

AKOM

NATURHEILKUNDLICH.
ALTERNATIV.
INTEGRATIV.

01
2021

IHR FACHMAGAZIN FÜR ANGEWANDTE KOMPLEMENTÄRMEDIZIN

Einflussfaktoren und wissenschaftliche Forschung

Gesund alt werden

Darmmikrobiota &
Reizdarmsyndrom

Darm

Atemmuskeltraining bei COPD

Lunge und
Atemwege



Biologische Aktivität der Zellverjüngungstherapie (CRT)...

...mit Polyenylphosphatidylcholin aus der Sojabohne (Teil 2)

Karl-Josef Gundermann

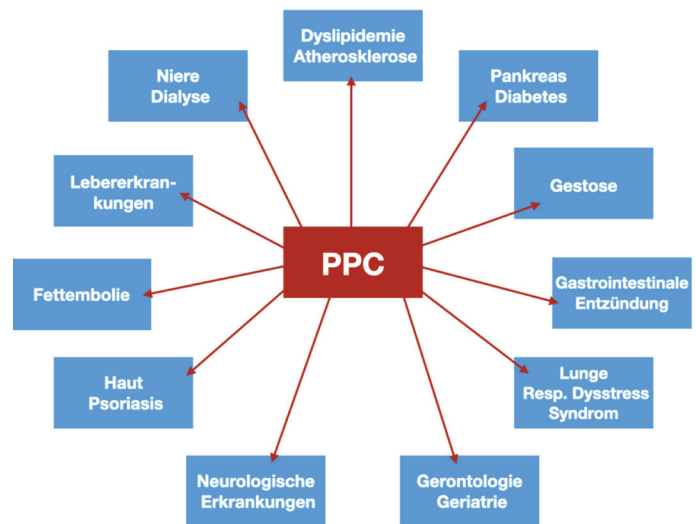
Teil 1 der dreiteiligen Dokumentation über die biologische Aktivität der Zellerneuerungstherapie mit PPC beschrieb Struktur und Funktion der Phosphatidylcholone allgemein und des PPC/DLPC im Besonderen als essenzielle Bestandteile bei Aufbau und Flexibilität von Membranen. Die folgenden zwei Artikel beinhalten das Wirkprinzip des PPC bei verschiedenen, membranassoziierten Störungen und Erkrankungen anhand von experimentellen Untersuchungen und klinischen Studien.

Wirkprinzip und mögliche Indikationen

Untersuchungen zum Wirkprinzip sowie pharmakologische und klinische Studien zu PPC wurden und werden auch heute noch kontinuierlich zu verschiedenen Störungen und Erkrankungen im Zusammenhang mit Membranschäden durchgeführt (Abb. 3). Tabelle 1 fasst die Anzahl der vorhandenen experimentellen und klinischen Studien in den wichtigsten Indikationsfeldern zusammen.

Bei Lebererkrankungen werden die Strukturen der Hepatozyten u.a. durch Viren, organische Lösungsmittel, Alkohol, Medikamente, Umweltverschmutzung und fettreiche Ernährung geschädigt. Fluidität/Flexibilität und Permeabilität der Membranen sind verändert und Stoffwechselprozesse der Membranen wie membranassoziierte Enzym-, Transport- und Rezeptoraktivitäten können gestört werden. Die Synthese-, Entgiftungs- und Exkretionsleistung der Leber wird beeinträchtigt.

Bei der Dyslipidämie mit oder ohne Atherosklerose wirken verschiedene Pathomechanismen wie Lipidperoxidation, Abnahme der lipidmetabolisierenden Enzymaktivitäten und Veränderung der Lipoproteinstruktur und -funktion zusammen und provozieren einen Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterin- sowie Triglyceridspiegels im Serum. Es kann zu einer anschließenden



3 Möglicher Einfluss von PPC auf verschiedene Indikationen

Zunahme von Fett im peripheren Gewebe kommen. Da häufig auch die HDL-Cholesterinspiegel verringert sind, wird weniger Cholesterin aus der Peripherie aufgenommen, um es zurück zur Leber zur Verstoffwechslung zu transportieren.

