

Biologische Aktivität der Zellverjüngungstherapie (CRT)...

Thema | ...mit Polyenylphosphatidylcholin aus der Sojabohne (Teil 1/3)



Foto: © bennyartist - StockAdobe.com

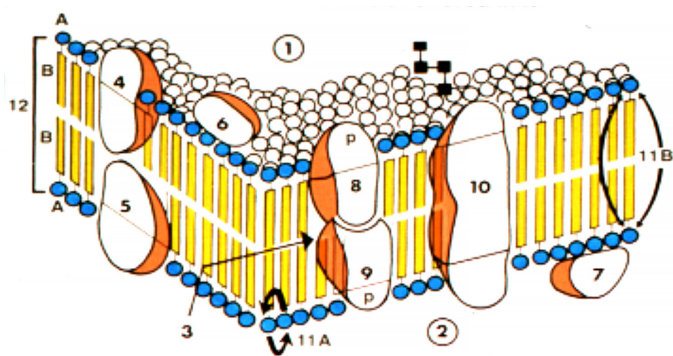
K.-J. Gundermann

Die genaue Bedeutung der essentiellen Phospholipide für die Prävention und Therapie aller Zellmembran assoziierten Erkrankungen ist weitgehend unbekannt. Die AKOM-Redaktion konnte einen der wenigen weltweit akzeptierten Spezialisten, Herrn Prof. Karl-Josef Gundermann gewinnen, in diesem dreiteiligen Artikel die Zusammensetzung, den Wirkmechanismus und die Therapie verschiedener Indikationen mit Polyenylphosphatidylcholin zu beschreiben.

Einleitung

Seit der Entdeckung der Phospholipide um 1850 sind diese intensiv erforscht worden, auch als essentielle Bestandteile der biologischen Membranen aller Lebewesen (Mensch, Tier Pflanze, Algen) und vieler Mikroorganismen. Diese Erforschung ist bis heute nicht abgeschlossen.

Jedes Jahr beschäftigen sich zahlreiche neue Arbeiten mit diesen außerordentlich wichtigen Bestandteilen für die Existenz von Leben auf der Erde. Allein zwischen November 2019 und November diesen Jahres lassen sich in der amerikanischen Datenbank „PubMed“ unter dem Schlüsselwort „Phospholipids“ über 8000 neue Publikationen aufrufen. Ihre vielfältigen Funktionen beinhalten bezogen auf die Membranen der Zellen keineswegs nur das Ein- und Ausschleusen von Nährstoffen, Stoffwechselprodukten und Abfall, sondern:



- | | |
|---|---|
| 1. Externes wässriges Medium | 7. Intern lokalisiertes extrinsisches Membranprotein |
| 2. Internes wässriges Medium (Zytoplasma) | 8.9. Proteine, die die Membran mit hydrophoben Wechselwirkungen im Inneren der Membran (p = polare Region) penetrieren. |
| 3. Bruchfläche in der apolaren Membranebene bei Gefrierätzung | 10. Glykoprotein, das die Membran mit Zuckerresten (Z) überbrückt |
| 4. Extern orientierte intrinsisches Membranprotein | 11. Laterale Diffusion (A); Flip-Flop (B) |
| 5. Intern lokalisiertes intrinsisches Membranprotein | 12. Lipid-Doppelschicht: hydrophiler Teil (A), hydrophober Teil (B) |
| 6. Externes extrinsisches Membranprotein | |

1 Bilayerstruktur der Membran

Sie werden zunehmend auch als Steuerorgane der Zellaktivitäten betrachtet.

Zu den kontinuierlich untersuchten Phospholipiden zählen die Phosphatidylcholone und hier unter dem Gesichtspunkt medizinischer Anwendung insbesondere die hoch ungesättigten Phosphatidylcholone aus der Sojabohne, auch Polyenylphosphatidylcholin (PPC) oder essentielle Phospholipide (EPL) genannt.

Umso verwunderlicher ist es, dass im Gegensatz zu den USA, Osteuropa und Asien das Wissen um die medizinischen Wirkungen und Anwendungsmöglichkeiten dieser Stoffe in Westeuropa im Allgemeinen gering ist, obwohl immer wieder Forscher und Behandler neue Erkenntnisse zu PPC veröffentlichen. Eine Gruppe von Therapeuten hat sich in Deutschland zu dem Netzwerk Extended Medicine zusammengeschlossen. Letzteres

unterstützt auch einige Apotheken und Firmen bei der Entwicklung und Herstellung verschiedener galenischer Darreichungsformen und Kombinationen, so eines neuen PPC in Nanogrößepartikeln zur intravenösen Anwendung und eines oralen PPC mit Phosphatidylcholin hoher Qualität.¹

Phospholipide – Strukturelemente

Bei den Phospholipiden als essentiellen Bestandteilen aller zellulären und subzellulären Membranen dominieren quantitativ die Phosphatidylcholone und Phosphatidylethanolamine (1). Sie bilden die typische Doppelschichtkonfiguration (2), die Matrix aller biologischen Membranen.

