

Biochemische Wirkungen von Peloiden

Möglichkeiten für eine therapeutische Klassifikation

M. Hübner

Zusammenfassung

Viele Pelioide besitzen nachweislich biochemisch begründete Heilwirkungen. Sie wären daher als Arzneimittel einzustufen. Da Pelioide jedoch meist Polykomponentenmischungen sind, lässt sich kein wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoff isolieren und identifizieren. Andererseits könnten nach einer targetorientierten Separierung an rezeptormodifizierten Festphasen zumindest Wirkstoffmischfraktionen (bio-)chemisch klassifiziert werden, indem über ANN biologische Wirksamkeit mit chemischen Probenparametern korreliert wird. Darauf basierend können Heilindikationen bestimmt werden mit dem Ziel einer sachgerechten arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Schlüsselwörter: Pelioide, med. Klassifikation, Polykomponentenmischung, targetorientierte Separierung, neuronale Netzwerke, Rezeptorimmobilisierung

Summary

There is evidence for curative effects of peloids based on biochemical interaction. Therefore, many peloids should be classified as medicinal products. However, as peloids are polycomponent mixtures, it is impossible to isolate and identify their pharmacologically active compounds. On the other hand, at least fractions of active compound mixtures can be isolated by target based separation on receptor modified solid phases and subsequently classified by use of ANN correlating biological efficacy with chemical properties. Based here upon, indications for the pharmaceutical use of peloids can be determined with the scope of an adequate registration.

Key words: peloids, medical classification, poly component mixture, target based analyses, neural networks, receptor immobilization

Resumen

Muchas de las pelitas poseen poder curativo, un hecho comprobado por medio de métodos bioquímicos. Por es motivo tendría que clasificárselas como sustancias medicinales. Debido a que las pelitas, en su mayoría, son mezclas policomponentes, no se puede aislar e identificar una componente que determine su eficacia curativa. Por el otro lado, a continuación de efectuar una separación específica sobre una fase sólida modificada con los receptores, se podría por lo menos clasificar una fracción de las sustancias activas estableciendo mediante la red neural artificial (ANN, artificial neural net) una correlación de la efectividad biológica con los parámetros de ensayo. Basándose en este proceder, pueden establecerse indicadores relacionados con los efectos curativos para así poder obtener una admisión farmacológica legal adecuada.

Palabras clave: Pelitas, clasificación medicinal, mezcla de policomponentes, separación específica (target orientated), ANN (red neural artificial), inmovilización de receptores.

1. Einleitung

Im Rahmen der Bad Neydhartinger Rundgespräche im Mai 2001 wurden Strategien diskutiert, wie dem Dilemma einer gerechten Bewertung von Polykomponentenpräparaten wie Peloiden (Torf, Fango, Schlick, etc.) im Vergleich mit konventionellen Mono- bzw. Oligokomponentenpräparaten begegnet werden kann. Ein Tagungsbeitrag, der eine Klassifizierung von Peloiden unter therapeutischen Gesichtspunkten vorschlägt, wird im Folgenden vorgestellt. Grundlage ist eine bereits bestehende Klassifizierung, die auf geologisch-petrographische Parameter zurückgeht [8, 12].

Es bestehen keine Zweifel, dass Pelioide physikalisch vermittelte Heilwirkung zu erzielen vermögen. Eine Heilung bzw. Linderung von Beschwerden kann dabei über eine Erhöhung der Körperkerntemperatur durch konduktive Wärmeleitung erreicht werden oder über hydrostatische Phänomene. Physikalisch vermittelte Wirkungen sind aber nur ein Aspekt im Wirkspektrum der Pelioide und treten grundsätzlich bei sämtlichen Peloidarten auf. Eine bereits hinreichende Erforschung darf unterstellt werden. Daneben sind für die meisten Pelioide Heilwirkungen dokumentiert, die nur biochemisch erklärt werden können, wie z.B. antivirale [10], antibakterielle [1, 13], antiphlogistische [5] oder immunologische [6] Wirkungen. Ungeklärt ist hingegen weitgehend die Frage, welche Unterschiede im Heilvermögen bei Peloidpräparaten verschiedener Provenienz auftreten und welcher Zusammenhang

zwischen Heilvermögen und chemischer Zusammensetzung besteht. Eine auf (bio-)chemischen Grundbegriffen beruhende Klassifikation, die gebräuchliche Pelioide nach ihrer Wirksamkeit bei einer bestimmten Indikation einordnet, ist bislang nicht vorhanden. Dabei würde gerade eine Klassifikation der Pelioide unter therapeutischen Gesichtspunkten eine Identifizierung ihrer Wirkkomponenten enorm erleichtern, wenn nicht überhaupt erst ermöglichen und eine differenzierte Bewertung ihrer Wirksamkeit gestatten.

