

Labormarker bei chronischer Entzündung

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
www.imd-berlin.de

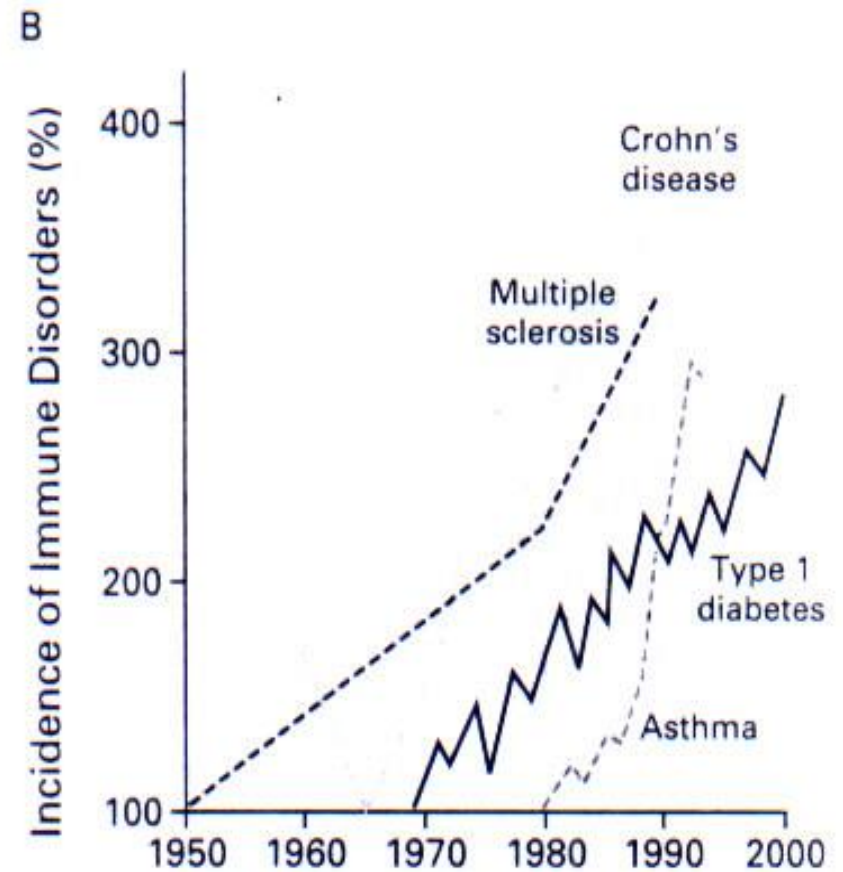
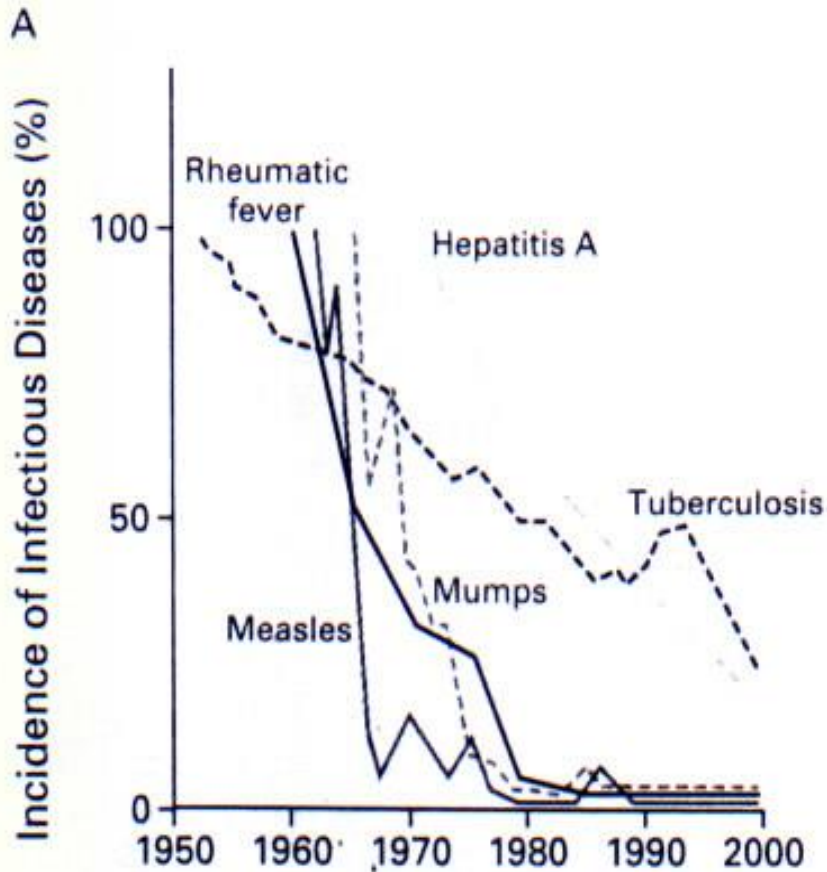
Akute Entzündung

