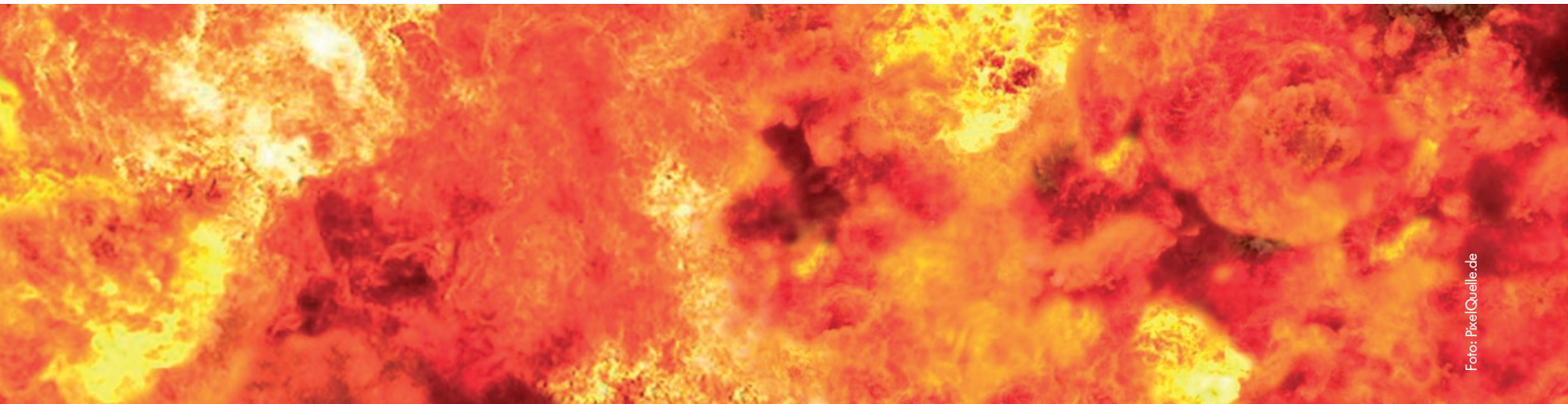


Niedrigschwellige Entzündung (NE)

Der innere Schmelbrand

Markus-Peter Look



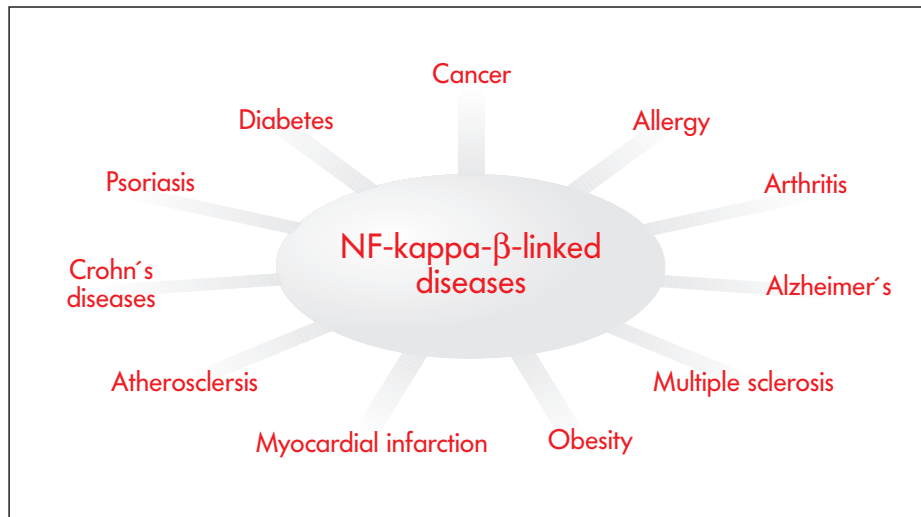


Abb.1: With kind permission from Aggarwal BB, Shishodia S. Suppression of the Nuclear Factor-kappaB Activation Pathway by Spice-Derived Phytochemicals: Reasoning for Seasoning. Ann N Y Acad Sci 2004;1030:434-41

Dem US-Time Magazine war es am 23. Februar 2004 eine Titelstory wert [1]: „Die Inneren Feuer“, chronische niedrigschwellige Entzündungsprozesse, (NE). Sind sie die neu entdeckte universale Bedrohung für unsere Gesundheit und Motor von Alterung und Verfall?