Therapeutische Wirksamkeit ist eine wichtige Grundvoraussetzung für die Einstufung eines Präparates als Arzneimittel. In der gegenwärtigen Bewertungspraxis werden entsprechende Befunde für Peloidprodukte jedoch nicht angemessen berücksichtigt, und häufig bleibt lediglich die Einordnung als Medizinprodukt, basierend auf physikalischen Effekten (wobei die Darreichungsform wichtig ist). Die Einstufung hängt zunächst von der Entscheidung des Herstellers ab oder kann aus dem Wirkmechanismus hergeleitet werden [9]. Es wird jedoch kontrolliert, ob der Anspruch des Herstellers im Einklang mit den wissenschaftlichen Befunden steht. Der Hersteller kann dazu aufgefordert werden, weitere wissenschaftlichen Nachweise zu erbringen, falls es Zweifel an der von ihm beanspruchten Indikation oder Wirkungsweise gibt. Solche Zweifel tauchen regelmäßig auf, wenn der Wirkstoff nicht eindeutig identifiziert ist und/oder nichts über den Wirkmechanismus bekannt ist. Das ist bei Peloiden fast immer der Fall, weil Pelioide eine geradezu chaotische Mischung verschiedenster nicht einzeln identifizierbarer Wirkkomponenten enthalten, deren Wirkungsweise zudem weitgehend unaufgeklärt ist. In der Regel kann noch nicht einmal ein wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoff bzw. eine sog. Leitsubstanz identifiziert werden. Darin unterscheiden sich Peloidpräparate von Arzneimitteln auf pflanzlicher Basis,

die zwar ebenfalls Gemische von Wirkkomponenten enthalten, aber zu meist einen oder mehrere dominierende Inhaltsstoffe haben. Das Spektrum der Wirkkomponenten in Peloiden ist wahrscheinlich derart breit gefächert, dass die Einzelkonzentrationen unmessbar gering sind. Man muss davon ausgehen, dass eine immense Vielzahl von Komponenten an der Gesamtwirkung beteiligt ist. Eine vollständige Separierung, Identifizierung und Charakterisierung der einzelnen Wirksubstanzen ist praktisch ausgeschlossen. Daher muss man sich bei einer Klassifizierung auf die Gesamtheit aller in einem Präparat enthaltenen Wirkkomponenten beziehen, nicht zuletzt deshalb, weil die Wirkung auf eine Kombination von Wirkstoffen zurückgeht. Ähnlich wie in der konventionellen Medizin mit Kombinationspräparaten oft andere Wirkungen erzielt werden als mit einzeln verwendeten Komponenten, ist auch in der Peloidtherapie die Gesamtwirkung nicht einfach die Summe von Einzelwirkungen. Zur Analyse von Wirkstoffgemischen gibt es heutzutage Verfahren, die gerade dem Polykomponentencharakter gerecht werden. Nach einer targetorientierten Separierung könnte über eine (bio-)chemische Klassifizierung von Peloiden eine Identifizierung einzelner Wirkstoffmischfraktionen erreicht werden, indem deren biologische Wirksamkeit mit chemischen Probenparametern korreliert wird. Darauf basierend können therapeutische Eigenschaften der einzelnen Klassen beschrieben und ihre Heilindikationen bestimmt werden. Als Basis für eine detaillierte Bewertung von chemischer, biochemischer bzw. mikrobiologischer Wirksamkeit bietet sich die eingangs erwähnte bestehende Klassifizierung als Teil der Begriffsbestimmungen des Deutschen Heilbäderverbandes an, die auf geologisch-petrographischer Basis vorgenommen wurde.

