

Walter Häge

Zeolith (Klinoptilolith)

Die Zeolith-Forschung der Universität Zagreb

Manuskript mit Anhängen. Erstellt für die Gesundheitsstiftung www.selbsteilung-online.com

Die Urheberrechte der Anhänge liegen bei den genannten Wissenschaftlern, denen ich für die Überlassung der Texte und Dokumente großen Dank sage.

Alle anderen Rechte liegen, wenn nicht anders angegeben, beim Autor. Dieser übernimmt für die Aussagen der zitierten Wissenschaftler keinerlei Haftung.

Vorrede

Die umfangreichen wissenschaftlichen Arbeiten der Universität Zagreb bezüglich Zeolith haben erstaunliche Ergebnisse gebracht. Hochqualifizierte Wissenschaftler haben in jahrelanger Forschungsarbeit nachgewiesen, dass Zeolith bei unseren Zivilisationskrankheiten, bis hin zum Krebs, ein Mittel erster Wahl ist.

Diese klinisch belegten Ergebnisse wurden und werden weder von den Schulwissenschaften der westlichen Länder, noch von der Politik wahrgenommen. Es sieht sogar danach aus, dass die Ergebnisse unerwünscht sind.

Würde man nutzlose oder wenig effektive Präparate der Pharmaindustrie durch dieses hochwirksame natürliche Material ersetzen, würden besonders die chronischen Erkrankungen drastisch zurückgehen. Die Folge wären gesunde Menschen und Millardeneinsparungen der Krankenkassen. Aber – so scheint es – *darum geht es überhaupt nicht*. Es geht wohl eher um die Milliardengewinne der Pharmaindustrie. Und die werden durch *krank* Menschen erzielt.

So ergibt sich die absurde Situation, dass Zeolith für Tierzuchtbetriebe zugelassen ist, nicht aber als Nahrungsergänzungsmittel oder gar als Arzneimittel.

Schlachttiere – besonders in Massenhaltung – sollen ihr kurzes und erbärmliches Leben lang optimal gesund bleiben, um die Gewinne nicht zu schmälern. Für sie ist Zeolith ein geeigneter Futter-Zusatzstoff.

Sollen kranke Menschen krank bleiben, damit die Pharmakasse klingelt? Diese Logik drängt sich geradezu auf.

In Desinformations-Kampagnen werden Ärzten und interessierten Menschen zugeflüstert, dass Zeolith toxisch sei, ein nicht ungefährliches Produkt.

Hierzu sollte unbedingt die Stellungnahme von Prof. Dr. Dr. Karl Hecht gelesen werden: *„Wissenschaftliche Stellungnahme zu unwissenschaftlichen Internetinformationen über Zeolithwirkungen bei Menschen“*.

Hochinteressant ist ebenfalls die ca.100-seitige Arbeit von Prof. Dr. Pavelic über Zeolith: *„Zeolithe, die Kraft aus dem Urgestein der Erde“*

Man stelle sich vor: ein Mittel erster Wahl für die Tierzucht soll für den Menschen schädlich sein!

Durch die Methoden der Nichtzulassung für den Menschen plus die angesprochenen Desinformationen bleibt es nur wenigen mutigen Menschen vorbehalten, sich mit Zeolith zu versorgen. Vielleicht gehören Sie dazu!

Wenn in den Anhängen der Wissenschaftler von „Megamin“ die Rede ist, dann ist dies der Markenname, unter dem das Zeolith *zur Zeit dieser Forschung* vertrieben wurde.

Immer wieder sind seit dem Jahr 2005 Zeolithanbieter am Markt aufgetaucht und nach kurzer Zeit wieder verschwunden.

Ich selbst hatte die Hoffnung fast verloren, je wieder einen zuverlässigen Produzenten von mikronisiertem Zeolith zu finden. Nun gibt es in der Ukraine eine Fundstelle, die hervorragendes, nichttoxisches Material liefert.

Die toxologischen Gutachten der Unbedenklichkeit liegen mir vor, auch die bezüglich Radioaktivität. Die Ionenaustauschkapazität ist mit 96% extrem hoch und die Partikelgröße bis maximal 0,05mm zeigt eine Micronisierung, welche die Magen- und Darmwände durchwandern kann.

Ich selbst nehme zur Entsäuerung seit dem Jahr 2003 jeden Tag 1 TL Zeolith in Wasser. Trinke ich Alkohol oder Kaffee oder esse ich etwas fett, dann nehme ich 2 TL. Das bringt mir ein sauberes Bindegewebe, Freiheit von Plaques und keinerlei Belastungen an den Wänden meiner Arterien.

**Es ist hoch an der Zeit, dass wir unsere Gesundheit selbst in die Hand nehmen!
In diesem Sinne will ich die vorliegende Arbeit verstanden wissen.**

Walter Häge

Inhaltsverzeichnis

Statt eines Vorworts: Ernähren Sie sich optimal?

Zur Funktion des Zeoliths *Klinoptilolith*

Bio-Magnetfelder steuern die Körperfunktionen

Zielvorstellung: Optimale Zellgesundheit durch Zeolith.

Magnetfelder des Herzens und des Gehirns

Die Körperzellen, ein in die umgebende Matrix eingebettetes Informationssystem

Die Grundregulation nach Alfred Pischinger

Optimale Gewebsatmung ist Voraussetzung für optimale biologische Leistung.

Bioelektrische Vorgänge sind vorgeschaltet

Fazit und (Noch)-Hypothese

Chronische Entzündungen im Bindegewebe/in Organen

Entzündungsstoffwechsel

Zielvorstellung: Optimale energetische Zelleistung

Die Wirkungen beim Menschen durch Zeolith

Aussagen von Medizinern

Das Mineral Zeolith

Das Zerkleinerungsverfahren

Eigenschaften und Wirkungsweise von Zeolith

Anhänge

Anhang 1a

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Die tribomechanische Aktivierung von festen Stoffen“

„Technologische Probleme, die verfahrenstechnisch gelöst werden“

Anhang 1b

Prof. Dr. Vesna Lelas:

Was ist die tribomechanische Aktivierung fester Stoffe?

Anhang 2

Dr. med. Slavko Ivkovic:

„Anwendung von natürlichen tribomechanisch aktivierten Zeolithen (TMAZ) bei der Behandlung von Hauterkrankungen“.

Anhang 3

Dr. med. Slavko Ivkovic:

„Anwendung von tribomechanisch aktivierten Zeolithen (TMAZ) bei Neurodermitis (Dermatitis atopica)“.

Anhang 4

Dr. med. Ingo-Frithjof Zürn:

„ZEOLITH TMAZ 100% TMAZ - eine medizinische Revolution aus Lavagestein“

Anhang 5

Dr. med. Wolfgang Thoma:

„Zusammenfassung zum Vortrag über Megamin vom 04.10.2001“

Anhang 6

Prof. Dr. Stanko Ursic:

„Physikalisch-Chemische Eigenschaften und die Interaktionen von verfahrensgemäß behandelten Klinoptilolithen.“

Anhang 7

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Einfluss von Zeolith TMAZ bzw. Megamin auf Tumore“

Anhang 8

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Tumorbildung bei Hunden“

Anhang 9

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Der Einfluss von Megamin auf Krebserkrankungen“

Anhang 10

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Bestfallanalyse bei Patienten mit Krebserkrankungen“

Anhang 11

Prof. Dr. med. Kresimir Pavelic

„Natürliches Zeolit-Klinoptilolith - neues Mittel in der Antikrebs-Therapie“

Anhang 12

Prof. Dr. med. Kresimir Pavelic

„Immunstimulatorische Wirkung von natürlichem Klinoptilolith als möglicher Mechanismus antimetastatischer Fähigkeit“

Anhang 13

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Chemischer Aufbau und Struktur von Klinoptilolith“

„Physikalisch-chemische Eigenschaften von Klinoptilolith“

Anhang 14

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Der Einfluss von Megamin auf Diabetes Mellitus“

Anhang 15

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Antioxidative Eigenschaften von Megamin – Untersuchungen an der Klinik HUMANOMED 2 in Villach/Österreich“

Anhang 16a

Prof. Dr. Uwe Andresen; Prof. Dr. Helga Sauerwein u.a.:

„Antioxidativer Stress und Therapie von Verbrennungen beim Hund“ in:

„Tierärztliche Umschau 2/2003: Die wissenschaftliche Arbeit in deutscher Sprache als Anhang 16b.“

Anhang 16b

Dr. sc. Ljiljana Bedrica, Professor, Dr. sc. Darko Capak, außerord. Professor, Dr. sc. Ivica Harapin, docent, Dr. sc. Tomislav Babic, Oberassistent., Mr. sc. Berislav Radisic, Assist., Dr. sc. Vladimir Hahn, außerord. Professor, Dr. sc. Dalibor Potocnjak, Oberassistent. Mr. sc. Darnjan Gracner, Assist., Dr. sc.

Marijan Cergolj, Professor, Dr. sc. Antun Tomaskovic, Professor, Dr. sc. Tomislav Dobranic, docent, Dr. sc. Stipica Curic, Professor Dr. sc. Zeljko Pavicic, Dozent Iva Mayer, Dr. vet. med.:

„Anwendung des natürlichen Zeoliths Clinoptilolith bei der Behandlung von Verbrennungen einer Hundin und zwei Welpen“.

Anhang 17

Dr. Slavko Ivkovic, Facharzt für innere Medizin:
„Oxidativer Stress bei Diabetes mellitus“

Anhang 18

Dr. Slavko Ivkovic, Zagreb, Kroatien,
Dr. Ulrich Deutsch, Negast, Deutschland,
Dipl.-Med. Angelika Silberbach, Richtenberg, Deutschland,
Dr. Erwin Walraph, Immunologie-Labor, Neubrandenburg, Deutschland,
Dr. Marcus Mannel, Ad libitum Medical Services, Berlin, Deutschland:

Nahrungsergänzung mit tribomechanisch aktiviertem Zeolith Klinoptilolith bei Immunmangelsyndrom –
Wirkungen auf das zelluläre Immunsystem

Anhang 19

Prof. Dr. J. Schulz, HELIOS Klinikum Berlin-Buch
PD Dr. K. Gulbin, Dr. H. Gulbin, Crivitz
Dr. S. Ivkovic und Dr. P. Bendzko, Berlin

Fallkontrollstudie (Therapie der Schuppenflechte mit Megamin-TMA). Neue Möglichkeiten bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) mittels neuartiger Antioxidanzien.

Anhang 20

Prof. Dr. J. Schulz, HELIOS Klinikum Berlin-Buch
PD Dr. K. Gulbin, Crivitz
Dr. S. Ivkovic und Dr. P. Bendzko, Berlin Buch

Fallkontrollstudie (Therapie des Diabetes mellitus mit Megamin-TMAZ)
Klinische Wirkungen von TMAZ bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Statt eines Vorworts: Ernähren Sie sich optimal?

Nach den neuesten Erkenntnissen der Biologie ernähren wir uns hauptsächlich von Licht, da die gespeicherte Lichtqualität im Zellkern einer der Hauptfaktoren für die Zellgesundheit ist. Den notwendigen Lichtanteil für die Funktion unseres biologischen Systems erhalten wir zum Ersten über die Atmosphäre und zum Zweiten über die Nahrungsmittel.

Der Lichtspeicherwert eines Nahrungsmittels ist der entscheidende Faktor. Dieser ist (schulwissenschaftlich nachweisbar durch die Biophotonen-Analyse) um so schlechter, je verarbeitetere ein Nahrungsmittel ist. Am Ende dieser Liste stehen die Fertigprodukte aus der Dose, aber auch die aus der Tiefkühltruhe.

Zum Beispiel: Das schöne und mir vielleicht wohlschmeckende Mischgemüse aus dem Tiefkühlregal ist in diesem Sinne unwertig, weil die einzelnen Sorten getrennt vor-verarbeitet wurden, damit sie dann zusammen gar sind. Dazu kommen optische Aufheller und/oder Farbstoffe, welche die originale Frisch-Farbe vortäuschen sollen plus die sonstigen verarbeitungstechnisch notwendigen Zutaten, die ja alle nicht deklarierungspflichtig sind.

Wenn dann noch „natürliche Aromen“ auf der Packung steht, dann dürfen wir meist die Ausscheidungen von Bakterien oder Pilzen mitessen, welche einen Originalgeschmack verstärken oder vortäuschen. Oder es sind mikrokleine Sägespäne eines bestimmten Baumes oder sonstige Leckereien, die erlaubt sind, weil natürlich!

Was der Lebensmittelhersteller alles zufügen darf und nicht deklarieren muss, stellt sich der ahnungslose Verbraucher überhaupt nicht vor – selbst die ofenfrischen Brötchen sind in der Regel Tage alte Teiglinge, weit weg von jeder Frische. Nur, sie kommen frisch aus dem Ofen! Und damit sie so gut aussehen, dürfen über 1000 Chemikalien undeklariert hineingebacken werden, so genannte „Feinchemikalien“. Auch sie sind nicht deklarierungspflichtig, der „Höchstmengenverordnung“ sei Dank!

Die schnelle und oft achtlose Küche hat ihren Preis, besonders wenn der Mikrowellenherd noch dazu mit im Spiel ist. Ein Leben mit wenig Bewusstsein hat einen sehr hohen Preis!

Also: Wir müssen keiner „Ess-Glaubensrichtung“ angehören, um uns vernünftig zu ernähren, wir müssen nur Wissen und Denkfähigkeit in Handeln umsetzen.

- Das heißt weniger Zucker, keine Limonade, keine Fruchtnektare oder sonstige schillernden Getränke. Viele von uns nehmen täglich die bis zu zehnfache Menge Zucker zu sich, als der Körper evolutionär vertragen kann. Denken Sie auch beim Bäcker an die vor Zuckerpampe tiefenden Kaffeestückchen, die oft noch mit süßer Masse gefüllt sind.
- Essen Sie mehr Fisch, jedoch achten darauf, dass Sie keinen aus der Massentierhaltung auf den Tisch bekommen. Insbesondere Lachs, Forelle (oder die Neuzüchtungen wie „Lachsforelle“) sind optisch wunderbar anzusehen, aber in der Regel so stark belastet wie Hähnchen- oder Schweinefleisch aus der Massentierhaltung. Vorsicht auch bei den Riesengarnelen! Den Chemikern ist auch hier die Massentierhaltung in Kunstbehältnissen gelungen. Sie sind deshalb jetzt überall zu haben.
- Essen Sie frisches Obst und Gemüse, möglichst aus biologischer Erzeugung.
- Trinken Sie mindestens einen Liter Wasser täglich. Zwei Liter sind wesentlich besser, bis zu drei Liter optimal: Sie schonen damit in hohem Maße die Nieren, denn die Ausscheidungsprodukte werden so gut verdünnt. Auch wird die Kristallbildung in den Nieren verhindert und es entstehen keine Nierensteine.

- Rauchen Sie nicht.
- Vermeiden Sie Dosenkost zu 100% (wenn möglich).
- Vermeiden Sie, so weit dies Ihre Zeit zulässt, Tiefkühlkost. Lieber ein simples Mahl als ein eines vom Food-Designer.
- Vermeiden Sie Fleisch aus Quälzucht und Eier aus Massentierhaltung. Das neue europäische Biosiegel als Mindestanforderung für Lebensmittel sollte unser unterster Standart werden, denn immerhin muss der Inhalt zu 95% nach den EU- Richtlinien produziert sein. Vermeiden Sie unbedingt den Kauf von Putenfleisch. Die Massenaufzucht dieser Tierart ist dermaßen widerlich und quälend, dass jedem Esser die Putenstreifen im Halse stecken bleiben würden, wüsste er, was mit diesem Tier vorher geschah.
- Behalten Sie beim Kauf immer im Hinterkopf, dass die Erzeuger oder/und der Handel mit allen Tricks versuchen könnten, Bioware vorzugaukeln. (*Frische Eier vom Bauernhof* heißt, dass die Eier frisch im Rahmen der Verordnungen sind und dass man diese Eier auf diesem Bauernhof kaufen kann. Dies sagt absolut nichts über die Haltung und die Fütterung aus! Der verkaufende Bauer braucht deshalb kein einziges Huhn zu besitzen. Oder er hält sich 50 Vorzeigehühner für vorwitzige Bio-Kunden, denen man dann die glücklichen Hühner vorführen kann.
- Vermeiden Sie alles, worauf Sie wirklich keine Lust haben. Sie müssen auch keine Milch trinken. Große Teile der Menschheit sind heute milchunverträglich, weil ihr Körper den Milchzucker nicht verarbeiten kann. Sollten Sie zu jenen Menschen gehören, dann richten Sie sich eben ein, Werbung für Milchprodukte hin oder her. Aber - auch wenn Sie Milch vertragen – sei Ihnen bewusst, *dass Milch grundsätzlich im Darm verfault*, weil sie vom menschlichen Organismus nicht verarbeitet werden kann (außer Muttermilch). Wird Milch sauer vergoren (Joghurt, Käse), dann kann der Körper diese Erzeugnisse verarbeiten.

Zur Funktion des Zeoliths *Klinoptilolith*

Mit dem Begriff *Zeolith* ist immer *Klinoptilolith* gemeint, denn es gilt von den über 100 Zeolitharten als das einzige, welches zur Aufnahme eines lebendigen Organismus geeignet ist.

Hauptbestandteil von Zeolith ist Silicium, ein wichtiges Spurenelement. Nach Sauerstoff ist es das zweithäufigste Element auf diesem Planeten.

Der menschliche Körper enthält ca. 1,5 g Silicium. Es ist im gesamten Gewebe verteilt.

In der Natur vorkommende Silicium-Verbindungen haben eine durchschnittliche Größe von 50 Mikrometern. Größere Partikel können vom Organismus nicht verarbeitet werden.

Hiermit erklärt sich die oft anzutreffende Unterversorgung, obwohl Silicium-Verbindungen in der Natur sehr reichlich vorkommen.

Aus diesem Grund ist Silicium in der Nahrung relativ schwierig zu verwerten. Es wird angenommen, dass nur 5% der Siliciumverbindungen vom Körper aufgenommen werden. Bei optimaler Ernährung und optimaler Zellatmung ist dies jedoch ausreichend.

Durch Fehlernährung ergeben sich Mangelzustände, welche die Zellatmung heruntersetzen.

Die vielen Stresssituationen unseres Lebens beeinträchtigen ebenfalls unsere Zellatmung.

Dazu kommt der Alterungsprozess und vor allem die Einlagerung von Giftstoffen im Gewebe.

Werden diese nicht entzündlich abgebaut, bilden sich so genannte Plaques, also Giftstoffdeponien: im Gewebe, an den Wänden der Blutgefäßen, an den Gelenken usw. usw.

Jetzt sinkt die Aufnahmequote von Silicium unter die notwendigen 5%. Durch diese Unterversorgung verringert sich die Zellatmung weiter. Es entsteht ein negativer Kreislauf, bei dem am Ende die Zellen aus Mangel an Sauerstoff auf Blutzuckeratmung umschalten: Die Krebszelle ist geboren. die irgendwann keine elektrischen Aktivitäten mehr aufweist.

Die zusätzliche Aufnahme von Silicium kann durch das Zeolith *Klinoptilolith* erfolgen, in der Körnungsgröße kleiner als 0,05 mm. Diese winzigen Zeolithpartikel können den Magen-Darmtrakt verlassen, indem sie die Wände durchqueren und in den Körper eindringen.

Wie vorher schon im Darmtrakt, können sie dann im Körper ihre segensreiche Wirkung entfalten, indem sie durch Kapillarkwirkung die toxischen Partikel in ihre Hohlraum-Tetraeder aufsaugen. Diese nun mit unliebsamem „Müll“ gefüllten Partikel verlassen den Körper über die Ausscheidungsorgane. Dies ist, was man in der Komplementärmedizin „entsäuern“ oder „ausleiten“ nennt.

Nun können die Zellen, die von ihrem umgebenden Ballast befreit sind, wieder mehr Sauerstoff aufnehmen und atmen.

Entzündungsvorgänge entstehen nicht mehr, weil die Entzündungs-Verursachungen (die toxischen Partikel) entfernt wurden. (Fremdstoffe im Gewebe kann der Körper nur durch Entzündungen nach außen befördern).

Nur so kann einer weiteren Verminderung der Zellatmung vorgebeugt werden. Nach dem Ausgleich der Mangelerscheinungen kommt es zur Optimierung der Zellatmung und zum Verharren auf hohem Niveau.

Zu unerwünschten Begleiterscheinungen durch eine Überversorgung kann es nicht kommen, da Silicium unproblematisch über die Nieren ausgeschieden wird.

Die Entsäuerungsfunktion des Zeoliths versetzt den Körper wieder in die Lage, sein Gleichgewicht herzustellen. Der Begriff dazu ist *Grundregulation*.

Mit ihr bekommt der Körper die Kraft, seine Selbstheilungskräfte zu mobilisieren. Diese regenerieren die ehemals kranken Zellen, wo immer dies auch im Körper ist: der Mensch wird Gesund.

Die von der Universität Zagreb veröffentlichten Erfolge ihrer Zeolithstudien an Mensch und Tier gründen sich auf diesen Wirkungszusammenhängen: Die Zelle wird von Fremdlasten befreit, kann wieder optimal mit Sauerstoff atmen und sich regenerieren. Dadurch ist sie wieder voll funktionsfähig.

Bio-Magnetfelder steuern die Körperfunktionen

Um zu einem umfassenden Verständnis der Zeolithwirkung zu gelangen, muss die Körperelektrizität verstanden werden.

Ebenso das, was Prof. Dr. Alfred Pischinger „Grundregulation“ nennt. Erst danach ist verständlich, wie tiefgreifend und wie revolutionär dieses unscheinbare Vulkangestein mit seinen Hohlräumen wirkt. Erst durch diese Fakten wird allmählich klar, welcher Schaden uns Menschen durch die Nicht-Zulassung des Minerals zugefügt wird.

Obwohl 1910 in den USA jegliche Elektrotherapie als unwissenschaftlich erklärt und gesetzlich verboten wurde, ging die Erforschung der elektrischen Eigenschaften lebender Systeme weltweit weiter. Im 20. Jahrhundert wurden die ersten Messgeräte für Herz, Muskeln und Gehirn entwickelt.

Max Planks und Albert Einsteins Theorie von den Lichtquanten teilte sozusagen die Wissenschaft in das Lager der (weiterhin) Materialisten und jene, welche den elektromagnetischen Feldern im Organismus Bedeutung beimaßen. Anfangs hielt man die elektromagnetische Komponente der Zellen für deren Nebenprodukte. Es begann eine neue Forschung der „elektromagnetischen Medizin“.

Der erste Führende Vertreter des wissenschaftlichen Establishments war *Prof. Dr. Harold Saxon Burr*, von der Yale-Universität. Sein Gebiet: Untersuchungen über bioelektrische Potentiale bei Lebewesen. Mit dem Philosophen F.S. Nortrop schrieb er die „Elektrodynamische Theorie des Lebens“. Burrs Behauptung schon 1936: Das elektrische Feld bestimmt das Verhalten der Materie. Somit ist die Natur grundsätzlich elektrodynamisch. Erst dann kommt das Stoffliche und mit ihm die Chemie.

Burr untersuchte den Ahornbaum, an welchen er ein Voltmeter anschloss. So wurden dessen elektrische Aktivitäten gemessen. Burrs Ahornbaum-Studie ging über 23 Jahre, von 1943 bis 1966. Sie bewies, dass Bäume ein bioelektrisches Feld besitzen. Von 0 bis 500 Millivolt war diese Baumelektrizität messbar, wobei die Intensität mit Morgen und Abend, mit Tag und Nacht, mit der Luftelektrizität und dem Erdmagnetfeld zu tun hatte.

Bei Frauen konnte *Burr* den Eisprung durch die Körperelektrizität *an den Fingern* feststellen, die ja keine Nervenverbindung zu den Eierstöcken besitzen. Dies beschrieb Burr bereits 1935. Eine Revolution schien sich mit seinen Anfangs-Erkenntnissen anzubahnen, aber, Burr wurde einfach ignoriert: Keinerlei Forschungsbedarf auf diesem Gebiet. Erst 1974 wurde Burrs Entdeckung zur Ovulation patentiert und ein System zur Geburtenkontrolle daraus abgeleitet.

Burrs Arbeit tangierte die Pharmaindustrie, welche gerade einen unglaublichen Aufschwung erlebte. Die Ärzte verordneten gegen alles chemische Produkte und der Glauben an deren Heilkraft war in der Regel noch unerschütterlich. Heilung durch Energie wurde schlichtweg als Quacksalberei, bestenfalls als Placebo-Behandlung abgetan.

Wie *Gurwitsch* postulierte *Burr*, dass ein Tumor sich *vor* seiner Materialisierung im menschlichen Energiefeld zeigt. Entdeckte man - so Burr - die Störung des Energiefeldes rechtzeitig, um dieses zu harmonisieren, käme es nicht zum Ausbruch des Krebses. In Versuchen mit Mäusen bewies Burr, dass Tumore etwa 2 Wochen vor deren Ausbruch durch große Spannungs-Schwankungen im Brustbereich vorhersagbar waren.

Damit hat Burr das Medizin-Establishment massiv auf den Plan gerufen: In zahlreichen Kritiken wurde Burr als Scharlatan gebrandmarkt.

Es dauerte bis etwa 1980, um in neuen wissenschaftlichen Studien festzustellen, dass ein Tumorgewebe im Frühstadium eine etwa siebenfach stärkere elektrische Leitfähigkeit besitzt als normales Gewebe. Im Spätstadium geht die Leitfähigkeit (das elektrische Potenzial) gegen null (das entspricht den Erkenntnissen von Popp, dass Tumorgewebe stark strahlt, bis die Zelle energetisch „leergelaufen“ ist. Dann ist keine Biophotonenstrahlung mehr messbar).

Magnetfelder des Herzens und des Gehirns

Der Holländer *Dr. med. W. Einthoven* (1860-1927) maß um 1900 die elektrische Aktivität des Herzens mit einem Galvanometer. Er erhielt dafür 1924 den Nobelpreis. Die Weiterentwicklung seiner Entdeckung ist das Elektrokardiogramm (EKG).

Jeder Herzschlag beginnt mit einem elektrischen Impuls im Herzen. Der so ausgesendete Herzstrom gelangt über die Blutbahnen bis in die äußersten Gefäße (deshalb lässt sich das EKG an jedem Punkt der Haut aufzeichnen).

Da elektrischer Strom immer bei seiner Weiterleitung um den Leiter ein Magnetfeld aufbaut, ist das Herzmagnetfeld im gesamten Körper vertreten. Dieser Nachweis gelang 1963. Gleichzeitig wies man nach, dass dieses innerkörperliche Herz-Magnetfeld nach außen in den umgebenden Raum abstrahlt. In etwa 5 Meter Entfernung vermischt sich dieses Feld mit anderen Feldern, so dass es lediglich eine Frage der Messtechnik ist, bis man hier genaueres sagen kann.

Die weitere Forschung am Herz-Magnetfeld (um 1970) ergab ein neues Diagnosegebiet, die *Magnetokardiografie*.

Um 1930 wurde bekannt, dass auch im Gehirn Strom fließt. Mit dem nun entwickelten Elektroenzephalogramm (EEG) konnte die Neurologie nun das Gehirn-Magnetfeld messen und bewerten (die Gehirnströme sind etwa 100 mal schwächer als die des Herzens).

Das nun entwickelte Magnetoenzephalogramm (MEG) konnte die Bio-Magnetfelder des Gehirns nun noch klarer messen. Ein Magnetoretinogramm zeichnet die Hirnmagnetfelder *außerhalb des Kopfes* auf. Wie das Herzmagnetfeld, ist auch das Hirn-Magnetfeld außerhalb des Körpers messbar.

Nun begann ein Forschungswettlauf in der Biomagnet-Forschung. Es wurde erkannt, dass jeder Muskel in sich und *um sich herum* magnetische Impulse erzeugt. Jede Körperbewegung strahlt eine dafür spezifische „Magnetfeld-Melodie“ in den umgebenden Raum ab.

Wie werden diese bioelektrischen Felder erzeugt? Auch das ist inzwischen entschlüsselt: Es ist die Bewegung elektrisch geladener Ionen (Natrium-, Kalium-, Magnesium-Ionen), welche durch die Zellmembranen fließen, um sich permanent auf- oder abzuladen. Es entstehen so Signalwege (Stromflüsse), welche z.B. die Muskelbewegungen steuern. Aber auch schon die kleinste Verletzung, z.B. ein Schnakenstich, erzeugt eine Depolarisationswelle, welche die Reparatur einleitet. Dieses Verletzungssignal ist ein technisch einwandfrei messbarer Strom.

Da unser Verletzungsstrom fließt, muss ein funktionierender Stromkreis vorausgesetzt werden. Da dieser Strom sich im Körper bewegt, muss eine Spannung vorliegen.

Diese (elektrische) Informationsübertragung ist das „Aktionspotential“. Es ist, genauer ausgedrückt, die Potentialdifferenz einer Zelle bei Erregung durch eine schnelle Veränderung der Zellmembran-Leitfähigkeit für Natrium- und Kaliumionen. Es entsteht ein „Aktionsstrom“. Für jede Zellart gibt es ein spezifisches Aktionspotential, das immer gleichförmig abläuft.

Da jede Zellart spezifisches Gewebe bildet, besitzt jede Gewebeart ihren spezifischen Aktionsstrom.

Zellulare Probleme in einem bestimmten Gewebe oder in einem Organ liegen im schlechten Aktionspotential des Zellverbandes begründet. Gewebe- oder Organprobleme können somit durch ihre zellularen Erregungsveränderungen (veränderte Informationsübertragung) identifiziert und bewertet werden.

Wenn nun die lange als „esoterisch“ belächelten magnetischen Felder im Menschen und um den Menschen messbar sind, heißt das lediglich, dass wir heute die technischen Messapparaturen dafür haben. Welche Felder es da *noch* geben könnte bleibt uns heute noch wissenschaftlich verborgen.

Spekulation ist im Moment noch, dass von seriösen Heilern - welche durch Handauflegen heilen - starke Ströme (elektrische und magnetische Aktivitätsmuster) von Händen bzw. Fingern ausgehen, welche einen Heilungseinfluss auf die (schwachen) Magnetfelder der kranken Organe des Patienten haben könnten. Im Körper des Patienten würden sich die magnetischen Muster des Heilers ausbreiten.

Seit alters her nennt man die Fähigkeiten solch heilender Menschen „magnetisch“. Mit Sicherheit ist hier „magnetisch“ kein Synonym für etwas Okkultes, sondern die Bezeichnung eines Zustandes, bei dem tatsächlich (Heil)-Strom fließt.

Die Körperzellen, ein in die umgebende Matrix eingebettetes Informationssystem

Bis heute stellt man sich die Zelle als ein in sich abgeschlossenes Gebilde vor, außen von den Zellmembranen begrenzt, innen gefüllt mit Flüssigkeit. Die biochemischen Reaktionen fänden, so diese überholte Vorstellung, innerhalb der Zellflüssigkeit statt. Durch chemische Reaktionen, so meinte man, würde Energie freigesetzt, Gifte abgebaut und alle Lebensvorgänge gesteuert.

Heute weiß man, dass kaum Flüssigkeit in der Zelle ist, dass sie aus einem komplexen Netzwerk von Strukturen besteht (Röhren, Balken, Fasern usw.), und dass sich in diesem Geflecht Moleküle als „Kugeln“ bewegen. Das Zellwasser ist nicht *in* den Hohlräumen, sondern im Stützgerüst (Zytoskelett) eingebunden.

Beim Erwachsenen (mit etwa 75 kg Gewicht) sind es 16 bis 18 Liter extrazelluläre Flüssigkeit, die sich in einem ständigen Fluss befindet, in einem „inneren Kreislauf“.

Je besser (schneller) die tägliche Umlaufgeschwindigkeit dieses inneren Kreislaufs ist, desto leistungsfähiger ist der Mensch (wenn denn seine Einlagerungen verschwunden sind).

Wichtig für jeden von uns ist zu diesem Thema, dass vermehrte Kochsalz-Aufnahme den Druck sinken lässt, während kochsalzarme Kost die Umlaufgeschwindigkeit erhöht (der *onkotische Druck* steigt an).

Das Zellgerüst ist nun über die Außenfläche mit dem Bindegewebe verbunden und nach innen mit dem Zellkern und den Genen. Alle Zellen sind miteinander vernetzt, bilden ein lebendiges Netzwerk, bei dem es keine Hierarchien gibt. Es gibt nichts Übergeordnetes und nichts Peripheres: Wenn eine einzelne Zelle beschädigt ist, sind alle anderen mitbetroffen.

Unser biologisches Zell-System ist ein einziges dynamisches Informationsnetz, bei dem sich Zellen in „Interessenverbände“ aneinander binden, um sich nach Beendigung der Interessengemeinschaft wieder voneinander zu lösen. Wenn einer Zelle der Platz nicht genehm ist, an welchem sie sich befindet, zieht sie weiter, bis es ihr angenehm ist. Oder Zellen ziehen

dorthin, von einem Verletzungsstrom-Signal angestoßen, wo sie beschädigte Hautzellen reparieren können. Zellen bauen für diese Dynamik Verbindungselemente auf, kappen diese bei Bedarf wieder, lassen diese gar schrumpfen oder sich auflösen, um sich neu zu binden.

Hier kann verständlich werden, was die Neurobiologie sagt, dass es so genannte „Geist-Befehl-Schnittstellen“ gibt, welche sich im Hypophyse bilden und – je nach gedanklicher Vorsteuerung – so genannte *Neuropeptide* aussenden.

Mit den Neuropeptiden scheint die Neurobiologie das Zwischenglied zwischen steuerndem Geist und sich verändernden Körpermaterie gefunden zu haben:

Gedanken materialisieren sich im Gehirnraum in der Hypophyse zu kleinen „Fädchen“, Neuropeptide genannt, welche die Gedankeninhalte gleich einem winzigen Schlüssel encodiert haben. Das Körperbewusstsein transportiert diese materiellen Weisungen über die Blutbahn exakt zu denjenigen Körperzellen, die resonant zu den geistigen Inhalten sind. Dort finden sie den Rezeptor, in welchen sie sich andocken können. Der Schlüssel dreht sich und die Körperzelle erhält damit die aktuelle Anweisung, um chemisch zu reagieren. Fazit: Ich kann mit meinem Geist gemäß meiner Zielrichtung Körpermaterie verändern.

Körperzellen bilden Körpersysteme wie Kreislauf, Nerven, Verdauung, Bewegung, Organe, Drüsen. Sie sind jeweils in ein faseriges Gewebe eingebettet, in Bindegewebe (extrazelluläre Matrix). Diese Bindegewebs-Matrix bildet eine Einheit durch den gesamten Körper hindurch – sie ist das größte unserer Organe - und hat Verbindung in den Innenraum jeder einzelnen Zelle.

Durch Kompression und Dehnung werden im gesamten Körper elektrische Felder erzeugt. Selbst die kleinste Dehnung oder Straffung eines Muskels erzeugt einen elektrischen Impuls, in welchem eine genaue Information enthalten ist, welche durch die Bindegewebs-Matrix weitergeleitet wird. So geschieht es auch durch die feinen Nadelstiche der Akupunktur, welche den gestörten elektrischen Fluss wieder in Gang setzen.

Die Grundregulation nach Alfred Pischinger

Prof. Dr. Alfred Pischinger (1899-1983), der Wiener Histologe und Embryologe, hat im lebenden Organismus eine *Grundregulation* erkannt. Sie entfaltet sich, über das Blut kommend, bis in die Zellen hinein. Alle Krankheiten, so Pischinger, kommen über diesen Weg in den Menschen und werden irgendwann chronisch. Auch die Giftstoffe gehen den Weg über das Blut und breiten sich dann im ganzen System aus.

Höchste Bedeutung hat der PH-Wert des Blutes und der Körperflüssigkeiten. Es entsteht ein „elektrostatistischer Grundtonus“ im Organismus, welcher entscheidend dafür ist, ob, wie und in welcher Qualität die steuernden Substanzen (Hormone, Neurotransmitter, Neuropeptide und andere Substanzen) in die Zellen gelangen. Auch die Qualität der Körpergelenke, ihre Beweglichkeit und ihre „Schmierung“ wird vom PH-Wert bestimmt.

Unsere zivilisatorische Übersäuerung, diese stille Volksseuche, hat unabsehbare Folgen!

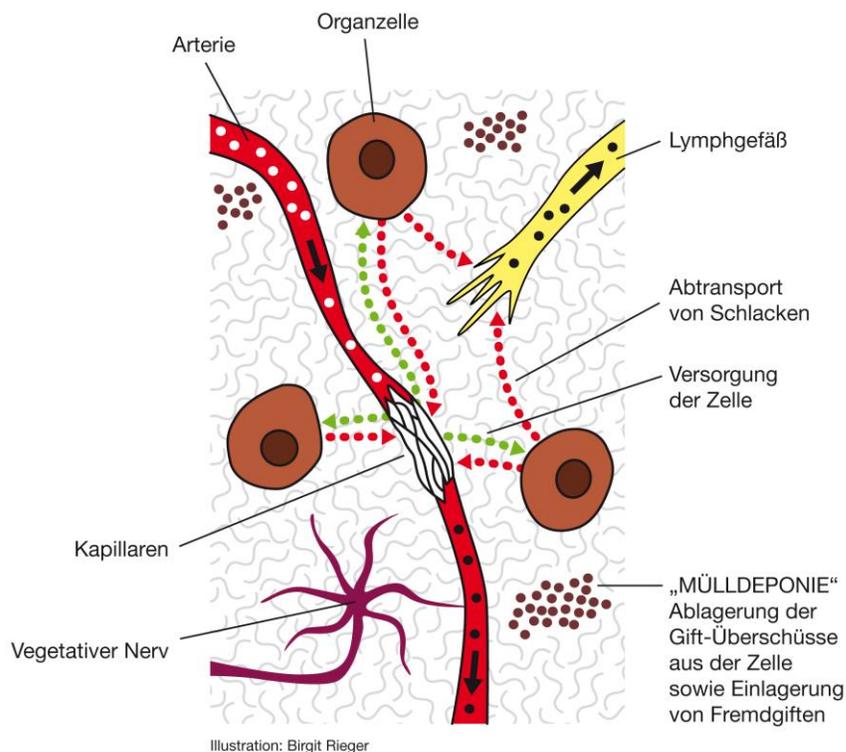


Abbildung: Der Stoffwechsel im weichen Bindegewebe. Beteiligt sind

- die Zellen eines Organs,
- Blutgefäße,
- Lymphgefäße,
- vegetatives Nervensystem,
- extrazelluläre Flüssigkeit.

Das Bindegewebe, das jede einzelne unserer Körperzellen als einheitliches Organ umgibt, ist jene Übertragungs-Substanz, welche *jeder* Nährstoff und *jedes* Sauerstoff-Molekül auf dem Weg in die Zelle passieren muss, um intrazellulär verfügbar zu sein.

Den gleichen Weg nehmen die vielfältigen Giftstoffe, die dann so lange im Bindegewebe abgelagert werden, bis die Depots („Plaques“, „Gelosen“) übervoll sind. Die nicht mehr

lagerbaren Gifte erreichen dann die Körperzellen. Aus diesem Grund ist der Körper so leistungsstark bzw. gesund wie sein Grundsystem.

Das weiche Bindegewebe, die Matrix, macht 80% unseres Körpers aus und repräsentiert 30% seines Gewichts. Es versorgt die Organzellen mit Sauerstoff, ernährt sie, entsorgt die Schlackenstoffe, die in den Zellen anfallen und leitet wichtige Botenstoffe aus dem Blut weiter. Gleichzeitig ist es die Heimat der Körperabwehr. Die Organzellen selbst sind nicht direkt an den Blutstrom angeschlossen. Alle Stoffe, die aus dem Blut in die Zellen gelangen sollen, müssen zunächst eine Transitstrecke im Grundsystem zurücklegen, erst dann können sie aufgenommen werden.

Das weiche Bindegewebe ist ein „Ganzheitssystem“ und den Zellen jedes Organs vorgeschaltet, deshalb ist die optimale Leistungsfähigkeit jedes Organs abhängig von diesem Bindegewebs-Ganzheitssystem.

Blut ist im Organismus nicht überall gleich beschaffen. Regionale *Störfelder* oder *Störherde* streuen ihre Information über das unspezifische Bindegewebe bis hin zu den spezifischen Organzellen. Als Störherd wird ein chronisch veränderter Gewebebezirk bezeichnet, in welchem nicht abbaubares Material lagert (Säurepartikel, Toxine aller Art). Der „Herd“ ist grundsätzlich unterhalb der Schmerzschwelle angesiedelt und dringt nicht als solche in das Bewusstsein.

Herde in biologischen Systemen erzeugen keine Krankheitsbilder, sondern machen die gesamte Grundregulation anfällig (insbesondere) gegen Infektionen, allergische Reaktionen wie Heuschnupfen, elektromagnetische, nervale und emotionale Reize.

Nimmt die Verschlackung zu, können Schmerzschwellen erreicht werden und/oder chronische Muster von Erkältung, Schlaptheit, Müdigkeit, Lustlosigkeit in allen Bereichen auftreten. Bis hin zum Riesenherd Darm können sich überall kleine, auch entzündete Herde bilden; auch Peircing-Stichkanäle und Narben zählen dazu.

Allein das unspezifische Grundsystem ist als Ganzheit ist in der Lage die lokale Verunreinigung aufzulösen. Ist die Gesamt-Regulations-Fähigkeit noch intakt, dann „saugt“ sie sozusagen die Störherde auf und leitet sie aus. Dazu gibt es Tunnel im Gewebe von etwa 50 bis 10 nm Durchmesser. Der Stofftransport drückt sich durch regelrechte Molekularsiebe, wie man das Bindegewebe unter diesem Gesichtspunkt dann bezeichnen kann. Dabei werden auch – was kaum jemand weiß, Freie Radikale eingefangen. Ist Kieselsäure (Si) ausreichend im Organismus vorhanden, werden die Radikale eingefangen, bevor sie zu einer Organzelle gelangen können. Auch für den energetischen Transfer ist ausreichend Kieselsäure von großer Wichtigkeit

Pischinger nennt die kleinste Organisations-Einheit des Grundsystems „Triade“. Sie besteht aus Kapillargefäß, Zelle und umgebende Matrix (weiches Bindegewebe). Es ist dies das Ur-Informationssystem der Natur für lebende Wesen, weil in ihm Informationen (ohne das denkende Gehirn) gespeichert, geprüft und bearbeitet und weitergeleitet werden.

Die Grundregulation ist sozusagen das *Gehirn des Körpers* oder das *Körperbewusstsein*, welches für alle Funktionen des biologischen Systems verantwortlich ist. Es repariert, wehrt ab, scheidet aus, baut ab, reagiert auf Entzündungen – wenn es denn unbehelligt durch mentale Störungen, durch Giftstoffe (Schwermetalle!) oder durch schlechte/saure Nahrung arbeiten kann.

Dieses ganzheitliche Selbst-Regulationssystem (Selbstheilungssystem) ist allumfassend und genial und arbeitet evolutionär völlig autonom, wenn es nicht gestört wird.

In diesen Bereich fallen die für die eigene energetische Leistungsfähigkeit so wichtigen Bereiche wie: „der Ionen-, Säure-, Basen-, Wasser und nicht zuletzt der Sauerstoffhaushalt bzw. die Gewebsatmung“.

Es besteht „an oberster Stelle der Grundsatz, das Abwehrsystem des Grundsystems möglichst zu stärken in Richtung der Wiederherstellung der Gewebsatmung“.

Optimale Gewebsatmung ist Voraussetzung für optimale biologische Leistung.

Das Primat des biologischen Systems verlagert sich somit von der spezifischen Organzelle hin zum unspezifischen Bindegewebe- Ganzheitssystem.

Einen hohen Stellenwert als Störareal besitzt der Verdauungstrakt, von dem Pischinger sagt, dass er nicht genügend beachtet wird: „Wenn man dazu bedenkt, was der Mensch mit den Nahrungsmitteln seinem Verdauungstrakt zumutet, so darf man sich nicht wundern, dass das Darmsystem oft der *größte Störbereich* ist und – wie ich selbst bei Patienten sah –Beschwerden (Allergien Ekzeme u. a.) solange einer Therapie widerstehen, bis die Störfelder mit ihrer ganzheitlichen Wirkung, nicht zuletzt Darmflora und Darmfunktionen, saniert sind.“

Pischinger betont explizit, dass auf alle Fälle - primär und grundsätzlich - die Darmschleimhaut saniert werden muss, will die Leistung angehoben werden.

Es wundert nicht, dass komplementärmedizinische Therapien so nachvollziehbar erfolgreich sind, wenn sie das Grundregulationsprinzip Pischingers umsetzen, z.B. die Cellsymbiosis-Therapie nach Dr. H. Kremer.

Die Wege der Lymphe, *das* Reinigungssystem unseres Körpers, entspringt in den Räumen zwischen den Organzellen. Wenn die Lymph-Flüssigkeit in die Venen einströmt, verändert sich das Blut – je nach den Qualitäten der Lymph-Flüssigkeit: Etwa fünf Sechstel der durch die Lymphe in die Venen gelangenden Leukozyten lösen sich dort auf und beeinflussen die Blutqualität enorm. Nach Pischinger werden etwa 120 Milliarden Lymphozyten je 24 Stunden im Blut aufgelöst („Leukolyse“) und geben ihre innerliegenden Informationen an das Blut ab.

Die sich auflösenden Leukozyten übertragen die Information aus ihrem Ursprungsplatz in das Blut und ändern entsprechend das Milieu des Blutes.

Jegliche innerkörperliche Verunreinigung die wir uns (heute besonders durch die industrielle und denaturierte Nahrung) zuziehen, gelangt ins Blut und (zumindest als Information) durch seinen Kreislauf in jeden Kubikmillimeter des Körpers.

In einem intakten Grundsystem funktioniert die Versorgung der Organzellen über die Endverzweigung vegetativer Nervenfasern einwandfrei. Sämtliche Schlacken werden über das Blut und die Lymphe abtransportiert.

Bioelektrische Vorgänge sind vorgeschaltet

Wenn man all den Erscheinungen des Körpers auf den Grund geht, so Pischinger, „dann stößt man stets auf bioelektrische Vorgänge“. Es existiert ein „System von ‚Kondensatoren‘ bzw. ‚Schwingkreisen‘, versehen mit Selbstinduktion lokalisierter Kapazität und Ohmschen Widerstand. Zwischen den ‚Kondensatorplatten‘ ist ein Di-Elektrikum zu denken, das unter Elektrolyt- und Nervenflüssen Strukturveränderungen erfährt“.

Inzwischen unbestritten ist, dass das Grundsystem über elektrische „Schaltkreise“ verfügt, welche das System steuern und dass alle „Funktionen des vegetativen Grundsystems im bioelektrischen und energetischen Bereich verwurzelt sind“.

Jeglicher physischer Einfluss auf das Körpersystem ergibt ein messbares elektrisches Phänomen.

Energetisch ausgedrückt ist eine nicht 100%ige Energiestruktur im biologischen System der Ausdruck eines gestörten Informationsflusses. Echte Gesundheit (und damit die höchst erreichbare Leistungskraft) ist das einwandfreie Funktionieren der autonomen Selbststeuerungs-Mechanismen im Organismus.

Jede energetische Minderleistung ist grundsätzlich ein Ausdruck gestörter Regelkreisfunktionen.

Diese Regelkreisstörungen nun sind immer Folge von Toxineinlagerungen

- in der Matrix
- in Zellmembranen oder
- ins Zellinnere und/oder

Folge von

- Herd/Störfeldeinwirkungen und/oder
- Mangelzuständen (z.B. Spurenelementen, Vitaminen) und/oder
- Strahlenbelastung (statische oder Wechselfelder aller Art) und/oder
- psychischen Einflüssen.

(Traumatische Ereignisse und genetische Faktoren werden hier nicht berücksichtigt).

Fazit und (Noch)-Hypothese

Fazit:

Seiner Zeit war auch der Nobelpreisträger Albert von Szent-Györgyi von Nagyrápolt (1893-1986) weit voraus. Bekannt ist er, weil er das Vitamin C entdeckt hat.

Während seiner wissenschaftlichen Arbeit kam ihm die Erkenntnis, dass sich lebende Strukturen durch Energiefelder selbst steuern. Schon 1941 war seine These, dass die Proteine im Körper Halbleiter seien, sich selbst steuernde Stromkreise. Er behauptete außerdem: „Moleküle müssen sich gar nicht berühren, um miteinander in Beziehung zu treten. Energie kann ... durch das elektromagnetische Feld ... fließen. Das elektromagnetische Feld bildet gemeinsam mit Wasser die Grundsubstanz (Matrix) des Lebens. Wasser ... kann Strukturen bilden, die Energie übertragen.“

Heute wissen wir, dass von Szent-Györgyi absolut recht hatte: fast alle Moleküle der lebenden Matrix sind Halbleiter. Elektronen fließen durch Fasern, Protonen durch unsere Wasserschicht.

Hauptsächlich durch die Arbeiten des Physikers Herbert Fröhlich (1905-1991) wissen wir jetzt, „dass von jedem Teil der lebenden Matrix Schwingungen ausgehen, die sich innerhalb des Organismus ausbreiten und auch in die Umgebung abstrahlen. Diese Vibrationen oder Oszillationen haben ganz unterschiedliche Frequenzen, einschließlich der Wellenlängen von sichtbarem und beinahe sichtbarem Licht. Es handelt sich nicht um subtile Phänomene, sondern um Erscheinungen, die im großen oder sogar riesigen Maßstab auftreten.“

Kohärente Vibrationen sind Eigenschaften des gesamten Lebewesens und dienen höchstwahrscheinlich als Signale, um Wachstumsprozesse, Reparaturvorgänge nach Verletzungen und die Funktionen des Organismus als Ganzem zu integrieren.

Die Wissenschaft ist im Moment dabei, spezifische „Frequenzfenster“ zu entschlüsseln, in welchen ein biologisches Geschehen besonders wirksam vonstatten geht:

- Nervenregeneration 2 Hz
- Heilung von Bändern 10 Hz
- Knochenwachstum 7 Hz (Hier gibt es inzwischen die anerkannte PEMF-Therapie, ein kleiner, mit einer Spule verbundener „Pulsgenerator“, womit ein heilendes Magnetfeld erzeugt wird, das eine „Schnellheilung“ der Knochen bewirkt. Mit Hochdruck arbeitet man daran, diese Erfolge auf Weichteilverletzungen (von Nerven, Haut, Muskeln, Sehnen, Bänder) zu übertragen.

Jedes Molekül, jede Zelle, jedes Gewebe und jedes Organ hat eine ideale Resonanzfrequenz, die seine Aktivitäten koordiniert.

(Noch)-Hypothese:

Alle Teile des Körpers, einschließlich der von der modernen Wissenschaft so gründlich untersuchten Molekülstruktur und der Akupunktur-Meridiane der traditionellen fernöstlichen Medizin, bilden ein kontinuierlich miteinander verbundenes, elektronisches Halbleiter-Netzwerk. Jeder Teil des Körpers – und sei er noch so klein – ist in einen ständigen Strom von Schwingungs-Informationen eingetaucht, den er auch selbst mit erzeugt. Es sind Informationen über sämtliche Aktivitäten, die sich im Körper abspielen.

Quelle: Oschman, James L.: „Energiemedizin. Konzepte und ihre wissenschaftliche Basis“, Urban & Fischer 2006, 246 S.

Chronische Entzündungen im Bindegewebe/in Organen

Eine Entzündung ist eine charakteristische Antwort von lebendigem Gewebe auf einen äußerlich oder innerlich ausgelösten Reiz. Mit Hilfe der Entzündung soll dieser so genannte Schädigungsreiz beseitigt werden, seine Ausbreitung soll unterbunden und ggf. eingetretene Schäden repariert werden.

