

Chronische Low-level-Entzündungen

Ursachen, Folgen und naturheilkundliche Therapien

Rudolf Inderst

Kennzeichen entzündlicher Prozesse

Die **akute Entzündung** (Tab. 1) stellt durch ihren geordneten Ablauf unser Überleben sicher. Die typischen Kardinalsymptome sind bereits durch den römischen Arzt Galen beschrieben und seit Virchow auch die zellulären Veränderungen mit erhöhter Durchlässigkeit der Gefäße gut bekannt. Der exakte Ablauf jedoch – wobei sich aufgrund des Zytokinnetzwerks am Endothel Oberflächenmoleküle ausprägen und so die Wanderungen von Neutrophilen und Makrophagen einleiten – ist erst seit wenigen Jahrzehnten Jahren klar. Zudem überwachen übergeordnete T-Zellen diese komplexen Vorgänge und sorgen für die zeitgerechte Ausheilung [35].

Chronische Entzündungen (Tab. 1) dagegen haben nicht nur einen anderen zeitlichen Ablauf, sie zeichnen sich durch ein völlig anderes Zellbild aus und sind selbst bei lokalem Beginn geeignet, den gesamten Organismus nachhaltig zu schaden, ja selbst Krebserkrankungen werden dadurch ausgelöst.

Selbst renommierte Kliniken in den USA [6] beschäftigen sich mit dem Phänomen (chronische) Entzündung erstaunlich ausführlich und sprechen vom allgegenwärtigen „buzzing“ (Brummen). Interessant ist nun, dass in diesem Zusammenhang von den günstigen Wirkungen einiger Phyto-pharmaka bei Entzündungen berichtet wird, die im naturheilkundlichen Bereich



Abb. 1 Basische Kost, mehr Bewegung und Stressabbau können einer Gewebsazidose entgegenwirken. © Mi.Ti./Fotolia

bspw. als Leberschutzmittel gelten. Die Charité Berlin hat vor kurzem ein „Zentrum für chronisch-entzündliche Erkrankungen“ gegründet. Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit wird sein, deutlich zu machen, dass die modernen immunologischen Erkenntnisse zur Entstehung einer chronischen Entzündung (silent inflammation, low level inflammation) sowohl für die Naturheilkunde wie die klassische Medizin eine gute Basis zum besseren Verständnis dieses Phänomens bilden.

Kennzeichen chronischer Entzündung

Schon zu Beginn des Zusammentreffens von Arzt und Patient können Diskussionen darüber entstehen, welche Bedeutung den Befindensstörungen beim Patienten zukommt. Der naturheilkundliche Arzt wird i. d. R. derartige Störungen ernst nehmen und mit der Erforschung möglicher Ursachen beginnen.

Im Sinne der naturheilkundlichen Medizin weisen solche Befindensänderungen auf mögliche Störungen im Grundgewebe mit Versumpfung/Verschlackung hin. Im Mittelpunkt der Betrachtung der komple-

ZUSAMMENFASSUNG

Entzündungen, die weder spontan noch trotz adäquater Therapie nach Wochen, Monaten oder sogar Jahren ausheilen, im Blut nicht durch klassische Entzündungsparameter, aber durch komplexe immunologische Veränderungen ggf. typische histologische Merkmale feststellbar sind, werden als chronische Entzündungen bezeichnet. In dieser Übersicht werden Ursachen für das Entstehen, für mögliche Folgen und für die Therapie von Low-level-Entzündungen vorgestellt: Im Vordergrund stehen die regulative Enzymtherapie und andere naturheilkundliche Therapieoptionen, insbesondere die Ordnungstherapie, das Fasten sowie die ausleitenden Verfahren als bewährte Kombinationspartner: Als Indikationen werden dargestellt: chronische Wundheilungsstörungen, Parodontitis, Rheumatoide Arthritis sowie das Entstehen von Tumorerkrankungen (Pankreas-, Kolon-CA) nach chronischen Entzündungen.

Schlüsselwörter

Silent Inflammation, immunologische Alterationen, gestörte extrazelluläre Matrix, regulative Enzymtherapie.

ABSTRACT

((folgt))

Keywords
((folgt))

Die nachfolgende Studie bestätigt die bisher aus der Erfahrung über mögliche Folgen einer zu eiweißreichen Ernährung und der positiven Reaktion des Organismus auf Zusatzgabe von sog. Basenmitteln gewonnene Erkenntnisse: Boschmann et al. [10] untersuchten 40 gesunde Probanden (20 davon Verumpatienten, mittleres Alter 66 Jahre, BMI 25,5 kg/m²) über 4 Wochen. Die Studienteilnehmer erhielten neben einer proteinreichen Ernährung eine magnesiumhaltige Basensubstitution. Nach der Testmahlzeit erfolgte zu verschiedenen Zeiten u.a. eine Messung der Plasmabikarbonatkonzentration, der Plasmaglukose und mittels einer Mikrodialyse der Muskelpyruvatwert. Folgende Ergebnisse wurden erreicht: Der lokale pH-Wert in der Muskulatur wurde nicht beeinflusst. Dagegen wurde der Serum-Glukose-Metabolismus in der Verumgruppe vermutlich aufgrund der messbaren Steigerung der Magnesiumkonzentration positiv beeinflusst und zudem erhöhte die „Basensubstitution“ den Serum-Bikarbonat-Spiegel und parallel den Muskelpyruvat Spiegel nur in der Verumgruppe.

mentären Medizin stehen für den gesamten Organismus bedrohliche Veränderungen im Grundgewebe, wobei eine lokale Azidose entsteht [2, 7]. Ob durch nahrungsmittelbedingte Zufuhr, chronische Stresssymptomatik, stoffwechselbedingte Erkrankungen wie Diabetes oder durch den Alterungsprozess [11]. Ziel ist daher, der fortlaufenden latenten **Gewebsazi-**

dose entgegenzuwirken. Eine ausschließliche Messung des Blut-pH-Werts – wie in der konventionellen Medizin – führt nicht zum Ziel, weil eine Veränderung im Grundgewebe vorliegt. Deswegen lauten die Empfehlungen der naturheilkundlichen Therapeuten Ernährungsumstellung auf basische Kost, mehr Bewegung und Stressabbau.