Phospholipide gehören zu den amphipathischen Molekülen mit einer wasserlöslichen und einer fettlöslichen Komponente (3). In der Bilayer-Konfiguration sind die hydrophilen Gruppen an der Außen- und Innenseite der Membranen zum umgebenden Medium hin angeordnet; die lipophilen Gruppen stehen sich dagegen an der Innenseite der Bilayer-Konfiguration gegenüber (siehe Abb.1).

Weitere wichtige Bestandteile biologischer Membranen sind Cholesterin, Glykolipide sowie periphere und integrale Proteine (4). Die Grundstruktur biologischer Membranen besteht somit aus einer Reihe wiederkehrender Einheiten von Lipid-Protein-Komplexen. Die Membran ist asymmetrisch (5, 6). Die Funktionen der äußeren (zellulären) und integralen (subzellulären) Membransysteme hängen von ihrer Zusammensetzung und von der Integrität ihrer Phospholipidstruktur ab (7-9).

Zusätzlich zu ihrer Präsenz in Zellmembranen stellen Phospholipide strukturelle und funktionelle Elemente von Oberflächenmonolayern im menschlichen Körper, wie z.B. von Lipoproteinen (10) und von Tensiden (11).

Fluidität / Flexibilität


Von wesentlicher Bedeutung für die Funktionen biologischer Membranen ist ihre Fluidität, die entscheidend durch die Zusammensetzung ihrer Phospholipide beeinflusst wird. Neben dem Gehalt an Cholesterin und Proteinen und der Art und Ladung der polaren Kopfgruppen der Phospholipide im System, hängt die Fluidität und Flexibilität der Membranen von der Länge der Ketten von Fettsäureresten im Phospholipidmolekül sowie von der Anzahl und Art der Paarung ihrer Doppelbindungen ab (12, 13). Die Erhöhung der Membranfluidität und -flexibilität durch mehrfach ungesättigte Phosphatidylcholone ist der Haupthintergrund für die Zellverjüngungstherapie (CRT).

¹ Memphosan™ zur oralen Gabe, Nano PPC 500 (Injektion, auch für Heilpraktiker erhältlich) und PPC-DOC (Infusion, verschreibungspflichtig) zur intravenösen Anwendung. Bezugsquellen: Lichtblick GmbH Drensteinfurt, Viktoria Apotheke Saarbrücken.

➔ 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 Phosphatidylcholone und ihre Anwendung. Er ist Autor des Buches „The ‚Essential‘ Phospholipids as a Membrane Therapeutic“.

Kontakt: nc-drgundka@netcologne.de



Zusammensetzung von PPC aus der Sojabohne

Dilinoleoyl (18:2-18:2) PC (DLPC)	40-52%
Palmitoyl-linoleoyl (16:0-18:2) PC (PLPC)	23-24%
Oleoyl-linoleoyl (18:1-18:2) PC (OLPC)	12-13%
Linolenoyl-linoleoyl (18:3-18:2) PC (LLPC)	6-7%
Stearoyl-linoleoyl (18:0-18:2) PC (SLPC)	6%
Palmitoyl-oleoyl (16:0-18:1) PC (POPC)	3-4%
Stearoyl-arachidonoyl (18:0-20:4) PC (SAPC)	1-2%

1 Zusammensetzung von PPC aus der Sojabohne (15)

Polyenylphosphatidylcholin

Die Bezeichnung Polyenylphosphatidylcholin (PPC) beinhaltet einen hoch gereinigten Extrakt aus dem Samen der Sojabohne (*Glycine max* (L.) MERR.) mit einem standardisierten Gehalt von 72-96% (3-sn-Phosphatidyl)cholin in den oralen Präparaten und von 92-96% in der intravenösen Form.

PPC versorgt den Organismus mit ungiftigen (3-sn-Phosphatidyl)cholinmolekülen mit einem hohen Gehalt an gebundenen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, insbesondere der Linolsäure (14). Der Hauptwirkstoff ist 1,2-Dilinoleoylphosphatidylcholin (DLPC), der 40-52% der verabreichten, verschiedenen Phosphatidylcholinmoleküle ausmacht (15) (siehe Tabelle. 1).