Ursachen meist

- chemische Reize
 - (z. B. Säuren, Laugen)
 - Toxine (Gifte, wie Schwermetalle, Arsen, Aluminium)
 - Entgleiste Enzyme, wie z. B. die Enzyme, die bei einer Bauchspeicheldrüsenentzündung im Übermaß freigesetzt werden und das eigene Organ „verdauen“ können (lebensbedrohlich)
 - Allergene und Auto-Allergene (Antikörper, die gegen körpereigene Zellen gebildet wurden, z. B. bei rheumatischen Erkrankungen oder Autoimmunkrankheiten)
- biologische Reize = Mikroorganismen
 - Bakterien
 - Viren
 - Pilze
 - Parasiten

Eine Entzündungsreaktion ist immer der Versuch des Körpers, Giftstoffe (auch die Ausscheidungen von Bakterien, Viren, Pilzen usw.) unschädlich zu machen und abzubauen.

Als unmittelbare Folge dieser Entzündungen können Organzellen geschädigt werden. Es kommt zu vermehrtem Zelltod.

Auf sterbende Zellen reagiert der Körper wiederum wie auf einen fremden Erreger mit massiven Entzündungsantworten, was Organdegenerationen/ -zerstörungen nach sich zieht.

Viele chronische degenerative Erkrankungen kommen so auf den Weg.

Entzündungsstoffwechsel

Erkrankungen, deren Ursache eine fehlerhaften Darmschleimhaut sein kann:

1. Migräne

- Bei der Migräne handelt es sich meist um eine Lebensmittel-Unverträglichkeit und auch um eine Säureerkrankung mit entzündlichem Charakter. Diese Säuren lagern sich bei einem

Migränepatient in der Muskulatur im Bereich der Halswirbelsäule ab. Dort führt der Entzündungsprozess zu einem Entzündungsödem.

2. Allergien, Neurodermitis, Asthma und Heuschnupfen

- Der Stoffwechsel versucht, einen Teil der Gifte über die Haut oder Schleimhaut auszuscheiden. Diese Säuren reizen nun die in der Haut oder Schleimhaut befindlichen Immunzellen, so dass diese beginnen, mit Entzündungen gegen die Gifte zu reagieren.

3. Chronische Schmerzleiden bis hin zum Rheuma

- Auch hier versucht der Körper, die Gifte aus dem Stoffwechsel auszulagern. Die Gifte werden in ein Depot abgelagert, bis 'das Fass zum Überlaufen voll ist'; hierauf kann der Körper nur noch mit einer Entzündung reagieren. Häufig lagern sich die Säuren in den Muskulaturen der Schultern, des Nackens oder des Lendenbereichs ab. Oder der Körper schiebt diese Gifte über die Gelenkschleimhaut in das Gelenk ab, wo dann ein zerstörerischer Entzündungsprozess abläuft. Menschen, die immer wieder unter Schmerzen leiden, wie z.B. Rückenschmerzen, sind meist chronisch übersäuert.

4. Depressionen und Angstzustände

- Durch eine gezielte Darmtherapie lässt die Übersäuerung nach. Gleichzeitig können Depressionen und Angstzustände verschwinden oder sich verringern (Durch die Säurebelastung kommt es häufig zu einer Fehlregulation im Hormonhaushalt, was zu Veränderungen der Psyche bauen).

5. Darmerkrankungen

- Blähbauch, chronische Verstopfung, Durchfall, Darmentzündungen wie Morbus Crohn bis hin zu Colitis ulcerosa können durch die fehlbesiedelte Darmflora entstehen und unterhalten werden.

6. Immunsystemerkrankungen

- Immunschwäche (besonders Infektanfälligkeit bei Kindern) oder auch Autoimmunerkrankungen können durch eine falsche Darmflora entstehen. 80 Prozent des menschlichen Immunsystems sind in der Darmwand lokalisiert.

7. Herz- und Blutgefäßerkrankungen

- In der Medizin wird heute diskutiert, dass für eine Arterienverkalkung mit der Folge Herzinfarkt oder Schlaganfall bestimmte krankmachende Bakterien verantwortlich sind. Durch die Bakteriengifte wird die Innenhaut der Blutgefäße geschädigt, so dass sich ein entzündlicher Prozess bildet. Im Verlauf dieses Prozesses werden die glatten Gefäßwände zerstört.

8. Chronische Müdigkeit und Konzentrationsmangel

- Leicht nachvollziehbar und logisch ist der Rückschluss, dass der Körper nicht mehr leistungsfähig ist, wenn er sich permanent mit vielen Giften auseinandersetzen muss und sich in einem dauerhaften Entzündungsstadium befindet.

Quelle: HP Ralf Meyer; Siehe auch: Meyer, Ralf: „Chronisch gesund – Prinzipien einer Gesundheitspraxis“, 423 Seiten, Großformat, Eigenverlag.

Zielvorstellung: Optimale energetische Zelleistung

Zeolith verursacht eine radikale und noch nie dagewesene Säuberung nicht nur im Magen-Darm-Bereich, sondern auch in unserem Bindegewebe, so dass der solcherart befreite Körper seine Selbstheilungskräfte neu und wieder wirkungsvoll ordnen kann.

Nach den Forschungen des Molekularbiologen und Direktors des „Instituts für Molekularmedizin“, Prof. Dr. K. Pavelic von der Universität Zagreb und seiner Forschergruppe können durch ein neues Zerkeinerungsverfahren („tribomechanisch“) Zeolithpartikel den Magen-Darmtrakt verlassen und sich in das Bindegewebe hinein bewegen.

Als erster hat dieses Verfahren der Zagreber Wissenschaftler Tihomir Lelas entwickelt. Es steigert die Wirkung für Mensch und Tier, weil es durch Wegnahme der Fremdsubstanzen (Toxine) die Sauerstoffatmung der Zellen wieder aktiviert.

Zeolith ist eines der bedeutendsten natürlichen Minerale vulkanischen Ursprungs. Es wird der Gruppe der Silikate zugerechnet. Zeolithe besitzen eine komplexe, kristalline Struktur, in welcher sie Hohlräume, Kanäle und Schächte bilden.

In diesen zum Teil großen Räumen und Kammern können sich Flüssigkeiten und Substanzen sammeln und halten. Sie tun dies nach dem Prinzip eines Schwammes, der in seinen Hohlräumen ebenfalls Flüssigkeiten und Partikel halten kann.

Zeolithe werden wegen dieser ihrer Eigenschaften bereits in großem Umfang in der chemischen Industrie verwendet. In der Biochemie werden sie hauptsächlich als Ionenaustauscher eingesetzt. Durch ihre großen Hohlräume sind sie, wie schon erwähnt, in der Lage, verschiedene chemische Elemente zu binden und zu transportieren.

Bis jetzt wird herkömmliches Zeolith eingesetzt:

- in Klärwerken und in Grundwasser-Aufbereitungsanlagen, wo dieses Mineral gezielt Ammoniak aus dem verunreinigten Wasser zieht.
- zur Bodenreinigung, weil Zeolith die Schwermetalle an sich bindet und diese dann nicht mehr von den Pflanzen aufgenommen werden können.
- zur Tierzucht. Insbesondere in der Schweinemast und in der Hühnerzucht gibt es Untersuchungen die belegen, dass Tiere, die mit zeolithhaltigem Futter gefüttert werden, weniger krank werden. Auch verbessert sich Wachstum und Vitalität der Tiere. Bei Hühnern ist nachgewiesen, dass Zeolith die gefährlichen Aflatoxine bindet und unschädlich macht.

Diese tribomechanische Aktivierung von Feststoffen (siehe Anhang 1a und 1b) steigert die bekannte Zeolith-Wirkung in enormem Umfang. Die Partikel sind bis maximal 0,05 mm groß!

Diese ultrakleinen Kristalle mit ihren Tetraeder-Hohlräumen durchwandern über die Magen- und Darmwände der Körper und ziehen die Fremdstoffpartikel bis zur gemeinsamen Ausscheidung mit sich (ob Fisch, Huhn oder Säugetier, die Wirkung ist immer die gleiche).

Während die so genannten Heilerden den Keim oder den Giftstoff im Darm umschlingen, scheint das nach dem neuen Verfahren zerkleinerte Zeolith ein Quantensprung in der Wissenschaft zu sein: Durch geringfügigste Temperaturdifferenzen zwischen dem Mineral und seiner

Körper-Umgebung, zwischen „Innen“, der Kammer und „Außen“, den Körpersäften, bildet sich ein Vakuum. „Kapillarklettern“ nennt man dieses physikalische Verhalten, welches in unserem Fall die Toxine in den Hohlraum des Zeolithpartikels hineinzieht.

Als Verstehensbild für dieses Prinzip kann man sich einen Wollfaden vorstellen, den man unten ins Wasser hält: Entgegen den Gesetzen der Schwerkraft steigt das Wasser im Faden nach oben!

Die Wirkungen beim Menschen durch Zeolith

Die Frage ist, *welche Stoffe werden in die Hohlräume transportiert*, um dann per Ausscheidung aus dem Körper entfernt zu werden?

Für Professor Dr. Pavelic mit seiner Forschergruppe sind Wirkungen bei folgenden Problemkreisen nachgewiesen:

1. Schwermetall - Belastung

Giftstoffe im Körper, insbesondere im Darm, werden gebunden und ausgeschieden, auch jene, die sich in den kleinen Krypten und Verästelungen angesammelt haben. Zu nennen sind: Blei, Cadmium, Quecksilber, aber auch radioaktive Substanzen, Konservierungsmittel und Farbstoffe.

2. Candida - Belastung

Die Gruppe der Hefepilze „Candida“, vor allem der Candida Albicans mit seinem Durchmesser von 0,01mm ist nachgerade zu einer Volksseuche geworden. Er passt exakt in den Hohlraum eines Zeolithpartikels.

Nicht nur die Stoffwechselprodukte des Candida-Pilzes belasten Millionen von Menschen, auch seine „Nistplätze“:

- Haut: Unter den Achseln, in der Leistengegend, auf der Kopfhaut, am After, in den Mundwinkeln.
- Verdauungstrakt: Im Mund (Soor), in Zahntaschen, in Prothesen, im Rachen, bes. Mandeln, in der Speiseröhre, im Dünndarm.
- Atmungsorgane: Nasenschleimhaut und Nasennebenhöhlen.
- Geschlechtsorgane: In Vagina und Harnröhre bei der Frau, von der Prostata bis zum Ende der Harnröhre beim Mann.

Zeolith hat durch seine Bindungsfähigkeit an Schadstoffe die Folgewirkung, dass sich die Darmflora normalisiert und damit die Funktion des Immunsystems. Die Selbstheilungskräfte werden aktiviert und die Kolonisationsresistenz pathogener Erreger wird herabgesetzt. Die vielleicht fatalen Auswirkungen von Antibiotika können so neutralisiert werden.

3. Übersäuerung des Körpers

Die Säurebildner, dringen bis in die Membranen der Körperzellen und erschweren oder verhindern sogar die verschiedensten lebenswichtigen Stoffwechselreaktionen.

Bestimmte Eiweiße und Enzyme benötigen einen bestimmten (hohen) PH-Wert in ihrer unmittelbaren Umgebung, um optimal arbeiten zu können.

Das so genannte menschliche „Puffersystem“ versucht zwar mit aller Macht, das Absinken des PH-Wertes zu verhindern, aber gegen dauernde Übersäuerung ist dieses System machtlos. Die latente Azidose, das heißt eine anhaltende Übersäuerung des menschlichen Körpers, ist ein Grundfaktor bei der Entstehung chronischer Erkrankungen, der nicht unterschätzt werden darf!

Nicht nur falsche Essgewohnheiten ³ heben den Säurespiegel – auch ungesunde geistig-mentale Lebens-Grundhaltungen. Der Volksmund sagt nicht ohne Grund: „Ich bin sauer auf

dich.“ Ich werde tatsächlich nicht nur im Geist, sondern in all meinen Körperzellen sauer, wenn ich ständig auf Umstände oder Menschen oder auf die Welt allgemein „sauer“ bin.

Zeolith macht bei latenter Azidose etwas ganz Einfaches: es bindet die Protonen, die Urheber der Übersäuerung (wenn man dies rein körperlich betrachtet) a) am Entstehungsort, das heißt im Darm und b) im Bindegewebe („Plaques“). Auch die besonders sauren Krebszellen neutralisiert und können dann wieder von Blutzuckeratmung auf Sauerstoffatmung umschalten (sie sind dann keine Krebszellen mehr).

4. Osteoporose

Wenn sich die körpereigene Pufferkapazität mit zunehmendem Alter erschöpft, weil die latente Übersäuerung nicht nachlässt, führt dies zu einem messbaren Anstieg der Calcium-Ausscheidung im Urin. Nach den Aussagen von Prof. Dr. K. Pavelic stammt dieses Calcium in erster Linie aus den Knochen, weil das saure Milieu die Dichte der Knochen aufweicht. Pavelic berichtet, dass diese Vermutung in der „Framingham Osteoporosis Studie“ nachgewiesen worden ist (Essgewohnheiten und Knochendichtemessungen wurde über Jahre hinweg kontrolliert).

5. Belastung durch „Freie Radikale“

Bei unserem körpereigenen Stoffwechsel entsteht Energie, aber auch eine ungute Sauerstoffverbindung: die „Freien Radikale“. Es sind dies hochreaktive chemische Stoffe, welche die eigenen Körperzellen angreifen, indem sie über die Zellmembran in die Zelle dringen wollen, um diese dann zu zerstören. Als gesichert gilt die Beteiligung der Freien Radikale bei den Krankheiten: Arteriosklerose, grauer Star, Rheuma (bes. chronischer Polyarthrit), Durchblutungsstörungen des Gewebes, Krebs.

Freie Radikale werden von Zeolithe gebunden und ausgeschieden. Die Entartung von Zellen wird verhindert bzw. gestoppt – mit ungeahnten Erfolgen bei vielen Betroffenen (siehe Anhang 15).

6. Infektionskrankheiten

Die anpassungs- und verwandlungsfähigen Viren, die sich in den Körperzellen versteckt halten, können mit den meisten Medikamenten, nicht einmal von Antibiotika, erreicht werden!

Das beste Medikament gegen Infektionen aller Art ist die eigene Körperabwehr!

Durch das Prinzip des Ansaugen von Schadstoffen und parasitärer Lebewesen durch die Zeolithe wird die Körperabwehr innerhalb von Wochen stärker und stärker, weil die Abwehrzellen sich proportional zur Schadstoffabnahme vermehren können. Die Körperabwehr wird dann mit jeder Infektionskrankheit fertig, gleich welchen Namen sie hat! Begleitend – und das gilt für alle Krankheitsbilder – sollte man nach Prof. Dr. Linus Pauling Vitamin C hochdosiert täglich zu sich nehmen.

7. Tumorbildung

Die immunstimulatorische Wirkung von Zeolith ist in zahlreichen Studien belegt (siehe Anhang 18).

Die Anwendung zur Antikrebs-Therapie wird insbesondere von Wissenschaftlern der Universität Zagreb beschrieben, die seit Jahren klinische Erfahrungen damit haben (siehe Anhänge 7 bis 12)

8. Hautkrankheiten

Es gilt das Prinzip: Wenn die Zahl der Erreger im Innern des Körpers zu groß ist entsteht ein Kipp-Effekt und Teile der Haut verlieren ihre schützende Funktion. Haut entzündet sich – vom Pickel bis hin zu offenen Fleischwunden. Wir alle kennen den Sammelbegriff „Neurodermitis“ - ein medizinischer Hilflosigkeits-Begriff - der absolut nichts über die Ursachen, die hinter dem Symptom stehen, aussagt. Es sind meist Stoffwechselstörungen und hormonelle Fehlfunktionen, in der Regel gepaart mit psychischer Problematik.

Erfolge zeigten sich insbesondere bei Seborrhöe, Herpes (alle Arten) und Psoriasis (siehe Anhang 19). Es ergibt sich eine Verbesserung der Hautfeuchtigkeit; die Widerstandsfähigkeit der Haut insgesamt erhöht sich (siehe Anhang 2 und 3).

Bei Hautverbrennungen hat sich Zeolith TMAZ als ebenfalls besonders wirksam erwiesen. Die „Tierärztliche Umschau“ Nr. 2 2003 widmet diesem Thema unter dem Titel: „Antioxidativer Stress und Therapie von Verbrennungen beim Hund“ eine beeindruckende Dokumentation (siehe Anhänge 16a und 16b).

9. Diabetes mellitus

Diabetes ist eine Stoffwechselerkrankung. Prof. Dr. Pavelic nennt hier eine Kombination von Zeolith, Inulin (Zichorienwurzel) und den natürlichen Enzymen Bromealin und Papain erfolgreich (siehe Anhänge 14 und 17 und 20)

10. Parodontose

Sanierung von Parodontose und Beseitigung von Mikroorganismen im Mund durch Einmassieren des Pulvers in das Zahnfleisch oder als Zahnpastazusatz.

11. Wunden und Verbrennungen

Beschleunigter Wundheilungsverlauf durch direktes Auftragen des Pulvers. Umgehende Schmerzreduktion und Hautregeneration.

12. Nierenfunktion

Sanierung von Entzündungsprozessen an Nieren.

13. Stoffwechselgifte/Schlacken

Auch die eigenen Stoffwechselprodukte sind Gifte, die sich bei denjenigen Menschen einlagern und anreichern, welche an einer Stoffwechselproblematik leiden. So ist zum Beispiel das so schädliche Ammoniak zu nennen. Gerade im Alter, wenn unsere menschlichen „Klärwerke“ wie Leber, Nieren, Darm und Haut nicht mehr so gut funktionieren, sammeln sich Schadstoffe, „Schlacken“ an und verstopfen das Kapillarsystem und die Zellmembranen.

14. Rheumatische Erkrankungen

Sanierung von rheumatischen Erkrankungen jeder Art einschließlich Ischias, Diskopathie, Spondylose, Arthrose, rheumatische Arthritis.

15. Blutgefäßsystem

Verbesserung der Venenspannung und Absenkung der Venendurchlässigkeit, Reduzierung bis Sanierung von Ödemen, Krampfadern, Hämorrhoiden, ausgeprägte Kapillare verschwinden.

16. Verdauungssystem

Stabilisierung und optimale Regulierung des Verdauungssystems bei Beseitigung und Sanierung von Schäden oder Störungen wie Sodbrennen, Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür.

17. Zellkopien

Auch die optimale Kopierfähigkeit unserer Körperzellen lässt mit zunehmendem Alter zu wünschen übrig, weil zwangsläufig von schlechten Zellen schlechte Kopien angefertigt werden. Dank der Arbeit von Prof. Dr. Fritz-Albert Popp wissen wir, dass das Zell-Kommunikationssystem in Lichtgeschwindigkeit funktioniert und jede Sekunde unseres Lebens 10 Millionen Zellen sterben, für die Kopien angefertigt werden müssen. Diese übernehmen am alten Platz die gleichen Aufgaben ihrer Vorgänger. Jeden Tag, an dem die Sonne aufgeht, erneuert sich der zweitausendfünfhundertste Teil unseres Körpers! Schleicht sich nun ein Fehler in die Zellkopie, die ja ihrerseits irgendwann wieder kopiert werden muss, dann wird unsere Kopier-Fehlerhaftigkeit immer größer: Wenn wir nicht krank werden, dann altern wir zumindest immer schneller.

Wenn mir nun Ärzte, die mit Zeolith arbeiten, versichern, dass der Alterungsprozess beim Menschen durch eine Zeolith - Kur realistisch um zehn Jahre verringert werden kann, dann ist dies aus den erwähnten Zusammenhängen heraus einleuchtend.

18. Neuropsychiatrische Wirkung

Die Stimmungslage verbessert sich signifikant. Rückgang von Schlaflosigkeit und Milderung von Depressionen.

Aussagen von Medizinern

Dr. med. Ingo-Frithjof Zürn, ein engagierter Umwelt-Mediziner mit einem bahnbrechenden eigenen Konzept zur Gesundheit hat sich sehr kritisch mit der Nanogröße von Zeolith auseinandergesetzt. Er schreibt dazu: „Aufgrund der natürlichen Verarbeitung des Gesteins und dessen Größenstruktur (> 400nm !) sind die Risiken der modernen Nano-Technologie aus Industrie, Pharmazie und Nahrungsmitteltechnik nicht vorhanden, so dass alle toxikologischen und immunologischen Bedenken bezüglich der technischen v.a. ultrafeinen Nano-Partikel mit einer Teilchengröße von <100nm beim TMA-Zeolithen nicht von Bedeutung sind“ (siehe Anhang 4)

Dr. Wolfgang Thoma, Privatklinik Villach/Österreich berichtet über eine Beobachtungsstudie mit 120 Patienten, die Zeolith“ einnahmen (siehe Anhang 5).

Prof. Dr. sc. Stanko Ursic von der biochemisch-pharmazeutischen Fakultät Zagreb nennt als Ergebnis seiner wissenschaftlichen Untersuchungen folgende Wirkungen von Zeolith Klinoptolith auf das biologische System Mensch (Siehe Anhang 6):

- „Veränderung des pH-Wertes auf dem zellularen Niveau, wie z. B. die Entsäuerung der Tumorzellen, welche grundsätzlich einen niedrigen pH-Wert aufweisen, dadurch werden die Antitumorwirkungen verursacht.
- Selektive Proliferation von Aminosäuren, Peptiden, Oligonukleotiden usw. Veränderung des Arbeitsregimes von Ionenpumpen infolge des Ionenaustausches in Kombination mit der Adsorbierung von Nanophasen des behandelten Materials auf den Zellmembranen.
- Interaktion mit den Zellenrezeptoren und somit Beeinflussung auf die Zellenprozesse. Die Antitumorenabwehr des Organismus infolge vorübergehender oder vollkommener Blockade der Karbo-Kationen und freien Radikalen. Es ist auch möglich, die katalytische Interaktion bei der Desintergerierung dieser prokanzerogenen zu ergänzen.
- Zusammenwirkung bei dem Transport von bioaktiven Molekülen, was auch in der präklinischen Untersuchungen und Praxis nachgewiesen wurde (z. B. Zusammenwirkung mit Silibin und/oder Ascorbinsäure).“⁴

Das Mineral Zeolith

„Zeolithe sind natürliche mikroporöse Silikatminerale, die farblos bis weiß oder hellrot sind, aber durch Verunreinigungen und Vermischung mit anderen Mineralen Verfärbungen aufweisen können. Ihrer Zusammensetzung nach sind sie Al-Na- oder Al-Ca-Silikate, die bei Erhitzung schäumen und scheinbar schmelzen. In der Natur sind sie in vulkanischen Agglomeraten und Gesteinen, die durch das Absetzen von Gasen und Dämpfen gebildet wurden, sowie in Ozeanen vorhanden. [...]

Für den Menschen ist die Nutzung dieses Minerals völlig unschädlich, was durch die Analysen seiner chemischen Zusammensetzung und durch toxikologische Untersuchungen nachgewiesen wurde, die von den für dieses Projekt engagierten Wissenschaftlern durchgeführt wurden.

Eine industrielle Exploitation von Klinoptilolith und / oder des mit ihm verwandten Heulandit gibt es auf dem südöstlichen Balkan (bulgarisch-serbische Grenze), in Russland (Transkaukasien), Frankreich (bei Nantes), auf Kuba und in den USA (Oklahoma, Kalifornien). Exploitationsmöglichkeiten werden auch an vielen anderen Orten untersucht.“¹

Zeolithe werden nach ihrem strukturellen Aufbau eingeteilt. Es gibt Faser-Zeolithe, Würfel-Zeolithe und Blätter-Zeolithe. Unter dem Mikroskop tut sich dem Betrachter eine architektonische Raum-Vielfalt auf: Fasern, Kanäle, Poren, Schächte, Kammern Würfel usw. Für ihren Einsatz sind die Durchmesser ihrer Hohlräume wichtig. Insbesondere werden Zeolithe mit einer Porenweite von 0,3 bis 0,5 Nanometern als Ionenaustauscher und Molekularsiebe genutzt.

Das Zeolith- Prinzip ist das des porigen, trockenen Schwammes, der Feuchtigkeit aufsaugt und hält und mit der Feuchtigkeit andere in ihr befindliche Partikel, soweit diese in die Hohlräume des Schwammes passen.

Zeolithe werden zum Beispiel Waschmitteln zugesetzt, um Kalkablagerungen zu verhindern. Auch die Ammonium-Ionen werden mit Zeolithen aus der Schweinegülle gezogen, wodurch dann der „faule-Eier-Geruch“ verschwindet. Böden, die mit Schwermetallen verseucht sind, werden mit Zeolithen vermischt, die dann die Metalle in ihren Hohlräumen binden. Somit nehmen die dort wachsenden Pflanzen die Schwermetalle nicht mehr auf. Gute Erfolge zeichnen sich bei der Massentierhaltung ab: Durch Zeolithzugabe zum Futter werden die Tiere Krankheitsresistenter, Vitalität und Wachstum steigern sich. In der Geflügelzucht können mit Zeolithen auch gefürchtete Toxine gebunden werden, was die Lebensbedingungen der Tiere enorm verbessert.

Diese Wirkung der Zeolithe ist seit langen bekannt. Sie wirken im Magen-Darm-System nach dem Prinzip des so genannten Kappilarkletterns: Durch minimalste Temperaturdifferenzen zwischen dem Mineral und der Körperflüssigkeit saugen sie die Gifte oder die Erreger in den passenden Hohlraum ein, binden diese in ihren Räumen und scheiden sie dann, zusammen mit dem Mineral, aus.

Während Heilerde die Erreger oder die Gifte umschließt, saugen die Zeolithe die Erreger oder Gifte auf. Beide Verfahren spielen sich im Magen-Darm-Trakt ab, weil die Mineralien traditionell wegen ihrer Größe die Zellwände nicht durchdringen können.

Zu Silizium, das in Zeolith enthalten ist, schreibt Dr. Klaus Mohr:²

„Eine Substanz, die in unserer Umwelt besonders häufig vorkommt, wurde für die Erhaltung der Gesundheit bisher erstaunlich wenig beachtet und genutzt. Nach dem Sauerstoff ist Silizium das zweithäufigste Element der Erdkruste. Im Körper eines

Menschen finden sich jedoch nur rund 1,5 Gramm Silizium, fein verteilt im gesamten Gewebe.

In der Natur kommt Silizium praktisch nicht frei vor, sondern gebunden an Sauerstoff, als Kieselsäure. So auch in der Nahrung. Pflanzen enthalten sehr unterschiedliche Konzentrationen an Kieselsäure. Besonders hohe Konzentrationen befinden sich in den Getreiden, vor allem in Hafer (0,6%), Hirse (0,5%) und Gerste (0,2-0,3%).

Die Aufnahme der Kieselsäure aus der Nahrung oder aus Kieselerde ist wegen der relativ großen Moleküle für den Organismus recht schwierig: sie erfolgt in Koppelung an die Zellatmung. Experten erkennen die Wichtigkeit der Kieselsäureaufnahme an der Verbindung mit der Zellatmung. Damit schafft der Organismus eine Resorptionsquote von rund 5 Prozent der zugeführten Kieselsäure. Das ist nicht viel, aber bei optimaler Zellatmung und vegetabler Nahrung ausreichend für die Erhaltung von Struktur und Funktionen.

Wenn durch Mangelzustände oder Belastungen und mit zunehmendem Lebensalter die Zellatmung abnimmt, sinkt die Aufnahme der Kieselsäure. Unglücklicherweise wird die Zellatmung, die zentrale Funktion unseres Körpers, durch Mangel an Kieselsäure weiter vermindert. So entsteht eine Kaskade von Alterungs- und Abbauvorgängen, die sich immer mehr beschleunigt. Lawinenartig. Anscheinend unaufhaltsam. Doch wäre mit leichterer Kieselsäureversorgung des Organismus die Verminderung von Altersproblemen sowie die bessere Erhaltung von Gesundheit möglich. Dies gelingt mit Zubereitungen, die Kieselsäure in Form kleinerer Molekülverbände in kolloidaler Lösung enthalten.

Die kolloidalen Lösungen haben eine gelartige Struktur. Die enthaltenen Moleküle messen ca. 0,5 Mikrometer und können deshalb die Darmwand weitaus leichter passieren als ungelöste Kieselsäureaggregate, die rund hundertfach größer sind (ca. 50 Mikrometer).

So ist auch bei älteren Menschen wieder eine bessere Aufnahme der Kieselsäure möglich. So kann, als wichtigste, zentrale Funktion, die Zellatmung stabilisiert werden.

Silizium bzw. Kieselsäure ist ein wissenschaftlich anerkanntes, lebenswichtiges Spurenelement. Wegen ihrer weiten Verbreitung in der Außenwelt wird die Notwendigkeit für den Organismus noch zu wenig beachtet. Das Problem liegt in der relativ schwierigen Aufnahme von Kieselsäure. Dagegen erfolgt die Ausscheidung leicht über die Nieren. Daher ist eine unerwünschte nachteilige Anreicherung auch aus besser resorbierbaren Präparaten nicht zu befürchten. Der tägliche Mindestbedarf wird aufgrund von Bilanzstudien bei etwa 50 Milligramm gesehen. Dafür müssten rund 1,2 Gramm Kieselsäure bzw. Kieselerde über die Nahrung bzw. Ergänzungsmittel zugeführt werden. Für die optimale Versorgung der Zellen und des Bindegewebes ist die doppelte Zufuhr möglich und sicher. Eine Überdosierung oral aufgenommener Kieselsäure ist kaum möglich: mehr als 250 Milligramm pro Tag können nicht resorbiert, aber schnell ausgeschieden werden. Deshalb sind zusätzliche Gaben von Kieselsäure potentiell sinnvoll und sicher.

Die Funktion der Kieselsäure

Die essentielle Notwendigkeit des Siliziums wurde erst 1972 (!) nachgewiesen. Essentialität eines Elementes bedeutet: Bei seinem Fehlen kommt es zum Auftreten von Mangelkrankheiten. Weitaus wichtiger noch ist aber die optimale Zufuhr von Kieselsäure zur Förderung der Gesundheit und zur Verminderung von Altersabläufen.

Kieselsäure, bzw. Silizium ist wichtig:

- für die Zellatmung
- für Aufbau und Spannkraft des Bindegewebes
- für die Kollagensynthese, deshalb
- für die Elastizität und Festigkeit der Arterien- und Venenwände
- für die Matrix und die Mineralisierung (Calciumeinbau) der Knochen
- für den Aufbau und die Festigkeit des Knorpels in den Gelenken
- für die Aktivität des Immunsystems, das vor der Ausbreitung von Infektionen und bösartigem Zellwachstum schützt.
- zur örtlichen Linderung von Entzündungen in Mund, Rachen, Speiseröhre, Magen sowie auf der Haut.“

Wir sehen, dass dieser SiO_4 Tetraeder, hier als Kieselsäure beschrieben, selbst ohne die kapillarkletternde Wirkung eine enorme Bedeutung für die Gesundheit, speziell für das Hinauszögern des Alterungsprozesses, hat! Das Problem ist, dass die Molekülverbände in der Regel zu groß sind und in dieser Größe nicht oder nur schwer die Darmwände durchdringen kann, um dann den Körperzellen bei ihrer Atmung zu helfen. Hier nun ist der Quantensprung durch die Micronisierung des Zeolits gelungen.

(1) Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 8

(2) Mohr, Klaus, Dr.: „Silizium – Grundstein der Gesundheit“ in: „Reform – Reformhauszeitschrift für gesundes Leben“, Sonderdruck

Das Zerkleinerungsverfahren

Der Wissenschaftsautor Ingomar Schwelz nennt seinen Aufsatz über das tribomechanisch zerkleinerte Zeolith: „Der Stoff, aus dem die Zukunft ist“.⁷ Er schreibt:

„Die Zerkleinerungs-Maschine heult mit der Lautstärke eines landenden Jumbo-Jets und die Luft scheint vor Energie zu brennen. Mit 40.000 Umdrehungen pro Minute bringt der Motor zwei gegenläufige Rotoren aus Stahl, Diamanten und hochwertiger Keramik auf Hochtouren. Ventilatorschaufeln pulverisieren in dem künstlichen Zyklon das eingebrachte Vulkangestein, dessen Teilchen jede zehntausendstel Sekunde mit dreifacher Schallgeschwindigkeit zusammenstoßen und aufreißen.

Schließlich spuckt die Anlage nach dem zentrifugalen Zermalmungs-Spektakel in der Werkshalle der Fabrik am Stadtrand der kroatischen Stadt Osijek ein elektrisch hochgeladenes, mehlartiges Pulver aus. Dessen kugelförmige Teilchen haben nur noch eine Größe von mehreren millionstel Millimeter. ‚Das ist der Stoff‘, sagt Tihomir Lelas, ‚aus dem die Zukunft ist‘

Lelas (hatte sich) 1987 angeboten, einen Schweinemastbetrieb nahe der österreichischen Stadt Deutschlandsberg vom penetranten Ammoniumgeruch zu befreien.

Das Experiment wurde zum durchschlagenden Erfolg. Der pulverisierte Siedestein sorgte nicht nur schnell für frische Luft. ‚Die Schweine schleckten das Zeug wie verrückt‘, erzählt Lelas. Die Folge: Es starben weniger Tiere als normal, der Kannibalismus nahm genauso ab wie der Durchfall und die weitverbreitete Nervosität.

‚Was Tieren gut tut muss auch Menschen helfen‘, sagte sich der Erfinder, schluckte das Vulkanmineral und heilte damit sein Rheuma im Knie. Und nicht nur das: Schwerkranke Freunde, so erzählt Lelas, wurden überraschend wieder gesund, nachdem sie das biologisch wohl sauberste Mineral eingenommen hatten.

Der Zeolith entstand den Forschungen zufolge aus flüssigem Vulkanmagma, dessen geologische Struktur sich schließlich in Jahrmillionen im Wasser der Meere herausbildete. ‚Der Stein‘, sagt Lelas, ‚hat viele erdgeschichtliche Ereignisse gesehen und die verschiedensten Informationen gespeichert. Kein Wunder, dass Silizium mit seinem „Erinnerungsvermögen“ heute als Mineral für Computer-Speicherchips dient‘.

Prof. Dr. Kresimir Pavelic schreibt zu tribo-mechanisch aktiviertem Zeolith:

„Synthese und Anwendung funktionaler Zeolith-Materialien haben in den vergangenen Jahren einer bedeutenden Aufmerksamkeit erlangt. Diese Alumosilikate mit einer scharf konturierten Struktur, Größe und Form im Poren/Kanalsystem sind in vielen Anwendungen (selektive Ionenaustauscher, Katalysen, Adsorption oder als Material für Photonik und Laser) genutzt worden.

Der grundlegende Rohstoff, der zur Erstellung von TMAZ verwendet wird, ist ein Mineral aus einer Zeolithengruppen. Das Verfahren der tribo-mechanischen Aktivierung erhöht spezielle Oberflächen, die Fähigkeit der Liquidabsorption, die statische Ladung beschädigter Stellen auf dem Pulver, es setzt wassergebundene Kristalle vom Volumen der Mineralstruktur frei und erhöht die Kapazität von Ionenaustauschen. Die Eigenschaften des Rohstoffs zur Erzeugung von TMAZ wurden im Patentbericht an das Europäische Patentamt (München, Oktober 1997) beschrieben. Zeolithen sind eine Mischfamilie von Silikatmineralien, sie sind farblos oder weiß und hellrot gefärbt. Die Struktur besteht aus AL-Na oder Al-Ca-Silikaten, die schmelzen oder bei hohen Temperaturen schäumen; Alkali-Metalle können durch andere Ionen ausgetauscht werden. Dieses Kristall erscheint in der Regel in einer Form von „Zwillingen“ oder „Vierlingen“. Die kristalline Struktur setzt sich aus SiO_4 und AlO_4 -Tetraedern zusammen, die die Grundstruktur des Kristalls bilden. Die Kristalle sind mit kleinen Röhren und mit Ionen gefüllten Poren (in der Regel Kationen, die sich an Tetraeder binden) gesättigt, welche mit diesen im Mittel auftretenden austauschbar sind. Auf der Grundlage dieser Beschreibung wurden die Zeolithen als natürliche Ionenaustauscher (Permutit) beschrieben. Die Aktivierung des Ionenaustausches kann durch allmähliche und langsame Erwärmung erzielt werden, die die reversible Trennung von Kristallwasser sowie anderen Molekülen (Ammonium und Hydrogensulfat) zur Folge hat. Während der Adsorption und des Ionenaustausches weisen Zeolithen extreme und fortlaufende Selektivität auf, so dass sie die Bezeichnung „molekulare Siebe“ erhalten haben.

Wir mikronisieren den Basis-Rohstoff anhand eines tribo-mechanischen Aktivierungsverfahrens. Die ersten Studien mit Zeolith-Proben mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von einigen Mikrometern, wobei die Partikel nicht kleiner als 1 Mikrometer waren, haben keine biologische Aktivität ergeben, als sie jahrelang als Geflügelfutterzugabe eingesetzt worden sind. Unter Einsatz eines energiereichen Zerkleinerungsverfahrens erzeugen die Zeolithen kleinere Partikel, die bioaktiv wurden. Ca. 15% dieser Partikel waren kleiner als 1 Mikrometer, mit einer Größe unter 100 nm. Diese Partikelfraktion schien die wesentlichste Bioaktivität aufzuweisen. Elektrophoretische Beweglichkeitsmessungen bei der Zugabe von 200 ppm Zeolith-Partikeln zeigten, dass die Partikel im gesamten untersuchten pH-Bereich (pH 1,0-11,0) negativ geladen waren und die Zerkleinerung die Partikelladung nicht wesentlich beeinflusste. Potentiometrische Titrationsstudien haben darüber hinaus eine bedeutende Kapazität des aktivierten Zeolith im Rahmen einer wesentlichen¹ Adsorption aufgewiesen, die durch die Aktivierungsprozesse nicht beeinträchtigt worden ist. Adsorptionsstudien haben gezeigt, dass die aktivierten Zeolithen bis zu 50% mehr an unterschiedlichen Proteinen (Plasma-Albumin, Zytochrom C etc.) adsorbieren. Aktivierte Zeolith-Partikel adsorbieren ebenfalls bis zu 50% mehr an Phospholipiden.

In der nahen Zukunft beabsichtigen wir die Veröffentlichung von wissenschaftlichen Daten über eine neue Verwendung von aktivierten Zeolith-Materialien als therapeutische Mittel für verschiedene Krankheiten, insbesondere Krebs, Autoimmunkrankheiten, Diabetes mellitus und einige

Hautläsionen. Unsere Ergebnisse zeigen ein bedeutendes Potential für die Entwicklung von aktivierten Zeolithen als neue therapeutische Mittel. Obwohl noch Arbeiten vor der Einführung dieser Mittel zu klinischen Tests durchgeführt werden müssen, bieten unsere Ergebnisse starke begünstigende Wirkungen von aktivierten Zeolithen bei der Behandlung von einigen schwächenden Krankheiten. „⁹

Quellenangaben

(1) Kresimir Pavelic erhielt seinen akademischen Titel als Doktor der Medizin und experimenteller Onkologie von der Universität Zagreb, Kroatien. Er erhielt Forschungsstipendien an der RPMI in Buffalo, New York, an der Universität Cincinnati, Ohio, und ein Fullbright- stipendium an der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, USA. Er ist Leiter der Abteilung für Molekularmedizin am Ruder Boskovic Institut und Leiter des Nationalen Krebsforschungsprogramm der Republik Kroatien. Dr. Pavelic ist ebenfalls Professor für Molekularbiologie an der Universität Zagreb, Abteilung Pharmazie und Biochemie. Seine Forschungsinteressen umfassen Molekularmedizin, insbesondere erblich bedingte Krebserkrankungen.

(2) Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 4: „Unter der Nummer PCT/IB 99/00757 wurde am 27. April 1999 beim Internationalen Patentamt in Genf (International Bureau of WPO PCT Receiving Office Section, Geneva) ein Patent unter der Bezeichnung *“Uređaj za dinamičko fino mljevenje i mikronizaciju”* /Vorrichtung zur dynamischen Feinvermahlung und Mikronisierung/ (Vorrichtung zum Mikronisieren von Materialien und neuartige Verwendungsmöglichkeiten derartig mikronisierter Materialien) angemeldet. Erfinder und Patentanmelder ist Herr Tihomir Lelas, Vareška 23, Zagreb, Kroatien.“

(3) Frage: Können wir der Azidose entgegenwirken, wenn wir viel frisches, gesundes Gemüse zu uns nehmen?

Barbara Simonsohn schreibt dazu in „Matrix3000“ (III/IV 2003): „Den übersäuerten Böden entsprechen die mineralstoffarmen Pflanzen und die Azidose – Übersäuerung – als Zivilisationskrankheit, bei der das Säure-Basen-Gleichgewicht in Richtung Säure verschoben ist. Auf diesem ‚sauren Boden‘ gedeihen alle möglichen Säurekrankheiten wie Rheuma, Gicht, Diabetes und Krebs. Je mehr säurebildender Stress und Umweltgifte auf uns einwirken, desto mehr brauchen wir den Ausgleich in Form von Mineralstoffen und Spurenelementen. Im sauren Boden kann die Pflanze aber gerade diese Nährstoffe nicht aufnehmen, Schadstoffe wie Aluminium und andere Schwermetalle „machen das Rennen“! Die Parallelen von unfruchtbarem, „toten“ Boden und unfruchtbaren Tieren und Menschen ist nicht von der Hand zu weisen.“ Zu Alledem kommt die dramatische Abnahme von Mineralien in Gemüse und Obst: In der „Welt am Sonntag“ vom 18.3.2001 sind die unglaublichen Zahlen veröffentlicht Abnahme in Prozent gegenüber 1950: Stangenbohnen: -100% Natrium, Wasserkresse: -93% Kupfer, Möhren: -75% Kalzium, Schalotten: -74% Kalzium, Rüben: -71% Eisen, Spinat: -60% Eisen, Orangen: -67% Eisen, Erdbeeren: -55% Kalzium, Melonen: -45% Magnesium, Rhabarber: -32% Kalium.“

(4) Zitat aus dem Originaldokument. Die Zusammenfassung der Untersuchung lesen Sie als Anhang 6.

(5) Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 8

(6) Mohr, Klaus, Dr.: „Silizium – Grundstein der Gesundheit“ in: „Reform – Reformhauszeitschrift für gesundes Leben“, Sonderdruck.

(7) Schwelz, Ingomar: „Der Stoff, aus dem die Zukunft ist“, in: „Wissenschaft ohne Grenzen“ 03/2002

(8) Die Fläche beträgt 0,6482 m² je Gramm Zeolithe.

(9) Signierter Originaltext Prof. Dr. Kresimir Pavelic, zur Verfügung gestellt von der Megamin GmbH, Berlin.

Eigenschaften und Wirkungsweise von Zeolith

Der entscheidende Sprung, der „Quantensprung“ dieser Technologie ist der, dass die Zeolith-Teilchen nun ungehindert die Magen und Darmwände durchdringen können, um sich frei im Körper zu bewegen. Dort verrichten sie ihre segensreiche Arbeit (wie schon beschrieben) und ziehen diejenigen Stoffe mit aus dem Körper durch Ausscheidung heraus, die sich durch Überpopulation nicht im Gleichgewicht befinden. Ebenso verfährt Zeolith mit Schwermetallen (z.B. Blei, Cadmium, Quecksilber) oder mit radioaktiven Substanzen, Farbstoffe oder Konservierungsmitteln, die im Körper eingelagert sind.

Aber auch die eigenen Stoffwechselprodukte sind Gifte, die sich bei denjenigen Menschen einlagern und akkumulieren, welche an einer Stoffwechselproblematik leiden. So ist zum Beispiel das so schädliche Ammoniak zu nennen. Gerade im Alter, wenn unsere menschlichen „Klärwerke“ wie Leber, Nieren, Darm und Haut nicht mehr so gut funktionieren, sammeln sich Schadstoffe, „Schlacken“ an und verstopfen zum Beispiel das Kapillarsystem. Oder die Zellmembranen werden bei ihrer Arbeit gestört.

Die „Candida“ - Hefepilze, besonders der Candida Albicans sind zu einer regelrechten Volksseuche geworden. Schätzungen gehen davon aus, dass 80% der Bevölkerung, zumindest zeitweise, pathogen befallen ist.

Candida Albicans wird in der Literatur als „fakultativ pathogen“ beschrieben! Hefepilze schließen sich zu Kolonien zusammen, indem sie sich an fädrigen Strukturen ausbreiten. Sie leben als Parasiten, als Schmarotzer im Organismus und können diesen erheblich mit ihren Stoffwechselprodukten belasten (Aus dem Abbau von Glukose gewinnen sie ihre Energie, wobei als unbrauchbare Nebenprodukte Alkohol und Kohlendioxid entsteht).

Aber auch die (sichtbaren und spürbaren) Nistplätze, besonders in den Geschlechtsorganen, sind mehr als lästig, besonders wenn der Pilz die Harnröhre befallen hat.

Dieser Hefepilz kann aber nur dort gedeihen, wo das Immunsystem schlecht funktioniert. (Wenn nun der Schulmediziner dem Pilz mit Antibiotika zu Leibe rückt, dann treibt er ‚den Teufel mit seiner eigenen Großmutter‘ aus: Das Immunsystem wird weiter geschwächt).

Da durch Zeolith das Immunsystem stärker und stärker wird, verschwinden die pathogenen Pilze, gleich wie sie heißen. Die wichtigsten Pilze, mit denen wir es zu tun haben können, sind folgende:

- Ascomycota, Actinomycoles, Aspergillus,
- Blastomyces Dermatitidis,
- Candida, Coccidioides,
- Dermatophyten,
- Eumycetozoen, Epidermophyten,
- Favus, Febris/Rochalimaea Quintana,
- Heterobasidiomycetes, Histoplasmen, Histoplasmose,
- Kryptococcose,
- Lupus Tumidus,,
- Microspora, Malaria Rubra et profunda, Mykosen (Mucor-Mykose, Blastomykose, Chomoblastomykose, Chromomykose, Kokzidiomykose, Sporothrixmykose), Myzel, Mycetoma,
- Paracoccidioides, Pityriasis Versicolor, Psoriasis Pyrenomyceten,
- Soor,

- Tinea imbricata, Tinea Captis, Tinea Corporis, Tinea Crucis, Tinea Manuum, Tinea Pedis, Trichophytone,

Bakterien verfügen über einen Zellkern, eine Membran und Zytoplasma, sie sind also Lebewesen, die sich durch Zellteilung vermehren und die bestimmte Nährstoffe verstoffwechseln. Dass es diese Kleinlebewesen gibt, ist erst seit 1850 bekannt. Die Bakteriologen Prof. Dr. Louis Pasteur (1822 –1895) und Prof. Dr. Robert Koch (1843 – 1910) waren die beiden ersten bedeutenden Erforscher von Infektionskrankheiten. Als Schutz vor pathogen wirkenden Bakterien ist wiederum das körpereigene Abwehr- oder Immunsystem zu nennen: Die körpereigenen Fresszellen, die Makrophagen müssen nicht nur in genügender Anzahl vorhanden sein, auch die B-Gedächtniszellen sind für eine gute Gesundheit vonnöten: Sie erinnern sich an einen schon einmal identifizierten Krankheitskeim (auch wenn dies lange zurückliegt) und machen die Gegenwehr mobil, so dass sich der Eindringling gar nicht vermehren kann. Als wichtigste Bakterien sind zu nennen:

- Aerobe, stäbchenförmige (kokkoide) Bakterien, Anaerobe Bakterien,
- Bakterien mit diversen Anhängseln, Bakterien der Mycoplasma-Gruppe,
- Chlamydien, Cyanobakterien,
- Francisellen,
- gestreckte, zylinderförmige Bakterien, gekrümmte Stäbchenbakterien, gleitende Bakterien, knospende Bakterien,
- Kokken, kugelförmige Bakterien,
- obligat oarasitische Bakterien, Rickettsien

Durch die Schwächung vieler Immunsysteme sind Kleinlebewesen auf dem Vormarsch, von denen man normalerweise nicht einmal träumt. Hier die Wichtigsten:

Gruppe A: Besondere Parasiten:

- Amöben,
- Cryptosporidium,
- Dicrocoelium-Dentriticum, Dirofilaria, Dracunculus,
- Ebola, Echinokokken, Entamoeba histolytica, Enzephalopathia,
- Flavobacteria,
- Giardia lamblia,
- Lambliasis, Leishmania,
- Medinensis, Mansonella, Mikrosporidia,
- Paracoccidioides brasilienses,
- Trichospora, Trypanosomen

Gruppe B : Würmer :

- Brugia,
- Fadenwürmer, Fuchsbandwurm,
- Gemüsebandwurm,
- Hakenwürmer, Hühnerbandwurm, Hundebandwurm,
- Lammbandwurm, Lamblia, Lungeneegel,
- Madenwürmer,
- Nematoden,
- Onchocera, Loa loa,
- Peitschenwürmer, Protozoen,
- Rinderbandwurm, Rundwürmer,
- Spuhlwürmer, Schweinebandwurm,
- Trematoden,

- Zestoden

Durch eine Zeolith-Kur werden also nicht nur schädliche Keime gebunden und neutralisiert, die physiologische Darmflora normalisiert sich und das gesamte gastrointestinale Immunsystem wird stimuliert: Die Selbstheilungskräfte des Körpers werden befähigt, ihre Arbeit zu tun.

Viren ist nicht mit Antibiotika beizukommen, die „chemische Keule“ wirkt bei diesen intelligenten Strukturen nicht, die sich in Wirtszellen „unsichtbar“ machen und diese von innen heraus zerstören.

Viren bestehen aus Nukleinsäuren zur genetischen Codierung und einer Hülle aus Eiweiß. Sie haben weder einen Stoffwechsel, noch einen Kern. Sie vermehren sich dadurch, dass sie in eine Wirtszelle eindringen, um sich zu vermehren. Ist die Zelle prall mit Viren gefüllt, platzt sie und stirbt. Jedes Virus sucht sich nun eine weitere, eigene Körperzelle - die Vermehrung und mit ihr der vielfache Zelltod kann eine enorme Geschwindigkeit annehmen. Und nur in dieser Phase ist das Virus nachzuweisen.

Vom harmlosen Schnupfen bis hin zur tödlich verlaufenden Viruserkrankung gibt es nur eine einzige Lösung: Die körpereigene Armee der Abwehrzellen muss nicht nur optimal ausgerüstet sein, die optimale Anzahl dieser „Soldaten“ muss vorhanden sein, dann werden sie mit diesen destruktiven und zerstörerischen Mitbewohnern fertig. Lassen Sie mich die wichtigsten Viren, mit denen wir es zu tun haben können, aufzählen:

- Adeno-Viren, Alpha-Herpes-Viren, Animale-Herpes-Viren, Arena-Viren,
- Beta-Herpes-Viren, Borna-Viren, Buyna-Viren,
- Calici-Viren, Cardio-Viren, Corona-Viren, Cytomegalo-Viren,
- Filo-Viren, Flavi-Viren,
- Gamma-Herpes-Viren,
- HMTV-Viren, Humane Herpes-Viren, Hepatitis-Viren,
- Leukämie-Viren,
- Orthomyxo-Viren,
- Papova-Viren, Paramyxo-Viren, Parvo- Viren, Picorna-Viren, Pocken-Viren, Poyoma-Viren,
- Proto-Viren,
- Retro-Viren, Reo-Viren, Rhabdo-Viren,
- SV-40-Viren,
- Toga-Viren,
- Zecken-Viren (FSME-Viren, FSME-Enzephalitis-Viren, Borreliose-Viren, Ehrlichia-Ewigni-Viren)

Auch die optimale Kopierfähigkeit unserer Körperzellen lässt mit zunehmendem Alter zu wünschen übrig, weil zwangsläufig von schlechten Zellen schlechte Kopien angefertigt werden. Dank der Arbeit von Prof. Dr. Fritz-Albert Popp wissen wir, dass das Zell-Kommunikationssystem in Lichtgeschwindigkeit funktioniert und jede Sekunde unseres Lebens 10 Millionen Zellen sterben, für die Kopien angefertigt werden müssen. Diese übernehmen am alten Platz die gleichen Aufgaben ihrer Vorgänger. Jeden Tag, an dem die Sonne aufgeht, erneuert sich der zweitausendfünfhundertste Teil unseres Körpers! Schleicht sich nun ein Fehler in die Zellkopie, die ja ihrerseits irgendwann wieder kopiert werden muss, dann wird unsere Kopier-Fehlerhaftigkeit immer größer: Wenn wir nicht krank werden, dann altern wir zumindest immer schneller.

