

Psoriasis vulgaris: Zeolith und Brennesselextrakt gegen Zellstress

Jörg Schulz



Die Psoriasis ist eine gutartige, genetisch determinierte, chronisch-entzündliche Erkrankung der Haut und teilweise auch der Gelenke. Sie betrifft zwischen ein und drei Prozent der Bevölkerung und ist somit eine der häufigsten Hauterkrankungen. Die Psoriasis ist keine ansteckende Erkrankung und führt auch nicht zu einer Beteiligung innerer Organe. Trotz Kenntnis zahlreicher Details über die Psoriasis ist die genaue Entstehung und Ursache der Erkrankung derzeit noch unbekannt. Eine genetische Veränderung gilt als sicher, der genaue Erbgang ist allerdings ungeklärt. Forschungsergebnisse der letzten Jahre weisen jedoch auf eine bedeutende Rolle des Immunsystems in der Entstehung der Erkrankung hin, weshalb die Psoriasis auch als Autoimmunerkrankung angesehen wird.

Die Psoriasis ist eine multifaktorielle Hautkrankheit, wobei genetische Faktoren sowie Umweltfaktoren für die Entstehung der entzündlichen Veränderungen verantwortlich sind. Genetisch haben dabei die sogenannten *Human Leucocyte antigen* (HLA-Cw6 und HLA-DR 7) eine besondere Bedeutung. Es sind auch Assoziationen von genetischen Variationen bekannt, die speziell die Zytokinwege betreffen (etwa TNF- α und IL-23). Auch gibt es neueste Erkenntnisse über beteiligte Genloci.⁷ Die resultierenden Hautreaktionen sind eine immunologische Reaktion mit Entzündung, Hyperproliferation und gestörter Differenzierung der Keratinozyten. Besonders charakteristisch für die Psoriasis ist das Nebeneinander von Entzündung und epidermaler Hyperproliferation, wobei die Entzündung der epidermalen Hyperproliferation vorausgeht. Die dermale Entzündung induziert die epidermale Hyperproliferation und die HLA-Klasse-II-Expression läSIONALER Keratinozyten.⁸ Durch Einwanderung bestimmter T-Zell-Subpopulationen (etwa Th-1 und Th-17-Zellen) kommt es letztlich zur Produktion von proentzündlichen Botenstoffen (etwa TNF- α , IL-17 und IL-23) und damit zur chronischen Entzündung.

Klinische Symptomatik

Die typischen Hautveränderungen der Schuppenflechte sind scharf begrenzte rötliche, leicht erhabene Krankheitsherde, die von mehr oder minder dichten silbrig-weißen Schuppen bedeckt sind. Die Größe der Herde kann stark variieren von kleinen punktförmigen Herden bis zu mehreren handtellergroßen Hautbezirken, den Plaques. Die oberflächlichen Schuppen lassen sich leicht ablösen, die tieferen sitzen dagegen fester und lassen sich schlussendlich als zusammenhängendes, blattförmiges Häutchen entfernen. In der Folge treten kleine, punktförmige Hautblutungen auf.

Die Psoriasis vulgaris kann akut mit zahlreichen, tropfen- bis münzgroßen Psoriasis-Herden am gesamten Körper auftreten. Zu den klassischen Prädilektionsstellen der Psoriasis vulgaris zählen die Streckseiten der Arme und Beine sowie Gelenke, die unteren Rückenpartien, die Kopfhaut und die Finger- und Zehennägel.

Psoriasis guttata	die gesamte Haut betreffende kleine Effloreszenzen
Psoriasis inversa	Lokalisation an den Beugen der großen Gelenke
Psoriasis intertriginosa	bevorzugt betr. sind Axillen, Bauchfalte, Inguinalbereich
Psoriasis pustulosa	generalisierte Pusteln m. Fieber u. Lymphknotenschwellungen
Pustulosis palmoplantari	Lokalisation: Handfläche und Fußsohle
Acrodermatitis continua suppurativa	Befall von Nägeln und Endphalangen