Physiologisch bestehen nur etwa 1,3 % der Phosphatidylcholine im menschlichen Serum aus DLPC (16). Durch die Anwendung von PPC erhöht sich dieser Anteil in Membranen signifikant und deren Membranfluidität und -flexibilität verbessert sich (14, 17, 18).

Zu den Funktionen der Phosphatidylcholine zählen unter besonderer Berücksichtigung von PPC/DLPC, dass sie

- ▶ hochenergetische Struktur- und Funktionselemente aller biologischen Membranen im Körper sind (z.B. von Zellen, Blutkörperchen, Lipoproteinen),
- ▶ unverzichtbar für die zelluläre Differenzierung, Proliferation und Regeneration sind,
- ▶ wichtig für den Transport von Molekülen durch Membranen sind,
- ▶ intra- und interzelluläre, membranabhängige Stoffwechselfvorgänge beeinflussen,
- ▶ die Aktivität und Aktivierung membrangebundener Proteine wie von Enzymen (z.B. Na⁺,K⁺-ATPase, Lipoproteinlipase) und von Rezeptoren (z.B. Insulin- und Proteinkinase-rezeptoren) erhalten und fördern,
- ▶ mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthalten, die bei Bedarf als Vorläufer von zytoprotektiven Prostaglandinen und anderen Eikosanoiden verwendet werden können,
- ▶ Cholin enthalten, das bei bestimmten neurologischen Prozessen, wie zur Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin, verwendet werden kann,

- ▶ als Quelle sekundärer Botenstoffe wie des Diacylglycerols dienen können
- ▶ Phosphat z.B. zur ATP-Bildung enthalten,
- ▶ an der Fettemulgierung im Gastrointestinaltrakt und in der Galle beteiligt sind,
- ▶ die Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation mitbestimmen
- ▶ immunologische Reaktionen auf zellulärer Ebene mit beeinflussen.

Diese multiplen Aufgaben der Phosphatidylcholine hängen immer mit der Morphologie der biologischen Membranen zusammen. Jeder Punkt in dieser nicht abschließenden Aufzählung der Phosphatidylcholinfunktionen und hier insbesondere des PPC beruht auf dem Einbau in biologische Membranen und damit auf dem intakten Charakter ihrer Strukturen.

PPC als Membrantherapeutikum

Mit seinem speziellen Inhaltsstoff DLPC ist PPC von grundsätzlicher Bedeutung bei all jenen Erkrankungen, bei denen eine geschädigte Membranstruktur, veränderte Phospholipidzusammensetzung, reduzierte Phospholipidspiegel und / oder eine verminderte Membranfluidität vorliegen. Diese Annahme wird durch experimentelle und klinische Untersuchungen mit PPC bei verschiedenen membranassoziierten Störungen und Erkrankungen gestützt. Darüber hinaus kann seine Anwendung zur Prophylaxe und damit zur Verhinderung Membranbezogener Stoffwechselstörungen wie im Alterungsprozess in Betracht gezogen werden.

Ende Teil 1 – Im zweiten Teil erfahren Sie mehr über das Wirkprinzip und die Indikationen zur Anwendung.

AKOM

Mehr zum Thema

Korrespondenzadresse

Adj. Prof. Dr. med. hab. Dr. rer. nat. Karl-Josef Gundermann
nc-drgundka@netcologne.de

Conflict of Interest

Der Autor hat mit der Publikation keine finanziellen Interessen verbunden

Kontakt Netzwerk Extended Medicine

www.network-globalhealth.com
Dirk Brandl: brandl@network-globalhealth.com
Über das Netzwerk können mehrere indikationsbezogene Vorträge von Prof. Gundermann als Video-On-Demand bezogen werden



Biologische Aktivität der Zellverjüngungstherapie (CRT)...