Wenn mir nun Ärzte, die mit Zeolith arbeiten, versichern, dass der Alterungsprozess beim Menschen durch eine Zeolith - Kur realistisch um zehn Jahre verringert werden kann, dann ist

dies aus den erwähnten Zusammenhängen heraus einleuchtend. Jeder bewusst denkende Mensch sollte sich eine solche Zellverjüngungskur gönnen!

Wenn allein nur die gastrointestinale Mikroflora in Ordnung gebracht wird, Welch ein Segen. Wenn die vierhundert bis fünfhundert Arten von Bakterien, Pilzen und Protozoen in unserem Darm wieder ausgewogen leben können und somit die physiologische Flora stabil ist, dann können sich auch die körpereigenen Abwehrzellen wieder optimal regenerieren.

Wenn sich die Abwehrzellen wieder proportional zur Abnahme der schädlichen Substanzen und pathogenen Keime vermehren können, dann hat auch keine Krankheit eine Chance, die auf Immunschwäche basiert! Wir benötigen dann weder Antibiotika und können allen Erkrankungen des allergischen Formenkreises ade sagen. Es gibt dann keine bakteriellen Überwucherungen mehr, keine Schädigung des Darmepithels, der Schleimhaut im Magen-Darm-Trakt und keinen Übertritt von pathogenen Erregern in das Gewebe.

Zeolith ist als nächstes ein idealer Protonenbinder und verhindert die Übersäuerung des Körpers bereits am Ort des Entstehens: Nicht nur der Verdauungsvorgang im Menschen wird vom Säuren – Basen – Haushalt bestimmt, bis in die letzte Körperzelle dringen die Protonen als Säurebildner ein und erschweren oder verhindern durch ihr Vorhandensein lebenswichtige Reaktionen des Stoffwechsels.

Damit der innerkörperliche, enzymatisch gesteuerte Stoffwechsel optimal vonstatten gehen kann, braucht es einen optimalen pH-Wert, welchen die Säurebildner zunichte machen. Die körpereigenen „Puffersysteme“ sind eben nicht unerschöpflich!

Zwei grundlegende Ursachen scheint es für die dauerhafte Übersäuerung der im Westen lebenden Menschen zu geben: die Ernährung und der Stress (wobei das, was man „Stress“ nennt, eventuell nur die Folge einer falschen geistigen Haltung dem Leben gegenüber ist. „Stress“ deshalb, weil sich in der Regel die tatsächliche Realität nicht an unsere persönlichen Wünsche und Vorstellungen halten will. Stress ist dann das Symptom einer irrealen Lebenseinstellung und nicht die Ursache von etwas).

Viele Menschen, die schon einen höheren Grad von Bewusstheit erlangt haben, versuchen Gesundheit im weitesten Sinne über die Nahrung zu erreichen – dies ist gewiss ein erster Schritt, aber eben nur ein erster Schritt. Ich kenne Menschen, die sich sehr bewusst ernähren und hier eine gewisse Perfektion erreicht haben - und trotz Idealgewicht: die Azidose bleibt, die Harnsäure ist zu hoch, die Blutfette sind zu hoch usw. usw.

Wenn ich in solch einem Fall dazu rate, einen kompetenten Therapeuten aufzusuchen, um im offenen Gespräch die Lebensumstände zu besprechen, dann ist die Regel, dass mein Gegenüber dieses Ansinnen (mehr oder weniger höflich, je nach seinem Temperament) weit von sich weist.

Welches sind nun die „guten“ Nahrungsmittel bezüglich der Verhinderung einer Azidose? Gemüse aller Art, Obst, Kartoffel, Milch, Hülsenfrüchte, Pilze, Sauerkraut. Die „schlechten“ Nahrungsmittel sind: Fleisch, Fisch, Eier, Käse, Süßware in jeder Form, Alkohol, Weißmehlprodukte, Kaffee, Tee.

Ein dauerhafter falscher Blut-pH-Wert führt zu einem messbaren Anstieg der Calcium-Ausscheidung im Urin. Calcium ist der Grundbestandteil unserer Knochen, so dass die Knochendichte bei dauerhaft zu hoher Ausscheidung abnimmt. Die Osteoporose ist auf den Weg gebracht, wenn die Knochen durch die Säure mürbe werden.

Wenn der Körper diejenigen Moleküle, die mit der Nahrung zugeführt werden, verbrennt, wird Energie in Form von Wärme frei. Es entstehen aber auch Sauerstoffverbindungen mit einem

freien, ungepaarten Elektron, so genannte Freie Radikale.

Es sind dies sehr reaktionsfreudige Verbindungen, die vielfältige irreversible Reaktionen auslösen, insbesondere durch vorzeitige Alterungs- und Sterbeprozesse von Körperzellen. Im Klartext heißt dies, die Freien Radikale sind aggressive Angreifer, welche unsere Zellen attackieren, indem sie versuchen durch die Zellmembran ins Innere zu gelangen. Selbst wenn ihnen dies nicht gelingt, verstopfen sie die Membran, die dann nicht mehr richtig arbeiten kann.

Freie Radikale entstehen vermehrt

- bei Infektionen
- bei Diabetes mellitus
- durch ionisierende Strahlung
- durch Radonbelastung
- durch Luftverschmutzung
- durch Rauchen

- durch besondere Innenraumschadstoffe wie PCB (Polychlorierte Biphenyle), Formaldehyd, Isocyanate, Ozon, Asbest

- durch Fungizide wie G-HCH (Lindan), PCP (Pentachlorphenol), Dichlorfluorid Alpha-, Beta - Endosulfan (Thiodan), Chlorthalonis, DDT, DDE, Furmecycloxy (Xyligen B), Phoxim, Baycarb, Methoxychlor, Hexachlorbenzol, Carbendazim, Parathion, Carbolinum, Chlornaphtaline, Tributylzinn-Verbindungen

- durch Pestizide wie Trichlorphon, Chlorpyrifos (Dursban), Dichlorvos (DDVP), Diazinon, Paradichlorbenzol, Azamethiphos, Pyrethrum, Permethrin, Deltamethrin, Cyfluthrin, Cypermethrin, Bioresmethrin, Tetramethrin, Empenthrin, Cyphenothrin (Gokliath), Propoxur, Allethrin, Natrium-Kakodylat, Hydramethylon, Neopynamin

- durch Lösemittel wie Benzol, Benzin, Hexan, Tetrachlorkohlenstoff/ 1,1,2,2-Tetrachlorethan/ 1,1,2-Trichlorethan/ 1,2-Dichlorethan, Toluol, Nonan, Methanol

- durch psychischen Stress

Die schon kurz erwähnten Antioxidanzien (hauptsächlich Vitamin C) reagieren mit den Freien Radikalen und machen diese unschädlich. Eine tägliche hohe Vitamin-C-Gabe ist für jeden Organismus ein Segen!

Wenn nun das System der Antioxidanzien im Körper kollabiert, entstehen vielfältige Krankheiten die dort entstehen, wo sich die individuellen Schwachpunkte eines Organismus befinden.

Was das Immunsystem ebenfalls schwächen kann sind Belastungen durch Impfschäden und geo- oder elektrobiologische Belastungen.

Als Belastungen durch Impfschäden sind zu nennen:

- Cholera
- Diphtherie
- FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis)
- Gelbfieber, Grippe (Influenza)
- Hepatitis A (Epidemische Gelbsucht), Hepatitis B, Hepatitis C
- Keuchhusten
- Malaria, Masern, Meningokokken-Meningitis
- Pocken, Poliomyelitis (Kinderlähmung)
- Tetanus (Wundstarrkrampf), Tollwut, Typhus

Als geo- oder elektropathogene Belastungen sind zu nennen:

- Erdmagnetfeld-Anomalie, elektromagnetisches Feld,
- Gitternetze (z.B. Harmann)/ Hochenergiepunkte,
- Hochfrequenz (Mikrowellenstrahlung)
- radioaktive Belastung (Radon),
- Verwerfung, Verwerfung mit Wasserdurchfluss,
- Wasserader,

Bei Hauterkrankungen lohnt sich ein Versuch mit Zeolith auf alle Fälle: kleine Schnittwunden, Abschürfungen, leichte Verbrennungen verschwinden schnell, streut man Zeolith TMAZ auf die betreffende Stelle. Bei Verbrennungen schwereren Grades hat man bis jetzt bei Tieren sehr gute Erfahrungen gemacht.

Viele „von innen“ kommende Hauterkrankungen, z. B. Neurodermitis, sind reine Stoffwechselerkrankungen. Der Körper kann seine Abfallprodukte nicht mehr auf normalem Wege ausscheiden und macht dies dann über die Haut.

Anhänge

Diese Anhänge wurden mir als Dokumente zur Veröffentlichung übergeben. Ich gebe sie im Sinne eines Informationstransfers ohne jede Veränderung weiter.

Anhang 1a:

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Die tribomechanische Aktivierung von festen Stoffen“

Unter dem Verfahren der tribomechanischen Aktivierung von Feststoffen versteht man eine Steigerung der Reaktionsfähigkeit der aktiven Oberfläche von Feststoffen, die den Verfahren mechanischer Oberflächenbeanspruchung durch Reibung unter dynamischen Materialbearbeitungsbedingungen unterzogen werden.

Eine Erhöhung der Reaktionsfähigkeit des Materials tritt auf als eine Folge struktureller Beschädigungen, einer Zunahme der Dislokationen und einer Anzahl von Fehlern in der Oberflächenschicht des der Bearbeitung unterzogenen Materials, der Bildung eines Überschusses an freien und halbfreien Ionen – den Radikalen sowie einer Zunahme des Elektronen-Donator-Potentials.

Die Untersuchungen des Verfahrens der tribomechanischen Aktivierung an mineralischen Rohstoffen haben gezeigt, dass es als Sekundäreffekt des Reib- und Verschleißprozesses beim Verfahren zur Erhöhung der Reaktionsfähigkeit der bearbeiteten Minerale zur Zerkleinerung und teilweisen Mikronisierung kommt.

Eine spezifische, sehr wirksame Weise der tribomechanischen Bearbeitung mineralischer und organischer pulverförmiger Stoffe wird durch eine neu konstruierte und patentierte Vorrichtung für zentrifugale Wirbel-Mikronisierung ermöglicht, die in Kapitel 2.1. beschrieben ist. [...]

BESCHREIBUNG UND ARBEITSPRINZIP DER VORRICHTUNG

Die neu konstruierte Vorrichtung für zentrifugale Wirbel-Mikronisierung (ZWM) ist eine Vorrichtung, in der verschiedene anorganische und organische Materialien unter dynamischen Bedingungen feinvermahlen, mikronisiert und homogenisiert werden.

Diese Vorrichtung besteht aus einem zerlegbaren Gehäuse, in dem zwei gegenläufige Rotorscheiben untergebracht sind. Diese Scheiben werden mittels Antriebswelle und Riemenübertragung mit Elektromotoren angetrieben. Sie drehen sich unabhängig voneinander in entgegengesetzten Richtungen mit gleicher Winkelgeschwindigkeit. An den rotierenden Scheiben sind zwei oder mehrere konzentrische Kränze mit Schlagstiften und Ventilatorschaufeln befestigt, die derart konstruiert und angeordnet sind, dass sie ungestört, sich in entgegengesetzten Richtungen bewegend, aneinander vorbeilaufen können. Diese Scheiben wurden mit Nuten versehen, in die die Schaufeln der Gegenscheibe eingreifen, wodurch ein unkontrollierter Durchlauf des zu bearbeitenden Materials verhindert wird. Schlagstifte und Ventilatorschaufeln haben die Aufgabe, turbulente Luftströmungen zur Beschleunigung des zu bearbeitendem Materials zu erzeugen sowie den Zusammenstoß und die Reibung der Teilchen in einem bestimmten Winkel herbeizuführen.

Das Ausgangsmaterial wird durch den zentralen Teil des Rotorsystems mittels Einsaugung in die Vorrichtung eingebracht, dann durch ventilatorisch erzeugte Luftströmungen in der Weise

beschleunigt und gesteuert, dass seine Teilchen infolge einer wiederholten Änderung ihrer Bewegungsrichtung in extrem kurzen Zeitspannen (10^{-5} bis 10^{-6} s) miteinander kollidieren und gegeneinander reiben. Dabei werden wesentliche Veränderungen ihrer Form und Größe erzielt. Durch die relative Bewegung eines Teilchens auf der Oberfläche eines anderen kommt es unter dynamischen Bedingungen zu Beschädigungen der Teilchenoberfläche sowie der unmittelbar unter der Teilchenoberfläche liegenden Materialschicht.

Als eine Folge der beschriebenen Wechselwirkungen bei der Bearbeitung von mineralischen Rohstoffkomponenten werden die Kristallgitter des Materials an der Oberfläche der Teilchen sowie in den unmittelbar unter der Teilchenoberfläche liegenden Schichten zerstört oder beschädigt, wobei sie teilweise von einer kristallinen in eine amorphe Form übergehen. Daraus ergeben sich Veränderungen der physikalisch-chemischen und energetischen Eigenschaften des Materials.

Bei der Bearbeitung organischer Materialien kommt es zur Spaltung von Makromolekülen (z.B. Proteine, Stärke, Polysaccharide), wobei Produkte mit geringerer Molmasse und veränderbaren physikalisch-chemischen und funktionalen Eigenschaften entstehen.

Durch das beschriebene Verfahren der Vermahlung und Mikronisierung kommt es aufgrund intensiver mechanischer Beanspruchungen auch zu Veränderungen der granulometrischen Zusammensetzung von Material, die von der jeweiligen Größe des Ausgangskorns, dem Niveau der Teilchenbeschleunigung, dem geplanten Kollisions- und Reibungswinkel sowie von der geplanten Anzahl der Kollisionen abhängig sind.

Außerdem weist das so zerkleinerte Material im Gegensatz zu dem im Standardverfahren zerkleinerten Material eine erheblich größere freie Energie sowie eine größere Fähigkeit, Reaktionen einzugehen, auf.

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass die Form der Nute auf den Scheiben aufgrund der technisch-technologischen Eigenschaften des zu bearbeitenden Materials (Granulation, Feuchtigkeit, Härte, chemische Zusammensetzung usw.) bestimmt wird. Bei Anfertigung und Montage der Scheiben ist darauf zu achten, dass eine zufriedenstellende Parallelität erreicht wird, damit die Schaufeln die Nut passieren können. Die Schaufeln der Scheiben werden bei dieser Vorrichtung wegen ihrer Form, Neigung und Zähnung während des Prozesses mit einer feinen Schicht des zu bearbeitenden Materials belegt. Auf diese Weise werden sie vor dem Aufprall der Teilchen des zur Bearbeitung eingebrachten Materials geschützt. Dadurch verringert sich die Abrasion der Schaufeln, aber zugleich erreicht man den Effekt der Anhebung des Niveaus des energetischen Materialzustands, da die Teilchen untereinander und nicht mit den Teilen der Vorrichtung kollidieren.

Verfahrenstechnische Parameter wie: Anzahl der Schaufeln, Neigung der Schaufeln, Form der Schaufelzähnung, Anzahl der Schaufelkränze und Winkelgeschwindigkeit der Scheiben bestimmen die Ausgangseigenschaften des Materials. Durch eine Kombination von Parametern können die vorgegebenen Ergebnisse in Hinsicht auf die zu erzielenden Effekte erreicht werden.

(T. Lelas: Patentanmeldung "Vorrichtung zur dynamischen Feinvermahlung und Mikronisierung")

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Technologische Probleme, die verfahrenstechnisch gelöst werden“

Die oben beschriebene patentierte Vorrichtung zur zentrifugalen Wirbel-Mikronisierung bietet aufgrund einer Reihe von Vorteilen gegenüber den anderen Vorrichtungen und Verfahren zahlreiche Einsatzmöglichkeiten in vielen Verarbeitungsprozessen beziehungsweise in Prozessen für die Herstellung verschiedener Produkte in der Arzneimittel-, Lebensmittel-,

Tabak- und Baustoffindustrie sowie für die Herstellung von Hygiene- und Kosmetikpräparaten, Düngemitteln u.a..

a) Dieses Verfahren kann **einige Standardarbeitsgänge** und -prozesse in der Lebensmittelindustrie **ersetzen** wie z.B.:

- Vermahlen (Getreide, Ölpflanzensamen, Obst, Kaffeebohnen, Kakaobohnen u. a.) → geringere Teilchendimension, Teilchen von gleicher Größe, kürzere Prozessdauer, besseres Aroma, höherer Extraktionsgrad,
- Emulgieren (Mayonnaise, Dessertcremes, Dressings u.a.) → geringerer Energieaufwand, kürzere Zeit, höhere Emulsionsstabilität, kein Emulgator erforderlich, kein Stabilisator erforderlich,
- Passieren (Obst, Gemüse) → Teilchen von geringerer Dimension, höhere Homogenität und Stabilität des Breis,
- Homogenisierung (Säfte mit Fruchtfleisch, Brühen, Saucen, Cremes u.a.) kürzere Zeit, bessere Stabilität, weniger Energie, kostengünstigeres Verfahren,
- Konchieren (der Schokoladenmasse) → kürzere Zeit, besseres Aroma, bessere Stabilität,
- Hydrolyse (Enzym- oder Säurehydrolyse) → auf mechanischem Wege kommt es zur Spaltung makromolekularer Verbindungen, das Verfahren ist schneller, einfacher, kostengünstiger und wird bei Raumtemperaturen durchgeführt.

b) **Durch die verfahrenstechnische Bearbeitung von Zeolithen** erhält man einen Zeolith mit veränderten Eigenschaften (den sog. TMAZ), der zahlreiche Einsatzmöglichkeiten bietet:

- Sanierung verschiedener Erkrankungen beim Menschen → durch seine spezifische Wirkung mittels mehrerer unterschiedlicher Mechanismen
- Herstellung von Kosmetikpräparaten → verstärkt ihre Wirkung,
- Herstellung von Zigaretten → durch Einbau in den Filter Verminderung der Rauchschadstoffmenge,
- Herstellung von Nahrungsmitteln → unterdrückt die Aktivität einiger Bakterienarten, erhöht den biologischen Wert der Nahrungsmittel
- Herstellung von Tierfutter → erhöht die Ausnutzbarkeit des Tierfutters im Organismus

c) Dieses Verfahren findet Anwendung **in der Baustoffindustrie** zum Zweck der Vorbereitung verschiedener Rohstoffe für Baustoffe, wodurch ihre Eigenschaften verbessert und die Produktionskosten gesenkt werden.

d) Das Verfahren kann zur **Bearbeitung einiger natürlicher Minerale** (z.B. Kalzit) eingesetzt werden, die als Stalldüngerezusatz unangenehme Gerüche mindern, das Kompostieren organischer Materialien sowie das Pflanzenwachstum beschleunigen u.a.

Quelle: Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 4-7

Anhang 1b

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Was ist die tribomechanische Aktivierung fester Stoffe?“

Tribomechanische Aktivierung fester Stoffe mittels TMA - Anlage ist ein Verfahren welches den Vorgang des feinen Mahlens unter sehr dynamischen Bedingungen und die Effekte der Schlag- und Reibungsprozesse, welche dabei unter der außergewöhnlichen Beanspruchung der Kornoberfläche des verarbeitenden Materials entstehen, beschreibt.

Zufolge der triomechanischen Aktivierung entstehen bei den behandelten Materialien Raumstörungen der Kristallstruktur, Deformationen des Kristallgitters, Bruch der Verbindungen, Zuwachs der Dislokationen, Bildung von freien Radikalen und Elektronen usw.

Zugleich erfolgt eine Zerkleinerung der primären und sekundären Materialkörper, wobei es zu einer energetischen Ausströmung aus der Molekularebene der Materialstruktur kommt. Diese Strömungen dringen in sehr kurzem Zeitraum (0,0001 – 0,001 sec.) in die Oberflächenschichten des behandelten Materials ein und erhöhen dadurch das freie Energiepotential (Aktivität) des Materials.

Die Aktivität eines Materials ist mittels mehreren physikalischen Methoden (Röntgenno – physikalisch, Tribolumineszenz) sowie durch morphologische Untersuchungen nachweisbar.

Tribomechanische Reaktionen unterliegen anderen physikalischen Gesetzen als thermodynamische, da sie von der Arbeitstemperatur unabhängig sind. Nur die Intensität der tribomechanischen Materialbeanspruchung ist ausschlaggebend.

Je höher die Intensität der Tribo-mechanischen Materialbeanspruchung, desto höher die erzielte Aktivität!

Es ist bekannt, dass durch Pulverisierung mineralischer Stoffe eine erhöhte Aktivität der Kornoberfläche entsteht.

Diese Aktivität ist bedingt durch die Anzahl der Defekte und der Vergrößerung der spezifischen Oberfläche (Blainewert). Dies ist durch Mahlvorgänge in einer Kugel-, Prall- oder Schwingmühle erzielbar.

Bei der Tribo-mechanischen Aktivierung mittels TMA-Anlage ist der Aktivierungsgrad gegenüber anderen herkömmlichen Aktivierungsmethoden unvergleichbar höher, da das in TMA-Anlagen aktivierte Material eine zusätzliche sehr hohe Aktivität der Struktur aufweist, dies ist das signifikante Spezifikum der TMA-Anlage. Genaue Messungen haben gezeigt, dass die Effekte der Strukturaktivierung die entsprechenden Aktivierungen der Oberfläche in ihrer Auswirkung um das fünf- bis zehnfache übertreffen.

Die TMA-Anlage besteht aus einem Gehäuse und 2 gegenläufigen Rotoren mit 3 –7 konzentrisch gebauten Kränzen, auf deren Rändern sich Schlagschaufeln befinden. Die Kränze und damit auch die Schlagschaufeln sind aus hartem Metall gebaut und so gestellt, dass sie bei Bedarf unkompliziert austauschbar sind. Im Zuge der Materialbewegung durch die TMA-Anlage entstehen Zusammenstöße zwischen den Ausgangskörnern, sowie Kollisionen des Materials mit Teilen der TMA-Anlage, vor allem mit den Schlagschaufeln.

Bei diesen Zusammenstößen werden die inneren Energien ausgetauscht, da die Zusammenstöße nicht elastisch sind, wodurch das Ausgangsmaterial zerkleinert und deformiert wird. Die kinetische Energie relativer Körnerbewegung wird in einem kurzen Zeitintervall in Energie der Deformierung sowie der Masse M in 2 oder mehrere Körner mit den Massen M1, M2, M3, gespalten wird.

Der Zerfall des Körpers findet dann statt, wenn der Körper mit der Masse M mit größerer Energie geladen wird, als für den Zerfall in 2 oder mehrere Teile notwendig ist.

Die gesamte Energie vor und nach Zerfall des Körpers

$$E_0 - E_1 + P_{o2} / 2 M_1 + P_{o2} / 2 M_2$$

wobei:

M1 und M2 die Masse der zerkleinerten Teilchen

E0 E1 und E2 innere Energien der Ausgangskörper und zerkleinerten Teilchen sind.

Es besteht ein Unterschied innerer Energie nach der Zerkleinerung sie ist kinetischer Energie zerkleinerter Körner gleich, bzw.:

$$E - E_0 - E_1 - E_2$$

oder

$$E - P_0^2 / 2 (1/M_1 + 1 / M_2) - P_0^2 / 2$$

wobei:

P₀ – Bedeutet das Ausmaß der Bewegung verminderter Masse der Körner, die als Ergebnis des Zerfalls der Ausgangskörner entsteht.

Die Geschwindigkeit der Körner, die durch Zerfall der Ausgangskörner entstehen –V₁ – P₀ / M₁ und V₂ P₀ / M₂

Dadurch wird der Zusammenstoß- und Zerfallprozess fortgesetzt, was eine weitere Umwandlung, des zu aktivierenden Materials hervorruft.

Die Veränderungen sind besonders durch erhöhte Konzentration linearer Dislozierungen festzustellen. Die aktivierten Körperchen weisen keine sphärische Form, sondern eine deutlich erhöhte Rauigkeit der Oberfläche auf.

Der Prozess der Aktivierung findet in einer relativ kurzen Zeitspanne statt. Das aktivierte Material weist eine deutlich erhöhte spezifische Oberfläche sowie eine mehrfach verstärkte thermodynamische Aktivität auf. Eine weitere wichtige Besonderheit bei der Tribo-mechanischen Aktivierung mittels TMA-Anlage ist, dass die Ausgangskörper in sehr kurzem Intervall (öfters kleiner als eine Tausendstel-Sekunde) mindestens 3 mal beschleunigt und abgestoppt werden, was bei dem dreidimensionalen Kristallgitter der Mineralstoffe, Bruch, Raumordnung, Deformation und Elektronenverlust (kaltes Plasma) hervorruft.

So werden z. B.: beim Kristallgitter mineralischer Stoffe verschiedene Defekte im Raumgitter (Punkt und Lineardefekte) festgestellt. Bei diesen Defekten entsteht Dislozierung bzw. Unstabilität des Kristallgitters und gestörte Stabilität der Materialstruktur.

Wird das Material nach dem oben beschriebenen Verfahren aktiviert, so spricht man von einem Material im aktivierten Zustand.

Quelle: Dokumentation der Megamin GmbH, Berlin vom April 2002, S. 3-5

Anhang 2

Dr. med. Slavko Ivkovic:

„Anwendung von natürlichen tribomechanisch aktivierten Zeolithen (TMAZ) bei der Behandlung von Hauterkrankungen“

Zusammenfassung

In der Zeit von sechs Monaten wurden für die Beobachtungen der Anwendung von TMAZ, 30 Patienten einbezogen mit akuten Hauterkrankungen, wie mechanischen Beschädigungen der Haut, oberflächlichen Hautverletzungen - Kratzer, Insektenstiche, Herpes Simplex und Herpes Zoster sowie chronischen Hauterkrankungen wie entzündlichen Veränderungen der Haut, hervorgerufen durch Pilze, Bakterien oder als Folge von Bestrahlung, allergische

Hauterkrankungen, degenerative Hauterkrankungen, Ulcus Cruris - chronische venöse Wunde, Ulcus Decubitalis - chronische Wunde als Folge von Bettlägerigkeit, Gangränе Fußsohle (diabetische Fußsohle), gutartige Gewächse auf der Haut.

Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug zwischen 2 Wochen und 6 Monaten abhängig von der Art der Erkrankung.

Die dargestellten Fälle zeigen eine günstige Wirkung des TMAZ bei der Heilung von Wunden und bei dem Rückgang von pathologischen Hautprozessen.

Des Weiteren wurden in der Zeit von drei Monaten für die Beobachtungen der Anwendung von TMAZ fünf Patienten einbezogen mit Neurodermitis. Den Patienten wurde das tribomechanisch aktivierte Zeolith per oral und lokal verabreicht. Die Anwendung von TMAZ hat eine signifikante Verbesserung in einer Periode von nur drei Monaten Anwendung gezeigt. Die Laborergebnisse der funktionalen Immuntests der spezifischen IgE Elektrophorese sowie der T-Lymphozyten waren in Ordnung.

Die beobachteten Personen haben keine andere Therapie bekommen und es kam sechs Monate nicht zum Rückfall der Krankheit und Juckreiz blieb aus.

Einleitung

Die lokale Wirkung der Zeolithe bei der Hemmung von Infektionen und Blutungen auf der Haut ist seit einigen tausend Jahren bekannt.

Die Anwendung von getrocknetem Ton in Pulverform, für eine schnellere Heilwirkung bei Wunden und Blutungen, ist noch aus den Kriegen Napoleons, von den Indianern aus Amerika, den Inkas und den alten Griechen bekannt.

Die bekannte Fachzeitschrift PNAS Vol. 96, hat einen Artikel über die äußerliche Applikation an Wunden mit natürlichen Zeolithen in den USA veröffentlicht. Dabei wurde beobachtet, dass die Verheilzeit von Wunden nach chirurgischen Eingriffen bei der Behandlung der Fersen von Athleten verkürzt wird und Wunden und Kratzer der dem Zeolithstaub ausgesetzten Bergleute in den kubanischen Silikatgruben sehr schnell verheilen.

Die Anwendung des natürlichen tribomechanisch aktivierten Zeoliths Clinoptilolith (TMAZ) bei der Behandlung von Verbrennungen einer Hündin und zwei Welpen wurde in der Fachzeitschrift Tierärztliche Umschau Nr.2/2003; 58, 78-87 (2003)(Dr. Liljana Bedrica) veröffentlicht.

Um die positive Wirkung des Zeolith für die lokale Anwendung auf der Haut und als Zusatz zur menschlichen Nahrung im Sinne einer Optimalisierung des Stoffwechsels zu erhöhen, wird das Material mikronisiert um damit die spezifische Oberfläche des Minerals zu vergrößern und die Kapazität des Ionenaustausches zu erhöhen.

Der Ionenaustausch, bzw. die Donation negativer Elektronen, verringert die Säuerlichkeit auf der Oberfläche der Wunde und verhindert somit eine starke entzündliche Reaktion und Vermehrung von Bakterien und Viren (sekundäre Infektion).

Die Wirkung des TMAZ (tribomechanisch aktivierten Zeolith) beruht auf der selektiven Absorptionskapazität, dem selektiven Ionenaustausch und der Regulierung des acidobasalen Status im interstitiellen Raum, was eine Verbesserung des Stoffwechsels im Zellbereich zur Folge hat.

Es wurden folgende Beobachtungen in Zagreb, Kroatien bei der lokalen Anwendung von TMAZ Pulver gemacht:

Äußerliche Applikation an Wunden

In das Untersuchungsprogramm von Dr. V. Vučević wurden Patienten mit chronischen Veränderungen der Haut aufgenommen, in der Reihenfolge wie sie in die Ambulanz der Allgemeinmedizin oder des Altersheimes eingetroffen sind und die ihr Einverständnis für die Anwendung der zu untersuchenden Substanz gegeben hatten. Alle Patienten wurden dermatologisch mit einer etablierten Diagnose versorgt und vorhergehend mit der zur Diagnose entsprechenden klassischen Therapie behandelt.

Patienten mit akuten Veränderungen oder akuten Exazerbationen der Krankheiten wurden nicht in die Untersuchungen aufgenommen.

Angewandte Methodologie

Der pathologisch veränderte Teil der Haut wird zuerst mit einer sterilen physiologischen Lösung gesäubert (bei tieferen Wunden zum größten Teil mit Wasserstoffperoxid), dann mit einem sterilen Tupfer getrocknet und mit einer Schicht TMAZ Pulver oder Creme (oder kombiniert) bedeckt auf die eine sterile Kompresse gelegt wird. Die Prozedur wird täglich wiederholt (bei stationären Patienten zwei Mal täglich).

Soweit eine weitere oder wiederholte spezifische Therapie (antimikotische oder antimikrobielle o. ä.) indiziert wurde, wird diese nach der Anwendung von TMAZ fortgeführt.

Auswertung der Ergebnisse

Die Wirkung der Behandlung wurde bewertet

- durch Messung des Umfangs und Tiefe der Wunde
- nach dem Grad der (Regression) Entzündungsveränderungen
- nach dem Grad der Granulation des Gewebes
- nach dem Grad der Epithelisierung
- nach den subjektiven Schwierigkeiten der Patienten (Schmerz, Brennen usw.)
- durch Messung der Dauer vom Beginn der Behandlung bis zur Heilung oder wesentlichen Besserung

Die Patienten wurden täglich oder alle zwei Tage durch ambulante Kontrollen beobachtet. Die stationären Patienten wurden zwei Mal täglich kontrolliert. Für das Verfahren und die Beobachtung wurde geschultes Personal eingesetzt.

Die Bewertung der endgültigen Wirkung lag im Vergleich der Behandlungszeit vor und nach der Behandlung mit TMAZ, so dass die Kontrollgruppe der Patient selbst war.

Die Resultate wurden wie folgt bewertet:

- negative Wirkung (Verschlechterung)
- ohne sichere Wirkung (keine wesentliche Verbesserung)
- positive Wirkung (deutliche Verbesserung)

Resultate

In der Zeit von 6 Monaten wurden für die Beobachtungen der Anwendung von TMAZ 30 Patienten einbezogen mit folgenden

- akuten Hauterkrankungen:*
 - mechanische Beschädigungen der Haut
 - oberflächliche Hautverletzungen - Kratzer, Insektenstiche

- postoperative Wundbehandlungen
- Herpes Simplex und Herpes Zoster
- b. *chronischen Hauterkrankungen*
- Entzündungsveränderungen der Haut, hervorgerufen durch Pilze, Bakterien oder als Folge von Bestrahlung
- allergische Hauterkrankungen
- degenerative Hauterkrankungen
- Neurodermitis
- Ulcus Cruris - chronische venöse Wunde
- Ulcus Decubitalis - chronische Wunde als Folge von Bettlägerigkeit
- Gangränöse Fußsohle (diabetische Fußsohle)
- gutartige Gewächse auf der Haut

Die Beobachtungsdauer der Patienten betrug zwischen 2 Wochen und 6 Monaten abhängig von der Art der Erkrankung.

Die Beobachtungsdauer ist zu kurz und die Zahl der untersuchten Patienten zu klein, um statistische und kompetente Schlußfolgerungen zu ziehen. Was ich sagen kann, ist:

- bei keinem Patienten kam es zur Verschlechterung des Zustandes.
- bei einer geringen Anzahl von Patienten (2) war ein Gefühl von Wärme und brennen in den ersten Tagen der Anwendung der Substanz zu verspüren.
- Herpes Simplex (2) ist nach 5-7 Tagen zurückgegangen, die subjektiven Störungen sind nach 2 Tagen wiederholter täglicher Anwendung verschwunden.
- Herpes Zoster wurde bei 2 Patientinnen (in thorakaler und abdominaler glutealer Region) innerhalb von 14 Tagen saniert, der Schmerz, Juckreiz und das Brennen sind innerhalb von 2-3 Tagen verschwunden, daher war es nicht notwendig Analgetika einzunehmen.
- Neurodermitis auf den Fingern hat sich bei einem Patienten ersichtlich in der Intensität und Umfang nach 14 Tagen verringert, nach 30 Tagen war sie verschwunden, bei zusätzlicher Einnahme von 6 Kapseln TMAZ täglich.
- Dermatomykosen (Hautgeschwülste) bei 5 Patienten, durch interdigitale Anwendung der Substanz, auch auf Nagelbasis, haben ein Rückgang der Erytheme, Sekretion und Abschürfung gezeigt, sowie den Rückgang von degenerativen Veränderungen der Haut in einem Zeitraum von 7-10 Tagen.
- Postiridiativer Dermatitis (3 Patientinnen) ist nach 3-4 Wochen verschwunden durch allmählichen Rückgang der Rötung und Normalisierung der Hautfarbe
- Gutartige Hautgewächse (Fibrome, Veruke) bei 3 Patienten waren vollständig ausgetrocknet und nach 4-6 Wochen verschwunden.
- Dekubitaler Ulcus in sakraler und glutealer Region sowie auf Fersen bei 3 Patienten (7 Ulcuse) waren nach 15-20 Tagen (oberflächliche) geheilt, die tiefen bei Patienten mit Paraplegie waren nach ca. 4 Monaten geheilt.
- chronischer Ulcus Cruris bei einem Patienten der seit 2 Jahren vorhanden war, ist vollständig nach 2,5 Monaten geheilt gewesen, und bei einem Patienten der seit ca. 3 Jahren diesen hatte, war dieser nach 4 Monaten geheilt (siehe Bild 1 und 2). Bei einem Patienten mit chronischem, zirkularem Kniekehlen - Ulcus der seit ca. 15 Jahren vorhanden war, hat sich die Wunde innerhalb von 6 Monaten Beobachtung um 50 % verkleinert und

eine wesentlich erhöhte Rand-Epitelisation sowie auch eine Verringerung der Wundtiefe war ersichtlich.

**Quelle: Aufsatz Dr. med. Slavko Ivkovic, Internist und Nephrologe:
Verschiedene Veröffentlichungen dieses Aufsatzes, auch in der Zeitschrift "Co'MED".**

Anhang 3:

Dr. med. Slavko Ivkovic:

„Anwendung von tribomechanisch aktivierten Zeolithen (TMAZ) bei Neurodermitis (Dermatitis atopica)

Neurodermitis ist eine Erkrankung mit einer rezidiven chronischen Entzündung der Haut, die gewöhnlich sehr früh beginnt, 1-4 Monate nach der Geburt und setzt sich fort in der Kindheit. Meistens wird sie von anderen Allergien begleitet, kann aber auch vererbt sein.

Neurodermitis manifestiert sich in 95% der Fälle vor dem 4. Lebensjahr und die ersten Anzeichen zeigen sich bei dem größten Teil der Betroffenen ab dem 1.-4. Lebensmonat nach der Geburt.

Die klinischen Indikationen beginnen mit leichten Effloreszenzen, sowie einem roten Hautausschlag und starkem Juckreiz, was zu Blutungen führen kann. Gewöhnlich zeigt sich Neurodermitis auf dem Gesicht, an den Ohren, auf dem hinteren Teil des Kopfes, an den Leisten, den Extremitäten (vor allem Knie und Ellenbogen). Bei einigen schweren Fällen von Neurodermitis, zeigt sich die Krankheit auf dem gesamten Körper. Feuchte Erscheinungen auf der Haut wie Pusteln und Bläschen, später auch Wundschorf, können zur sekundären Entzündung und zwar bakteriellen, virösen und selten pilzartigen führen.

Die Erscheinungen von Neurodermitis auf der Haut zeigen eine chronische Progression. Der Hautausschlag zeigt sich am häufigsten auf den Gelenken, den Leisten und am Hals. Der Ausschlag ruft häufig Juckreiz hervor und verschlechtert damit die Situation, da es durch das Kratzen zu Blutungen und Erosionen auf der Haut kommen kann. Dies trägt bei zu schlechter Stimmung bei den Betroffenen und verursacht Schlafstörungen. Wenn es zu Anzeichen von Asthma kommt verschlechtert sich die Situation zusätzlich.

Später, in der adoleszenten Phase, kann Neurodermitis in latenterer Form anwesend sein oder es zeigt sich noch öfter mit den typischen Anzeichen. Bei rezidiver Neurodermitis zeigen sich die Ausschläge an dem vorderen Teil der unteren Beine und am Hals. Ein Indikator für Neurodermitis auf der Haut kann auch nur ein kleiner Ausschlag an der Augenbraue sein. Dies ist in einigen Fällen das einzige Anzeichen der Krankheit.

Resultate nach der Anwendung mit TMAZ

TMAZ wurde bei 5 Patienten mit entwickelter klinischer Neurodermitis angewendet, die resistent gegen die gewöhnliche Therapie waren (Kortikosteroide und Antihistamine), die niedrige IgGA, CAP IgE 6,11kU7L Werte hatten, einen positiven allergischen Hauttest – allergic skin test, einen niedrigen CD4 Wert und eine lymphozyte Proliferation im peripheren Blut - Dr. Zizek D.pt. und einen extrem hohen RAST Test – 100,00 IU7ml hatten.

Alle Patienten wurde vor der Anwendung von TMAZ mit Kortikosteroiden und Antihistaminen behandelt mit typischen Erscheinungsbildern wie Exkorationen und starkem Juckreiz sowie sekundären Entzündungen.

Die Therapie beinhaltete die lokale Anwendung der TMAZ Suspension und 3x2 Kapseln TMAZ à 500mg per oral, in einem Zeitraum von drei Monaten. Die lokalen Veränderungen und der Juckreiz verschwanden nach einem Monat Anwendung und es kam zur Verbesserung des Allgemeinzustandes und die Schlafstörungen verschwanden. Nach sechs Monaten kam es nicht zu rezidiven der Krankheit und keinem Juckreiz.

Schlußfolgerung:

Fünf Patienten mit der Diagnose Neurodermitis, haben nach der lokalen und per oralen Anwendung mit TMAZ Suspension bzw. Kapseln, eine signifikante Verbesserung in einem Zeitraum von drei Monaten Anwendung gezeigt.

Die Laborergebnisse der funktionalen Immuntests der spezifischen IgE Elektrophorese sowie der T-Lymphozyten waren in Ordnung.

Die beobachteten Personen haben während des Zeitraumes keine andere Therapie bekommen und es kam sechs Monate nicht zum Rückfall der Krankheit und Juckreiz blieb aus.”

Dr. med. Slavko Ivkovic

Quelle: Dr. med. Slavko Ivkovic, Internist und Nephrologe: Verschiedene Veröffentlichungen dieses Aufsatzes, darunter in der Zeitschrift "Co'MED".

Anhang 4

Dr. Ingo-Frithjof Zürn:

„ZEOLITH TMAZ 100% TMAZ – eine medizinische Revolution aus Lavagestein“

Schon seit Jahren werden Zeolithe in Forschung und Industrie als Ionenaustauscher, Filter und ähnliches eingesetzt. Immer wieder stellte sich die Frage, ob denn dieser Abkömmling aus vulkanischem Urgestein auf Silikatbasis aufgrund seiner intensiven absorbierenden und filternden Eigenschaften nicht auch in der Medizin eingesetzt werden könnte. Weltweite Forschungen zu diesem Thema waren die Folge. Vor allem die Wissenschaftler um Prof. Pavelic vom Institut für Molekularmedizin der Universität Zagreb waren und sind in der Zeolith-Forschung international führend.

Nachdem eine weiterer Kroat, Tihomir Lelas, mit seiner bahnbrechenden Entwicklung der Mikronisation durch das tribo-mechanische Aktivierungsverfahren eine Zerkleinerung der Kristallstrukturen in Nano-Größe ermöglichte, wurde das Zeolith-Kristall plötzlich zellverfügbar und gelangte damit für die Forschergruppe um Pavelic in den Mittelpunkt ihrer Untersuchungen. Das vulkanische Mineral wird nach einem patentierten Verfahren tribo-mechanisch in einer Zentrifuge bei 40000 Umdrehungen pro Minute mikronisiert, wobei das Gestein durch fortlaufendes Reiben und Aneinanderstoßen mit dreifacher Schallgeschwindigkeit in seiner räumlichen Struktur verändert wird. Am Ende dieses Verfahrens bleibt ein Pulver aus aller kleinsten Kristallstrukturen übrig; diese Mikrokörnchen mit einem Durchmesser von ca. 400nm bis 1 µm sind jedes für sich ein schwammartiges Gebilde mit vergrößerter Oberfläche und einer Vielzahl von elektronenoptisch kleinen Hohlräumen und Schächten, die als ideale Absorber für z.B. Schwermetalle, aber auch freie Radikale dienen können. Durch das patentierte TMA-Verfahren wird das messbare energetische Potential des Ausgangsgesteins um einige 100% angehoben (gemessen in Bovis-Einheiten)! Allein dieses Phänomen stellt einen Quantensprung in der Kombination bioenergetischer und orthomolekularer Medizin dar.

Aufgrund der natürlichen Verarbeitung des Gesteins und dessen Größenstruktur (> 400nm !) sind die Risiken der modernen Nano-Technologie aus Industrie, Pharmazie und Nahrungsmitteltechnik nicht vorhanden, so dass alle toxikologischen und immunologischen Bedenken bezüglich der technischen v.a. ultrafeinen Nano-Partikel mit einer Teilchengröße von <100nm beim TMA-Zeolithen nicht von Bedeutung sind ! Die umweltmedizinischen Sorgen um die Nano-Kleinstteilchen mit oder ohne gecoateter Oberfläche (zur besseren Bindung lipophiler Substanzen, eben auch der meisten Umwelt- und Chemie-Schadstoffe) und deren negativen Folgen für den Organismus sind beim TMA-Zeolithen nicht relevant. Im Gegenteil, gerade grundsätzliche Entgiftungsvorgänge des Körpers mit diesem Präparat sind wesentliche Indikationspunkte der medizinischen Anwendung!

Die physiko-chemische Veränderung des Minerals steigert die Funktion des Ionenaustauschens, verleiht dem Zeolith die Fähigkeit zur Abgabe negativer Elektronen, bindet säurevalente Protonen und neutralisiert freie Radikale bis zu deren Unschädlichkeit. Damit gewinnt diese Substanz in der Medizin eine zentrale Bedeutung als Puffersystem für die immer mehr zunehmende latente Azidose bei allen Menschen (Übersäuerung). Gleichzeitig ist der TMA-Zeolith einer der stärksten bekannten Antioxidantien; die kroatischen Forscher sprechen schon vom sog. „biologischen Rostschutz“. Die Kristallstruktur besteht aus ca. 50 – 55% Siliziumdioxid (SiO₄), die restlichen Bestandteile sind Oxide von Aluminium, Eisen, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Mangan und Titan. Nachdem Mitte der neunziger Jahre zunächst vereinzelte Therapieerfolge mit sporadisch eingesetztem Zeolith-Pulver beobachtet worden war, begann dann Ende 1997 die intensive wissenschaftliche Erforschung der teilweise unglaublich anmutenden Behandlungsergebnisse mit dem aktivierten Zeolith-Klinoptilolith (TMAZ). Die umfangreichsten Ergebnisse kommen bis zum heutigen Tag vom Institut für Molekularmedizin und molekulare Onkologie der Universität Zagreb. Neben all den positiven Resultaten der Zeolith-Forschung ist ganz gravierend, dass die Substanz TMA-Zeolith in der vorliegenden mikronisierten Form weder toxische noch mutationserzeugende Auswirkungen in den akuten und subchronischen Toxikologie-Studien aufgewiesen hatte. Es wurde betont, dass für diese Substanz keine Letaldosis gefunden werden konnte. Diese wissenschaftliche Unbedenklichkeits-Zertifizierung des Ruder- Boskovic-Institutes vom Dezember 1998 unterstreicht die Ungiftigkeit dieser natürlichen Substanz; die Forscher sprechen vom „biologisch wohl saubersten Mineral“, welches zur orthomolekularen Therapie insgesamt zur Verfügung steht. Der Zeolith, so Tihomir Lelas, sei der Stoff, „aus dem die Zukunft ist“. „Der Stein“, sagt Lelas weiter, „hat viele erdgeschichtliche Ereignisse gesehen und die verschiedensten Informationen gespeichert. Kein Wunder, dass Silizium mit seinem "Erinnerungsvermögen" heute als Material für Computer-Speicherchips dient“.

Der kroatische Internist und Nephrologe Dr. Slavko Ivkovic hat wohl weltweit die größte praktische Anwender-Erfahrung mit dem TMA-Zeolith-Präparat. Er hatte mit seinen lehrmedizinisch abgesicherten Therapie-Ergebnissen bei internationalen Kongressen [z.B. Treviso (Italien, 1999), Paris (Frankreich, 2002) und San Antonio (USA, 2002)] großes Aufsehen erregt. Auch für ihn steht der oxidative Stress über die Wirkung freier Radikale mit als wesentlicher Hauptverursacher aller Krankheiten fest. Da der menschliche Organismus aufgrund zunehmender Umweltbelastungen, psychischer und physischer Stress-Situationen inzwischen ungefähr 17 kg (!) „Freie Radikale“ pro Jahr zu verarbeiten hat, gelten alle antioxidativen Bemühungen inkl. die intervallmäßig anzuwendende Zufuhr von tribo-mechanisch aktiviertem Zeolith als ursächliche Maßnahmen zur aktiven Krankheitsvorbeugung (neben anti-oxidativ hochwertiger, naturbelassener Nahrung, entsprechender orthomolekularer anti-oxidativer Präparate und dem gerade auch hier therapeutisch positiv einsetzbaren Melatonin)!

Aufgrund der bioenergetischen und molekularbiologischen Eigenschaften des TMA-Zeoliths findet sich in der Medizin ein weites therapeutisches und/oder prophylaktisches Wirkungsfeld. Die Arznei sollte einschleichend von 2x1/2 Mess-becher (ca. 2x4 Gramm) pro Tag in mehrtägigen Abständen auf die Erhaltungsdosis von 2x10 Gramm pro Tag (gehäufte

Messbecher) gesteigert werden. Nach Erreichen des Behandlungszieles kann zur Stabilisierung in der Erhaltungsdosis noch einige Wochen weiterbehandelt werden. Im Anschluss daran genügt eine intervallmäßige Zufuhr der Substanz nach obigem Schema je nach Befinden des Einzelnen. In Deutschland stehen dem Anwender verschiedene TMAZ-Präparate zur Verfügung. Zunächst reines Zeolith100%-TMAZ in Pulverform, daneben das Kombinationspräparat TMA-Zeolith plus Calcium und Magnesium mit dem Handelsnamen Megamin so wie auch das Nahrungsergänzungsmittel Lycopomin, welches als Inhaltsstoffe zum TMAZ zusätzlich das antioxidative und anticarcinogene Lycopin aus der Tomatenschale enthält neben Calcium und Vitamin C und zuletzt das aus Traubenkernen gewonnene ebenfalls antioxidativ hochwirksame Cyanidin (OPC). Die Ernsthaftigkeit solcher Präparate für Gesundwerdung oder Gesunderhaltung zeigt sich auch in der im Herbst 2003 von der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA erteilten Zulassung des Lycopomins als hochwirksames Antioxidationsmittel für den gesamten US-amerikanischen Markt.

Indikationen:

1. Umwelttoxin-Belastungen
2. Candida albicans-Belastungen
3. latente Azidose / Übersäuerung des Körpers
4. Osteoporose
5. alle chronischen Entzündungen, inkl. Multiple Sklerose
6. Belastungen durch freie Radikale (vergl. Orthomol-Redox-Test)
7. Infektionskrankheiten
8. Hauterkrankungen bis hin zu schwer heilenden Wunden / Geschwüren
9. nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II
10. Parodontose und Mundschleimhautentzündungen
11. alle rheumatischen Erkrankungen / alle Autoaggressions-Erkrankungen
12. degenerative Erkrankungen des Stütz- und Bewegungs-Apparates
13. Müdigkeits-Syndrom / Leistungsabfall / Erschöpfungszustände
14. Sodbrennen / Gastritis / Magengeschwüre

Selbstverständlich sind andere ergänzende ganzheitliche Therapieverfahren je nach Erkrankung zusätzlich sinnvoll und medizinisch auch erforderlich. So wird man kaum auf die Sanierung des inneren Milieus mittels Sanum-Therapie / Isopathie nach Prof. Enderlein verzichten können (vergl. Dunkelfeld-Mikroskopie). „Alles ist ein Teil vom Ganzen“; mit diesem Leitsatz wird verständlich, dass die bei einer Erkrankung des Organismus vorliegende Störung der inneren Kohärenz von Leib, Geist und Seele nach ganzheitlichen Gesichtspunkten im Sinne der echten Hilfe zur Selbsthilfe oder besser zur Selbstheilung beseitigt werden muss!“

Copyright / Dr. Ingo-Frithjof Zürn / Nordrach / 2003

Facharzt für Allgemeinmedizin, Phlebologie, Naturheilverfahren und Umweltmedizin; zertifizierte Diabetes-Praxis (DKS)

Quelle: Patienteninformation, die uns Herr Dr. Zürn dankenswerterweise zur Verfügung gestellt hat.

