

3. Luzerner Phytotherapiegespräch

Fachtagung: Antientzündliche Strategien in der Phytotherapie am Beispiel der Tibetischen Medizin

23. Oktober 2003

Kantonsspital Luzern

Programm und Inhaltsverzeichnis

Einführung

Zur entzündlichen Genese der Atherosklerose

Prof. Dr. vet. Andreas Pospischil (Universität Zürich)

Details zu antientzündlichen Mechanismen (E-Selektin, Hämoxygenase)

Prof. Dr. med. Markus Exner (Universität Wien)

Inflammatory Crosstalks: Chances for Multifactorial Therapeutic Approaches

Prof. Dr. Vivian Barak (Hadassah-Universität Jerusalem)

Tibetische Medizin - ein neues Heilungskonzept für chronische Entzündungskrankheiten des Westens?

Prof. Dr. Florian Überall (Universität Innsbruck)

Metaanalyse klinischer Daten von PADMA 28

Dr. med. Reto Brignoli (Rüschlikon)

Prof. Dr. med. Reinhard Saller (Universität Zürich, Lehrstuhl für Naturheilkunde)

Praxiserfahrungen mit PADMA 28

Dr. med. Simon Feldhaus (Brunnen)

Dr. med. Beat Schaub (Binningen)

Einführung in das Thema: Antientzündliche Strategien in der Phytotherapie am Beispiel der Tibetischen Medizin

Das entzündliche Geschehen

Eine *Entzündung* ist die Antwort des Immunsystems auf die Beschädigung von Zellen und vaskulärem Gewebe durch mikrobielle Krankheitserreger, schädliche Chemikalien oder physische Verletzungen. Obwohl schmerzhaft, ist eine Entzündung normalerweise ein Heilungsprozess.

In den meisten Fällen klingt eine Entzündung wieder ab und es kommt zur Heilung, der Normalzustand ist wieder hergestellt. *Chronische Entzündungen* sind jedoch pathogene Prozesse, die systematisch fortschreiten und den Organismus schädigen; die Entzündungen sind ausser Kontrolle geraten.

Bei einer chronischen Entzündung kann die *Kaskade* der sich aufschaukelnden, inflammatorischen Prozesse nicht gestoppt werden, die Steuerungsmechanismen des Organismus können diesen Programmfehler alleine nicht mehr beheben. Es ist leider auch Tatsache, dass therapeutisch wenig zur Verfügung steht um in diesen Prozess sanft aber dennoch zielgerichtet einzugreifen. Es liegt ein multikausales Geschehen zugrunde, welches ein pragmatisches, ganzheitlich orientiertes Vorgehen rechtfertigt.

Im folgenden werden kurz die Referate des 3. Luzerner Phytotherapiegesprächs „Antientzündliche Strategien in der Phytotherapie am Beispiel der Tibetischen Medizin“ vom 23. Oktober 2003 am Kantonsspital Luzern vorgestellt und erläutert [Becker, 2003].

Arteriosklerose ist ein entzündlicher Prozess

Die Arteriosklerose ist eine langsam verlaufende, chronische Entzündungsreaktion als Antwort auf viele verschiedene, an sich unspezifische jedoch permanent einwirkende (genetisch-, umwelt- und verhaltensbedingte) Risikofaktoren [Libby, 2002]. Diesem langjährigen, anfangs scheinbar gutmütigen Verlauf steht das grosse Komplikationsrisiko gegenüber, da jede Unterbrechung des vitalen arteriellen Versorgungssystems systemische, mitunter drastische Konsequenzen nach sich zieht.

Hier zeigte **Prof. Pospischil, Universität Zürich**, anhand von pathologischen Befunden die belegbaren Schritte in der Genese der Arteriosklerose und den entzündlichen Hintergrund bei der Entstehung von Plaques und den daraus resultierenden Komplikationen.

Tibetische Medizin – PADMA 28

Die traditionelle Medizin Asiens kennt viele Substanzen, die ein entzündungshemmendes, antioxidatives und immunomodulierendes Potential für die antientzündlichen Therapie in sich tragen. Das aus der Tibetischen Medizin bekannte pflanzliche Arzneimittel PADMA 28 enthält pflanzliche Schutzstoffe mit zahlreichen immunoregulierenden Informationen: die enthaltenen Gerbstoffe (Tannine) sind entzündungshemmend und antioxidativ; die Flavonoide unterstützen die Immunfunktion, sind antimikrobiell, entzündungshemmend und antioxidativ wirksam; die ätherischen Öle wirken antimikrobiell und entzündungshemmend. Die Vielfalt der aktiven Substanzen wirkt synergistisch und kann damit besonders effizient die mehrschichtigen Effekte einer chronischen Entzündung beeinflussen (Tab. 1).

Tabelle 1: Wirkmechanismen von PADMA 28 und ihr physiologischer Effekt [Stampfli, 2001]

Studienergebnisse	Wirkmechanismus			Physiologischer Effekt		
	Antioxidativ	Anti-proteolytisch	Anti-thrombotisch	Antiinflammatorisch	Immunmodulierend	Anti-atherogen
Regeneration von Schutzzyzymen (Horseradish-Peroxidase) in Immunzellen [30], in vitro.	X			X	X	X
Dämpfung der überschüssigen NO-Produktion der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) in Makrophagen auf der Ebene der Gen-Expression, jedoch kein direktes Scavenging von NO [23], in vitro.	X			X	X	X
Die Inhibition des «oxidative burst response» in menschlichen Neutrophilen, durch Abfangen der freien Radikale und/oder Hemmung der Produktion derselben [10, 22], in vitro.	X			X	X	X
Die Verminderung der «oxidative burst response» von Monozyten aus mit PADMA 28 behandelten Patienten [32], ex vivo.	X			X	X	X
Inhibition der Zytolyse ausgelöst durch einen «cocktail» aus freien Radikalen (H ₂ O ₂ generiert aus Glucose-Oxidase), membranperforierende Substanzen (Streptolysine SLS und SLO) und Proteasen (Trypsin) [10], in vitro.	X	X		X		
Hemmung der Oxidation von Intralipid (Lipidoxidation) [10], in vitro.	X			X		X
Vorbeugung und Schutz von oxidativem Stress an DNA: scavenging von Peroxynitrit (ONOO-) und Hydroxylradikalen (OH•) [30], in vitro.	X					
Chelierung von Schwermetallen (Fe ²⁺), d.h. Entfernung katalytischer Metall-Ionen aus der radikalproduzierenden Fenton-Reaktion [30], in vitro.	X					
Hemmung der Lysozym-Freisetzung von humanen Neutrophilen [22], in vitro.				X	X	
Inhibition der gewebszerstörenden Aktivität von Elastase und anderen Proteasen (Cathepsin G, Trypsin) [10], in vitro.		X		X		
Steigerung der Fibrinolyse bei Claudicatio intermittens (Euglobulin clot lysis time verkürzt, PAI-1 Aktivität vermindert) [32], ex vivo.			X			X

