Chronische *Low-Level* Entzündungen: Pflanzliche Vielstoffgemische als integrative Erweiterung antioxidativer Strategien

Cécile Vennos, Herbert Schwabl

Padma AG, CH-Schwerzenbach

Freie Radikale sowie reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS) entstehen bei vielen physiologischen Stoffwechselprozessen, wie z.B. bei der Energiegewinnung in Mitochondrien, der Atmungskette. Als ROS wird eine Gruppe radikalischer und nichtradikalischer hochreaktiver Sauerstoffmetabolite bezeichnet, etwa das Superoxidradikal ($O_2^{\bullet-}$), das Hydroxylradikal ($HO^{\bullet}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Freie Radikale haben

Oxidativer Stress und das Redox-System

u.a. regulierende Aufgaben, wirken an der intrazellulären Signalübertragung mit und sind entscheidend an der Funktion von Phagozyten beteiligt. Sie können aber auch Moleküle wie Lipide, Proteine oder DNA schädigen. Von **oxidativem Stress** spricht man, wenn die antioxidative Kapazität des Organismus im Verhältnis zu den prooxidativen Prozessen sinkt [1]. Hier können die in den Zellen produzierten freien Radikale nicht mehr ausreichend abgefangen und entgiftet werden, sei es durch überschüssende Generierung von freien Radikalen, z.B. durch äussere Einflüsse wie UV-Strahlung, Rauchen oder bakterielle Infektion, oder durch eine Erschöpfung der körpereigenen Schutzmechanismen. Diese Schutzmechanismen gegen oxidativen Stress umfassen verschiedene enzymatische und nicht-enzymatische **Redox-Systeme**, die erlauben, die Energie des ungepaarten Elektrons kontrolliert und stufenweise abzubauen. Bei den enzymatischen Systemen sind v.a. die Enzyme Superoxiddismutase (SOD),

Die Erkenntnis, dass erhöhter oxidativer Stress mit vielen Krankheiten und Störungen assoziiert ist, führte zu ausgedehnten Studien mit Antioxidantien wie Vitamin A, C oder E. Mehrheitlich zeigten diese keine positive Wirkung bezüglich Erkrankungsrisiko oder Gesamtmortalität, welche durch hohe Vitamindosen paradoxerweise sogar erhöht wurden. Die Resultate könnten darauf zurückzuführen sein, dass die an der Redox-Reaktion beteiligten Agenzien einerseits als Antioxidantien wirken, andererseits aber nach der Abgabe von Elektronen selbst zu Oxidantien werden. Dies wird zum Problem bei freien Radikalen. Da diese schädlich auf das Gewebe wirken, benötigt der Organismus ein breites Spektrum von unterschiedlich starken Antioxidantien, um diese effektiv zu entsorgen wie z.B. sekundäre Pflanzenstoffe, die zusammen mit den endogenen Systemen die Basis einer Redox-Kaskade bilden, wodurch freie Radikale stufenweise abgebaut und entgiftet werden. Zum Verständnis entzündlicher Prozesse muss das Konzept der Oxidantien nochmals erweitert werden. Das Beispiel neutrophiler Granulozyten zeigt, dass neben dem „oxidative burst“ weitere Mechanismen an der Immunreaktion beteiligt sind und es sich um ein koordiniertes Zusammenspiel (*cross-talk*) von Stoffen wie kationischen Proteinen, Proteasen, Zytokinen und Oxidantien handelt. Gerade bei chronischen *low-level*-Entzündungen sind deshalb nachhaltige und nebenwirkungsarme Strategien gefragt, die verschiedenen Agenzien des „entzündlichen Cocktails“ gleichzeitig begegnen können. Ein solcher *multi-target*-Ansatz kommt in den Vielstoffgemischen der Tibetischen Medizin zur Anwendung. Diese Konzepte und die Einsicht in die komplexen Zusammenhänge chronischer Entzündungsvorgänge wie z.B. der Arteriosklerose könnten in ein integratives antientzündliches Therapiekonzept zusammengefasst werden.

