

Wirkungen Antihomotoxischer Präparate auf akute und chronische Entzündungen

Anita Conforti, Simone Bertani, Sabrina Lussignoli, Paolo Bellavite

Schlüsselwörter: Adjuvante Arthritis, Entzündung, Homotoxikologie, *Mycobacterium butyricum*, Nosoden, *Streptococcus viridans*-Injeel, Traumeel

Keywords: Adjuvant arthritis, homotoxicology, inflammation, *Mycobacterium butyricum*, nosodes, *Streptococcus viridans*, Traumeel

Zusammenfassung

Entzündungsvorgänge basieren auf einem äußerst komplex vernetzten System aus feedback-Mechanismen. Träger dieser Mechanismen ist eine Vielzahl von hoch- und niedermolekularen Botenstoffen zusammen mit einer ganzen Reihe regulatorisch aktiver Zellen des Immunsystems aber auch anderer Gewebe. Das Wissen über diese Zusammenhänge ist trotz zahlreicher bekannter Fakten noch relativ unvollständig.

Die hier vorgestellten Ergebnisse weisen darauf hin, daß geringe Dosen komplexer Stoffgemische in der Lage zu sein scheinen, die aus dem Gleichgewicht geratenen Regulationsprozesse von Entzündungsreaktionen mindestens zum Teil wieder auszubalancieren. Auch durch die Applikation niedriger Konzentrationen bekannter krankheitsauslösender Agenzien (Nosoden) lassen sich offenbar Rückkoppelungsvorgänge induzieren, welche anhand der Studienergebnisse als antiinflammatorisch eingestuft werden können. Die naheliegende Vermutung, daß dabei auch die Bildung von Zytokinen beeinflusst wird, läßt sich durch die Befunde zu den IL-6-Spiegeln im Serum der Versuchstiere bestätigen.

Summary

Inflammatory processes are based on a very complex network of feedback mechanisms. Carriers of these mechanisms are seen in high and low-molecular messenger molecules, active regulatory cells of the immune system, as well as other tissues. The knowledge of the general perspective is still relatively incomplete despite a lot of well-known facts.

The results presented in this paper show that low doses of complex mixtures seem to be able to adjust to some degree the regulatory processes of inflammation that are thrown out of balance. The application of well-known illness-triggering substances (nosodes) in low concentrations seems to induce feedback mechanisms that can be assessed as anti-inflammatory. The presumption that, as a result, the production of cytokines is influenced can be verified by the IL-6 levels in the serum of laboratory animals.

Homotoxikologie

Die seit Mitte dieses Jahrhunderts erzielten neuen Erkenntnisse in der Chemie, Biochemie und Immunologie führten auch zu einer Neubewertung der Homöopathie mittels moderner, streng wissenschaftlicher Kriterien. Das Simile-Prinzip, die Wirkstoffe homöopathischer Mittel und die Wirkungen von Niedrig- und Mittelpotenzen wurden einer kritischen Prüfung unterzogen. Seit den 50er Jahren werden von Vertretern der Homotoxikologie Studien durchgeführt, die von einer neuen Auffassung des Entzündungsprozesses ausgingen, der primär nicht als pathologisch, sondern als eine organische Abwehrreaktion betrachtet wird (4, 10).

Die Homotoxikologie ist ein Zweig der Homöopathie, der eine wissenschaftliche Verbindung zur modernen chemisch orientierten Medizin herstellt. Die Homotoxikologie bezeichnet jene Substanzen – ob endogen oder exogen –, die einen biologischen Schaden hervorrufen können, als Homotoxine.

Reckeweg definierte Krankheit folgendermaßen: „All jene Vorgänge, die wir als Krankheiten bezeichnen, sind Ausdruck der biologisch-zweckmäßigen Abwehrmaßnahmen gegen exogene und endogene Homotoxine (Exkretions-, Reaktions-, Depositionsphasen) oder sie stellen den biologisch zweckmäßigen Versuch des Organismus dar, erlittene Homotoxinschädigungen (Imprägnations-, Degenerations-, Neoplasmaphasen) auszukompensieren, um das Leben so lange wie möglich zu erhalten“ (10).