...mit Polyenylphosphatidylcholin aus der Sojabohne (Teil 2/3)

#67940971

K.-J. Gundermann

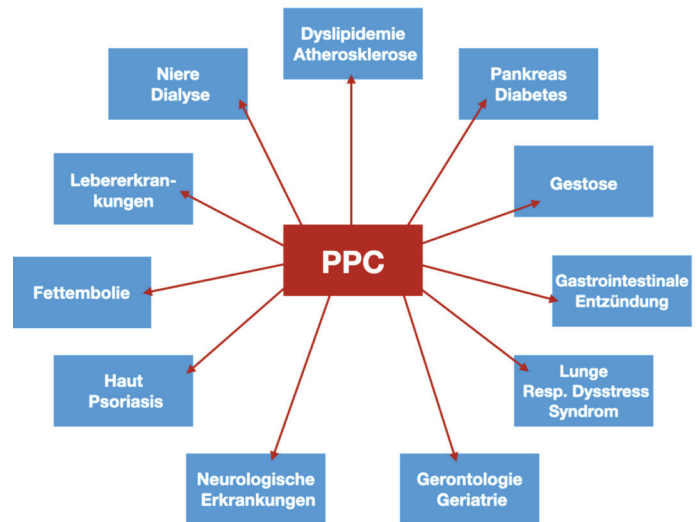
Teil 1 der dreiteiligen Dokumentation über die biologische Aktivität der Zellerneuerungstherapie mit PPC beschrieb Struktur und Funktion der Phosphatidylcholine allgemein und des PPC/DLPC im Besonderen als essenzielle Bestandteile bei Aufbau und Flexibilität von Membranen. Die folgenden zwei Artikel 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 Zunahme von Fett im peripheren Gewebe kommen. Da häufig



3 Möglicher Einfluss von PPC auf verschiedene Indikationen

auch die HDL-Cholesterinspiegel verringert sind, wird weniger Cholesterin aus der Peripherie aufgenommen, um es zurück zur Leber zur Verstoffwechslung zu transportieren.

Eine der hämorrhheologischen 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.

Zu den diabetesassoziierten Folgeerkrankungen gehören Stö-

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
Immunomodulation	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

rungen wie Fettleber und Dyslipidämie, Arteriosklerose 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 oberflächenaktivem Phospholipidmaterial auffällig. Störungen im Bauchfell und eine ver-

minderte 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 beeinflusst, 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).

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

219 Studien	50 verschiedene Modelle	8 verschiedene Tierspezies
Vergiftung mit Chemikalien		Vergiftung mit Medikamenten und anderem
CCl ₄	akut/subakut 19 chronisch 12	1. Paracetamol akut 2 2. Tetrazyklin subakut 2
CCl ₄ + Äthanol	chronisch 2	3. Rifampicin subakut 1
Äthanol	akut/subakut 23 chronisch 19	4. Cholsäure chronisch 1 5. Indomethacin akut/subakut 4
+ Triton, INH/ RIF,	akute/chronisch 4	6. Diclofenac subakut 2
Zyanat	akut/subakut 10	7. Cholinmangel subakut 1
Galaktosamin	akut 5	8. Anästhetika subakut 3
Allyl alkohol	subakut 1	9. INH subakut 2
Ethionin	chronisch 2	10. Platidium ± CCl ₄ akut 1
Organische Solventien	subakut 1	11. Reye Syndrom akut 1
Heterologes Albumin	chronisch 1	12. Cyclosporin A subakut 4
Carbondisulphid	chronisch 1	13. Oxaliplatin (± 5-Fluorouracil) 2
Thiozetamid	chronisch 1	Stress 1
Na-glutamat	1	Cholestase 5
Hexachlorocyclohexan	1	Antigen-Antikörpersyndrom 1
Ammoniumfluorid	chronisch 1	Strahlungsinduziert 8
HgCl ₂	subakut 1	Lipidperoxidation durch FeSO ₄ 2
Diäthylnitrosamin	akut 1	Endogener oxidativer Stress 2
(+ Phenobarbital)	(chronisch) 2	Ischämie / Reperfusion 2
Alloxan	subakut 1	Prävention von Leberkrebs 3
Fetteiche Diät	akut 2	Sepsis 1
	subakut/chronisch 56	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

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.

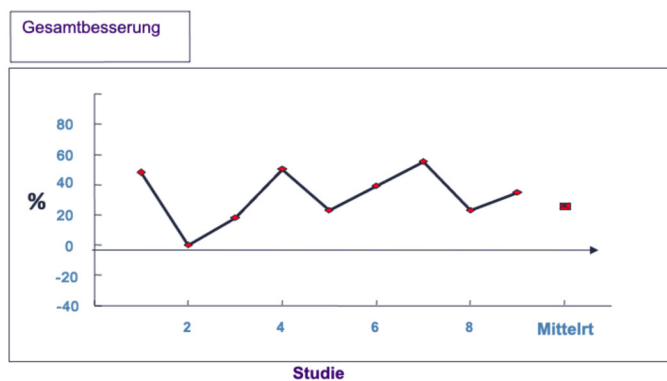
Die Hauptindikationen der Leber waren hepatische Fettinfiltration, gefolgt von chronischer Hepatitis, toxischen Leberschäden, Fibrose/Leberzirrhose und akuter (viraler) Hepatitis.