„Verschlackung“ auf dem Hintergrund immunologischer Prozesse

Die konventionelle Medizin sowie die Krankenkassen stehen dem naturheilkundlich geprägten Begriff „Verschlackung“ bisher ablehnend gegenüber. Nun soll der Versuch unternommen werden, solche Begrifflichkeiten aus Sicht fehlerhaft ablaufender immunologischer Prozesse zu erklären: So z.B. durch die übermäßige Produktion von pathogen wirksamen Immunkomplexen (IK) oder durch die Glykosierungsprodukte, die mittlerweile labormäßig erfasst werden können. Zudem können Veränderungen bei der T-Zellpopulation und beim Zytokinnetzwerk entstehen.

Pathogen wirkende Immunkomplexe

Bei Überlastung der Entsorgungssysteme, z.B. der Nieren, des Makrophagen-Phagozyten-Systems (MPS), können sich bei Au-

Tab. 1 Unterschiede akute und chronische Entzündungen (mod. n. [35]).

Kennzeichen	akute Entzündung	chronische Entzündung
Ausbruch	schnell	verzögert
Dauer	Tage bis zu einem Monat	Monate bis Jahre
klassische Zeichen	vorhanden	Fehlen, aber Störung des Befindens
Ursachen	physikalisch-chemische Schädigung Viren + Bakterien Gewebsnekrosen	nicht ausheilende Infektion Fremdkörper chronische Stressreaktion Autoimmunität mit Veränderungen von T-Zellen
wesentliche Zellen	Neutrophile + Makrophagen	Lymphozyten Makrophagen Fibroblasten

toaggressionserkrankungen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis, pathogen wirksame Immunkomplexe (IK) in Gefäßen oder anderen Organen ablagern und massiven Schaden verursachen. Pathogene IK (besonders vom Typ IgG3) aktivieren zusätzlich das Komplementsystem, wodurch auch zelluläre Komponenten über die entsprechenden Rezeptoren einbezogen werden und sorgen so längerfristig für chronische Entzündungen. Enzyme wie **Bromelain, Papain oder Trypsin** unterstützen den Organismus durch enzymatischen Abbau der IK und Hemmung der C1-Aktivierung, sie müssen verständlicherweise über einen längeren Zeitraum eingenommen werden – sie lassen sich auch mit der klassischen Therapie kombinieren [21].

Advanced Glycation Endproducts (AGEs)

Unser verändertes Ess- und Kochverhalten bringt es mit sich, dass erhöhte Konzentrationen von AGEs (Advanced Glycation Endproducts) im Blut vorliegen, die üblicherweise durch die Niere oder durch Fresszellen entfernt werden. AGEs entstehen im Rahmen durch eine nichtenzymatische Glykosilierung im Rahmen der Maillard-Reaktion [33]. Solche Phänomene werden zudem bei Diabetikern, bei stark übergewichtigen Personen und vermehrt während des Alterungsprozesses nachgewiesen. **Bromelain** und **Lysozym** reduzieren AGEs und verhindern zudem die Bindung an den Rezeptoren (RAGE) von Zielzellen wie der Makrophagen sowie des Nierenepithels [14, 16].

Der Autor geht davon aus, dass in Zukunft die Messung des HbA1c Werts (glykosiliertes Hämoglobin) eine weitere Bedeutung erhält: Die Bestimmung dieses Werts ist dann nicht mehr ausschließlich für Diabetes-Patienten sinnvoll, sondern kann vielmehr über den gesamten Zustand des Grundgewebes Aufschluss geben: Je höher dieser Wert, umso gefährdeter ist das Grundgewebe! Besonders wichtig in diesem Zusammenhang: Erhöhte Spiegel von AGEs aktivieren NF-κB und unterhalten die chronische Entzündung (Abb. 1).

T-Zellpopulation und Zytokin-Netzwerk

Als zusätzliches Kennzeichen einer chronischen (autoaggressiven) Entzündung kommt es zu Veränderungen im Bereich der T-Zellpopulation und des Zytokin-Netzwerks [3, 30]. Die naturheilkundlichen Therapieverfahren sollen deshalb zur Induktion von einer optimalen Menge regulatorisch wirkender T-Zellen und dadurch zur Wiederherstellung der immunologischen Toleranz (Autoimmunerkrankungen) dienen. Parallel werden übermäßig vorhandene proinflammatorisch wirksame Zytokine herabreguliert [31].

Weiterhin führen vermehrt **Oxidantien** oder andere Schadstoffe wie Fremdmaterialien aus der Zahnheilkunde, UV-Licht und chronisch bakteriell/virale Besiedlungen zur Aktivierung des NF-κB Transferfaktors. Sind zu wenig aktive Antioxidantien (Superoxid-Dismutase, Glutathion-Peroxidase, Coenzym Q etc.) vorhanden, besteht ebenfalls die Gefahr, dass sich eine low-level-inflammation entwickelt [9]. Interessanterweise wirkt nach neuer Erkenntnis auch Lysozym als Antioxidans [27].

Verschlackung und vegetatives Nervensystem

Ein unserem Willen nicht zugängliches Schutzsystem, das in der naturheilkundlichen Medizin große Beachtung findet, ist das vegetative Nervensystem (VNS), das auch auf chronisch-entzündliche Prozesse reagiert und die pathologischen Veränderungen im Grundgewebe verstärkt. Allerdings gibt es derzeit noch keine einfachen klinischen Untersuchungsmöglichkeiten [7, 9].

Im Grundgewebe enden/beginnen Nervenfasern des Sympathikus, sodass alle Ereignisse vom Gehirn in das Grundgewebe und vom Grundgewebe zurück zum Gehirn gespiegelt werden. Das Grundgewebe vergisst also nichts („Memoryfunktion“).