In der Antihomotoxischen Medizin werden Tief- und Mittelpotenzen bevorzugt. Das Ziel ist die Anregung der Selbstheilungs- und Ausscheidungsmechanismen des Körpers. Die Homotoxikologie stellt eine Verbindung zwischen konventioneller und komplementärer Medizin dar: Es werden Substanzen verwendet, die in der Homöopathie nicht üblich waren, beispielsweise Chinone und Stoffe aus dem Zitronensäurezyklus.

Der entzündliche Prozeß

Eine Entzündung ist die Reaktion des Organismus auf eine Schädigung physikalischer, chemischer oder biologischer Art. Aufgrund von Dauerstreß entstehen entzündliche Prozesse, die im positiven Sinn die natürliche Abwehr steigern. Ziel ist es, Pathogene (Homotoxine) zu eliminieren. Sinnvolle Entzündungszeichen können beispielsweise Fieber, Asthenie, Anorexie oder Schmerzen sein. Es gibt auch überschießende ent-

zündliche Phänomene, die den Körper stark schädigen; zu diesen gehören beispielsweise Autoimmunkrankheiten.

Zwischen diesen beiden Extremen liegt eine Reihe von Krankheiten, bei denen die Entzündung ursprünglich der Abwehr und/oder der Reparatur diene, sich später jedoch zu einem pathogenetischen Mechanismus entwickelte. In diesen Fällen besteht ein Ungleichgewicht zwischen schädigendem Angriff und schützender Abwehr. Der entzündliche Prozeß ist nicht in der Lage, seine „Reparatur“-Aufgabe zu erfüllen.

Ein großer Teil der am häufigsten auftretenden Krankheiten kann auf Störungen des entzündlichen Prozesses zurückgeführt werden. Diese Störungen sind im wesentlichen auf zwei Mechanismen zurückzuführen: auf die Unfähigkeit, die körpereigenen Strukturen als solche zu erkennen, und auf eine Überreaktion des Entzündungsgeschehens.

Die Betrachtung der entzündlichen Reaktion als ein kontinuierlicher Prozeß, der zur Heilung oder zu weiterer Schädigung führen kann, geht einher mit den Begriffen „positive (regressive) Vikariation“ beziehungsweise „negative (progressive) Vikariation“. Hiermit wird der Übergang von einer Krankheitsphase in eine andere bezeichnet.

Die Entzündung ist ein interessantes Forschungsgebiet für die Homotoxikologie und die Naturheilkunde im allgemeinen, da ihre therapeutischen Ansätze darauf abzielen, die natürlichen Heilungsprozesse zu unterstützen (2). Um die Wirkung einiger Antihomotoxischer Arzneimittel auf den entzündlichen Prozeß weiter zu objektivieren, wurden eine Reihe von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen durchgeführt.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen

Komposita

Leukozyten durchlaufen im Rahmen eines entzündlichen Prozesses verschiedene Aktivierungsstufen. So können auch funktionelle Unterschiede bei Leukozyten in verschiedenen Bereichen

Modell	Wirkung von Traumeel
In-vitro-Studien	keine Wirkung auf Entzündungszellen
Carrageenan-induziertes Ödem (Traumeel lokal 1 h vor Induzierung)	15%ige Hemmung in der 3. Stunde
durch Blut induziertes Ödem (Traumeel lokal 1 h vor Induzierung)	zu Beginn stärkere Entzündungsreaktion, danach eine schnellere Abschwellung des Ödems (25%ige Hemmung in der 5. Stunde)
adjuvante Arthritis	signifikante Hemmung der akuten Phase, keine Wirkung auf die chronische Phase

Tab. 1: Wirkung von Traumeel in verschiedenen Entzündungsmodellen

des Körpers eines Patienten auftreten. Unsere Arbeitsgruppe und auch andere haben nachgewiesen, daß Leukozyten, die aus einem Entzündungsherd entnommen wurden, aktiver auf bestimmte Faktoren reagieren als die Leukozyten, die aus dem Blutstrom derselben Versuchsperson entnommen wurden (5). Die Tatsache, daß Erkrankungen zu Veränderungen der Empfindlichkeit von Rezeptoren und Signaltransduktionssystemen verschiedener Körperzellen führen, ist in vielen Bereichen der Medizin bekannt (6).

