

Naturheilpraxis mit Naturmedizin

<http://www.naturheilpraxis.de>

Sonderdruck

aus 05/2005, Seite 676–681

Fachzeitschrift für Naturheilkunde,
Erfahrungsheilkunde
und biologische Heilverfahren

Anwendungsbeobachtung:

Immunmodulierende Wirkung von (1-3),(1-6)- β -D-Glucan –

Gezeigt an der Neopterin- und b-Defensin-Synthese

von Michaela Döll, *Reinhard Hauss, Radu Spermezan

1. Einleitung:

Unser Immunsystem nimmt in unserem Organismus eine Schlüsselposition für die Gesundheit und die Gesunderhaltung ein. Es gibt nahezu keine Präventionsbestrebungen bzw. Behandlungsregime für akute oder chronische Erkrankungen, die das Immunsystem außer Acht lassen. Eine wesentliche Rolle spielen hier Immunmodulatoren, die unser Immunsystem in seinen vielfältigen Abwehrleistungen unterstützen.

Unter dem Begriff „Immunmodulator“ versteht man eine Substanz, die das Immunsystem grundsätzlich in zweierlei Richtungen regulativ beeinflussen kann. Einerseits kann das Abwehrsystem stimuliert, andererseits einer überschießenden Immunantwort entgegengewirkt und die entsprechenden immunkompetenten Zellen supprimiert werden. Zu den immunmodulatorisch wirksamen Verbindungen zählen z.B. Impfstoffe, die eine Auseinandersetzung des Organismus mit den verabreichten Erregern provozieren.

1. Synthetische Verbindungen wie Cyclophosphamid zeigen in Abhängigkeit von ihrer Dosierung ebenfalls eine regulierende Wirkung auf die allgemeine Abwehrlage: in niedriger Dosierung wirkt das Alkylans stimulierend. In höheren Konzentrationen wird dieser Immunmodulator als Immunsuppressivum bei di-

versen Autoimmunerkrankungen und Vaskulitiden eingesetzt.

2. Pflanzliche Immunmodulatoren wie z.B. Mistelpräparate oder Thujaextrakte seien hier ebenfalls erwähnt.

3. Aber auch die endokrine Immunmodulation, die u.a. über Östrogene, Androgene oder Cortison gesteuert wird, ist als regulativ für die Abwehr von Bedeutung. Diese Hormone beeinflussen unter anderem Subpopulationen von Lymphozyten. Schließlich gibt es das Heer der immunkompetenten Zellen mit ihren Zytokinen (z.B. Interferone, Interleukine, TNF), die von großem Einfluß auf die Regulation der Immunantwort sind.

Nach den Forderungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sollte ein Immunmodulator, der therapeutisch genutzt wird, folgenden Ansprüchen genügen: die Substanz muß chemisch definiert, rein und biologisch abbaubar sein. Sie darf weder kanzerogen, teratogen oder toxisch sein. Der immunstimulierende Effekt sollte zwar ausgeprägt vorhanden sein, aber andererseits das Immunsystem nicht zu stark anstoßen und auch keine kaskadenartigen Reaktionen in der Abwehrreaktion induzieren. Die Erfüllung dieser Kriterien ist, im Falle von gemischten Präparationen bzw. Gesamtextrakten nicht immer ohne weiteres gewährleistet. So ist die Forderung nach der exakten chemischen Identifizierung der immunmodulatorisch wirksamen Komponente häufig nicht erfüllt.

Glucane als „biological response modifiers“

Seit Jahren liegt eine Fülle von Studienergebnissen zur immunmodulierenden Wirkung von strukturell klar definierten Polysacchariden vor. Es handelt sich hierbei um die (1-3),(1-6)- β -D-Glucane, die beispielsweise in diversen Pilzen (z.B. Shiitake, Maitake), aber auch in höheren Pflanzen nachgewiesen wurden. Die Strukturaufklärung durch moderne analytische Verfahren (GC, HPLC, MS) ergab eine β -1,3 verknüpfte Glucan-Hauptkette mit β -1,6-Verzweigung, für deren biologische Wirkung die helikale Anordnung der Polysaccharidketten und ihr Molekulargewicht von erheblicher Relevanz zu sein scheint.