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 Tierespezies 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“.

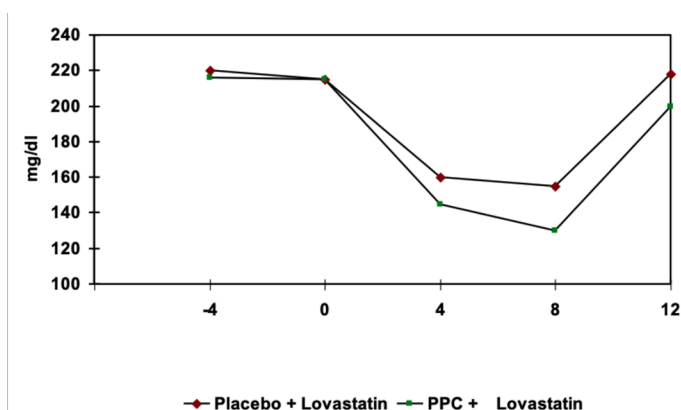


Kontakt: nc-drgundka@netcologne.de

- 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/



Biologische Aktivität der Zellverjüngungstherapie (CRT)...

...mit Polyenylphosphatidylcholin aus der Sojabohne (Teil 3/3)

#67940971

K.-J. Gundermann

Teil 1 der dreiteiligen Dokumentation über die biologische Aktivität der Zellerneuerungstherapie mit PPC beschrieb Struktur und Funktion der Phosphatidylcholone allgemein. Der zweite Teil beschrieb das Wirkprinzip und informierte über einige Hauptindikationen (Leber, Dyslipoproteinämie, Atherosklerose). In diesem dritten Teil der Publikationsreihe werden die Ergebnisse nicht so umfangreicher, aber trotzdem erfolgreich geprüfter Indikationsfelder zusammengefasst.

Nierenerkrankungen und chronische ambulante Peritonealdialyse

Elf pharmakologische und dreiundzwanzig klinische Studien geben einen ersten Eindruck, wie PPC Nierenerkrankungen positiv beeinflussen kann.

Zu den beobachteten Effekten gehörten ein signifikanter Anstieg der Kreatinin-, Harnstoff- und Natrium-Clearance, die Korrektur von Störungen des Fettstoffwechsels, das Verschwinden von Proteinurie und Hypoalbuminämie sowie die Abnahme des oxidativen Stresses und des Lysolecithin-Ausscheidungsbereiches. Die Vergiftungserscheinungen konnten insbesondere bei nephrotischen Formen verbessert werden (21).

Als Haupteffekte des PPC werden die Stabilisierung der Nierenzellmembranen und ein positiver Einfluss auf zytoprotektive Prostaglandine angesehen.

Zumindest bei Patienten mit verminderter Ultrafiltration provozierte PPC nach intraperitonealer und intravenöser Gabe eine Erhöhung der Ultrafiltrationsrate bei der chronisch ambulanten Peritonealdialyse (22). Als mögliche Wirkungsweise wird die Qualitätsverbesserung des Peritonealsurfactants diskutiert.

Gestose

In vier experimentellen und dreiundzwanzig klinischen Studien berichteten die Autoren über die Wirksamkeit von PPC als adjuvante Behandlung bei Gestose.

Bei diesen Patienten, die an einer frühen bis späten Gestose litten, zeigten sich die klinischen Symptome wie das Schwangerschaftserbrechen deutlich verbessert oder waren verschwunden.

Dieser positive Effekt wurde auch bei Begleitstörungen wie Lipidperoxidation, Nierenstörungen, pathologischer Leberfunktion und Hyperlipidämie beobachtet.

Pankreasverletzung und diabetesassoziierte Folgen

Bis heute wurden elf experimentelle und fünfundzwanzig klinische Arbeiten veröffentlicht, und zwar bei:

- ▶ Dyslipidämie und Atherogenität,
- ▶ Störungen der Insulinverarbeitung und Rezeptorbindung,

#Polyenylphosphatidylcholin
#Dilinoleoylphosphatidylcholin
#Membran #PPC
#Zellverjüngungstherapie