Homöopathische Präparate regulieren die endogenen Abwehrmechanismen. Daher sind Untersuchungen mit Leukozyten aufgrund ihrer Bedeutung bei entzündlichen Reaktionen geeignet, neue Erkenntnisse zu liefern. Für unsere Untersuchungen wählten wir verschiedene homöopathische Mittel, von denen aufgrund früherer Studien vermutet werden konnte, daß sie Auswirkungen auf die neutrophilen Granulozyten haben.

In dem von uns gewählten Untersuchungsmodell (Superoxidproduktion und Adhäsion an serumbeschichteten Oberflächen) ließ sich zum Beispiel für *Podophyllum compositum* ein Priming-Effekt auf den oxidativen Metabolismus und für *Viscum compositum* eine Hemmung der Superoxidfreisetzung nachweisen (7).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß niedrige Potenzen von *Podophyllum compositum* ganz spezifisch die Aktivität der neutrophilen Gra-

nulozyten verändern können. Die gleichen Wirkungen werden auch von niedrigen Dosen des Wirkstoffes des Mittels erzielt, das in hohen Dosen als Inhibitor wirkt (2).

Bei *Viscum compositum* zeigte sich eine deutliche Hemmung der Superoxidanionenproduktion. Die Adhäsion wurde nur in sehr geringem Maße beeinflusst. Es erfolgte keine Hemmung der bakteriziden Aktivität. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Wirkung von *Viscum compositum* nicht die unspezifische Zelltoxizität hemmt, sondern einen anderen Schritt in der Erzeugung von Sauerstoffradikalen inhibiert.

Traumeel

Im folgenden wird über die Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Experimenten mit Traumeel berichtet. Traumeel ist ein in der Praxis häufig angewendetes Mittel, dessen Hauptindikation Läsionen unterschiedlicher Art und entzündliche Prozesse von Muskeln und Gelenken (z.B. Verstauchungen und Prellungen) sind.

In In-vitro-Studien wurde zunächst die Wirkung von Traumeel auf zelluläre Funktionen untersucht. Es zeigte sich, daß Traumeel die antimikrobielle Erstabwehr von neutrophilen Granulozyten nicht behindert.

In Anbetracht der unterschiedlichen Einsatzbereiche von Traumeel wurden verschiedene Entzündungsmodelle in unsere Studien einbezogen. Zur Unter-

suchung der chronischen Entzündung wurde Traumeel an Ratten mit adjuvanter Arthritis verabreicht. Die experimentell induzierte adjuvante Arthritis weist viele immunologische, biochemische und klinische Übereinstimmungen mit der rheumatoiden Arthritis des Menschen auf. Sie wird durch abgetötete Mykobakterien ausgelöst, die in Mineralöl suspendiert in die Hinterpfote oder den Schwanz der Tiere injiziert werden; sie weist einen zeitlichen Verlauf auf, der von einer frühen lokalen Entzündung und zwei Wochen später auftretenden disseminierten arthritischen Läsionen gekennzeichnet ist. Aufgrund ihrer Reproduzierbarkeit wird die adjuvante Arthritis häufig für die Untersuchung entzündungshemmender und immunmodulierender Arzneimittel herangezogen.