Diagnostik

Laborparameter, die zur Erfassung chronischer Entzündungen hilfreich sein können, sind:

- hochsensitive C-reaktives Protein (hs-CRP)

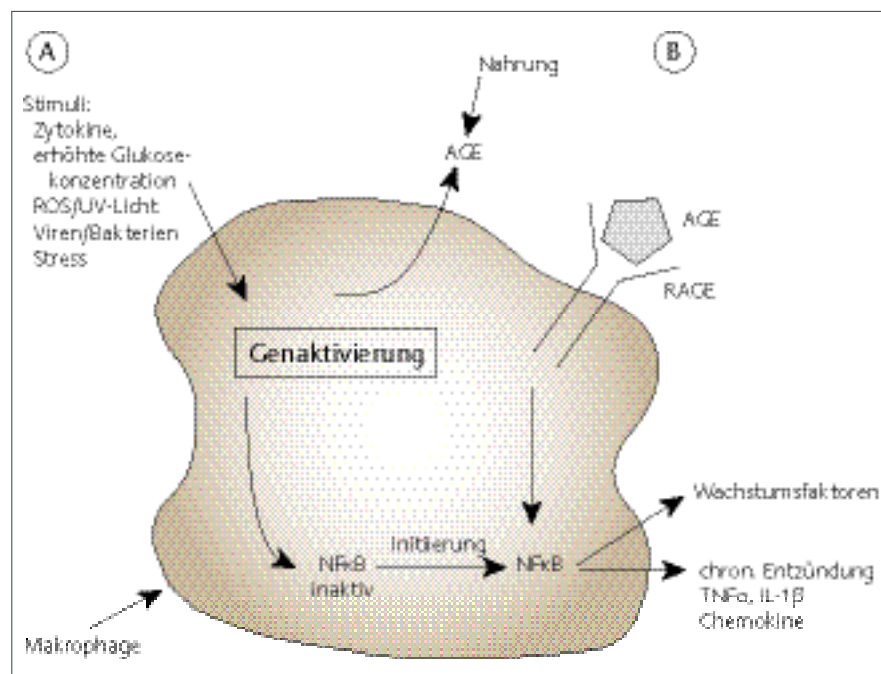


Abb. 2 Entstehung von chronischen Entzündungen (mod. n. [19, 23, 42]).

A: Verschiedene Stimuli, u. a. auch AGE-Bildung, initiieren NF-κB

B: Über RAGE (Rezeptor für AGE) Aktivierung von NF-κB und fortgesetzte Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF-α, IL1-β) sowie Chemokine.

Folge: Low-Level-Entzündung

- Matrix-Metalloproteasen (MMP)
- T-Zellen und deren Zytokine

Möglicherweise lassen sich in Zukunft Labordaten zur chronischen Entzündungen mittels Bestimmung der erhöhten Endotoxin-Konzentration aus dem Blut des Betroffenen messen [27].

Hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP)

Üblicherweise werden akute Entzündungen durch Bestimmung der BGS und/oder durch Bestimmung des CRP [39] erfasst, wobei aktuell eine akute Entzündung CRP-Werten über 5 mg/dl zugeordnet wird. CRP wird mit vielen weiteren Parametern zu den Akute Phase-Proteinen (APP) gerechnet (neben Komplementbestandteilen auch metallbindende Proteine wie Coeruloplasmin oder Proteaseninhibitoren vom Typ α -1-Antitrypsin und α -2-Makroglobulin = A2M). Bereits 2006 weist die Zeitschrift PTA heute darauf hin, dass CRP-Werte unter 10 chronische Entzündungen nicht ausschließen. Deswegen wird empfohlen, auf die Bestimmung von hs (hochsensitiven) CRP nicht zu verzichten. Denn erhöhtes hsCRP (Normwert unter 1 mg%) sei ein Risikoindikator für Apoplex, Infarkt und plötzlichen Herztod. Aber über lange Zeit im Blut messbare Akute-Phase-Proteine haben zusätzliche Bedeutungen: So führten Luchtefeld und Schieffer [28] den experimentellen Nachweis, dass Akute-Phase-Proteine mit der Entwicklung der **Atherosklerose** den zentralen Prozess initiieren, womit sich die o.g. Risikofaktoren erklären lassen, zudem wird hs-CRP zukünftig auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes an Bedeutung gewinnen. In einigen Studien konnte bei solchen Patienten ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des Akute-Phase-Proteins und dem HbA1c-Wert aufgezeigt werden [43].

Die Bestimmung des hs-CRP wird bereits jetzt als sinnvoller Parameter bei Low-level-Entzündungen empfohlen. Zudem ist die Bestimmung von hs-CRP preisgünstig, im Gegensatz zur Erstellung eines „Zytokinprofils“, das regelmäßig etwa 100 € kosten wird.

Matrix-Metalloproteasen (MMP)

MMPs sind seit 1962 bekannt und werden zu den Familien zinkhaltiger Endoproteasen gerechnet [34]. Sie finden sich nicht nur in der sog. extrazellulären Matrix (Grundgewebe), sondern auch im Speichel und sogar im Dentin. Bisher wurden 23 Proteasen dieses Typs beschrieben. MMPs werden durch Zytokine gesteuert. Einmal in die Matrix abgegeben, werden sie durch andere Plasmaproteine, auch aus dem Gerinnungsbereich gesteuert [34]. MMPs und ihre Gegenspieler die TIMPs (s.u.) stellen den korrekten Um- und Abbau der extrazellulären Matrix des Grundgewebes sicher. In der Zahnheilkunde wird MMP-8 bereits in der Diagnostik und Therapie der Gingivitis und Periodontitis genutzt [17].

Bisher ist es nicht möglich, bei chronischen Entzündungen MMPs oder TIMPs in ihrer Gesamtheit im Routinelabor zu überprüfen. Die Karl Ransberger-Stiftung hat sich zum Ziel gesetzt, zur Erkennung von Wirkung/Wirksamkeit der regulativen Enzymtherapie u.a. die Bestimmung des alpha2-Makroglobulin (a2M) in geeigneten Studien durchzuführen, nachdem Untersuchungen belegt haben, dass Proteasen vom Typ Bromelain, Trypsin oder Lysozym dieses Protein als Träger dient! A2M wird bisher ausschließlich als Marker zur Differenzialdiagnose von Nierenerkrankungen verwendet (Normwert beim Gesunden im Plasma 1,3–2,6 g/l).

T-Zellen und ihre Zytokine

Verschiedene an Universitätskliniken angegliederte Labore, wie z.B. das Immun-Defektzentrum der Charité in Berlin oder der Universität München, ferner die Labore Dr. Bayer (Stuttgart) und Ganzimmun (Mainz) oder einzelne naturheilkundliche Ärzte wie Drs. Schleicher/Brückl (in München) bieten folgende Messungen folgender Laborparameter an:

- Interleukinspiegel (IL1, IL6 = proinflammatorisches Zytokin-Akutphasenreaktanden; IL12 Induktion der TH1-Antwort sowie Produktion von IF- γ).
- Gewebefaktoren wie TNF- α (proinflammatorisches Zytokin) oder TGF- β (Reduktion der Th1-Antwort und Proliferation von Fibroblasten). Routinemäßig werden T-Zellen und ihre

Subpopulationen sowie das TH1/TH2-Verhältnis erfasst.