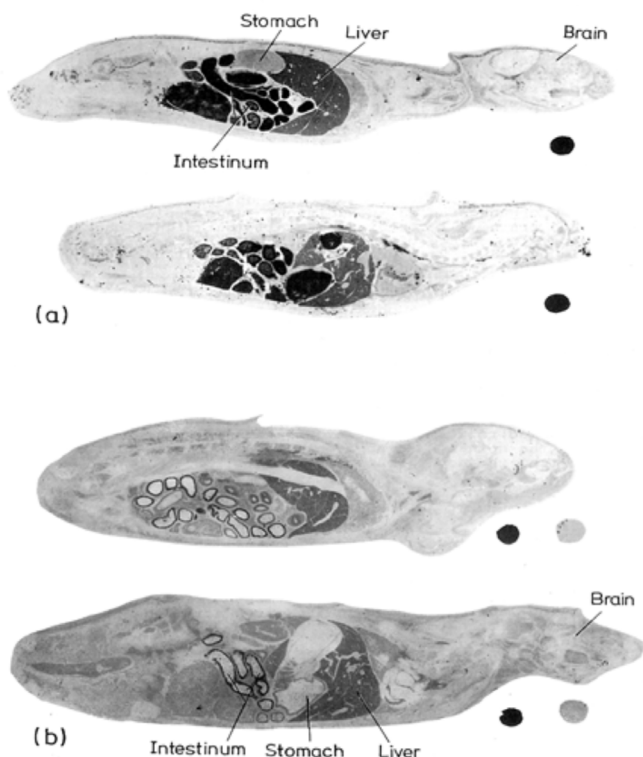
- ▶ klinischer Symptomatik, wie Claudicatio intermittens und Herzinfarkt,
- ▶ Mangel an Zytoprotektion bei entzündlichen und hypoxischen Zuständen, erhöhter Lipidperoxidation und Apoptose sowie bei fibrogener Aktivität bei β -Zellen / Pankreasinseln.

Gerade der letzte Punkt ist eine interessante Grundlage für weitere Untersuchungen. Lee et al. (23) zeigten u.a., dass PPC die β -Zellen der Ratte vor Streptozotocin-induzierter Zytotoxizität schützt und damit die Insulinsynthese und -sekretion erhält, und Puigi-Divi et al. (24) berichteten, dass bereits eine zweiwöchige Behandlung der experimentellen chronischen Pankreatitis die Pankreas-Kollagenaseaktivität erhöht.

Gastrointestinale Störungen / Entzündung

Mittels Ganzkörper-Autoradiographie mit markiertem DLPC wurde die hohe PPC-Konzentration in der Magen- und Darmschleimhaut 6 und 24 Stunden nach oraler Verabreichung sichtbar gemacht (25) (Abb.6).

Interessant ist, dass der Einfluss von PPC auf Zytokine, Lipidperoxidation und Kollagenablagerung nicht nur auf Lebererkrankungen, Pankreaserkrankungen und/oder Dyslipidämie/Atherosklerose beschränkt ist, sondern auch bei gestörtem Magen-Darm-Trakt zu beobachten ist.



6 Ganzkörper-Autoradiographie von Ratten 6 h (a) und 24 h (b) nach einer oralen Dosis von 70 mg/kg PPC, mit $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -markiertem 1,2-Dilinoleoylphosphatidylcholin (25)

PPC zeigte Effekte auf Zytokine, Nitrit-/ Nitratspiegel, Antioxidantienaktivität und Lipidperoxidation bei Ratten mit Sepsis (26), senkte die Kollagenablagerung bei korrosiver Ösophagusverbrennung (27) und bei Colitis (28) und schützte die Magen-Darm-Schleimhaut vor der Bildung von Stressgeschwüren (29) und NSAR-induzierten Entzündungen (30).

Obwohl es sich bei diesen Daten um experimentelle Ergebnisse handelt, wurden in orientierenden klinischen Studien ähnliche Erkenntnisse zu Entzündungen gefunden, insbesondere aufgrund von NSAR, die dosisabhängig waren.

Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der Oberflächenwirkung von Phospholipiden für die hydrophoben Eigenschaften der Magen-Darm-Oberfläche.

Lungensurfaktant

Aus acht experimentellen und fünfzehn klinischen Studien lässt sich ableiten, dass die therapeutischen Möglichkeiten des PPC in diesem Indikationsbereich vor allem in der prophylaktischen Substitution von Phosphatidylcholinmolekülen in den entscheidenden Schwangerschaftswochen zur Unterstützung der Tensidbildung beim Ungeborenen bestehen. Eine weitere Möglichkeit ist die Kompensation von Membranschäden und die Verminderung von pathologisch erhöhten Peroxidationsprodukten, wie z.B. bei Vorliegen von entzündlichen Prozessen in der Lunge oder bei atherosklerotisch veränderten Fließeigenschaften und Erythrozytenflexibilität im Blut.