Die Verabreichung von Traumeel führte zu einer signifikanten Verringerung der akuten lokalen Entzündung (erste Phase der adjuvanten Arthritis) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Da diese Wirkung während der Induktionsphase (die ersten 2–7 Tage) in der Pfote auftrat, in die Mycobakterien injiziert wurden, und nicht während der generalisierten arthritischen Reaktion, liegt eine symptomatische Wirkung auf die lokale Entzündung und nicht die Fähigkeit der Modulierung des gesamten arthritischen Prozesses nahe, was uns dazu veranlaßte, herkömmliche Modelle für akute Entzündungen einzusetzen.

Die akute entzündungshemmende Wirkung von Traumeel wurde mittels Carrageenan-induzierten Ödemen in der Pfote getestet, das für Studien über herkömmliche entzündungshemmende Mittel verwendet wird.

Bei diesem Modell dürfte Serotonin einen wesentlichen Anteil an der frühen Schwellung haben, da sie durch Serotoninantagonisten gehemmt werden kann; Histamin scheint bei dieser Art von Entzündung keine bedeutende Rolle zu spielen, während Prostaglandine (PG) eine wichtige Funktion bei der Entwicklung der zweiten Phase des Carrageenan-induzierten Pfotenödems haben.

Die systemische Verabreichung von Traumeel (i.m.) verringerte diese Art

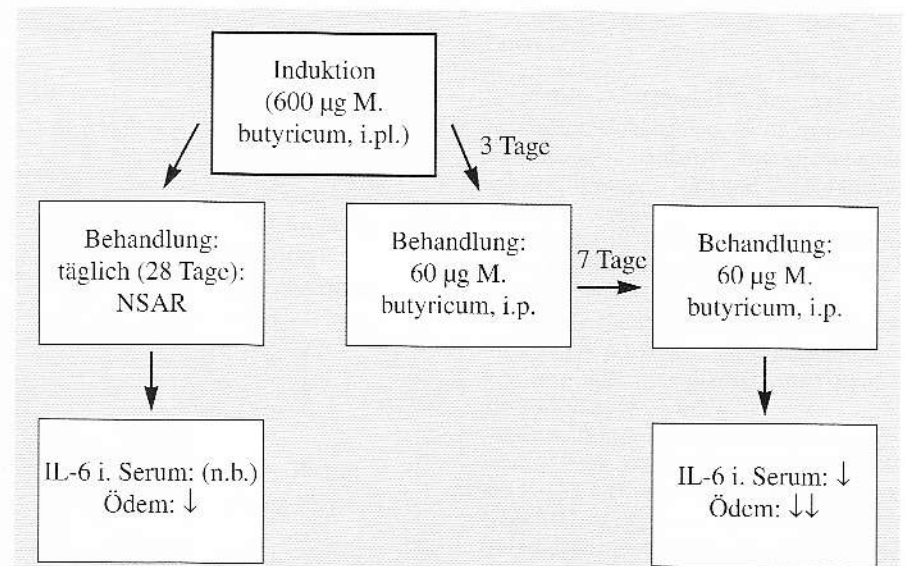


Abb. 1: Schematische Darstellung der Untersuchungen zur immunmodulierenden Wirkung der Nosode Mycobacterium butyricum-Injektion: n.b. = nicht bestimmt

der Ödementwicklung nicht. Auch die lokale Injektion von Traumeel gleichzeitig mit der Ödeminduzierung sowie eine halbe Stunde danach beeinflusste die Entwicklung der Entzündung nicht. Als das Mittel jedoch 1 Stunde vor dem Carrageenan in die Hinterpfote injiziert wurde, verringerte es das Ödemvolumen um bis zu 15% ($p = 0,05$). Diese Hemmung entspricht der Wirkung von Azetylsalicylsäure in Dosen von 30 mg/kg beim gleichen Versuchsmodell (8).

Wir suchten nach einem geeigneteren Modell und wählten daher für die Untersuchung von Traumeel unter Bedingungen, die seiner klinischen Anwendung entsprechen, das Eigenblut-Ödem. Hierbei handelt es sich um eine experimentell induzierte Entzündung, die eine traumatische Blutextravasation nachahmt. Die Injektion von 0,1 ml Vollblut in die plantare Fläche der Rattenpfote verursacht eine lokale Schwellung, deren maximale Entwicklung nach zwei Stunden erreicht ist und die anschließend langsam abnimmt.