- Neu ist die Bestimmung von TH3-regulatorischen Zellen mit IL10 bzw. TGF- β - und TH17-Zellen einschließlich des von letzteren Zellen gebildeten IL17.
- Das Zytokinprofil (Ganzimmun **Tab. 2**) [30] enthält die proinflammatorisch wirkenden Zytokine TNF- α , IL1- β und IL6, IL8 als Faktor zur Erkennung der Chemotaxis sowie das antiinflammatorische Zytokin IL10. Zusätzlich IL12 zur Erkennung, inwieweit die Differenzierung von TH1-Zellen regelrecht verläuft. Es sind die wichtigsten von Makrophagen nach Reaktion auf bakterielle Bestandteile gebildeten Zytokine.

Kostenübernahme

Bisher verhalten sich die kassenärztlichen Vereinigungen hinsichtlich der Kostenübernahme relativ restriktiv. In Bayern kann der Arzt, um etwaige Regresse zu vermeiden, vor Bestimmung dieser Parameter das KVB-Kompetenzzentrum in München anrufen, um sich über die medizinische Notwendigkeit auszutauschen.

Chronische Entzündung: Schädigung der Grundsubstanz und des Immunsystems

Das Verständnis für Zellen und ihre Entwicklung sowie Veränderungen des Zytokinnetzwerks dürfen den Gesamtzusammenhang nicht vergessen machen, dass bei chronischer Entzündung dauerhafte Störungen im Grundsystem vorliegen.

Gestörte Grundregulation [7, 18, 21]

Es soll daran erinnert werden, dass bspw. erhebliche Mengen an Zytokinen gebunden an Strukturen des Grundgewebes in situ vorhanden sind und sich im Idealfall die für Um- und Abbau des Grundgewebes zuständigen MMP im Gleichgewicht mit dem Gegenspieler (=TIMPs, Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) befinden.

Patienten mit chronischer Belastung durchlaufen ähnlich dem Stressmodell nach Selye unterschiedliche Stadien, die letztendlich zur Entgleisung des Regelsystems führen. Zunächst bleibt ein Dauerreiz auch lokal bestehen (z.B. Rückenschmerz). Über die Weiterleitung der Schmerzen via Spinalnerv erfolgt eine tonisch algetische Schmerzsymptomatik, die zur Entwicklung der typischen **Befindensstörungen** führt. Diese zeigen sich durch unspezifischen Symptome:

- Blasse Haut- und Schleimhäute
- Glanzlose Haare und brüchige Fingernägel auch bei „üblicher“ Ernährung
- Rhythmusstörungen des Herzens ohne organischen Befund
- Juckreizattacken ohne Hinweis auf allergische Reaktionsmuster
- Immer wieder auftretende Schmerzen/Verspannung in der Muskulatur und in Gelenken
- Leistungsdefizit mit Stimmungsschwankungen bei guter Konstitution und ohne Hinweis auf behandlungsbedürftige depressive Stimmungslage
- Schlaflosigkeit ohne erkennbare organische Ursache

Wird das System weiter belastet (Azidose, Stress), neigt die Matrix zur Degeneration, d.h. es erfolgt ein struktureller Umbau des Grundgewebes, wobei die MMPs in der Konzentration ansteigen. Im Finalstadium kommt es zu Leistungsabfall und depressiven Stimmungszuständen. Um diese Entwicklung aufzuhalten und die Hindernisse zu beseitigen, sind folgende Maßnahmen erfolgversprechend.

- Ernährungsumstellung zur Bekämpfung der Azidose
- Stressminderung
- Therapie von Darmdysbiosen
- Besonders wichtig ist die Dämpfung des sympathischen Nervensystems durch **Fasten**, angemessenen **Sport** und andere Therapiemethoden wie **Neuraltherapie** und **Akupunktur**, wodurch gleichzeitig die Funktion des Parasympathikus angeregt wird.

Proteasen wie Bromelain und Lysozym haben die Aufgabe zur Wiederherstellung der Gewebsintegrität v.a. über die regulative Funktion des α -2-Makroglobulins

(=TIMPs) und sollen so zur Beseitigung von Entzündungsmediatoren beitragen [23]. Die Kombination mit Vitalstoffen wie Zink und Selen wird gezielt die Aktivierung der körpereigenen Schutzsysteme anregen.

Chronische Entzündungen und Omega-3-Fettsäuren

Die Naturheilkunde hat bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen seit vielen Jahren die vermehrte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren empfohlen. Adam [1] hat die Hypothese vertreten, dass zunächst eine deutlich geringere Zufuhr von arachidonsäurehaltigen Lebensmitteln notwendig ist und dass v.a. die Eicosapentaensäure (EPA) bei Rheumatikern Gelenkschmerzen deutlich reduzieren hilft. Untersuchungen legten den Schluss nahe, dass die zusätzliche tägliche Einnahme von etwa 1,5 g Omega-3-Fettsäuren bis zu 6300 mg/Woche sinnvoll sind.

Aktueller Literatur zufolge [12] soll die EPA über G-Protein-gekoppelte-Membranrezeptoren die Entstehung von NF- κ B verhindern und die funktionelle Antwort von T-Zellen dahingehend verändern, dass

die T-Zellproliferation sinkt und damit auch die IL2-Konzentration. Dies soll aufgrund des Einbaus von EPA in die T-Zellmembran geschehen. Damit wird die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren allgemein bei chronischen Entzündungen offenkundig.

Bedeutung von NF- κ B bei chronischen Entzündungen

NF- κ B ist ein sog. Transskriptionsfaktor, der in nahezu allen Zelltypen des Menschen und in Geweben vorkommt [23, 26]. Im aktuellen Lehrbuch „Janeway Immunologie“ [29] wird er als einer von 3 Signalmolekülen bei T-Zellen beschrieben, die diese Zellen in der Lage versetzen sollen, zu proliferieren und zu differenzieren. In Abwehrzellen gilt er kritisch für das rasche Auslösen von entzündlichen Reaktionen und dadurch wird die intensive Bekämpfung der bakteriellen Erkrankung ermöglicht. Doch dieses Molekül hat auch dunkle Seiten, wenn es aufgrund unterschiedlicher Reizwirkung über längere Zeit gebildet wird oder wenn es zu Interaktionen mit β -Amyloid und den sog. AGEs kommt. Forscher von der Universität

Tab. 2 Zellpopulationen der T-Zellen und ihre Eigenschaften. Quelle: [30]; mit freundlicher Genehmigung.