Dämpfung der Entzündungsreaktion

Eine effektive, komplementärmedizinische, antientzündliche Therapie sollte eine ganze Reihe von Massnahmen umfassen um den komplexen Abläufen gerecht zu werden [Schwabl et al., 2003].

Wie beschrieben ist oxidiertes LDL-Cholesterin einer der Hauptfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose. Für PADMA 28 konnte eine Hemmung der Lipidoxidation [Ginsburg et al., 1999; Abb. 1] und im weiteren eine Steigerung der Fibrinolyseaktivität bei Claudicatio intermittens [Winther et al., 1994] gezeigt werden. Es wird vermutet, dass PADMA 28 die überschüssige Aktivität der Thrombozyten dämpft. Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Oxidation von Lipoproteinen sowie der dämpfenden Wirkung auf die nachfolgenden Entzündungsreaktion (Abb. 2) darf angenommen werden, dass die Vielfalt der pflanzlichen Antioxidantien in PADMA 28 den Verlauf der Arteriosklerose verlangsamen oder deren Entstehung möglicherweise sogar vorbeugen kann.

Prof. Markus Exner, Universität Wien, konnte nun zeigen, dass PADMA 28 sowohl in der entzündlichen Kaskade ganz zu Beginn die Anheftung von LDL an die Endothelwand hemmt (verhindern der E-Selektin-Expression) und auch später anti-entzündliche Enzyme triggert (Hämoxigenase-1 wird aufreguliert).

Prof. Vivian Barak, Hadassah University Jerusalem, konnte durch ihre Zytokin-Daten ein weiteres antientzündliches Potential von PADMA 28 bestätigen: in LPS- oder LTA-stimulierten Monozyten wurden das pro-inflammatorische Zytokinprofil (IL-1 β , IL-6, IL-8) gedämpft.

Diese Ergebnisse sind zu kombinieren mit den bekannten Effekten von PADMA 28, dem Abfangen von freien Radikalen, der Inaktivierung von Proteasen (Elastase) und dem Chelieren von Schwermetallen.

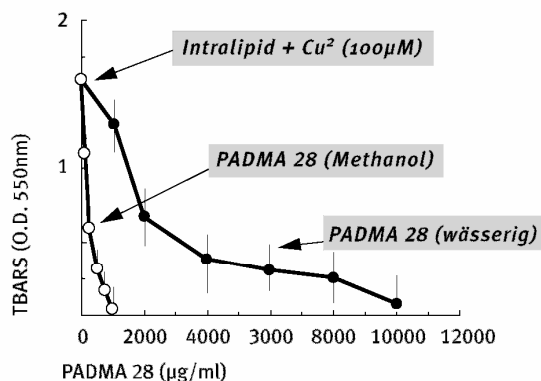


Abbildung 1: Inhibition der Intra-Lipid-Peroxidation in Gegenwart von Kupfer. Mit zunehmender PADMA 28-Konzentration (Methanol- und Wasserextrakte) reduziert sich der Anteil von oxidiertem Intralipid (gemessen an der Thibarbitursäure-Konzentration, TBARS). [Ginsburg et al., 1999]

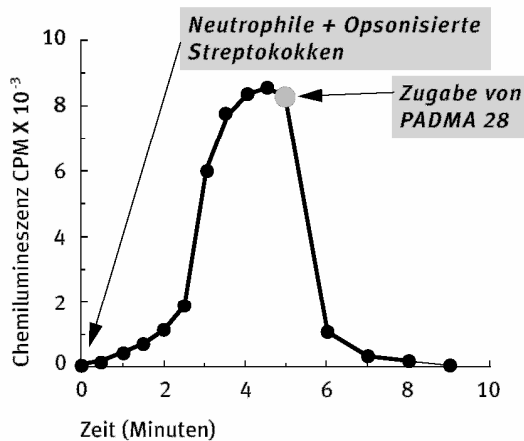


Abbildung 2: Inhibition der oxidativen Stressreaktion bei Neutrophilen. Nach Zugabe von wässrigem PADMA 28-Extrakt zu aktivierten Neutrophilen nimmt die Konzentration freier Radikale (anhand der Chemilumineszenz gemessen) sehr rasch ab. [Ginsburg et al., 1999]

Ausheilung ist wichtig

Normalerweise wird die akute entzündliche Antwort durch sich gegenseitig regulierende Mechanismen limitiert und so die Verbreitung der Entzündungsmoleküle in die Blutbahn verhindert. Bei diesem endogenen antiinflammatorischen Signalweg wird eine Reihe von antiinflammatorischen Mediatoren aktiv.

Um die *Kaskade einer chronischen Entzündung* zu durchbrechen, können auch gewisse Reize wichtig sein, die das Abräumen geschädigter Zellen beschleunigen. Insbesondere die Stimulierung der Apoptose von bereits geschädigten Zellen ist ein erster Schritt. **Prof. Florian Überall, Universität Innsbruck**, konnte zeigen, dass PADMA 28 sowohl die Apoptose induziert als auch die Konzentration des Entzündungsmarkers Neopterin senken kann, dessen Produktion durch Th1-Zytokine ausgelöst wird.