Eine der hämorheologischen Störungen ist ein erhöhtes Cholesterin/Phospholipid-Verhältnis in den Membranen von Thrombozyten und Erythrozyten mit begleitenden Veränderungen der Membranfunktion. Dies führt zu einer erhöhten Aggregationsneigung der Blutkörperchen, was wiederum die Fließeigenschaften des Blutes und insbesondere die Mikrozirkulation negativ beeinflusst.

Bei neurologischen Störungen und Erkrankungen können der Abbau von Cholin, der Mangel an ungesättigten Fettsäuren oder die erhöhte Steifigkeit der Nervenmembranen die Stoffwechselforgänge und die Nervenfunktionen beeinflussen.

| PPC Studien seit 1985 (n=1.314) Status per 08.März 2020 | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|-------------------|----------------|
| Indikationsfeld | Zahl der exp. Studien | Zahl der klin. Studien | Davon doppelblind | Zahl insgesamt |
| Leber | 222 | 452 | 22 | 674 |
| Lipide/Atherosklerose | 135 | 234 | 17 | 369 |
| Neurologie/Gehirn | 14 | 44 | 11 | 58 |
| Pankreas/Diabetes | 11 | 25 | 2 | 36 |
| Nieren | 11 | 23 | - | 34 |
| Gestose | 4 | 23 | - | 27 |
| Gastrointestinalum | 17 | 9 | - | 26 |
| Immunmodulation | 16 | 7 | 1 | 23 |
| Lunge | 8 | 15 | - | 23 |
| Haut | 2 | 14 | 1 | 16 |
| Ausdauerleistung | 6 | 6 | - | 12 |
| Fruchtbarkeit | 3 | 3 | - | 6 |
| Alterung | 4 | 1 | - | 5 |
| Rheumatismus | 3 | - | - | 3 |
| Otolaryngologie (HNO) | 1 | 1 | - | 2 |

1 Anzahl der experimentellen und klinischen Studien mit PPC in Schlüsselindikationen

einflusst, beseitigt oder sogar über das normale Maß hinaus verbessert werden können.

Im Folgenden werden Beispiele pharmakologischer und klinischer Studien für den erfolgreichen Einsatz von PPC bei den genannten Störungen und Erkrankungen kurz beschrieben.

Erkrankungen der Leber

Die normale Leber besteht aus etwa 300 Milliarden Hepatozyten. Die Gesamtoberfläche ihrer zellulären und subzellulären Membranen beträgt etwa 33.000 Quadratmeter. An und in dieser Membranoberfläche finden vielfältige biologische Reaktionen statt, die durch toxische, entzündliche, allergische, metabolische und immunologische Einflüsse mit nachfolgenden morphologischen Zellschäden erheblich beeinträchtigt werden können. Eine Leberschädigung ist immer mit einer Membranschädigung, reduzierten bzw. veränderten Phospholipidspiegeln und/oder einer verminderten Membranfluidität verbunden.

Experimentelle und klinische Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die prophylaktische, simultane und therapeutische Verabreichung von PPC schützende und sogar kurative Effekte auf die biologischen Membranen von Sinus-Endothelzellen und von Hepatozyten hat.

Die geschädigte Leberzelle spart die für die zelluläre Biosynthese von Phosphatidylcholin erforderliche Energiemenge von 8 Mol ATP bzw. 5.600 cal/Mol ein.

Die zytoprotektive Wirkung von PPC wurde bis 8. März 2020 in 219 experimentellen Studien mit 50 verschiedenen Modelltypen und acht verschiedenen Spezies bestätigt. Meist wurden solche Vergiftungsarten eingesetzt, von denen bekannt ist, dass sie bei der Ätiologie von Lebererkrankungen eine Rolle spielen: chemische Substanzen, Medikamente, Alkohol, fettreiche Ernährung, Cholestase, immunologische Phänomene, Strahlenbelastung usw. (Tabelle 2).

Zu den diabetesassoziierten Folgeerkrankungen gehören Störungen wie Fettleber und Dyslipidämie, Atherosklerose und Herzinfarkt. Nach interessanten Daten könnte die Therapie mit PPC ein nützliches Instrument zur Hemmung dieser tödlichen Folgen des Diabetes mellitus sein.