Tab. 1: Weitere klinische Formen der Psoriasis

Therapiegrundsätze und Prognose

Grundsätzlich stehen topische und systemische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dazu gehören wirkstofffreie Salbengrundlagen sowie Zubereitungen mit Harnstoff und Salicylsäure (Standardrezepturen). Desweiteren werden Anthralin, Glukokortikoide, Vitamine der D-Gruppe, Retinoide und Calcineurin-Inhibitoren empfohlen.¹ Für die systemische Therapie hauptsächlich bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankungsform stehen insbesondere Fumarsäureester, Ciclosporin A, Methotrexat oder Acitretin zur Verfügung. Auch weitere systemische Therapien mit Sulfasalazin, Infliximab, Golimumab oder Ustekinumab sind in Abhängigkeit vom klinischen Schweregrad möglich. Schließlich werden zusätzlich die Phototherapie (UV-B, Balneo-Photo, PUVA) und Klimatherapie erfolgreich angewendet.^{3,4,5,6}

Die Psoriasis ist derzeit nicht heilbar. Krankheitsschübe treten lebenslang auf. Bei einem Teil der Patienten verläuft die Erkrankung kontinuierlich fortschreitend, mit immer ausgedehnterem Hautbefall, während etwa zwei Drittel der Psoriasis-Patienten immer wieder Zeiten erleben, in der die Krankheit nicht in Erscheinung tritt. Etwa ein Drittel der Patienten erleidet schwere Einbußen an Lebensqualität. Diese sind durch körperliche, aber auch psychische Symptome bedingt: gestörte Persönlichkeitsentfaltung oder fehlende berufliche Entwicklung, Mangel an sozialen Kontakten, Minderung des Selbstwertgefühls, Hilflosigkeit und Erschöpfung.² Durch diese In-vitro- und Tierstudien, die immunstimulatorische Eigenschaften von Zeolithen nahelegen, war unser Interesse geweckt, die klinischen Effekte einer Nahrungsergänzung mit oralem Zeolith auf das Immunsystem bei Autoimmunerkrankungen zu untersuchen.

Klinische Untersuchung mit Zeolith und Brennesselextrakt

In einer klinischen Beobachtungsstudie wurden insgesamt 30 Patienten im Alter von 25 bis 77 Jahren mit gesicherter Psoriasis vulgaris evaluiert und einer 12-wöchigen Behandlung mit 3 x 2 Kapseln Nanovit® derma unterzogen, einem speziellen diätetischen Lebensmittel (Inhaltsstoffe pro Kapsel sind 278 mg Aluminiumsilikat, 12 mg Brennesse-Extrakt, 15 mg Tricalciumphosphat, 12 mg L-Asparaginsäure, 10 mg Magnesiumstearat). Vor und am Ende der Therapie erfolgte die visuelle Beurteilung der betroffenen Hautareale, es wurde eine Fotodokumentation durchgeführt und laborchemisch wurden das CrP, das Differenzialblutbild und die Lymphozytendifferenzierung (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) erfasst.

Bei 29 von 30 Patienten ließ sich klinisch eine deutliche Verbesserung der Hautbefunde nachweisen. Sowohl die visuelle subjektive Einschätzung durch Arzt und Patient als auch die Fotodokumentation bestätigte diese Aussage. Eindrucksvoll waren die positiven Veränderungen der befallenen Hautareale nach dreimonatiger Behandlung. Laborchemisch zeigte sich insgesamt eine Abnahme der Leukozyten und Lymphozyten, während sich die Granulozyten leicht erhöhten. Veränderungen gab es auch bei den einzelnen Lymphozytendifferenzierungen, die sich nach der Therapie verringerten. Der T4/T8-Quotient erhöhte sich leicht. Die Mittelwerte aller Parameter waren im Normalbereich und wurden nur von einzelnen Patienten verlassen. Eine leichte Erhöhung des Wertes lag auch beim CrP vor, wobei hier die Mittelwerte bereits außerhalb des Normalbereiches lagen.

Die Veränderung der anderen Parameter (Granulozyten, B-Zellen, T-Helferzellen, Supressorzellen, T4/T8-Quotient, NK-Zellen, zytotoxische T-Zellen, CrP) bewegte sich im Zufallsbereich. Um die positiven Ergebnisse erklären zu können, wurden Zellkulturversuche durchgeführt, die den möglichen Zusammenhang der Hemmung der Hyperkeratose und der Immunreaktion zeigen sollten.