Schlüsselwörter: oxidativer Stress, freie Radikale, Antioxidantien, Tibetische Medizin, Padma 28, Vielstoffgemisch, Synergismus, entzündliche Prozesse

Chronic Low-level Inflammation: Herbal Multicompounds as an Integrative Extension of Antioxidative Strategies

The knowledge that elevated oxidative stress is associated with many diseases and disorders has led to extensive studies with antioxidants such as vitamin A, C or E. The majority of these studies failed to show a positive effect on disease risk or total mortality, which actually were paradoxically increased by high vitamin doses. These results may be based on the fact that the agents participating in the redox reaction act as antioxidants on the one hand but on the other hand become oxidants themselves after the release of electrons. This may pose problems in the case of free radicals. These are harmful to the body tissues and the organism needs a broad spectrum of antioxidants of different strength to effectively dispose of these oxidants such as secondary plant metabolites. Together with the endogen systems, these form the basis of a redox cascade which can stepwise metabolise and detoxify free radicals. To understand inflammatory processes, the concept of oxidants has to be expanded. The example of neutrophil granulocytes shows that, besides the oxidative burst, other mechanisms are involved in the immune reaction, that it is a coordinate cross-talk of different substances such as cationic proteins, proteases, cytokines and oxidants. Especially in chronic low-level inflammation effective strategies with few side effects are in demand that can counter the different agents of the inflammatory cocktail at the same time. Such a multi-target approach is applied in the multicompounds of Tibetan Medicine. This concept and the insight into the complex chronic inflammatory processes e.g. atherosclerosis could be assembled into an integrative anti-inflammatory therapy concept.

Keywords: oxidative stress, free radicals, antioxidants, Tibetan Medicine, Padma 28, multi-compound, synergism, inflammatory process

Abb. 1. Schema der Redox-Reaktion. Oxidationsmittel (rot) werden durch Aufnahme von Elektronen (●) zu Reduktionsmitteln reduziert (schwarz). In physiologischen Prozessen stehen die Partner beider Seiten der Redox-Reaktion in einem Fließgleichgewicht.

Abb. 2. Die antioxidative Redox-Kaskade. Freie Radikale (rot) werden beginnend über Vitamin E und C reduziert und die Energie der ungepaarten Elektronen (●) über enzymatische und nicht-enzymatische Wege weiter entgiftet, bis ihr Oxidationspotential für biologische Strukturen unschädlich ist und der entstehende Metabolit ausgeschieden oder weiter verstoffwechselt werden kann. Im unteren Teil der Redox-Kaskade ist die Vielfalt sekundärer Pflanzenstoffe von hoher Bedeutung.

Katalase und Glutathionperoxidase zu nennen. Bei den nicht-enzymatischen Systemen haben Antioxidantien wie z.B. Ascorbat, Glutathion, Albumin, Harnsäure, Tocopherole und Carotinoide eine hohe Bedeutung.

Die Schutzmechanismen sind eingebettet in die natürlichen biochemischen Vorgänge der Übertragung von Elektronen im Rahmen von Redox-Reaktionen (**Abb. 1**). Diese können prinzipiell in beide Richtungen ablauf-

fen und stehen in einem Fließgleichgewicht. Die Reaktionsteilnehmer haben dabei sowohl antioxidative wie auch pro-oxidative Eigenschaften, je nachdem ob sie in reduziertem oder oxidiertem Zustand vorliegen [2, 3]. Da viele Oxidantien, insbesondere die freien Radikale, einerseits zellschädigend wirken können, andererseits aber an lebenswichtigen Vorgängen in der Zelle beteiligt sind, ist es im Rahmen physiologischer Vorgänge wichtig, nicht eine Reaktionsrichtung im Redox-Prozess vollständig zu blockieren (etwa durch absolute Hemmung eines Enzyms), sondern das Redox-Milieu modulierend zu verändern. Zugleich kann man anhand des Redox-schemas von **Abb. 1** erkennen, dass ein reduzierendes (also antioxidativ wirkendes) Agens durch den Mechanismus der Redox-Reaktion nach erfolgtem Elektronentransfer sich selbst verbraucht hat und sich in ein Oxidans verwandelt. Diese stete Wandlung von Antioxidantien und Oxidantien (Red-Ox) zeigt, dass das isolierte Konzept der Antioxidantien-Supplementierung in der Ernährung zu kurz greift. Ihre Resultate zur Rolle von Oxidantien bei der Neutrophilenfunktion veranlasst etwa die Autoren AHLUWALIA et al. zu dem Schluss, dass dieses Konzept noch einmal völlig neu überdacht werden muss [4].