Bei gastrointestinalen Entzündungen werden die Schleimhautqualität und -quantität, die Membranstrukturen, die membranabhängigen immunologischen Reaktionen und die lokale Prostaglandinsynthese verändert und die Kollagensynthese potenziell erhöht.

Bei Lungenerkrankungen wie dem Atemnotsyndrom bei Kindern oder Erwachsenen kann der tödliche Ausgang der Krankheit durch einen Phospholipidmangel an den Lungenbläschen (Surfactant) ausgelöst werden.

Bei Nierenerkrankungen liegt häufig ein Phospholipidmangel in den Membranen vor, der mit einer gestörten renalen Ausscheidung und einer verminderten Prostaglandinsynthese einhergehen kann.

Bei der chronisch-ambulatorischen Peritonealdialyse (CAPD) und bei der Peritonitis ist der starke Abfall von oberflächen-

aktivem Phospholipidmaterial auffällig. Störungen im Bauchfell und eine verminderte Ultrafiltrationsfähigkeit sind die Folgen.

Im multifaktoriellen Bild der Gestose lassen sich Störungen des Fettstoffwechsels und der Lipidperoxidation sowie Beeinträchtigungen der Leber- und Nierenfunktion beobachten.

Bei Hauterkrankungen wie der Psoriasis scheinen die pathologischen Mechanismen u.a. durch Veränderungen der Zellstrukturen und der Fettsäure- und Phospholipidzusammensetzung der Membranen begünstigt zu sein.

Mit zunehmendem Alter kommt es zu erhöhter zellulärer Membransteifigkeit und in der Konsequenz zur Abnahme membranassoziierter Stoffwechselprozesse, häufig verbunden mit altersbedingten Erkrankungen wie z.B. degenerativen Leberschäden oder atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand, die mit anderen degenerativen oder nicht degenerativen Erkrankungen einhergehen können.

All diese unterschiedlichen Erkrankungen haben Membranstörungen gemeinsam, die insbesondere (aber nicht ausschließlich) durch das DLPC im PPC positiv be-

219 Studien 50 verschiedene Modelle 8 verschiedene Tierspezies

Vergiftung mit Chemikalien

| | | |
|----------------------------|-------------------|----|
| CCl ₄ | akut/subakut | 19 |
| | chronisch | 12 |
| CCl ₄ + Äthanol | chronisch | 2 |
| Äthanol | akut/subakut | 23 |
| | chronisch | 19 |
| + Triton, INH/ RIF, | akute/chronisch | 4 |
| Zyanat | akut/subakut | 10 |
| Galaktosamin | akut | 5 |
| Allyl alkohol | subakut | 1 |
| Ethionin | chronisch | 2 |
| Organische Solventien | subakut | 1 |
| Heterologes Albumin | chronisch | 1 |
| Carbonsulphid | chronisch | 1 |
| Thioacetamid | chronisch | 1 |
| Na-glutamat | | 1 |
| Hexachlorocyclohexan | chronisch | 1 |
| Ammoniumfluorid | subakut | 1 |
| HgCl ₂ | akut | 1 |
| Diäthylthiosamin | (chronisch) | 2 |
| (+ Phenobarbital) | subakut | 1 |
| Alloxan | akut | 2 |
| Fettreiche Diät | subakut/chronisch | 56 |

Vergiftung mit Medikamenten und anderem

| | | |
|---|--------------|---|
| 1. Paracetamol | akut | 2 |
| 2. Tetracyklin | subakut | 2 |
| 3. Rifampicin | subakut | 1 |
| 4. Cholsäure | chronisch | 1 |
| 5. Indomethacin | akut/subakut | 4 |
| 6. Diclofenac | subakut | 2 |
| 7. Cholinmangel | subakut | 1 |
| 8. Anästhetika | subakut | 3 |
| 9. INH | subakut | 2 |
| 10. Platidium ± CCl ₄ | akut | 1 |
| 11. Reye Syndrom | akut | 1 |
| 12. Cyclosporin A | subakut | 4 |
| 13. Oxaliplatin (± 5-Fluorouracil) | | 2 |
| Stress | | 1 |
| Cholestase | | 5 |
| Antigen-Antikörpersyndrom | | 1 |
| Strahlungsinduziert | | 8 |
| Lipidperoxidation durch FeSO ₄ | | 2 |
| Endogener oxidativer Stress | | 2 |
| Ischämie / Reperfusion | | 2 |
| Prävention von Leberkrebs | | 3 |
| Sepsis | | 1 |
| Lebertransplantation | | 1 |