Zu den prominentesten und gut untersuchten Vertretern dieser Biopolymere zählen beispielsweise Schizophyllan (aus *Schizophyllum commune*) und Lentinan (aus *Lentinus edodes*), die in Japan als adjuvantes Tumorthapeutikum eingesetzt werden. Für diese Glucane ist sowohl im Tierversuch als auch in Arbeiten mit Tiermodellen eine ausgeprägte Hemmung des Tumorstadiums beobachtet worden. Diese wird hauptsächlich der stimulierenden Wirkung der Substanzen auf verschiedene immunkompetente Zellen und unspezifische Effektormechanismen zugeschrieben. Von der Stimulation sind sowohl spezifische als auch unspezifische Abwehrleistungen betroffen.

Fachforum

Immunmodulierende Wirkung von (1,3), (1,6)- β -D-Glucan

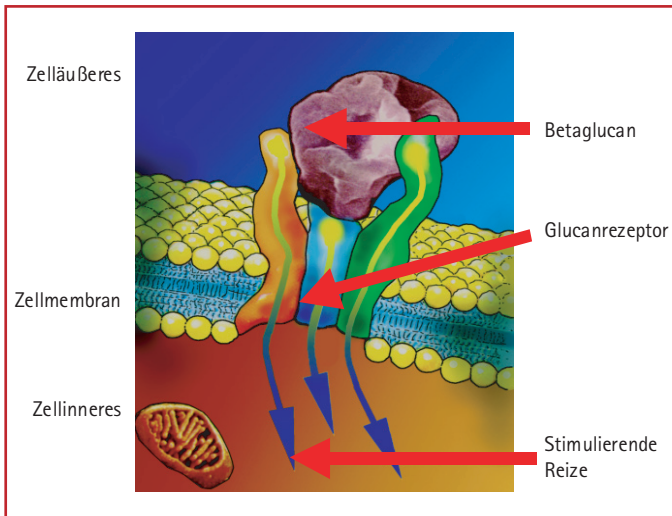


Abb. 1

Einer Arbeitsgruppe der Technischen Universität in Berlin (Fleischer et al.) ist es gelungen, den zugrunde liegenden Wirkmechanismus auf das Immunsystem weiter aufzuklären. In diversen immunkompetenten Zellen (z.B. Makrophagen, dendritische Zellen) von Säugetieren (Maus, Mensch) wurde ein membranständiges Protein nachgewiesen, welches eine Erkennungsregio speziell für die (1-3),(1-6)- β -Glucanstrukturen aufweist.

Diese Mustererkennungsrezeptoren (Toll-like-Rezeptoren) kommen in Epithel-, Endothelzellen und Fibroblasten vor. Die biologischen Wirkungen auf das Abwehrsystem werden durch die Bindung der Glucane an den Rezeptor in Gang gesetzt, welche die Anregung der Phagozytose und eine Reihe von signalinduzierten immunregulatorischen Folgereaktionen mit einschließen. Für die Bindung der Glucane an den Rezeptor spielen neben der Verknüpfung der Glucose-Moleküle, auch die räumliche Struktur (Helix), das Molekulargewicht und die Ladung (anionisch, kationisch) eine wesentliche Rolle. Damit erklärt sich auch die unterschiedliche biologische Aktivität der verschiedenen Glucane in den diversen Testmodellen. (Abb. 1)

Mit Hilfe eines Mustererkennungsrezeptors können die Phagozyten den „Feind“ ausmachen und über die Ausschüttung von Signalstoffen (z.B. Interleukine) weitere immunkompetente Zellen aktivieren. Diese „biological response modifiers“ bewirken eine Anregung der nichtspezifischen Abwehrreaktionen über das Komplementsystem. Dieses ist aus etwa 20 verschiede-

nen Proteinen aufgebaut, welche die Bakterienmembranen lysieren und die Mikroben damit lebensunfähig machen. Zu diesen gegen Bakterien und Viren gerichteten Stoffen gehören auch die Akut-Phase-Proteine, wie z.B. das CRP, die in der Leber als Sofortreaktion auf einen entzündlichen Prozess gebildet werden.