Auf der Basis einer für die Analyse von Wirkstoffgemischen erstellten Klassifikation von Peloiden sind

mechanistische Studien durchzuführen, die das Zusammenspiel verschiedener Wirkstofffraktionen erhellen. Sowohl bei der Identifizierung von Wirkstofffraktionen als auch bei der Aufklärung von Wirkmechanismen müssen in vitro und in silico Untersuchungen Hand in Hand gehen mit klinischen Studien, die nach modernen und den geltenden Rechtsnormen entsprechenden Standards konzipiert sind. Zentrales Anliegen sollte sein, die therapeutischen Eigenschaften und die Wirkungsweise von Peloiden so weit aufzuklären, dass eine Anerkennung im Gesundheitswesen erreicht wird, die dem therapeutischen Nutzen entspricht.

2. Ziele und Wege

Die Ziele bei einer Neubewertung sind:

- Etablierung von modernen Verfahren zur Qualitätskontrolle in der Peloidtherapie,
- Schutz der Verbraucherinteressen in der Peloidtherapie – auch zukünftig,
- äquivalente Anerkennung der Peloidtherapie im Vergleich mit konventionellen Therapieformen.

Hierzu sind folgende Maßnahmen erforderlich:

- Erweiterung der bestehenden Peloidklassifikation um chemische und biologische Aspekte,
- Identifikation von Wirkstofffraktionen unter Berücksichtigung des Dosis-Wirkungsprinzips,
- Untersuchungen zur Pharmakodynamik und soweit möglich Pharmakokinetik,
- Vertiefung von Untersuchungen zum Wirkmechanismus,
- Dokumentation der Heilwirkungen an möglichst verschiedenen Peloidtypen,
- ggf. Präzisierung von Indikationsbereichen,
- Bestätigung der Unbedenklichkeit von Peloidprodukten, Bestimmung von Kontraindikationen.

Originalarbeiten

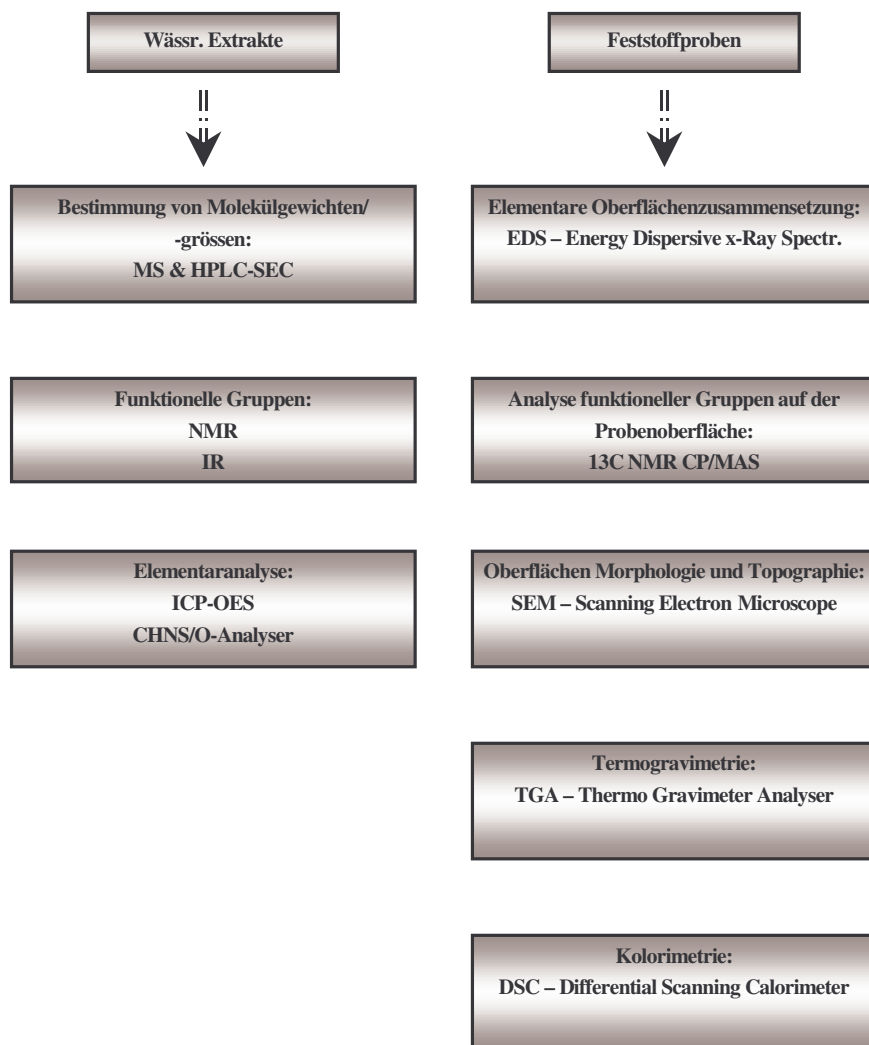


Abb. 1: Für die Peloidanalyse einsetzbare Methoden

Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf die Erweiterung der Peloidklassifikation um chemische und biologische Aspekte und die Identifikation von Wirkstofffraktionen eingegangen werden.