Klinisches Bild

Dies wird vervollständigt durch klinische Daten. **Prof. Reinhard Saller, Universität Zürich, und Dr. Reto Brignoli, Rüschlikon**, konnten anhand einer Analyse der zur Verfügung stehenden klinischen Daten zu PADMA 28 gemäss aktuellen ICH-Standards zeigen, dass für die Anwendung von PADMA 28 bei Claudicatio Intermittens eine ausreichende und konsistente Datenlage vorhanden ist.

Zum Abschluss wurden weitere Anwendungen und antientzündliche Strategien von **Dr. Simon Feldhaus, Brunnen, und Dr. Beat Schaub, Binningen**, präsentiert.

Damit konnte das Bild abgerundet werden, dass unterstützende phytotherapeutische antiinflammatorische und zellprotektive Impulse zwar sanft, aber an einer Vielzahl von Wirkorten eingreifen, um in einer synergistischen Art dem oben beschriebenen Dilemma einer drastischen Interaktion auszuweichen. Dies ist besonders bei der bekanntesten aller chronischen Entzündungen, der Arteriosklerose wichtig. Ein günstiger Effekt von PADMA 28 ist jedoch auch auf andere Krankheiten des chronisch entzündlichen Formenkreises zu erwarten, eine Ansicht, die durch diverse Pilotstudien zu Hepatitis [Gladysz et al. 1993, Brzosko et al. 1992], Leberzirrhose [Hryniewiecki et al. 1997], multipler Sklerose [Korwin-Piotrowska et al., 1992] und rheumatoider Arthritis [Bernacka et al., 1991] unterstützt wird.

Literatur

- Becker SR: PADMA 28: Ein Kräuterpräparat aus der Tibetischen Medizin im Fokus der Wissenschaft. Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 2003;15(7/8):330-331.
- Bernacka K, Sierakowski S, Witold J et al.: PADMA 28 in the therapy of rheumatoid arthritis - A six month clinical and laboratory study. Proceedings of the 4th Interscience World Conference on Inflammation, Geneva, 1991.
- Brzosko WJ, Jankowski A: PADMA 28 bei chronischer Hepatitis B: Klinische und immunologische Wirkung. Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 1992;7/8(Suppl 1):13-14.
- 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;7/1:47-62.
- Gladysz A, Juszcyk J, Brzosko W: Influence of PADMA 28 on patients with chronic active Hepatitis B. Phytotherapie Research 1993;7:244-247.
- Hryniewiecki L, Brzosko WJ, Klincewicz H: Treatment of patients with active liver cirrhosis with PADMA 28. Lecture at the Int'l Symposium „Chronic Disease Processes: Pathogenesis and Treatment. The Perspective of herbal multicomponent preparations“, University Roskilde/Denmark, 28.-29. Sept. 1997.
- Korwin-Piotrowska T, Nocon D, Stankowska-Chomicz A, Starkiewicz A, Wojcicki J, Samochowiec L: Experience of PADMA 28 in Multiple Sclerosis. Phytotherapy Research 1992;6:133-136.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420/19: 868-874.
- Schwabl H, Späni D: Das entzündliche Geschehen: Ganzheitsmedizinische Ansätze für die Therapie. Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 15(5):226-232.
- Stampfli S, Bommeli C, Schwabl H: Zum antioxidativen und antiinflammatorischen Wirkprofil von PADMA 28. Zschr. GanzheitsMedizin 2001;13(4):242-245.
- Winther K, Kharazmi A, Himmelstrup H, Drabaek H, Mehlsen J. PADMA 28, a botanical compound, decreases the oxidative burst reaction of monocytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication. Fibrinolysis 1994;8(Suppl 2):47-49.

Zur entzündlichen Genese der Atherosklerose

Prof. Andreas Pospischil, Institut für Veterinärpathologie, Universität Zürich

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der grösseren und mittleren muskulären und elastischen Arterien. Die WHO definiert wie folgt: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“.

Im Deutschen werden die Begriffe „Atherosklerose“ und „Arteriosklerose“ synonym gebraucht. Die Veränderungen beginnen bereits in der ersten bzw. zweiten Lebensdekade als sogenannte „fatty streaks“ (Abb. 3).



Abbildung 3: Fatty Streaks an der Arterieninnenwand

Für die Pathogenese der Arteriosklerose werden eine Vielzahl von Theorien diskutiert, jedoch mehren sich die Anzeichen, dass entzündliche Prozesse eine bedeutendere Rolle spielen als bisher angenommen, da z.B. die Entzündungsaktivität in den Plaques das Risiko einer Plaqueruptur mit nachfolgender Koronarthrombose bestimmen. Aus diesen Überlegungen ergeben sich auch neue Ansätze für die Therapie und Prophylaxe z.B. durch Senkung von LDL Cholesterin, bei hohem HDL Cholesterin Spiegel erreicht man eine deutliche Reduktion kardio-vaskulärer Morbidität und Mortalität.

Die Bedeutung von Entzündungsprozessen für die Pathogenese von Arteriosklerose zeigt auch die Beteiligung von Infektionserregern, wie z.B. *Chlamydia pneumoniae* am multifaktoriellen Geschehen (Abb. 4). Bereits 1988 wurde nachgewiesen, dass 68% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt, 50% der Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit, aber auch 17% der Kontrollen Antikörper gegen *C. pneumoniae* aufweisen. In der Zwischenzeit konnte ein Nachweis von *C. pneumoniae*, bzw. der Nachweis der ihrer DNA in ca. 50 Studien erbracht werden.