- biologisch sinnvoll
- der „Auslöser“ ist „bedrohlich“ (z.B. Infektionserreger)
- dient der Erhaltung der Integrität des Organismus

Chronische (subklinische) Entzündung

- die Entzündung selbst ist Ursache von Krankheitssymptomen
- als Folge von meist multiplen Immunreaktionen auf
apathogene Reize (Allergene, Autoantigene, Schadstoffe, Metalle,
persistierende Erreger) bei gestörter Kompensationsfähigkeit
des Organismus und reduzierter Immuntoleranz

Chronische Entzündungserkrankungen – die Epidemie des 21. Jahrhunderts ?



Chronische Entzündungserkrankungen nehmen in der „westlichen Welt“ an Bedeutung stetig zu.

Verdopplung der Allergiker in den letzten 20 Jahren

Schlaud M et al. 2008.
Bundesgesundheitsblatt 50: 701-710

Inzidenz des Morbus Crohn in 24 Jahren mehr als verdoppelt

Jacobsen BA et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 ;18:601-6

Multiple Sklerose heute fast 3 x häufiger als noch 1970

Alonso A, Hernán MA. Neurology 2008. 8;71:129-35

Autoimmun bedingter Diabetes mellitus in 12 Jahren um 70 % gestiegen

Neu A et al. Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):785-6.

Zunahme der Prävalenz der Parodontitis seit 1997

um **26,9 %** (35 - 44-jährige Erwachsene) bzw. um **23,7 %** (Senioren > 65 Jahre)
Schiffner U et al. Community Dent Health. 2009; 26:18-22.
Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005

Was haben chronisch entzündlichen Erkrankungen gemeinsam?

Sie beruhen auf immunologischen „Überreaktionen“ gegen:

- **Allergene**
Heuschnupfen, Medikamentenallergien u.a.
- **Autoantigene**
Diabetes Typ I, Hashimoto, Multiple Sklerose, Zöliakie, Colitis ulcerosa u.a.
- **(kommensale) Infektionserreger**
Parodontitis, Morbus Crohn, Candidiasis, EBV?, CMV? u.a.

Sie beruhen auf dem Verlust der **Immuntoleranz**

Ein perfektes Immunsystem beherrscht:

Angriff

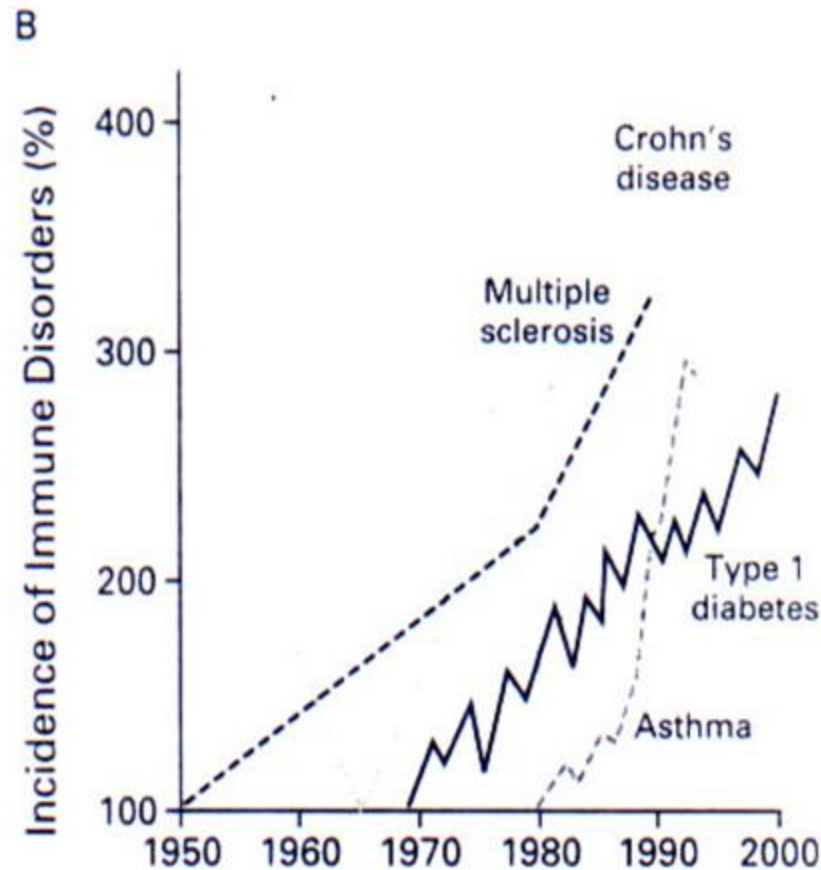
d.h. die Fähigkeit pathogene Erreger oder Tumorzellen effektiv und schnell zu eliminieren.

und

Toleranz

d.h. die Fähigkeit körpereigene Zellen, kommensale Erreger oder belanglose Allergene nicht anzugreifen.