Anhang 5

Dr. med. Wolfgang Thoma:

„Zusammenfassung zum Vortrag über Megamin vom 04.10.2001“

Obwohl den Begriffen oxidativer Streß, Sauerstoffradikale, Antioxidantien in vielen wissenschaftlichen Arbeiten bereits breiter Raum gewidmet wird, steht die Schulmedizin

zunehmend vor dem Problem, schwerkranken Patienten adjuvante und roborierende Therapiemöglichkeiten anbieten zu können (die gängigsten Mittel wie Vitamine, roter Rübensaft, Selen, Mistel etc.), weshalb sich die Schulmedizin gerade in diesem Bereich zunehmend an die Alternativmedizin anlehnt, so gibt es an den Universitäten bereits Abteilungen für alternative Krebstherapie.

Bei der Suche nach adjuvanter Therapie bei schwerkranken Patienten, bei Chemo- und Strahlentherapie etc. bin ich auf das in Österreich als Nahrungsergänzungsmittel zugelassene MEGAMIN gestoßen.

Bei Megamin handelt es sich um einen tribomechanisch aktivierten Zeolith, einem sogenannten Klinoptilolith, ein Gestein vulkanischen Ursprungs, welches wir TMAZ nennen. Chemisch handelt es sich dabei um eine Siliziumverbindung in Tetraederform, welche durch die tribomechanische Mahlmethode in Teilchen von Nanometergrösse zerkleinert werden. Invitro-und Invivountersuchungen mit TMAZ im Tierversuch wurden vor allem von Prof. Pavelic am Rudjer Boskovic Institut für Molekularbiologie sowie von Prof. Colic an der Uni Santa Barbara in Kalifornien durchgeführt, wobei dem Klinoptilolith 3 Wirkungen zugeordnet werden:

- 1.) antioxidative Wirkung
- 2.) immunmodulierende Wirkung
- 3.) antivirale Wirkung

Im heutigen Vortrag beschäftige ich mich ausschließlich mit der antioxidativen Wirkung des tribomechanisch aktivierten Zeolith.

Um die Wirkung von MEGAMIN verständlich zu machen, sind 3 Begriffsbestimmungen erforderlich:

- 1.) Was sind freie Radikale
- 2.) Was sind Radikalfänger
- 3.) Was ist der Antioxidantienstatus (TAS)

Ad 1.) freie Radikale oder radikale Sauerstoffverbindungen (ROS):

Es handelt sich dabei um instabile hochreaktive Atome oder Moleküle mit einem oder mehreren ungepaarten Elektronen. ROS entstehen einerseits durch Umweltgifte wie Denaturierung von Nahrungsmitteln, Streß, Tabak, Alkohol, Viren, Bakterien etc., andererseits aber auch durch schwere konsumierende Erkrankungen sowie Chemo- und Strahlentherapie.

Ad 2.) Radikalfänger:

Der Mensch besitzt 2 Abwehrsysteme: das endogene u. das exogene Abwehrsystem. Da der Mensch schon immer mit ROS konfrontiert wurde, hat er ein eigenes Abwehrsystem, das endogene Abwehrsystem entwickelt. Es handelt sich dabei um ein Enzymsystem (z.B. Superoxiddismutase, Katalase oder Gluthadionperoxidase), welches von außen nicht zugeführt werden kann und daher limitiert ist.

Das exogene Abwehrsystem kann von außen zugeführt werden, die bekanntesten Vertreter sind Vit.C,E, Carotinoid, Polyphenole, Harnsr., Melatonin etc.

Ad 3.) totaler Antioxidantienstatus:

Im Blut zu bestimmende gesamte Abwehrstoffe gegen ROS

Aufgrund dieser Überlegungen und Erkenntnisse, vor allem von Prof. Pavelic, wurde vom 25.04.2000 – 31.10.2001 das in Österreich als Nahrungsergänzungsmittel zugelassene MEGAMIN bei ca. 120 Personen angewandt, wobei es sich dabei um eine reine Beobachtungsstudie handelt.

Das Durchschnittsalter beträgt 50 + - 20 Jahre, davon ca. 40 Pat. mit verschiedenen Carcinomen unter Beibehaltung der laufenden Chemo-Strahlentherapie etc., 8 Pat. mit Hepatitis C., 8 Pat. mit Polyarthrit, ca. 10 Pat. mit langdauernden z.T. therapieresistenten Hautproblemen wie Akne, Psoriasis, Dermatitis etc. Weiters wurden ca. 50 Pat. z.T. unselektioniert ohne Krankheitssymptome, Raucher, sowie Pat. mit Colitis, Polyneuropathie, Lebercirrhose, Sinusitis mit Megamin behandelt.

Bei ca. 30 Pat. wurde der TAS- Spiegel mit einer Bestimmungsmethode der Fa. Radox bestimmt vor u. 3 Wochen nach Einnahme von MEGAMIN. Es kam dabei zu einem Anstieg des TAS-Spiegels um durchschnittlich 27%, was lt. Auskunft der Fa. Radox bei keinem anderen Antioxidans beobachtet werden konnte.

Unabhängig um welches Krankheitsbild es sich handelt wird ein Ansprechen innerhalb von 3-5 Tagen nach Einnahme von MEGAMIN beobachtet, wobei die beobachtete positive Wirkung weit über 50% liegt. Die positive Wirkung bezog sich vor allem auf das Wohlbefinden, Appetitsteigerung, deutliche Steigerung der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit, Nebenwirkung von Strahlen- und Chemotherapie, sowie besonders auffällig die lokale Wirkung bei Hauterkrankungen.

ZUSAMMENFASSUNG:

- MEGAMIN wurde bei ca. 120 Pat. zur Beobachtung seiner adjuvanten und roborierenden Wirkung als sog. Antioxidans eingesetzt.
- Bei ca 30 Pat. wurde der TAS-Spiegel vor und 3 Wochen nach Einnahme von MEGAMIN bestimmt und dabei ein signifikanter Anstieg des TAS-Spiegels von durchschnittlich 27% beobachtet, wobei die Bestimmungsmethode noch nicht ausgereift erscheint. Eine sicherere Methode scheint die dzt. in ersten Versuchen laufende Bestimmung des ROS-Spiegels im Blut zu sein.
- Die zumindest roborierende Wirkung tritt nach 3-5 Tagen ein, wobei die Ansprechrage bei weit über 50% bei unselektionierten Personen liegt, bei schwereren Erkrankungen liegt das posit. Ansprechen bei mindestens 70%.
- Verblüffend war die Beobachtung der lokalen Wirkung bei Hauterkrankungen, hier empfiehlt sich bei bestimmten Indikationen eine weitere breitgestreute Beobachtung.
- Die Verträglichkeit ist ausgezeichnet, bei Frauen wird gelegentlich Meteorismus beobachtet. Gelegentlich treten Geruchs- und Geschmacksunverträglichkeit auf das Pulver auf.
- Ein Problem erscheint die Compliance bedingt durch die Kapsel- und Pulvermenge zu sein, was vor allem bei jungen Probanden und multimorbiden Patienten mit vielen Medikamenten auffällt.
- MEGAMIN stellt sich nach den bisherigen Beobachtungen als stärkstes Roborans und Adjuvans dar, wobei der rasch zu erwartende Wirkungseintritt eine unnötig lange

Einnahme und damit unnötige finanzielle Belastung limitiert. Die Bestimmung des ROS- und TAS- Spiegels erleichtert in Zukunft vielleicht die Dosisfindung.“

Quelle: Zusammenfassung des Vortrags durch den Autor Prim. Dr. Wolfgang Thoma, Privatklinik Villach, im November 2001.

Anhang 6:

Prof. Dr. Stanko Ursic:

„Physikalisch-Chemische Eigenschaften und die Interaktionen von verfahrensgemäß behandelten Klinoptilolithen“

Im Laufe des Jahres 1998 wurde an der Fakultät für Pharmazie und Biochemie unter der Leitung von Prof. Dr. sc. Stanko Uršić eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, deren Ziel es war, einzelne physikalisch-chemische Eigenschaften von TMAZ zu ermitteln und zwar:

- a) Messung der elektrischen Leitfähigkeit der Suspension von TMAZ in Säuren mit unterschiedlicher Molarität in Abhängigkeit von der Mischungszeit;
- b) Messung der elektrischen Leitfähigkeit der Suspensionen verschiedener Aminosäuren und von TMAZ in Abhängigkeit von der Mischungszeit bei einer Temperatur von 25 °C;
- c) Messung der elektrischen Leitfähigkeit und des pH-Wertes der Suspensionen von TMAZ mit unterschiedlichen Konzentrationen in Abhängigkeit von der Mischungszeit;
- d) Messung der Interaktion von TMAZ in einer Modellreaktion der Oxidation von L-Ascorbat/Ascorbinsäure durch Nitrosobenzol (die Untersuchungen wurden mit unterschiedlichen Lösungsmitteln und unterschiedlichen Konzentrationen von TMAZ durchgeführt).

Auf Grund der erhaltenen Ergebnisse wurden folgende Schlussfolgerungen gezogen:

Mit Rücksicht auf einen sehr großen Anteil der Teilchen von kleiner Abmessung (Nano-Teilchen) ist anzunehmen, dass einige der TMAZ-Teilchen auf gastrointestinalem Weg in den Organismus gelangen, wo sie mitwirken können bei:

- einer Verschiebung des pH-Wertes in der Zelle und in der Nähe der Zelle (so kann z.B. die Senkung der Acidität bei Tumorzellen, deren pH-Wert üblich niedrig ist, eine tumorabwehrende Wirkung haben; mögliche Einbeziehung in Oxidationsprozesse in Mitochondrien – Bohr-Effekt),
- der selektiven Übertragung von Aminosäuren (z.B. Tyrosin), Peptiden, Oligonukleotiden,
- der Veränderung des Arbeitsregimes der Ionenpumpen wegen des Ionenaustausches in Kombination mit der Adsorption der Nano-Teilchen von TMAZ an Zellmembranen,
- der Interaktion mit Zellrezeptoren und dadurch die Prozesse in Zellen beeinflussen,
- der Abwehr des Organismus gegen Tumoren wegen einer vorläufigen oder vollkommenen Blockade der Karbokationen und freien Radikalen. Ebenfalls ist es möglich, dass sie bei der Zerlegung dieser Prokanzerogene katalytisch mitwirken.

- synergistisch bei der Übertragung bioaktiver Moleküle.“

Quelle: Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 19

Anhang 7

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Der Einfluss von Zeolith TMAZ bzw. Megamin auf Tumore“

Untersucht wurde der Einfluss von TMAZ auf die Hemmung des Tumorzellenwachstums beim MiaPaCa2-Tumor (Pankreaskarzinom des Menschen), beim HeLa-Tumor (Zervixkarzinom des Menschen) und beim Hep2-Tumor (Larynxkarzinom des Menschen). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass es zur Hemmung des Zellenwachstums in Abhängigkeit von der jeweils eingesetzten Dosierung von TMAZ und der jeweiligen Tumorart kommt. Am wirksamsten erwies sich die Dosis von 50 mg/ml, und die beste Wirkung wurde bei den MiaPaCa2-Zellen erzielt.[...] Mäuse wurden mit Melanom-B16-Zellen inokuliert, und ihnen wurde dann während 5 Tagen oral zweimal täglich TMAZ verabreicht. Die Beobachtung des Tumolvolumens ergab, dass TMAZ eine Reduktion des Tumolvolumens bei Mäusen bewirkt.[...]

Untersuchungen an krebserkrankten Patienten in den USA

Die Untersuchungen wurden an 5 männlichen Probanden im Alter zwischen 50 und 70 Jahren durchgeführt, die an Prostatakrebs, Leberkrebs, der Crohn-Krankheit, an Darmkrebs und Lungenkrebs erkrankt waren. Alle Probanden nahmen TMAZ in Form von Kapseln ein und bei allen kam es innerhalb einer sehr kurzen Zeit zu einer beträchtlichen Verbesserung des Allgemeinzustands, zum Anstieg des Körpergewichts sowie zum Verschwinden der Krankheitssymptome.

Untersuchungen an krebserkrankten Patienten in Kroatien

Die Untersuchungen wurden an 5 Probanden (2 weiblichen und 3 männlichen) im Alter zwischen 35 und 77 Jahren durchgeführt, die alle in einem sehr schweren Zustand waren. Bei einer Probandin wurde Hypernephroma lat.sin diagnostiziert. Die Probandin lehnte den operativen Eingriff und die Chemotherapie ab, und zudem war sie in einem sehr schlechten körperlichen und seelischen Zustand. Sie begann mit der Einnahme von TMAZ und nach einer kurzen Zeit verbesserte sich ihr Allgemeinzustand beträchtlich, sie nahm zu und begann zu gehen (was sie früher nicht konnte). Bei einer anderen Probandin wurde ein Zervixkarzinom mit Metastasen in den Knochen diagnostiziert. Nach zwei Chemotherapie-Zyklen begann sie, TMAZ in Form von Kapseln und Pulver einzunehmen, **woraus eine Reduzierung des Tumors um 50 % und eine beträchtliche Verbesserung des Allgemeinzustands resultierte.**

Die männlichen Probanden litten an Lymphosarcoma femoris l.sin, multiple metastases, Pankreaskarzinom und an Darmkrebs mit Metastasen. Alle begannen mit der Einnahme von TMAZ in Form von Kapseln und Pulver in großen Dosen (24 – 40 Kapseln), **wonach sich bald eine beträchtliche Verbesserung ihres Allgemeinzustandes einstellte.**

Die durchgeführten Untersuchungen ließen die Notwendigkeit weiterer vorklinischer Untersuchungen, insbesondere der Untersuchung akuter, subchronischer und chronischer Toxizität erkennen.“

Anhang 8

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Tumorbildung bei Hunden“

„Die Wirksamkeit der Anwendung von TMAZ bei verschiedenen Tumoren bei Hunden wurde an der Tiermedizinischen Fakultät in Zagreb unter der Leitung von Prof. Dr. sc. Ljiljana Bedrica untersucht. Die Untersuchungen wurden an 51 Hunden durchgeführt. Alle Hunde wurden vor der Behandlung mit TMAZ gründlichen klinischen Untersuchungen mit entsprechenden hämatologischen und biochemischen Analysen unterzogen. TMAZ wurde Hunden oral verabreicht, und bei Veränderung der Haut wurden die erkrankten Stellen mit Pulver bestäubt.

- a) Milchdrüsentumoren wurden bei 10 Hündinnen im Alter von 6 bis 14 Jahren untersucht. Die besten Ergebnisse konnten bei Adenokarzinomen beobachtet werden. Die kleineren sind nach Einnahme von TMAZ über 3 bis 4 Wochen völlig verschwunden, während die größeren nach 4 Wochen um die Hälfte kleiner waren. Gemischte Milchdrüsenkarzinome wurden auch nach 3 Monaten nicht kleiner, haben sich allerdings auch nicht vergrößert. Ein Jahr nach der Entfernung dieser Tumoren gab es keine Rückfallsymptome.
- b) Haut- und Schleimhauttumoren wurden bei 10 Hunden im Alter von 6,5 bis 13 Jahren untersucht. Alle Bildungen sind nach einer gewissen Dauer der Einnahme von TMAZ verschwunden, traten jedoch nach Absetzen des Präparats erneut auf. Eine Woche nach erneuter Einnahme bildeten sie sich wieder zurück.
- c) Prostata Tumoren wurden bei 6 Hunden untersucht. Bereits eine Woche nach der Einnahme von TMAZ verschwanden die Krankheitssymptome völlig.
- d) Der Einfluss von TMAZ auf Lymphome wurde bei 8 Hunden untersucht. Alle Hunde lebten nach 3-4 Tagen der Einnahme des Präparats auf, und nach einer Woche verhielten sie sich normal. Ihr Blutbild hatte sich nach einem Monat normalisiert.
- e) Lungentumoren, die bei 3 Hunden festgestellt wurden, hatten sich nach einem Monat um die Hälfte reduziert. Zwei Hunde lebten danach noch ein Jahr und einer von ihnen, der das Präparat unregelmäßig eingenommen hatte, verendete nach drei Monaten.
- f) Osteosarkome wurden bei 3 Hunden festgestellt. Ein Hund starb zwei Monate nach Feststellung der Diagnose, und zwei Hunde nehmen bereits seit einundeinhalb Jahren TMAZ ein.
- g) Bei verschiedenen anderen Tumoren wurde festgestellt, dass sich bei allen Hunden eine Verbesserung des Allgemeinzustandes eingestellt hatte.“

Anhang 9

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Der Einfluss von Megamin auf Krebserkrankungen“

Die am Institut ‚Ruđer Bošković‘ in Zagreb (unter der Leitung von Prof. Dr. sc. Krešimir Pavelić) und an der HH Biotechnology and Materials Department, University of California (unter der Leitung von Dr. sc. Miroslav Čolić) durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, dass die TMAZ-Teilchen nicht in größeren Konzentrationen in den Körper gelangen, aber sie können sich in die lipiden Liposome inkorporieren und Membransysteme bilden. Damit erhöht sich die Möglichkeit der indirekten Aktivität durch die Modifizierung der Reaktion des Immunsystems erheblich.

TMAZ-Teilchen (oder Megamin-Teilchen) unter 5 Mikron und Teilchen von Submikron-Größe dringen in das mit dem Dünndarm verbundene lymphatische Gewebe ein (GALT – gut associated lymphoid tissue), wo sie mit dem Immunsystem in Berührung kommen und hier immunmodulierend wirken. Diese Wirkung von TMAZ weist auf die Tatsache hin, dass es sich um ein Superantigen (SAG) handelt. Superantigene sind nämlich eine Art von immunstimulierenden Proteinen viraler oder bakterieller Herkunft, die Krankheiten auslösen. Sie haben die Fähigkeit, große Teile (5 – 20 %) der T-Zellpopulation zu stimulieren und zu aktivieren.

Es hat sich erwiesen, dass TMAZ fähig ist, große Teile der B- und T-Zellpopulation zu aktivieren oder zu inaktivieren. Bei verringerter Immunität aktiviert TMAZ B- und T-Zellen. Bei Autoimmunkrankheiten wirkt TMAZ der normalen Aktivierung von T-Zellen entgegen, indem es T-Zellrezeptoren und -Antigene physisch bindet. Daraus resultieren eine starke Immunreaktion und das Absterben der T-Zellen.

Um die Immunreaktion bei Autoimmunerkrankungen zu besiegen, muss TMAZ in der Lage sein, die Apoptose (den Zelltod) auszulösen. Das ergaben die am Institut „Ruđer Bošković“ durchgeführten Untersuchungen. Zahlreiche unterschiedliche Zellen in Zellkulturen wurden vernichtet, nachdem sie mit TMAZ in Kontakt gekommen waren.

Bekannt ist auch, dass das Eiweiß Kinase Onkogene stimuliert, woraus die DNA-Mutation und die Bildung von bösartigen Zellen resultiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen haben gezeigt, dass TMAZ das Eiweiß Kinase B/akt, die zweite in den Prozess der Apoptose und der Krebsregung eingeschlossene Kinase hemmt. Auf diese Weise verhindert TMAZ die Bildung bösartiger Zellen. Zudem konnte beobachtet werden, dass TMAZ die Tumorsuppressoren (Antionkogene) p21 und p27 induziert.

Die Verringerung der Wirkung einiger Immunzellen konnte auch andere aktivieren, die die Wirkung von TMAZ auf einige Krebsarten verstärken könnten. Diese Mechanismen könnten auch bei der Aktivierung der Immunreaktion auf manche Arten von Pathogenen wie etwa Hepatitis von Nutzen sein.

Neben den angeführten Untersuchungen wurde auch der Einfluss des vorherigen Wirkungsverlaufs von TMAZ auf die Wirksamkeit der Vernichtung von Krebszellen untersucht, deren Ergebnisse in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle : Wirkungsgrad (in %) von TMAZ auf die Krebszellen

Zellkultur

Wirkungsgrad (%)	
von	bis
Zellen V79 (Fibroblasten des Hamsters)	
44,0	64,0
Gebärmutterhalskrebszellen	
70,0	93,0
Brustkrebszellen	
27,0	46,0

Wie zu sehen ist, hat TMAZ die höchste Wirksamkeit hinsichtlich der Vernichtung von Krebszellen beim Gebärmutterhalskrebs und eine erheblich geringere bei Brustkrebszellen gezeigt. Der Wirkungsgrad war in einem erheblichen Maße von der vorangehenden Bearbeitung von TMAZ abhängig und für jede Zellkultur spezifisch.“

Quelle: Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 27f

Anhang 10

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Bestfallanalyse bei Patienten mit Krebserkrankungen“

Die Ärzte der Poliklinik Svečnjak in Zagreb beobachteten die Wirkung von Megamin an 32 Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren, und zwar von Ende August 1998 bis September 2001. Diese Gruppe der beobachteten Patienten wurde in zwei Untergruppen eingeteilt und zwar:

- 16 Patienten, die sich zu einer Monotherapie mit Megamin entschlossen haben
- 16 Patienten, die Megamin als eine begleitende (adjuvante) Therapie einnahmen

Sowohl die eine als auch die andere Patientengruppe nahm täglich je 16 Megamin-Kapseln und 4 Teelöffel Megamin-Pulver. Nach 3 Jahren der Beobachtung konnten folgende Ergebnisse verzeichnet werden:

- In der Monotherapie-Gruppe (4 metastatische Melanome, 3 Lebertumoren, 2 kleinzellige Bronchialkrebse, 2 Prostatakarzinome, 1 Blasenkrebs und 1 hepatozelluläres Karzinom) wurde bei 13 Patienten oder 81 % der Probanden nach 3 Therapiejahren mit Megamin eine völlige Remission erreicht, während bei 3 Patienten (2 Bronchialkarzinome und 1 Brustkrebs) oder 19 % der Patienten eine teilweise Remission sowie eine Stabilisierung der Krankheit erreicht wurden.
- Im zweiten Fall der Patientenbeobachtung wurde eine völlige Remission bei 8 Patienten beziehungsweise bei 50 % der beobachteten Probanden erreicht, während bei den übrigen 8 Patienten (50 %) eine teilweise Remission verzeichnet werden konnte sowie eine Tumorstabilisierung und Kontrolle des Krankheitsverlaufs erreicht wurde.“

Anhang 11

Prof. Dr. med. Kresimir Pavelic:

„Natürliches Zeolit-Klinoptilolit: neues Mittel in der Antikrebs-Therapie“

Abstrakt.

Natürliche Silikatmaterialien, einschließlich Zeolith-Klinoptilolit, weisen unterschiedliche biologische Aktivitäten auf und sind als Impfstoffmittel und bei der Behandlung von Diarrhoe erfolgreich eingesetzt worden. Wir stellen hiermit eine neue Anwendung des feingemahlene Klinoptilolit als potenzielles Mittel in der Antikrebs-Therapie vor. Die Behandlung von Mäusen und Hunden mit Klinoptilolit, die an einer Vielzahl von Tumoren erkrankt waren, führte zu einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands, einer Verlängerung der Lebensdauer und einer Verminderung der Tumormgröße. Die lokale Applikation von Klinoptilolit bei an Hautkrebs erkrankten Hunden verminderte die Tumorbildung und das Tumorstadium überaus effektiv. Toxikologische Studien an Mäusen und Ratten haben darüber hinaus gezeigt, dass die Behandlung keine negativen Auswirkungen hat. In vitro-Gewebekulturen zeigten, dass das feingemahlene Klinoptilolit eine Proteinkinase B (c-Akt) verhindert, die Expression von p21^{WAF1/CIP1} und p27^{KIP1} Tumorstörungsproteinen stimuliert und das Zellwachstum bei verschiedenen Krebszelllinien blockiert. Damit kann gefolgert werden, dass die Klinoptilolit-Behandlung das Krebswachstum beeinträchtigen könnte, indem Überlebenssignale abgeschwächt und Tumorstörungsproteine in behandelten Zellen angeregt werden.

Schlüsselbegriffe: Klinoptilolit – Hilfsmittel – Antikrebs – Behandlung

Abkürzungen: *EGF*: Epidermaler Wachstumsfaktor, *FBS*: Fetales Kälberserum, *MAPK*: Mitogen-aktivierte Proteinkinase, *PDGF*: Wachstumsfaktor aus Thrombozyten; *SDS*: Natriumdodezylsulfat.

Einführung

Zeolithen sind hydratisierte natürliche und synthetische mikroporöse Kristalle mit scharf konturierten Strukturen, die AlO_4 und SiO_4 Tetraeder enthalten und durch die üblichen Sauerstoffatome verbunden sind [1]. Zeolithen sind aufgrund ihrer Eigenschaften als Katalysatoren, Ionenaustauscher, Adsorptionsmittel und Detergens-Gerüststoffe zu fungieren, umfassend in verschiedenen industriellen Anwendungen verwendet worden [2, 3, 4, 5, 6]. Es ist ebenfalls bekannt, dass Silikate und Alumosilikate biologische Aktivitäten besitzen, die sich entweder positiv oder negativ auswirken. Talg und Silikate werden seit vielen Jahren bei der Hautpflege verwendet, während scharf konturierte Strukturen und katalytische Aktivitäten die Alumosilikate zu einem attraktiven Modellsystem für Protein- und Enzymangleichung werden lassen [7]. Jüngste Ergebnisse haben ebenfalls demonstriert, dass natürliches, biologisch nicht-toxisches Klinoptilolit aus Kuba als Glukoseabsorptionsmittel überaus effektiv ist; dies wird als potenzielle Medikation für Personen vorgeschlagen, die an Diabetes Mellitus leiden [8]. Die bekannteste positive biologische Aktivität von natürlichem Klinoptilolit ist seine Wirkung auf Diarrhoe-Erkrankungen (vgl. [9] und die darin enthaltenen Querverweise). Klinoptilolit verringert das Eintreten von Tod und Krankheit (Diarrhoe-Syndrom), die durch intestinale Krankheiten bei Schweinen, Ratten und Kälbern (vgl. [9] und die darin enthaltenen Querverweise) hervorgerufen werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde eine umfassende Studie über anti-diarrhoische Medikamente auf der Grundlage von natürlichem Klinoptilolit als aktives Material in der Therapie von akuten diarrhoischen Krankheiten bei Menschen durchgeführt [9]. Die Forschung führte zur Zulassung des antidiarrhoischen Medikaments Enterex für Menschen. Zusätzlich haben sich Nachweise ergeben, dass Zeolithen eine wichtige Rolle bei der

Regulierung des Immunsystems einnehmen. Ueki et al. [10] und Aikoh et al. [10] haben aufgezeigt, dass Silika, Silikate und Alumosilikate als nichtspezifische Immunstimulatoren fungieren, ähnlich den Superantigenen. Superantigene sind eine Art von immunstimulierenden und krankheitserregenden Proteinen bakterieller und viraler Herkunft, die die Fähigkeit besitzen, relativ große Fraktionen (5-20%) von T-Zellen-Populationen zu aktivieren. Die Aktivierung erfordert die gleichzeitige Interaktion von Superantigenen mit V β -Bereich der T-Zellen-Rezeptoren und mit komplexen Molekülen der Klasse II, die über eine große Gewebeerträglichkeit verfügen, auf der Oberfläche der die Antigene darstellenden Zellen [10]. Pro-entzündliche Makrophagen, die zu den Antigen-darstellenden Zellen MHC der Klasse II gehören, werden durch bindegewebsfaserbildende Silikateilchen aktiviert [12, 13, 14 15]. Die Versuche von Ueki und seinen Mitarbeitern [10] haben tatsächlich gezeigt, dass die Beseitigung von positiven MHC-Klasse II DP/DR-Zellen zu einem Mangel an Makrophagenstimulation durch Asbest führt.

Die direkte Interaktion von Silikatpartikeln mit anderen Zellen als Lymphozyten ist ebenfalls festgestellt und beschrieben worden. Es scheint, dass die mineralischen Partikel Änderungen in der Genexpression auslösen können, in dem Signale in Bezug auf die Gentransaktivierung initiiert werden [16]. Die Exposition von Zellen an Silikateilchen ist gezeigt worden und führt zu einer Aktivierung der mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK), der Proteinkinase C und zu stressaktivierten Proteinkinasen [17]. Wichtige Transkriptionsfaktoren, wie das Protein 1 als Aktivator und der Nuklearfaktor κ B, werden ebenfalls aktiviert und die Expression von pro-entzündlichen Zytokinen (Interleukin 1 α , Interleukin 6 und der Tumornekrose-Faktor α) wird erweitert [18]. Veränderungen an der Rezeptorenaktivierungskinetik oder der Aktivität der Integrins² können auch für das beobachtete Verhalten verantwortlich sein. Alternativ hat sich gezeigt, dass Partikel, die von Phagozyten umgeben sind, die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies stimulieren [19]. Kürzlich zeigte sich, dass die Redox-Regulierung von Genexpression ein allgemeines Phänomen in den meisten Zellen ist.

Die o. g. Kenntnisse über Zeolithen und andere Silikate haben dazu geführt, die biologische Aktivität von natürlichem Klinoptilolit zu testen. Die mechanische Behandlung von natürlichem Klinoptilolit wurde angewandt, um kleine Partikel (MZ) zu erzeugen, die auf mögliche Toxizität und Antikrebs-Aktivität in vivo geprüft wurden. Hier zeigt sich nachweislich, dass oral verabreichtes natürliches Klinoptilolit nicht toxisch ist und sich bei der Krebsbehandlung in Tierversuchen als sehr nützlich erwiesen hat. Zusätzliche in vitro-Gewebekulturversuche mit verschiedenen Krebszelllinien zeigten, dass die MZ-Behandlung intrazelluläre Signalwege ändert, was zur Hemmung der überlebenden Signale und zur Induktion von Tumorsuppressorgenen führt.

Material und Methoden

Natürliches Klinoptilolit

Das feine Pulver von natürlichem Klinoptilolit wurde anhand von tribomechanischer Mikonisierung erworben. Die chemische Zusammensetzung von MZ wurde durch die Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt. Qualitative und quantitative Phasenanalysen von MZ wurden anhand einer Röntgendiffraktometrieanalyse des Puders unter Anwendung eines Siemens 5000D-Diffraktometers mit CuK α -Strahlung im Bereich $2^\circ = 4-80^\circ$ durchgeführt. Thermogravimetrische und differenzial-thermogravimetrische Analysen von MZ/ wurden mit einer TA 4000 Systemanlage (Mettler-Toledo) ausgeführt. Die Aufheizgeschwindigkeit betrug 10 K/min in stickstoffhaltiger Atmosphäre. Die teilchengroßen Verteilungskurven der MZ wurden von einem Mastersize XLB (Malvern) teilchengroßen Laser-Lichtstreuungsanalysegerät aufgenommen.

² Nicht belegt.

Zelllinien und Proliferationsversuch

Die Wirkung von MZ auf eine in vitro Zellproliferation wurde bei verschiedenen menschlichen Zelllinien untersucht: diploide Fibroblasten (Hef522), Zervixkarzinom (HeLa), Dickdarmkarzinom (CaCo-2, Ht-29 und SW 620), Mammakarzinom (MCF-7 und SkBr-3) und der Fibrosarkom-Zelllinie einer Maus. Die Zellen wurden mit einem modifizierten Eagle-Mittel von Dulbecco unter Hinzufügung von 10% fetalem Kälberserum (FBS), 2 mM L-Glutamin, 100 U/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin in einer feuchten Atmosphäre mit 5% CO₂ bei 37° C kultiviert. Im Sinne der Proliferationsversuche wurden die Zellen bei einer Konzentration von 1 x 10⁴ Zellen/ml auf 96-Mikrowellenplatten (200µ/Gestell) gesetzt. Nach dem Ansetzen über Nacht wurde das Standardmittel durch das Mittel ersetzt, das mit entweder 0,5, 5 oder 50 Mg/ml MZ vorbehandelt war. Für diesen Zweck wurden das Mittel und MZ gemischt und nach 18 Stunden Mischvorgang wurde MZ durch Zentrifugieren (5000 g 10 Minuten lang) pelletiert.

Die Zellen wurden dann für weitere 72 Stunden inkubiert, als die Lebensfähigkeit der Zellen (Zellwachstum) unter Anwendung eines MTT-Versuchs gemessen wurde, der Dehydrogenase-Aktivität in lebensfähigen Zellen aufspürt. Zu diesem Zweck wurde auf das Mittel verzichtet; auf jede Platte wurde jetzt MTT bei einer Konzentration von 20µg/40µl hinzugefügt. Nach vier Stunden Inkubation bei 37° C waren die Ausfällungssedimente in 160 µL DMSO aufgelöst. Die Absorption wurde auf einem enzymverbundenen Immunsorptionsmittel-Anzeigegerät bei 570 nm gemessen. Die Zellproliferation wird als Absorptionsprozentsatz ausgedrückt, der in der mit einer bestimmten MZ-Konzentration behandelten Zelllinie aufgenommen wird, in Bezug auf die Absorptionskontrolle nicht behandelte Zellen, die mit 100% ausgedrückt wurde.

Analyse von p21^{WAF1/CIP1} und p27^{KIP1}

Versuche mit p21^{WAF1/CIP1} und p27^{KIP1} wurden an menschlichen Drüsengewebs- (CaCo-2) und menschlichen Zervixkarzinom-Zelllinien (HeLa) durchgeführt. Die Zellen, die ursprünglich in Gewebekulturkolben gezogen wurden, wurden gesammelt und auf Glasplättchen ausgesät. Nach 24 Stunden wurde das Mittel entweder durch ein frisches Standardmittel (kontrollierte Zellen) oder das Mittel ersetzt, das mit 50mg/ml MZ vorbehandelt worden war. Nach 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen mit PBS gereinigt und in Methanol mit 3% Wasserstoffperoxid gelegt (Kemika, Zagreb, Kroatien).

Die Proteinexpression, p21^{WAF1/CIP1} und p27^{KIP1}, wurde immunzytochemisch analysiert. Die nichtspezifische Bindung wurde durch Anwendung eines normalen Hasenserums (1:10) für die Dauer von 30 Minuten blockiert. Primärantikörper p21 (5µg/ml, PharMingen) und p27 (2 µg/ml, Transduction Laboratories) konnten sich über Nacht bei 4° C binden. Die Plättchen wurden dreimal in PBS gereinigt. Sekundärantikörper (Hasen-Antimaus; Dako, Dänemark) wurden eine Stunde lang bei Raumtemperatur angewandt. Schließlich löste sich die Peroxidase-Antiperoxidase-Bindung 1:100 in PBS und wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur angewandt. Nach Reinigung mit PBS wurden die Plättchen mit 0,025% Diaminobenzidin-Tetrahydrochlorid (Sigma) sieben Minuten lang gefärbt, das 4% H₂O₂ enthielt und dann mit Hematoxylin für 30 Sekunden erneut gefärbt. Die Plättchen wurden mit einem Lichtmikroskop (Olympus) untersucht. Der Grad an nichtspezifischen Färbungen wurde für jede Messung festgestellt, unter Verwendung von kontrollierten Zellen, die auf die gleiche Art erzeugt wurden, jedoch den Primärantikörpern nicht ausgesetzt waren.

Die Konzentration des Antigens wurde bewertet, in dem die relative visuelle Intensität eines farbstoffbildenden Etiketts festgestellt wurde; die Ergebnisse werden auf einer Drei-Punkte-Tabelle dargestellt: -, negative Färbungen; +, schwache Färbungen; und ++, moderate Färbungen.

Biochemische Studien von Signalwegen

Die folgenden wurden angewendet: epidermaler Wachstumsfaktor (EGF; Intergen), Wachstumsfaktor durch Thrombozyten (PDGF) BB (Amgen), Proteinleiter-Eckwerte (10-200 kDa; Life Technologies), Leupeptin und Miniprotease-Inhibitorenset (Boehringer-Mannheim),

Prefabloc (Fluka), Aprotinin (Trasyolol, Bayer) und Nitrozellulose-Membran (Millipore). Affinität purifizierende Hasen-Polyclonal anti-Akt, anti-p-Akt, anti-JNK, anti-pJNK und anti-pERK2 (MAPK) Antigene wurden von den Biolaboratorien in New England erworben. Die Hasen-Polyclonal anti-ERK2 (C-14) Antikörper stammten von Santa Cruz Biotechnology. Sekundärantikörper, peroxid-konjugierte Schwein-Antihasen Antikörper kamen von den Biolaboratorien in New England, das peroxid-konjugierte Schaf-Antimaus-Immunglobulin kam von Amersham/Pharmacia und das peroxid-konjugierte Protein A stammte von Kirkegaard and Perry Laboratories.

Ratten-Fibrosarkomzellen wurden in Petri-Schalen (6 cm Durchmesser) im RPMI-Medium mit 10%iger FBS bis zu 80% Konfluenz produziert. Vor Versuchsbeginn wurden die Zellen 24 Stunden nicht gefüttert. Nachfolgend wurden die Zellen mit einem MZ-vorbehandelten Mittel mit oder ohne 10% FBS für eine Dauer von 0, 5, 30 oder 60 Minuten oder mit EGF (100µg/ml) und PDGF (40µg/ml) behandelt. Nach dem vorgegebenen Behandlungszeitraum wurden die Zellen mit PBS gereinigt und auf den eiskalten Lysispuffer plaziert, der 50mM Hydroxyethylpiperazin-Ethan-Sulfonsäure, pH 7,2, 150 mM NaCl, 1mM EDTA, 20mM NaF, 2 mM Natriumorthovanadat, 1% (w/v) Triton X-100, 10% (w/v) Glycerin und Protease-Hemmer (1 mM Pefabloc, 10µg/ml Leupeptin und 1% Trasyolol) enthielt. Nach 45 Minuten, bei 4°C, durch leichtes Schütteln wurde eine lösliche Fraktion durch Zentrifugieren bei 4°C und für eine Dauer von 15 Minuten bei 13.000 g hergestellt. Gleiche Mengen der Zelllysate (gemessen anhand es Bradford-Versuchs) wurden mit 3 X Natriumdodezylsulfat (SDS) Musterpuffer gemischt und 2 Minuten lang bei 98° C erhitzt. Die Proteine wurden mit einer SDS Polyacrylamidgel-Elektrophorese getrennt und auf die Nitrozellulosemembran aufgetragen. Immunblots wurden mit 5% Kälberserumalbumin in TBS (10 mM Tris-HCl, pH 7,4; 150 mM NaCl) für die Dauer von einer Stunde blockiert, für die Dauer von einer Stunde mit Primärantikörpern in TBS inkubiert (anti-pAkt, anti-pJNK, anti-pERK2), sechs Mal zehn Minuten lang jeweils in TBS 0,05% Triton X-100 gereinigt und dann für eine Stunde mit dem entsprechenden Sekundärantikörper inkubiert. Nach weiteren Reinigungen wurden die Immunblots durch Verwendung verbesserter Chemilumineszenz-Reagenzien sichtbar. Zur erneuten Untersuchung der Blots wurden diese in Desorptionspuffern (62,5 mM Tris-HCl, pH 6,7; 2% SDS; 100 mM 2-Mercaptoethanol) bei 58° C 25 Minuten lang inkubiert, umfassend mit TBS gereinigt, erneut blockiert (vgl. oben) und dann mit den entsprechenden Antikörpern erneut geblottet.

Isolierung der apoptotischen DNA-Fragmente

HeLa-Zellen (1×10^5) wurden in einem 10ml großen Kolben für die Dauer von 24 Stunden gezogen, danach wurde das Mittel entfernt und durch ein MZ-vorbehandeltes Mittel (vgl.oben) ersetzt. Nach 24 Stunden wurden die Zellen trypsiniert, durch Zentrifugieren (1200 g) pelletiert und zweimal in PBS gereinigt. Danach wurden die Zellen 10 Sekunden lang erneut in 100 µl Lysispuffer (1% NP-40 in 20 mM EDTA, 50 mM Tris-HCl, pH 7,5) aufgeschwemmt und fünf Minuten bei 3000 g zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde in ein neues Eppendorf-Rohr übertragen, während das Pellet nochmals mit 100 µl Lysispuffer inkubiert und wie zuvor zentrifugiert wurde. Die überstehenden Flüssigkeiten wurden zusammengetragen und zwei Stunden in 1% SDS und Rnase (5µg/µl) bei 56°C inkubiert, wonach die Proteinases K der endgültigen Konzentration von 2,5 µg/µl übernacht hinzugefügt wurde. DNA-Fragmente wurden unter Zusatz von ½ Volumen von 10 M Ammoniumazetat und 2,5 Volumen von vorgekühltem reinem Ethanol pelletiert. Nach dem Zentrifugieren (30 Minuten, 12.000 g) wurde das Pellet mit 70% Ethanol gereinigt, zehn Minuten lang bei 12.000 g zentrifugiert, getrocknet und in 20 µl TE-Puffer (10 mM Tris-HCl pH 7,4; 1 mM EDTA pH 8) aufgelöst. Die DNA wurde auf 1,5% Agarosegel sichtbar gemacht.

Tiere

Mäuse

Es wurden CBA/HZgr und C57BL/6-Mäuse beider Geschlechter verwendet. Die toxischen Versuche wurden am CBA/HZgr-Züchtungsstamm vorgenommen, während die Versuche mit

Tumoren an beiden Züchtungsstämmen durchgeführt wurden. Für nichtklinische Toleranzteststudien wurden männliche Mäuse des BALB/c-Stammes verwendet. Zu Beginn der Versuche waren die Tiere ca. vier Monate alt und wogen zwischen 25 und 28 g. Bis zu Beginn der Versuche wurden die Mäuse unter Standardbedingungen mit unbeschränktem Zugang zu Futter und Wasser gehalten.

Ratten

Sowohl männliche als auch weibliche Wistar-Ratten aus der Tierzucht Kolonie des Institute for Medical Research, Zagreb, Kroatien, wurden für die toxischen und nichtklinischen Toleranztestreihen verwendet. Zu Beginn der Versuche waren die Ratten 2-3 Monate alt, die Männchen wogen durchschnittlich 300 g, die Weibchen 200 g.

Hunde

22 Hunde wurden für die Versuche verwendet. Es waren unterschiedliche Rassen, Weibchen und Rüden dabei, die zwischen 3 und 42 kg wogen und zwischen 5 und 14 Jahre alt waren. Die Daten über die 14 Hunde, bei welchen eine Krankheitsverbesserung eintrat, werden in Tabelle 2 dargestellt.

Applikation von mechanisch behandeltem natürlichem Klinoptilolit

Aufgrund der Nichtlöslichkeit der getesteten Substanz wurde es den Tieren entweder oral oder in ihrem Futter (bei den Mäusen und Ratten) ergänzend als Pulver zum normalen Futter gegeben oder in Kapseln (Hunde), die unter das Futter gemischt wurden. Beim Test des Wachstums des mammären aplastischen Karzinoms oder mammärer aplastischer Karzinometastasenbildungen wurden MZ und normales Futter für die Labormäuse (Pliva, Zagreb, Kroatien) im Verhältnis von 20%:80% gemischt. Jede Maus fraß durchschnittlich ca. 4 g täglich und konsumierte ca. 800 g MZ. Beim Test des Wachstums der Pigmentzellentumore wurde MZ den Mäusen oral (per Sonde) in Dosierungen von 20, 30 und 40 mg/Maus fünf Mal pro Tag verabreicht (die getesteten Dosierungen entsprachen 100, 150 und 200 mg/Maus). In den toxischen Studien wurde MZ mit üblichem Futter gemischt.

Tumore

Mammakarzinome traten spontan bei den CBA/HZgr-Mäusen auf, die in der Tierzucht Abteilung der Abteilung für Molekularmedizin, Ruder Boskovic Institute, Zagreb, Kroatien, gehalten wurden. Der Tumor ist ein höchst aplastisches Karzinom mit einer hohen Häufigkeit von Mitosen; er bildet keine glandulären Strukturen und führt zu spontanen Metastasen in den Lungen. Nach der Transplantation von 1×10^6 lebenden Tumorzellen in die Tiere entwickelt sich ein wachsender Tumor, der den Tod der Maus nach vier Wochen verursacht. Im Sinne des Experiments wurde die Tumorzellsuspension stets von einem in vivo wachsenden Tumor vorbereitet.

Melanoma B16, ursprünglich aus dem Holt Radium Institute, Manchester, GB, stammend, ist im Ruder Boskovic Institut seit 1975 erhalten und durch subkutane Inokulation einer Suspension, die 2×10^6 Tumorzellen enthält, den C57BL/6-Mäusen in die Flanken verabreicht worden.

Spontane Tumore bei Hunden waren von unterschiedlicher Herkunft, Größe und Stellen. Die Daten über 14 Tumore werden in Tabelle 2 aufgeführt. Bei weiteren 8 nicht in der Tabelle 2 dargestellten Tumoren handelte es sich um zwei Lymphome, zwei autoimmune hämolytische Anämien und jeweils einen Prostatatumor, ein Osteosarkom, ein mammäres Fibrochondroadenokarzinom und eine Epulis.

Um Tumorzellen in Suspension zu erhalten, wurden den Mäusen große Teile des Tumors entnommen und in kleine Teile aufgeschnitten (Hank Lösung). Den Partikeln wurde Zeit zum Setzen gegeben und die überstehende Flüssigkeit (Zellsuspension) wurde entfernt und bei 150

g 10 Minuten lang zentrifugiert. Das Pellet wurde erneut aufgeschwemmt und die Lebensfähigkeit der Zellen wurde anhand eines Trypan-Blau-Ausschlusstests untersucht: mehr als 90% der Tumorzellen waren lebensfähig. Um einen lokal wachsenden Tumor zu erhalten, wurde ein Impfmateriale von 0,1 ml (1×10^6 enthaltende lebensfähige Tumorzellen) subkutan in den rechten Oberschenkel der Empfängermaus injiziert. Das Tumorstadium wurde täglich nach der Tumorzellen-Inokulation in die Maus überprüft. Als der Tumor nachgewiesen werden konnte, wurde seine Größe gemessen. Drei Durchmesser wurden festgestellt und das Tumorstadium wurde ebenfalls berechnet. Um experimentelle Lungenmetastasen zu erhalten, wurden der Maus 0,25 ml in ihre Schwanzvene gespritzt, die 1×10^5 mammaräre aplastische Karzinomzellen enthielten. Die Mäuse wurden 18 Tage später getötet. Die Lungen wurden entnommen, in Wasser gereinigt, in Lappchen getrennt und in ein Fixierungsmittel getaucht. Makroskopisch sichtbare Knötchen auf der Lungenoberfläche wurden gezählt.

Toxikologische Studien

Vorklinische toxikologische Untersuchungen wurden nach den Standards und Vorschriften der Organisation für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, Prinzipien der Lebensmittellaborpraktik (Paris 1998), durchgeführt. Die Testreihe hatte zum Ziel, einen „Grenz“-Test festzulegen, unter Applikation von hohen MZ-Dosierungen, 2 x 200 und 2 x 500 mg/Maus täglich oral (per Sonde) für die Dauer von 6, 14 und 30 Tagen. Da MZ nicht den Tod der Mäuse in einem „Grenz“-Test verursachte, wurde ein Test mit unterschiedlichen Dosierungen bei den Mäusen vorgenommen; die täglichen Dosierungen lagen im Bereich von 60 bis 400 mg/Maus (MZ wurde oral per Sonde für die Dauer von 30 Tagen verabreicht). Wieder waren keine toxischen Anzeichen zu verzeichnen. Daher wurde ein klassischer akuter, subchronischer und chronischer toxischer Versuch mit Mäusen und Ratten jeweils beider Geschlechter durchgeführt.

Mäuse

Die Mäuse entstammten dem CBA/HZgr-Züchtungsstamm. MZ wurde in pulverisierter Form mit Standardfutter im Verhältnis von 25:75% gemischt. Die Dauer der Studie betrug wie folgt: akute Toxizität, 1 Monat; subchronische Toxizität, bis zu drei Monaten; chronische Toxizität, bis zu sechs Monaten. Die Tiere wurden auf folgendes überwacht: Phänotypveränderungen, Verhaltensveränderungen und Überlebensdauer (täglich), Körpergewichtsveränderungen (wöchentlich), Menge an verbrauchtem Wasser und Futter (die Überprüfung erfolgte am 14. und 28. Tag, als die Mäuse 24 Stunden lang in metabolischen Käfigen gehalten wurden, fünf Mäuse pro Käfig), Veränderungen in den hämatologischen, klinischen, chemischen Serumparametern (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokriten, Hämoglobin, Glukose, alkalische Phosphatase, Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, Bilirubin, anorganisches Phosphor und Kalzium; nach 1, 3 und 6 Monaten); die klinisch-chemischen Urinparameter (Glukose, Proteine, Urobilinogen, Bilirubin, Nitrite, Erythrozyten, Leukozyten, pH-Werte und besondere Gravität; der Urin wurde gesammelt, während die Mäuse einmal pro Monat 24 Stunden lang in metabolischen Käfigen gehalten wurden). Pathohistologische Analysen von Leber, Milz, Nieren, Gehirn, Lungen, Hoden, Eierstöcken, Zwölffingerdarm, Augen, Magen, Dick- und Dünndarm, Muskeln, Herzmuskeln, Bauchspeicheldrüse, inneren Brustdrüsen- und Achselymphknoten wurden an einer getöteten Versuchsmouse und einer kontrollierten Mouse vorgenommen.

Ratten

Es wurden Wistar-Ratten verwendet. MZ wurde mit Standardfutter im Verhältnis von 25:75% und 50:50% gemischt. Die Dauer der Studie betrug wie folgt: akute Toxizität, 1 Monat; subchronische Toxizität, drei Monate; chronische Toxizität, 12 Monate. Die Tiere wurden auf folgendes überwacht: Phänotypveränderungen, Verhaltensveränderungen und Überlebensdauer (täglich), Körpergewichtsveränderungen (viertägig), Futtermenge (täglich) und Wassermenge (viertägig) und auf Veränderungen in den hämatologischen, klinischen, chemischen Serumparametern (vgl. die Untersuchungen bei Mäusen; einmal pro Monat). Pathohistologische

Analysen von Leber, Milz, Nieren, Gehirn, Lungen, Hoden, Eierstöcken, wurden nach 1, 6 und 12 Monaten an einer getöteten Versuchsratte und einer kontrollierten Ratte vorgenommen.

Die reproduktive/entwicklungsbedingte Toxizität wurde bei Mäusen (CBA/HZgr) aufgrund ihrer kurzen Verdauung und der großen Ausscheidungsmenge untersucht. MZ wurde in pulverisierter Form mit Standardfutter im Verhältnis von 25:75% gemischt und verabreicht. Für die reproduktive Toxizitätsstudie wurden zehn männliche und zehn weibliche Mäuse 50 Tage lang bzw. mindestens 14 Tage lang mit MZ enthaltendem Futter gefüttert, das heißt, vor der Paarung. Die Behandlung dauerte während des Zeitraums vor der Trächtigkeit, während des Trächtigkeitzeitraums (ein Zyklus) und bis Ende des Säugens an. Das gleiche Tierpaar wurde mit MZ gefüttert und während vier aufeinanderfolgende Zyklen (ca. 4-5 Monate) beobachtet. Der gleiche Plan wurde bei den kontrollierten nicht behandelten Tieren angewendet. Die Elterngeneration wurde für die Dauer eines Zyklus überwacht (Zeitraum vor der Trächtigkeit, Trächtigkeitzeitraum) in Bezug auf Fruchtbarkeit (Bestehen oder Nichtbestehen von Ausscheidungen im bestimmten Zyklus), Geburtsergebnisse, Sterblichkeit und pathohistologische Erscheinungen der Eierstöcke nach dem 4. Zyklus. Die Anzahl der gesamten und lebensfähigen geborenen Tiere sowie der Körpergewichtszuwachs der Jungtiere und die Jungtiersterblichkeit bis zum Ende des Säugens wurden ebenfalls aufgenommen.