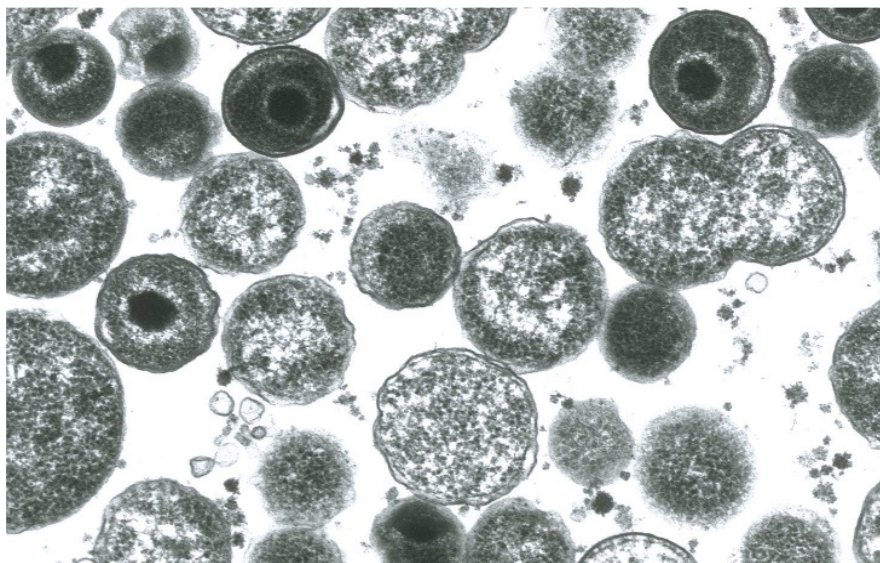


Abbildung 4: Elektronenmikroskopisches Bild von Chlamydien

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei der Pathogenese der Arteriosklerose eine Abkehr von der ausschliesslich degenerativen Pathogenese stattgefunden hat. Heute stehen

entzündliche Prozesse im Zentrum der Überlegungen. Darüber hinaus haben Infektionserreger Bedeutung bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Veränderungen. Es handelt sich also um ein pathogenetisches Geschehen mit vielen beteiligten Faktoren.

Antiinflammatorische Mechanismen des tibetischen Arzneimittels PADMA 28: Die Rolle von E-Selektin und Hämoxxygenase-1

Prof. Dr. med. Markus Exner, Klinisches Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik, Allgemeines Krankenhaus, Universität Wien

Die Arteriosklerose ist ein entzündlicher Prozess, an dessen Anfang u.a. der inflammatorische Botenstoff CRP (C-reaktives Protein) steht. Bei Beginn der Atherogenese bewirkt das CRP die Aktivierung des endothelialen Adhäsionsmoleküls E-Selektin, vermittelt das Anheften von Leukozyten an der Gefäßwand und leitet so die Zellmigration ein. Eine hohe CRP-Konzentration fördert den Entzündungsprozess. Es ist auch bekannt, dass das aus der Hämoxxygenase-1 (HO-1) stammende Kohlenmonoxid einen vasoprotektiven Effekt hat und so zur Abheilung von arteriosklerotischen Läsionen beitragen kann.

In der vorgestellten Studie wurden die antiinflammatorische Wirkung von PADMA 28 auf die folgende Mechanismen untersucht: die CRP-induzierte Expression des inflammatorischen Adhäsionsmoleküls E-Selektin und die Aufregulierung der vasoprotektiven HO-1.

Methode: Humane, aortische Endothelzellen wurden mit wässrigen PADMA 28-Extrakten in Anwesenheit von 50 µg/ml CRP inkubiert. Danach wurde die Expression (Konzentration) von E-Selektin durch FACS-Analyse (Fluorescence Activated Cell Sorting), RT-PCR und Western blot bestimmt. Die Expression von HO-1 wurde durch quantitative RT-PCR und Western blot bestimmt.

Die FACS-Analyse und der Western blot zeigten, dass die *CRP-induzierte E-Selektin-Expression durch PADMA 28 gänzlich verhindert wurde*. Zudem vermittelte PADMA 28 eine bis zu 6000-fache Aufregulierung von HO-1 mRNA (Abb. 5). Diese Aufregulierung wurde auch auf Proteinebene gezeigt.

Zwei Mechanismen der antiinflammatorischen Wirkung von PADMA 28 in der frühen Phase der Atherogenese könnten also sein: eine nahezu komplette Hemmung der CRP-induzierten E-Selektin-Expression und eine Aufregulierung der vasoprotektiven Gene.

Diese beiden Eigenschaften könnten für die anti-arteriosklerotische Wirksamkeit von PADMA 28 bei PAVK verantwortlich sein.