	Differenzierungs-linien der TH-Zellen		
	TH1	TH2	TH17
Differenzierungsfaktoren	IL12, IFN- γ	IL4	IL6 + TGF- β
Zytokinproduktion			
Leitzytokin	IFN- γ	IL4	IL17
weitere Zytokine	IL2, TNF- α , GM-CSF	IL5, IL13, IL10	IL6
Immunabwehr gegen	intra- und extrazelluläre Bakterien Viren	extrazelluläre Parasiten (Helminthen)	extrazelluläre Bakterien Pilze
Effektorfunktion	Mobilisierung und Aktivierung von Makrophagen und NK-Zellen Steigerung der T-Zell-Proliferation (CD8-T-Zellen) Hemmung der TH2-Zellen	Mobilisierung und Aktivierung von Eosinophilen B-Zell-Aktivierung IgE-Produktion Hemmung der TH1-Zellen	Mobilisierung und Aktivierung von Neutrophilen
Pathologie bei Hyperaktivität/Fehlaktivierung	chronische Entzündungen, Autoimmunreaktionen	Typ-1-Allergie	Autoimmunreaktionen, chronische Entzündungen

Heidelberg bezeichnen solche Moleküle als „Schlüssel zum Verständnis chronischer Erkrankungen“ [42].

NF-κB bindet an spezifische Stellen des DNS-Strangs, bspw. an „Entzündungsge-
ne“ und induziert das Umschreiben auf RNA. Der durch bestimmte Ereignisse induzierbare Faktor besteht aus 2 Untereinheiten mit insgesamt ca. 300 Aminosäuren. NF-κB befindet sich im Zytoplasma der Zelle und ist wegen seiner Bindung an einem Inhibitor normalerweise nicht aktiv. Auf einen adäquaten Reiz (Infekt, UV-Licht, AGEs) wird NF-κB von seinem Inhibitor gelöst und diffundiert in den Zellkern, wo es durch die Aktivierung von verschiedenen Genen zur inflammatorischen Antwort kommt. Danach werden die typischen proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF-α neben Wachstumsfaktoren (Typ TGF-β) freigesetzt. Zudem werden Stickstoffmonoxide, RANTES als Lockstoffe für Neutrophile und entzündungsfördernde Enzyme wie die Cyclooxygenasen gebildet – sekundär Prostaglandine und Leukotriene.

Oxidativer Stress verstärkt diesen inflammatorischen Prozess, es kann sogar der Zelltod (Apoptose) eintreten, wenn nicht genügend antioxidativ wirksame Substanzen zur Verfügung stehen, wie z.B. aus der Nahrung stammende Antioxidantien – Vitamin E, C, Carotinoide, Zink, Selen und Polyphenole. Diese unterstützen wie Zink, Selen oder Mangan zudem im Körper bereits befindliche antioxidativ wirksame Enzyme, beispielsweise die Superoxid-Dismutase oder die Glutathion-

Peroxidase. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass durch einige Medikamente vermehrter oxidativer Stress ausgelöst werden kann. Dazu zählen neben den typischen Zytostatika (Bleomycin, Cisplatin) auch Paracetamol, v.a., wenn es in hohen Dosen und über längere Zeit unkontrolliert eingenommen wird.

Nachdem Proteasen wie Bromelain und Lysozym mehrfach in diesen Teufelskreis eingreifen (Reduktion von AGEs, antioxidative Wirkung, Reduktion von NF-κB), ist ihr Einsatz in hohem Maße gerechtfertigt.

Gestörte Entwicklung von regulatorisch wirksamen T-Zellen

Um chronische (autoaggressive) Entzündungen nachhaltig zu beeinflussen, sollte die Wiederherstellung der immunologischen Toleranz durch Generierung von regulatorisch wirksamen T-Zellen [3] erfolgen (**Abb. 2**).

Neben den TH1- (entzündungsfördernd via IL12, TNF-α) und TH2-Zellen (antientzündlich über IL4), deren Existenz schon seit mehr als 30 Jahren auch beim Menschen gesichert ist, wurden auch regulatorisch wirksame T-Zellen – einerseits mit Induktion von IL17 und andererseits die über IL10 und TGF-β regulierenden T-Zellen – gefunden. Alle diese Zellen entwickeln sich aus den naiven T0-Zellen und es gibt spezifische naturheilkundliche Substanzen, die besonders die sinnvolle Entwicklung derjenigen regulatorischen T-Zellreihe vorantreiben, welche die Immuntoleranz befördern. Dazu zählen:

- Vitamin D₃
- Probiotika
- Curcumin
- Schwarzkümmelöl
- Ceylon Zimt
- wahrscheinlich auch Apitherapeutika (Propolis)

Bromelain und Trypsin regulieren Th1-Zytokine, wie in vitro Untersuchungen an diabetischen Mäusen gezeigt haben [5]. Dabei können zu hohe Spiegel an regulatorischen T-Zellen (Treg) über längere Zeit für Krebspatienten schädlich sein. Mittlerweile werden bereits in besonderen medizinischen Zentren Deutschlands und der Schweiz versuchsweise regulatorische T-Zellen gegen Abstoßungskrisen (GvD) oder schwerwiegende Allergien i.v. eingesetzt und umgekehrt der Versuch gestartet, beim Melanom gezielt diesen Zelltyp mittels monoklonaler Antikörper auszuschalten [3].

Chronische Entzündungen: naturheilkundliche Behandlung

Chronische Wundheilungsstörungen [32, 37]

Die physiologische Wundheilung verläuft in 3 Phasen: An die Entzündungsphase mit Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen sowie TGF-β und anderen Wachstumsfaktoren schließt sich die Granulationsphase an. Hier sind die Keratinozyten besonders aktiv, müssen jedoch zur regelrechten Wundheilung eng mit den Fibroblasten zusammenarbeiten. Wie üblich werden alle zellulären Ereignisse von T-Zellen überwacht, im Haut-Schleimhautbereich übernehmen γ-δ-T-Zellen diese Aufgabe. Der endgültige Wundverschluss erfolgt über das Narbengewebe.

Praxis

Störungen der Wundheilung können zu jeder Phase auftreten, besonders zu hohe Konzentrationen an Matrix abbauenden Enzymen (MMPs) stören die typische Wundheilung.