2.1. Allgemeine Charakterisierung von Peloidmaterialien

Eine allgemeine, aber nichtsdestoweniger präzise Charakterisierung der zu untersuchenden Materialien ist unerlässlich zur Bestimmung derjenigen Parameter, die Aufschluss über Heilwirkungen geben. Diese Parameter stellen die Basis für Folgeuntersuchungen dar. Dabei sind zuver-

lässige Standardanalyseverfahren angemessen, die dem gegenwärtigen analytischen Standard entsprechen und in verwandten Fachdisziplinen, wie der organischen Chemie sowie der Boden- und Umweltchemie etabliert sind (Abb.1).

2.2. Rezeptorspezifische Untersuchungen

2.2.1. Strategie

Nachdem Peloidproben möglichst unterschiedlicher Konsistenz und Provenienz umfassend charakterisiert worden sind, kann eine targetorientierte Fraktionierung der wässrigen Peloidextrakte an rezeptormodifizierten HPLC-Festphasen vorgenommen

werden [Abb.2: (a)]. Die erhaltenen Fraktionen sind vollständig zu charakterisieren [NMR, IR, MS, HPSEC, etc; Abb. 2: (c)] und außerdem auf ihre biologische Aktivität zu überprüfen [Abb. 2: (b)], wobei die Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit als Teil der Pharmakodynamik zunächst in in-vitro-Systemen, später an Tiermodellen bzw. in klinischen Studien zu verifizieren ist. An die Pharmakokinetik werden zweifellos durch die strukturelle Vielfalt und die damit einhergehende geringe Konzentration einzelner Wirkstoffe hohe Anforderungen gestellt. Veränderungen der Wirkstoffkonzentrationen und der Metabolitenpiegel in Körperflüssigkeiten lassen sich möglicherweise dennoch mit spektroskopischen Methoden, wie der NMR registrieren. Hierbei werden vollständige Metabolitenprofile erhalten, die nicht notwendigerweise die vollständige Charakterisierung der einzelnen Metaboliten erfordern würden. Es ist aber auch denkbar, dass Veränderungen der Metabolitenprofile sich in HPL-Chromatogrammen von Körperflüssigkeiten manifestieren. Die neu hinzutretenden Substanzpeaks könnten nachfolgend durch gekoppelte HPLC-MS-MS charakterisiert werden und weitere Informationen sowohl über Metaboliten, wie auch Wirkungsmechanismen liefern.

Im nächsten Schritt [Abb. 2: (d)] ist das Datenmaterial aus der Charakterisierung der durch Auftrennung an rezeptormodifizierten HPLC-Phasen gewonnenen Fraktionen (insbesondere sicherlich NMR- und IR-Resonanzen, sowie MS-Signale) mit der jeweiligen biologischen Wirksamkeit in Beziehung zu setzen. Dabei kann auf rechnergestützte Verfahren zurückgegriffen werden. Artificial Neural Networks (ANN) können Korrelationen zwischen Wirksamkeit und chemischen Probenparametern ermitteln und auf Basis der so gewonnenen Information Peloidproben klassifizieren. Die Qualität der Klassifizierung hängt direkt vom Umfang und der Unter-

schiedlichkeit des anfangs zum „Training“ eingesetzten Probenmaterials ab. Durch Einsatz von ANN ist eine objektive Beurteilung einer Probe ohne Zuhilfenahme von Modellen möglich, wobei das gesamte Klassifikationsvermögen durch einen auf Beispieldaten angewendeten Lernalgorithmus erlangt wird [7]. Anhand einer Wirksamkeitsklassifikation können also auch die ursprünglichen, nicht fraktionierten Peloidproben hinsichtlich einer bestimmten Indikation objektiv beurteilt werden. Gleiches gilt für unbekannte Peloidproben, die bis dahin nicht Gegenstand der Untersuchungen waren, oder Proben, die aus einem bereits untersuchten Pool stammen und z.B. zur Qualitätssicherung überprüft werden.