Die **freien Radikale**, ROS und RNS sind sehr starke Oxidationsmittel. Ein vermehrtes Auftreten von freien Radikalen und erhöhtem oxidativem Stress scheinen beim natürlichen Alterungsprozess eine Rolle zu spielen [5]. Ausserdem wurden sie mit einer Vielzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht, wobei jedoch schwierig zu beurteilen ist, ob die Erhöhung von ROS und RNS pathogenetisch von Bedeutung ist oder ob sie sekundär als Reaktion auf Gewebeschäden auftritt [6].

Das paradoxe Konzept der Antioxidantien

Die Erkenntnis, dass erhöhter oxidativer Stress mit einer Vielzahl von Krankheiten und Störungen assoziiert ist, führte zu ausgedehnten Studien mit Antioxidantiensupplementierung.

Abb. 3. Zellen werden einem oxidierenden Cocktail ausgesetzt und lysieren im ungeschützten Zustand rasch (*schwarzer, ausgefüllter Kreis*). Auch die Schutzwirkung von reinem Vitamin C (Ascorbat) ist rasch aufgebraucht (*blauer, leerer Kreis*). Die Pflanzenmischung PADMA 28 verbraucht ihre antioxidative Kapazität nicht vollständig (*rotes, ausgefülltes Dreieck*). Durch die Zugabe von PADMA 28 wird Vitamin C rezykliert und so in einem reduzierten Zustand gehalten (*grünes, leeres Dreieck*). Durch diesen Synergismus kann die antioxidative Schutzwirkung des Vitamins viel länger aufrechterhalten werden [10].

Die Hoffnung, mit der vermehrten Zufuhr externer Antioxidantien wie Vitamin A, C oder E positive klinische Wirkung z.B. bei Tumorerkrankungen zu erzielen, hat sich aber zerschlagen. Grossangelegte Interventionsstudien und Metaanalysen ergaben, dass hohe Vitamindosen das Erkrankungsrisiko bzw. die Gesamtmortalität mehrheitlich nicht positiv veränderten und zum Teil sogar erhöhten [7–9].

Eine Erklärung für die scheinbar paradoxen Resultate könnte in der Natur der Redox-Reaktion liegen. Wie beschrieben, stehen Redox-Systeme in einem Fließgleichgewicht. Die beteiligten Agenzien wirken auf der einen Seite als Antioxidantien, werden aber, wenn sie verbraucht sind, selber zu Oxidantien, nachdem sie Elektronen abgegeben haben (**Abb. 2**) [10]. Das nun neu entstehende freie Radikal muss über eine Redox-Kaskade weiter entgiftet werden, bis sein Oxidationspotential für biologische Strukturen unschädlich ist und der entstehende Metabolit ausgeschieden oder weiter verstoffwechselt werden kann.

Die negativen Studienergebnisse zeigen auch, dass das Konzept der Antioxidantiensupplementierung neu

überdacht werden muss. Vor allem im Bereich von Megadosen isolierter Vitamine muss sehr sorgfältig mit einer antioxidativen Supplementierung umgegangen werden. Dagegen erfüllt eine ausreichende Versorgung mit einem breiten Spektrum von Antioxidantien unbestritten grundlegende therapeutische und präventive Funktionen. Eine Basissupplementierung mit synthetischen Vitaminen A, C und E und Selen ist jedoch nicht genug. Diese gehören zwar zu den bekanntesten Antioxidantien, bilden jedoch nur die Spitze der Redox-Kaskade, an der neben vielen Enzymen weitere Reduktionsmittel beteiligt sind, wie z.B. sekundäre Pflanzenstoffe, die ein breit abgestuftes Spektrum unterschiedlich starker Antioxidantien darstellen und so eine Ankoppelung an die endogenen Redoxsysteme erlauben (**Abb. 2 und 3**).