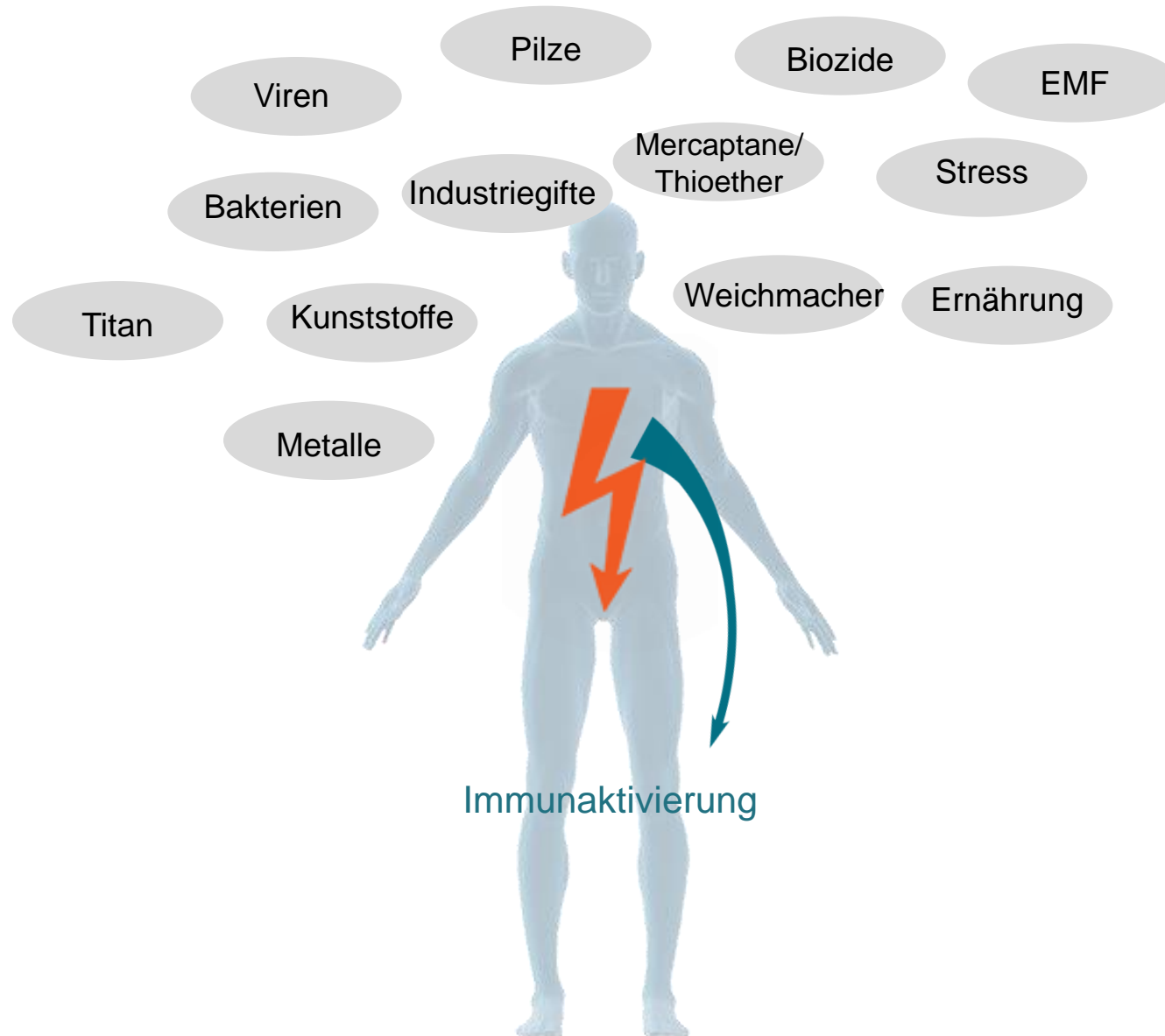
Warum verlieren Menschen in industrialisierten Regionen die Immuntoleranz?