Herausragend ist die nichtalkoholische Fettlebererkrankung, die in den letzten Jahren sehr intensiv und erfolgreich mit PPC behandelt werden konnte. Diese Indikation ist insofern besonders wichtig, als sich aktuell Behandlungsmaßnahmen auf Lebensstilveränderungen wie Gewichtsverlust, Diät und körperliches Training konzentrieren, und bislang keine allgemein anerkannte Medikamentierung empfohlen wird.

Die klinischen Befunde, die die Wirksamkeit des PPC bestätigen, lassen sich primär wie folgt zusammenfassen:

- ▶ beschleunigte Besserung oder Normalisierung der subjektiven Symptome, des klinischen Befundes, der biochemischen Variablen (z.B. von Transaminasen, γ-Glutamyltransferase, alkalischer Phosphatase und Cholinesterase) und der Leberbildung (z.B. durch Ultraschall, Computertomographie und Fibroscan),
- ▶ ein besseres histologisches Ergebnis im Vergleich zu den Kontrollgruppen, z.B. bei Fettinfiltration, Entzündung, Nekrose und Fibrose/Zirrhose,
- ▶ eine verkürzte Dauer des Krankenhausaufenthaltes, wie z.B. bei akuter Virushepatitis.

2 Zytoprotektive Wirkung von PPC in Vivo

Die hepatoprotektive Wirkung des PPC wurde bestätigt und war umso ausgeprägter, je früher das PPC verabreicht wurde:

1. Die Strukturen der zellulären und subzellulären Membranen wurden normalisiert oder weitgehend normalisiert.
2. Die hepatische Fettinfiltration, Entzündung und Nekrose wurden vermindert oder sogar aufgehoben.
3. Entsprechende Daten wurden unter anderem für die Lipidperoxidation, biochemische Variablen wie die Transaminasen, γ-GT und Serumlipide gefunden; der Stoffwechsel der Leberzellen war erhöht.
4. Der Anstieg der RNA, der Proteinsynthese, des Leberglykogens und des Mitoseindex deutete auf eine Stimulation der Leberzellregeneration hin.
5. Die verminderte Kollagenproduktion, das Kollagen/DNA-Verhältnis, der Gehalt an Hydroxyprolin in den Leberzellen, der Prozentsatz an Übergangszellen sowie die erhöhte Aktivität der Kollagenase deuteten auf eine verminderte Bildung von Bindegewebe hin.

452 klinische Studien liegen großteils veröffentlicht vor, davon 22 doppelblind durchgeführt. 396 dieser Studien kombinierten bis zu drei Gruppen von Prüfkriterien (subjektive Symptome, klinische Befunde und biochemische/bildgebende Daten), 51 Studien erfassten zusätzlich die Histologie und fünf auch die Elektronenmikroskopie. 19 Studien wurden sogar an Neugeborenen und Kindern durchgeführt.

Die Dosierung von PPC reichte von 250 bis 3.000 mg/Tag bei intravenöser Anwendung und von 525 bis 6.000 mg/Tag bei oraler Verabreichung. Optimal und ausreichend scheinen 1.000 mg PPC/Tag bei i.v.-Gabe und 1.800 bis 2.700 mg PPC bei oraler Gabe zu sein. Die Behandlungsdauer belief sich auf einige Wochen bei intravenöser Verabreichung und bis zu mehr als sieben Jahre bei oraler Verabreichung.