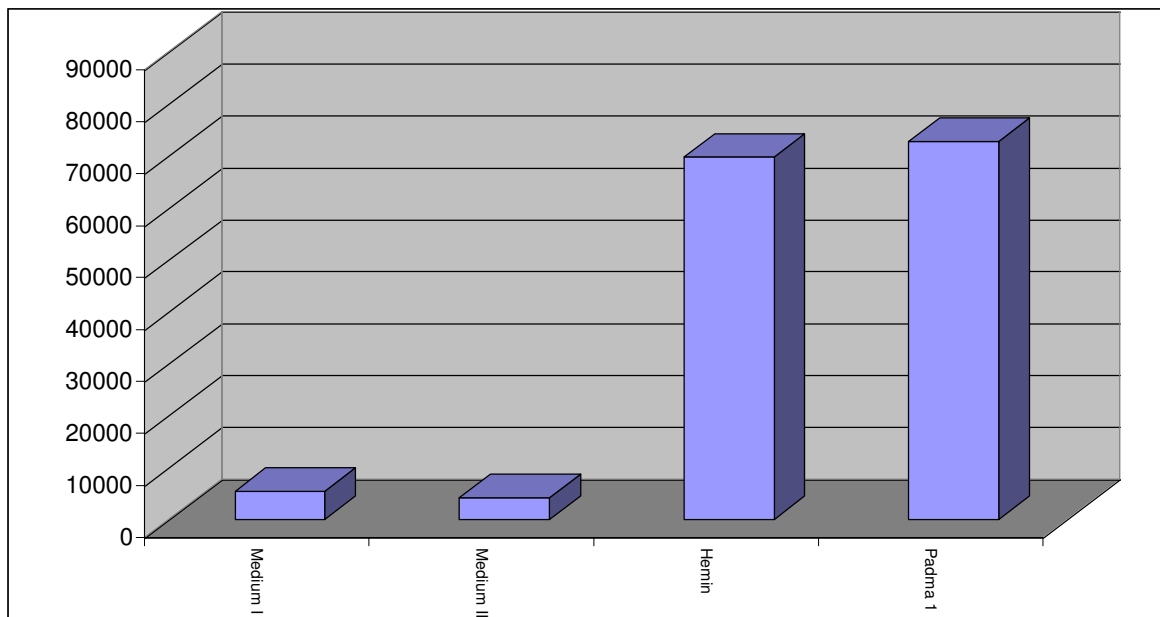


Abbildung 5: Humane, aortische Endothelzellen wurden mit wässrigem PADMA 28-Extrakt in Anwesenheit von CRP inkubiert. Die quantitative RT-PCR (Polymerase Chain Reaction) zeigt eine um die 6000-fache Aufregulierung von HO-1 mRNA (ein Verfahren, mit dem in einer Kettenreaktion kleinste Mengen eines DNA-Abschnitts vervielfältigt werden können). Hemin ist eine Kontrollsubstanz.

Ein tibetisches Phytotherapeutikum hemmt die Produktion inflammatorischer Zytokine

Prof. Dr. Vivian Barak, Immunology and Tumor Diagnosis Laboratory, Hadassah University Hospital Jerusalem

Frühere Studien am Hadassah-Spital haben gezeigt, dass das pflanzliche Arzneimittel PADMA 28 günstige Auswirkungen auf experimentelle Modelle von Entzündungs- und Immunprozessen hat, eingeschlossen Autoimmun-Diabetes und Autoimmun-Encephalomyelitis. Im Menschen verbessert PADMA 28 die Symptome von Claudicatio intermittens in Arteriosklerose-Patienten. Es zeigt hohe antioxidative Wirkung. Die vielfältigen positiven Resultate liessen vermuten, dass PADMA 28 auch eine Wirkung auf das zytokinabhängige Autoimmunphänomen haben könnte. Das Ziel der vorgestellten Studie war deshalb, die Effekte von PADMA 28 auf das Immunsystem am Beispiel der Zytokinproduktion zu untersuchen.

Die pro-inflammatorischen Zytokine (IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF α) und ihre Rezeptoren sind die Hauptakteure in der Induktions- und Erhaltungsphase des Entzündungsprozesses. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese und Steuerung vieler akuter und chronischer Krankheiten. Diese umfassen z.B. lokale und systemische Infektionen, septischer Schock, rheumatoide Arthritis, Autoimmunkrankheiten (wie Nephritis, Vaskulitis und chronisch entzündliche Darmkrankheiten) und einige Leukämien. Antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 werden als Balance zu einer Überproduktion von inflammatorischen Zytokinen produziert (Tab. 2).

Tabelle 2: Pro- und antiinflammatorische Zytokine, zum Vergleich die Th1- und Th2-Zytokinfamilien

Proinflammatorische Zytokine	IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8
------------------------------	--

Antiinflammatorische Zytokine	IL-10
Th-1 Zytokine	IL-2, IFN- γ
Th-2 Zytokine	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10

In dieser Studie wurden die immunverstärkenden und antiinflammatorischen Möglichkeiten von PADMA 28 untersucht, indem seine In vitro-Effekte auf die Produktion inflammatorischer und antiinflammatorischer Zytokine von Monozyten gesunder Personen untersucht wurden.

Methode: Von 20 gesunden Probanden (keine inflammatorische Anzeichen, keine Medikation) wurde Blut genommen. Mononukleare Zellen wurden mittels Ficoll-Hypaque Sedimentation isoliert. Monozyten und Lymphozyten wurden entweder mit proinflammatorischen Bakterientoxinen (Lipopolysacchariden - LPS von *Salmonella Typhi* oder mit Lipoteichoinsäure - LTA von A-Streptokokken) und/oder PADMA 28 (wässriger Extrakt) stimuliert. LPS und LTA agieren als Hauptauslöser von postinfektiösen Folgekrankheiten. Der Effekt von PADMA 28 auf die Induktion der Zytokinproduktion wurde ausgedrückt als: Stimulationsindex = Zytokinproduktion mit PADMA 28 / Zytokinproduktion ohne PADMA 28 (d.h. ein Index > 1 bedeutet eine erhöhte Zytokinproduktion in Anwesenheit von PADMA 28).

Die Resultate (Tab. 3) zeigen, dass eine Zugabe nur von PADMA 28 die Produktion der inflammatorischen Zytokine (IL-1 β , IL-6 und IL-8) nicht beeinflusste. TNF α wurde leicht erhöht. PADMA 28 verkleinerte jedoch signifikant die Produktion der LPS- und LTA-induzierten, inflammatorischen Zytokinproduktion, wie auch die Produktion des LPS-induzierten, antiinflammatorischen Zytokin IL-10, dies jedoch in geringerem Ausmass. Hingegen wurde die LTA-induzierte IL-10-Produktion durch PADMA 28 erhöht.

Tabelle 3: Veränderung des inflammatorischen Zytokinprofils durch PADMA 28 in LPS- oder LTA-stimulierten, mononukleären Lymphozyten (Dämpfung von - schwach bis - - - stark, Anregung +, kein Effekt 0)

Proinflammatorisch:	Antiinflammatorisch:
IL-1 β - -	IL-10 + (LTA) / 0 (LPS)
IL-6 - -	
IL-8 - - -	
TNF α -	

Aus diesen Resultaten kann gefolgert werden, dass PADMA 28 sehr effizient die LPS/LTA-induzierte, inflammatorische Zytokinüberexpression während einer Entzündung mindert, d.h. es besteht eine mögliche klinische Wirksamkeit von PADMA 28 in Autoimmun- und inflammatorischen oder postinflammatorischen Folgekrankheiten, wie zuvor in *in vivo* Studien gezeigt wurde.