Hierzulande war es interessant zu verfolgen, wie weitere Aufgüsse dieses Themas im SPIEGEL [2] erfolgten und bis in die Ratgeberseite der Boulevardjournale herunter gebrochen wurden. Keine Kritik an dieser Stelle; welcher Gesundheitsfeuilletonist hierzulande kann schon am Fließband neue, genuine Gesundheitsthemen aufreiben?

Für die wissenschaftliche Medizin war das Thema jedoch nicht neu und fast unnötig zu erwähnen ist, dass die internationale top-level Anti Aging-Medizin die Bedeutung der Dinge um die NE schon kannte.

Trotz der Aufbereitung in der Publikumspresse lohnt es sich, das Thema in den Kontext der Anti Aging-Medizin zu stellen; bietet es doch Einblicke in grundlegende Mechanismen degenerativer Prozesse und beleuchtet zudem einige Algorithmen der Anti Aging-Medizin.



Niedrigschwellige Entzündung

Zur Bekämpfung von Mikroorganismen existieren mehrere entzündliche Kaskadensysteme, darunter phylogenetisch sehr alte (Komplementsystem) sowie neuere, wie hoch spezialisierte Abwehrzellen, e. g. T-Gedächtnis-Zellen. Alte und neue Abwehrsysteme agieren interaktiv, wie die Komplementaktivierung durch Antikörper, oder aber die „Schulung“ hoch spezialisierter Abwehrzellen nach Antigenprozessierung illustrieren.

Jeder(e) angehende Arzt (Ärztin) lernt im Medizinstudium die Symptome Dolor, Calor und Rubor (Schmerz, Überwärmung und Rötung) kennen. Exekutiert werden diese sichtbaren und spürbaren Phänomene einer veritablen Entzündung von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin 6 (IL 6), Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF- α), Leukotrien B₄, Prostaglandin E₂ u. v. m., die von Zellen des Immunsystems abgegeben werden. Dabei ist ein zentraler molekularer Mechanismus, der zur Präsenz pro-inflammatorischer Moleküle führt, die Aktivierung eines nuklearen Transkriptionsfaktors, i. e. Nuklear Faktor kappa-B (NFkB) [3]. Oxidativer Stress, aber auch Viren, UV- und radioaktive Strahlung sowie Umwelttoxine zählen zu den aktivierenden Stimuli für NFkB. Einmal aktiviert, transaktiviert NFkB

dann Gene pro-inflammatorischer Zytokine, wie IL-1, IL-6 oder TNF- α . [Abb. 1]