Für die Missbildungsstudien wurden gesunde, unbehandelte, trächtige Mäuse mit MZ gefüttert, das dem Standardfutter ab dem 6. Tag bis zum 16. Tag der Trächtigkeit zugemischt wurde; die Mäuse wurden einen 1 Tag vor der Geburt getötet. Die Föten wurden mikroskopisch-pathologisch untersucht.

Die lokale Toleranz wurde bewertet, um sicherzustellen, ob die Testsubstanz an den Körperstellen im Körper toleriert wurde, die gegebenenfalls mit dem Produkt als Folge seiner Verabreichung in Kontakt kommen.

Wiederholte Dosierungstests auf der Haut zwecks Toleranz wurden bei männlichen Wistar-Ratten und männlichen BALB/c-Mäusen durchgeführt. MZ wurde auf die rasierte Hautstelle des gesamten Rückenbereichs der Tiere auf drei Arten appliziert: (a) als ursprüngliches Puder, (b) gemischt mit neutraler Creme im Verhältnis von 1:1, (c) gemischt mit Paraffinöl im Verhältnis von 1:1. Die Tiere wurden im Verlauf von 28 Tagen zwei Mal täglich behandelt. Makroskopische Veränderungen an der behandelten Hautstelle wurden täglich untersucht. Die ausgelassenen Stellen am Rücken der Tiere wurden als Kontrolle genutzt. Für die mikroskopische Analyse der möglichen Veränderungen wurden die Hautproben einen 1 Tag nach der letzten Behandlung gesammelt. [...]

Analyse der intrazellulären Signalpfade in MZ-behandelten Zellen

Da frühere Studien dargestellt haben, dass Silikatpartikeln ausgesetzte Zellen eine Aktivierung von MAPK, Proteinkinase C und stress-aktivierter Proteinkinasen/JNK [17] zur Folge haben, haben wir weiterhin untersucht, ob die MZ-Behandlung auch mitogenetische und Überlebens-Signalpfade in diesen Zellmodellen berühren.

Die wichtigsten Ergebnisse wurden bei der Messung der Aktivität des Akt-Proteins erzielt. Akt, oder Proteinkinase B, ist kürzlich dargestellt worden, um Überlebenssignale nach der Phosphoinositid-3-Kinase durch Phosphorylierung von Bad-Proteinen³. Wir haben eine Erhöhung in der Akt-Phosphorylierung als Reaktion auf das Serum, EGF oder die Insulinbehandlung festgestellt. Die Zugabe des MZ vorbehandelten Mittels, das 10% FBS enthält, zu den Zellen, verminderte die Akt-Phosphorylierung im Vergleich zu den Zellen, die nur mit dem das Mittel enthaltende Serum erhielten, während die Zugabe der Wachstumsfaktoren EGF und PDGF die Aktivität wiederherstellten (Abb. 3A) und den Wirkungen von MZ auf das Zellwachstum

³ Nicht belegt.

widerstanden. Die Bestimmung der Aktivität von Akt zu verschiedenen Zeiten nach Zugabe des MZ-vorbehandelten Mittels mit 10% FBS zeigte nach fünf Minuten eine geringe Verminderung des pAkt-Stands. Diese Verminderung wurde nach 30 und 60 Minuten Behandlungszeit (Abb. 3B) umso deutlicher. Die Zugabe von MZ-vorbehandelten Mitteln ohne Serum zu den Zellen erhöhte die Aktivität von Akt jedoch nur im Vergleich zu den Zellen, die kein Serum erhielten. Die Behandlung der Zellen mit EGF übernacht erhöhte ebenfalls die Akt-Aktivität. Eine kombinierte Behandlung der Zellen mit EGF und einem MZ-vorbehandelten Mittel übernacht verminderte die Akt-Aktivität und zeigte, dass die Inhibition von Akt gegebenenfalls mit der MZ-Inhibition von EGF-ausgelösten Pfaden in Verbindung gebracht werden kann. [...]

Induktion von programmierter Zelltod-Apoptose

Um zu bewerten, ob durch MZ verursachtes gehemmtes Zellwachstum aufgrund eines programmierten Zelltods eintritt, d. h. Apoptose, wurde der Versuch durchgeführt, kleine DNA-Fragmente zu isolieren. Eine große Menge an kleinen (abgebauten) DNA-Fragmenten in der DNA zu isolieren würde bedeuten, dass MZ einen programmierten Zelltod in behandelten Zellen verursacht. Das Ergebnis einer kleinen DNA-Fragment-Isolation von den HeLa-Zellen ist in Abb. 5 aufgeführt. Die von MZ-behandelten Zellen isolierte DNA (Line 3a, Menge an geringfügig molekularer abgebauter DNA, ist mit Pfeil gekennzeichnet) stellte einen wesentlichen Abbau im Vergleich zur DNA aus unbehandelten Zellen dar (Linie 2). Der DNA-Abbau in MZ-behandelten Zellen erfolgt sehr wahrscheinlich aufgrund des induzierten programmierten Zelltods (Apoptosis). [...]

Toxikologie

Die orale Zuführung von MZ bei Mäusen und Ratten für eine Dauer von 6 und 12 Monaten verursachte keine Veränderungen, die als toxische Wirkung der Behandlung betrachtet werden könnten. MZ regulierte und verkürzte den Vorträchtigkeitszeitraum. Die Anzahl der Jungtiere pro Geburt wurde bei MZ-behandelten Mäusen erhöht. Aus diesem Grund besteht wohl auch die Gewichtszunahme der Jungtiere bis zum Ende des Säugens. Als Schlussfolgerung wurde eine höhere Sterblichkeit der Jungtiere zwischen dem 8. und dem 21. Tag der neonatalen Phase beobachtet. Es bestehen jedoch keine Unterschiede zwischen den kontrollierten und den behandelten Tieren, die der Verabreichung von MZ eine reproduktive Toxizität zuschreiben würden. MZ hat die Toxizität während des Zeitraums der Organogenese nicht verursacht. Die Testsubstanz, MZ, war für die Haut weder toxisch noch hat sie allergische Reaktionen hervorgerufen.

Wirkung von MZ auf Tumorwachstum bei Tieren

Frühere Studien an kultivierten Zellen haben gezeigt, dass MZ das Wachstum von Krebszellen *in vitro* hemmt. Um die Wirkung von MZ zu untersuchen, wurden *in vivo*-Studien bei Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt. Nachfolgende Studien wurden an transplantierbaren Rattentumoren, Melanoma B16, und an Mammakarzinomen vorgenommen. Mammäre aplastische Karzinomzellen wurden in den rechten Oberschenkel von Mäusen injiziert, die in zwei Gruppen unterteilt wurden. Einer Gruppe ($n=14$) wurde MZ zum normalen Futter gegeben; das Futter wurde ab dem 15. Tag vor der Tumortransplantation bis zum Tod des Tieres gegeben. Der anderen Gruppe ($n=14$) wurde MZ ab dem Tag der Tumortransplantation bis zum Tod des Tieres gegeben. Eine Gruppe von fünf tumortragenden Mäusen erhielt Standardfutter und diente als Kontrollgruppe. Das Tumorwachstum wurde in beiden Gruppen erheblich gehemmt, die mit MZ-ergänzten Futter gefüttert wurden (Abb. 6). Die Tumorwachstumskurve für die einzelnen Tiere verlief einheitlich, insbesondere in dem Fall, in dem MZ vor der Transplantation des Tumors gegeben wurde. Es gab jedoch keinen Unterschied in Bezug auf das Überleben der Mäuse beider Gruppen. [...]

Melanoma B-16-Zellen wurden am Tag 0 subkutan in C57BL-Mäuse injiziert. Die folgenden 30 Tage erhielten die Mäuse MZ fünf Mal pro Tag oral. Das Tumolvolumen wurde aufgezeichnet;

es war bei 5 von 80 Mäusen (tägliche Dosis von 150mg/Maus) erheblich niedriger als bei den Mäusen der Kontrollgruppe (Abb. 7A). Trotz der Tatsache, dass die Tumore nach Absetzen der MZ-Therapie rascher wuchsen (zwischen den Tagen 30 und 60 nach der Tumortransplantation), lebten die Mäuse statistisch sehr viel länger, als sie mit 200 und 150 mg MZ gefüttert wurden, als die kontrollierten Mäuse (Abb. 7B). Den für den Versuch mit mammärer aplastischer Lungenkarzinometastasenbildung verwendeten Mäusen wurde MZ ab dem 15. Tag vor der Tumorzelleninjektion bis zum Versuchsende gegeben, d. h. 18 Tage nach der Tumortransplantation. Die Kontrollmäuse erhielten Standardfutter. Jede dieser beiden Gruppen umfasste 20 Tiere. Ca. 20-40 Knötchen pro Tier wurden verzeichnet, aber es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (Daten sind nicht dargestellt). [...]

Von 22 Hunden, die an verschiedenen Arten spontaner Tumore erkrankt waren und mit MZ behandelt wurden, reagierten 14 auf die Therapie, d.h. der Tumor verschwand insgesamt oder die Tumorgroße verminderte sich stark (vgl. Tabelle 2). Von drei Hunden mit Prostata tumor gab es einen, der nach der Sonographie eine Prostatazyste hatte (zusätzlich zum Prostata tumor (Fall 3). Der Hund war überaus ruhig, hatte keinen Appetit und bewegte sich kaum. Als die normale Therapie keine Wirkung zeigte, begann man mit der MZ-Therapie. Nach nur zwei Behandlungstagen wurde der Hund aktiv; am dritten Tag fraß er normal und am vierten Tag urinierte er normal (blutfreier Urin). Am 10. Tag hatte sich die Größe der Zyste und des Tumors verkleinert und nach einem Monat waren beide komplett verschwunden. Obwohl die Prostata nur unwesentlich kleiner wurde, zeigte der Hund keine Krankheitsanzeichen. An dieser Stelle ist es interessant festzustellen, dass die sehr hohen Serumwerte vor der Therapie für die Aspartataminotransferase (497 $\mu\text{mol/l}$) und die Alaninaminotransferase (433 $\mu\text{mol/l}$) nach einem Monat der MZ-Therapie auf normale Werte sanken (16 und 43 $\mu\text{mol/l}$) und für die Dauer des gesamten Beobachtungszeitraums (5 Monate) im normalen Bereich blieben.
(...)

Ein anderer Hund (Fall 2) hatte zusätzlich zu einem Prostata tumor einen Hodentumor. Dieser Hoden war ca. 20 cm im Durchmesser, als die MZ-Therapie begann. Nach einem Monat Therapie wurde die Hodengroße um ein Drittel reduziert. Nach zwei Monaten Therapie wurde die Hodengroße um die Hälfte reduziert und nach drei Monaten auf ein Drittel der Größe, die der Hoden vor der Behandlung hatte. [...]

Beim dritten Hund (Fall 1) wurde ein Prostataadenokarzinom diagnostiziert; dieser Hund kam in einem sehr schlechten Zustand in die Klinik. Er hatte große Schwierigkeiten beim Urinieren. Nach einem Monat klassischer Therapie wurde keine Verbesserung festgestellt. Dem Hund wurde ein Katheder eingesetzt. Die Therapie wurde für weitere 2 Wochen aufrechterhalten, schlug aber nicht an. Der Hund lag im Sterben und die Besitzer baten um Einschläferung. Die klassische Therapie wurde dann durch die MZ-Therapie ersetzt (3x200 mg/Tag). Nach einer Woche wurde eine allgemeine Verbesserung verzeichnet und der Katheder wurde entfernt. Nach 14 Tagen Therapie waren keine Anzeichen der Krankheit mehr sichtbar. Die Therapie dauerte weitere 14 Tage an; der Gesundheitszustand verbesserte sich täglich. Dann entschieden sich die Besitzer für eine Kastration (in den meisten Fällen werden die Prostataprobleme durch Kastration gelöst) und die MZ-Therapie wurde eingestellt. Acht Monate später lebte der Hund weiterhin und hatte keine größeren Gesundheitsprobleme.

Drei Hunde litten an Hauttumoren. Einer von ihnen (Fall 11) hatte drei Läsionen auf der Haut oberhalb des Schwanzes. Zwei wurden entfernt und das dritte, kleinste, wurde nicht entfernt. Histologisch wurde der Tumor als flachzelliges Karzinom diagnostiziert. Nach 1 Monat Therapie mit MZ verkleinerte sich der kirschgroße Tumor auf ein Drittel seiner Größe. Während der folgenden fünf Wochen verschwand die Läsion insgesamt. Der Hund ist noch immer (7 Monate später) in Behandlung. Der gegenwärtig 11 Jahre alte Hund ist sehr lebhaft und in ungewöhnlich guter Verfassung.

Ein anderer Hund (Fall 10) litt an einem Adenokarzinom auf der Haut des Schwanzes, das operativ entfernt wurde. Zwei Wochen nach dem Eingriff verheilte die Wunde jedoch nicht und eine Amputation wurde in Erwägung gezogen. Der Hund erhielt MZ in Kapselform sowie pulverisiertes MZ direkt auf die Wunde. Die Wunde verheilte innerhalb von einer Woche.

Der dritte Hund (Fall 12) hatte ein Wachstum auf seiner Zunge von ca. 2 cm Durchmesser. Histologisch handelte es sich um ein flachzelliges Karzinom. Nach operativer Entfernung des Tumors heilte die Wunde nicht. Der Hund erhielt oral MZ-Kapseln und pulverisiertes MZ durch lokale Applikation. Fünf Tage später war die Wunde nicht mehr sichtbar.

Ein fünf Jahre alter Hund (Fall 13), bei dem eine vergrößerte linke Speicheldrüse (walnussgroßer Knoten) diagnostiziert wurde, wurde mit der konventionellen Therapie vier Monate lang ohne Erfolg behandelt. Während dieser Zeit wurde die Speicheldrüse immer größer und der Hund hatte ernsthafte Probleme mit Schlucken und Speichelfluss. Nach nur einer Woche MZ-Therapie wurde der Knoten weicher und verkleinerte sich um ein Drittel. Nach einer weiteren Woche verschwand der Knoten insgesamt und lediglich die Kapsel war zu ertasten. [...]

In einem Fall (Fall 14, Lungenkrebs) verschwanden die Tumorzeichen innerhalb von 14 MZ-Behandlungstagen insgesamt.

Zusätzlich zu den Wirkungen von MZ auf die Primärerkrankung reagierten alle Hunde, auch die, bei welchen die Primärerkrankung nicht geheilt wurde, auf die MZ-Therapie in nur 7 Tagen; der allgemeine Zustand und die Verbesserungen im Verhalten hielten auch nach Abbruch der Therapie an. Das Gleiche wurde bei einigen hämatologischen und serum-klinischen Parametern beobachtet, die vor und nach der Therapie gemessen wurden. Hämatokrit ging in Fall 1 in den normalen Bereich zurück. Überaus hohe Serum-Bilirubin-Werte fielen auf den normalen Bereich in den Fällen 3 und 14, während die Serum-Urea-Konzentrationsveränderung in den Fällen 11 und 13 beobachtet wurde. Die wesentlichste Verbesserung wurde in Bezug auf die Aspartataminotransferase, die Alaninaminotransferase und die Alkalin-Leukozyt-Phosphatase festgestellt, mit prätherapeutischen Werten, die sich nach Beginn der Therapie in fast allen Fällen normalisierten (Nummern 1, 2, 3, 10, 13 und 14; Tabelle 2).

Diskussion

Zahlreiche natürliche Verbindungen werden üblicherweise für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten verwendet, einschließlich des Grünen Tees und Soyabohnen-Extrakten (vgl. [20]). Die jüngsten Ergebnisse weisen darauf hin, dass diätische Produkte und Antioxidationsmittel ebenfalls eine günstige Wirkung, insbesondere auf Krebspatienten, haben. In vielen Fällen ist der exakte Mechanismus ihrer Wirkung noch nicht vollständig nachgewiesen. In diesem Bericht haben wir die Wirkung von natürlichem Klinoptilolit-Zeolith-Teilchen bei der Entwicklung von verschiedenen Krebsarten in vivo und in vitro untersucht. Wir haben herausgefunden, dass mechanisch aktivierte Klinoptilolit-Zeolithen als therapeutische Antikrebsmittel in Studien mit lebenden Tieren und in Gewebekulturen von Zellmodellen wirken. Oral appliziertes Klinoptilolit bei Mäusen und Hunden, die an einer Vielzahl von Tumorarten litten, führte zu einer wesentlichen Verkleinerung der Tumore und zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei einigen Tieren.

Die Wirkungspalette war unterschiedlich, von negativen Antitumorreaktionen bis hin zur Normalisierung der biochemischen Parameter, der Verlängerung der Lebensdauer und der Verkleinerung der Tumorgöße. Die besten Ergebnisse in Bezug auf die Tiere wurden bei der Behandlung von Hautkrebs bei Hunden erzielt und weisen darauf hin, dass die Adsorption von einigen aktiven Verbindungen für die MZ-Aktivität verantwortlich ist (direkte Kontaktwirkung). Ergänzende Studien mit Gewebekulturen zeigten, dass die MZ-Behandlung die Proliferation und das Überleben einiger Krebszelllinien berührt. Eine Zugabe von MZ hemmte die Zellproliferation auf eine konzentrationsabhängige Art und Weise, teilweise aufgrund der Stimulierung der

Inhibitoren von zyklinabhängigen Kinasen, der Inhibition der B/Akt-Expression und der Stimulierung des programmierten Zelltods.

Die hier beschriebenen Arbeiten wurden mit dem nichttoxischen, natürlichen Klinoptilolit durchgeführt, unter Berücksichtigung des Zeolith mit hohem Silikatgehalt. Die Zeolithpartikel waren im gesamten untersuchten pH-Bereich negativ geladen (pH 1-11). Die Elektromikroskopie zeigte das Fehlen von Fasern und die meisten Partikel waren rund und verfügten über eine überaus rauhe Oberfläche (Daten nicht dargestellt). Das Fehlen von Fasern, positiv geladenen Teilchen war hierbei sehr ermutigend, da diese Partikel in Asbest und Erionit-Zeolithen präsent sind, welche höchst karzinogen und mutationserzeugend sind. Zusätzlich katalysierten die aktivierten Zeolith-Partikel nicht die Produktion von hydroxolen Radikalen, im Gegensatz zu Asbest oder Erionit (Daten nicht dargestellt). Es scheint, dass das Fehlen von faserartigen Teilchen, die hydroxole Radikale erzeugen können, bei dieser Zeolith-Probe keine toxischen oder karzinogenen Auswirkungen hervorrufen, zumindest bei oraler Applikation.

Silikat- und Alumosilikat-Teilchen können direkt mit besonderen Zellen interagieren und ihre intrazellulären Pfade verändern, was zur Regulierung der Genexpression führt. MZ war insbesondere so erfolgreich bei der Hemmung der Proteinkinase B/Akt in in vivo-Versuchen mit Krebszellen. Diese Nichtaktivierung hatte ein gehemmtes Wachstum zur Folge und die Steigerung des Krebszellabsterbens. Die Hemmung von Akt durch die MZ-Behandlung wurde nur in Anwesenheit von Serum gezeigt. Das weist darauf hin, dass die Adsorption von Serumkomponenten einer der Mechanismen der MZ-Wirkung in diesen Versuchen sein kann. Die Zugabe von EGF zu einem serumfreien Mittel führte zur Aktivierung von Akt, was durch die MZ-Vorbehandlung ebenfalls blockiert wurde. Die Adsorption von an der Signaltransduktionskaskaden beteiligten Molekülen, wie z. B. Inositol-Phospholipiden und Kalzium, könnte ebenfalls zu der therapeutischen Wirkung beitragen. Vorläufige Lipidadsorptionsstudien zeigen, dass MZ ein starkes Lipidadsorptionsmittel ist. Ähnliche Ergebnisse werden bei der Proteinadsorption festgestellt. Änderungen von Membranreihenfolgen und Interaktionen anderer Proteine mit Membranproteinen könnten ebenfalls beteiligt sein [21], da die Membrantranslokation für die Aktivierung der Proteinkinase B/Akt erforderlich ist. Kürzlich ist gezeigt worden, dass die Aktivierung einer Phosphoinositid-3-Kinase und von Akt dafür verantwortlich ist, dass transformierte Epithelzellen ohne Zellanlagerungen überleben können. Jüngste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die konstitutive Aktivierung einer Phosphoinositid-3-Kinase in fünf untersuchten kleinzelligen Lungenkrebszellen [22] für das rasche Wachstum und die Unabhängigkeit von kleinen Lungenkrebszellen verantwortlich ist. In Übereinstimmung damit führt die MZ-Behandlung zur Hemmung der Proteinkinase B/Akt-Pfade und zur nachfolgenden Apoptose in unserem Zellmodell. Mit Akt ist kürzlich dargestellt worden, dass ein wichtiger Zyklin-Hemmer und ein Tumorsuppressormolekül, p27^{KIP1} [22] inaktiviert werden können.

Wir liefern hier den Nachweis, dass die MZ-Behandlung das Level von p21^{WAF1CIP1} und p27^{KIP1} in Tumorzellmodellen erhöht. Es ist noch nicht erwiesen, ob die Inhibition von Akt mit der Regulierung der Expression der p21^{WAF1CIP1} und p27^{KIP1} Zellzyklus-Inhibitoren zu tun hat. Vorläufige Ergebnisse zeigen auch, dass MZ Stickstoffdioxid und andere Sauerstoffträger adsorbiert und deaktiviert. Kürzlich ist darüber hinaus berichtet worden, dass Antioxidationsmittel die Aktivierung des Zyklin-Hemmers p21^{WAF1CIP1} [23] stimuliert. Dieses Molekül ist für den Stillstand des Zellwachstums verantwortlich. Seine Expression in Adenokarzinomen der Lunge steht positiv mit den optimistischen Überlebensprognosen in Einklang. Die vorliegende Studie beobachtete, dass aktiviertes Klinoptilolit Tumorsuppressormoleküle (p21 und p27) stimuliert.

Die Mechanismen der MZ-Wirkung in vivo bleiben zum gegenwärtigen Zeitpunkt größtenteils unbekannt. Die hier vorgelegten Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Hemmung der Proliferation und das Überleben von Krebszellen Teil von Mechanismen sein können, die mit der Antikrebswirkung von MZ-Verbindungen zu tun haben. Weitere Studien über weitere Aspekte

ihrer Wirkung, einschließlich der möglichen immunmodulierenden Wirkung von MZ werden in der Zukunft durchgeführt. Insgesamt beschreibt dieser Bericht die zellulären Wirkungen von MZ-Verbindungen in Gewebekultur-Zellmodellen und liefert Daten darüber, das natürliche Zeolith als therapeutische Mittel bei der Behandlung von in vivo Tumorarten eine Rolle spielt.

(Referenzen)“

Quelle: Journal für Molekularmedizin - DOI 10.1007/s001090000176 - Originalartikel. Eingegangen am 17. April 2000/Angenommen: 15. Oktober 2000/ Online-Veröffentlichung.

Zu den Autoren:

Kresimir Pavelic

erhielt seinen akademischen Titel als Doktor der Medizin und experimenteller Onkologie von der Universität Zagreb, Kroatien. Er erhielt Forschungsstipendien an der RPMI in Buffalo, New York, an der Universität Cincinnati, Ohio, und ein Fulbright- stipendium an der Mayo Klinik in Rochester, Minnesota, USA. Er ist Leiter der Abteilung für Molekularmedizin am Ruder Boskovic Institut und Leiter des Nationalen Krebsforschungsprogramm der Republik Kroatien. Dr. Pavelic ist ebenfalls Professor für Molekularbiologie an der Universität Zagreb, Abteilung Pharmazie und Biochemie. Seine Forschungsinteressen umfassen Molekularmedizin, insbesondere erblich bedingte Krebserkrankungen.

Miroslav Colic

erhielt seinen akademischen Dokortitel am Fachbereich für Angewandte Oberflächenchemie und den Nebenfächern Molekularbiologie und Biophysik der Universität von Kalifornien, Berkeley, USA. Er ist gegenwärtig Vizepräsident der Forschungs- und Entwicklungsabteilung bei der Molecutec Corporation in Goleta, Kalifornien. Seine Forschungsinteressen umfassen freie Radikale in der Chemie und Biologie, Umweltchemie, biomedizinische Auswirkungen von diätischen Produkten und kleine Moleküle im Medikamentennachweis.

Anhang 12

Prof. Dr. med. Kresimir Pavelic:

„Immunstimulatorische Wirkung von natürlichem Klinoptilolith als möglicher Mechanismus antimetastatischer Fähigkeit:

Abstract – Zweck: Viele biochemischen Verfahren sind eng mit Ionenaustausch, Adsorption und Katalyse verbunden. Zeolithe binden umgekehrt kleine Moleküle wie beispielsweise Sauerstoff oder Stickstoffmonoxid; sie besitzen eine Form- und Größenselektivität, die Möglichkeit einer Metallenzym-Angleichung und immunregulierende Aktivitäten. Aufgrund dieser Eigenschaften sind sie für die pharmazeutische und medizinische Industrie sehr von Interesse. *Methoden:* Die Experimente wurden an Mäusen durchgeführt. Verschiedene biochemische und molekulare Methoden wurden angewandt. *Ergebnisse:* Mikronisierte Zeolithe (MZ), Mäusen durch Magensondierung appliziert, welchen Melanomazellen injiziert wurden, haben die Anzahl von Melanommetastasen erheblich vermindert. Bei Mäusen, die MZ 28 Tage erhielten, erhöhte sich die Konzentration von lipidgebundener Sialinsäure (LSA) im Serum, aber die Lipidperoxidation in der Leber verminderte sich. Die Lymphozyten von den Lymphknoten dieser Mäuse verursachten eine bedeutend höhere allogene Antiwirt-Reaktion (GVH) als die Zellen von kontrollierten Mäusen. Nach intraperitonealer Applikation von MZ erhöhte sich die Anzahl peritonealer Makrophagen sowie deren Produktion von Hyperoxid-Anion. Die Stickstoffmonoxid-Erzeugung wurde vollständig eingestellt. Gleichzeitig wurde die Translokation von p65 (NFκB-Protomer) zum Kern der Milzzellen beobachtet. *Folgerung:* Wir haben hier antimetastatische und

immunstimulierende Wirkungen von MZ erhalten und wir schlagen einen möglichen Mechanismus seiner Wirkung vor.

Schlüsselbegriffe: mikronisierter Zeolith, Klinoptilolith, oxidativer Stress, Immunstimulation, T-Lymphozyt NF κ B

Einführung

Zeolithe sind hydratisierte natürliche und synthetische mikroporöse Kristalle mit scharf konturierten Strukturen, die AlO_4 und SiO_4 Tetraeder enthalten, verbunden durch die üblichen Sauerstoffatome (Breck 1964). Zeolithe haben die Eigenschaft, als Katalysatoren, Ionenaustauscher, Adsorptionsmittel und Detergens-Gerüststoffe zu fungieren (Colella 1999; Garces 1999; Flanigen 1980; Naber et al. 1994; Sersale 1985). Neben ihrer umfassenden Verwendung in verschiedenen industriellen Applikationen ist bekannt, dass Silikate und Alumosilikate ebenfalls entweder positive oder negative biologische Aktivitäten besitzen. Scharf konturierte Strukturen und katalytische Aktivität führen dazu, dass Alumosilikate zu einem attraktiven Modellsystem für Protein- und Enzymangleichung werden (Bedioui 1995). Jüngste Ergebnisse haben gezeigt, dass Zeolith als Glukoseabsorptionsmittel (Concepcion-Rosabal et al. 1997) sowie als mögliches Hilfsmittel in der Antikrebs-Therapie (Pavelic et al. 2001) sehr effektiv gewesen ist. Zeolithe binden reversibel kleine Moleküle wie Sauerstoff oder Stickstoffmonoxid; sie besitzen eine Form und Größenselektivität, die Möglichkeit einer Metallenzym-Angleichung und immunregulierende Aktivitäten. (Ozesmi et al. 1986).

Zahlreiche Nachweise haben gezeigt, dass Zeolithe eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Immunsystems spielen. Es wurde berichtet, dass Siliziumdioxid, Silikate und Alumosilikate als unspezifische Immunstimulatoren in Bezug auf Superantigene (Ueki et al. 1994) fungieren. Superantigene (SAG) sind eine Kategorie von immunstimulierenden und krankheitserregenden Proteinen bakteriellen und viralen Ursprungs mit der Fähigkeit, einen relativ großen Teil (5-20%) der T-Zellpopulation zu aktivieren. Die Aktivierung erfordert gleichzeitige Interaktion der SAG mit dem $V\beta$ -Bereich des T-Zellenkomplexes (MHC) Klasse II-Moleküle auf der Oberfläche von antigen-darstellenden Zellen (Ueki et al. 1994). Entzündungsmakrophagen, die zur Klasse II MHC antigen-darstellenden Zellen gehören, werden anhand von Fibrinogensilikatteilchen (Allison et al. 1996; Drumm et al. 1998) aktiviert. Es hat sich darüber hinaus gezeigt, dass die Exposition von alveolären Makrophagen gegenüber Silikatpartikeln zur Aktivierung einer mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK), einer Proteinkinase C und einer stress-aktivierten Proteinkinase (SAPK) (Lim et al. 1997) führen kann. Wichtige Transkriptionsfaktoren wie AP-1 und NF κ B werden ebenfalls in den Epithelzellen in der Lunge aktiviert; die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 α , IL-6 oder TNF- α wurde verbessert (Simeonova et al. 1997). Änderungen der Rezeptoraktivierungsbewegung oder der Integrins-Aktivität können für das beobachtete Verhalten verantwortlich sein. Alternativ wurden die von Phagozytosen umgebenen Teilchen dargestellt, um die Produktion von reaktionsfähigen Sauerstoffarten (ROS) zu stimulieren, die sich als wichtige zweite Träger für die Signalwandlung im allgemeinen erwiesen haben (Martin et al. 1997). Änderungen in der Redoxhomöostatik von Zellen können eine wichtige Rolle bei der Modulation von Immunfunktionen spielen. Transmembrane Redoxsignalabgabe aktiviert NF κ B in Makrophagen und T-Lymphozyten (Gin-Pease und Whisler 1998; Kaul et al. 1998). Der Kernfaktor Kappa B (NF κ B)/Rel-Proteine sind dimerische, sequenzspezifische Übertragungsfaktoren, die an der Aktivierung einer außergewöhnlich großen Anzahl von Genen als Reaktion auf inflammatorische, virale und bakterielle Infektionen und andere Stresssituationen beteiligt sind und eine rasche Wiederprogrammierung der Genexpression erfordern.

Frühere Ergebnisse haben gezeigt, dass die Klinoptilolith-Behandlung von Mäusen und Hunden, die an verschiedenen Tumorarten erkrankt waren, zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands führte, die Lebensdauer verlängerte und die Tumorgroße verminderte (Pavelic et al. 2001). Zusätzlich zeigten toxikologische Studien über Mäuse und Ratten, dass die

gleiche Behandlung keine negativen Auswirkungen (Pavelic et al. 2001) hatten. In vitro-Gewebekulturstudien zeigten, dass fein geriebenes Klinoptilolith die Proteinkinase B (c-Akt) hemmte, die Expression von p21^{WAF1/CIP1} und p27^{KIP1} Tumorsuppressorproteine stimulierte und die Zellproliferation in einigen Krebszelllinien verminderte. Hier ist unser Nachweis für die antimetastatische Aktivität und die immunstimulierende Wirkung von Klinoptilolith am lebenden Organismus. Zusätzlich schlagen wir einen möglichen Mechanismus seiner Wirkung vor.

Materialien und Methoden

Natürliches Klinoptilolith

Das feine Pulver von natürlichem Klinoptilolith (MZ: mikronisierte Zeolithe) aus der Slowakei wurde durch tribomechanische Mikronisierung gewonnen. Die teilchengroßen Verteilungskurven der MZ wurden von einem Mastersize XLB (Malvern) teilchengroßen Laser-Lichtstreuungsanalysegerät aufgenommen. Tribomechanisch behandeltes natürliches Klinoptilolith enthielt ca. 80 wt% Klinoptilolith. Die verbleibenden 20% bestanden aus Silikat, Montmorillonit und Mordenit-Zeolith. Die chemische Zusammensetzung von Klinoptilolith: SiO₂ – 70,6%, Al₂O₃ – 12,32%, Fe₂O₃ – 1,48%, CaO – 3,42%, MgO – 0,96%, TiO₂ – 0,71%, P₂O₅ – 0,05%, MnO – 0,02%, Na₂O – 0,68%, K₂O – 2,38%, So³ – 0,17% und H₂O – 7,3%. Der Feuchtigkeitsgehalt bei 105°C lag bei max. 6%, der pH-Wert bei 6,9-7,1, die spezifische Masse bei 2,39 g/cm³, der spezifische Bereich bei 360-390 m²/g, die NH₄⁺-Substitutionskapazität bei 8,500 mg NH₄⁺/kg. Die Partikelgrößenanalyse von Klinoptilolith zeigte, dass die maximale Partikelfrequenz bei 1 µm lag.

Tiere

C57Bl/6-Mäuse wurden für das Experiment mit B16-Metastasen verwendet. CBA/HZgr und RFM-Mäuse wurden für die oxidativen Stressparameter und für die zelluläre Bestimmung der Immunreaktionsfähigkeit ausgewählt. Die Mäuse waren ca. 3 Monate alt, wogen 21-26 g und wurden in der Tierversuchseinrichtung des Ruder Boskovic Instituts aufgezogen. Futter (Domzale, Slovenien) und Leitungswasser wurden beliebig gegeben. Die Tiere wurden auf konventionelle Art gehalten: Hell-/Dunkelrhythmus 12/12 Stunden, 22°C Temperatur, 55% Luftfeuchtigkeit.

Applikation von MZ

Da MZ nicht löslich ist, wurde es den Mäusen entweder oral per Sonde (100 mg/Maus pro Tag) verabreicht oder in ihrem Futter als Standardfutter zugegeben, das zu 12,5% oder 25% aus MZ bestand. Jede Maus fraß ca. 4 g Futter täglich und nahm damit 0,5 g oder 1 g MZ zu sich. In Teilen der Versuche wurde die Aufschwemmung von MZ intraperitoneal appliziert (3 mg/Maus).

Bewertung der antimetastatischen Wirkung von MZ

Zehn Mäuse (C57Bl/6) erhielten intravenös 7,5x10⁴ Melanoma B16-Zellen. Die folgenden 16 Tage wurden sie täglich mit MZ (100 mg/ml destilliertes H₂O pro Maus) durch Magensonde versorgt. Die Kontrollmäuse (6 Mäuse) wurden täglich mit destilliertem H₂O intubiert. Die Mäuse wurden getötet, die Lungen entnommen und in Bouen aufbereitet. Die Metastasen wurden gezählt und anhand des t-Tests wurde eine statistische Analyse durchgeführt.

Isolation von peritonealen Makrophagen

Peritoneale Makrophagen wurden 24 Stunden nach i.p. oder 7, 14, 21 oder 28 Tage nach oraler Applikation von MZ aseptisch aus den peritonealen Kaven von Mäusen entnommen. Die Makrophagen wurden mit der Hank-Lösung (ohne Phenolrot, Sigma-Teilchen) entnommen und die roten Blutzellen wurden anhand einer NH₄Cl-Lyse beseitigt. Die verbleibenden Zellen

wurden drei Mal gereinigt, erneut in RPMI 1640 (ohne Phenolrot, Sigma-Teilchen) aufgeschwemmt, mit einem Antibiotikum und 10% fetalem Kälberserum (FCS; Sigma-Teilchen) ergänzt und auf $2 \cdot 10^6$ Zellen/ml ausgerichtet.

Analyse bezüglich Hyperoxid-Anion (O_2^-)-Freisetzung

In Makrophagen wurde die Hyperoxid-Freisetzung als Hyperoxid-Dismutase (SOD) retardierte Reduktion von Ferrizytochrom C unter Anwendung einer Methodenänderung von Johnston et al. (Johnston et al. 1978) gemessen. Proben enthielten 1 ml Zytochrom C (1 mg/ml) in phenolfreier ausgewogener Hank-Salzlösung und $2 \cdot 10^6$ Zellen in 100 μ l des Trägers. Die Spezifität der Reaktion wurde durch Hinzufügung von 60 IU SOD pro Millimeter der Reaktionsmischung getestet. Die Reaktivität der Zellen wurde durch Hinzufügung von Zytochrom C in phenolfreier Hank-Lösung für einen Zeitraum von 30 Minuten bei 37°C getestet. Nach Inkubation wurde die Reaktionsmischung fünf Minuten bei 800xg zentrifugiert und das Absorptionsmaß der überstehenden Flüssigkeit wurde spektralfotometrisch bei 550 nm bestimmt. Die Konzentration des reduzierten Zytrochrom C wurde unter Anwendung der Formel $E_{550nm} = 2,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ berechnet. Die Versuche wurden zweifach vorgenommen und die Ergebnisse wurden als $\text{nmol } O_2^- (10^6 \text{ Zellen})^{-1} (30 \text{ Minuten})^{-1}$ ausgedrückt.

Messung der Nitritproduktion

Die Messung von Nitritoxid (NO) aus Makrophagen wurde nach Naslund et al. (Naslund et al. 1995) vorgenommen. Die Kulturen der isolierten peritonealen Makrophagen wurden in 24 Standmikropaletten aus Plastik für einen Zeitraum von 48 Stunden bei 37° C und 5% CO_2 inkubiert (Falcon, USA). Teile (800 μ l) der überstehenden Flüssigkeit wurden in Röhrchen gefüllt und mit 800 μ l des GRIESS-Reagens (1% Sulphanilamid in 2,5% Phosphorsäure und 0,5% Naphthyethylendiamin in 2,5% Phosphorsäure) gemischt. Die resultierende kolimetrische Reaktion wurde spektralfotometrisch bei 540 nm gemessen. Die Nitritkonzentration wurde anhand einer Standardkurve unter Verwendung von Natriumnitrit (0-100 μ M) als Standard berechnet.

Messung von lipidgebundener Sialinsäure (LSA) im Serum, der gesamten Sialinsäure (TSA) in der Milz und Analyse der Lipidperoxidation (LPO) in der Leber

Nach Exsanguination wurden die Sera der gefütterten Mäusen gesammelt und für die LSA-Messung gemäß Katopodis et al. (Katopodis et al. 1982) vorbereitet. Die Milz und die Leber wurden von i. p. und per os von den behandelten Mäusen entnommen. Die Konzentration von TSA in der Milz wurde nach Hadzija et al. (Hadzija et al. 1992) bestimmt und als $\text{mg}/10^6$ Milzzellen dargestellt. Die Lipidperoxidation (LPO) wurde aufgrund der Präsenz der thiobarbitur-säurereaktiven Substanzen (TBARS) in der Leber veranschlagt, entsprechend Ohkawa et al. (Ohkawa et al. 1979). Die Proteinkonzentration wurde anhand der Lowry-Methode unter Verwendung von Rinderserumalbumin (BSA ; Sigmateilchen) als Standard gemessen.

Lokale allogene Antiwirt-Reaktion

Eine veränderte Version von LXGVHR, die von Shobat und Trainin (Shobat und Trainin 1980) beschrieben wird, wurde verwendet. In unserem Versuch wurde LAGVHR bei allogenen Mäusen anstatt Ratten vorgenommen. Für jeden Versuch wurden zehn Kontrollmäuse (mit konventionellem Futter gefüttert) und zehn Mäuse in jeder Versuchsgruppe verwendet. Die CBA-Mäuse bekamen entweder 12,5% (0,25g) oder 25% (0,5g) MZ pro Tag für 21 oder 28 Tage. Die Mäuse wurden durch Verbluten getötet. Der Pool der Lymphozyten aus Lymphknoten von 3-5 behandelten oder kontrollierten Mäusen wurde vorbereitet, zweimal nach der Hank-Methode durch Zentrifugation gereinigt. $2 \cdot 10^7$ lebende Zellen wurden intradermal in die rasierte Bauchhaut der RFM-Mäuse, die 24 Stunden zuvor mit 7 Gy bestrahlt worden waren, injiziert,

woraufhin die Lymphozyten die Antiwirt-Reaktion und Hautschädigungen verursachten. Am 5. Tag wurde den behandelten Mäusen 0,4 ml von 0,5% Evans-Blau intravenös injiziert. Fünf Stunden später wurde die gesamte Bauchhaut exzidiert und die blauverfärbten Bereiche wurden mit Taster entlang der zwei gegenüberliegenden Durchmesser gemessen. Ein durchschnittlicher Durchmesser eines jeden Flecks war als Ergebnis zu sehen.

NF κ B-Aktivierung in der Milz

24 Stunden nach der i.p.-Injektion von MZ bei den Versuchsmäusen und der Hank-Lösung bei den Kontrollmäusen wurden die Tiere durch Zervixdislokation getötet. Zur Vorbereitung des Zytoplasmas und der Kernfraktion der Milz wurden die Zellen isoliert und ein rohes Milzextrakt wurde erstellt. Erythrozyten wurden durch eine Ammoniumchloridlysis beseitigt. Das nukleare und zytosolische Fraktionierungsverfahren stellte eine Änderung des Lernbecher-Protokolls dar (Lernbecher et al. 1993). Die Zellen wurden zweifach mit phosphat-gepuffertem Salz ohne Kalzium und Magnesium gereinigt und in einen Puffer A (10 mM HEPES, pH 7,9, 1,5 mM MgCl₂, 10 mM KCl, 0,5 mM PMSF) erneut gepuffert. Nach 60minütiger Lysis auf Eis wurden die Kerne geschleudert und die überstehende Flüssigkeit wurde nach zusätzlicher Zentrifugation bei 17.500xg als zytoplasmatischer Teil gespeichert. Das Kerngranulat wurde erneut in Puffer C (20 mM HEPES, pH 7,9, 0,42 M NaCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM EDTA, 0,5 mM PMSF, 25% Glycerol) aufgeschwemmt, verwirbelt und auf Eis 45 Minuten lang inkubiert. Die Zentrifugation bei 17.500xg wurde durchgeführt, um die unlöslichen Verunreinigungen zu beseitigen. Die überstehende Flüssigkeit wurde als nuklearer Extrakt verwendet.

Western blot (Immunblot) Analyse

Die Proteinkonzentration in nuklearen und zytoplasmatischen Fraktionen wurde in der Bradford-Analyse bestimmt. Gleichwertige Mengen nuklearer und zytoplasmatischer Proteine (20 μ g bzw. 80 μ g) wurden durch 9%-SDS PAGE abgesondert und auf eine PVDF-Membran übertragen (Immobilon-P, Millipore). Die Level der geladenen Proteine wurden durch Ponceau S und Commassie-Blaufärbung überprüft. Die Membrane wurden über Nacht mit TBS/2,5% BSA bei 4°C blockiert. Danach wurden sie 90 Minuten lang mit Primärantikörpern (anti-p50, anti-RelB und anti-p65) inkubiert, in TBS/0,05% Triton x-100 gereinigt und dann eine Stunde lang mit angemessenen Sekundärantikörpern inkubiert. Nach weiteren Reinigungen wurden die Immunoblots unter Anwendung eines verbesserten Chemilumineszenz-Reagens sichtbar (POD; Boehringer Mannheim, Deutschland). Für die Immunoblots wurden polyklonale Antikörper in Bezug auf p50 und RelB (Santa Cruz, USA) und monoklonale Antikörper in Bezug auf p65 (Transduction Laboratories, USA) verwendet. Sekundärantikörper waren peroxid-konjugiertes Hasen-Antimaus-Immunglobulin (Amersham/Pharmacia, Schweden) und peroxid-konjugiertes Protein A der Kierkegaard und Perry Laboratories.

Statistische Analyse

Die statistische Analyse für alle Versuche wurde anhand von *t*-Tests vorgenommen. Ein Level von $P < 0,05$ wurde als statistisch erheblich angenommen.

Ergebnisse

Antimetastatische Wirkung von MZ

Im Versuch wurden 15×10^4 Melanomazellen in die Kontrollmäuse und die mit MZ behandelten Mäuse injiziert; die Anzahl von Lungenmetastasen wurde von $36,05 \pm 13,09$ (in der Kontrollgruppe, die aus sechs Mäusen bestand) auf $21,0 \pm 4,96$ bei den behandelten Mäusen (5 Mäuse) reduziert. Dies ist statistisch nicht erheblich ($P = 0,056$). Andererseits, als $7,5 \times 10^4$ Melanomazellen injiziert wurden, hatten die MZ-behandelten Mäuse (10 Tiere) eine verminderte Anzahl von Lungenmetastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe (5 Tiere). Während die

Metastasenanzahl in der Kontrollgruppe bei $5,2 \pm 1,64$ lag, waren die Metastasen bei den behandelten Mäusen sehr stark rückläufig, $0,7 \pm 1,06$. Zusätzlich dazu lag die statistische Bedeutung bei $P < 0,001$.

Der Einfluss von MZ auf die Makrophagen- O_2^- -Produktion, die Lipidperoxidation (LPO) in der Leber und die lipidgebundene Sialinsäure (LSA) im Serum von gesunden Mäusen, denen MZ verabreicht wurde.

Die O_2^- -Produktion, TBARS und die LSA-Konzentration wurden bei gesunden mit MZ (0,5 g oder 1 g/Tag) für die Dauer von 7, 14, 21 und 28 Tagen gefütterten Mäusen gemessen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 aufgeführt. Die Konzentration von O_2^- (in peritonealen Makrophagen) begann sich 14 Tage nach Zugabe von 1 g MZ leicht zu verändern. Die TBARS-Konzentration (in der Leber) begann sich 21 Tage nach Zugabe erheblich zu verändern, unabhängig von der MZ-Konzentration. Wesentliche Ergebnisse in Bezug auf die LSA-Konzentration im Serum wurden mit 1 g MZ am 28. Tag erzielt.

Auswirkung von MZ bei der lokalen allogenen Antiwirt-Reaktion

Die Ergebnisse von zwei gesondert vorbereiteten Versuchen mit gesunden Mäusen, denen man 21 und 28 Tage lang MZ verabreichte, sind in Abbildung 1 zu sehen. Die Lymphknotenzellen von Mäusen, die 28 Tage lang MZ (1g/Tag) erhielten, verursachten eine erheblich höhere Antiwirt-Reaktion als die Zellen der Mäuse aus der Kontrollgruppe. Eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis (0,5 g) MZ 21 oder 28 Tage lang zeigte ebenfalls eine höhere Reaktion als in der Kontrollgruppe, aber sie war nicht erheblich.

(...)

Wirkung von MZ auf $NF\kappa B$ /Rel-Proteine

Eine Milzmasse, die von den Tieren isoliert wurde, die i.o. mit 3 g MZ behandelt wurden, war erheblich höher als jene der kontrollierten Tiere (120 ± 18 mg für die Kontrollgruppe im Vergleich zu $175 \pm 23,6$ mg für MZ-behandelte Mäuse). Die Wirkung von MZ auf $NF\kappa B$ /Rel-Proteine konnte nach der Vorbereitung des Zytoplasmas und der nuklearen Fraktionen, der Elektrophorese und des Western blot gesehen werden. Gleiche Level der nuklearen und zytoplasmatischen Fraktionen (20μ bzw. 80μ), die von der Milz der kontrollierten Tiere und der MZ-behandelten Tiere isoliert wurden, wurden auf Gel geladen, was durch die Commas-Blauverfärbung bestätigt wurde (Abbildung 3). Die MZ-Behandlung erhöhte die Translokation des p65-Polymers in den Kern (Abbildung 4), womit das $NF\kappa B$ -enthaltende p65-Polomer aktiviert worden war. Die MZ-Behandlung hatte jedoch keine Auswirkungen auf die p50 oder RelB-Polomeres in Bezug auf die Translokation in den Kern (Abbildung 5 und 6) Die Gesamtmenge des RelB-Polymers erhöhte sich um ca. 40% und die Gesamtmenge von p50 verringerte sich geringfügig im Vergleich zur Kontrollgruppe. [...]

Diskussion

Antitumor-Wirkung von MZ in vivo

Frühere in vitro und in vivo Tierstudien zeigten, dass MZ eine nicht toxische Verbindung war, die als Hilfsmittel in Antikrebs-Behandlungen (Pavelic et al. 2001) verwendet wurde. Die Wirkungen waren zahlreich, von negativer Antitumor-Reaktion bis zur Normalisierung von biochemischen Parametern und verlängerter Lebensdauer.

Unsere früheren in vitro-Versuche (Pavelic et al. 2001) zeigten eine 30-50%ige Inhibition der Proliferation (sowohl durch MTT als auch 3H -Thymidintests) einiger Zelllinien nach Inkubation mit MZ-vorbehandelten Trägern (50mg/ml). Wir analysierten mitogenetische und Überlebenszeichenpfade in Tumorzellen (Pavelic et al. 2001) und die bedeutendsten Ergebnisse

wurden bei der Aktivität des Akt-Proteins beobachtet, das nach Inkubation der Krebszellen mit MZ-vorbehandelten Trägern höchst gehemmt war. Das hatte eine wachsende Inhibition und erhöhte Apoptose der Krebszellen zur Folge, aber nur in Gegenwart des Serums im Träger. Da frühere in vitro Ergebnisse eine indirekte Wirkung auf das Wachstum von Tumorzelllinien gezeigt haben und MZ nicht vom gastrointestinalen System resorbiert wird, kann die MZ-Wirkung nicht Folge einiger direkter biochemischer Interaktionen sein. Das Ergebnis der hier vorgestellten antimetastatischen Wirkung von MZ ist mit den vorherigen Ergebnissen stimmig und zeigt bei Mäusen eine Verminderung der Metastasen. Da jedoch der antimetastatische Effekt von der Anzahl der Tumorzellen abhängig ist, die den Mäusen injiziert werden, haben wir angenommen, dass eine immunologische Reaktion in der in vivo MZ-Wirkung beteiligt ist. Um den möglichen Mechanismus der in vivo MZ-Wirkung zu bestätigen, haben wir verschiedene Arten der Anwendung von MZ bei gesunden Mäusen angewandt.

Immunstimulierende Wirkung von MZ in vivo

Die Inokulation von Immunstimulatoren wie BCG oder das Hilfsmittel von Freund sowie von Antigenen oder Silasorb resultiert in einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des Serum—Sialinsäurelevels bei Mäusen (Sydow et al. 1998). Als Kennzeichen für Entzündung kann Sialinsäure eine regulierende Rolle in immunologischen Verfahren spielen. Die Inokulation von BCG verursacht ebenfalls eine erhöhte Bildung von Makrophagen im Peritoneum (Sydow et al. 1998). Die hier aufgeführten Daten zeigten, dass die Applikation von MZ im Futter für einen Zeitraum von 28 Tagen die Serum-LSA-Konzentration bei gesunden Mäusen erhöhte, was wahrscheinlich mit dem Entzündungsprozess verbunden ist, d. h. der Aktivierung von Makrophagen. Das wird durch unsere Daten über erhöhtes O_2^- in peritonealen Makrophagen von MZ-gefütterten Mäusen gestützt. Wir nehmen aufgrund früherer Ergebnisse an (Sydow et al. 1998), dass Faktoren, die die Proliferation aktivieren und beeinflussen oder die synthetische Kapazität des Phagozytensystems erhöhen, gegebenenfalls eine Änderung im Serum-LSA-Level verursachen. Es ist ebenfalls möglich, dass Makrophagen an diesem Prozess indirekt teilnehmen, in dem sie $TNF-\alpha$ und Interleukin-1 freisetzen oder mit einer Erhöhung der akuten Phasenproteine verbunden sind. Obwohl eine parenterale Verabreichungsart nicht geeignet ist, um die immunmodulierende Wirkung von MZ zu bestätigen, haben wir die Verfahren untersucht, die nach der intraperitonealen Verabreichung eintraten. Zu diesem Zweck wurden unterschiedliche Mengen an MZ in normale gesunde Mäuse injiziert. Es zeigte sich, dass die MZ-Wirkung abhängig von der Dosis war. Dosen über 3 g/Maus waren toxisch. Da jedoch geringere Dosen (3g/Maus) nicht toxisch waren, aber eine Entzündungswirkung aufwiesen, wurden die immunologischen Parameter gemessen. In der akuten Phase eines Entzündungsprozesses wanderten eine große Anzahl von polymorphonuklearen Leukozyten (PMN) aus dem Blut und akkumulierten im Exsudat (Hambleton und Miller 1989). In unseren Versuchen wurde 24 Stunden nach der MZ-Verabreichung eine große Menge an Makrophagen im Peritoneum der behandelten Tiere gefunden. Unsere Ergebnisse bestätigten, dass die Makrophagen der behandelten Mäuse aktiviert wurden, da sie eine neun Mal höhere Menge an O_2^- erzeugten als die der kontrollierten Mäuse.