Auch dieses System wird durch die spezifischen Glucanstrukturen gefördert. Oral verabreichte (1-3),(1-6)- β -D-Glucane stimulieren die Fresszellen in den diversen Organen (z.B. den Peyerschen Plaques der Darmwand) und induzieren die weiteren miteinander vernetzten Abwehrleistungen, woraus insgesamt eine Verbesserung der Immunantwort resultiert.

Die tägliche Dosierungsempfehlung liegt hier bei 1000 mg Beta-Glucan. In Deutschland ist nun erstmalig ein Präparat auf dem Markt (regacan®, Fa. Syxyl, in der Apotheke erhältlich), welches (1-3),(1-6)- β -D-Glucane in Kombination mit Zink für die orale Anwendung in optimaler Galenik und Dosierung enthält.

Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung sollte nun am Beispiel der Neopterin-synthese, gemessen im Blut und der Synthese von β -Defensinen gemessen im Stuhl, die immunmodulative Wirkung von regacan® belegt werden.

2. Material und Methoden

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurden 41 Patienten im Alter vom 45–65 Jahren von Herrn Dr. medic. Spermezan in seiner Praxis willkürlich ausgesucht. In der klinischen Symptomatik dominierten bei ihnen Infektanfälligkeit, Autoimmunerkrankungen, entzündlich rheumatische Erkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen.

Zunächst wurde bei allen Patienten der Neopterin Spiegel im Serum und der Wert für

β -Defensin im Stuhl bestimmt. Danach bekamen alle 41 Patienten 3 \times 1 Dragee regacan® tgl. für 4 Wochen.

Danach wurden erneut beide Parameter gemessen und die Ergebnisse mit denen vor Beginn der Beobachtung im Rahmen der Auswertung verglichen.

Markerbeschreibung

a). Neopterin gilt als sensibler Indikator der Aktivierung der zellulären Abwehr.

Pathophysiologie

Bei der Aktivierung des Immunsystems setzen T-Lymphozyten nach Erkennung des Antigens neben anderen Lymphokinen Interferon- γ frei. Durch das Interferon- γ kommt es zu einer Aktivierung der Makrophagen, welche ihrerseits vermehrt Neopterin produzieren und freisetzen.

Indikationen

Bei Autoimmunerkrankungen spielt die überschießende Aktivierung des zellulären Immunsystems eine entscheidende Rolle. Das Vorhandensein aktivierter T-Zellen bei diesen Prozessen führt im Endergebnis zu erhöhter Makrophagenaktivität und zu erhöhten Neopterin spiegeln.

Autoimmunerkrankungen sind durch aktive Krankheitsphasen und durch Ruhephasen charakterisiert. Die Neopterin Spiegel korrelieren sehr gut mit dem Krankheitsverlauf mit hohen Werten während der aktiven Phase und tieferen Werten in der Ruhephase und unter immunsuppressiver Therapie. Bei folgenden Autoimmunerkrankungen bietet sich Neopterin als Parameter zur Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung und zur Verlaufskontrolle unter und nach der Therapie.

Rheumatoide Arthritis

Bei dieser chronisch verlaufenden Erkrankung, die verschiedene, insbesondere die kleinen Gelenke befallen kann, finden sich im aktiven Stadium erhöhte Neopterinwerte im Blut und in der Synovialflüssigkeit.

Entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)

Als Ursache für diese chronischen Darmerkrankungen werden u.a. Autoimmunprozesse angesehen. Die Anzahl der aktivierten T-Zellen ist hierbei erhöht und demzufolge auch der Neopterinwert in aktiven Krankheitsphasen.

Sarkoidose (Morbus Boeck)

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung bisher unbekannter Ätiologie. Sie kann jedes Organ betreffen. Meist

sind jedoch die Lunge und die mediastinalen Lymphknoten befallen.

Das primäre Ereignis der Erkrankung ist eine Aktivierung der lokalen T-Zellen und Makrophagen durch einen noch nicht bekannten Stimulus. Dieser Aktivierungsstatus induziert eine Kaskade sich selbst unterhaltender Immunprozesse.

Da die Makrophagenaktivierung eine Hauptrolle bei dieser Erkrankung spielt, sind die Neopterinpiegel erhöht. Man findet erhöhte Werte sowohl im aktiven als auch im inaktiven Stadium, wobei die höchsten Werte im aktiven anzutreffen sind. Im inaktiven Stadium sinken sie nicht bis in den Normbereich ab. Dies läßt auf anhaltende, leichte bis mittelgradige Makrophagenaktivität schließen.

Die Neopterin-Konzentration korreliert eng mit anderen biochemischen Aktivitätsmarkern wie ACE (Angiotensin converting Enzyme), IgG und IgA.

Multiple Sklerose

Bei dieser Erkrankung wird auch eine immunologische Krankheitskomponente angenommen. In verschiedenen Studien konnte bei MS-Patienten im Remissionsstadium ein erhöhter Neopterinpiegel im Liquor gemessen werden. Dies weist auf eine erhöhte Interferon- γ -Ausschüttung durch Makrophagen-Aktivierung im ZNS hin.

Normalwerte für Neopterin:

Serum: < 10 nmol/l

Speichel: 0,2–3,4 nmol/l

Liquor: 0,4–2,8 nmol/l

Synovialflüssigkeit: 1,0–9,0 nmol/l

Ascites: 1,0–37 nmol/l

Urin: 70–230 μ mol/mol Kreatinin

b.) β -Defensin im Stuhl

Beta-Defensine werden endogen von der Schleimhaut gebildet und sind Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Es handelt sich um antimikrobielle Peptide mit breitem, antibiotischem Wirkungsspektrum. Die Bedarfssteuerung der Defensinbildung obliegt unter anderem der wandständigen Darmflora, die mittels des cross-talks Informationen aus dem Darmlumen durch Zytokine an Toll-Rezeptoren des Darmendothels weiter gibt. Bereits mikromolare Konzentrationen reichen aus, um Bakterien, Pilze (z.B. Candida), Viren (z.B. Herpes) und Protozoen (z.B. Giardia lamblia) effektiv abzutöten. Beta-Defensine spielen neben dem sIgA die entscheidende Rolle in der Gewährleistung der Kolonisationsresistenz der Darmschleimhaut und sind ein Garant für die physiologische Immuntoleranz und Aufrechterhaltung der intestinalen Mukosabarriere.

Erniedrigte Werte weisen deutlich auf eine Abnahme der Kolonisationsresistenz und Permeabilitätserhöhung der Darmschleimhaut (Leaky-Gut-Syndrom) hin. Auffallend ist der deutliche Mangel von Beta-Defensin bei Morbus Crohn sowohl in der Remissions- als auch akuten Schubphase. Bei der Colitis ulcerosa werden meistens normale Defensinmengen nachgewiesen.

Erhöhte Werte weisen auf einen lokalen Entzündungsprozeß hin.

Indikationen:

Untersuchung zur Integrität der Darmschleimhaut beim Leaky-Gut-Syndrom und bei entzündlichen Darmerkrankungen.

Der Wert sollte im Stuhl zwischen 8 und 60 ng/ml liegen.