2.2.2. Erfahrungsmaterial

Das unter Abb. 2: (a) angeführte Verfahren der Trennung an rezeptor-modifizierten Festphasen hat sich in der Biosensorik bewährt und verspricht, entsprechend modifiziert, ein optimales Instrument zur Trennung medizinisch wirksamer und medizinisch unwirksamer Peloidkomponenten zu sein. Die unter Abb. 2: (b) genannten Untersuchungen zur biochemischen/physiologischen Aktivität von unter Abb. 2: (a) gewonnenen Fraktionen könnten sich z.B. beziehen auf: Veränderungen des Hormonspiegels, entzündungshemmende, antivirale Wirkungen, Einfluss auf die kontraktile Aktivität der glatten Muskulatur, die Zellproliferation und auf immunologische Aspekte. Die hieraus erhaltenen Befunde können in Kombination mit spektroskopischem Datenmaterial zum ‚Training‘ von Artificial Neural Networks (ANN) [Abb. 2: (d)] verwendet werden.

Ein manuelles Vorgehen scheidet bei der beschriebenen Fragestellung allein schon aus Kapazitätsgründen aus. Wichtiger aber ist, dass ANN bereits erfolgreich zur Klassifizierung des komplexen NMR/IR-Datenmaterials von Körperflüssigkeiten eingesetzt wurden [7]. Hierbei konnten mit