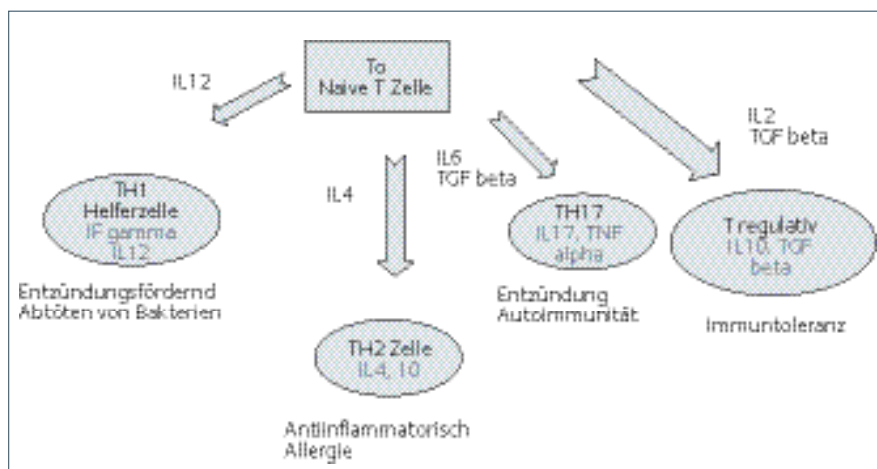


Abb. 3 Schematische Entwicklung von T-Zell-Subpopulationen.

Generell ist es die Aufgabe des naturheilkundlichen Therapeuten, sich am Bedarf des Grundgewebes zu orientieren: Es werden die Grundsteine für den Matrixaufbau gebraucht, also essenzielle Aminosäuren (besonders Prolin und Hydroxyprolin) sowie antioxidativ wirksame Reparaturenzyme, die als Ko-Faktoren neben Kupfer, Mangan und Zink benötigen.

In erster Linie ist aus Sicht der Naturheilkunde dafür Sorge zu tragen, dass über die basische Ernährung, vermehrte Bewegung und ggf. auch mit Basenpulvern dieser Zustand sich nachhaltig bessert. Als Additiva lassen sich Enzyme in allen Phasen der Wundheilung zusammen mit Zink, Kupfer, Vitamin C und Apitherapeutika zur Verbesserung der Wundheilung einsetzen. Medizinischer Honig (als Basis wird Manuka-Honig verwendet) wird auch in Kliniken bei chronisch-gestörter Wundheilung z. B. erfolgreich bei nicht heilenden Wunden von Krebspatienten eingesetzt [27]. Sinnvoll kann auch die Ozonbegasung der chronischen Wundregion sein. Falls sich die Wunde an den unteren Extremitäten befindet, kommt der sog. Rokitskys-Stiefel in Betracht.

Chronische Erkrankungen im Mundbereich

Überraschenderweise haben chronische Entzündungen des Parodonts [23, 34] und das gehäufte Auftreten von rheumatischen Erkrankungen, Insulinresistenz bei Diabetes, Aborten oder vermehrte Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich Apoplexien in jüngster Zeit zu vermehrtem Nachdenken der wissenschaftlichen Medizin geführt. Gemäß dem Motto: „Gesundheit beginnt im Mund“ haben sich vor einigen Jahren im Sinne der Ganzheitsmedizin tätige Zahnärzte, Apotheker und Ärzte zusammengefunden. Die Medizinische Enzymforschungsgesellschaft und das Kompetenznetz Enzyme können hier einen wichtigen Beitrag leisten.

Die **Parodontitis** ist eine typische chronisch-lokale Erkrankung, wobei sie auch systemische Reaktionen des Körpers auslöst. Histologisch werden neben T-Zellen auch typische Entzündungszellen und proinflammatorische Zytokine im Paro-

dont nachgewiesen. Typisch sind auch Veränderungen der Mundflora mit Auftreten von Streptococcus mutans und Candida [18]. Bei der Mehrzahl der Betroffenen ist außerdem ein lokaler Mangel an Defensinen und/oder ein Mangel an sIgA (sekretorisches IgA) nachweisbar. Es liegt also nahe, neben der Standardbehandlung durch den Zahnarzt Enzyme wie Bromelain und Lysozym einzusetzen. Eine potenzierende Wirkung wird durch Vitamin-D₃-Gaben (bis 5000 IE/Tag) und durch eine Darmsanierung über längere Zeit, bspw. mit Symbioflor® 1+2, erreicht. Regelmäßige Zahnpflege, Meiden von Genussgiften und optimale Einstellung eines Diabetes mellitus müssen das Gesundheitsprogramm ergänzen.

Autoimmunerkrankung: Rheumatoide Arthritis

Die Mehrzahl der bisherigen Vergleichsstudien bzw. Erfahrungsberichte zu Autoimmunerkrankungen mit der Enzymtherapie beziehen sich auf die rheumatoide Arthritis [22]. Es wurden Einzelenzyme (Bromelain) und Enzymkombinationen teils gegen Standardtherapie geprüft.

In den derzeitigen Leitlinien wird der naturheilkundlichen Therapie bei rheumatoider Arthritis [36] nicht viel Platz eingeräumt – die Therapieverfahren werden lediglich negativ beurteilt. Erstaunlicherweise findet sich ein Artikel im Internet mit dem Titel: „Wenn Cortison mehr schadet als hilft“ [38], auch wenn wahrscheinlich ist, dass Kortikosteroide den Transkriptionsfaktor NF-κB und die TH1-Zell-abhängigen Zytokine blockieren. Zusätzlich soll die Wirkung über Hemmung der Auswanderung von Granulozyten über Annexin1 vermittelt werden, wodurch gleichzeitig auch die Phospholipase A blockiert wird. Nehls [38] zeigt aber gleichzeitig, dass selbst bei Cortisonresistenz die regulatorischen T-Lymphozyten durch Calcitriol/Vitamin D heraufreguliert werden. Außerdem führt er an, dass durch Zink und Selen reaktive Sauerstoffverbindungen reduziert werden und Selen zusätzlich die Aktivität der Glutathion-Peroxidase fördert. Curcumine und Polyphenole leisten in diesem Zusammenhang ebenfalls gute Dienste, um NF-κB zu reduzieren. Bemerkenswert ist der folgen-

de Satz: „Zur Reduktion der systemischen Entzündungsaktivität ist es möglicherweise aber zielführender und preisgünstiger, sich gesund und ausgewogen zu ernähren (...)“ [38]. In einem aktuellen Bericht der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wird nun auf Folgendes hingewiesen: In der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis finden sich spezielle T-Zell-Subpopulationen vom T17-Typ, die im Übermaß das entsprechende Zytokin bilden [41].