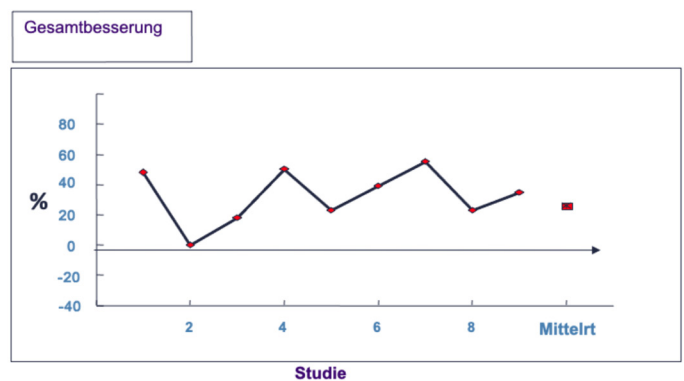
Die Hauptindikationen der Leber waren hepatische Fettinfiltration, gefolgt von chronischer Hepatitis, toxischen Leberschäden, Fibrose/Leberzirrhose und akuter (viraler) Hepatitis.

Dyslipoproteinämie und Atherosklerose

Der Einfluss von PPC auf den Fettstoffwechsel wurde bisher in über 26 Untersuchungen an Enzymen, Lipoproteinen, Zellen und Geweben in vitro bzw. ex vivo untersucht. Darüber hinaus wurden 135 pharmakologische Studien an verschiedenen Tierspezies auf intravenösem, oralem, subkutanem, intrakardialem oder intraperitonealem Weg, prophylaktisch, simultan oder kurativ durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Erhöhung mehrfach ungesättigter Fettsäuren in Cholesterinestern, Phospholipiden, Triglyceriden und Membranen, in Serum/Plasma, Aorta oder Leber,
- ▶ Einfluss auf die Enzymaktivitäten in Serum/Plasma, Myokard, Erythrozyten oder Leber, wie z.B. auf die Lecithin-Cholesterin-



4 Unterschiede in den Ansprechraten von PPC-Doppelblindstudien bei chronischen Lebererkrankungen (19)

Prof. Karl-Josef Gundermann

ist Dozent an der Universität Stettin für das Fach Pharmakologie (Abteilung für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Pommersche Hochschule für Medizin, Stettin/Polen). Nach mehreren Studien hat er zunächst bei einer Kölner Firma den Bereich der Phospholipide betreut. Seit mehreren Jahren ist er unabhängiger Berater für das Netzwerk Globalhealth sowie für verschiedene Firmen für Phosphatidylcholine und ihre Anwendung. Er ist Autor des Buches „The ‚Essential‘ Phospholipids as a Membrane Therapeutic“.

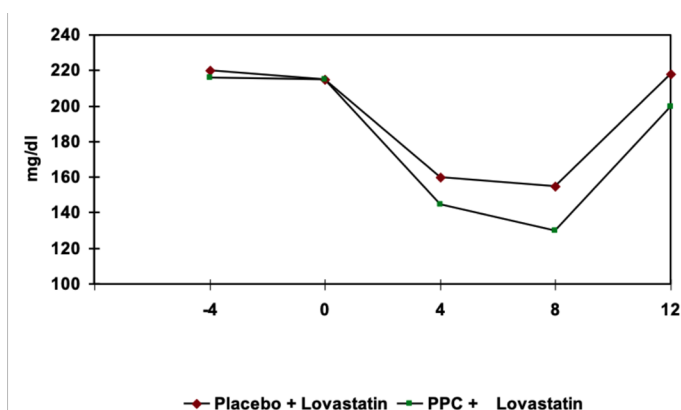


Kontakt: nc-drgundka@netcologne.de

- Acyltransferase (LCAT), hepatische Triglyceridlipase (HTGL), Lipoproteinlipase (LPL), Acyl-Coenzym A: Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) und Phospholipase,
- ▶ Einfluss auf die Lipoproteinstruktur und den Cholesteringehalt, insbesondere auf das HDL-C/LDL-C Verhältnis;
 - ▶ Einfluss auf den Lipidspiegel im Serum/Plasma, im Gallensystem oder in der Leber,
 - ▶ anti-atherogene und anti-atherosklerotische Wirkungen,
 - ▶ Verminderung der (Lipid-)Peroxidation und der Thrombozytenaggregation zusammen mit einer verbesserten Hämorheologie,
 - ▶ Stimulation der HDL- und ApoAI-Sekretion und der Freisetzung von Leberlipase.