Erkrankungen der Haut

Vierzehn klinische Studien belegen den Wert von PPC als adjuvante therapeutische Anwendung bei Psoriasis. Im Rahmen einer Doppelblindstudie bei Patienten mit Psoriasis vulgaris wurde durch die zusätzliche Therapie mit PPC zur Thalassotheapie eine signifikant bessere Abheilung der Hauteffloreszenzen erreicht; Rückfälle wurden verzögert und der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) besser reduziert (31).

Der positive Effekt beruht wahrscheinlich auf der Korrektur der Lipidwerte in der Haut, insbesondere auf der Erhöhung des Anteils mehrfach ungesättigter Fettsäuren in der Haut (32).

Darüber hinaus wurde in einer experimentellen Untersuchung aus dem Jahr 2004 erstmals die schützende und modulierende Wirkung von PPC gegen Wundkontraktion und Wundheilung in einem Rattenmodell der Hautverbrennungsverletzung beschrieben (33). Nach drei Wochen oraler Verabreichung von PPC war das Granulationsgewebe weniger zell dicht und enthielt weniger Myofibroblasten als die Kontrolle. Die Wunden hatten reifere Kollagenbündel, aber weniger Kollagen vom Typ III.

In den letzten fünfzehn Jahren wurden immer mehr Daten auf dem Gebiet der lokalisierten Fettablagerungen veröffentlicht. Bis heute liegen mindestens 149 Arbeiten vor. In Übereinstim-

➔ 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

Die Wirkung mit der Wirksamkeit von PPC im Bereich der Fettembolien hilft PPC, subkutan verabreicht, infraorbitale Fetthernien (34) und lokalisierte Fettdepots in Bauch, Flanken, Hüften, Hals, Armen, Oberschenkeln und/oder Gesicht (Kinnregion) aufzulösen (35, 36).

Neurologie

Vierzehn experimentelle Studien haben gezeigt, dass PPC:

- ▶ zu einer geringen Menge intakt ins Gehirn aufgenommen wird, sich sein Cholingehalt verbessert und die körpereigene Phospholipidsynthese angeregt wird,
- ▶ verminderte membranabhängige Enzymaktivitäten steigert,
- ▶ die zerebrovaskuläre Durchblutung verbessert,
- ▶ das zerebrale Enzymantioxidationssystem erhöht,
- ▶ und die Ausbildung und Verzweigung von Dendriten begünstigt.

Vierundvierzig klinische Studien, davon elf doppelblind, haben auch klinische Hinweise für positive Auswirkungen bei bestimmten Krankheiten wie seniler Demenz und multipler Sklerose erbracht. Verbesserungen des subjektiven Wohlbefindens, wie z.B. von Kopfschmerzen, Schwindel, Gedächtnis, Konzentration und Ausdauerleistung wurden berichtet. Jüngste Daten aus Japan zeigten, dass zwei Phosphatidylcholinbestandteile in Kombination miteinander und zwar das bereits erwähnte DLPC sowie das Palmitoyl-Oleoyl-Phosphatidylcholin (POPC) einen positiven Einfluss bei Patienten mit Demenz, einschließlich der Alzheimer-Demenz haben, und dass DL-/PO-PC nicht nur bei Patienten, sondern auch bei gesunden Probanden als Gedächtnisstütze wirken (37, 38).

Allerdings erbrachten nicht alle Studien zum neurologischen Formenkreis ein positives Ergebnis und endgültige Schlussfolgerungen können insbesondere zur Demenz noch nicht gezogen werden, da die genaue Dosis von PPC, die bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen zu verabreichen wäre, nicht bekannt ist. Zudem ist die Unterteilung der Erkrankungen mit ihren verschiedenen Subtypen noch nicht genügend erforscht.

Tatsache aber ist, dass einzelne Patienten positiv auf PPC ansprechen.

Gerontologie

Da im Alter oft eine Multimorbidität vorliegt und entsprechend ältere Menschen verschiedene Medikamente einnehmen müssen, ist es unerlässlich, dass geriatrische Erkrankungen unterstützend mit einem Präparat behandelt werden, das keine zusätzlichen Nebenwirkungen hervorruft bzw. die Nebenwirkungen der Begleitmedikation sogar mildert. PPC entspricht den körpereigenen Phosphatidylcholinen und ist auch bei langfristiger Anwendung ohne nennenswerte Nebenwirkungen und ohne Kontraindikationen.