Ergebnisse der Zellkulturversuche

In Zellkulturversuchen zum Verständnis der Wirkungsweise von Zeolithen wurden primäre humane epidermale Keratinozyten dermatologisch unauffälliger Spender (HEK-Zellen) bis zur Subkonfluenz kultiviert und dann einer Stresssimulation für entzündliche Prozesse (Hitzeschock, 2 Std., 44 °C) ausgesetzt. Die überlebenden Keratinozyten reagierten erwartungsgemäß mit deutlicher Hyperproliferation und dem Verlust der Kontakthemmung bei ihrer Vermehrung. Ließ man sie jedoch nach dem Hitzeschock in Gegenwart eines konditionierten Kulturmediums wachsen, glich sich ihr Wachstum dem von ungestressten Keratinozyten an. Die Konditionierung erfolgte mit ebenjenem Zeolith, der in den oben beschriebenen klinischen Untersuchungen Verwendung gefunden hatte. Dabei enthielt das konditionierte Medium in dem einen Falle eine partikuläre Zeolithfraktion (partZ), um den Einfluss topisch applizierten Zeoliths (Krem mit vermahlenem Zeolith) nachzustellen, im anderen Falle nur die Mineralanteile, die durch Feststoff-Sol-Übergänge in die gelöste Phase eintreten (lösZ), um die systemische Wirkung oral aufgenommenen Zeoliths (Kapseln) verfolgen zu können.

In beiden Fällen reagierten die Keratinozyten mit einer Normalisierung ihres Proliferationsverhaltens, der Wiederherstellung ihrer typischen Morphologie und der Kontakthemmung. Analog wurde Kulturmedium auch mit Brennnesselblattextrakt versetzt, dessen Einsatz in der phytotherapeutischen Psoriasis-Behandlung bestens bewährt ist. Zeolith und Brennnesselblattextrakt wirkten gleichermaßen proliferationshemmend auf Keratinozyten nach Hitzestress ein. Am besten entfaltete sich diese Wirkung bei kombinierter Anwendung im Zellversuch. In Abbildung 1 sind einige Wachstumscharakteristika vergleichend dargestellt. In den geschilderten konventionellen Zellversuchen war die Anzahl lebensfähiger Zellen über Färbetechniken (Trypanblau) quantifiziert worden. Im Färbetest führte jeder Messpunkt zum Abbruch der Kultur aller Parallelproben (hier: Triplikate) im jeweiligen Gefäß. Eleganter ist da die zerstörungsfreie Langzeitbeobachtung mit Hilfe der xCELLigence Technik.⁹

Abbildung 1C zeigen einen Ausschnitt aus dem Wachstumsverlauf, der die Effekte antipsoriatischer Additiva zum Kulturmedium gestresster Keratinozyten aufzeigt. Zum Vorteil der zerstörungsfreien, eng gerasterten Messung (ein Messpunkt der Impedanz pro Stunde, Hexaplikate) kommt hinzu, dass nicht nur die Zellzahlen in das Messergebnis (Zellindex) eingehen, sondern auch die Kompaktheit ihres Zelleibs.