Der tierische Organismus ist zur Aufrechterhaltung seines reduktiven Status neben dem endogenen System u.a. auf die essentiellen antioxidativen Vitamine Beta-Carotin (Provitamin A), Ascorbinsäure (Vitamin C) sowie auf Tocopherole und Tocotrienole (Vitamin E) angewiesen. Sie sind jedoch bei weitem nicht die einzigen pflanzlichen

Antioxidantien. Unter dem Begriff „sekundäre Pflanzenstoffe“ finden sich unzählige weitere antioxidativ wirkende Substanzen, etwa die Gruppe der Carotinoide und Flavonoide und ausserdem Tannine und Terpene.

Immunabwehr: von den Oxidantien zum „entzündlichen Cocktail“

Um Entzündungsprozesse besser zu verstehen, muss das Konzept der Oxidantien jedoch erweitert werden. Dazu soll der Prozess der Immunabwehr durch neutrophile Granulozyten genauer betrachtet werden (**Abb. 4**). Neutrophile haben eine entscheidende Funktion in der angeborenen Immunität. Als lange unwidersprochenes Dogma wird dabei bis heute zitiert, dass sie gefährliche Mikroorganismen ausschliesslich mit Hilfe reaktiver Sauerstoffmetabolite und Halogene unschädlich machen [4]. Die Immunreaktion aktivierter Neutrophiler, der so genannte „oxidative burst“, gilt als Hauptverursacher von oxidativem Stress.

Doch schädigen die Neutrophilen tatsächlich nur durch oxidative Mechanismen? Neuere Arbeiten versuchten, dieses Dogma aufzubrechen. So zeigten AHLUWALIA et al., dass Bakterien nicht allein durch freie Radikale, sondern auch durch gleichzeitig aktivierte Proteasen unschädlich gemacht werden [4]. Das Schlüsselenzym ist die NADPH-Oxidase, die für die Bildung und Anreicherung freier Radikale im Lysosom verantwortlich ist. Ausserdem führt die Übertragung von Elektronen zu einem Ladungsausgleich via H^+ - und K^+ -Influx und somit zu einem alkalischen, kaliumreichen Milieu in der Vacuole, das für die Aktivierung von Proteasen nötig ist. Aus den Resultaten schliessen die Autoren, dass freie Radikale alleine für die Bakteriolyse nicht ausreichen, sondern auch Proteasen bei der Abtötung eine entscheidende Rolle spielen.

Dass nur ein synergistisch wirkender, anti-mikrobieller Cocktail alle im Entzündungsgeschehen gefundenen Fakten ausreichend erklären kann, war jedoch seit längerem bekannt. Die wegweisende Arbeit von

Abb. 4. Der „entzündliche Cocktail“ von Phagozyten. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen schütten einen proinflammatorischen, zytolytischen Cocktail bestehend aus Oxidantien, Proteasen, membranperforierenden Substanzen und so genannten *spreading factors*, wie z.B. Zytokine, aus.

GINSBURG und KOHEN nennt die beteiligten Akteure schon im Titel: „Cell damage in inflammatory and infectious sites might involve a coordinated ‘cross talk’ among oxidants, microbial hemolysins and amphiphiles, cationic proteins, phospholipases, fatty acids, proteinases and cytokines“ [11]. Sie legt dar, dass der Zellschaden am Ort des inflammatorischen Geschehens durch ein koordiniertes Zusammenspiel (*cross-talk*) von (mikrobiellen) Hämolytinen, kationischen Proteinen, Phospholipasen, Fettsäuren, Proteasen, Zytokinen und natürlich auch Oxidantien erfolgt. Ein Agens alleine kann die zerstörerische Kettenreaktion der Entzündungskaskade nicht auslösen, es ist immer eine Vielzahl von Reagenzien notwendig, um Zellen zu attackieren. Im Falle einer generalisierten Infektion kann der zytolytische Synergismus zwischen mikrobiellen Faktoren, Immunzellen und den von ihnen ausgeschütteten proinflammatorischen Agonisten sogar zu septischem Schock und multiplem Organversagen führen [12].