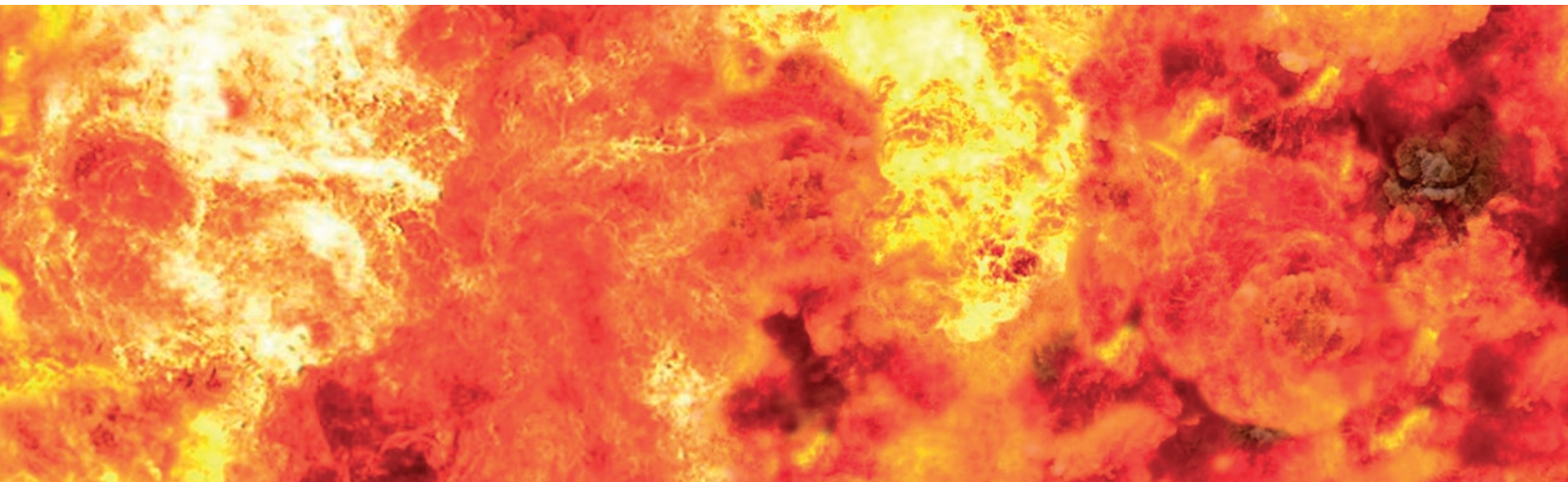
Während des Alterungsprozesses scheinen wir zunehmend die Fähigkeit zu verlieren, zielgerichtete und zeitlich begrenzte Entzündungsprozesse wieder abzuschalten oder nutzbringend zu modulieren und bereits in jüngeren Jahren kommt es angesichts Zigarettenrauchens, Übergewicht und Diätfehlern, letztlich „vor der Zeit“, zu pro-inflammatorischem metabolischen Stress, der Schmelbrand beginnt. Die Epidemie an relativ jungen, multimorbiden Typ II-Diabetikern steht uns erst noch bevor. Erstmals, so publizierten kürzlich konservative Biogerontologen, wird daher die gegenwärtige US-Generation von Teenagern und jungen Erwachsenen keine weitere Verlängerung der Lebenserwartung erlangen [4].

Bei allen bekannten Phänomenen, die uns altern lassen, sind Komponenten der NE direkt oder indirekt involviert und das Metabolische Syndrom kann als Blaupause für Tur-

Gefäßocclusive Erkrankungen

Es war lange bekannt und wurde unlängst wieder bestätigt, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die auch in symptomarmen Krankheitsphasen mit einer chronischen NE belastet sind, häufiger kardiovaskuläre Komplikationen erleiden [5].

Was hat die Ruptur eines weichen Koronarplaques und dem daraus resultierenden Myokardinfarkt mit NE zu tun? Jenes dünne Häutchen, das einen instabilen Koronarplaque überzieht, stellt die Barriere zwischen einem Gemisch aus oxidiertem LDL-Cholesterin, Detritus, Chlamydien, proliferierenden glatten Muskelzellen, Kalk etc. und dem strömenden Blut dar. Kommt dieses Gemisch mit dem gerinnungsaktiven Potential des Blutes in Berührung, formiert sich der letztlich Infarkt auslösende Thrombus im Koronargefäß. In allen Phasen, von den Anfängen der Plaquebildung bis hin zu Ruptur und finaler



bo-Aging gelten. Betroffene leiden häufiger und früher an Herz-Kreislauf-Komplikationen, Krebs, Neurodegeneration, Gelenksbeschwerden, Potenzproblemen und anderen Befindlichkeitsstörungen. Gleichzeitig finden sich höhere Serumspiegel von Surrogatmarkern für Entzündungsprozesse und wahrscheinlich in der Summe pro-inflammatorischer Genotypmuster, sic.

Thrombusbildung, sind Komponenten der NE involviert [6].