Die Wirkung von Traumeel auf die Ödementwicklung zeigte einen zeitabhängigen Hormesis-Effekt. Die anfängliche Zunahme des Pfotenvolumens bei Ratten, die 1 Stunde vor der Induzierung des Ödems eine Injektion von 0,1 ml Traumeel erhielten, war ebenso groß wie bei der Kontrollgruppe, doch dann beginnt das Fußvolumen der mit Trau-

meel behandelten Ratten abzunehmen, während das der Kontrollgruppe (Kochsalzlösung) bis zur zweiten Stunde zunahm. Eine Zusammenfassung der Versuchsergebnisse zu der entzündungshemmenden Wirkung von Traumeel enthält Tabelle 1.

Traumeel scheint also in diesen Modellen pharmakologisch hauptsächlich die früheren Mechanismen der Entzündungsinduktion zu beeinflussen. Möglich wäre beispielsweise eine Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden aus lokalen Nervenendigungen.

Nosoden

Nosoden sind homöopathische Zubereitungen aus pathologisch veränderten Organen oder Organteilen von Mensch oder Tier, aus abgetöteten Kulturen von Mikroorganismen oder aus Zersetzungsprodukten tierischer Organe oder aus Körperflüssigkeiten, die Krankheitserreger beziehungsweise Krankheitsprodukte enthalten, zum Beispiel Blut, Liquor oder Punktionsflüssigkeit.

Die immunmodulierende Wirkung von Mycobacterium butyricum, mit dem die adjuvante Arthritis (AA) experimentell induziert wird, und von Streptococcus viridans-Nosode wurde untersucht. Die adjuvante Arthritis wurde durch die Injektion von 600 µg Mycobacterium in Paraffinöl in die Hinterpfote ausgelöst. Der Schweregrad der Erkran-

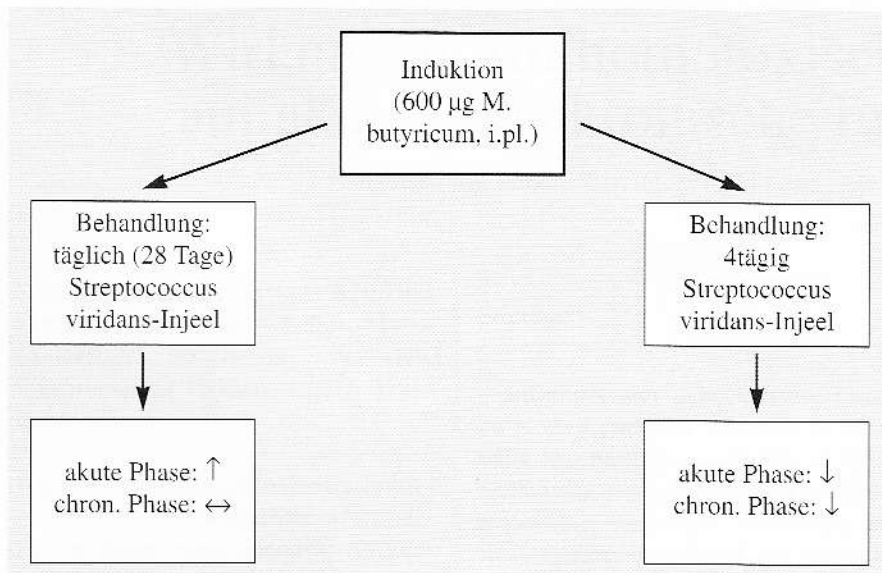


Abb. 2: Schematische Darstellung der Untersuchungen zur immunmodulierenden Wirkung der Nosode Streptococcus viridans-Injeel

kung wurde im Abstand von drei Tagen anhand der kontralateralen Pfotenschwellung beurteilt. Weitere Symptome wurden anhand einer Skala (Arthritis-Index) nach 14, 21 und 28 Tagen bewertet (Abb. 1).