Stopp der Entzündungsreaktion?

Wie geschieht nun der Übergang von diesem zytotoxischen „cross-talk“ zur Abheilung der Entzündung? Der entzündungsfreie Zustand ist nicht ein passives Nichtvorhandensein entzündlicher Stimuli. Er basiert auf einem

labilen Gleichgewicht, zu dessen Erreichung und Erhalt spezifische, positive Aktivitäten des Immunsystems notwendig sind. In Analogie zum synergistischen Zusammenspiel proentzündlicher Faktoren zeigen LA CAVA et al., dass auch antientzündliche Mechanismen synergistisch wirken [13]. So können regulatorische T-Zellen (Treg) und *natural killer* T (NKT)-Zellen angeborene und erworbene Immunreaktionen regulieren. Sie beeinflussen sich aber ihrerseits in einem *cross-talk* untereinander, bei dem auch dendritische Zellen eine Rolle spielen.

Die Komplexität des Entzündungsvorganges und der zur Heilungsphase führenden anti-inflammatorischen Mechanismen sowie die Redundanz vieler biochemischer Signale machen eine differenzierte Behandlungsstrategie notwendig. Entscheidend ist, dass die Akutreaktion der Entzündung im richtigen Moment wieder gebremst werden kann und keinesfalls zu früh gestoppt wird. Je drastischer ein Antiphlogistikum wirkt, desto wahrscheinlicher kommt es zu einer Persistenz der Infektion bzw. einer Chronifizierung des Entzündungsprozesses ohne wirkliche Ausheilung [14].

Als Ausweg aus diesem Dilemma scheint ein multifokaler Therapieansatz viel versprechend, der die Vielzahl der pro- und anti-inflammatorischen Prozesse und die beteiligten Zellen und Molekülklassen auf verschiedenen Ebenen gleichzeitig beeinflusst. Eine gut funktionierende anti-

oxidative Kaskade ist hier wichtig, damit die Schädigung von gesundem Gewebe minimiert wird, ohne die notwendige Abwehrreaktion der Phagozyten zu behindern. Gerade im chronischen Geschehen systemischer *low-level*-Entzündungen sind nachhaltige und nebenwirkungsarme anti-inflammatorische Konzepte gefragt, die neben den bekannten Antioxidantien jedoch auch proteasehemmende, die anti-inflammatorischen Zytokine stimulierende sowie die Zellstruktur schützende Prinzipien beinhalten. Ein solches vielschichtiges Wirkprinzip wurde exemplarisch in der Tibetischen Medizin entwickelt.

Anwendung des tibetischen Vielstoff-Konzepts bei der Atherogenese

Die pflanzlichen Heilmittel der Tibetischen Medizin sind Vielstoffgemische, die an vielen Wirkorten gleichzeitig eingreifen. Eine solche vielschichtige Wirkstrategie eignet sich besonders bei chronischen Erkrankungen, um auf synergistische Weise dem oben beschriebenen Dilemma einer drastischen Interaktion auszuweichen. Häufig besitzen solche multifokalen Medikamente nur eine relativ geringe Bindungsaffinität an den einzelnen Wirkorten. Dies und das synergistische Wirkprinzip könnten die Seltenheit und das eingeschränkte Spektrum unerwünschter Wirkungen Tibetischer Vielstoffgemische erklären [15]. Eine partielle Hemmung und/oder Aktivierung kann wirksamer und sinnvoller sein als die vollständige Hemmung bzw. Aktivierung eines einzelnen Targets [16]. Dies kommt vor allem bei multikausalen und multifaktoriellen Erkrankungen zum tragen.