3. Auswertung der Anwendungsbeobachtung

a.) Neopterin im Serum:

– 41 Patienten wurden in die Studie aufgenommen

– Von diesen 41 Patienten hatten zu Studienbeginn 33 Patienten (81%) einen über die obere Normgrenze erhöhten Neopterinwert $x = 20,78$ nmol/l (Normwert: < 10 nmol/l) 8 Patienten (19%) hatten einen in der Norm befindlichen Neopterinwert $x = 8,5$ nmol/l

– Bei den 33 Patienten (vgl. Punkt b.) mit erhöhtem Neopterinwert kam es im Verlauf der Therapie in einem Zeitraum von 4 Wochen bei 26 Patienten (78,8%) zu einer Abnahme des Neopterinwertes auf $x = 11,6$ nmol/l (Abnahme des durchschnittlichen Absolutwertes betrug 55,8% vom Ausgangswert), vgl. Abb. 2

– Bei den 8 Patienten von 41 Patienten mit Neopterinwerten < 10 nmol/l (also im Normbereich) mit einem Mittelwert von $x = 8,5$ nmol/l kam es bei 5 Patienten (62,5%) zu einer Steigerung (um 9,1%) des absoluten Normwertes auf einen mittleren Absolutwert von 9,28 nmol/l (also noch im Normbereich bleibend) (Abb. 2)

b.) Ergebnisse β -Defensin im Stuhl

– Bei den 41 in die Beobachtung aufgenommenen Patienten zeigte sich bei 14 Patienten ein β -Defensinpiegel im Stuhl

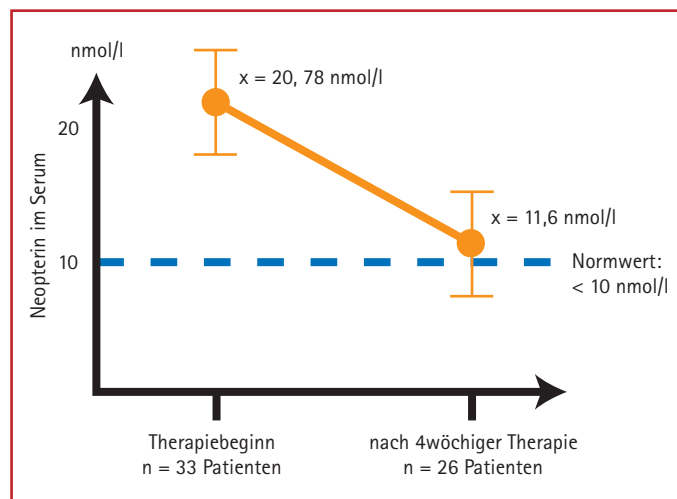


Abb. 2

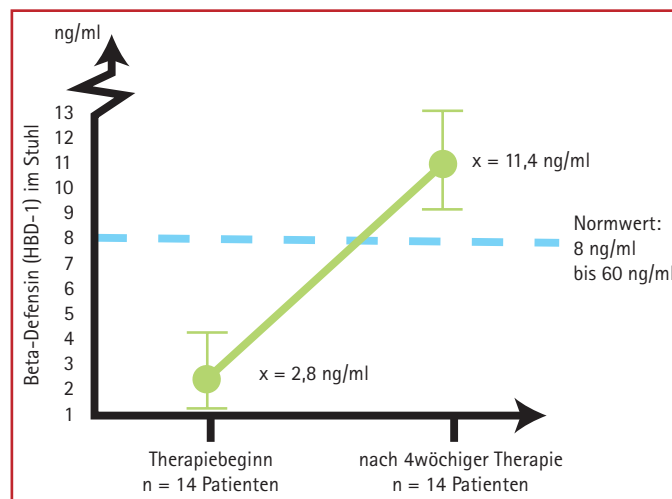


Abb. 3

Fachforum

Immunmodulierende Wirkung von (1,3), (1,6)- β -D-Glucan

unter dem Normwert (8–60 ng/ml): $x = 2,8$ ng/ml, dies ist ein deutlicher Hinweis auf eine stark verminderte Kolonisationsresistenz. In der klinischen Symptomatik dieser Patienten dominierten rezidivierende Intestinalmykosen, Enteritiden, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn), Reizdarmsymptomen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Nach der 4-wöchigen Gabe von 3×1 regacan[®] zeigten sich bei allen 14 Patienten (100%) erhöhte und sich damit zurück in den Normbereich verschobene β -Defensinwerte: $x = 11,4$ ng/ml, vgl. Abb. 3