Normalerweise reagiert NO mit O_2^- rasch; die Reaktion erfolgt innerhalb von weniger als 1 μ s (Huie und Padmaja 1993). Daher wird das unter aerobischen Umständen erzeugte NO rasch in Peroxynitrit-Anion umgewandelt. Peroxynitrit-Anion ist ein starkes Oxidationsmittel mit bakterienvernichtender Wirkung. Bei physiologischem pH-Wert wird es angelagert, um Peroxysalpersäure zu bilden, ein relativ langlebiges, starkes Oxidationsmittel, das die Oxidation von Lipiden initiieren könnte. Diese Reaktionen könnten die toxische (bei höheren Dosen) und entzündliche (bei niedrigeren Dosen) Wirkung der MZ-Verabreichung im Peritoneum erklären. Zusätzlich könnte die dargestellte Abreicherung von NO aus peritonealen Makrophagen wesentlich zur Erhöhung der Hyperoxid-Erzeugung beigetragen haben und hätte auf diesem Weg die Wirkung von MZ intensiviert. Da die TBARS-Konzentration in der Leber und die TSA-Konzentration in der Milz der behandelten Mäuse gleichbleibend war, handelt es sich hier offenbar um eine lokale Reaktion.

Phagozytosen oder reaktionsfähige Sauerstoffarten (ROS) können Makrophagen stimulieren, um TNF- α und andere Zytokinen abzusondern, die normalerweise immunologische Reaktionen (Chaudhri und Clark 1989) stimulieren. Ein durchgängiger Transkriptionsfaktor von besonderer Bedeutung bei Immun- und Entzündungsreaktionen ist der Kernfaktor Kappa B (NF κ B) (Kopp und Ghosh 1995). Daher wollten wir die Wirkung von NF κ B in Splenozyten von MZ-behandelten Mäusen untersuchen. Unsere Ergebnisse zeigten die MZ-induzierte Translokation von p65 zum Kern der Milzzellen von RFM-Mäusen. Aufgrund dieser Ergebnisse fungiert MZ als ein NF κ B stimulierender Immunaktivator und regt daher die Transkription von Genen, die durch NF κ B reguliert werden, ebenfalls an.

Eine verminderte Menge von p50 und eine erhöhte Menge an RelB-Proteinen bei behandelten Mäusen im Vergleich zu den Mäusen der Kontrollgruppe könnte der Grund für eine veränderte Anzahl und/oder ein verändertes Verhältnis der B- und T-Lymphozyten sein. Die Tatsache, dass Milzen von behandelten Mäusen 11% schwerer waren, stützt diese Annahme. B-Lymphozyten verfügen über ein Basislevel von p50-Homodimer, das bei Stimulation nicht induzierbar ist (Liou et al. 1994) und/oder dienen als Regulatoren der NF κ B-Aktivität (Kang et al. 1992). Eine verminderte Gesamtmenge von p50-Proteinen sowie eine unveränderte Translokation in dem Kern könnte bewirken, dass B-Lymphozyten nicht durch MZ stimuliert wurden. Zusätzlich ist der RelB/p50-Heterodimer konstitutiv in den Primärlymphoidzellen aktiv und seine Präsenz korreliert mit der konstitutiven lymphoid-spezifischen transgenen Expression von Genen, die bei der Entwicklung von B- und T-Zellen beteiligt sind (Lernbecher et al. 1993; Lernbecher et al. 1994). Das erklärt unsere Ergebnisse, dass die MZ-Behandlung keine (oder nur eine geringe) Wirkung auf die Translokation von RelB-Protomer in den Nukleus der Milzzellen von RFM-Mäusen hat. Diese Tatsachen erklären auch eine relativ hohe Basismenge von p50- und RelB-Proteinen in den Kernen der kontrollierten Splenozyten.

Während B-Lymphozyten und einige andere Zellen eine konstitutive und stimulierte NF κ B-Aktivierung darstellen, ist nur die stimulierbare NF κ B-Aktivität in T-Zellen oder T-Zelllinien (Schreck et al. 1991) beschrieben worden. Da jedoch eine gesamte T-Zellenaktivierung mindestens zwei Signale vom T-Zellenrezeptorkomplex (TCR) und weitere stimulierende Moleküle benötigt, hängt die optimale NF κ B-Aktivierung in T-Zellen auch von einem dualen Signalgebungsmechanismus ab (Crabtree und Clipstone 1994). Viele Träger haben eine Aktivierung von NF κ B in T-Zellen, einschließlich TNF- α , Kalzium-Ionophoren (Ginn-Pease und Whisler 1998) und H₂O₂ (Schreck et al. 1991) hervorgerufen. Die maximale NF κ B-Aktivierung ist jedoch als Antwort auf Kombinationsstimulanzen beobachtet worden, die die duale Signalgebungsanforderung von T-Zellen (Crabtree und Clipstone 1994; Kanno und Siebenlist 1996) erfüllen. Es wurde herausgefunden, dass ROS als sekundäre Boten bei der Aktivierung von NF κ B/Rel-Proteinen (Schreck et al. 1991) fungieren; oxidativer Stress kann die Wirkung von NF κ B in T-Zellen (Ginn-Pease und Whisler 1998) modulieren. Zusätzlich haben frühere Ergebnisse gezeigt, dass NF κ B bei Entzündungskrankheiten aktiviert wird. Daher und nach allen diesen und unseren Ergebnissen haben wir gefolgert, dass MZ in unseren Versuchen eine T-Zellen-immunologische (zelluläre) Wirkung aktiviert, die an einer Antikrebs-Wirkung von MZ in vivo beteiligt sein könnte.

Mögliche Mechanismen der MZ-Wirkung in vivo

Aufgrund unserer Ergebnisse gehen wir von einem Mechanismus aus, der eine MZ-Wirkung in vivo hat. MZ verursachte lokale Entzündungen am Applikationsort, wo peritoneale Makrophagen gebildet wurden. Die Makrophagen wurden aktiviert, was mit einer erhöhten O₂⁻-Produktion dargestellt worden ist. Wir gehen davon aus, dass aktivierte Makrophagen TNF- α erzeugt haben, das zusammen mit anderen Stimulanzen (z. B. Zytokinen, ROS oder veränderte Kalziumkonzentrationen), die T-Zellen in der Milz stimulierten. Da die Produkte der Gene, die durch NF κ B reguliert werden, ebenfalls deren Aktivierung verursachen, kann diese Art der positiven Regelungskette die lokale entzündliche Antwort vielleicht erweitern und beibehalten. Unsere Hypothese ist, dass MZ in der gleichen Weise nach oraler Verabreichung fungierte und damit die intestinalen Makrophagen angesprochen hat. Die Versuchsergebnisse in Bezug auf

die Reduzierung von Metastasen bei Injektion einer niedrigeren Anzahl von Tumorzellen sowie einer lokalen allogenen Antiwirt-Reaktion kann diese Annahme teilweise bestätigen. Unsere Ergebnisse gehen mit dem akkumulierenden Nachweis einher, dass Zeolithe eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Immunsystems spielen könnten, und mit dem Bericht über Siliziumdioxid, Silikate und Alumosilikate als nicht spezifische Immunmodulatoren - ähnlich den Superantigenen - fungieren.

Um diese Hypothese zusätzlich zu stützen, sollten TNF- α im Serum und B- und T-Lymphozyten sowie die Aktivierung von NF κ B in Makrophagen gesondert gemessen werden.

Referenzen

(vgl. Original)

Auf die Übersetzung der Referenzen wird verzichtet, da es sich um Originaltitel handelt.

Quelle:

J Cancer Res Clin Oncol (2002) 128: 37-44; DOI 10.1007/s00432-001-0301-6;

Originalartikel;

Autoren: K. Pavelic – M. Katic – V. Sverko – T. Marotti – B. Bosnjak – T. Balog – R. Stojkovic – M. Radacic – M. Colic – M. Poljak-Blazi

Eingang 5. Juni 2001 / Angenommen: 12. September 2001 / Online-Veröffentlichung: 10.

November 2001 © Springer-Verlag 2001

Anhang 13

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Chemischer Aufbau und Struktur von Klinoptilolith“

Der Klinoptilolith weist eine kristalline Struktur auf und er kommt am häufigsten in Form der sog. ‚Zwillinge oder Vierlinge‘ vor.

Das Kristallgitter besteht aus Silizium-Aluminium-Oxid-Tetraedern, die das grundlegende Kristallgerüst bilden und von Kanälen und Hohlräumen durchzogen sind, in denen die Ionen (vorwiegend Kationen wie Natrium, Kalium, Kalzium) liegen, die leicht mit den anderen Ionen ihres Umfeldes ausgetauscht werden.

Das Si-Al-Verhältnis im Klinoptilolith ist größer als 4, während es bei anderen Zeolitharten kleiner als 4 ist.

Die dominanten austauschbaren Katione des Klinoptilolith sind Na⁺ und K⁺. Als Begleiter von Klinoptilolith kommen in Spuren auch andere Minerale vor wie Quarz, Gips, Mordenit, Ton und Plagioklas, sowie die in ppm ausgewiesene Masse von Elementen wie Strontium, Barium, Zink, Kupfer, Nickel und Chrom.

Mineralogische Untersuchungen und Analysen der chemischen Zusammensetzung des zur Herstellung von TMAZ und Megamin verwendeten Klinoptilolith wurden gleichzeitig in mehreren Institutionen in Kroatien und Österreich durchgeführt.“

„Die physikalisch-chemische Eigenschaften von Klinoptilolith“

10 % Teilchen haben einen Durchmesser kleiner als 3,23 μm
50 % Teilchen haben einen Durchmesser kleiner als 44,73 μm
90 % Teilchen haben einen Durchmesser kleiner als 163,23 μm

Spezifische Fläche: Die spezifische Fläche beträgt 0,6482m²/g.

Quelle: Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 9-11

Anhang 14

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Der Einfluss von Megamin auf Diabetes Mellitus“

Die Ergebnisse neuerer wissenschaftlicher an Tieren durchgeführten Untersuchungen weisen auf die Tatsache hin, dass reaktive Radikale zur Zerstörung der Betazellen des Pankreas an der Pathogenese des insulinabhängigen Diabetes beitragen.

Der geschädigte Stoffwechsel der Ascorbinsäure (Vitamin C) hängt ebenfalls mit der Zuckerkrankheit zusammen. Das Ascorbat ist zur Regenerierung des Vitamin E *in vivo* erforderlich und es kann zu Dehydroascorbinsäure oxidieren, die die Zellstruktur beeinträchtigen und neurotoxisch wirken kann. Im gesunden Gewebe wird die Dehydroascorbinsäure wieder in Ascorbinsäure umgewandelt.

Eine vermehrte Bildung von großen Mengen Dehydroascorbinsäure und kleinen Mengen Ascorbinsäure hat eine erhöhte Empfindlichkeit der Zelle gegen oxidative Schädigung zur Folge. Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Glukosespiegel bei der Zuckerkrankheit mit der Zufuhr der Ascorbinsäure interferiert, woraus sich ein niedriger Ascorbat-Spiegel in den Zellen ergibt.

Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen weisen ebenfalls auf die Tatsache hin, dass diabetische Zustände mit oxidativem Stress verbunden sind. Die wichtigste Frage, die sich im Zusammenhang mit einigen Störungen stellt, bei denen ein erhöhter oxidativer Stress registriert wurde, ist, ob die verschiedenen auf die Aktivität freier Radikale hinweisenden Indexe ein Anzeichen von oxidativem Stress als ätiologischer Faktor sind oder wurden sie sekundär durch Gewebeschädigung erzeugt.

Darüberhinaus kann die Evidenz des primären oxidativen Stress aus den Untersuchungen der Antioxidantienreserven und der Verbesserung des Status mit dem Zusatz von Antioxidantien erhalten werden. Im Zusammenhang damit ist der Ascorbinsäurespiegel im Plasma von Diabetikern sowohl in der menschlichen als auch in der tierischen Gruppe auffällig herabgesetzt, während die Menge der Dehydroascorbinsäure, des primären Produkts der Oxidation, erhöht ist. Außerdem ist bei zuckerkranken Patienten der Ascorbinsäurespiegel in den mononuklearen Leukozyten reduziert.

Die Ergebnisse der am Institut "Ruđer Bošković" durchgeführten Untersuchungen haben gezeigt, dass TMAZ bei dem durch Alloxan induzierten Diabetes das Auftreten der Komplikationen bei Diabetes, insbesondere bei der Entwicklung der Polyneuropathie verhindern kann. Obwohl TMAZ den Glukosegehalt im Blut der Versuchstiere nicht beträchtlich reduzieren konnte, liegen Erkenntnisse vor, dass TMAZ Glukose adsorbiert. (Aus der Literatur ist bekannt, dass das Silizium fast völlig das Auftreten eines spontanen Diabetes bei jungen BB-Ratten,

beziehungsweise den Abbau von Betazellen bei mageren Mäusen verhindert, denen Zyklophosphamid verabreicht wurde).

Da das Silizium (in TMAZ in bedeutender Menge vorhanden) in seiner Wirkung gegenüber Makrophagen hoch spezifisch ist, lassen die angeführten Beobachtungen auf eine wichtige Rolle dieser Zellen in der Pathogenese der Krankheit schließen.

Beobachtungen an Patienten, die das Präparat „Megamin“ einnahmen

(Poliklinik „Vita Nova“ Duga Uvala):

Die Untersuchungen wurden an einer Gruppe von Diabetikern und an einer Gruppe gesunder Personen durchgeführt, die Megamin in bestimmten täglichen Dosen einnahmen. Bei Patienten, die Megamin einnahmen, wurde die Aktivität der endogenen antioxidativen Enzyme Superoxiddismutase (SOD), Gluthadionperoxidase (Gpx) und Gluthadionreduktase (GR), ausgewiesen als Totaler Antioxidantienstatus [(Total Antioksidans Status (TAS)], kontrolliert.

Es wurde festgestellt, dass bei Diabetikern, die vor der Einnahme von Megamin einen TAS von 1,28 mmol/L hatten, die TAS-Werte nach einem Monat der Einnahme von Megamin (im Durchschnitt 8 Kapseln täglich) bei 1,47 mmol/L lagen.

Gleichzeitig lag der mittlere TAS-Wert bei den gesunden Personen, die 4 Kapseln Megamin täglich einnahmen, im Verhältnis zu denen, die kein Megamin eingenommen hatten, höher und er betrug 1,55 mmol/L.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der Megaminwirkung bei Patienten mit insulinabhängigem und Patienten mit insulinunabhängigem Diabetes erwies sich, dass diese viel besser waren bei Patienten mit insulinunabhängigem Diabetes. Außerdem ist es wichtig darauf hinzuweisen, dass ein bedeutender Korrelationsgrad ($r=0,72$) zwischen dem TAS und der Anzahl der Megaminkapseln festgestellt wurde.

Auf Grund des oben Angeführten kann geschlossen werden, dass die Einnahme von Megamin zu einer Erhöhung des Totalen Antioxidantienstatus führt, was bedeutet, dass bei gesunden Personen das Abwehrsystem des Organismus gestärkt wird, und bei Diabetikern die Komplikationen des Diabetes vermieden und negative Effekte des oxidativen Stress abgebaut werden.“

Quelle: Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 34f

Anhang 15

Prof. Dr. Vesna Lelas:

„Antioxidative Eigenschaften von Megamin – Untersuchungen an der Klinik HUMANOMED 2 in Villach/Österreich“

Heute werden freie Radikale als hauptverantwortlich für das Auftreten zahlreicher pathologischer Zustände des Organismus betrachtet. Es wurde festgestellt, dass sogar 90% verschiedener Krankheiten auf Störungen der Zellfunktionen beziehungsweise auf Schädigungen der Zelle selbst zurückzuführen sind, die durch direkte oder indirekte Wirkung freier Sauerstoffradikale herbeigeführt wurden. Der Organismus wehrt sich gegen freie Radikale

außer mit den körpereigenen Abwehrmechanismen auch mit natürlichen Antioxidantien, die dem Organismus mit der Nahrung zugeführt werden.

Die Methode zur Ermittlung des sog. Totalen Antioxidantienstatus (TAS), mit der die Konzentration von Antioxidantien im Organismus gemessen wird, hat sich als eine sehr wirkungsvolle Methode zur Bewertung des körpereigenen Antioxidantiensystems sowie auch als Parameter zur Feststellung einer optimalen antioxidativen Therapie erwiesen.

Diese Methode wurde an der Poliklinik "Vita Nova" in Duga Uvala an einer Zufallsprobe von gesunden und erkrankten Patienten angewandt. Die erhaltenen Ergebnisse zeigten eine zufriedenstellende Korrelation zwischen den TAS-Werten und der Anzahl von Megamin-Kapseln, die die Patienten eingenommen hatten.

Durch regelmäßige Messungen wurde festgestellt, dass alle Patienten, die Megamin eingenommen hatten, einen besonders hohen TAS-Wert erreichten, der sich in den oberen als zufriedenstellend zu beurteilenden Grenzwerten bewegte.

Bei gesunden Patienten, die kein Megamin eingenommen hatten, schwankte der TAS-Wert zwischen 1,22 und 1,65, in Abhängigkeit von biologischen Unterschieden, Lebensbedingungen, Ernährungsweise und anderen äußeren Einwirkungen. Bei anderen gesunden Patienten, die Megamin regelmäßig einnahmen, waren die TAS-Werte bedeutend höher.

Kennzeichnend ist, dass die an nichtheilbaren chronischen Krankheiten leidenden Patienten, bei denen ein niedriger TAS zu erwarten ist, bei einer regelmäßigen Anwendung von Megamin bedeutend höhere TAS-Werte im Vergleich zu den beobachteten Patienten erreicht haben, die keine der angeführten Diagnosen hatten. Dies weist auf die Tatsache hin, dass Megamin eine Verbesserung des Allgemeinzustandes des Organismus bewirkt und seine Abwehrfähigkeit gegen Außeneinwirkungen durch den Mechanismus der antioxidativen Wirkung steigert.

Die Untersuchungen zur Wirkung von Megamin auf TAS an der Privatklinik Humanomed 2 in Villach unter der Leitung von Prim. Dr. Wolfgang Thoma begannen im Oktober 2000 und sind noch im Laufe. Die 120 ausgewählten Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, und beobachtet wurden die antioxidative, die immunmodulierende und die antivirale Wirkung von Megamin.

Die Kontrollmessungen des TAS wurden auch an gesunden Probanden und zwar an einer Gruppe von 30 freiwilligen Probanden über einen Zeitraum von 30 Tagen vorgenommen. [...]

Wie aus den dargestellten Ergebnissen ersichtlich ist, hat Megamin einen Anstieg des TAS-Spiegels über 26 % bewirkt. Dies ist im Vergleich mit den bekannten untersuchten Antioxidantien (Vitamine A, C, E, Flavonoide, Melatonin u. ä.) 8 bis 12 mal wirkungsvoller.

Die Beobachtungen der Gruppe von 120 Patienten über einen Zeitraum von 14 Monaten ergaben folgendes:

- Eine robrierende Wirkung trat bereits nach 3 bis 5 Tagen der Behandlung mit Megamin ein, wobei mindestens 70 % der Patienten positiv darauf ansprachen.
- Die Verträglichkeit der Standardtherapien wurde zumindest erleichtert, der Allgemeinzustand der Patienten verbesserte sich beträchtlich.
- Bei Virenerkrankungen wurde eine Verminderung des Virentiters im Blut der Patienten und bei den an Hepatitis C Erkrankten eine Leberregeneration beobachtet, wobei in der Leber keine Viren mehr festgestellt wurden.

- Daraus wurde geschlossen, dass Megamin ein sehr starkes Roborans und Adjuvans darstellt, das die Wirksamkeit der Standardtherapie verbessert und die Genesungszeit nach schweren Erkrankungen verkürzt.“

Quelle: Vesna Lelas, Prof. Dr. sc. in: „Projekt MEGAMIN, Zusammenfassung der Forschungsergebnisse 1997-2002“, April 2002 S. 38-40

Anhang 16a

Prof. Dr. Uwe Andresen, Prof. Dr. Dr. Helga Sauerwein u.a.:

„Antioxidativer Stress und Therapie von Verbrennungen beim Hund“

in: „Tierärztliche Umschau 2/2003“. Die originale wissenschaftliche Arbeit in deutscher Sprache als Anhang 16b.

Anhang 16b

Dr. sc. Ljiljana Bedrica, Professor, Dr. sc. Darko Capak, außerord. Professor, Dr. sc. Ivica Harapin, docent, Dr. sc. Tomislav Babic, Oberassistent., Mr. sc. Berislav Radisic, Assist., Dr. sc. Vladimir Hahn, außerord. Professor, Dr. sc. Dalibor Potocnjak, Oberassistent. Mr. sc. Darnjan Gracner, Assist., Dr. sc. Marijan Cergolj, Professor, Dr. sc. Antun Tomaskovic, Professor, Dr. sc. Tomislav Dobranic, docent, Dr. sc. Stipica Curic, Professor Dr. sc. Zeljko Pavicic, Dozent Iva Mayer, Dr. vet. med.:

„Anwendung des natürlichen Zeoliths Clinoptilolith bei der Behandlung von Verbrennungen einer Hündin und zwei Welpen“

Aus der Tierärztlichen Fakultät der Universität Zagreb¹ und dem Institut Ruder Bogkovic Zagreb²

von Ljiljana Bedrica¹, D. Capak¹, I. Harapin¹, T Babic¹, B. Radisic¹, V. Hahn¹, D. Potocnjak¹, D. Gracner¹, M. Cergolj¹, A. Tomaskovic¹, T. Dobranic¹, S. Curic¹, Vesna Vucevac¹, R. Stojkovic², Z. Pavicic¹, Iva Mayer¹

Zusammenfassung

Es wird die Behandlung einer fünf Jahre alten Hündin der Rasse Cockerspaniel und ihrer zwei weiblichen Welpen, die in einem, durch eine Gasexplosion in der Wohnung verursachten Brand, zahlreiche Verbrennungen erlitten, beschrieben. Unter Anwendung der üblichen Therapie wurde der Einfluss des natürlichen Zeoliths Clinoptilolith auf die Heilung der Verbrennungswunden untersucht.

Der Hündin und den Welpen wurde mehrmals Blut für das Hämogramm und für einige biochemische Blutanalysen entnommen. Dabei wurde festgestellt, dass die Kreatinin- und Ureawerte, die vor der Anwendung von Clinoptilolith weit über ihren physiologischen Grenzen lagen, sich nach einwöchiger Behandlung mit Clinoptilolith wieder im Normalbereich befanden.

Aufgrund des hier präsentierten Falles konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung von Clinoptilolith, gleichzeitig mit der üblichen Therapie der Verbrennungen, die Genesung der Tiere beschleunigt und eine komplette Heilung herbeizuführen vermag, und zwar trotz des Umstandes, dass bei der erwachsenen Hündin etwa 50 % der Hautoberfläche betroffen waren.

Durch den Einsatz von Clinoptilolith in die Therapie konnten auch Leber- und Nierenschäden vermieden werden.

Abstract

The use of the natural zeolite clinoptilolith for the treatment of burns of a bitch and two puppies

Key words: zeolith - elinoptilolith -dogs – burnwounds.

An adult Cocker Spaniel bitch and two of her puppies were treated after being injured in a fire caused by a gas explosion in the owner's flat. In addition to the usual treatment of the burns the use of the natural zeolith clinoptilolith was investigated. Standard haematology and blood biochemistry measurements were made. The concentrations of urea and creatinine were above normal values before clinoptilolith was administered.

One week after treatment the concentrations of urea and creatinine had reduced to normal levels. The investigation indicated that the administration of clinoptilolith with the usual treatment hastened the recovery, and complete healing was achieved although 50 % of the body of the bitch was severely burned. Liver and renal damage was prevented.

Einleitung

Pathophysiologie und Behandlung von Verbrennungen in der Veterinärmedizin waren früher ziemlich unbekannte Gebiete. Mehr darüber konnte erst 1945 nach dem zweiten Weltkrieg, in welchem auch thermonukleare Waffen eingesetzt wurden, in Erfahrung gebracht werden. Zu dieser Zeit wurde auch mehr über die Einwirkung von Toxinen, Bakterien und Infektionen sowie über den Flüssigkeitsverlust und die lokale Behandlung der Verbrennungen bekannt. Wegen des Haarkleides ist es sehr schwer, den Bereich der Verbrennungen zu Beginn der Behandlung genau einzugrenzen. Meistens gilt die Aufmerksamkeit der Größe der Verbrennungen. Einige Autoren empfehlen, in Fällen in welchen mehr als 50 % der Körperhaut mit Verbrennungen angegriffen ist, die Euthanasie, da der Genesungsprozess lange dauert und die Behandlung aus wirtschaftlichen Gründen nicht zu rechtfertigen ist (Dudley, 1993). Bojrab (1990) meint, dass schon bei mehr als 30 % der Hautschadenfläche, die Euthanasie ernst in Erwägung gezogen werden soll.

Bakterien- und Hefeninfektionen können die Therapie der Verbrennungen beeinträchtigen, insbesondere noch verstärkt durch einen Immunitätsverlust, ausgelöst durch das Trauma und den operativen Eingriff (Pulaski, 1961; Foley, 1970), beschrieben bei Mensch und Versuchstieren (Casson et al., 1966; Rappaport, 1968).

Bei Hausbränden verletzte Tiere zeigten oft Symptome einer Atemstörung (Stone und Martin, 1969; Achauer, 1973).

Unmittelbar nach der Verbrennung kommt es zu plötzlichen und dramatischen Veränderungen im Blutkreislauf, die einen Schock zu Folge haben, wie: Blutvolumenverlust, Störung des Elektrolythaushalts, Verlust von Blutproteinen, Myokarddepression, Erhöhung der Blutviskosität u.a. (Dudley, 1993).

Verbrennungen führen auch zu einem Erythrozytenverlust je nach Größe des umfassten Gebietes und Tiefe des Schadens. Der Erythrozytenverlust auch bei kleineren, aber tiefen Verbrennungen kann 8 % bis 12 % pro Tag in den ersten 5 bis 7 Tagen betragen (Birdsell und Birch, 1971).

Zu einer Leukozytose kommt es 12h nach der Verbrennung. Sie beträgt meistens $30 \times 10^9/l$ und kann bis 10 Tage andauern (Morgan, 1985). Die Blutproben werden zwecks Bestimmung des Hämatokrits, der Serumproteine, des Hämoglobinspiegels und wenn möglich auch der Natrium-, Kalium- und Chlorspiegel entnommen.

Nierenversagen geht sehr oft mit einer Verschlechterung des Zustandes gesamter Körpersysteme einher. Erhöhte Urea- und Kreatininwerte sind bei den Verbrennungen normalerweise zu finden (O'Neil et al., 1971).

Zeichen einer Leberschädigung treten innerhalb von 24h nach der Hautschädigung bei mehr als 50 % der Fälle auf (Czaja et al., 1975).

Das frühere Klassifizierungssystem der Verbrennungen wurde geändert, so dass man nicht mehr über Verbrennungen des 1., 2. und 3. Grades spricht, sondern über oberflächliche Verbrennungen, Verbrennungen, die sich auf die Epidermis und einen Teil der Dermis ausdehnen und Verbrennungen, die alle Hautschichten ergreifen (Morgan, 1985).

Zeolithe sind natürliche oder synthetische Alkali- oder Erdalkali-Alumini- umsilikate. Es handelt sich um mikroporöse Kristalle mit einer streng definierten Struktur in Form eines Tetraeders. Sie setzen sich aus AlO_4H_4 und SiO_4 , zusammen, die durch gemeinsame Sauerstoffatome miteinander verbunden sind (Breck, 1964). Wegen ihrer katalytischen Wirkung, der Eigenschaften als Ionenaustauscher und Absorbentien und als Bestandteile der Waschmittel finden sie eine breite Anwendung in der Industrie (Flanigen, 1980; Sersale, 1985; Naber et al., 1994; Garces, 1999; Corella, 1999).

Es ist bekannt, dass Silikate und Aluminiumsilikate biologisch aktive Stoffe sind. Seit Jahrzehnten werden Talk und Siliziumsäure für die Hautpflege angewendet, und Aluminiumsilikate werden als ein ideales Modell der Protein- und Enzymmimetika angesehen (Bedioui, 1995).

Neure Forschungen konnten zeigen, dass der rein nicht toxische Clinoptilolith aus einem Fundort in Kuba als ein vortreffliches Glukoseadsorbens wirkt, so dass es in der Therapie von Diabetes mellitus eingesetzt werden könnte (Conception-Rosabal et al., 1997).

Bisher bewährte sich Clinoptilolith am besten bei der Behandlung von langdauernden Durchfällen. Durch Einsatz von Clinoptilolith in der Durchfallbehandlung konnte die Sterberate bei intestinalen Erkrankungen der Schweine, Kälber und Laborratten erheblich vermindert werden (Rodriges-Fuentes et al., 1977).

Zahlreiche Forschungsergebnisse wiesen darauf hin, dass Zeolithe als Regler des immunologischen Systems wirken. Nach Ueki et al. (1994) und Aikoh et al. (1998) wirkten Siliziumsäure, Silikate und Aluminiumsilikat als unspezifische Immunstimulatoren, ähnlich wie Superantigene. [...]

Fibrogene Silikatteile, die Entzündungsmakrophagen aktivieren, gehören der Klasse-II-Moleküle der MHC-Antigene an (Schimmelpfeng und Seidel, 1991 -, Holian et al., 1997, Tsuda et al., 1997; Drumm et al., 1998).

Ueki et al. (1994) konnten experimentell nachweisen, dass die Beseitigung von Klasse-II-MHC-Antigenen der DP/PR-positiven Zellen zu einer Verminderung der Stimulation der Makrophagen bei der Asbestose führte. Direkte Interaktionen der Silikatpartikel wurden außer mit Lymphozyten auch mit anderen Zellen beschrieben. Es scheint, dass die Mineralpartikel die Genexpression stimulieren können, indem sie die an die Genexpression gebundenen Signale verstärken (Tsuda et al., 1997).

Der Kontakt der Zellen mit Silikatpartikeln führte zur Aktivierung der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK), Proteinkinase C und der stressaktivierten Proteinkinase (Lim et al., 1977). Durch Silikatpartikel wurden auch wichtige Transkriptionsfaktoren aktiviert, wie Proteinaktivator 1 und Zellkernfaktor κB , was die Bildung von Interleukin 1 α , Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor α bewirkte (Simeonova et al., 1997).

Die bisherigen Erkenntnisse über Zeolithe und andere Silikate regten Pavelic et al. (2001) an, die biologische Aktivität von Clinoptilolith zu testen.

Dabei wurde bewiesen, dass der per os verabreichte Clinoptilolith nicht toxisch war und dass er positive Effekte in der Karzinombehandlung der Tiere zeigte.

Bei den In-vitro-Versuchen an Gewebekulturen verschiedener Karzinorntypen wurde in diesen Untersuchungen festgestellt, dass Clinoptilolith die intrazellulären Signalbahnen änderte, was zu einer Induktion der tumorsuppressiven Gene führte.

Eigene Untersuchungen

Falldarstellung

Im Januar 2000 wurden in die Chirurgische Klinik eine fünf Jahre alte Hündin der Rasse Cockerspaniel und ihre zwei weiblichen drei Monate alten Welpen (hellbraun und schwarz) gebracht, die in einem durch die Gasexplosion in der Wohnung verursachten Brand verletzt wurden.

Bei der klinischen Untersuchung wurde festgestellt, dass die Tiere lustlos, ruhig und verängstigt waren. Die Aternfrequenz war deutlich beschleunigt, die Pulsfrequenz war regelmäßig aber niedrig, ohne dass eine Arrhythmie festgestellt werden konnte. Die Temperatur lag im unteren physiologischen Bereich. Die Haare der Tiere waren an verschiedenen Körperteilen verbrannt, und zwar verschiedener Schweregrade. Die schlimmsten Veränderungen betrafen die Hündin, weniger die Welpen.

Von den sichtbaren Verletzungen waren bei der Hündin jene auf der Schnauze, im Bereich der Augen, auf dem Rücken, und auf allen vier Läufen am schlimmsten. Bei der Untersuchung des Kopfes wurden Verbrennungen der Nasenflügel und deren Umgebung ersten bis zweiten Grades festgestellt, wie auch das komplette Fehlen der Augenbrauen, Wimpern und der Haare um beide Augen.

Die handgroßen Verbrennungen am Rücken befanden sich in sakraler Gegend. Sie waren rötlich gefärbt und feucht. Bei der Untersuchung der Umgebung der primären Brandwunde konnte angenommen werden, dass es wahrscheinlich zu einer Hautnekrose im kompletten lumbalen und thorakalen Rückenbereich kommen würde.

Bei beiden Welpen befanden sich die schlimmsten Verbrennungen ebenfalls am Kopf. Beim hellbraunen Welpen wurden Verbrennungen in der Mitte der Ohrlappen in der Größe einer Münze festgestellt außerdem Verbrennungen der Augenlider, Nase und ihrer Umgebung. Beim schwarzen Welpen waren Verbrennungen auf dem Kopf, auf dem rechten Vorderlauf und auf der rechten Flanke lokalisiert.

Laboruntersuchungen

Der Hündin und den Welpen wurde sofort nach der Aufnahme und während der gesamten Behandlungszeit regelmäßig Blut für hämatologische und biochemische Blutanalysen entnommen.

Therapie

Sofort nach der Aufnahme der verletzten Tiere wurde eine für die Verbrennungen übliche Therapie eingeleitet, d.h. parenterale Zufuhr des Flüssigkeitsersatzes und der Antibiotika, lokale Wundspülung und -reinigung mit nachfolgender lokaler Applikation von Derrnazin'-Salbe (Argenti sulfadiazinum) und Anlegen eines Verbandes. Neben der üblichen konservativen Behandlung wurde nach einer Woche die lokale bzw. orale Therapie mit Clinoptilolith-Pulver eingeleitet.

Der natürliche Zeolith Clinoptilolith wurde mechanisch zu einem feinen Pulver zerkleinert. Die chemische Zusammensetzung des mikronisierten Zeoliths wurde mit dem Atomabsorptionsspektroskop ermittelt. Die qualitative und quantitative Phasenanalyse des pulverisierten Zeoliths wurde unter Anwendung des Difraktometrieverfahrens mit Röntgenstrahlen durchgeführt. Dabei wurde der Difraktometer SIEMENS 5000 D mit CuK(x-Strahlen im Bereich von 20=40-80' eingesetzt.

Die umfangreichsten Verletzungen der Tiere wurden lokal mit dem Clinoptilolith-Pulver behandelt. Die erwachsene Hündin erhielt Clinoptilolith-Pulver auch im Futter, das ihr ad libitum 24 Stunden täglich zur Verfügung stand. Die angewendete Dosis war etwas höher als üblich (100-200 mg/kg pro Tag). Bei Welpen wurde das Clinoptilolith-Pulver nur lokal appliziert.

Therapieergebnisse

Der Fortschritt der Behandlung mit Clinoptilolith wurde dauernd fotografisch dokumentiert (Abb. 1-15) und die Laborwerte laufend verzeichnet (Tabelle 1).

Abbildung 1 zeigt die Veränderungen am Kopf der Hündin eine Woche nach der Verletzung, also zu Beginn der Therapie mit Clinoptilolith. Nach fünf Monaten Therapie waren die Verletzungen bereits weitgehend geheilt (Abb. 2), obwohl auf der Nase noch das Pigment fehlte. Nach 9 Monaten (Abb. 3) erschien auch die Pigmentierung allmählich wieder und nach einem Jahr konnte man keine Anzeichen der Verletzung mehr erkennen (Abb. 4).

Die umfangreichen Hautveränderungen am Rücken der Hündin hatten sich 3,5 Wochen nach der Verletzung noch vergrößert, so dass der komplette Rücken betroffen war (Abb. 5). Nachdem der Rücken zweimal täglich mit Clinoptilolith-Pulver bestreut wurde und die Hündin Clinoptilolith-Pulver auch in der Nahrung erhielt, konnte man 5,5 Wochen nach der Aufnahme der Hündin beobachten, dass die Brandwunde an den Rändern zu heilen begann (Abb. 7). Zweieinhalb Monate nach der Verletzung kam es zu einer sichtbaren Heilung der Wunde im zentralen Teil und an den Rändern (Abb. 7). Neun Monate nach der Aufnahme war die Brandwunde komplett geheilt, wobei nur im mittleren Teil noch Haare und Pigmentierung fehlten (Abb. 8).

Beim hellbraunen Welpen waren die Wunden am Kopf eine Woche nach der Aufnahme mit Krusten bedeckt (Abb. 9). Drei Wochen nach der Aufnahme und nach der lokalen Therapie mit Clinoptilolith-Pulver waren die Verletzungen teilweise (Abb. 10), nach der weiteren Behandlung neun Monate später komplett geheilt (Abb. 11) -

Die Fotos der Verbrennungen des schwarzen Welpen am Kopf (Abb. 12) und auf der rechten Flanke (Abb. 13) wurden zwei Wochen nach der Verletzung gemacht. Einen Monat nach der Verletzung war der Defekt auf der Flanke bereits verkleinert und ausgetrocknet (Abb. 14). Neun Monate nach der Verletzung waren die Brandwunden auf dem Kopf komplett geheilt, und auf der Flanke fehlten nur noch Haare und die Pigmentierung (Abb. 15).

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der hämatologischen und biochemischen Blutuntersuchungen bei der erwachsenen Hündin in den ersten vier Wochen. Am ersten Tag waren alle hämatologischen und biochemischen Blutwerte noch immer im physiologischen Bereich. Dabei lagen die Gesamtzahl der Leukozyten, Urea, Kreatinin, AST, ALT und Gesamtproteine im Bereich der oberen Normalgrenze. Schon am dritten Tag fielen Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit bis zum unteren Normalbereich und Leukozyten, Urea, Kreatinin, AST, ALT und Gesamtproteine stiegen an. Der Anstieg von Leukozyten war besonders ausgeprägt. Am siebten Tag wurde eine leichte Anämie mit etwas verminderten Hämoglobin- und Hämatokritwerten beobachtet. Am 14. Tag waren die Erythrozyten wie auch die Hämoglobin- und Hämatokritwerte wieder im Normalbereich und auch die Leukozyten wiesen ihre ursprünglichen Werte wieder auf. Nur segmentkernige neutrophile Granulozyten und Lymphozyten waren etwas vermehrt. Die Werte von Urea, Kreatinin, AST und ALT waren etwas vermindert, lagen jedoch noch immer etwas oberhalb der oberen physiologischen Grenze. Am 21. Tag waren die Erythrozyten noch stärker erhöht, und man konnte die Besserung von fast allen hämatologischen und biochemischen Werten beobachten. Nur die Kreatininwerte lagen noch immer etwas oberhalb der oberen physiologischen Grenze. Am 28. Tag lagen auch Urea- und Kreatininspiegel im oberen Normalbereich. Abschließend noch eine interessante Beobachtung: die Hündin hatte während der ersten drei Wochen nach Beginn der lokalen und peroralen Behandlung mit Clinoptilolith-Pulver mehr Wasser als sonst getrunken und auch sehr oft uriniert - fast alle drei Stunden, tags und nachts.

Diskussion

Aufgrund des hier präsentierten Falles konnte nachgewiesen werden, dass durch die Anwendung des natürlichen Zeoliths Clinoptilolith zusammen mit der klassischen Therapie der Verbrennungen die für die vollständige Heilung der Brandwunden notwendige Zeit wesentlich verkürzt werden konnte, und zwar trotz der Tatsache, dass bei der Hündin etwa 50 % der

Hautoberfläche betroffen waren. Die Euthanasie sollte deshalb nicht, wie zuvor erwähnt (Bojrab, 1990; Dudley, 1993) vorgeschlagen werden.

Birdsell und Birch (1971) führten einen Erythrozytenverlust in den ersten 5 bis 7 Tagen nach der Verbrennung an. Im unseren Fall lag jedoch noch am dritten Tag nach der Verletzung die Zahl der Erythrozyten im unteren physiologischen Bereich, und erst am 7. Tag fielen die Erythrozyten unter die untere Normalgrenze. Die Zahl der Erythrozyten lag aber am 14. Behandlungstag wieder im Normalbereich. Die Hämoglobin- und Hämatokritwerte entsprachen dabei der Erythrozytenzahl.

Morgan (1985) stellte bereits 12 Stunden nach der Verbrennung eine Steigerung der Gesamtleukozytenzahl fest, wobei die Leukozytose meistens 5 bis 7 Tage andauerte. Unsere Ergebnisse stimmten mit seinen Resultaten überein.

Die meisten Autoren, so auch O'Neil et al. (1971) sahen als Hauptproblem in der Behandlung von Tieren mit Verbrennungen das Nierenversagen an.

Die wichtigste Erkenntnis im beschriebenen Fall war, dass die Kreatinin- und Ureawerte, die vor der Anwendung von

Clinoptilolith weit über ihren physiologischen Grenzen lagen, nach einwöchiger Behandlung mit Clinoptilolith sich wieder im Normalbereich befanden. Czaja et al. (1975) vertraten die Meinung dass es als Folge von massiven Verbrennungen zu einer Leberschädigung kommen kann. In unserem Falle wurde diese durch die Clinoptilolith-Behandlung vermieden, da die Leberenzyme nach kurzer Zeit wieder ihre

Normalwerte aufwiesen. Wir konnten bei dem von uns dargestellten Fall also beweisen, dass durch die Anwendung von Clinoptilolith auch die möglichen Leber- und Nierenschäden vermieden werden konnten.

Literatur

1. Achauer, B. M. (1973).- Pulmonary complications: the major threat to the burn patient. *Ann Surg.* 177,311.
2. Aikoh, T., A. Tomokuni, T. Matsukii et al., (1998): Activation-induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *Int. J. Oncol.* 12, 1355-1359.
3. Bedioui, F (1995): Zeolite-encapsulated and clay-intercalated metalloporphyrin, phthalocyanine and Schiff-base complexes as models for biomimetic oxidation catalysts: an overview. *Coordination Chem. Rev.* 144,39-68.
4. Bojrab, M. J. (1990): *Current techniques in small animal surgery*, Third Ed. Lea and Febiger, Philadelphia.
5. Bojrab, M. J. (1993): *Disease mechanisms in small animal surgery*. Second Ed. Lea and Febiger Philadelphia.
6. Birdsell, D. C.; J. R. Birch, (1971): Anemia following thermal burns.- a survey in 109 children. *Can. J. Surg.* 14, 435.
7. Breck, D. W. (1964): Crystalline molecular sieves. *J. Chem. educ.* 41, 678-689.
8. Casson, P., J. M. Converse, E T. Rappaport, (1966).- Delayed hypersensitivity status in burned patients. *Surg. Forum*, 17,268.
9. Colella, C. (1999): Natural zeolites in environmentally friendly processes and applications. *Stud. Surface Sci Catalysis* 125, 641-655.
10. Concepcion-Rosabal, B., G. Rodriguez Fuentes, R. Simon-Carballo, (1997): Development and featuring of the zeolite active principle FZ: a glucose adsorbent. *Zeolites* 19,47-50.
11. Czaja, A. J., T. A. Rizzo, W. R. Jr. Smith, D. W. Wilmore, (1975): Visceral blood flow following thermal injury. *J. Trauma* 15, 887.
12. Drumm, K., R. Oettinger, R. Smolarski et al., (1998): In vitro study of human alveolar macrophages inflammatory mediator transcriptions and releases induced by soot FR 101, Printex 90, titanium dioxide and Crhysotile B. *Eur. J. Med. Res.* 3,432-438.
13. Dudley, E. J. (1993).- *Thermal Injuries*. In: Bojrab, M. J. *Disease Mechanisms in Small Animal Surgery*. Second Ed. Lea and Febiger, Philadelphia.
14. Flanigen, E. M. (1980): Molecular sieve zeolite technology the first twenty-five years. In: Rees LVC (ed) *Proceedings of the 5th International Conference on Zeolites*. Heyden, London, 760-780.
15. Foley, F. D. (1970).- Herpesvirus infection in burned patients. *N. Engl. J. Med.*, 282, 652.

16. Garees, J. M. (1999): Observations on zeolite applications. In: Treacz, M. M. J., Marcus, B. K., Misher, M. E., Higgins, J. B. (eds) Proceedings of the 12th International Conference on Zeolites. Materials Research Society, Warrendale, 551 -566.
 17. Holian, A., M. O. Uthman, T Goltsova et al., (1997): Asbestos and silica-induced changes in human alveolar macrophage phenotype. Environ Health Perspect 105 (Supp. 5), 1139 - 1142.
 18. Lim, Y, S. H. Kim, KA Kim et al., (1997): Involvement of protein kinase C, phospholipase C und protein tyrosine kinase pathways in oxygen radical generation by asbestos-stimulated alveolar macrophages. Environ Health Perspect 105 (Suppl 5) 1325 - 1327.
 19. Morgan, R. V (1985): Manual of small animal emergencies. Churchill Livingstone, New York.
 20. Naber, J. E., K. P. De Jong, W. J. J. Stork, H.P.C.E. Kuipers, (1994): Industrial application of zeolite catalysis. Stud. Surface Sci Catalysis 84C, 2197-2220.
 21. O Neil, J. A., B. A. Jr. Pruitt, J. A. Monerief, (1971): Studies of renal function during the early post-burn period. In: Research in Burns. Transaction of the Third International Congress on Research in Burn, Prague. Edited by P. Matter et al. Bern, Hans Huber.
 22. Paveld, K., M. Hadlija, LJ. Bedrica et al (2001): Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. J. Mol. Med. 78, 708720.
 23. Pulaski, E. J. (1961): Infection and burn illness. Bahama International Conference on Burns. Philadelphia, Dorrance.
 24. Rappaport, F T (1968): Immunologic sequelae of thermal injury. Ann. N. Y Acad. Sci. 150, 1004.
 25. Rodriguez-Fuentes, G., M. A. Barrios, A. Iraizoz et al., (1997): Enterex - anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. Zeolites 19 441-448.
 26. Schimmelpfeng, J., A. Seidel, (1991): Cytotoxic effects handling konnte die Sterberate bei intestinalen Erkrankungen der Schweine, Kälber und Laborratten erheblich vermindert werden (Rodriges-Fuentes et al., 1977).
- Zahlreiche Forschungsergebnisse wiesen darauf hin, dass Zeolithe als Regler des immunologischen Systems wirken. Nach Ueki et al. (1994) und Aikoh et al. (1998) wirkten Siliziumsäure, Silikate und Aluminiumsilikat als unspezifische Immunstimulatoren, ähnlich wie Superantigene.
- of quartz and chrysotile asbestos: in vitro interspecies comparison with alveolar macrophages. J. Toxicol. Environ. Health 33, 131-140.
27. Simeonova, P., W Torium, C. Komminem . et al., (1977): Molecular regulation of L-6 activation by asbestos in lung epithelial cells-role of reactive oxygen species. J. Immunmol. 159, 39213928.
 28. Sersale, R. (1985): Natural zeolites: processing, present and possible applications. Stud. Surface Sci Catalysis 24, 503-512.
 29. Stone, H. H., J. D. Martin, (1969): Pulmonary injury associated with thermal burns. Surg. Gynecol. Obstet. 129, 1242.
 30. Tsuda, T, Y. Morimoto, H. Yamto et al., (1977): Effects of mineral fibres on the expression of genes whose products may play a role in their pathogenesis. Environ Health Perspect 105 (Supp15), 1173-1178.
 31. Ueki, A., M. Yamaguchi, H. Ueki et al., (1994): Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. Immunology 82, 332 -335.

Tierärztliche Fakultät der Universität Zagreb, 55 HR-10000 Zagreb, Kroatien

Quelle: Original-Dokumentation

Anhang 17

Dr. Slavko Ivkovic, Facharzt für innere Medizin:

„Oxidativer Stress bei Diabetes mellitus“

ABSTRAKT

Untersuchungen an Tieren lassen vermuten, dass freie Radikale in der Pathogenese des Diabetes mellitus die Destruktion der Zellinseln im Pankreas fördern. Reaktive Sauerstoffzwischenprodukte, in toxischen Mengen von Endothelzellen und eingewanderten Makrophagen im Laufe der Entzündung des Betazellgewebes im Pankreas freigesetzt, führen zu massiver Schädigung und Vernichtung von Betazellen. Zahlreiche Untersuchungen lassen vermuten, dass der diabetische Zustand mit oxidativem Stress verbunden ist.

Die polymorphkernigen Leukozyten von Patienten mit Diabetes weisen eine wesentlich höhere Konzentration von superoxydierten Radikalen auf, weil sie eine verringerte SOD (Superoxid Dismutase) haben. Es wurde festgestellt, dass Schädigung der DNS in den Lym-phozyten einen Indikator für oxydativen Stress darstellt.

Viele Untersuchungen stellten fest, dass die Aktivität antioxidanter Enzyme in peripheren Neuronen und Blutgefäßen bei Diabetikern weitaus geringer ist als bei Nichtdiabetikern, das ist die Ursache für verschiedene Nebeneffekte (Mikroangiopathie) bei Augen, Herz und Nephropathie.

Die Anwendung von Silikaten präventiert einen spontanen Diabetes bei jungen B B Ratten und bei Mäusen, welche Cyklophosphamid erhalten hatten zur Verhinderung einer Destruktion der Beta Zellen.

Es wurde bewiesen das bei 62 Diabetiker II Patienten der TAS (Toatal Antioxidant Status) Wert bei 1,26 mmol/L (Normalwert bei gesunden Menschen normal 1,33- 1,76 mmol/L) lag und demnach signifikant niedrig war. Die Messung wurde durchgeführt mit ABTS Randox-Test, SOD – superoxid dismutase, Glutation peroxidase, Glutation reductase.

Nach der Behandlung mit 4 Gramm TMAZ (Tribomechanisch aktivierter Zeolith (Alumosilikat oder Kieselsäure) - Die tribomechanische Aktivierung gehört in den Bereich der NANO – Biotechnologie, die eine starke Vergrößerung der Kapazität und eine Erhöhung der Wirkungsebene von Substanzen in den biologischen Strukturen ermöglicht. Die Nano-Teilchen ermöglichen eine bessere Resorption und Biokompatibilität sowie Durchlässigkeit durch die Zellmembran) täglich, stieg der TAS Wert bis zu 1,47 mmol/L.