Als Beispiel für das Vielstoff-Konzept kann das auf der Tibetischen Medizin basierende Vielstoffgemisch Padma 28 angeführt werden, das aus tibetischer Sicht kühlende und mobilisierende Eigenschaften hat. Im westlichen Kontext zeigt das Präparat ein breites Wirkspektrum. Neben der positiven Wirkung des Heilmittels bei Claudicatio intermittens (Schaufens-terkrankheit) [17], einer Folge arterio-

Tab. 1. Wirkprofil von Padma 28 in Bezug auf Komponenten des entzündlichen, zytotoxischen Cocktails

Bestandteile des zytotoxischen Cocktails	Wirkprofil von Padma 28	Literatur
Membranperforierende Faktoren	Hemmung der Zytolyse durch Streptolysin S und O	[21]
Oxidantien	Hemmung der Blutlipidoxidierbarkeit, Reduktion von Cytochrom C, Hemmung der oxidativen Stressreaktion von Neutrophilen (<i>oxidative burst</i>), metallchelierend und dadurch Unterdrückung von Fenton-Reaktionen	[10, 22–25]
Proteasen	Hemmung der Protease-Aktivität von Elastase und Trypsin	[21]
Zytokine	Hemmung der Produktion von pro-oxidativen Zytokinen Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 und TNF α in stimulierten Zellen.	[26]

Tab. 2. Anti-inflammatorische Eigenschaften ausgewählter Spezifika der Tibetischen Medizin auf Grund empirischer Daten

Tibetische Rezeptur	Inhaltsstoffe	Anwendung
Bras bu 3 thang Padma Leber-Regulans	Amlafrüchte, entsteinte Myrobalanenfrüchte, Terminalia-bellirica-Früchte	Bei geschwächter Leberfunktion insbesondere nach einer durchlittenen Leberentzündung sowie nach einer durchlittenen Gallenblasenentzündung
sLe tre 5 Padma Rheuma-Akutformel	Amlafrüchte, Enzianwurzel, entsteinte Myrobalanenfrüchte, wässriger Steinölextrakt, Tinosporastängel	Wirkt entzündungshemmend und wird bei akuten rheumatischen Beschwerden angewendet. Die Anwendung bei akuten Gicht- und Arthritisbeschwerden ist ebenfalls möglich
Tufuling Padma Sarsaparilla-Kurformel	Chinaknollen, Geissblattblüten, Jujubenfrüchte, entsteinte Myrobalanenfrüchte, Sarsaparillawurzel, Süssholzwurzel, Süsskartoffelstärke	Blutreinigend, als Kuranwendung besonders bei Allergien, Akne, schlecht heilenden Hauterkrankungen
Kyung nga Padma Grippe-Formel	Angelikawurzel, Bockshornsamensamen, Indische Costuswurzel, Eisenhutknolle, Hauhechelwurzel, Hohlzahnkraut, entsteinte Myrobalanenfrüchte, Pfefferminzblatt, dreilappiges Salbeiblatt	Unterstützt den Heilungsprozess in der Rekonvaleszenzphase nach schwereren Infekten

sklerotischer Veränderungen in den Beinarterien, zeigte das Präparat aus 20 Pflanzenkomponenten, Kalzium und natürlichem Kampfer in zahlreichen *In-vitro*-Untersuchungen, dass diese klinische Wirkung auf verschiedene Wirkmechanismen zurückzuführen ist [18] (für die genaue Zusammensetzung siehe SALLER et al. [19]). Arteriosklerose ist eine der häufigsten chronisch-inflammatorischen Erkrankungen und kann als Musterbeispiel einer multifaktoriellen, systemischen *low level*-Entzündung herangezogen werden. Als pathogene Faktoren sind unter anderem eine erhöhte Blutlipid-oxidation, ein proinflammatorisches Milieu in der Arterienwand und Autoimmunprozesse zu nennen [20].