Aufgrund der beschriebenen polyvalenten Wirkungsweise und der insgesamt in mindestens 1.314 Arbeiten veröffentlichten pharmakologischen und klinischen Daten lohnt es sich, PPC als nützliche Ergänzung bei alternden Menschen in Betracht zu ziehen.

Intravenöse versus orale Verabreichung

PPC wird vorzugsweise intravenös zur CRT verabreicht, da etwa die Hälfte seiner Hauptwirksubstanz DLPC bei der oralen Verabreichung metabolisiert wird. Zusätzlich ist DLPC nach intravenöser Injektion sofort für den menschlichen Körper verfügbar, während es bei oraler Anwendung etwa sechs Stunden dauert, bis der Spitzenwert im Blut erreicht ist. Eine orale Verabreichung ist zwischen den Sitzungen mit intravenöser Gabe sinnvoll, da sich die Zusammensetzung der Membranen ständig verändert und DLPC über längere Zeit ausgetauscht und letztlich auch wieder abgebaut wird.

Für die orale anstelle von intravenöser Verabreichung gibt es zudem zwei weitere, besonders zu erwähnende Anwendungen: Zur Prophylaxe altersbedingter Membransteifigkeit kann PPC oral ohne Zeitbegrenzung eingenommen werden und Risikogruppen, die evtl. auf die in der Infusionslösung als Lösungsmittel enthaltene Desoxycholsäure reagieren könnten, sollten ebenfalls oral bedacht werden.

Die Wirksamkeit des oral verabreichten PPC hängt vor allem von der Qualität des verwendeten Phosphatidylcholins ab, die bei vielen anderen Phosphatidylcholin-/ Phospholipidprodukten nicht gegeben ist.*

Schlussfolgerung

PPC wirkt auf zellulärer und subzellulärer Membranebene und fördert dort nicht nur eine Membranregeneration, sondern durch seinen hohen prozentualen Anteil an DLPC membranabhängige Stoffwechselfunktionen. Alle Lebererkrankungen gehen mit Membranveränderungen einher, wengleich die Wirksamkeit des PPC nicht auf die Leber beschränkt ist. In min-

destens 1.314 experimentellen und klinischen Studien zeigten sich positive Wirkungen von PPC, die vereinfacht ausgedrückt vom Ergebnis her wie folgt zusammengefasst werden können: Steigerung der Gedächtnisleistung des alternden Gehirns; Förderung der Magen-Darm-Funktion durch Wiederherstellung der Schleimhaut; Regeneration der Leber und Stimulierung ihres Stoffwechsels; Förderung der Nierenfunktion; Beeinflussung des Fettstoffwechsels und der Atherosklerose; Verbesserung der koronaren, peripheren und zerebralen Durchblutung und des metabolischen Syndroms; verminderte/ modulierte Kollagenbildung nicht nur bei chronischen Lebererkrankungen, sondern auch bei chronischer Pankreatitis, Magen-Darm-Entzündungen und bei Wundheilung; Verbesserung der Lipidzusammensetzung mit besonderer Erhöhung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Haut.

Zusammengefasst kann PPC als Membrantherapeutikum definiert werden.

Das Netzwerk Extended Medicine empfiehlt für die iv. Applikation¹

- ▶ als Infusion die seit Jahrzehnten bekannte Rezeptur PPC und Desoxycholsäure (DOC), die von der Mohren Apotheke zu St. Lorentz in Nürnberg oder der Viktoria Apotheke Saarbrücken in exzellenter Qualität hergestellt werden (Achtung: Diese Rezeptur ist nur für Ärzte verfügbar). PPC-DOC muss immer als Infusion gegeben werden, Behandlungsprotokolle sind beim Netzwerk zu erhalten.
- ▶ Als Injektion die neue Rezeptur der Viktoria Apotheke Saarbrücken mit dem Namen Nano PPC 500 (Achtung: Diese Rezeptur ist auch für Heilpraktiker verfügbar), Behandlungsprotokolle sind ebenfalls über das Netzwerk zu erhalten.

Und für die orale Einnahme

- ▶ dass nach einer Rezeptur von Prof. Gundermann neu hergestellte Produkt Memphosan, das über das Netzwerk zu beziehen ist. <https://www.network-globalhealth.com/produkt-kategorie/mixturen-und-substanzen/>

AKOM

¹ www.network-globalhealth.com

Mehr zum Thema

Die Literatur finden Sie auf der Literaturliste des Netzwerk Extended Medicine:
www.network-globalhealth.com/literaturliste-ppc-akom/