Zurück zur Enzymtherapie bei rheumatischer Polyarthritis: In der ersten klinischen Untersuchung hinsichtlich der immunologischen Wirkung von Proteasen bei rheumatoider Arthritis wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Reduktion von komplementbindenden IK und der Besserung des Befindens hergestellt [33]. Spätere Studien, die gegen Basistherapeutika wie Gold oder Sulfasalazin [25] durchgeführt wurden, konnten nur geringe Verbesserungen aufzeigen.

Chronische Entzündung und Tumorentstehung

Schon seit langem wurde in der Naturheilkunde vermutet, dass chronische Organentzündungen auch Tumoren [8, 23] entstehen lassen. Heine [18, 20] hat diese Zusammenhänge in seinen Publikationen zusammengefasst, Heikenwälder vom Deutschen Krebsforschungszentrum, sieht diesen Zusammenhang „...durch epidemiologische Studien gut untersucht“ [43].

Das Entstehen von Darmtumoren wird bspw. über sich vergrößernde Polypen und chronische Darmentzündungen erklärt. Die DNA-Oxidation – auch im Bereich der Mitochondrien – wird als additiver Effekt gewertet. Chronische Entzündungsprozesse erhöhen zudem die Ausprägung von Oberflächenrezeptoren, auch CD-44, und damit können Tumorzellen erfolgreicher Metastasen setzen.

Einen wichtigen Beitrag in der Tumorentstehung und v.a. für die Metastasierung liefern die von Tumorzellen selbst gebildeten **MMPs** (Matrixmetalloproteasen). Sie erhöhen zusätzlich den Abbau des Grundgewebes durch Erhöhung der Plasminwirkung. Gleichzeitig sind die Gegenspieler, die TIMPs (α2-Makroglobulin)

heruntergeregelt. Bei einigen Krebsarten werden abnorm hohe Spiegel von TGF- β produziert, sodass eine generelle Reduzierung der Abwehr entsteht. Genau diesen Prozessen wirken Proteasen entgegen.

Der vielfältige Einsatz von Enzymkombinationen wird durch die Reduktion des Masterzytokins TGF- β mittels Proteasen bedingter beschleunigter Elimination des TGF- β - α -2-Makroglobulin-Komplexes sowie aufgrund der Beeinflussung von Oberflächenrezeptoren (CD 44), also aus Sicht der Regulationsmedizin, begründet. Brust-, Pankreas-, Darm- und Prostatakrebs sowie Kopf-Hals-Tumoren oder das multiple Myelom sind besonders der regulativen Enzymtherapie zugänglich und wurden in Kohortenstudien bzw. an nicht geblindeten Studien (insgesamt über 5000 Patienten) untersucht. Dazu gibt es entsprechendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial, das auch in einem „Faktenblatt Enzyme 2015 von PRIO [40] gewürdigt wird. Es geht primär nicht um Verlängerung der Lebenszeit, sondern um gezielte Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität. Bei unterschiedlichen Chemotherapieschemata lassen sich Enzyme erfolgreich zur Reduktion von typischen Nebenwirkungen einsetzen. Besonders die durch Chemotherapeutika oder Bestrahlung ausgelöste Mukositis wird erfolgreich therapierbar.

Die typischen Kombinationsmöglichkeiten sind Mistelpeptide und Spurenelemente (Zink, Selen). Offensichtlich wird dadurch die von Tumorpatienten geklagte Müdigkeit verringert! Der Autor hat zwischen 2013 und 2014 eine 50-jährige Patientin mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im extensive disease mit dieser Kombination erfolgreich über 12 Monate gemeinsam mit einer Hamburger Klinik behandelt. Sie konnte bis 14 Tage vor ihrem Tod noch einer regulären Arbeit als Fotografin nachgehen und ist im Kreise der Familie friedlich eingeschlafen.

Dosierungshinweise: Bei gesicherten Metastasen laufende Enzymtherapie mit innovazym® oder Equizym®. Sind keine Metastasen gesichert: 2–3 Monate Therapie, gefolgt von 1 Monat Pause über 5 Jahre.

Eine besondere Rolle muss **Vitamin D₃** zugebilligt werden [4, 13, 15]. Über den an verschiedenen Abwehrzellen befindlichen Rezeptor wird die Aktivität der NK-Zellen gesteigert, gleichzeitig bei Darmtumoren der Entwicklungsprozess der Polypen gebremst.

Bei Autoimmunerkrankungen und Tumorerkrankungen wird in der Literatur zudem diskutiert, inwieweit ein zu niedriger Vitamin-D-Spiegel für das Krankheitsgeschehen ursächlich ist oder zumindest den Schweregrad und die Schmerzen befördert.

Online zu finden unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123663>

Interessenkonflikte: Der Autor erklärt, dass er 2. Vorsitzender der Medizinischen Enzymerforschungsgesellschaft e. V. (MEF) ist.