Das differenzierte Wirkspektrum von Padma 28 wird in **Tabelle 1** zusammengefasst und auf verschiedene Komponenten des inflammatorischen Cocktails bezogen [10, 21–26]. Neben seinen starken antioxidativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften scheint das Vielstoffgemisch auch zell- und gewebeschützendes Potenzial zu haben, da es einerseits verschiedene Proteasen wie Elastase, Trypsin [21] und Matrix-Metalloproteinase-1 (MMP-1) [27] hemmt und andererseits die Expression des zellprotektiven Enzyms Hämoxigenase-1 (HO-1) steigert [28]. Eine derartige Mischung müsste also unter variablen Redox-Bedingungen ein differenziertes Oxidatives Potential aufweisen, so dass im physio-

logischen Geschehen die beiden Aspekte gestützt werden. So zeigten SUTER et al. für 0.009 vol% wässrigem Padma 28-Extrakt eine gleich grosse reduktive Wirkung auf Cytochrom C wie für 370 μ g Ascorbat [22]. Ein einseitiges und rasches Abschalten des oxidativen Reaktionsweges kann ja, wie oben gezeigt, nicht zum Ziel führen. Zu bedenken ist hier auch die wichtige Rolle, die Oxidantien und Radikale als intrazelluläre Signalmoleküle bei der Immunabwehr und bei der Krebsentstehung spielen. Die duale Wirkung wird besonders deutlich, indem oxidativer Stress einerseits kanzerogen wirken kann, freie Radikale andererseits apoptotische Signalwege induzieren können [29].

Ausblick

Die Tibetische Medizin kennt viele weitere Spezifika, die ebenfalls auf verschiedenen Ebenen gleichzeitig wirken und bei entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden können (Tab 2). Die überlieferten therapeutischen Anwendungsgebiete sowie wissenschaftliche Erkenntnisse über die Inhaltsstoffe lassen vermuten, dass sie ebenfalls anti-inflammatorische und zellschützende Aktivitäten aufweisen. Gemeinsam sind diesen Formeln eine sorgfältig aufeinander abgestimmte Zusammenstellung von Komponenten, ein komplexes Wirkspektrum und ein im Allgemeinen günstiges Nebenwirkungsprofil. Hier sind jedoch weitere Forschungen zur Abklärung der genauen Wirkmechanismen dieser Tibetischen Vielstoffgemische notwendig.

Der Vielstoff-Ansatz Tibetischer Heilmittel und die Erkenntnisse zum inflammatorischen *cross-talk* bei Entzündungsvorgängen können Denkansätze zu einer ganzheitlichen Behandlung chronischer Entzündungsprozesse liefern. Bedenkt man die weite Verbreitung und die starke Zunahme chronisch entzündlicher Erkrankungen, stellt sich die Frage, ob sich die Erfahrungen mit Tibetischen Vielstoffgemischen, wissenschaftliche Erkenntnisse und die Einsicht in die komplexen Zusammenhänge bei der Entstehung solcher Krankheiten nicht zu einem ganzheitsmedizinischen, antientzündlichen Therapiekonzept zusammenfassen lassen.