So kam es auch in den frühen 90er Jahren bei der Erklärung der Pathogenese von gefäß-occlusiven Prozessen zu einem Paradigmenwechsel. Man hatte erkannt, dass zu den bekannten Standardursachen für Atherosklerose weitere Faktoren hinzu kommen mussten, da z. B. sonst jenes Phänomen, dass viele Infarkte bei Personen mit wenig ausgeprägtem

Risikoprofil auftraten, nicht erklärbar war. In einer 2002 im NEJM publizierten Untersuchung hatten beispielsweise 45 Prozent der Frauen, die ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, einen LDL-Cholesterin Spiegel unter 130 mg/dl [7].

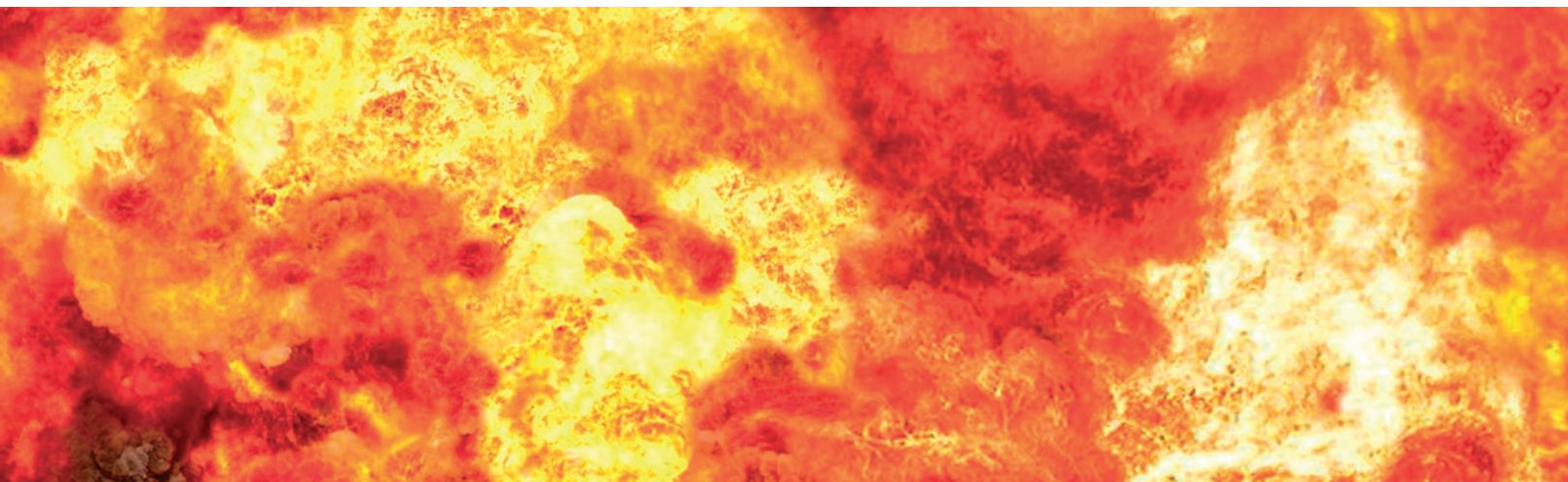
Anders ausgedrückt, die Standardfaktoren für Atherosklerose-Entwicklung müssen Teilaspekte besitzen, deren Erfassung zu einer besseren Vorhersagesicherheit für klinische Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Thrombose beiträgt.

Inflammatorischer Stress als Bindeglied half diese Lücke zu schließen, denn eben jene Standardfaktoren, wie hohe Blutfette, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und inhalatives Zigarettenrauchen, sind letztlich über biochemische Phänomene der NE interkorreliert. Adipöse haben intensivere NE, ebenso Raucher. Typ-II Diabetiker sind meistens adipös und Adipöse haben meisten Hypertonie, sic, usw.

„cation End Products & RAGE: A Common Thread in Aging, Diabetes, Neurodegeneration & Inflammation.“ wäre dann auch nichts mehr hinzuzufügen und der Rat der Autoren, „Thus, we propose that targeting this pathway may represent a logical step in the prevention/treatment of the sequelae of these disorders.“ ist deutlich [9].