Tibetische Medizin - ein neues Heilungskonzept für chronische Entzündungskrankheiten des Westens?

Prof. Dr. Florian Überall, PhD, Institut für Medizinische Chemie und Biochemie, Medizinische Universität Innsbruck (MUI)

Steuerung der Apoptose, ein Switch zwischen Destruktion und Heilung

Am Institut für Medizinische Chemie und Biochemie, Medizinische Universität Innsbruck (MUI), wurde der Einfluss von PADMA 28 auf die Signalweiterleitung in einer T-Zell-abhängigen

lymphoblastoiden Leukämiezellpopulation untersucht. Im Vordergrund stand eine Analyse der Regulation des programmierten Zellunterganges (Apoptose). Dieser wichtige Entsorgungsprozess von geschädigten Zellen zeigt bei Tumorzellen eine Dysregulation. Zellulär zeigt sich der Eintritt in den programmierten Zelluntergang durch markante morphologische Veränderungen (Zellschrumpfung, Degeneration der Zellkerne), sowie funktionelle biochemische Veränderungen der DNS und diverser zellulärer Proteine.

Resultate:

PADMA 28 kann das Wachstum T-zellabhängiger lymphoblastoider Leukämiezellen in Kultur hemmen.

PADMA 28 zeigt eine pro-apoptotische (apoptoseeinleitende) Funktion in diesen Leukämiezellen. Dies arbeitet der Überexpression von Bcl-2 (Familienmitglied antiapoptotischer Proteine) entgegen.

PADMA 28 interferiert vermutlich negativ mit der durch IFN- γ vermittelten Bcl-2 Genexpression. Dies führt zu einem Verlust des antiapoptotischen Signals. Die Tumorzellen können somit wieder in den programmierten Zelluntergang eintreten. Neuere Daten zeigen auch eine apoptoseblockierende Kapazität. Dies kommt durch die PADMA 28-abhängige Aktivierung der Überlebenskinasen der atypischen Protein Kinase C (PKC) Familie zustande. Dieser Befund mag vorerst widersprüchlich erscheinen, lässt sich aber gut erklären. Die bimodale Wirkung ist eine Folge der antioxidative, wie auch prooxidative Wirkung von PADMA 28. Prooxidative Agentien führen zu einem DNA-Schaden der von der Reparaturmaschinerie der Zelle erkannt wird. Um Zeit zur Überprüfung des Schadens zu gewinnen wird vorerst der Zellzyklus angehalten und Überlebenskinasen aktiviert. Erst wenn der Schaden nicht mehr repariert werden kann, wird der programmierte Zelltod eingeleitet. PADMA 28 stellt somit da erste pflanzliche Mehrstoffgemisch dar, das über eine sanfte pro- wie antiapoptotische Wirkung verfügt. Völlig neue Therapiekonzepte könnten somit auf diesem Wirkprinzip aufbauen.

Einflusseines pflanzlichen Arzneimittels aus der Tibetischen Medizin auf das Genom des Menschen.

Pflanzliche Arzneimittel nach tibetischen Rezepturen bestehen aus einer Vielzahl von Inhaltsstoffen, denen betreffend der individuellen Aktivitäten der einzelnen chemischen Inhaltsstoffen pharmakologisch nicht beizukommen ist, weder qualitativ noch quantitativ. Es gilt zu berücksichtigen, dass das jeweilige Kräutergemisch insgesamt das aktive Prinzip darstellt, mit Teilen die Nebenwirkungen zeigen und solchen, welche die Hauptwirkung verstärken.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, mittels Gen-Chip-Analyse eine erweiterte Funktionstypisierung von PADMA 28 auf das menschliche Genom zu ermöglichen. Das - Experiment wurde an unveränderten Endothelzellprimärkulturen durchgeführt.

Die Resultate dieser Analyse zeigen, dass es bei Zugabe von PADMA 28 zu einer messbaren Auslenkung diverser Gene führt (da dies die erste Analyse eines derartigen komplexen Gemisches war, konnte diese Tatsache vor der Durchführung der Analyse nicht mit Sicherheit angenommen werden). Eine erste Analyse ergab 275 regulierte Gene. 247 Gene wurden gemäß dem gewählten Grenzbereich hochreguliert, 28 in der Expression gehemmt. Die detektierten Gene/Genfamilien fallen in die Regulationsgruppen Aminosäurestoffwechsel, Kohlenhydratstoffwechsel, Glucose-Glycogenstoffwechsel, Regulation des Immunsystems, Bildung von RNA/DNA, Entzündungsmediatoren, Lipidstoffwechsel und Endothelstoffwechsel. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den bis dato bekannten klinischen Wirkungen.

Man kommt somit dem von der Tibetischen Medizin vertretenen Standpunkt der „biologischen Vernunft“, die den Stoffgemischen innewohnt, schon sehr nahe. Aus naturwissenschaftlicher Sicht wird man argumentieren, dass Stoffgemische natürlich Nebenwirkungsprofile und Hauptwirkungen aufweisen, die bei ausreichender Sensitivität des Messsystems auffindbar sein müssen. Dieser

mutige experimentelle Ansatz schafft eine hervorragende Basis für eine vertiefte physiologische Funktionsbewertung in einer *ausgelenkten*, sprich Stress signalisierenden Endothelzellpopulation.

Einfluss eines tibetischen Arzneimittels auf die Neopterinproduktion und den Tryptophanabbau.