Literatur

- Keher JP, Smith CV: Free Radicals in Biology: Sources, Reactivities, and Roles in the Etiology of Human Disease. In: Frei B (Hrsg.): Natural Antioxidants in Human Health and Disease. Academic Press 1994:25–62.
- Lee SH, Oe T, Blair IA: Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. Science 2001;292:2083–2086.
- Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J: Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. Nature 1998;392:559.
- Ahluwalia J, Tinker A, Clapp LH, Duchon MR, Abramov AY, Pope S, Nobles M, Segal AV: The large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel is essential for innate immunity. Nature 2004;427:853–858.
- Richter C: Oxidative Damage to Mitochondrial DNA and its Relationship to Ageing. Int J Biochem Cell Biol 1995;27:647–653.
- Hogg N: Free radicals in disease. Semin Reproductive Endocrinology 1998;16:241–248.
- Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel RJ, Guallar E: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Int Med 2006;142:37–46.
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994;330:1029–1035.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996;334:1150–1155.
- Ginsburg I, Sadovnic M, Oron M, Kohen R: Novel chemiluminescence-inducing cocktails, part II: Measurement of the anti-oxidant capacity of vitamins, thiols, body fluids, alcoholic beverages and edible oils. Inflammopharmacology 2004;12(4):305–320.
- Ginsburg I, Kohen R: Cell damage in inflammatory and infectious sites might involve a coordinated "cross-talk" among oxidants, microbial haemolysins and amphiphiles, cationic proteins, phospholipases, fatty acids, proteinases and cytokines (an overview). Free Radic Res 1995;22:489–517.
- Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF: Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. Lancet 2006;368:157–169.
- La Cava A, Van Kaer L, Shi FD: CD4⁺CD25⁺ Tregs and NKT cells: regulators regulating regulators. Trends Immunol 2006;27:322–327.
- Nathan C: Points of control in inflammation. Nature 2002;420:846–853.
- Saller R: Tibetische Heilmittel bei chronischen Erkrankungen (editorial). Forsch Komplementärmed 2006;13(suppl 1):VII–VIII.
- Csermely P, Ágoston V, Pongor S: The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. Trends Pharmacol Sci 2005;26:178–182.
- Melzer J, Brignoli R, Diehm C, Reichling J, Do DD, Saller R: Treating intermittent claudication with Tibetan medicine Padma 28: Does it work? Atherosclerosis. 2006 Apr 3; Epub ahead of print; doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.042.
- Ueberall F, Fuchs D, Vennos C: Das anti-inflammatorische Potential von Padma 28 - Übersicht experimenteller Daten zur anti-atherogenen Wirkung und Diskussion des Vielstoffkonzepts. Forsch Komplementärmed 2006;13(Suppl 1):7–12.
- Saller R, Kristof O, Reichling J. Padma 28 – ein traditionelles und modernes Phytotherapeutikum. Zschr Phytotherapie 1997;18: 323–31.
- Biedermann BC: Arteriosklerose – eine Autoimmunkrankheit?. Praxis 2003;92:1781–1783.
- Ginsburg I, Sadovnik M, Sallon S, Milo-Goldzweig I, Mechoulam R, Breuer A, Gibbs D, Varani J, Roberts S, Cleator E, Singh N: Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation inhibits the respiratory burst in human neutrophils, the killing of epithelial cells by mixtures of oxidants and pro-inflammatory agonists and peroxidation of lipids. Inflammopharmacology 1999;7:47–62.
- Suter M, Richter C: Anti- and prooxidative properties of Padma 28, a Tibetan herbal formulation. Redox Report 2000;5:17–22.
- Matzner Y, Sallon S: The effect of Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation, on human neutrophil function. J Clin Lab Immunol 1995;46:13–23.
- Winther K, Kharazmi A, Himmestrup H, Drabaek H, Mehlsen J: Padma 28, a botanical compound, decreases the oxidative burst response of mono-cytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication. Fibrinolysis 1994;8(Suppl 2):47–49.
- Brunner-La Rocca HP, Schindler R, Schlumpf M, Saller R, Suter M: Effects of the Tibetan herbal preparation Padma 28 on blood lipids and lipid oxidisability in subjects with mild hypercholesterolaemia. VASA 2005; 34:11–17.
- 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 2004;15(3): 203–209.
- Aslam MN, Fligel H, Lateef H, Fisher GJ, Ginsburg I, Varani J: Padma 28: A multi-component herbal preparation with retinoid-like dermal activity but without epidermal effects. J Invest Dermatol 2005;124:524–529.
- Exner M, Raith M, Holzer G, Gmeiner B, Wagner O, Kapiotis S: Anti-inflammatory mechanisms of the Tibetan herbal preparation Padma 28 in the vessel wall. Forsch Komplementärmed 2006;13(Suppl 1):13–17.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1–40.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. vet. Cécile Vennos
Padma AG
Wiesenstrasse 5
CH-8603 Schwerzenbach
Tel.: +41 (0)43 343 44 44
Fax: +41 (0)43 343 44 43
E-mail: c.vennos@padma.ch