Krebs

Der bereits erwähnte Transkriptionsfaktor NFkB wurde in einer aktuellen Übersichtsarbeit als molekulare Brücke zwischen Entzündungsprozessen und Krebsentstehung angesprochen. Auch hier ist bereits der Titel des Aufsatzes Programm. „... NFkB activation pathway-a target for prevention and treatment of cancer“ [10].



Neurodegeneration

Chronische Immunstimulation durch Mikrogliazellen bedroht die Integrität neuronaler Strukturen. Bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem M. Alzheimer [8] und non-Alzheimer Demenz, werden die Prozesse der NE als pathophysiologische Faktoren angesehen.

Dem Titel einer neuen Übersichtsarbeit, „Advanced Gly-

Biomarker – (Labor- und Gentests)

Die Auswertung der Daten von über 32.000 initial gesunden Frauen aus der Nurses' Health Study und von über 18.000 Männern aus der Health Professionals Follow up Study ergab, dass hohe IL 6- und CRP-Werte mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine KHK assoziiert war [11].

Eine neue, sehr interessante Studie an Freiwilligen zeigte,

dass die Infusion von rekombinantem CRP tatsächlich zur Aktivierung pro-koagulatorischer und pro-inflammatorischer Systeme führte [12]. CRP ist also nicht nur Spiegelbild der Entzündung, sondern aktiver Mittäter.

Neben CRP und IL-6 sind hohe Leukozytenzahlen, Insulin-, Triglycerid- aber auch Blutzucker- und Hb A1c Konzentrationen weitere Indikatoren einer Belastung durch inflammatorischen Stress.

Gibt es einen pro-inflammatorischen Geno- und Phänotyp?

Letztlich muss die Zukunft weisen, ob so genannte multiplex-gegetic testing [13], die Kombination von Tests mehrerer Kandidatengene, weiter führt. Mit der generellen Empfehlungen zu ungehemmten Gentesten mag man sich noch schwer tun; irgendwann jedoch muss mit dem Datensammeln und Abgleichen mit der Komplexität der Lebenswirklichkeit begonnen werden.

Optionen

Es ist eine logische Annahme, dass alle Mittel, die in guten Humanstudien eine Absenkung von Entzündungsmarkern plus Reduktion klinischer Endpunkte erreichten, oder dies am Versuchstier und in vitro erkennen ließen, prinzipiell als Abwehrmaßnahmen gegen NE in Betracht kommen [14].

Lebensstiländerungen

Lebensstiländerungen, genauer gesagt Abnahme der Körperfettmasse (bei Übergewicht), Rauchstopp, gute Diät u. v. m. führen zu einer Reduzierung des inflammatorischen Drucks. Fettleibige Personen weisen üblicherweise höhere CRP- und IL 6 Werte auf und die Zusammenhänge zwischen dem Metabolischen Syndrom und Inflammation als Exekutor der bekannten Schäden sind gut etabliert [15]. Andauernder Inflammatorischer Stress bewirkt bei Übergewichtigen wahrscheinlich erst die Entstehung eines Diabetes II. Ergo gehört Fasten, oder im Anti Aging-Vokabular, Caloric Restriction, zu den anti-inflammatorischen Maßnahmen.

„Gute Fette“ – „Böse Fette“

Omega-3 Fette, insbesondere die langkettigen Eicosapentaen (EPA) and Docosahexaen (DHA) Säuren, besitzen eine Reihe anti-inflammatorischer und immunmodulierender Effekte, die gegen die klinischen Manifestationen der Artherosklero-

se, Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, und Schlaganfall schützen können. Sie üben positive Effekte auf Triglyceride, HDL-Cholesterin, Thrombozytenfunktion, Endothelfunktion sowie Blutdruck aus, dämpfen die Übererregbarkeit des kardialen Reizleitungssystems, den oxidativen Stress und die Synthese pro-inflammatorischer Zytokine.