Bis heute wurden 234 klinische Studien, davon 17 doppelblind, durchgeführt. Abhängig von den Lipidwerten vor der Behandlung hat die PPC-Gabe über vier bis zwölf Wochen das Gesamtschleimcholesterin um -6% bis -19%, das LDL-Cholesterin um -9% bis -31% und die Triglyceride um -12% bis -30% gesenkt und das HDL-Cholesterin um +1% bis 45% erhöht.

Eines der interessanten Beispiele ist die prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Parallelgruppenstudie von Gurevich et al. (20). Nach einer vierwöchigen Auswaschphase wurden der einen Gruppe von 30 Patienten 1,8 g PPC pro Tag verabreicht, der anderen Gruppe von 30 Fällen ein



5 Veränderungen des LDL-Cholesterins in Bezug auf Tag 0 (20)

entsprechendes Placebo. Beide Gruppen erhielten vom Beginn der medikamentösen Behandlung an bis zur 8. und von der 12. bis 16. Woche täglich 20 mg Lovastatin.

Der Zeitraum ohne Lovastatin zwischen der 8. und 12. Woche wurde einbezogen, um den Wiederanstieg des LDL-Cholesterins und den Einfluss des PPC auf die durch Lovastatin induzierten Nebenwirkungen zu kontrollieren. Die Lovastatin-Dosis wurde zwischen der 12. und 16. Woche verdoppelt, wenn das LDL-Cholesterin in Woche 4 nicht 130 mg/dl erreicht hatte.

Die Ergebnisse waren wie folgt: Die kombinierte Therapie mit PPC und niedrig dosiertem Lovastatin war wirksamer, um die gewünschten LDL-Cholesterinwerte zu erreichen, als die Behandlung mit Lovastatin allein ($P < 0,05$). Die gewünschten Werte wurden in mehr Fällen im Vergleich zu Lovastatin allein beobachtet (Abb. 5).

PPC verlängerte die erreichten hypolipidämischen Effekte der kombinierten Therapie und reduzierte den starken Anstieg der Plasma-Lipidwerte während der Unterbrechung der Lovastatin-Behandlung.

Darüber hinaus reduzierte PPC effektiv die ALT-Aktivität sowie die spontane und ADP-induzierte Thrombozytenaggregation, die nach der Langzeit-Lovastatin-Gabe erhöht waren.

In mindestens 16 Studien konnte der Einfluss von PPC auf die Morphologie der Erythrozyten nachgewiesen werden, u.a. durch ein verbessertes Cholesterin/Phospholipid-Verhältnis in den Membranen, die Filtrierbarkeit und Flexibilität der roten Blutkörperchen, die Erythrozytenaggregation, die Blutviskosität, den kapillaren Blutfluss und die Lipidperoxidation.

In über 23 Studien wurde gezeigt, dass sich die Zusammensetzung der Thrombozytenmembranen verbesserte und dass die Empfindlichkeit der Thrombozyten gegenüber ADP, PAF und Kollagen sowie das Thromboxan/6-Keto-PGF1-Verhältnis der Thrombozyten normalisiert wurde.

Einigen Autoren zufolge simulieren injizierte PPC-Mizellen oder Liposomen die HDL-Funktion und verbessern den umgekehrten Cholesterintransport zur Leber zur Verstoffwechslung.

Schließlich wurde in 19 experimentellen und 51 klinischen Studien mit 11.396 Patienten gegenüber 4.700 der Kontrollgruppe gezeigt, dass PPC eine prophylaktische und in Kombination mit der Standardbehandlung zusätzliche kurative Wirkung in der Prophylaxe bzw. Behandlung von Fettembolien hat.

Im dritten Teil der Publikationsreihe werden die Ergebnisse nicht so umfangreicher, aber trotzdem erfolgreich geprüfter Indikationsfelder zusammengefasst.

AKOM

Mehr zum Thema

www.network-globalhealth.com/literaturliste-ppc-akom/