- Bei einem Patienten der im Rahmen einer akuten Darmentzündung einen β -Defensinwert von 307 ng/ml aufwies, nahm der Parameter nach 4-wöchiger regacan[®]-Gabe auf einen sich in der Norm befindlichen Wert von 42,2 ng/ml ab. Bei den restlichen 26 Patienten war der β -Defensinwert vor Beginn der regacan[®]-Gabe im Normwert und blieb es auch nach 4 Wochen Einnahme. (Abb. 3)

4. Diskussion bzw. Zusammenfassung

Die immunmodulierende Wirkung der (1-3), (1-6)- β -D-Glucane bietet im adjuvanten therapeutischen Einsatz in der Praxis ein viel versprechendes Potential. Sowohl in klinischen Studien, als auch in in vitro Tests und tierexperimentellen Untersuchungen konnte die Wirkung dieser speziellen Polysaccharide als „biological response modifiers“ untermauert werden. Mit der Normalisierung der Abwehr ist auch eine allgemeine Stärkung der immunologischen Konstitution beobachtet worden. Im Tierversuch zeigten sich beispielsweise die mit (1-3), (1-6)- β -D-Glucanen behandelten Säugetiere als wesentlich widerstandsfähiger gegen bakterielle, virale und Pilzinfektionen und wiesen eine niedrigere Sterberate auf.

In Japan sind (1-3), (1-6)- β -D-Glucane seit Jahren als Adjuvans in der Tumorthherapie im Einsatz. Antineoplastische Therapien (z.B. Zytostatika) schwächen bzw. zerstören bekanntlich nicht nur Krebszellen, sondern verursachen auch eine Knochenmarksschädigung und beeinträchtigen u.a. die immunkompetenten Zellen. In der Folge können sich bedrohliche Infektionen einstel-

len. Möglicherweise können die (1-3), (1-6)- β -D-Glucane hier gute Dienste leisten und die allgemeine Abwehr gegen die mikrobiellen Angriffe stärken.

Die vorliegende Untersuchung an Patienten mit Immundefizienz, Autoimmun- oder Darmerkrankungen und/oder entzündlichen Gelenkerkrankungen zeigt, an Hand der überprüften immunologischen Marker (Neopterin, β -Defensin), daß die orale Gabe von (1-3), (1-6)- β -D-Glucanen (regacan[®], Fa. Syxyl) eine normalisierende Wirkung auf die Abwehrbereitschaft ausübt. Erhöhte Neopterinwerte, wie sie im Rahmen autoimmunologischer Prozesse auftreten können, wurden durch die vierwöchige Supplementierung mit dem Immunmodulator bei 78,8% der betroffenen Probanden signifikant gesenkt. Erniedrigte β -Defensin-Werte, die auf eine entzündungsbedingte Abnahme der Kolonisationsresistenz und Permeabilitäts-erhöhung der Darmschleimhaut schließen lassen, konnten durch die regacan[®]-Gaben bei 100% der Patienten auf den Normwert angehoben werden. Ein Proband der Studie mit stark erhöhtem β -Defensin-Titer zeigte eine Normalisierung im Sinne einer Senkung des zu hohen Wertes.