Sowohl epidemiologische, als auch klinische Studien haben die günstigen Effekte der Eicosanoide bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Asthma, and entzündlichen Darmerkrankungen belegt. [16]. Eine neue Klasse bioaktiver Lipide sind die Resolvine. Sie wurden aus dem Plasma von Versuchspersonen isoliert, die Omega-3 Fette und Acetylsalicylsäure erhalten hatten. Resolvin E1 inhibiert die Migration von Entzündungszellen und die von ihnen initiierten entzündlichen Kaskadeneffekte [17].

Umgekehrt ist die Aufnahme von schädlichen Transfettsäuren mit höheren inflammatorischen Biomarkern assoziiert [18].

Antioxidantien

Da Antioxidantien die Überaktivierung von NFkB abpuffern, ist ihnen sicherlich eine entzündungsbegrenzende Wirkung zuzuschreiben. Antioxidans ist nicht gleich Antioxidans und es muss stets die Gesamtheit des antioxidativen Netzwerkes [19] sowie die Kompartimentierung des Organismus berücksichtigt werden. Wenn also Antioxidantien als Therapieoption genutzt werden, ist damit nicht die rückschrittliche monomane Verabreichung von „nacktem“, vollsynthetischen, recemischen alpha-Tokoferol ohne Berücksichtigung der anderen 7 E-Vitamine oder gar die gescheiterte β -Karotin Monotherapie gemeint.

Phytoextrakte, Mitochondrials und Crosslink-Brecher

Unter den so genannten Botanicals (standardisierte Phytoextrakte) gibt es eine Reihe interessanter Kandidaten, die zur Suppression chronischer Entzündungsprozesse beitragen können [20]. Teufelskrallen, Brennnesselblatt-Extrakt [21], Curcumin [22] u. v. a. haben signifikante anti-inflammatorische Wirkungen gezeigt. Botanicals sind zunehmend in modernen High-End Nutraceutical-Formulas vertreten. Gleiches gilt für hocheffiziente Substanzen wie Kreatin [23], α -Liponsäure [24], Coenzym Q10, Carnosin, und L-Carnitin aus der Gruppe der Mitochondrials und Crosslink-Brecher.

FrISChe



•INFO-PACK•
Inklusiv einer Probe unseres
neuen **Fischöl**-Produktes.
(Geschmacksneutral, hoch do-
siert, angenehme Darreichungs-
form, neu in Deutschland)
!ANFORDERN!

Qualität

Unser Name steht für frische, qualitativ hochwertige Nahrungsergänzungsmittel. Wir liefern Ihnen nur EU-Richtlinienkonforme und in Deutsch etikettierte Produkte. Kompetente Beratung und die Zufriedenheit unserer Kunden steht für uns im Vordergrund unseres Handelns.

**VITAMINE · MINERALIEN · MULTI-VITAMINE
MULTI-MINERALIEN · ANTIOXIDANTIEN
ESSENTIELLE FETTSÄUREN · ENZYME
AMINOSÄUREN · PHYTONUTRIENTEN
PROBIONTEN · SPEZIAL PRODUKTE**

*your source of high quality
food-supplements*


ALYX
BIOLOGICALS

Koperstraat 17
6291AH Vaals · Nederland
Phone: +31 (0) 43-308 0285
Fax: +31 (0) 43-308 0290
E-Mail: info@alyxbio.com
www.alyxbio.com

Resümee

Das Konzept NE als Initiator und Beschleuniger von Alterungsprozessen und altersbedingter Gesundheitsstörungen ist evident.

Zur Navigation der Patienten stehen Labortests inklusive Genanalysen zur Verfügung, die Forschung auf dem Sektor boomt und konkrete therapeutische Optionen können prinzipiell sofort umgesetzt werden. Die Bestätigung der Effizienz durch Endpunktstudien in jedem Einzelaspekt abzuwarten, wäre, vom Standpunkt der reinen Lehre, ein Ideal. Es ist jedoch ein Charakteristikum der Anti Aging-Medizin, dass ihr ein gewisses spekulatives Element innewohnt.