Mit dem FRAS (Free Radical Analytic System) D-ROM-Test, wurde die Belastung mit Wasserstoffperoxid Radikalen oder oxidativem Stress gemessen. Die Messung bei 62 Diabetes II Patienten ergab einen Wert von 382 U.Carr vor der Behandlung mit TMAZ und nach der Behandlung mit 4 Gramm TMAZ täglich betrug der Wert 276 U.Carr. (der normale Wert liegt bis 300 U. Carr).

Diese Ergebnisse zeigen, dass TMAZ ein starkes zellenzimatisches Antioksidans ist und eine hohe Selektivität für die Adsorbtion der Glucose verursacht.

Erste anedoktale Erfahrungen bei Diabetes II sind sehr positiv.

In den letzten 12 Jahren wächst das Interesse der Anwendung von Zeolithen bei präventiven Massnahmen zum Schutz der Beta Zellen bei Diabetes II, welches durch unsere Forschung und Anwendung deutlich gezeigt wird.

Diabetes mellitus

Untersuchungen an Tieren lassen vermuten, dass freie Radikale in der Pathogenese des Diabetes mellitus die Destruktion der Zellinseln im Pankreas fördern. Reaktive Sauerstoffzwischenprodukte, in toxischen Mengen von Endothelzellen und eingewanderten Makrophagen im Laufe der Entzündung des Betazellgewebes im Pankreas freigesetzt, führen zu massiver Schädigung und Vernichtung von Betazellen. Zahlreiche Untersuchungen lassen vermuten, dass der diabetische Zustand mit oxidativem Stress verbunden ist.

Zum Beispiel ist das Niveau der lipiden Peroxydase bei Diabetikern im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen erhöht. Insulinunabhängige Diabetiker haben etwas höhere TBARS im Plasma und höher konjugierte DIENES als die Norm. Bei insulinunabhängigen Diabetikern mit Retinopathie ist TBARS im Plasma im Vergleich zu insulinunabhängigen Diabetikern ohne Retinopathie erhöht.

Die polymorphkernigen Leukozyten von Patienten mit Diabetes weisen eine wesentlich höhere Konzentration von superoxydierten Radikalen auf, weil sie eine verringerte SOD haben.

Die Rolle der oxydativen DNS-Schädigung ist bei Diabetikern ebenfalls erforscht. Beispielsweise hat Dandona das 8-Hydroxydeoxyguanosin (8-OHdG) gemessen, ein Produkt aus der Reaktion der Wasserstoffradikale mit Guanosin in mononuklearen Zellen. Im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe wurden bei insulin-abhängigen und insulinunabhängigen Diabetikern hohe Konzentrationen von 8-OHdG gefunden, ebenso hohe Konzentrationen reaktiver Sauerstoffeinheiten. Die Autoren vermuten, dass schnellere Atherogenese und mikroangiopathische Komplikationen diese Veränderungen verursachen, die für diese Erkrankung charakteristisch sind.

COLLINT [] hat bei Messungen von DNS-Schädigungen in Lymphozyten bei insulinabhängigen Diabetikern festgestellt, dass bei Diabetikern mehr Brüche der DNS-Kette auftraten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Kettenbrüche stehen dabei in Korrelation mit dem Index des Körpergewichtes von Diabetikern. Es wurde festgestellt, dass Schädigung der DNS in den Lymphozyten einen Indikator für oxydativen Stress darstellt.

CERIELLO und Mitarbeiter (1998) [] bewiesen einen signifikant niedrigen totalen antioxidativen Status (TAS) sowie eine verstärkte Aktivität der freien Radikale (induzierter oxidativer Stress) bei hyperglykämischen nichtinsulinabhängigen Diabetikern.

RODIE und Mitarbeiter des Instituts Vuk Vrhovec (1997) [] zeigen, dass der TAS wesentlich erniedrigt ist bei ICA-positiven nichtinsulinabhängigen Diabetikern (Antikörper auf β -Zellen) im Vergleich zu ICA-negativen Verwandten dieser Diabetiker.

LOW und Mitarbeiter [] stellten fest, dass die Aktivität antioxidanter Enzyme in peripheren Neuronen bei Diabetikern weitaus geringer ist als bei Nichtdiabetikern.

Neurologische Erkrankungen:

Freie Radikale sind mit der Pathogenese folgender Erkrankungen verbunden: Down-Syndrom, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Depressionen, Neuronenschädigungen, Multiple Sklerose, Epilepsie, Demenz, Muskeldystrophie.

Oxydativer Stress im Gehirn entsteht wahrscheinlich deshalb, weil das Gehirn bis zu 20 % des dem ganzen Körper zur Verfügung stehenden Sauerstoffs verbraucht, selbst aber nur 2 % des gesamten Körpergewichtes ausmacht. Im Gehirn befinden sich auch große Mengen ungesättigter Fettsäuren, die in sauerstoffreicher Umgebung sehr leicht oxydieren können.

Amyloid Beta-Peptid (A β) ist in Verbindung mit der Wirkung freier Radikale ein Schlüsselfaktor in der Neurotoxizität bei der Alzheimer Krankheit. Die Wirkungseinheit von Amyloid Beta-Peptide und freien Radikalen verursacht strukturelle Veränderungen an der Zellmembran. Das heißt, Oxidation der Membranproteine und die Oxidation der Membranlipide führen zur Schädigung und sogar zum Absterben von Nervenzellen (SUBRAMANIAM, 1998 []).

Antioxydantien und Diabetes

Viele Entwicklungsforschungen an Versuchstieren haben die Schutzwirkung von Komponenten bestätigt, die Radikale in den Zellinseln entfernen (z.B. Nikotinamid). Marker für oxydativen Stress zeigen sich bei Zuckererkrankung gerade dort, wo die Menge an Vitamin C reduziert ist.

Behandlung mit Antioxydantien, davon besonders Vitamin C, reduziert oxydativen Stress und bringt die Parameter wieder in den Bereich des Normalen. Dies unterstützt Risikosenkung für Komplikationen. Infusion von Vitamin C bei Diabetikern erhöht evident das Niveau der Vitamine im Plasma und gleicht das Niveau der Glucose im ganzen Körper aus.

Therapeutische Anwendung von Ascorbinsäure verbessert die Kontrolle des Glucosespiegels im Blut. Sie verringert den Blutzuckergehalt bei Nüchternheit und bei insulinunabhängigen Diabetikern Triglyceride und Cholesterinspiegel.

In neuen Untersuchungen wurde das Antioxydantniveau im Blut insulinunabhängiger Diabetiker mit dem gesunder Personen verglichen und eine wesentliche Verringerung von TAS, Albumin und Ascorbinsäure bei Diabetikern im Verhältnis zu gesunden Einzelpersonen festgestellt.

Diabetes

Oxydativer Stress ist auch ein Synonym für Diabetes. Er ist dabei für folgende Komplikationen verantwortlich: Polyneuropathie, Retinopathie und Angiopathie.

Zwar wurden einige Hundert Arbeiten über die Bedeutung von freien Radikalen und Anwendung von Antioxydantien bei der Diabetes veröffentlicht. Antioxydantien sind jedoch noch immer nicht in die offiziellen Protokolle der Antidiabetestherapie aufgenommen. Solange diese Art der Behandlung und der Standpunkt nicht akzeptiert sind, dass eine unterstützende Therapie mit Antioxydantien diese o.g. Komplikationen verhindern kann, werden Antioxydantien nur sporadisch verabreicht.

Bei Anwendung von TMAZ zeigte sich eine ausgesprochen erfolgreiche Rückkehr der TAS-Werte an die Obergrenze der Norm, die sich vorher bei allen Patienten unterhalb der Normalgrenze befunden hatte. Zur Normalisierung der TAS-Werte sind wesentlich höhere Dosen als bei anderen Krankheiten erforderlich.

Zeolith TMAZ UND ERBKRAKHEIT

EINLEITUNG

Diabetes mellitus wird durch absoluten oder relativen Mangel an Insulin hervorgerufen. Er führt u.a. zur Zunahme der Plasmaglukosekonzentration. Je nach Ursache und Verlauf unterscheidet man mehrere Typen des Diabetes mellitus.

Bei Typ-I-Diabetes (insulinabhängiger Diabetes mellitus) liegt absoluter Insulin-Mangel vor. Ursache ist eine Läsion der B-Zellen in den Pankreasinseln, meist durch eine Autoimmunerkrankung hervorgerufen, die durch eine Virusinfektion ausgelöst werden kann.

Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, daß freie Radikale zur Läsion der B-Zellen führen. Bei Entzündung der Pankreasinseln werden freie Sauerstoff-Radikale in toxischen Mengen von den infiltrierten Makrophagen und Endothelzellen freigesetzt. Die B-Zellen des Pankreas werden durch freie Sauerstoff-Radikale zerstört, denn sie besitzen nur ungenügend Abwehr gegenüber freien Radikalen.

Der Typ-II-Diabetes (insulinunabhängiger Diabetes mellitus) ist die weitaus häufigste Form des Diabetes. In Deutschland leben zur Zeit ca. 200.000 Typ-I-Diabetiker, dagegen ca. 4 Millionen Typ-II-Diabetiker (MICHAELIS, 1985 []). Hier liegt ein relativer Mangel an Insulin vor. Die Insulinausschüttung kann normal oder gesteigert sein, doch immer zeigen die Zielorgane gegenüber Insulin verminderte Empfindlichkeit. Patienten mit Typ-II-Diabetes sind meist übergewichtig. Adipositas ist Folge genetischer Disposition, zu reichlicher Nahrungszufuhr und zu geringer Bewegung.

Deutlich häufiger als bei Nichtdiabetikern bestehen bei Typ-II-Diabetikern Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (bezeichnet als Metabolisches Syndrom, REAVEN, 1991 []). Bisher betraf der Typ-II-Diabetes vorwiegend ältere Menschen („Altersdiabetes“) - seit einigen Jahren gibt es eine alarmierende Inzidenzzunahme auch bei jungen Menschen der Allgemeinbevölkerung (Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft, San Diego, 1999 []).

Stoffwechselentgleisungen bei nicht hinreichend behandeltem relativen oder absoluten Insulinmangel führen über Jahre bis Jahrzehnte zu einer weitgehend irreversiblen Schädigung

des Organismus. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Hyperglykämie. Sie stellt großes Risiko dar für Spätkomplikationen wie:

- Erblindung (25-fach erhöht)
- Nierenerkrankungen (20-fach erhöht)
- Amputation wegen Gangrän (20-fach erhöht)
- Ischämische, kardiale und cerebrale Erkrankungen (2- bis 6-fach erhöht)

Experimenteller Diabetes Mellitus

Experimentelle Ergebnisse weisen darauf hin, daß freie Radikale in der Pathogenese des Diabetes mellitus eine wesentliche Rolle spielen. So wurde in tier-experimentellen Untersuchungen gezeigt, daß Alloxan und Streptozotocin (STZ) durch die Erzeugung von oxydativem Streß eine Zerstörung der Langerhans-Inseln bewirken und damit zur Entstehung von Typ-I-Diabetes führen.

Alloxan (2,4,5,6 – tetraoxohexahidropirimidin) wird dabei zu Dialursäure reduziert, der giftigen Form der Chemikalie, die periodisch selbstoxydierend Wasserstoffperoxyd, Hydroperoxyradikal und Hydroxylradikale produziert.

Die Zytotoxizität des Alloxans besteht in Blockierung des antioxydativen Schutzsystems der Zelle wie auch des antioxydativen Enzyms Glutathionperoxidase und des nichtenzymatischen Antioxidans Ascorbinsäure.

Untersuchungen in vitro und in vivo zeigen, daß die Zytotoxizität des Alloxans durch Hydroxylradikal-Fänger, Metallchelate und fettlösliche Antioxidantien verringert werden kann. So ist es SLONIM [] und Mitarbeitern gelungen, die Entwicklung von Diabetes bei Ratten durch Zugabe von Vitamin E zu hemmen. COWDEN [] und Mitarbeiter konnten bei Mäusen die Entstehung von Alloxan-Diabetes verhindern durch Gabe von butyliertem Hydroxynaisol, einem synthetischen Freien-Radikal-Fänger. Weiter liegen Ergebnisse vor, wonach Verabreichung von Superoxyddismutase (SOD) und –katalase die schädliche Alloxanwirkung verringert.

Insgesamt lassen diese Ergebnisse vermuten, daß Alloxan-Diabetes durch die HABER-WEISS-Reaktion [] ausgelöst wird, bei der unter Verbrauch von O_2^- (Superoxydradikal) ein OH^- Radikal (Hydroxylradikal) gebildet wird.

Streptozotocin (STZ), ein glykolysierter Methylnitrosoharnstoff und ein Produkt von *Streptomyces achromogenes*, wird als Zytostatikum in der Krebstherapie eingesetzt - vorwiegend bei Inselzellkarzinomen des Pankreas, malignen Karzinomen und malignen Phäochromozytomen. Bei Mäusen wurde eine durch oxydativen Streß induzierte diabetogene Wirkung des Streptozotocins (ähnlich wie durch Alloxan) nachgewiesen. Dabei spielt das aus Nitro-harnstoff gebildete Stickmonoxid ($NO^•$) eine Rolle. Es vereinigt sich mit dem Superoxidradikal (O_2^-) zu einer oxydativen Verbindung.

STZ-Diabetes bei Ratten konnte dosisabhängig durch Vitamin E gemildert werden. Endothelschäden blieben dabei unbeeinflusst.

Klinische Protektion vor der diabetes-induzierenden Wirkung des Streptozotocins erfolgt mit Hilfe der Radikalfänger Nicotinamid, Thymin oder Acetyl-homocysteinethiolacton.

Klinischer Diabetes Mellitus

Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen oxydativem Stress und Diabetes mellitus. Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin.

Die Aktivität der Lipidperoxydase ist bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht. Insulinabhängige Diabetiker haben einen erhöhten TBARS-Plasmaspiegel und mehr konjugierte DIENES [] als normal.

Bei insulinunabhängigen Diabetikern mit Retinopathie ist TBARS im Plasma im Vergleich zu insulinunabhängigen Diabetikern ohne Retinopathie erhöht.

Polymorphkernige Leukozyten zeigen bei Diabetikern eine wesentlich höhere Konzentration von superoxydierten Radikalen als bei Nichtdiabetikern. Dies ist beachtlich. Der Grund: verringerte Superoxyddismutase (SOD)-Aktivität. SOD wandelt Superoxydradikale in Wasserstoffperoxyd um. Dieses dient der Glutathionperoxydase und Katalase als Substrat. Dabei entsteht Wasser.

CERIELLO und Mitarbeiter stellten 1998 [] einen signifikant erniedrigten totalen antioxidativen Status (TAS) sowie eine erhöhte Aktivität freier Radikale bei hyperglykämischen insulinunabhängigen Diabetikern fest.

LOW [] und Mitarbeiter stellten fest, dass die Aktivität antioxidativer Enzyme in peripheren Neuronen vermindert ist, jedoch bei Diabetikern weitaus mehr als bei Nichtdiabetikern.

RODIE und Mitarbeiter (Institut Vuk Vrhovec) [] zeigten bereits 1977, daß der TAS bei ICA-positiven insulinunabhängigen Diabetikern wesentlich erniedrigt ist (Antikörper auf β -Zellen) im Vergleich zu ICA-negativen Verwandten dieser Diabetiker.

Proteinvernetzungen durch Glykosylierung von Proteinen

Hyperglykämie begünstigt die Bildung zuckerhaltiger Plasmaproteine (glykosylierter Plasmaproteine) wie Fibrinogen, Haptoglobin, Alpha-Makroglobulin und der Gerinnungsfaktoren V und VIII. Dadurch wird u.a das Thromboserisiko bei Diabetikern erhöht.

Durch Bindung von Glucose an freie Aminogruppen von Proteinen und die darauf folgende, irreversible Amadori-Umlagerung entstehen die „advanced glycation and products“ (AGE). Über Pentosinbildung können die Proteine vernetzt werden. Die AGE binden sich an Rezeptoren der Zellmembran. U.a. können sie dadurch Ablagerung von Kollagen in den Basalmembranen der Gefäße fördern. Dabei wird der Transforming Growth Factor β (TGF β) stimuliert. Zusätzlich können die Kollagenfasern durch Glykosylierung verändert werden. Beide Veränderungen führen zu einer Verdickung der Basalmembran mit Einengung des Lumens und verminderter Durchlässigkeit zwischen extrazellulärem und intrazellulärem Raum (Mikroangiopathie). Als Folge der Mikroangiopathie entstehen Retinopathie und Glomerulosklerose.

AGE können auch lösliche LDL an sich binden und auf diese Weise die Atherogenese bei Diabetikern beschleunigen.

Indem freie Sauerstoff-Radikale bei der Selbstoxydierung der Glucose in Gegenwart von Metallkatalysatoren entstehen, wird der Glykosylierungsprozeß durch oxydativen Streß induziert.

SAJITHLAL [] und Mitarbeiter bewiesen, daß freie Sauerstoff-Radikale für die Bildung der AGE eine große Rolle spielen. Metallische Ionen erhöhen dabei konzentrationsabhängig die Akkumulationsrate der AGE.

HUNT [] und Mitarbeiter erbrachten darüber hinaus den Nachweis für die ursächliche Wirkung von Wasserstoffperoxyd, d.h. von oxydativem Streß, auf die Auslösung des Glykosylierungsprozesses. Sie konnten weiterhin zeigen, daß im Prozeß der Atherogenese - bei Selbstoxydation der Glucose im LDL-Bereich - Lipidperoxydation und Glykosylierung auftreten.

SAJITHLAL [] und Mitarbeitern ist es gelungen, die Entstehung der AGE durch Antioxidantien (Katalase, Antiglykolyseenzyme) fast völlig zu verhindern.

DNS-Schäden

Die oxydative DNS-Schädigung bei Diabetikern ist ebenfalls erforscht. Von DANDONA [] und Mitarbeitern wurde z.B. das 8-Hydroxydeoxyguanosin (8-OHdG) gemessen, ein Produkt aus der Reaktion der Wasserstoffradikale, mit Guanosin in Monozyten.

Bei insulinabhängigen und insulinunabhängigen Diabetikern wurden – im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe - hohe Konzentrationen von 8-OHdG gefunden, ebenso hohe Konzentrationen von reaktiven Sauerstoffeinheiten. Die Autoren vermuten, daß diese Veränderungen Atherogenese und Entstehung mikroangiopathischer Komplikationen beschleunigen, wie sie für Diabetes mellitus charakteristisch sind.

COLLINT [] untersuchte DNS-Schäden in Lymphozyten von insulinabhängigen Diabetikern. Er stellte fest, dass bei Diabetikern häufiger Brüche der DNS-Kette und oxydiertes Pyrimidin auftraten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dabei zeigten Kettenbrüche eine Korrelation mit dem Index des Körpergewichtes von Diabetikern. Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen der Lage des glykosylase-sensitiven Forminopyrimidins und dem Glucosespiegel im Serum. Die DNS-Schäden der Lymphozyten stellen einen Indikator für den oxydativen Stress dar.

Die antioxydierende Wirkung bei Diabetes

Zum Schutz gegen freie Radikale verfügt der Organismus über ein antioxydatives Schutzsystem, er entwickelte die Antioxydantien. Die wichtigsten Antioxydantien sind die antioxydativen Enzyme Glutathionperoxydase und Superoxyddismutase. Sie enthalten als wesentliche Bestandteile Selen, Zink, Kupfer und Mangan sowie nichtenzymatische Antioxydantien wie Alpha-Tocopherol (Vitamin E), Beta-Carotin (Provitamin A), Ascorbinsäure (Vitamin C), Melatonin und Glutathion.

Antioxydative Schutzstoffe beeinflussen sich dabei wechselseitig. Beispielsweise wird Vitamin E (im Blut als D-Alpha-Tocopherol vorkommend) durch Vitamin C (Ascorbinsäure) „regeneriert“.

Zellmembranständiges fettlösliches Vitamin E wird als erste Abwehrlinie gegen die Peroxidation angesehen. Als Radikalfänger beendet es Kettenreaktionen in der Zellmembran und begrenzt damit Zellmembranschäden auf umschriebene Gebiete.

Das wasserlösliche Vitamin C (Ascorbinsäure) schützt nicht nur die Zellmembran durch Vitamin E-Regeneration, sondern auch das Zellinnere, insbesondere den Zellkern, indem es im Zytoplasma der Zelle als Redoxkatalysator wirkt und freie Radikale „neutralisiert“. Dabei geht die Ascorbinsäure durch Abgabe von Wasserstoff in ihr Oxydationsprodukt über, die Dehydroascorbinsäure. Diese verändert die Zellstruktur und kann zu neurotoxischen Wirkungen führen. In der normalen Zelle ist diese Reaktion reversibel.

In der Literatur wird darüber berichtet, daß Monozyten von Diabetikern eine niedrigere Ascorbinsäure-Konzentration aufweisen als von Nichtdiabetikern.

Darüber hinaus haben klinische und experimentelle Untersuchungen gezeigt, dass Diabetes mellitus zur Senkung des Ascorbinsäure-Plasmaspiegels und zur Erhöhung des Dehydroascorbinsäure-Plasmaspiegels führt.

Erhöhte Bildung großer Mengen Dehydroascorbinsäure führt zu erhöhter Empfindlichkeit der Zellen gegenüber oxydativem Streß und damit erhöhtem Risiko einer Zellschädigung. MAXWELL [] und Mitarbeiter haben in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass der bei Diabetikern erniedrigte Ascorbinsäure-Plasmaspiegel zur Senkung des Alpha-Tocopherol-Plasmaspiegels und des Harnsäure-Plasmaspiegels führt. Die Senkung des Alpha-Tocopherol-

Plasmaspiegels konnte auch durch andere Autoren bei insulinabhängigen Diabetikern und bei experimentell erzeugtem Diabetes mellitus bestätigt werden.

Von Low [] und Mitarbeitern wurde der Zusammenhang zwischen Mangel an Alpha-Tocopherol und Entstehung der diabetischen Polyneuropathie aufgezeigt. Durch Antioxydantien-Zugabe konnte die Lipidperoxidation in der Zellmembran verringert und damit die Nervenleitgeschwindigkeit verbessert werden.

Vitamin E-Behandlung bei Diabetikern verringert erwiesenermaßen die Oxydation der Plasma-Lipoproteine. AGE („advanced glycation and products“)-Plasmawerte und die HBA1c-Werte aber bleiben davon unbeeinflusst.

Wirkung tribomechanisch aktivierter Zeolithe (TMAZ)

Experimentelle Resultate

Das Kristallgitter des Klinoptilolith besteht aus Silizium- und Aluminiumoxyd. Zeolithe sind Aluminiumsilikate mit genau definiertem Porendurchmesser. Die Struktur der Zeolithe ist detailliert erforscht. Sie wirken als Molekularsiebe, als effiziente Katalysatoren und sie absorbieren und modifizieren Moleküle an inneren Poren (Oxidations-, Reduktionsvorgänge).

Seit 1985 ist bekannt, dass Verabreichung von Silizium bei jungen BB-Ratten (Oschilewski, Kiesel, Kolb, []) das Auftreten von spontanem Diabetes mellitus verhindern kann.

Auch lässt sich durch Siliziumgaben der Beta-Zellverfall von mageren Mäusen aufhalten, denen Cyclophosphamid appliziert wurde. (Charlton, Bacelj, Mandel, 1988 []). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die toxische Aktivität des Acroleins, das nach Alkylierung des Cyclophosphamides entsteht, durch Thione (z.B. Glutathion) neutralisiert werden kann.

Diese Befunde sind ohne stark antioxydativ wirkende Eigenschaften von Silizium nicht erklärbar.

Diese Überlegung wird auch durch den Befund gestützt, daß Silizium eine extrem spezifische Wirkung auf Makrophagen besitzt (PAVELIC, COLIC, 2000 []). Neben der Phagozytose erfüllen Makrophagen vielfältige andere Funktionen, wie die Produktion von Zytokinen, hydrolytischen Enzymen und Komponenten des oxidativen Metabolismus. So setzen Makrophagen zellschädigende freie Sauerstoff-Radikale frei, insbesondere das Superoxyd-radikal O_2^- (Superoxydanion).

Die Wirkung von Silizium ist ausgeprägt makrophagenspezifisch. In der Pathogenese des Diabetes mellitus spielen Makrophagen eine bedeutende Rolle. (PAVELIC, COLIC, 2000 []) Beachtenswert ist auch der Zusammenhang zwischen Silizium und seiner Schutzwirkung gegenüber freien Sauerstoff-Radikalen.

Bei Alloxan-Diabetes konnte durch Verabreichung aktivierter Zeolithe (TMAZ) die Entwicklung diabetischer Spät komplikationen, insbesondere der Polyneuropathie, verhindert werden (HADZIJA, unveröffentlichte Daten). Obwohl durch die Zeolithe der Blutzuckerspiegel der Versuchstiere nicht bedeutend gesenkt wurde, liegen experimentelle Daten vor, wonach Zeolithe Glucose absorbieren.

Klinische Resultate

TMAZ besteht aus tribomechanisch aktiviertem Klinoptilolith sowie den Mineralien Kalzium und Magnesium. Das stark antioxydativ wirkende Mittel entfaltet eine ca. 20-fach stärkere antioxidative Wirkung als Vitamin C oder Vitamine E. Daher führt die Einnahme von TMAZ zu einer enorm erhöhten antioxidativen Kapazität des Organismus.

Ein Gramm Megamin - TMAZ enthält 750 mg Klinoptilolith, 70 mg Kalzium und 35 mg Magnesium.(2 kaps)

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus, die TMAZ einnahmen, wurden die Aktivitäten der endogenen antioxidativen Enzyme SOD, Glutathionperoxydase (GPx) und Glutathionreduktase (GR) mit Hilfe des kommerziell erhältlichen Reagens ABTS der Firma Randox bestimmt.

Tabelle 1 zeigt die Werte des Totalen Antioxydanten Status (TAS) von Diabetikern, die vor der Einnahme von TMAZ einen TAS von 1,28 mmol/L hatten und nach einmonatiger TMAZ-Einnahme von durchschnittlich 8 Kapseln pro Tag 4 gr .einen TAS-Wert von 1,47 mmol/L entwickelten.

Bei gesunden Personen, die täglich 4 Kapseln TMAZ über einnahmen, lag der mittlere TAS-Wert mit 1,55 mmol/L eindeutig höher im Vergleich zu den Personen ohne TMAZ-Einnahme.

Tabelle 2 verdeutlicht einen signifikanten Korrelationsfaktor von $r=0,72$ zwischen dem TAS-Wert und der Anzahl der TMAZ-Kapseln.

Tabelle 3 verdeutlicht, dass eine TMAZ-Dosierung von 12 Kapseln pro Tag die TAS-Werte signifikant erhöht.

Schlussfolgerungen

Alle bisherigen Untersuchungen deuten darauf hin, daß Hyperglykämie oxydativen Streß mit Schwächung des antioxidativen Schutzsystemes bewirkt. Folgen sind Schäden an den peripheren Neuronen und Gefäßen, die zur Entwicklung von Spätkomplikationen des Diabetes mellitus führen wie Polyneuropathie, Mikroangiopathie, insbesondere Retinopathie und Glomerulosklerose. Durch Erhöhung des endogenen antioxidativen Potentials durch Einnahme exogener Antioxidantien kann diesen Komplikationen in starkem Maß vorgebeugt und so der negative Effekt des oxydativen Stresses reduziert werden.

Auffallend ist, daß vorrangig Patienten mit insulin-unabhängigem Diabetes auf die antioxidative TMAZ-Einnahme ansprechen. Bei diesen Diabetikern mit erheblicher familiärer Disposition zur Entwicklung eines Typ-II-Diabetes wurden bereits mehrere genetische Defekte identifiziert (RANDLE, 1993 []).

Die Wirkungen polarisierter Zeolithe bei Typ-II-Diabetes lassen folgende Arbeitshypothese vermuten:

1. Der polarisierte Zeolith wirkt zellmembran- ständig und bindet Kationen, insbesondere Wasserstoff (H^+)-Ionen und Carbo-Kationen. Dies löst folgende Vorgänge aus:

- Entsäuerung der mit Milchsäure und Fettsäuren angereicherten Zelle
- Enzymaktivierung
- Abgabe von Elektronen an freie Radikale durch die Restanionen

Anmerkung

Endogene Herkunft der freien Radikale:

Monozyten
Atmungskette
Oxidative Enzyme

Exogene Herkunft der freien Radikale:

Luftverunreinigung (z.B. Stickoxyde, Ozon, Smog)
Zigarettenrauch (z.B. Nikotin, Teer)
Chemikalien (z.B. Pestizide, Chlorverbindungen)
Strahlenbelastung (z.B. UV, Strahlentherapie)
Arzneimittel (z.B. Zytostatika, Kontrazeptiva)

Freie Radikale führen beispielsweise zu einer Inaktivierung der Ca-ATPase der Zellmembran und damit zu erhöhtem Einstrom von Kalzium-Ionen in die Zelle. Polarisierter Zeolithe können die dadurch ausgelöste Kettenreaktion verhindern: Bildung von Arachidonsäure aus Phospholipiden der Zellmembran, unter dem Einfluß der durch intrazelluläre Kalzium-Ionen aktivierten Phospholipase A₂, sowie Umwandlung von Arachidonsäure zu Leukotrienen und Prostaglandin G. Leukotriene führen u.a. zur Bildung von Sauerstoffradikalen. Diese intrazellulären Sauerstoffradikale können – bei einem nicht ausreichenden antioxidativen Schutzsystem der Zelle (bedingt durch hohe Konzentration zellulärer freier Radikale oder primärer Schwächung des antioxidativen Schutzsystems der Zelle) - zu einer Schädigung der Mitochondrien führen (u.a. der Mitochondrienmembran durch Peroxidation). Dies hat zur Folge :

- Hemmung des aeroben Abbaus der Kohlenhydrate, damit Verminderung der Energiegewinnung aus ATP, Erhöhung des anaeroben Abbaus der Kohlenhydrate und damit Entstehung von Milchsäure.
- Aktivierung des Fettstoffwechsels
- Verminderung der Empfindlichkeit des Insulinrezeptors durch Fettsäuren und Ketonkörper (intrazelluläres Signal)
Folge: Insulinresistenz, die zu gesteigerter Insulinausschüttung zwingt.
- Down-Regulation der Insulinrezeptoren mit weiterer Zunahme der Insulinresistenz.

Da freie Radikale eine DNS-Schädigung auslösen können, verhindern die polarisierten Zeolithe vermutlich Mutationen, die als genetische Ursache für die Entstehung des Typ-II-Diabetes angesehen werden, wie Mutationen

- des Insulins
- der Glucokinase
- eines mitochondrialen Transporters usw.

Referenzen Antioxidansen:

1. Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in presence of iron (J.chem.soc 1894, 65: 899-910)
2. Lunec J, Griffiths HR, Jones AF, protein fluorescence and its relationship to free radical activity. In: Rice Evans C ed Free radicals, oxidant stress und drug Action London: Richelieu Press 1987:151-167.
3. Lunec J Oxygen radicals: Their measurement and role in major disease JIFCC 1992. 4:58-63.
4. Chinery R, Brockmen JA, Peeler MO et al. Antioxidants enhance the cytotoxicity of chemotherapeutics agents in colorectal cancer: Ap53- independent induction of p21 WAF 1 /CIP 1 via C/ EBP beta. Nature Medicine 1997: 3: 1233-1241.
5. Knight JA. Reactive oxygen species and the neurodegenerative disorders. Ann Clin.Lab. Sci 1997:27:11-25.
6. Shigenaga MK., Gimeno Cj Ames BN . Urinary 8-hydroxy-2 deoxyguanosine as biological marker of in vivo oxidative DNA damage Proc. Natl Acad Sci USA 1989;86:9697-9701
7. Cerutti PA Oxy radicals and cancer, Lancet 1994;344:862-863.

8. Frdricson M., Axelson O., Sun XF et al. A pilot study on risk factors and p53 gene expression in colorectal cancer. *Br J. Cancer* 1996;73:1428-1430.
9. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: Role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990;76:655-663.
10. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and degenerative disease of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-7922.
11. Cerutti PA. Oxidant stress and cancerogenesis. *Eur.J.Clin. Invest.* 1991 21:1-5.
12. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J.Biol.Chem.* 1997;272:19633-19636.
13. Block G., Patterson B., Subar A. Fruits, vegetables and cancer prevention. A review of the epidemiologic evidence. *Nutr.Cancer.* 1992;18:1-29
14. Fearon ER. Human cancer syndromes: Clues to the origin and the nature of cancer. *Science.* 1997;278:1043-1050.
15. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 1989;244:207-211.
16. Lynch HT, Smyrk T, Hereditary nonpolypoid colorectal cancer. An update review. *Cancer* 1996;78:1149-1167.
17. Tang ZC, Shivapurkar N, Frost A, Alabster O. The effect of dietary fat on the promotion of mammary end colon cancer in a dual-organ rat carcinogenesis model. *Nutr.cancer* 1996;25:151-159.
18. Heinonen OP, Alnabes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta carotene: Incidence and mortality in a controlled study. *J Natl Cancer Insts* 1998;90:440-446.
19. Yong L-C, Brown CC, Schatzkin A, et al. Intake of vitamins E, C and A and risks of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 146:231-243.
20. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:7915-7922.
21. Pavelić & coworkers, 2000.
22. Beck MA. The influence of antioxidant nutrients on viral infection. *Nutr Rev* 1998;56:S140 - S146
23. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11003-11006.
24. Palozza P, Krinsky NI. Antioxidant effects of carotenoids in vivo and in vitro: an overview. In: Packer L, ed. *Methods in enzymology, Carotenoids.* San Diego, CA: Academic Press; 1992:105-128.
25. Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infection and compromised immune system. *Clin Chem* 1987;33:2230-2233.
26. Ceballos-Picot I, Trivier J-M, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992;38:66-70.
27. Roebathan BV, Chandra RK. Relationship between nutritional status and immune function of elderly people. *Age Ageing* 1994;23:49-57.
28. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, et al. Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white men and women. *N Engl J Med* 1993;329:73-78.
29. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.
30. Knight JA. *Laboratory Medicine and the Aging Process.* Chicago: ASCP Press;1996:112.
31. Libby P. Atheroma: More than mush. *Lancet* 1996;348:S4-S7.
32. Dandona P, Thushu K, Cook S, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:444-445.
33. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *EUR J Clin Invest* 1997;27:484-490.
34. Mol MJ, deRijke YB, Demacker PN, Stalenhoef AF. Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: Effects of vitamin E treatment. *Atherosclerosis* 1997;129:169-176.
35. Fuller CJ, Chandalia M, Garg A, et al. RRR-Alpha-tocopheryl acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density-lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996;63:753-759.
36. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The Roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(suppl.2):S38-S42.
37. Slonim AE, Surber ME, Page DE, et al. Modification of chemically induced diabetes in rats by vitamin E: Supplementation minimizes and depletion enhances developmental diabetes. *J Clin Invest* 1983;71:1282-1288.
38. Fisher J, Hamburger SA. Inhibition of alloxan action in isolated pancreatic islets by superoxide dismutase, catalase, and a metal chelator. *Diabetes* 1980;29:213-216.
39. Matkovic B, Kotorman M, Varga IS, et al. Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. *Acta Physiol Hung* 1997-98;85:29-38.
40. Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, et al. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia* 1998;41:148-156.
41. Nishigaki I, Hagihara M, Tsunekawa H, et al. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1978;25:373-378.
42. Sato Y, Hotta N, Sakamoto N, et al. Lipid peroxide levels of plasma of diabetic patients. *Biochem Med* 1979;21:104-107.
43. Collier A, Rumley A, Rumley AG, et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992;41:909-913.

44. Uzel N, Sivas A, Uysal M, OzH. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horn Metab Res* 1987;19:89-90.
45. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation: Chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 1992;23:1-33.
46. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a lysine-arginine crosslink from aging human extracellular matrix: Implication of ribose in the aging process. *J Biol Chem* 1989;264:21597-21602.
47. Fu MX, Knecht KJW, Thrope SR, Baynes JW. Role of oxygen in crosslinking and chemical modification of collagen by glucose. *Diabetes* 1992;41(suppl 2):42-48.
48. Fu MX, Knecht KJW, Blackledge JA, et al. Glycation, glycoxidation and crosslinking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes* 1994;43:676-683.
49. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. The role of metal-catalyzed oxidation in the formation of advanced glycation end products: An in vitro study on collagen. *Free Radical Biol Med* 1998;25:265-269.
50. Knight JA, Voorhees RP, Martin L, Anstall H. Lipid peroxidation in stored red cells. *Transfusion* 1992;32:354-357.
51. Knight JA, Blaylock RC, Searles DA. The effect of vitamins C and E on lipid peroxidation in stored erythrocytes. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23:51-56.
52. Knight JA, Blaylock RC, Searles DA. Lipid peroxidation in platelet concentrates: Effects of irradiation and metal chelators. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23:333-339.
53. Knight JA, Searles DA, Blaylock RC. Lipid peroxidation in platelet concentrates: Effects of leukocyte removal by filtration. *Ann Clin Lab Sci* 1994;24:69-75.
54. Simmonds NJ, Allen RE, Stevens TRJ, et al. Chemiluminescence assay of mucosal reactiveoxygen metabolites in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992;103:186-196.
55. Iqbal M, Rezazadeh H, Ansar S, Athar M. alpha-Tocopherol (vitamin E) ameliorates ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-dependent renal proliferative response and toxicity: Diminution of oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:163-171.
56. Athar M, Iqbal M. Ferric nitrilotriacetate promotes N-diethylnitrosamine-induced renal tumorigenesis in the rat: Implication for the involvement of oxidative stress. *Carcinogenesis* 1998;19:1133-1139.
57. Lunec J, Blake DR, McCleary SJ, et al. Self-perpetuating mechanisms of immunoglobulin G aggregation in rheumatoid inflammation. *J Clin Invest* 1985;76:2084-2090.
58. Chapman ML, Rubin BR, Gracy RW. Increased carbonyl content in proteins in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:15-18.
59. Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104-109.
60. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: Mechanism of action. *FASEB J* 1995;9:1173-1182.
61. Eaton JW. Is the lens canned? *Free Radical Biol Med* 1991;11:207-213.

Quelle: Originaldokument

Anhang 18

Dr. Slavko Ivkovic, Zagreb, Kroatien
 Dr. Ulrich Deutsch, Negast, Deutschland
 Dipl.-Med. Angelika Silberbach, Richtenberg, Deutschland
 Dr. Erwin Walraph, Immunologie-Labor, Neubrandenburg, Deutschland
 Dr. Marcus Mannel, Ad libitum Medical Services, Berlin, Deutschland

„Nahrungsergänzung mit tribomechanisch aktiviertem Zeolith Klinoptilolith bei Immungangelsyndrom – Wirkungen auf das zelluläre Immunsystem“

Zusammenfassung

Natürliche Zeolithe sind kristalline Alumosilikate, die sich durch einzigartige Eigenschaften u.a. als Adsorbens, Kationen-Austauscher und Katalysator auszeichnen, weshalb sie vielfach in Industrie, Land- und Viehwirtschaft Anwendung finden.

Tribomechanisch aktivierter Zeolith (TMAZ®) stellt die Grundlage der Nahrungsergänzungsmittel Megamin® und Lycopomin® dar, für die bereits ausgeprägte antioxidative Eigenschaften beim Menschen nachgewiesen wurden. Ziel dieser prospektiven, offenen, kontrollierten Parallelgruppen-Studie war die Untersuchung des Einflusses einer Nahrungsergänzung mit TMAZ® auf das zelluläre Immunsystem bei Patienten mit Immungangelsyndrom. Insgesamt 61 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6-8 Wochen

täglich entweder 1,2 g (Lycopenomin®) oder 3,6 g TMAZ® (Megamin®), während andere medizinische Behandlungen unverändert fortgeführt wurden. Zu Beginn und am Ende der Studie wurden jeweils ein Blutbildbestimmung sowie eine Lymphozytendifferenzierung durchgeführt. Im Blutbild wurden generell keine relevanten Veränderungen durch die Behandlung beobachtet. Die Einnahme von Megamin® führte zu einem signifikanten Anstieg der CD4+, CD19+ und HLA-DR+ Lymphozyten, während CD56+ Zellen signifikant vermindert waren. Neben einem Anstieg der CD3+ Lymphozyten waren unter Lycopenomin® CD56+ Zellen ebenfalls vermindert. Nebenwirkungen wurden keine beobachtet.

Verschiedene Mechanismen der Immunmodulation durch oral verabreichte Zeolithe, wie z.B. Superantigenartige Wirkungen, werden ebenso diskutiert wie daraus ableitbare immuntherapeutische Ansätze mit Zeolithen bei Krebs-, Infektions- und Autoimmunerkrankungen.

Schlüsselwörter:

Zeolithe; Clinoptilolith; TMAZ; Nahrungsergänzungsmittel; klinische Studie; Immunmangel-syndrom; Immunmodulatoren; Immuntherapien; Superantigene; Antioxidanzien

Einleitung

Zeolithe sind natürliche Mineralien vulkanischen Ursprungs, die physikochemisch als kristalline hydratisierte Aluminosilikate von Alkali- und Erdalkali-Ionen mit einer unendlichen, offenen dreidimensionalen Gitterstruktur charakterisiert werden können (Beispiele: Abb. 1,2). Die Fähigkeit, Wasser reversibel aufzunehmen und wieder abzugeben sowie Kationen in den Zwischenräumen auszutauschen, ohne die Gitterstruktur selbst zu verändern, stellen die einzigartige Grundlage einiger Zeolithe in ihrer Funktion als sog. „Molekularsieb“ dar. Herausragende Eigenschaften als Adsorbens, Kationentauscher, Katalysator und bei De- und Rehydratation begründen den vielfältigen Einsatz von Zeolithen in Industrie und Landwirtschaft. So werden sie z.B. zur Trocknung von Säuregasen, Abscheidung von Sauerstoff aus der Luft, Entfernung von Ammoniak aus Trink- und Abwasser und radioaktivem Cs und Sr aus Atom Müll sowie zur Desodorierung von Ställen, Haustier-Toiletten, Aschenbechern, Kühlschränken und Sportschuhen verwendet. Zeolithkörner ersetzen Muttererde bei der Hydrokultur, in Gewächshäusern und bei Grünpflanzen auf Raumfahrtmissionen. Fein zermahlen werden Zeolithe als Nahrungsergänzung in der Schweinemast und der Geflügelzucht eingesetzt.¹ Für die Anwendung bei Tier und Mensch ist es wichtig anzumerken, daß systemisch aufgenommene Zeolithe inert sind, d.h. sie reagieren in keiner Weise chemisch mit Nahrungsbestandteilen oder Körperflüssigkeiten. Ihre Wirkungen beruhen einzig auf physikalischen Kräften, weshalb auch zu erwartende Nebenwirkungen unbedeutend sind. In toxikologischen Studien mit dem Zeolith Clinoptilolith an Mäusen und Ratten über 6 und 12 Monate wurden keine Veränderungen beobachtet, die dem verabreichten Zeolithen zuzuschreiben waren.²

In der Medizin wurden Zeolithe in einem breitem Spektrum von Anwendungen untersucht und finden Verwendung bei einer Vielzahl von Indikationen. Einige Anwendungen nutzen insbesondere die adsorbierenden und Kationentauscher-Eigenschaften des Minerals: so gibt es z.B. Kapseln mit einer Urease-Zeolith-Zubereitung zur Senkung des Harnstoffspiegels bei Urämie,³ zeolithhaltige Filtermedien für den Ammoniumionen-Austausch in der Hämodialyse und Hämo-perfusion^{4,5} sowie Zeolithpulver als Antidiarrhoikum.⁶

Ein Na₂CO₃-Clinoptilolith wurde in Kuba in klinischen Studien als wirksames und gut

verträgliches Antazidum bei gastrointestinalen Ulzera erprobt,^{1,2} und ein Gadolinium-Zeolith wurde als vielversprechendes Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie des Gastrointestinaltrakts entwickelt.⁷ In vitro Studien mit dem synthetischen „Zeolith A“ wiesen eine Induktion der Proliferation und Differenzierung von Zellen osteoblastärer Abstammung nach, die eine therapeutische Anwendung z.B. bei Osteoporose nahelegen.⁸ In zwei kürzlich veröffentlichten klinischen Studien wurden sowohl bei krebserkrankten Patienten und Diabetikern als auch bei gesunden Probanden potente antioxidative Eigenschaften eines oral applizierten

mikronisierten Klinoptilolith nachgewiesen.^{9,10} Die topische Applikation von Zeolithpulver verkürzt signifikant die Wundheilung, auch nach chirurgischen Eingriffen. In Kuba, wo es große natürliche Zeolithvorkommen gibt, ist es traditionell üblich, Schnittwunden von Pferden und Kühen mit Klinoptilolithpulver zu bestreuen, um den Heilungsprozess zu beschleunigen.¹ Der Nachweis bakterizider und fungizider Eigenschaften von Zeolithen führte zur Einführung entsprechend ausgerüsteter Ballonkatheter zur Vorbeugung von Harnwegsinfektionen sowie zur Anwendung zeolithhaltiger Mundspülungen zur Bekämpfung von Zahnbelägen.¹¹⁻¹³ Aus Untersuchungen mit Silikat-Partikeln ist bekannt, dass deren orale Verabreichung bei jungen BB-Ratten nahezu vollständig die Entwicklung eines spontanen Diabetes sowie bei normalgewichtigen Mäusen die Betazell-Zerstörung durch Cyclophosphamid verhindert.^{14,15} Natürlicher Klinoptilolith war in der Lage, diabetische Spätkomplikationen wie z.B. Polyneuropathie im Alloxan-induzierten Diabetes-Mausmodell zu verhindern oder zumindest zu verzögern.² Die Ergebnisse einer wachsenden Zahl wissenschaftlicher Untersuchungen weisen darauf hin, dass Zeolithe einen eindeutigen Effekt auf die Steuerung des Immunsystems haben können. Ueki und Mitarbeiter berichteten, dass Silika, Silikate und Aluminosilikate als unspezifische Immunstimulatoren ähnlich wie Superantigene (SAGs) fungieren könnten^{16,17} SAGs sind eine

Klasse potenter immunstimulatorischer bakterieller und viraler Toxine, die hohes Fieber und Schocksymptomatik verursachen können. Anders als konventionelle Antigene binden SAGs als unverändertes Protein an bestimmte Stellen der variablen Region der Beta-Kette ($V\beta$) des T-Zellrezeptors (TcR), ausserhalb der Antigen-bindenden Mulde, sowie an unveränderliche Abschnitte von Klasse-II-Molekülen des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes (MHC) auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen (APC). Auf diese Weise stimulieren SAGs in Nano- bis Pikogramm-Konzentrationen bis zu 10 bis 30% des T-Zell-Pools des Wirts, während nur einer von 10^5 - 10^6 T-Lymphozyten (0.01-0.0001%) durch die Bindung eines konventionellen Antigens an den TcR aktiviert wird.¹⁸ In Übereinstimmung mit diesem theoretischen Hintergrund wurde beobachtet, dass proinflammatorische Makrophagen, die zu MHC Klasse II APCs gehören, durch faserbildende Silikate aktiviert werden können,^{19,20} und dass die Entfernung von MHC Klasse II DP/DR+ Zellen in einer verminderten Makrophagen-Stimulation durch das Silikat Chrysotil (Asbest) resultieren.¹⁶ Erst kürzlich zeigten Pavelic und Kollegen, dass Lymphozyten aus Lymphknoten von mit mikronisiertem Klinoptilolith über 28 Tage gefütterten Mäusen eine signifikant schwerere Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion auslösten als Lymphozyten unbehandelter Tiere. Nach intraperitonealer Applikation von Klinoptilolith nahm die Zahl peritonealer Makrophagen sowie deren Superoxid-Anion-Produktion signifikant zu, während die NO-Produktion abnahm.²¹

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 ins Visier zu nehmen. Ziel unserer Studie war es, die Wirkung einer 6-8wöchigen Behandlung von Patienten mit Immunmangelsyndrom mit hochdosiertem natürlichen Zeolith Klinoptilolith auf das zelluläre Immunsystem zu untersuchen.

Studienteilnehmer und Methoden

Patienten und Studiendesign

Volljährige ambulante Patienten, die an einem primären oder sekundären Immunmangelsyndrom leiden, konnten in diese prospektive, offene, kontrollierte Beobachtungsstudie im Parallelgruppen-Design eingeschlossen werden, um für ca. 6 Wochen mit einem Zeolith-haltigen Nahrungsergänzungsmittel behandelt zu werden. Neun Hausärzte aus dem Großraum Neubrandenburg nahmen als Prüfärzte teil und rekrutierten die Teilnehmer unter den von ihnen wegen eines Immunmangelsyndroms behandelten Patienten. Die Diagnosestellung erfolgte primär klinisch (z.B. wiederkehrende Infekte, Autoimmunerkrankungen) sowie an Hand pathologischer Befunde der Lymphozytendifferenzierung. Patienten mit schwereren Immun-mangelsyndromen sollten bevorzugt mit Lycopenomin® behandelt werden, da dieses Produkt aufgrund seiner Zusammensetzung (s.u.) als das potentere Antioxidans eingeschätzt wurde. Sämtliche sonstigen medizinischen Behandlungen waren – soweit nach ärztlichem Ermessen nicht anders erforderlich - unverändert während der gesamten Studiendauer fortzusetzen. Blutbilduntersuchung sowie Lymphozytendifferenzierung wurden zu Studienbeginn sowie nach ca. 6 Wochen Behandlung im Rahmen von Routine-Laboruntersuchungen durchgeführt. Arztbesuche fanden regelmäßig ca. zweimal monatlich statt.

Labor

Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den aktuellen Richtlinien der Bundesärztekammer im Immunlabor Dr. Walraph in Neubrandenburg durchgeführt. Blutentnahmen (EDTA S-Monovette® 2.7 ml, Sarstedt) erfolgten regelhaft zwischen 12 und 13 Uhr, um die Streuung infolge zirkadianer Rhythmik zu minimieren. Die Blutbildauswertung wurde vollautomatisiert mit einem Automaten der Fa. Sysmex Corporation durchgeführt. Die

Differenzierung der Lymphozyten wurde im Erythrozyten-lysierten Vollblut mittels monoklonaler Antikörper (Multicolor Immunfluoreszenz-Reagenzien, Beckman-Coulter) durchgeführt, die Quantifizierung erfolgte mit Hilfe der Durchflußzytometrie (FACScanTM,

Becton-Dickinson) für: reife B-Lymphozyten (CD19+), reife T-Lymphozyten (CD3+), T-Helferzellen (CD3+/CD4+), T-Suppressor/Zytotoxische Zellen (CD3+/CD8+), aktivierte T-Lymphozyten (CD3+/HLA-DR+), und natürliche Killerzellen (NK-Zellen; CD56+).

Behandlungen

Megamin® und Lycopomin® wurden von der Megamin GmbH, Berlin, kostenfrei zur Verfügung gestellt und sollten in Dosierungen von 3 x 4 bzw. 3 x 2 Kapseln täglich eingenommen werden. Beide Produkte enthalten als Hauptwirkstoff tribomechanisch aktivierten Zeolith Klinoptilith (TMAZ®). Der zum Patent angemeldete Herstellprozess von TMAZ® beinhaltet eine Mikronisierung und elektrophysikalische Aktivierung des Klinoptilolith durch die mechanische Zerkleinerung in einem Desintegrator mittels gegenläufig rotierender, mit Keramiken und Diamanten besetzter Rotorblätter bei einer Frequenz von 40.000 U/min. Die exakte Zusammensetzung sowie die physicochemischen Eigenschaften von TMAZ® sind in Tabelle 1 dargestellt. Während Megamin® 300 mg TMAZ® und 87 mg natürlichen Dolomit (CaMg(CO₃)₂) in jeder Kapsel enthält, bestehen Lycopomin® Kapseln neben 200 mg TMAZ® auch aus 75 mg Vitamin C, 50 mg natürlichem Tomaten-Lycopin, 50 mg Tomatenpulver, 25 mg Weintraubenextrakt und 2 mg pflanzlichem Magnesiumstearat.