Literatur

- [1] **Adam O, Schnurr C.** Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. Ernährungsumschau 2008; 12:734–740
- [2] **Adler M, Schäfer M.** Latente Azidose – ein diagnostisches und therapeutisches Problem. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 2003; 44 (9): 600–609
- [3] **Berger CT, Recher M.** Immunregulation durch regulatorische T Zellen. Swiss Medical Forum 2015; 15 (4): 76–81
- [4] **Baekke F et al.** Vitamin D: modulation of the immune system. Current opinion in Pharmacology 2010; 10 (4): 482–496
- [5] **Barth OR et al.** Modulation of autoimmunity by proteases. Diabetologica 2002; 45 (5): 686–692
- [6] **Bauer B.** Buzzed on inflammation. www.healthletter.mayoclinik.com/editorial.cfm/i/163
- [7] **Bergsmann R.** Grundsystem-pathogenetisches Zentrum chronischer Krankheiten-Angriffspunkt regulationsmedizinischer Therapiemethoden. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 2006; 47 (8): 522–529
- [8] **Beuth J.** Innovative Therapieansätze zur Optimierung der Standardtherapie. Anticancer Res 2010; 30: 1767-1772
- [9] **Bieger WP et al.** Die Pathophysiologie vom Oxidativen Stress. Zeitschrift Orthomol Med 2006; 3: 6–12
- [10] **Boschmann M et al.** Acid-base balance and local muscular metabolism of healthy elderly during protein-rich diet with or without alkaline supplements. Poster Charite Berlin; 2016
- [11] **Brunnsgaard H.** The clinical impact of systemic low-level inflammation in elderly populations. Danish Medical Bulletin 2006; 53: 285–309
- [12] **Caldur PC.** Omega 3-fatty acids and inflammatory process. Nutrients 2010; 2 (3): 355–374
- [13] **Calton EK et al.** The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. PLOS one 2015; 10. p.e.0141770/2015
- [14] **Cocchietto M et al.** Orally administered microencapsulated lysozyme downregulates serum AGE and reduces the severity of early-stage diabetic nephropathy. Diabetes Metab 2008; 36: 587–594
- [15] **Düren F, Inderst R.** Regulative Enzymtherapie bei unspezifischen Rückenschmerzen. ZAEN Magazin 2015; 7: 30–35
- [16] **Gallo D, Cocchietto M, Masat E et al.** Human recombinant lysozyme downregulates advanced glycation endproducts – induced interleukin 6 production and release in an in-vitro model of human proximal tubular epithelial cells. Experimental Biology and Medicine 2014; 239 (3): 337–346
- [17] **Glang J.** Untersuchungen zum Einfluss von Morinda citrifolia L Fruchtsaft auf Infektions- und Entzündungsstatus einer Gingivitis/ Parodontitis [Dissertation]. Universität Hamburg; 2009
- [18] **Heine H.** Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates; 2007
- [19] **Heine H.** Die extrazelluläre Matrix. Drehscheibe des normalen und pathologischen Stoffwechsels. CoMED 2010; 6: 11–14
- [20] **Heine H.** Von der Entzündung zum Krebsgeschehen. Forum Komplementäre Onkologie 2014; 2: 4–9
- [21] **Inderst R.** Warum chronische Entzündungen? Forum Naturheilkunde Nr. 3, Wissenschaftlicher Erfahrungsaustausch Münster 10/1993
- [22] **Inderst R.** Systemische Enzymtherapie: Naturnahe Alternative bei rheumatischen Erkrankungen. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 1995; 36: 595–600
- [23] **Inderst R.** Der regulative Einfluss von Proteasen auf low-level Entzündungen und AGEs (Advanced Glycation Endproducts). ZAEN Magazin 2013; 5: 16–21
- [24] **Jull AB et al.** Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Database. Syst. Rev 2008 CD 005083.
- [25] **Klein G, Schwann H, Kullich W.** Enzymtherapie bei chronischer Polyarthrit. Erfahrungsheilkunde 1988; 37 (8):

- [26] **Lawrence T.** The Nuclear factor NF- κ B Pathway in Inflammation. Cold Spring Harb Perspect Biol 2009; 1 (6): a001651
- [27] **Liu H et al.** Amelioration of oxidant stress by the defensin lysozyme. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: E824–E832
- [28] **Luchtefeld M, Schieffer B.** Entzündung als zentraler Prozess der Atherosklerose. DZKF 2007; 11/12: 57–59
- [29] **Murphy KM, Hrsng.** Janeway Immunologie. Heidelberg: Springer; 2014
- [30] **Ganzimmun Diagnostics.** Immunmonitoring. Fachinformation 100. Mainz: 2014
- [31] **Schleicher P, Brückl D.** Wiederherstellung der immunologischen Toleranz durch Genierung von regulatorischen T Lymphozyten Teil 1 und 2. Forum Onkologie 2012; 89: 3–9
- [32] **Smola H et al.** Wundheilung und Wundheilungsstörungen. Dtsch Arztebl 2001; 98 (43): A-2802 / B-2387 / C-2235
- [33] **Steffen C, Smolen J, Mielhke K et al.** Enzymtherapie im Vergleich mit Immunkomplex-Erkrankungen bei Polyarthritis. Z Rheumatol 1985; 44: 51–56
- [34] **Winkelmann U.** Aktive Matrix-Metalloprotease-8 als Indikator für den Verlauf profundere Parodontitiden nach Therapie [Dissertation]. Universität Bonn: 2012
- [35] **Entzündungen.** www.meduniwien.ac.at/expatho/leit/K1%20Inflammation.pdf (Juli 2016)
- [36] **Leitlinie zur Rheumatoiden Arthritis.** Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/060-002.html: S3 (März 2016)
- [37] **Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGf).** Leitlinie zu chronischen Wundheilungsstörungen. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001m_S3_Lokaltherapie_chronischer_Wunden_2012-verlaengert.pdf
- [38] **Nehls V.** Wenn Cortison mehr schadet als nützt. <http://www.immunendokrinologie.de/html/cortison-resistenz.html> (Juli 2016)
- [39] **Redaktionsteam Dr. Martens.** CRP im Blut. www.jameda.de/laborwerte/crp-im-Blut
- [40] **Hübner J, Mücke R.** Informationen zur Enzymtherapie. www.prio-dkg.de/wp-content/uploads/Enzyme_2016.pdf
- [41] **Kamrath T.** Th17 Zellen. www.dgrh.de818.html (Juli 2016)
- [42] **Bierhaus A, Nawroth P.** Schlüssel zum Verständnis chronischer Erkrankungen. www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca3_20002/ (August 2016)
- [43] **Heikenwälder M.** Chronische Entzündung und Krebs. www.dkfz-heidelberg.de/de/chronische-entzuendung-und-krebs/index.php (Juli 2016)
- [44] **Lima LM, Carvalho Md, Soares AL et al.** High-sensitivity C-reaktive protein in subjects with type 2 diabetes mellitus and/or high blood pressure. Arq Bras Endocrinol Metabol 2007; 51 (6): 956–960

ÜBER DEN AUTOR



Rudolf Inderst war lange Jahre als Arzt in Akut- und Rehakliniken tätig. Später Leiter der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilungen von Pharmaunternehmen mit Eigenherstellung naturheilkundlicher Arzneimittel. Autor von Fachbeiträgen zur regulativ wirksamen Enzymtherapie nach Wolf & Ransberger.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Rudolf Inderst
Medizinische Enzymforschungsgesellschaft e. V.
Mitterbachweg 4
83224 Grassau

E-Mail: dr.inderst@web.de