In diesem Experiment wurde die Wirkung von PADMA 28 auf stimulierte und nicht-stimulierte menschliche periphere mononukleare Zellen des Bluts (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) untersucht. Die Neopterinproduktion und der Tryptophanabbau wurden im Überstand von PBMC in Anwesenheit oder Abwesenheit der Mitogene Phytohämagglutinin und Concanavalin A gemessen. Die Stimulation von PBMC mit den genannten Mitogenen induzierte eine Interferon- γ -abhängige Neopterinfreisetzung und einen ebenfalls Interferon- γ -abhängigen Tryptophanabbau: Die Zugabe von PADMA 28 hemmte dosisabhängig diese beiden immunobiochemischen Effekte. Höhere Konzentrationen von PADMA 28 waren effektiver und konnten die durch mitogene Stimulation induzierten Signalwege gänzlich blockieren. Die Hemmung der Neopterinproduktion und des Tryptophanabbaus lassen einen spezifischen Einfluss auf die biochemischen Signalwege vermuten, die durch das Th 1-Zytokin Interferon- γ ausgelöst werden. Die Fähigkeit von PADMA 28 oxidativem Stress entgegenzuwirken, könnte in klinischen Bedingungen, bei denen eine Makrophagenaktivierung durch IFN- γ involviert ist, von speziellem Interesse sein. Dies ist besonders bei überschüssenden Entzündungsereignissen der Fall. Da zahlreiche Entzündungserkrankungen mit einem großen Verlust von Tryptophan einhergehen, Tryptophan jedoch die Vorläufersubstanz des „Glücksbotenstoffes“ Serotonin ist, wird klar, dass unklare Gemütsverstimnungen und leichte Depressionen, welche die meisten Entzündungskrankheiten begleiten, durch die Gabe von PADMA 28 abgeschwächt werden. So kommt es neben der antientzündlichen Kapazität von PADMA 28 auch zu einer Aufhellung der Stimmungslage und einer Verbesserung des depressiven Erscheinungsbildes. Beim prämenstruellen Syndrom der Frau konnte dieser „in vitro“-Befund bereits an Patienten gezeigt werden.

Der Einfluss von PADMA 28 auf die renale Filtrationsrate

Um herauszufinden, ob PADMA 28 einen Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden und auf verschiedene Organfunktionen wie Nierenfiltrationsrate, hepatische Funktion oder Lipidprofil hat, wurden 30 gesunde Probanden (10 m, 20 f) mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren untersucht, die zu einem medizinischen Gesundheitscheck in die Arztpraxis kamen. In einer offenen, nicht placebokontrollierten Studie mit PADMA 28 bekamen sie während 4 Wochen die geringe Dosis von zweimal täglich einer Tablette PADMA 28 verabreicht. Gemessen wurden Blut-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Kreatinin, γ -Glutamyl-Transferase, Harnstoff-, Harnsäure-, Glukose- und Ferritin-Konzentrationen. Zusätzlich wurde die Blutsenkung bestimmt. Das allgemeine Wohlbefinden wurde vor und 4 Wochen nach der Behandlung anhand der Beck'schen Depressionsskala bestimmt. Die gemessenen Blutparameter zeigten bei an sich gesunden Patienten der Studie keine signifikante Veränderung. Auffällig und signifikant gesichert verhielt sich jedoch die renale Filtrationsrate. Die Kreatinin-Clearance-Kapazität der Niere erhöhte sich von 80.1 ml/min (S.D. \pm 18.0) auf 85.1 ml/min (S.D. \pm 18.0), $p = 0.003$. Der Beck'sche Depressionsindex zeigte eine Gemütsaufhellung an, die jedoch nicht statistisch signifikant war.

Ein tibetisches Phytotherapeutikum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit - Übersicht und Metaanalyse

Prof. Dr. med. Reinhard Saller, Abteilung Naturheilkunde, Departement Innere Medizin, Universität Zürich

Dr. med. Reto Brignoli, Tradyser GmbH, Rüslikon

Das tibetische Arzneimittel PADMA 28 erfreut sich zunehmender Beliebtheit in der symptomatischen Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen. In dieser Arbeit untersuchten die Autoren die klinische Beweislage zur Anwendung von PADMA 28 bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).

Von 19 identifizierten Publikationen bezüglich PADMA 28 befassten sich 8 mit PAVK (davon 6 Doppelblind-Studien). Da in diesen plazebokontrollierten Studien praktisch identische Studiendesigns angewandt wurden, konnten sie auch einer klassischen metaanalytischen Untersuchung zugeführt werden.

Die Patienten (N = 444, Durchschnittsalter 63 Jahre) hatten eine stabile PAVK Stadium Fontaine IIb. Nach viermonatiger Behandlung mit PADMA 28, steigerte sich am Laufband die maximale Gehstrecke bei 23.5% der Patienten um 100 m oder mehr, gegenüber 2.1% der mit Plazebo behandelten Patienten (Abb. 6). Die mittlere Zunahme der maximalen Gehstrecke betrug 92.7 ± 118.5 m (92.4%) mit PADMA 28 vs. 21.2 ± 85.9 m (26.2%) mit Plazebo ($p < 0.001$). Es wurde auch eine, im Vergleich zu Plazebo ebenfalls signifikante, Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke beobachtet.