Statistik

Wegen des explorativen Charakters der Studie und wegen multiplen Testens ohne Adjustierung des Fehlers 1. Art wurde das Signifikanzniveau auf $\leq 1\%$ festgesetzt, alle Ergebnisse sind rein deskriptiv zu bewerten. Neben Standardmethoden deskriptiver Statistik wurden nonparametrische Verfahren wie der Chi²-Test für binomiale Daten, sowie Wilcoxon-, und Mann-Whitney-U-Test für stetige Daten verwendet, um Behandlungseffekte innerhalb einer Gruppe bzw. Vergleiche zwischen den Gruppen zu untersuchen. Bei Gruppenvergleichen wurden die relativen Veränderungen gegenüber Studienbeginn untersucht, um den Einfluß möglicher Ausgangslagenunterschiede, die nicht weiter analysiert wurden, zu eliminieren.

Ergebnisse

Insgesamt 65 Patienten mit der Diagnose Immundefizienzsyndrom wurden in die Studie eingeschlossen. Vier Patienten schieden vorzeitig aus und wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da keine Folgewerte vorlagen. Daher bildeten 61 Patienten das Auswertekollektiv, von denen 31 Megamin® und 30 Lycopomin® erhielten.

Tabelle 2 zeigt, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der soziodemografischen Eigenschaften vorlagen. In der Lycopomin®-Gruppe wurden bei Studienbeginn deutlich niedrigere Leukozyten- und Lymphozytenzahlen als in der Megamin®-Gruppe beobachtet (Tabellen 3 und 4).

Nach 6 bis 8 Wochen Behandlung waren im Blutbild für keine der beiden Gruppen klinisch relevante Veränderungen zu sehen (Tabelle 3). Mit Megamin® behandelte Patienten wiesen signifikant erhöhte Werte für CD4+, CD19+ und HLA-DR+ Lymphozyten gegenüber Studienbeginn auf, CD56+ Lymphozyten waren signifikant vermindert. Neben einem Anstieg der CD3+ Lymphozyten waren in der Lycopomin®-Gruppe CD56+ Lymphozyten ebenfalls erniedrigt. Im allgemeinen stimmen die Ergebnisse der relativen gut mit denen der absoluten Zellzahlen überein (Tabelle 4).

Es wurden keine unerwünschten Wirkungen der Behandlungen berichtet.

Diskussion

Unseres Wissens berichten wir von der ersten prospektiven klinischen Studie, die die Wirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln, die den natürlichen Zeolithen Klinoptilolith enthalten, auf das Immunsystem untersuchen. Sechs bis acht Wochen Behandlung der

Patienten mit Immunmangelsyndrom bewirkten keine relevanten Veränderungen der Blutbildparameter, was in Übereinstimmung mit Ergebnissen einer Toxikologie-Studie steht, in der Klinoptilolith über 6 Monate hochdosiert an Mäuse verfüttert wurde.²² Im Gegensatz dazu bewirkte die Behandlung jedoch signifikante und klinisch relevante Anstiege der zu Beginn eher niedrigen B-Lymphozyten (CD19+), T-Helferzellen (CD4+) und aktivierten T-Lymphozyten (HLA-DR+), sowie etwas weniger ausgeprägt auch der Gesamt-Lymphozyten (CD3+). Die Zahl der natürlichen Killerzellen (CD56+), die vor der Behandlung erhöht waren, nahm ab. Dass diese Veränderungen der Lymphozytenpopulation auch von klinischer Relevanz sind, wird von der Beobachtung unterstützt, daß viele Patienten eine deutliche Verbesserung ihres Allgemein-befindens berichteten (Ergebnisse nicht dargestellt). Die beobachteten Effekte waren ausgeprägter in der Gruppe, die mit Megamin® behandelt wurden, insbesondere, was den Anstieg der aktivierten T-Lymphozyten angeht. Mit Lycopenin® behandelte Patienten wiesen signifikant niedrigere Gesamt-Lymphozyten zu Beginn der Studie auf als Patienten der Megamin®-Gruppe. Dieser Unterschied mag retrospektiv die Umsetzung der Empfehlung, schwerer kranke Patienten bevorzugt mit Lycopenin® zu behandeln, bestätigen. Der Wirkstoff TMAZ® war mit der Megamin®-Behandlung dreimal so hoch dosiert wie in der Lycopenin®-Gruppe (3,6 vs. 1,2 g Tagesdosis). Die deutlicheren Effekte in der Megamin®-Gruppe könnten demnach möglicherweise einer Dosis-Wirkungs-Beziehung des TMAZ® zuzuschreiben sein. Diese Interpretation bedarf jedoch einer ausführlichen Diskussion, da die Ergebnisse nicht bezüglich Gruppenunterschieden in der Ausgangslage des Schweregrades des Immunmangelsyndroms adjustiert sind und der Beitrag der zusätzlichen Antioxidanzien in Lycopenin® zum Gesamteffekt kaum abgeschätzt werden kann. Unklar ist ebenfalls, ob 6-8 Wochen Behandlung ausreichen, um einen maximalen Effekt zu erzielen. Aus den Ergebnissen klinischer Studien mit anderen Immunmodulatoren kann man ableiten, daß durchaus jenseits des zweiten Behandlungsmonats die Wirkungen noch zunehmen können.²³ Zukünftige Studien sollten zur Klärung dieser Frage eine auf 4-6 Monate erweiterte Behandlung mit mehreren Messzeit-punkten untersuchen.

Das Design der Studie als Beobachtungsstudie mit ansonsten unveränderter medizinischer Behandlung der Patienten deutet darauf hin, daß die beobachteten Effekte mit einiger Gewißheit der Einnahme von Megamin® bzw. Lycopenin® zugeschrieben werden können. Die Zahl signifikanter statistischer Ergebnisse legt trotz multiplen Testens mehr als zufällig beobachtete Effekte nahe. Dennoch haben die Ergebnisse natürlich primär explorativen Charakter und sollten als Grundlage für die Planung einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Folgestudie dienen.

Unter der Annahme eines nachgewiesenen klinischen immunmodulatorischen Effektes von TMAZ® stellt sich die Frage des Wirkungsmechanismus. Nach oraler Applikation gelangt Klinoptilolith unverändert in den Dünndarm. Die Gitterstruktur wird durch Magensäure und Verdauungsenzyme nicht verändert, die wichtigsten konstituierenden Elemente werden nicht resorbiert. Im Serum von Wistar-Ratten oder CBA-Mäusen, die mit Klinoptilolith gefüttert worden waren, konnte kein Silizium nachgewiesen werden. Allerdings wurden Klinoptilolith-Partikel in den oberen beiden Zellschichten der Duodenalschleimhaut gefunden.² Eine Interaktion des oral applizierten Zeolithen mit dem lymphoiden Gewebe der gastrointestinalen Schleimhaut (MALT) könnte eine ähnliche Immunantwort auslösen wie sie nach der intraperitonealen Applikation von mikronisiertem Zeolith im Tiermodell beobachtet wurde: die Zahl peritonealer Makrophagen sowie die Produktion von Superoxid-Anionen (O_2^-) nahm signifikant zu, während die NO-Produktion abnahm.²¹

Es wurde bereits gezeigt, daß in der Schleimhaut der oberen Atemwege wie auch im Alveolarraum beheimatete Makrophagen ebenfalls reaktive Sauerstoff-Verbindungen (ROS) wie O_2^- nach der Phagozytose von eingeatmeten Silikat-Partikeln freisetzen.²⁴ ROS wurden

generell als wichtige Second Messenger der intrazellulären Signal-Transduktion identifiziert, und Veränderungen der zellulären Redox-Homöostase spielen möglicherweise eine bedeutende Rolle in der Modulation immunologischer Mechanismen. So aktiviert beispielsweise transmembranöse Redox-Signaltransduktion den nukleären Faktor Kappa B (NFκB) in Makrophagen und T-Lymphozyten.^{25,26} NFκB wiederum ist an der Aktivierung einer Vielzahl von Genen beteiligt, die bei der Antwort auf Entzündungsprozesse, virale und bakterielle Infektionen und andere körperliche Stressreaktionen, die eine schnelle Reprogrammierung der Genexpression erfordern.

Daneben wurden direkte Interaktionen von inhalierten Silikat-Partikeln mit alveolären Zellen beobachtet, die auf andere Weise zum Verständnis immunmodulatorischer Effekte oral applizierter Zeolithe beitragen könnten: es scheint, daß Mineralpartikel Veränderungen der Genexpression triggern können, indem sie Signalereignisse „upstream“ des Ortes der Gentransaktivierung auslösen.²⁷ Weiterhin wurde gezeigt, daß in Alveolar-Makrophagen bei Exposition mit Silikat-Partikeln Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK), Stress-aktivierte Proteinkinase (SAPK) sowie Proteinkinase C (PKC) aktiviert werden.²⁸ Bedeutende Transkriptionsfaktoren wie z.B. Aktivatorprotein 1 und NFκB werden ebenso aktiviert, und die Expression proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1α, Interleukin 6, und TNF-α ist erhöht.²⁹

Die Beobachtung einer Makrophagen-Aktivierung mit dadurch ausgelöster intrazellulärer Signaltransduktion zusammen mit einer Aktivierung polyklonaler humaner T-Lymphozyten in vitro führte zur Hypothese der Superantigen-ähnlichen Wirkung von Silikat-Partikeln,¹⁶ die bereits ausführlicher in der Einleitung dieser Arbeit diskutiert wurde. Falls diese Hypothese bestätigt wird, eröffneten sich neue Perspektiven zur Zeolith-Behandlung von Autoimmun- und Krebserkrankungen sowie Infektionskrankheiten, deren Pathogenese im Zusammenhang mit der Wirkung von Superantigenen steht.³⁰⁻³² Weitere Antitumoreffekte von Zeolithen, die bereits in vitro und im Tierversuch nachgewiesen wurden, tragen zu der Annahme bei, daß Zeolith-Supplementierung positive Effekte in der adjuvanten Krebstherapie haben könnte.^{33,34}

Schlussfolgerung

Zunehmendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial aus präklinischen und Humanstudien legt signifikante immunmodulatorische Wirkungen von oral verabreichtem Zeolith nahe. Diese könnten einen positiven Beitrag bei der Supplementierung einer Reihe von Erkrankungen leisten, die durch immunologische Veränderungen charakterisiert sind. Zusätzliche Anstrengungen in der Grundlagenforschung sind erforderlich, um vermutete Wirkmechanismen aufzuklären. Randomisierte kontrollierte klinische Studien sollten zur Überprüfung der Ergebnisse aus Pilotstudien wie der hier vorgestellten durchgeführt werden.

Literatur

1. Mumpton FA. La roca magica: uses of natural zeolites in agriculture and industry. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:3463-3470.
2. Pavelic K, Hadzija M. Medical applications of zeolites. In: Auerbach SM, Carrado KA, Dutta PK (eds). Handbook of Zeolite Science and Technology. New York: Dekker; 2003. p 1143-1174.
3. Cattaneo MV, Chang TM. The potential of a microencapsulated urease-zeolite oral sorbent for the removal of urea in uremia. ASAIO Trans 1991;37:80-87.
4. Patzer JF 2nd, Yao SJ, Wolfson SK Jr. Zeolitic ammonium ion exchange for portable hemodialysis dialysate regeneration. ASAIO J 1995;41:221-226.
5. Seidel H, Bartko P, Kováč G, Paulíková I, Nagy O. Effects of Haemoperfusion on Selected Indices of Blood Biochemistry in Sheep. Acta vet Brno 1997;66:213-218.
6. Rodriguez-Fuentes G, Barrios MA, Iraizoz A, Perdomo I, Cedre B. Enterex-anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite. Zeolites 1997;19:441-448.
7. Young SW, Qing F, Rubin D, Balkus KJ Jr, Engel JS, Lang J, et al. Gadolinium zeolite as an oral contrast agent for magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 1995;5:499-508.

8. Keeting PE, Oursler MJ, Wiegand KE, Bonde SK, Spelsberg TC, Riggs BL. Zeolite A increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor beta production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1992;7:1281-1289.
9. Ivkovic S, Zabcic D. The effect of tribomechanically activated zeolite (TMAZ) on total antioxidant status of healthy individuals and patients with malignant disease. *Free Radic Biol Med* 2002;33(Suppl 1):172.
10. Ivkovic S, Zabcic D. Antioxidative Therapy: Nanotechnology product TMA-Zeolite reduces oxidative stress in cancer and diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 2002;33(Suppl 2):331.
11. Nikawa H, Yamamoto T, Hamada T, Rahardjo MB, Murata H, Nakanoda S. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against *Candida albicans* growth and/or acid production. *J Oral Rehabil* 1997;24:350-357.
12. Morishita M, Miyagi M, Yamasaki Y, Tsuruda K, Kawahara K, Iwamoto Y. Pilot study on the effect of a mouthrinse containing silver zeolite on plaque formation. *J Clin Dent* 1998;9:94-96.
13. Uchida T, Maru N, Furuhashi M, Fujino A, Muramoto S, Ishibashi A, Koshiba K, Shiba T, Kikuchi T. [Anti-bacterial zeolite balloon catheter and its potential for urinary tract infection control] Article in Japanese. *Hinyokika Kyo* 1992;38:973-978.
14. Oschilewski U, Kiesel U, Kolb H. Administration of silica prevents diabetes in BB-rats. *Diabetes* 1985;34:197-199.
15. Charlton B, Bacelj A, Mandel TE. Administration of silica particles or anti-Lyt2 antibody prevents beta-cell destruction in NOD mice given cyclophosphamide. *Diabetes* 1988;37:930-935.
16. Ueki A, Yamaguchi M, Ueki H, Watanabe Y, Ohsawa G, Kinugawa K, et al. Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro. *Immunology* 1994;82:332-335.
17. Aikoh T, Tomokuni A, Matsukii T, Hyodoh F, Ueki H, Otsuki T, et al. Activation-induced cell death in human peripheral blood lymphocytes after stimulation with silicate in vitro. *Int J Oncol* 1998;12:1355-1359.
18. Muller-Alouf H, Carnoy C, Simonet M, Alouf JE. Superantigen bacterial toxins: state of the art. *Toxicon* 2001;39:1691-1701.
19. Allison AC, Harington JS, Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J Exp Med* 1966;124:141-154.
20. Drumm K, Oettinger R, Smolarski R, Bay M, Kienast K. In vitro study of human alveolar macrophages inflammatory mediator transcriptions and releases induced by soot FR 101, Printex 90, titandioxide and Chrysotile B. *Eur J Med Res* 1998;3:432-438.
21. Pavelic K, Katic M, Sverko V, Marotti T, Bosnjak B, Balog T, et al. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:37-44.
22. Martin-Kleiner I, Flegar-Mestric Z, Zadro R, Breljak D, Stanovic Janda S, Stojkovic R, et al. The effect of the zeolite clinoptilolite on serum chemistry and hematopoiesis in mice. *Food Chem Toxicol* 2001;39:717-727.
23. Nezhinskaia GI, Saponov NS. [Assessment of the rhythm of lymphocyte stimulation and suppression as a criterion of prognosis of the effects of immunomodulatory drugs] Article in Russian. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2002;3:22-25.
24. Martin LD, Krunkosky TM, Dye JA, Fischer BM, Jiang NF, Rochelle LG, et al. The role of reactive oxygen and nitrogen species in the response of airway epithelium to particulates. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 5):1301-1307.
25. Ginn-Pease ME, Whisler RL. Redox signals and NF-kappaB activation in T cells. *Free Radic Biol Med* 1998;25:346-361.
26. Kaul N, Choi J, Forman HJ. Transmembrane redox signaling activates NF-kappaB in macrophages. *Free Radic Biol Med* 1998;24:202-207.
27. Tsuda T, Morimoto Y, Yamato H, Nakamura H, Hori H, Nagata N, et al. Effects of mineral fibers on the expression of genes whose product may play a role in fiber pathogenesis. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 5):1173-1178.
28. Lim Y, Kim SH, Kim KA, Oh MW, Lee KH. Involvement of protein kinase C, phospholipase C, and protein tyrosine kinase pathways in oxygen radical generation by asbestos-stimulated alveolar macrophage. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 5):1325-1327.
29. Simeonova PP, Toriumi W, Kommineni C, Erkan M, Munson AE, Rom WN, et al. Molecular regulation of IL-6 activation by asbestos in lung epithelial cells: role of reactive oxygen species. *J Immunol* 1997;159:3921-3928.
30. Totterman TH, Gidlof C, Ragnarsson L, Hogbom E, Lindeberg M, von der Lehr N, et al. Targeted superantigens for immunotherapy of haematopoietic tumours. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):483-487.
31. Macphail S. Superantigens: mechanisms by which they may induce, exacerbate and control autoimmune diseases. *Int Rev Immunol* 1999;18:141-180.
32. Stevens DL. Superantigens: their role in infectious diseases. *Immunol Invest* 1997;26:275-281.
33. Zarkovic N, Zarkovic K, Kralj M, Borovic S, Sabolovic S, Blazi MP, et al. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite. *Anticancer Res* 2003;23:1589-1595.
34. Pavelic K, Katic M, Sverko V, Marotti T, Bosnjak B, Balog T, et al. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:37-44.

(...)

Quelle: Originaldokument

Anhang 19

Fallkontrollstudie (Therapie der Schuppenflechte mit Megamin-TMA)

Neue Möglichkeiten bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) mittels neuartiger Antioxidanzien

Die Psoriasis ist eine chronische, 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. Es liegt aber eine genetische Veranlagung (genetische Disposition) vor. Trotz Kenntnis zahlreicher Details über die Psoriasis ist die genaue Entstehung und Ursache der Erkrankung derzeit noch nicht bekannt. Eine genetische Veränderung gilt als sicher, der genaue Erbgang ist allerdings ungeklärt. Forschungsergebnisse der letzten Jahre weisen auf eine bedeutende Rolle des Immunsystems in der Entstehung der Erkrankung hin, die Psoriasis wird heute als Autoimmunerkrankung angesehen.

Typische Zeichen der Psoriasis vulgaris

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 (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 auftreten, mit zahlreichen, tropfen- bis münzgroßen Psoriasis-Herden am gesamten Körper.

Sonderformen der Psoriasis

Die Sonderformen der Psoriasis unterscheiden sich oft sehr deutlich im klinischen Bild und sind mitunter sehr therapieresistent.

Dabei wird unterschieden in

- Psoriasis der Handflächen und Fußsohle
- Nagel-Psoriasis
- erythrodermatische Form der Psoriasis
- Psoriasis pustulosa
- Psoriasis arthropathica

Die Schuppenflechte verläuft schubweise, Psoriasisherde können auch nach Abheilung unter Therapie immer wieder neu auftreten, oder es kann schubweise zu einer Verschlechterung der Psoriasis kommen.

Therapiemöglichkeiten

Je nach Schweregrad und klinischer Ausprägung stehen bisher verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung:

- lokale Behandlungsmaßnahmen (z.B. rückfettende Ölbäder, Duschöle, Fettsalben oder

fette Cremes)

- verschiedene Arten der Lichttherapie (z.B. systemische PUVA-Therapie)
- systemische Therapiemöglichkeiten (z.B. Acitretin, Methotrexat, CyclosporinA)

Allgemeine Maßnahmen, wie ausgewogene Ernährung, Vermeiden von Alkohol und Nikotin sowie eine geregelte Lebensweise sollen Bestandteil jeder Psoriasis-Behandlung sein.

Eine Klimatherapie – d. h. die Kombination aus Baden im Toten Meer (hypertone Salzlösung) und zunehmender Sonnenbestrahlung führt oft zu einer deutlichen Besserung.

Prognose

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. Die Psoriasis führt nicht zu einer Einschränkung der Lebenserwartung.

Neues Therapieprinzip mittels Antioxidanzien

Neuere Untersuchungen über die Wirkungsweise von Zeolithe haben gezeigt, dass bei bestimmten autoimmunologischen Hauterkrankungen positive Heilerfolge zu verzeichnen waren.

Zeolithe sind natürliche Mineralien vulkanischen Ursprungs, die physikochemisch als kristalline hydratisierte Aluminsilikate von Alkali- und Erdalkali-Ionen mit einer unendlichen, offenen dreidimensionalen Gitterstruktur charakterisiert werden können. Die Fähigkeit, Wasser reversibel aufzunehmen und wieder abzugeben sowie Kationen in den Zwischenräumen auszutauschen, ohne die Gitterstruktur selbst zu verändern, stellen die einzigartige Grundlage einiger Zeolithe in ihrer Funktion als sog. „Molekularsieb“ dar. Herausragende Eigenschaften als Adsorbens, Kationentauscher, Katalysator und bei De- und

Rehydratation begründen den vielfältigen Einsatz von Zeolithen.

Für die Anwendung bei Tier und Mensch ist es wichtig anzumerken, dass systemisch aufgenommene Zeolithe inert sind, d. h. sie reagieren in keiner Weise chemisch mit Nahrungsbestandteilen oder Körperflüssigkeiten. Ihre Wirkungen beruhen einzig auf physikalischen Kräften, weshalb auch zu erwartende Nebenwirkungen unbedeutend sind. In toxikologischen Studien mit dem Zeolith Klinoptilolith an Mäusen und Ratten über 6 bis 12 Monate wurden keine Veränderungen beobachtet, die dem verabreichten Zeolithen zuzuschreiben waren. In der Medizin wurden Zeolithe in einem breiten Spektrum von Anwendungen untersucht und finden Verwendung bei einer Vielzahl von Indikationen.

Die Ergebnisse einer wachsenden Zahl wissenschaftlicher Untersuchungen weisen darauf hin, dass Zeolithe einen eindeutigen Effekt auf die Steuerung des Immunsystems haben können. So wurde von Ueki und Mitarbeiter berichtet, dass Silika, Silikate und Aluminosilikate als unspezifische Immunstimulatoren ähnlich wie Superantigene (SAGs) fungieren können. Superantigene sind eine Klasse potenter immunstimulatorischer bakterieller und viraler Toxine, die hohes Fieber und Schocksymptomatik verursachen können. Anders als konventionelle Antigene binden SAGs als unverändertes Protein an bestimmte Stellen der variablen Region der Beta-Kette ($V\beta$) des T-Zellrezeptors (TcR), außerhalb der Antigen-bindenden Mulde, sowie an unveränderliche Abschnitte von Klasse-II-Molekülen des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes (MHC) auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen (APC). Auf diese Weise stimulieren Superantigene in Nanobis

Pikogramm-Konzentrationen bis zu 10 bis 30 % des T-Zell-Pools des Wirts, während nur einer 10^5 – 10^6 T-Lymphozyten (0.01-0.0001 %) durch die Bindung eines konventionellen

Antigens an den TcR aktiviert wird. In Übereinstimmung mit diesem theoretischen Hintergrund wurde beobachtet, dass proinflammatorische Makrophagen, die zur MHC Klasse II APCs gehören, durch faserbildende Silikate aktiviert werden können, und dass die Entfernung von MHC Klasse II DP/DR+ Zellen in einer verminderten Makrophagen-Stimulation durch das Silikat Chrysotil (Asbest) resultieren.

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.

Methodisches Vorgehen:

Es wurden insgesamt 20 Patienten im Alter von 25 bis 77 Jahren mit gesicherter Psoriasis vulgaris in einer Hautarztpraxis in Crivitz evaluiert und einer 12-wöchigen Behandlung mit 3 x 1 Kapseln Megamin -TMA unterzogen.

Vor und am Ende der Therapie erfolgte die visuelle Beurteilung der betroffenen Hautareale, es wurde eine Fotodokumentation durchgeführt und labrochemisch wurden das CrP, das Differenzialblutbild und die Lymphozytendifferenzierung (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56) erfasst.

Ergebnisse:

Die Auswertung der Labordaten erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 12. Zur Beurteilung lagen die Lymphozytendifferenzierung vor (prä) und nach (post) der Therapie von 20 Patienten mit Psoriasis vor.

Das Alter war von 25 -77 Jahren (Median 50) und die Therapiezeit in Wochen war von 7,6 – 25,4 (Median 16,9). In die Auswertung einbezogen wurden die kompletten Werte für die Lymphozytendifferenzierung und das C reaktive Protein i.S. (CrP) von 17 Patienten.

Tabelle 1 gibt die deskriptive Beschreibung der Parameter mit den Maßzahlen Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Konfidenzintervall wieder.

Dabei zeigt sich insgesamt eine Abnahme der Leukozyten und Lymphozyten, während sich die Granulozyten leicht erhöhen.

Veränderungen gibt es auch bei den einzelnen Lymphozytendifferenzierungen, die sich nach der Therapie verringern. Der T4/T8 – Quotient erhöht sich leicht. Die Mittelwerte aller Parameter sind noch im Normalbereich und werden nur von einzelnen Patienten verlassen (siehe Maximum).

Beim CrP gibt es auch eine leichte Erhöhung des Wertes, wobei hier die Mittelwerte bereits außerhalb des Normalbereiches liegen.

Mit dem t-Test für abhängige Stichproben wurde geprüft, ob die Veränderungen noch im Zufallsbereich sind oder ob es gesicherte Veränderungen gibt (Tabelle 2).

Dabei ergeben sich signifikante Veränderungen bei der Leukozytenzahl (gesamt) und den aktiven T-Zellen ($p < 0,05$).

Bei allen anderen Parametern sind die Veränderungen im Zufallsbereich.

(...)

Klinische Beurteilung und ausgewählte Fotodokumentation:

Bei 19 von 20 Patienten ließ sich klinisch eine deutliche Verbesserung der Hautbefunde nachweisen. Sowohl die visuelle subjektive Einschätzung durch Arzt und Patient als auch die Fotodokumentation bestätigten diese Aussage. Bei einem Patienten wurde die Behandlung abgebrochen, da Völlegefühl und Obstipation aufgetreten waren.

Eindrucksvoll waren die positiven Veränderungen der befallenen Hautareale nach 3-monatiger Behandlung.

(...)

Abschließend ist festzustellen, dass die Behandlung der Psoriasis vulgaris mittels neuartiger Antioxidanzien (Megamin-TMA) erstaunliche Heilungserfolge zeigte und dass diese Substanzgruppe einen festen Platz in der Therapie finden dürfte. In einer fortführenden Studie wird zusätzlich neben der Verabreichung von Kapseln, Badesalz, Hautpulver und Hautcreme verordnet, um neben der systemischen auch die lokale Wirkung zu nutzen.

Therapieverfahren ist als Patent angemeldet (Patent-Nr.-DE 102 00 5020 467.8 v. 29.04.05)

Prof. Dr. J. Schulz

HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Geriatrische Klinik

Wiltbergstr. 50

13125 Berlin

PD Dr. K. Gulbin, Dr. H. Gulbin

Gemeinschaftspraxis

Bahnhofstr. 31

19089 Crivitz

Dr. S. Ivkovic und Dr. P. Bendzko

Institut für angewandte Nanotechnologie und Nanomedizin GmbH

Berlin Buch

Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin

Berlin, Juni 2005

Anhang 20

Fallkontrollstudie (Therapie des Diabetes mellitus mit Megamin-TMAZ) Klinische Wirkungen von TMAZ bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Einleitung

Diabetes mellitus wird durch absoluten oder relativen Mangel an Insulin hervorgerufen. Er führt u.a. zur Zunahme der Plasmaglukosekonzentration. Je nach Ursache und Verlauf unterscheidet man mehrere Typen des Diabetes mellitus.

Bei Typ-I-Diabetes (insulinabhängiger Diabetes mellitus) liegt absoluter Insulin-Mangel vor. Ursache ist eine Läsion der B-Zellen in den Pankreasinseln, meist durch eine Autoimmunerkrankung hervorgerufen, die durch eine Virusinfektion ausgelöst werden kann.

Tierexperimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass freie Radikale zur Läsion der BZellen führen. Bei Entzündung der Pankreasinseln werden freie Sauerstoff-Radikale in toxischen Mengen von den infiltrierten Makrophagen und Endothelzellen freigesetzt. Die BZellen des Pankreas werden durch freie Sauerstoff-Radikale zerstört, denn sie besitzen nur ungenügend Abwehr gegenüber freien Radikalen.

Der Typ-II-Diabetes (insulinunabhängiger Diabetes mellitus) ist die weitaus häufigste Form des Diabetes. In Deutschland leben zur Zeit ca. 200.000 Typ-I-Diabetiker, dagegen ca. 4 Millionen Typ-II-Diabetiker (MICHAELIS, 1985 []). Hier liegt ein relativer Mangel an Insulin vor. Die Insulinausschüttung kann normal oder gesteigert sein, doch immer zeigen die Zielorgane gegenüber Insulin verminderte Empfindlichkeit. Patienten mit Typ-II-Diabetes

sind meist übergewichtig. Adipositas ist Folge genetischer Disposition, zu reichlicher Nahrungszufuhr und zu geringer Bewegung.

Deutlich häufiger als bei Nichtdiabetikern bestehen bei Typ-II-Diabetikern Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (bezeichnet als Metabolisches Syndrom, REAVEN, 1991). Bisher betraf der Typ-II-Diabetes vorwiegend ältere Menschen („Altersdiabetes“) - seit einigen Jahren gibt es eine alarmierende Inzidenzzunahme auch bei jungen Menschen der Allgemeinbevölkerung (Jahrestagung der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft, San Diego, 1999).

Auf Grund dieser Stoffwechselentgleisungen kommt es dann schließlich zu Makro- und Mikrozirkulationsstörungen mit den typischen Organmanifestationen. Die Folgen sind dann insbesondere Augenschädigungen, Nierenerkrankungen, ischämische Erkrankungen am Herzen und peripherem Gefäßsystem sowie Auftreten cerebraler und neurologischer Schädigungen.

Pathologische Zusammenhänge

Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Diabetes mellitus. Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin.

Die Aktivität der Lipidperoxidase ist bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht. Insulinabhängige Diabetiker haben einen erhöhten TBARSPlasmaspiegel und mehr konjugierte DIENES als normal. Bei insulinunabhängigen Diabetikern mit Retinopathie ist TBARS im Plasma im Vergleich zu insulinunabhängigen Diabetikern ohne Retinopathie erhöht. Polymorphkernige Leukozyten zeigen bei Diabetikern eine wesentlich höhere Konzentration von superoxidierten Radikalen als bei Nichtdiabetikern. Dies ist beachtlich.

Der Grund: verringerte Superoxiddismutase (SOD)-Aktivität. SOD wandelt Superoxidradikale in Wasserstoffperoxyd um. Dieses dient der Glutathionperoxidase und Katalase als Substrat. Dabei entsteht Wasser.

CERIELLO und Mitarbeiter stellten 1998 einen signifikant erniedrigten totalen antioxidativen Status (TAS) sowie eine erhöhte Aktivität freier Radikale bei hyperglykämischen insulinunabhängigen Diabetikern fest.

LOW und Mitarbeiter stellten fest, dass die Aktivität antioxidativer Enzyme in peripheren Neuronen vermindert ist, jedoch bei Diabetikern weitaus mehr als bei Nichtdiabetikern. ROCIE und Mitarbeiter (Institut Vuk Vrhovec) zeigten bereits 1977, dass der TAS bei ICApositiven insulinunabhängigen Diabetikern wesentlich erniedrigt ist (Antikörper auf β -Zellen) im Vergleich zu ICA-negativen Verwandten dieser Diabetiker.

Untersuchungen an Tieren lassen vermuten, dass freie Radikale in der Pathogenese des Diabetes mellitus die Destruktion der Zellinseln im Pankreas fördern. Reaktive Sauerstoffzwischenprodukte, in toxischen Mengen von Endothelzellen und eingewanderten Makrophagen im Laufe der Entzündung des Betazellgewebes im Pankreas freigesetzt, führen zu massiver Schädigung und Vernichtung von Betazellen. Zahlreiche Untersuchungen lassen vermuten, dass der diabetische Zustand mit oxidativem Stress verbunden ist.

Oxidativer Stress ist auch ein Synonym für Diabetes. Er ist dabei für folgende Komplikationen verantwortlich: Polyneuropathie, Retinopathie und Angiopathie. Zwar wurden einige Hundert Arbeiten über die Bedeutung von freien Radikalen und Anwendung von Antioxidanzien bei der Diabetes veröffentlicht. Antioxidanzien sind jedoch noch immer nicht in die offiziellen Protokolle der Antidiabetestherapie aufgenommen. Viele Entwicklungsforschungen an Versuchstieren haben die Schutzwirkung von Komponenten bestätigt, die Radikale in den Zellinseln entfernen (z.B. Nikotinamid). Marker

für oxidativen Stress zeigen sich bei Zuckererkrankung gerade dort, wo die Menge an Vitamin C reduziert ist.

Behandlung mit Antioxidanzien, davon besonders Vitamin C, reduziert oxidativen Stress und bringt die Parameter wieder in den Bereich des Normalen. Dies unterstützt Risikosenkung für Komplikationen. Infusion von Vitamin C bei Diabetikern erhöht evident das Niveau der Vitamine im Plasma und gleicht das Niveau der Glucose im ganzen Körper aus.

Therapeutische Anwendung von Ascorbinsäure verbessert die Kontrolle des Glucosespiegels im Blut. Sie verringert den Blutzuckergehalt bei Nüchternheit und bei insulinunabhängigen Diabetikern Triglyceride und Cholesterinspiegel.

In neuen Untersuchungen wurde das Antioxidanzniveau im Blut insulinunabhängiger Diabetiker mit dem gesunder Personen verglichen und eine wesentliche Verringerung von TAS, Albumin und Ascorbinsäure bei Diabetikern im Verhältnis zu gesunden Einzelpersonen festgestellt.

Zum Schutz gegen freie Radikale verfügt der Organismus über ein antioxidatives Schutzsystem, er entwickelte die Antioxidanzien. Die wichtigsten Antioxidanzien sind die antioxidativen Enzyme Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase. Sie enthalten als wesentliche Bestandteile Selen, Zink, Kupfer und Mangan sowie nichtenzymatische Antioxidanzien wie Alpha-Tocopherol (Vitamin E), Beta-Carotin (Provitamin A), Ascorbinsäure (Vitamin C), Melatonin und Glutathion.

Antioxidative Schutzstoffe beeinflussen sich dabei wechselseitig. Beispielsweise wird Vitamin E (im Blut als D-Alpha-Tocopherol vorkommend) durch Vitamin C (Ascorbinsäure) „regeneriert“.

Zellmembranständiges fettlösliches Vitamin E wird als erste Abwehrlinie gegen die Peroxidation angesehen. Als Radikalfänger beendet es Kettenreaktionen in der Zellmembran und begrenzt damit Zellmembranschäden auf umschriebene Gebiete. Das wasserlösliche Vitamin C (Ascorbinsäure) schützt nicht nur die Zellmembran durch Vitamin E-Regeneration, sondern auch das Zellinnere, insbesondere den Zellkern, indem es im Zytoplasma der Zelle als Redoxkatalysator wirkt und freie Radikale „neutralisiert“. Dabei geht die Ascorbinsäure durch Abgabe von Wasserstoff in ihr Oxydationsprodukt über, die Dehydroascorbinsäure. Diese verändert die Zellstruktur und kann zu neurotoxischen Wirkungen führen. In der normalen Zelle ist diese Reaktion reversibel. Der geschädigte Stoffwechsel der Ascorbinsäure (Vitamin C) ist ebenfalls mit der Zuckerkrankheit verbunden. Ascorbat wird in vivo für die Regeneration von Vitamin E benötigt und kann zu Dehydroascorbinsäure oxidiert werden, was die Zellstruktur verändern und neurotoxisch wirken kann. Im gesunden Gewebe wandelt sich die Dehydroascorbinsäure wieder in Ascorbinsäure um. Die erhöhte Entstehung von großen Mengen Dehydroascorbinsäure und geringer Mengen Ascorbinsäure führt zur erhöhten Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Oxidationsschäden. Andere Untersuchungen zeigen, dass ein hohes Niveau der Glucose bei der Zuckerkrankheit mit dem Einbringen von Ascorbinsäure einher geht, was ein niedriges Niveau von Ascorbat in den Zellen zur Folge hat.

Die Hauptfrage, die bei evident erhöhtem Oxidationsstress zu stellen ist, ist die, ob die verschiedenen Indexe, welche auf das Wirken freier Radikaler hindeuten, ein Zeichen von Oxidationsstress als ätiologischer Faktor sind oder wurden sie sekundär durch das geschädigte Gewebe erzeugt. Außerdem kann die Evidenz von primärem Oxidationsstress aus der Untersuchung antioxidanter Reserven und aus der Statusverbesserung bei der

Zugabe von Antioxidanten herrühren. In Verbindung damit muss gesagt werden, dass das Niveau der Ascorbinsäure im Plasma gesichert bei Diabetikern gemindert ist und das sowohl bei Menschen- so auch bei Tiergruppen, wogegen das Dehydroascorbat, primär ein Oxidationsprodukt, erhöht ist. Dagegen ist das Niveau der Ascorbinsäure in den einfachnuklearen Leukozyten von Patienten mit Diabetes verringert.

Klinische Fallkontrollstudie mit Megamin (TMAZ) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Auf Grund der positiven Untersuchungsergebnisse sowohl im tierexperimentellen als auch im klinischen Bereich, erfolgte eine klinische Fallkontrollstudie an 30 Patienten mit gesichertem, bereits jahrelang bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 unter ambulanten Behandlungs- und Kontrollbedingungen.

Methodisches Vorgehen

30 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erhielten 3 Monate Lang 3 x 3 Kapseln Megamin forte. Kontrolluntersuchungen erfolgten zu Beginn der Fallbeobachtungsstudie und nach 6 und 12 Wochen.

Laborchemisch wurden untersucht:

- C-Peptid
- Insulin
- Proinsulin
- HbA1c
- Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Triglyceride
- Blutzucker

Alle Untersuchungen (Einschluss 1. und 2. Kontrolle) erfolgte jeweils innerhalb von 2 Konsultationen in einer Allgemeinmedizinischen Praxis und wurden ärztlich überwacht.

Ergebnisse

Bei 30 Patienten mit jahrelang bestehendem Diabetes mellitus Typ 2 wurde nach 3-monatiger

Behandlung mit Megamin festgestellt, dass sich das C-Peptid, HbA1 und die Triglyceride signifikant positiv entwickelt hatten. Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf neue Therapievarianten beim Diabetes mellitus zu. Interessanterweise war zu beobachten, dass bei stark übergewichtigen Patienten (BROCA-Index > 18) die Wirksamkeit von 3 x 3 Kapseln Megamin weniger gut nachweisbar war.

(...)

Wirkungen von tribomechanisch aktivierter Zeolithe (TMAZ) bei Diabetes mellitus, experimentelle Resultate

Das Kristallgitter des Klinoptilolith besteht aus Silizium- und Aluminiumoxyd. Zeolithe sind Aluminiumsilikate mit genau definiertem Porendurchmesser. Die Struktur der Zeolithe ist detailliert erforscht. Sie wirken als Molekularsiebe, als effiziente Katalysatoren und sie absorbieren und modifizieren Moleküle an inneren Poren (Oxidations-, Reduktionsvorgänge).

Seit 1985 ist bekannt, dass Verabreichung von Silizium bei jungen BB-Ratten (Oschilewski, Kiesel, Kolb) das Auftreten von spontanem Diabetes mellitus verhindern kann. Auch lässt sich durch Siliziumgaben der Beta-Zellverfall von mageren Mäusen aufhalten,

denen Cyclophosphamid appliziert wurde. (Charlton, Bacelj, Mandel, 1988). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die toxische Aktivität des Acroleins, das nach Alkylierung des Cyclophosphamides entsteht, durch Thione (z.B. Glutathion) neutralisiert werden kann. Diese Befunde sind ohne stark antioxidativ wirkende Eigenschaften von Silizium nicht erklärbar.

Diese Überlegung wird auch durch den Befund gestützt, dass Silizium eine extrem spezifische Wirkung auf Makrophagen besitzt (PAVELIC, COLIC, 2000). Neben der Phagozytose erfüllen Makrophagen vielfältige andere Funktionen, wie die Produktion von Zytokinen, hydrolytischen Enzymen und Komponenten des oxidativen Metabolismus. So setzen Makrophagen zellschädigende freie Sauerstoff-Radikale frei, insbesondere das Superoxyd-radikal O₂⁻ (Superoxydanion).

Die Wirkung von Silizium ist ausgeprägt makrophagenspezifisch. In der Pathogenese des Diabetes mellitus spielen Makrophagen eine bedeutende Rolle. (PAVELIC, COLIC, 2000) Beachtenswert ist auch der Zusammenhang zwischen Silizium und seiner Schutzwirkung gegenüber freien Sauerstoff-Radikalen.

Bei Alloxan-Diabetes konnte durch Verabreichung aktivierter Zeolithe (TMAZ) die Entwicklung diabetischer Spät komplikationen, insbesondere der Polyneuropathie, verhindert werden (HADZIJA, unveröffentlichte Daten). Obwohl durch die Zeolithe der Blutzuckerspiegel der Versuchstiere nicht bedeutend gesenkt wurde, liegen experimentelle Daten vor, wonach Zeolithe Glucose absorbieren.

Klinische Resultate

TMAZ besteht aus tribomechanisch aktiviertem Klinoptilolith sowie den Mineralien Kalzium und Magnesium. Das stark antioxidativ wirkende Mittel entfaltet eine ca. 20-fach stärkere antioxidative Wirkung als Vitamin C oder Vitamine E. Daher führt die Einnahme von TMAZ zu einer enorm erhöhten antioxidativen Kapazität des Organismus.

Ein Gramm Megamin - TMAZ enthält 750 mg Klinoptilolith, 70 mg Kalzium und 35 mg Magnesium.(2 Kps.)

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus, die TMAZ einnahmen, wurden die Aktivitäten der endogenen antioxidativen Enzyme SOD, Glutathionperoxidase (GPx) und Glutathionreduktase (GR) mit Hilfe des kommerziell erhältlichen Reagens ABTS der Firma Randox bestimmt.

Die Tabelle zeigt die Werte des Totalen Antioxydanten Status (TAS) von Diabetikern, die vor der Einnahme von TMAZ einen TAS von 1,28 mmol/L hatten und nach einmonatiger TMAZ-Einnahme von durchschnittlich 8 Kapseln pro Tag 4 gr. einen TAS-Wert von 1,47 mmol/l entwickelten.

Bei gesunden Personen, die täglich 4 Kapseln TMAZ über einnahmen, lag der mittlere TAS Wert mit 1,55 mmol/l eindeutig höher im Vergleich zu den Personen ohne TMAZEinnahme.

Alle bisherigen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Hyperglykämie oxidativen Stress mit Schwächung des antioxidativen Schutzsystems bewirkt. Folgen sind Schäden an den peripheren Neuronen und Gefäßen, die zur Entwicklung von Spät komplikationen des Diabetes mellitus führen wie Polyneuropathie, Mikroangiopathie, insbesondere Retinopathie und Glomerulosklerose. Durch Erhöhung des endogenen antioxidativen Potenzials durch Einnahme exogener Antioxidanzien kann diesen Komplikationen in starkem Maß vorgebeugt und so der negative Effekt des oxidativen Stresses reduziert werden. Auffallend ist, dass vorrangig Patienten mit insulinunabhängigem Diabetes auf die

antioxidative TMAZ-Einnahme ansprechen

Prof. Dr. J. Schulz
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Geriatrische Klinik
Wiltbergstr. 50
13125 Berlin

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

Dr. S. Ivkovic und Dr. P. Bendzko
Institut für angewandte Nanotechnologie und Nanomedizin GmbH
Berlin Buch
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin

REFERENZEN Antioxidanzien:

1. Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in presence of iron (J.chem.soc 1894, 65: 899-910)
2. Lunec J, Griffiths HR, Jones AF, protein fluorescence and its relationship to free radical activity. In: Rice Evans C ed Free radicals, oxidant stress und drag Action London: Richelieu Press 1987:151-167.
3. Lunec J Oxygen radicals: Their measurement and role in major disease JIFCC 1992. 4:58-63.
4. Chinery R, Brockmen JA, Peeler MO et al. Antioxidants enhance the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer: Ap53- independent induction of p21 WAF 1 /CIP 1 via C/ EBP beta. Nature Medicine 1997; 3: 1233-1241.
5. Knight JA. Reactive oxygen species and the neurodegenerative disorders. Ann Clin.Lab. Sci 1997;27:11-25.
6. Shigenaga MK., Gimeno Cj Ames BN . Urinary 8-hydroxy-2 deoxyguanosine as biological marker of in vivo oxidative DNA damage Proc. Natl Acad Sci USA 1989;86:9697-9701
7. Cerutti PA Oxy radicals and cancer, Lancet 1994;344:862-863.
8. Frdricson M., Axelson O., Sun XF et all. A pilot study on risk factors and p53 gene expression in colorectal cancer. Br J. Cancer 1996;73:1428-1430.
9. Weitzman SA, Gordon LI. Inflammation and cancer: Role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis blood 1990;76:655-663.
10. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen Tm. Oxidants, antioxidants and degenerative disease of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:7915-7922.
11. Cerutti PA. Oxidant stress and cancerogenesis, Eur.J.Clin. Invest. 1991 21:1-5.
12. Beckman KB, Ames BN. Oxydative decay of DNA J.Biol.Chem. 1997;272:19633-19636.
13. Block G., Patterson B., Subar A. Fruits, vegetables and cancer prevention. A review of the epidemiologic evidence. Nutr.Cancer. 1992;18:1-29
14. Fearon ER. Human cancer syndromes: Clues to the origin and the nature of cancer. Science. 1997;278:1043-1050.
15. Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et all. Allelotype of colorectal carcinomas. Science 1989;244:207-211.
16. Lynch HT, Smyrk T, Hereditary nonpoliposis colorectal cancer. An update review. Cancer 1996;78:1149-1167.
17. Tang ZC, Shivapurkar N, Frost A, Alabster O. The effect of dietary fat on the promotion of mammary end colon cancer in a dual-organ rat carcinogenesis model. Nutr.cancer 1996;25:151-159.
- 37
18. Heinonen OP, Alnabes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta carotene: Incidence and mortality in a controlled study. Jnatl Cancer Insts 1998;90:440-446.
19. Yong L-C, Brown CC, Schatzkin A, et al. Intake of vitamins E,C and A and risks of lung cancer. Am J Epidemiol 1997; 146:231-243.
20. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:7915-7922.
21. Pavelić & coworkers, 2000.
22. Beck MA. The influence of antioxidant nutrients on viral infection. Nutr Rev 1998;56:S140

- S146

23. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11003-11006.
24. Palozza P, Krinsky NI. Antioxidant effects of carotenoids in vivo and in vitro: an overview. In: Packer L, ed. *Methods in enzymology, Carotenoids*. San Diego, CA: Academic Press; 1992:105-128.
25. Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infection and compromised immune system. *Clin Chem* 1987;33:2230-2233.
26. Ceballos-Picot I, Trivier J-M, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992;38:66-70.
27. Roebbothan BV, Chandra RK. Relationship between nutritional status and immune function of elderly people. *Age Ageing* 1994;23:49-57.
28. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, et al. Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white men and women. *N Engl J Med* 1993;329:73-78.
29. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.
30. Knight JA. *Laboratory Medicine and the Aging Process*. Chicago: ASCP Press; 1996:112.
31. Libby P. Atheroma: More than mush. *Lancet* 1996;348:S4-S7.
32. Dandona P, Thusu K, Cook S, et al. Oxidative damage to DANN in diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:444-445.
33. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *EUR J Clin Invest* 1997;27:484-490.
- 38
34. Mol MJ, deRijke YB, Demacker PN, Stalenhoef AF. Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: Effects of vitamin E treatment. *Atherosclerosis* 1997;129:169-176.
35. Fuller CJ, Chandalia M, Garg A, et al. RRR-Alpha-tocopheryl acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density-lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996;63:753-759.
36. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The Roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(suppl.2):S38-S42.
37. Slonim AE, Surber ME, Page DE, et al. Modification of chemically induced diabetes in rats by vitamin E: Supplementation minimizes and depletion enhances developmental diabetes. *J Clin Invest* 1983;71:1282-1288.
38. Fisher J, Hamburger SA. Inhibition of alloxan action in isolated pancreatic islets by superoxide dismutase, catalase, and a metal chelator. *Diabetes* 1980;29:213-216.
39. Matkovic B, Kotorman M, Varga IS, et al. Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. *Acta Physiol Hung* 1997-98;85:29-38.
40. Palmer AM, Thomas CR, Gopaul N, et al. Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia* 1998;41:148-156.
41. Nishigaki I, Hagihara M, Tsunekawa H, et al. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1978;25:373-378.
42. Sato Y, Hotta N, Sakamoto N, et al. Lipid peroxide levels of plasma of diabetic patients. *Biochem Med* 1979;21:104-107.
43. Collier A, Rumley A, Rumley AG, et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992;41:909-913.
44. Uzel N, Sivas A, Uysal M, OzH. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horn Metab Res* 1987;19:89-90.
45. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation: Chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 1992;23:1-33.
46. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a lysine-arginine crosslink from aging human extracellular matrix: Implication of ribose in the aging process. *J Biol Chem* 1989;264:21597-21602.
47. Fu MX, Knecht KJW, Thrope SR, Baynes JW. Role of oxygen in crosslinking and chemical modification of collagen by glucose. *Diabetes* 1992;41(suppl 2):42-48.
48. Fu MX, Knecht KJW, Blackledge JA, et al. Glycation, glycoxidation and crosslinking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes* 1994;43:676-683.
- 39
49. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. The role of metal-catalyzed oxidation in the formation of advanced glycation end products: An in vitro study on collagen. *Free Radical Biol Med* 1998;25:265-269.
50. Knight JA, Voorhees RP, Martin L, Anstall H. Lipid peroxidation in stored red cells. *Transfusion* 1992;32:354-357.

51. Knight JA, Blaylock RC, Searles DA. The effect of vitamins C and E on lipid peroxidation in stored erythrocytes. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23:51-56.
52. Knight JA, Blaylock RC, Searles DA. Lipid peroxidation in platelet concentrates: Effects of irradiation and metal chelators. *Ann Clin Lab Sci* 1993;23:333-339.
53. Knight JA, Searles DA, Blaylock RC. Lipid peroxidation in platelet concentrates: Effects of leukocyte removal by filtration. *Ann Clin Lab Sci* 1994;24:69-75.
54. Simmonds NJ, Allen RE, Stevens TRJ, et al. Chemiluminescence assay of mucosal reactiveoxygen metabolites in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992;103:186-196.
55. Iqbal M, Rezazadeh H, Ansar S, Athar M. alpha-Tocopherol (vitamin E) ameliorates ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-dependent renal proliferative response and toxicity: Diminution of oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:163-171.
56. Athar M, Iqbal M. Ferric nitrilotriacetate promotes N-diethylnitrosamine-induced renal tumorigenesis in the rat: Implication for the involvement of oxidative stress. *Carcinogenesis* 1998;19:1133-1139.
57. Lunec J, Blake DR, McCleary SJ, et al. Self-perpetuating mechanisms of immunoglobulin G aggregation in rheumatoid inflammation. *J Clin Invest* 1985;76:2084-2090.
58. Chapman ML, Rubin BR, Gracy RW. Increased carbonyl content in proteins in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:15-18.
59. Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:104-109.
60. Spector A. Oxidative stress-induced cataract: Mechanism of action. *FASEB J* 1995;9:1173-1182.
61. Eaton JW. Is the lens canned? *Free Radical Biol Med* 1991;11:207-213.

Berlin, September 2005