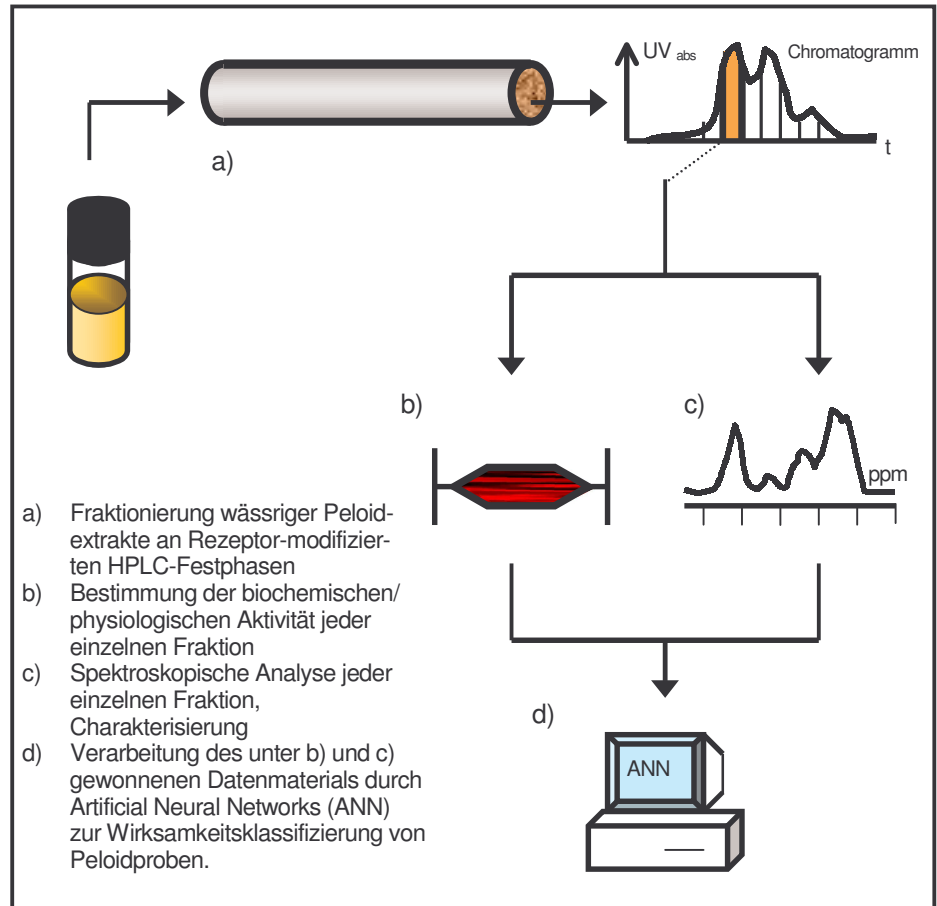


Abb. 2: Klassifizierungsstrategie für Peloide

hoher Sicherheit über die rechnergestützte Klassifikation der Datensätze Indikationen für eine erforderliche Behandlung von Patienten gestellt werden, z.B. Transplantation oder Dialyse bei niereninsuffizienten Patienten. In analoger Weise können ANN ein wertvolles Werkzeug bei der Peloidklassifikation sein. D.h. anstelle eines Klassifikationsergebnisses ‚Transplantation / Dialyse / gesund‘ tritt ‚medizinisch wirksam / medizinisch unwirksam‘. Ähnlich wie Körperflüssigkeiten enthalten Peloidpräparate komplexe Substanzgemische, deren spektroskopische Information nach bestimmten Kriterien kategorisiert werden soll. Die in wirksame und unwirksame Fraktionen aufgetrennten Peloidpräparate dienen dazu, ANN eine Basis zur Erkennung derjenigen Signalkombinationen in den Spektren zu liefern, die wirkungsrelevant sind. Dabei werden spektroskopische

Datensätze objektiv, d.h. ohne die subjektive Auslese bei einem manuellen Vorgehen, analysiert. Man erhält eine Korrelationsmatrix von Wirksamkeit und spektroskopischer Information.

2.3. Mechanistische Studien

Erste mechanistische Studien [2,3] bei Experimenten zum Einfluss von Peloiden auf die Kontraktilität der glatten Muskulatur offenbarten, dass Parameter, wie Einwirkdauer des Präparates u.Ä., entscheidend dafür sind, was für ein Effekt erzielt wird. Dabei sind sogar gegenläufige Prozesse beobachtet worden. Das legt die Vermutung nahe, dass Komponenten mit unterschiedlichen Wirkprofilen involviert sind. Derartige Studien können vertieft und in analoger Weise auf andere Fälle übertragen werden.

3. Perspektiven

Langfristig ließe sich die hier dargestellte Strategie – nach erfolgreicher Anwendung in einem oder zwei ausgewählten Indikationsbereichen – auf weitere Indikationen übertragen, d.h. für weitere Indikationen kann über eine Klassifikation überprüft werden, welche Peloid optimal geeignet sind und welche weniger. Auf diese Art und Weise ließen sich im weiteren Verlauf neue Einsatzfelder für einzelne Peloid erschließen. Es wurde jüngst darauf hingewiesen [4], dass in den kommenden Jahren mit Engpässen entlang der Wertschöpfungskette bei der Arzneimittelentwicklung zu rechnen sei. Die Genomforschung stellt potentielle und validierte Targets in so großer Fülle bereit, dass die Ermittlung von Leitstrukturkandidaten (lead candidates) hiermit nicht Schritt halten kann. Bisher wurden hohe Investitionen im Bereich der kombinatorischen Chemie getätigt, um Substanzbibliotheken zu erstellen. Über Screeningverfahren werden aus diesen Substanzbibliotheken die genannten Leitstrukturen ermittelt. Gleichzeitig wurden die Substanzbibliotheken in Organismen (vorwiegend pflanzliche Organismen und Mikroorganismen) auf potentielle Medikamentenwirkstoffe hin untersucht. Allerdings wurde weder bei Substanzbibliotheken der kombinatorischen Chemie, noch bei Bibliotheken aus Organismen das Potential von breit gefächerten Wirkstoffgemischen ausgenutzt, bei dem vielfältige Kombinationswirkungen möglich sind. Die Blickrichtung zielte immer auf einen oder bestenfalls einige wenige kombinierte Wirkstoffe. Im Fall der den Peloiden in mancherlei Hinsicht ähnlichen Phytopharmaka lag das Augenmerk i.d.R. auf der wirkungsverantwortlichen Leitsubstanz, während Begleitstoffe nur eine periphere Rolle spielten. An dieser Stelle stellt sich die Frage, mit welchem Recht man Therapien mit Polykomponentenpräparaten gegenüber Therapien mit einem

oder wenigen kombinierten Wirkstoffen benachteiligt. Bisher sind bei Peloiden, trotz langjährigen Einsatzes, keinerlei Nebenwirkungen bekannt geworden, was man sonst nur von wenigen Arzneimitteln behaupten kann. Die Wirksamkeit von Peloiden spiegelt sich hingegen nicht nur in der Patientenzufriedenheit wieder, sondern wird durch wissenschaftliche Arbeiten auch außerhalb der Humanmedizin, wie beispielsweise der Veterinärmedizin, belegt [11]. Peloide können durchaus auch auf dem Gebiet der Wirksamkeit mit konventionellen Arzneimitteln konkurrieren und den klassischen Wirksamkeitsmaßstab, der sich vornehmlich an konventionellen, chemisch-synthetischen Produkten orientiert, erweitern. Sie sind somit ein lohnendes Untersuchungsobjekt. ■

Danksagung

Prof. G. Lüttig hat mit seinem Rat einen wertvollen Beitrag zur Entstehung des Skriptes geleistet.