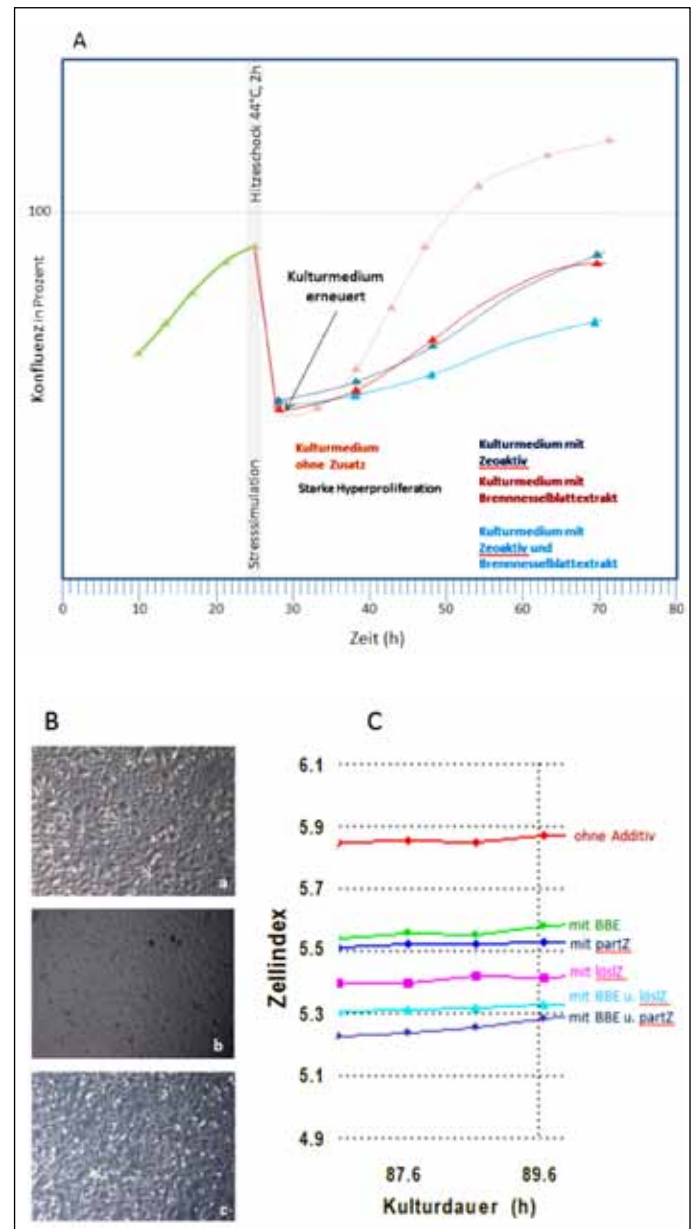


Abb. 1: **A:** Der Einfluss von Hitzestress und anschließender Kultivierung in Medien, die wahlweise ohne bzw. mit Zusatz des Minerals Zeolith, Brennnesselblattextrakt (BBE) oder beidem konditioniert wurden, auf das Wachstumsverhalten primärer humaner epidermaler Keratinozyten.

B: Aufnahmen der Keratinozyten im Phasenkontrast bei 20-facher Vergrößerung, (a) subkonfluentes Wachstumsstadium vor Hitzestress, (b) unmittelbar nach Hitzeschock, (c) nach 48 Stunden Weiterkultur in Gegenwart der löslichen und der partikulären Mineralfraktion (lösZ + partZ).

C: Ausschnitt aus den kontinuierlich gemessenen, Impedanz-basierten Zellindex-Kurven in Gegenwart der Additiva.

Diskussion der Zellkulturergebnisse

Nach Provokation durch Stress (Hitzeschock), der eine lokal Entzündungsreaktion simuliert, reagieren überlebende humane Keratinozyten durch abnormal heftige Proliferation, durch Veränderung der Zellmorphologie, durch partiellen Verlust der Adhäsionsfähigkeit und der Kontakthemmung im Teilungsverhalten. Diese Effekte werden verhindert, wenn Zeolith und Brennnesselblattextrakt einzeln im Kulturmedium vorhanden sind. Der Normalisierungseffekt verstärkt sich bei gleichzeitiger Einwirkung von Zeolith und Brennnesselblattextrakt auf gestresste Keratinozyten.

Die Übertragbarkeit der oben beschriebenen Befunde zur Normalisierung der Zellproliferation auf die Verhältnisse in psoriatischen Hautläsionen wird dann wesentlich gestützt, wenn gezeigt werden kann, dass die einwirkenden Heilmittel nicht noch entzündungsverstärkend wirken. Deshalb wurden in analogen Zellexperimenten THP-1 Zellen (ATCC® TIB-202TM) dahingehend untersucht, wie sie auf einzelne und kombinierte Gabe von Zeolith und Brennnesselblattextrakt reagieren. Nach ihrer Einsaat wurden THP-1 Zellen mit 100 nM phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) zu adhärentem Wachstum und zu monozytischer Differenzierung veranlasst¹⁰ und danach den hier interessierenden Stoffen im Medium ausgesetzt.

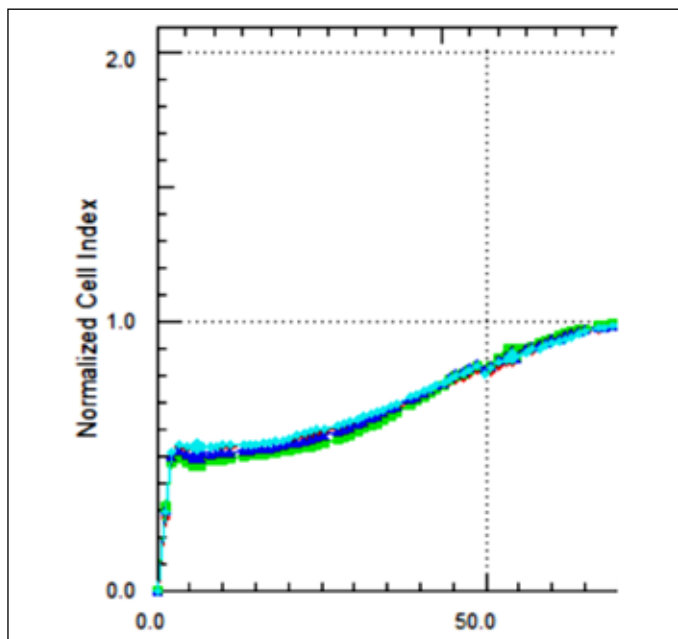


Abb. 2: Kongruente Wachstumskurven von adhären wachsenden, monozytär differenzierten, zur Phagozytose befähigten THP-1 Zellen mit und ohne Konditionierung des Kulturmediums durch partikuläre/lösliche Mineralanteile bzw. Brennnesselblattextrakt, einzeln und kombiniert.