Allerdings, Monomanie ist immer ungünstig. Ohne das Instrument der Entzündung kommt unser Organismus nicht aus. Altern mag als stochastischer Prozess mit Akkumulation molekularer Schäden und progredientem Versagen von Wartung und Reparatur angesehen werden. Neben Gen-/Stammzelltherapie, Hormon-Supplementierung, Diätmodulation, Nutraceuticals und anderen Maßnahmen besteht eine neue Sichtweise darin, die Fähigkeit zu Wartung und Reparatur durch wiederholte Exposition gegenüber milden Stressoren zu stimulieren. Dies wird mit dem Begriff der Hormesis beschrieben. Jene milden, oder kurz einwirkenden Stressoren wie Hunger, radioaktive Strahlen, physische Anstrengung und auch die Entzündung könnten den Organismus über Adaptationsprozesse letztlich robust halten und im Endergebnis ist es wohl eher eine bestimmte Balance zwischen den Dingen, die die gesunde und absolute Lebensspanne verlängert [25].

Also, das Leben findet in Relationen statt und alles hat seinen Kontext, oder so ähnlich? Im Zweifel aber löschen Sie den Schwelbrand!

Zusammenfassung: *Chronische niedrigschwellige Entzündungsprozesse – sind sie die neu entdeckte universale Bedrohung für unsere Gesundheit und Motor von Alterung und Verfall?*

Zur Bekämpfung von Mikroorganismen existieren mehrere entzündliche Kaskadensysteme, bei denen durch pro-inflammatorischen Zytokine, wie Interleukin 6, Tumor Nekrose Faktor- α , Leukotrien B₄, Prostaglandin E₂ u. v. m., die typischen Symptome einer Entzündung hervorgerufen werden.

Während des Alterungsprozesses scheinen wir zunehmend die Fähigkeit zu verlieren, zielgerichtete und zeitlich begrenzte Entzündungsprozesse wieder abzuschalten, oder nutzbringend

zu modulieren. Dies hat wahrscheinlich gravierende Effekte auf die gesundheitliche Biografie: Permanenter Entzündungsstress kann als pathophysiologisches Momentum bei der Entstehung chronischer Krankheiten wie Artherosklerose, Neurodegeneration, Krebs und dem Altern per se verstanden werden.

Zur Abschätzung des Ausmaßes der Niedrigschwelligen Entzündung können Biomarker im Serum wie: C-reaktives Protein, Interleukin 6, Insulin-, Triglycerid- aber auch Blutzucker- und Hb A_{1c} Konzentrationen, herangezogen werden. Möglicherweise existieren auch pro-inflammatorische Varianten bestimmter Gene.

Therapeutische Optionen zur Suppression niedrigschwelliger Entzündungsprozesse bestehen in Lebensstilmodifikationen, wie z. B. Gewichtsreduktion, Rauchstopp, Diät sowie in der Verordnung von Nutraceuticals, e. g. Eicosanoide, Antioxidantien, Botanicals, Mitochondrials oder sogenannte Zucker/Eiweiß Cross-link-Brechern und in Pharmazeutika mit antientzündlicher Wirkung. Die Bestätigung dieser Maßnahmen auf dem Niveau von Level-I Evidenz in Form großer prospektiver Humanstudien mit klinischen Endpunkten wird wahrscheinlich länger auf sich warten lassen.

Quellen: www.anti-aging-professionals.com/quellen010211.pdf

Dr. med. Markus-Peter Look, 40 J, Internist

Von 1992-2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der medizinischen Klinik I der Universität Bonn. Forschungsschwerpunkte: Die Antioxidantien: Vitamin E, Selen und Acetylcystein bei Hepatitis C und HIV-Erkrankung - Homocystein, Methionin Transsulfurierung, B-Vitamin-Stoffwechsel – Tryptophanstoffwechsel bei Leberzirrhose und HIV-Infektion.

Aktuelle Tätigkeiten: Seit 2001 niedergelassen in privater Sprechstunde Innere Medizin/ Anti Aging in Bonn – Industrieberatung – Vorträge.