Der Charakterisierung der (1-3), (1-6)- β -D-Glucane ist man durch die Bestimmung dieser immunologischen Marker als immunmodulatorisch wirksame Substanz, die sowohl bei überschießenden Immunreaktionen als auch bei Immundefizienzen wirkungsvoll eingesetzt werden kann, ein weiteres Stück näher gekommen und verfügt mit dem regacan[®] über einen äußerst effektiven Immunmodulator.

Literaturverzeichnis:

- Becker MN., Diamond G., Verghese MW. et al. CD14-dependent lipopolysaccharide-induced beta-defensin-2 expression in human tracheobronchial epithelium. *J. Biol. Chem.*, 275, 29731-29736, 2000
- Borchers AT. et al. Mushrooms, tumors and immunity. *Proceed. Soc. Experim. Biol. Med.* 221, 4, 281 ff., 1999
- Cheung N.K. et al. Orally administered β -glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies. *Cancer. Immunol. Immunother.* 51, 557-564, 2002
- Döll M. Bisläng zu wenig bekannt: Immunmodulation durch Beta-Glucane. *Erfahrungsheilkunde* 53,1,44-47, 2004
- Felipe J. et al. Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta-1,3 polyglucose (glucan). *Surg. Gynecol. Obstetrics.*, 177, 383 ff, 1993
- Fleischer L-G. et al. Effect of (1-3)-(1-6)- β -D-Glucan from *Saccaromyces cerevisiae* on acute phase proteins in the lactating sow. 2nd European Colloquium on Animal Acute Phase Proteins. Bonn, May 11-13, 2001

- Franz G. Risiko ohne Nutzen – Nutzen ohne Risiko am Beispiel von Immunmodulatoren. *Therapeutikon* 7, 12, 562 ff., 1993
- Franz, G. Polysaccharide: Biopolymere mit medizinischen Wirkungen. *J. Pharm. Belg.* 50, 2-3, 87-93, 1995
- Fullerton SA. et al. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol. Urol.* 4, 1, 7-13, 2000
- Harder J., Bartels J., Christophers E. et al. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J. Biol. Chem.* 276: 5707-5713, 2001
- Hauss R. Neue Möglichkeiten zur Stimulation immunkompetenter Zellen. *Naturheilpraxis* 11, 2003
- Inoue A. et al. Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the control of the T-lymph node Th-1/Th-2 proportion. *Biol. Pharmaceut. Bull.* 25, 4, 536 ff., 2002
- Ishibashi K. et al. Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65, 9, 1993 ff., 2000
- Kogan G. et al. Increased efficiency of Lewis lung carcinoma chemotherapy with a macrophage stimulator – yeast carboxymethyl glucan. *Int. Immunopharmacol.* 2, 6, 775ff., 2002
- Kouglas P. et al. Normal Human Fibroblasts Express Pattern Recognition Receptors for Fungal (1->3)- β -D-Glucans. *Infect. Immun.* 69, 6, 3933 ff, 2001
- Kraus J. Biopolymere mit antitumoraler und immunmodulierender Wirkung. *Pharmazie in unserer Zeit* 19, 157-164, 1990
- Lehrer RL., Ganz T. Defensin of vertebrate animals. *Curr. Opin. Immunol.* 2002; 14: 96-112
- Liu L., Zhao C., Heng HH. et al. The human beta-defensin-1 and alpha-defensins are encoded by adjacent genes: two peptide families with differing disulfide topology share a common ancestry. *Genomics* 43, 316-320, 1997
- Schmid M. et al. Die Rolle der Defensine in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Z. Gastroenterol.* 42, 33-338, 2004
- Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 60, 3, 258ff., 2002
- Züllig F. et al. Improving skin function with CM-glucan, a biological response modifier from yeast. *Int. J. Cosm. Sci.* 20, 79-86, 1998

Kontakt-Anschrift:

Dr. rer. nat. R. Hauss

Labor Dres. Hauss

Kieler Str. 71

24340 Eckernförde

Tel. 0 43 51/71 26 81

Fax 0 43 51/71 26 83

E-Mail: Laborinfo@t-online.de