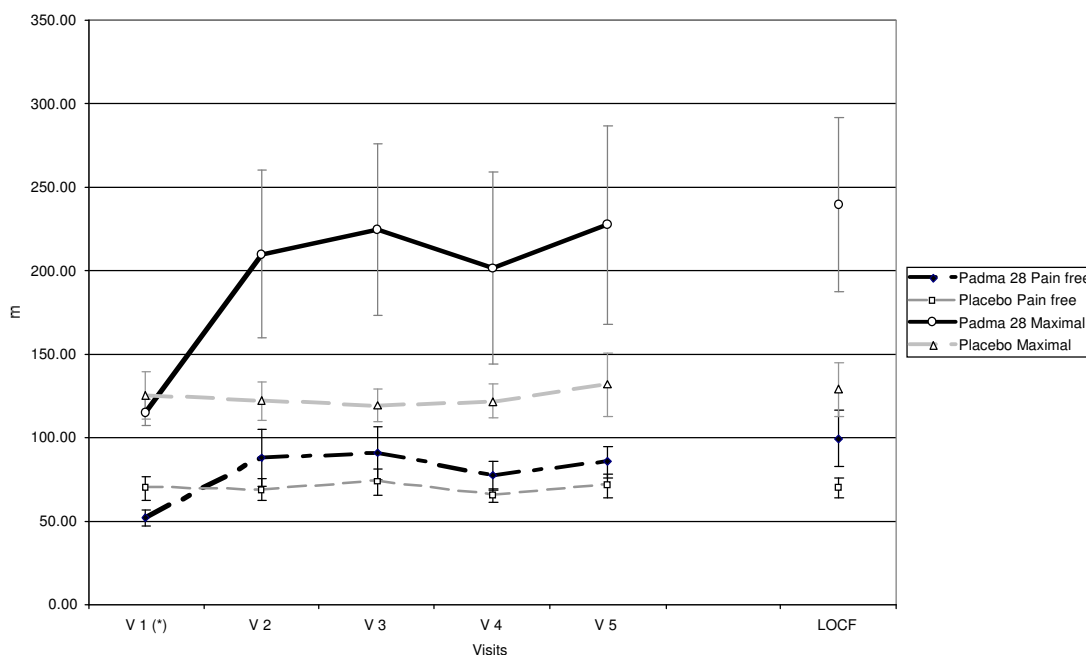


Abbildung 6: Mittlere Zunahme der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke am Laufband [Schröder et al., 1985].

Die Labordaten zeigten eine Abnahme der Triglyzeride (PADMA 28: $-14\% \pm 45\%$ vs. $+1\% \pm 35\%$ mit Plazebo) sowie eine leichte aber signifikante Abnahme der Glykämie.

Die Verträglichkeit des Präparates und die Compliance war sehr gut.

Insgesamt ist die Bilanz dieser Studienanalyse sehr positiv. Daraus resultierte zudem ein „sehr günstiges“ Risiko/Nutzen-Verhältnis dieses tibetischen Arzneimittels, insbesondere bezüglich des minimalen Risikos für relevante Nebenwirkungen, verbunden mit einer wissenschaftlich belegten Wirksamkeit im klinischen Bereich.

Literatur:

Schräder R, Nachbar B, Mahler F. Die Wirkung des tibetanischen Kräuterpräparates PADMA 28 auf die Claudicatio intermittens. Schweiz Med Wschr 1985; 115(22): 752-56

Praxiserfahrungen mit PADMA 28

Dr. med. Beat Schaub, Arzt für Innere Medizin, Binningen

In der Hausarztpraxis sind Muskelkrämpfe ein weitverbreitetes Phänomen. Mit einer Zuverlässigkeit von 80% können die Beschwerden mit dem tibetischen Arzneimittel PADMA 28 geheilt oder deutlich gelindert werden. Dabei wird allerdings die Compliance der Patienten durch die Einnahme von anfänglich 6, später 3 Tabletten pro Tag erheblich gefordert. Einige Patienten ziehen in diesem Zusammenhang Magnesium vor, das durch eine zweimalige tägliche Einnahme etwa die gleiche Erfolgsquote zur Behandlung von Muskelkrämpfen aufweist.

Bedeutend ist die Wirkung von PADMA 28 bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Hier wird die Symptomatik der Claudicatio intermittens mit einer Zuverlässigkeit von über 50% deutlich gebessert. Patienten mit Status nach PTA, die PADMA 28 über Jahre einnehmen, haben deutlich geringere Rezidive als andere Patienten.

Neben diesen beiden offiziell beschriebenen Hauptindikationen für PADMA 28 spielt die Stärkung des Immunsystems eine zentrale Rolle. Es ist auffallend, dass Patienten, die regelmässig 3 Tabletten PADMA 28 täglich einnehmen, signifikant weniger an Infekten leiden.

In meiner Praxis wird PADMA 28 etwa zu je einem Drittel bei Muskelkrämpfen, Claudicatio intermittens sowie bei „chronischem Kränkeln“ erfolgreich eingesetzt, letzterer Bogen spannt sich von Symptomen des „chronic fatigue“ bis hin zur Unterstützung rezidivierender grippaler Infekten.

Praxiserfahrungen mit PADMA 28 in der Therapie mit entzündlichen Erkrankungen

Dr. med. Simon Feldhaus, Oberarzt an der Aeskulap-Klinik, Brunnen

Neben dem üblichen Einsatz von PADMA 28 bei Durchblutungsstörungen zeigen sich eindrucksvolle Ergebnisse im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzepts speziell bei Erkrankungen mit entzündlicher Komponente.

Bei Krankheiten wie Multiple Sklerose, Makula-Degeneration, Muskeldystrophie, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Ulcus Cruris oder Morbus Parkinson bietet sich der Einsatz im Rahmen des Gesamtkonzeptes mehr als an.

Eindrucksvolle Therapieergebnisse und hervorragende Verträglichkeit sprechen eine deutliche Sprache. Die Harmonisierung des Immunsystems, der Schutz vor freien Radikalen und darüber hinaus gehende Effekte sind mögliche Erklärungen für die Wirkung des Phytopharmakas.

So konnte durch eine Kombination von PADMA 28 mit Regeneresen eine vom Augenarzt bestätigte Visusbesserung bei einem Patienten mit chronischer Makula-Degeneration erzielt werden.

Allerdings erscheint bei diesen Erkrankungen eine untere Schwelle (Minimaldosis) von 3x1 Tbl / Tag notwendig zu sein. Bei Patienten mit stärkerer Entzündung ist der Beginn mit 3x2 Tbl für mindestens 14 Tage sinnvoll.

Auch bei diesen hohen Dosierungen kam es nie zu feststellbaren Nebenwirkungen.

In einem ganzheitlichen Ansatz stellt ein Präparat wie PADMA 28 eine wertvolle Komponente dar.