Die intraperitoneale Behandlung von Ratten mit 60 µg Mycobacterium butyricum in Paraffinöl am 3. und 10. Tag nach der Induzierung der Arthritis, ebenfalls durch Mycobacterium butyricum, führte zu einer signifikanten Besserung der Arthritis. Hier führten zwei Injektionen mit 60 µg Mycobacterium zu einer größeren Hemmung des Ödems als die tägliche Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (Indometacin) von Tag 3 bis Tag 21 nach Ödeminduktion. Die therapeutische Verabreichung von Mycobacterium bewirkte darüber hinaus eine Verringerung des Interleukin-6-Serumspiegels, einem Zytokin, das sowohl bei einer rheumatoiden Arthritis beim Menschen als auch bei einer im Tiermodell induzierten adjuvanten Arthritis beteiligt ist. Die vorliegenden Ergebnisse stützen somit die Hypothese, daß diese Therapie entzündungsfördernde Zytokine beeinflusst (8).

In einer anderen Versuchsreihe wurde die Wirksamkeit des Nosodenpräparates Streptococcus viridans-Injeel im gleichen Tiermodell getestet (Abb. 2). Es sollte festgestellt werden, inwieweit sich die Applikationsfrequenz dieser Nosode auf die Entwicklung der adjuvanten Arthritis auswirkt. Ratten wurden entweder täglich oder alle vier Tage behandelt. Die tägliche Verabreichung von Streptococcus viridans-Injeel scheint die akute Phase der Reaktion zu verstärken, während diese bei einer alle 4 Tage erfolgenden Behandlung vermindert ist. Die 4-Tage-Intervall-Behandlung beeinflusste im Vergleich zur täglichen Behandlung die Schwellung sowie den gesamten Entzündungsprozeß bis zum 28. Tag positiv.

Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen, daß die beiden Nosoden Mycobacterium butyricum und Streptococcus viridans-Injeel in der Lage sind, den Entzündungsprozeß zu modulieren, auch wenn die immunologische Reaktion bereits weit fortgeschritten ist. Möglicherweise lassen sich hieraus neue Strategien bei der Behandlung von rheumatoiden Erkrankungen ableiten.

Literatur

- (1) Bass DA, Olbrantz P, Szejda P, Seeds MC, et al. Subpopulations of neutrophils with increased oxidative product formation in blood of patients with infections. *J Immunol* 1986;136:860
- (2) Bellavite P, Signorini A. Homeopathy: a frontier in medical science. Berkley: North Atlantic Books 1995
- (3) Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, et al. A scientific reappraisal of the „principle of similarity“. *Med Hypoth* 1997;49:203-12
- (4) Bianchi I. Argomenti di Omotossicologia. Volume 1. Milano: Guna Editore 1987
- (5) Biasi D, Bambara LM, Carletto A, Caraffi M, et al. Factor-specific changes of the oxidative metabolism of exudate human neutrophils. *Inflammation* 1993;17:13
- (6) Broodle OE, Michel MC. Disease states can modify both receptor number and signal transduction pathways. *Trends Pharmac Sci* 1989;10:83
- (7) Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, Metelmann H, et al. Effects of Podophyllum peltatum compounds in various preparations and dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Br Hom J* 1997;86:16
- (8) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Verlato G, et al. Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose Mycobacterium butyricum. *Eur J Pharm* 1997;324:241
- (9) Conforti A, Bertani S, Metelmann H, Chirumbolo S, et al. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. *Biomed Therapy* 1997;15(1):28-31
- (10) Reckeweg HH. Homotoxikologie. Ganzheitsschau einer Synthese der Medizin. Baden-Baden: Aurelia 1981

Anschrift für die Verfasser:

Dr. pharm. Anita Conforti
Pharmakologisches Institut
der Universität Verona
I-37134 Verona
Italien