelnen Erkrankungen bestimmt die Dominanz der zellulären bzw. der humoralen Immunantwort die klinische Ausprägung und somit den Krankheitsverlauf (z.B. Lepra und Leishmaniose). Unter Umständen kann also die Laboranalyse des Immunreaktionstyps als diagnostisches und vor allem als prognostisches Mittel eingesetzt werden.

Organspezifische Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto's Thyreoiditis oder Insulin- abhängiger Diabetes mellitus scheinen oft mit erhöhter zellulärer Immunreaktion und einem Th1-dominanten Zytokinmuster einherzugehen. Auch bei der experimentellen autoimmunen Myocarditis bei Mäusen, einem Modell für Multiple Sklerose (MS), konnte eine starke Korrelation zwischen dem Überwiegen der Th1 Reaktion während der Akutphase und dem Ansteigen von Th2-spezifischen Zytokinen während der Remissionsphase festgestellt werden.

In der Transplantationsmedizin kann die Kenntnis des Th1/Th2 Verhältnisses wertvoll sein bei der Einschätzung des Abstossungsrisikos bei Fremdtransplantaten. So konnte bei

der Stammzellentransplantation eine Korrelation zwischen einem Th1-dominanten Zytokinmuster und dem Risiko der Graft versus host disease (GVHS) festgestellt werden.

Aus diesen Kenntnissen heraus gewinnen Therapien mit sogenannten Anti-Zytokinen zunehmend an Bedeutung im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn oder Psoriasis. Die neuen therapeutischen Strategien bewirken über eine Hemmung der entsprechenden Entzündungsmediatoren eine effektive Reduktion der chronischen Entzündung, da sie bereits in ihrer Entstehung, also zu einem sehr frühen Zeitpunkt, in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Ein Beispiel für eine solche Therapie ist der Einsatz von TNF α -Blockern wie Etanercept (Enbrel®) (genetisch hergestellte Variante des TNF Rezeptors) bei ansonsten therapieresistenter rheumatoider oder Psoriasisarthritis. Ein anderes Beispiel ist das IRAP (Interleukin Rezeptor Antagonist Protein), ein Gegenspieler des IL-1, der sowohl bei Rheuma als auch bei Arthrose Therapieerfolge verspricht. Allerdings aktivieren Substanzen wie Interleukine und TNF α nicht nur Krankheiten, sondern spielen auch eine wichtige Rolle im Rahmen der körpereigenen Abwehr, über die vergleichsweise noch wenig bekannt ist. Es liegen bereits Erkenntnisse vor, dass z.B. die TNF α -Blockade ein Auftreten opportunistischer Infektionen nach sich zieht, darunter auch Tuberkulose (Kontraindikation für Etanercept!). Die Anti-TNF α -Therapie erhöht die Gefahr einer Infektion durch verschiedenste Bakterien, die z.B. Lungen-

entzündungen auslösen können, aber auch Infektionen durch intrazelluläre Mikroben wie Salmonellen und Listerien. Bei der Anti-Zytokin-Therapie muss also immer das erhöhte Infektionsrisiko berücksichtigt werden.

Bei heutigem Kenntnisstand über die unendlichen Vernetzungsmöglichkeiten der Zytokine scheint es verfrüht, durch Elimination oder Blockade einzelner Zytokine immunologische Reaktionen unterdrücken zu wollen. Vielmehr ist eine regulierende Therapie nach dem Motto «nil nocere» sinnvoll:

VIVIAN BARAK konnte in ihrer Studie nachweisen, dass PADMA 28 das Immunsystem weder anregt noch dämpft, sondern dass durch die Vielfalt der Inhaltsstoffe eine korrigierende bzw. regulierende Wirkung eintritt. Dies ist von grosser Bedeutung: denn die Zusammensetzung des tibetischen Vielstoffgemischs, das für Säugezellen nicht einmal in einer Konzentration von 250 μ g/ml toxisch ist und gut vertragen wird, kann bereits in Mikrogramm die Entzündungskaskade positiv modulieren. PADMA 28 eröffnet also neue Perspektiven, um mikrobielle Infektionen und ihre Folgekrankheiten wirkungsvoll zu bekämpfen. Tierversuche bestätigen, dass sich diese Erkenntnisse auch auf in vivo-Versuche übertragen lassen.

Letztlich hätte das auch die Konsequenz, PADMA 28 bei Sepsis, Krebs oder AIDS in Verbindung mit Chemotherapie oder anderen Behandlungen zu verabreichen.

Literatur:

Barak V, Kalickman I, Halperin T, Birkenfeld S, Ginsburg I: PADMA 28, A Tibetan herbal preparation is an inhibitor of inflammatory cytokine production Eur. Cytokine Netw., Vol. 15 No.3 September 2004, 203–209.

Anschrift der Autorin:

Dr. med. Margarethe Combé
Peter Merian-Strasse 58, CH-4002 Basel