Literatur

- 1 Ansorg, R. & Rochus, W. (1978): Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirksamkeit von natürlichen und künstlichen Huminsäuren. – *Arzneimittelforschung* **28**: 2195 – 2198, Aulendorf (ecv).
- 2 Beer, A.-M., Lukanov, J., Sagorchev, P. (1999 a): The influence of fulvic and ulmic acids, isolated from peat on the spontaneous contractile activity of smooth muscles. – In: Beer, A.M., Lüttig, G., Lukanov J. (Hrsg.): *Moortherapie auf dem Wege ins nächste Jahrtausend*: 28 – 38, Bad Kissingen (Balneologisches Institut).
- 3 Beer, A.-M., Lukanov, J., Sagorchev, P. (1999 b): The effect of aqueous peat extract on the spontaneous contractile activity of smooth muscles. – In: Beer, A.-M., Lüttig, G., Lukanov. (Hrsg.): *Moortherapie auf dem Wege ins nächste Jahrtausend*: 39– 47, Bad Kissingen (Balneologisches Institut).
- 4 Beyer, D. & Steiner, M. (2001): Revolution in der Pharma-F+E: die Folgen der Genomforschung. – *Nachrichten aus der Chemie* **12**: 1427 – 1430, Frankfurt a.M..
- 5 Bellometti, S. & Galzigna, L. (1998): Serum levels of a Prostaglandin and a Leukotriene after thermal mud pack therapy. – *Journal of Investigative Medicine* **46** (4): 140– 145, Thorofare (N.J.).
- 6 Dabrowski, M.P., Smigielskii, S., Szelepin, B. (1999): Immunotropic activity of peat preparation Tolpa (PPT). – In: Beer, A.-M., Lüttig, G., Lukanov, J. (Hrsg.): *Moortherapie auf dem Wege ins nächste Jahrtausend*: 81 – 91, Bad Kissingen (Balneologisches Institut).
- 7 Deer, T. (1997): *Medizinisch-diagnostische Anwendung neuronaler Netzwerke zur Analyse NMR-spektroskopischer Daten von Körperflüssigkeiten*. – Dissertation, 122 Seiten, Universität Bremen (Fachbereich Biologie-Chemie).
- 8 Deutscher Bäderverband e.V. & Deutscher Fremdenverkehrsverband e.V. (1999): *Begriffsbestimmungen für Kurorte, Erholungsorte und Heilbrunnen*. 11. Auflage., 82 S., Bonn.
- 9 EEC Guideline: MEDDEV. 2.1/3 Rev. 5.1 – March 1998: Guidelines Relating to the Demarcation between Directive 90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices, Directive 93/42/EEC on Medical Devices and Directive 65/65/EEC relating to Medicinal Products and Related Directives.
- 10 Klöcking, R., Helbig, B. & Wutzler, P. (2000): Untersuchungen zur antiviralen Aktivität von polyanionischen Torfinhaltsstoffen in vitro und in vivo. – *Geburtsh. Frauenheilk.* **60**: 192, Stuttgart.
- 11 Kühnert, M., Fuchs, V. & Golbs, S. (1989): *Pharmakologisch-toxikologische Eigenschaften von Huminsäuren und ihre Wirkungsprofile für eine veterinärmedizinische Therapie*. – *Dt. tierärztl. Wochenschau* **96** (1): 3-10, Alfeld (Leine).
- 12 Lüttig, G. (1990): *Vorschlag für die Peloid*. – *Heilbad u. Kurort* **42**: 98 – 103, 1 Abb., Gütersloh.
- 13 Naglitsch, F. (1983): *antibakterielle Wirkung und Wiederverwendung von Bädertorfen*. – *Z. Physiother.* **35**: 39–44, Leipzig.



Dr. Matthias Hübner
Bruchhauser Str. 21
28277 Bremen