In diesem Differenzierungszustand zeigen THP-1 Zellen an, ob durch Phagozytose aufgenommene Wirkstoffe – auch partikuläre – die Zellen schädigen können. Wie in Abbildung 2 zu erkennen ist, wachsen diese Kontrollzellen im Verlauf von etwa 70 Stunden ungestörter Kultur zur Konfluenz auf, ohne dass die Additiva Zeolith, Brennnesselblattextrakt oder beide in Kombination zu irgendeiner detektierbaren Abweichung geführt hätten. Das ist ein Hinweis darauf, dass am Entzündungsgeschehen beteiligte Immunzellen (Abkömmlinge der lymphozytären Differenzierungsreihe) durch die einwirkenden mineralischen und pflanzlichen Zusätze nicht beeinträchtigt werden.

Zusammenfassung

Die adjuvante Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Nanovit® derma zeigte nach dreimonatiger Behandlung erstaunliche klinische Besserungen. Speziell die Proliferation der Keratinozyten mit den Folgen einer Hyperkeratose konnte gehemmt werden. Dieser Effekt lässt sich aus den Zellkulturversuchen begründen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Zeolithe und der Brennnesselblattextrakt allein eine Proliferation der hitzestressierten Keratinozyten hemmen und dass die Kombination einen noch stärkeren Hemmeffekt (Normalisierungseffekt) aufweist. Die in der klinischen Beobachtungsstudie nicht signifikanten Veränderungen der Entzündungszeichen und Lymphocytdifferenzierungen können möglicherweise darauf hindeuten, dass die Additiva Zeolith und Brennnesselblattextrakt die vorausgehende Entzündungsreaktion nicht oder nur wenig beeinflussen.

Autoren:
 Prof. Dr. Jörg Schulz
 Forschung ICP HealthCare GmbH
 Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
 E-Mail: j.schulz@icp-healthcare.de

PD Dr. K. Gulbin, Dr. H. Gulbin
 Gemeinschaftspraxis
 Bahnhofstr. 31, 19089 Crivitz

Dr. St. Heymann
 ICP HealthCare GmbH
 Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin

Die Zellkulturuntersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Alessandra Silvestri und Dr. Christian Regenbrecht (CPO Berlin) durchgeführt. Diesen Kollegen gebührt unser Dank.

Literatur

- 1 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, AWMF-Reg.-Nr. 013/201 (S3) 2011
- 2 Radtke MA et al.: Mehr als nur eine Hauterkrankung. Pharmazeutische Zeitung 03/2010
- 3 Smith C et al.: Infliximab für severe treatment-resistance psoriasis. Brit. J. Dermatol. 2006; 155: 160-169
- 4 Torras H et al.: A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA-reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. J. Dermatolog. Treat. 2004; 15: 98-103
- 5 Cohen et al.: Dead Sea climatotherapy for psoriasis. Acta Derm. Venereol. 2008; 88: 90-91
- 6 Balasubramaniam P et al.: Fumaric acid esters in severe psoriasis. Brit. J. Dermatol. 2004; 150: 741-746
- 7 Boehncke W et al.: Psoriasis. In: Plettenberg M et al. (Hrsg.): Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Springer Verlag 2000; 177-178
- 8 Marenholz I et al.: Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. Nature Communications 2015; 6:8804
- 9 vgl. www.aceabio.com
- 10 Schwende H, Fitzke E, Ambis P, Dieter P: Differences in the state of differentiation of THP-1 cells induced by phorbol ester and 1,25-dihydroxyvitamin D3. J Leukoc Biol. 1996 Apr; 59(4): 555-61

Daigneault M, Preston JA, Marriott HM, Whyte MK, Dockrell DH: The identification of markers of macrophage differentiation in PMA-stimulated THP-1 cells and monocyte-derived macrophages. PLoS One. 2010 Jan 13; 5(1): e8668