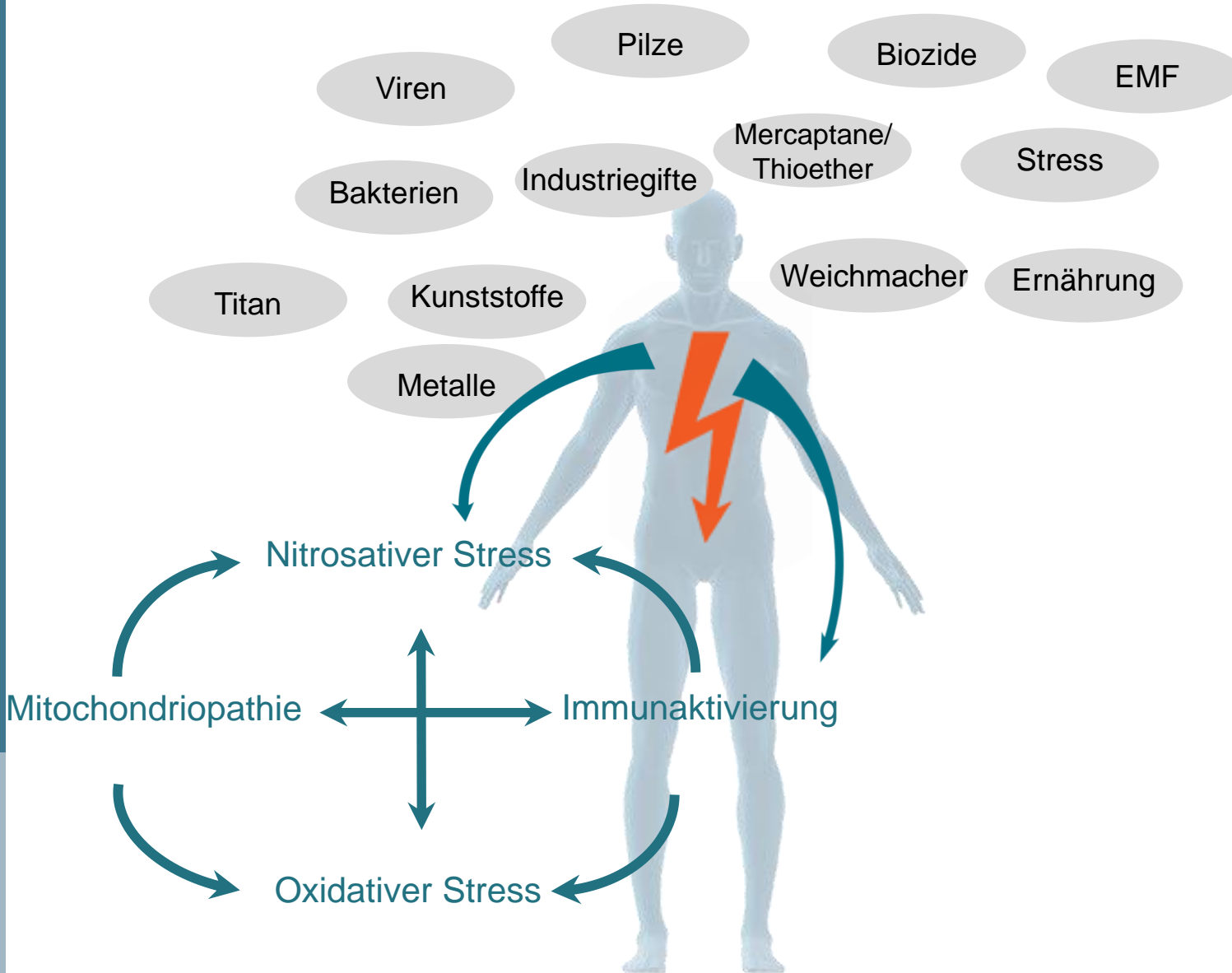
Was sind Umweltfaktoren („Triggerfaktoren“ die sich in den letzten 100 Jahren stark verändert haben

Endoprothetik
Flammschutzmittel
Fremdmaterialien im Organismus (Zahnmedizin, Orthopädie)
Haustierhaltung (in der Wohnung)
Hormontherapien
Hygiene, „sterile“ Wohnbedingungen
Individual- und Flugverkehr
Immunmodulierende Therapien
Impfungen
Konservierung von Lebensmitteln (Behandlung, Blechbüchsen, PET-Flaschen)
Kosmetika
Lärmbelastung
Lösemittel
Mobilfunk, elektromagnetische Felder
Nahrungsergänzungsmittel
Nahrungsmittelzusätze
Medikamentenverschreibung, Wirkstoffvielfalt
Ozonbelastung
Pestizide, Herbizide
Stress (Arbeitswelt, Ausbildung, Familie)
Weichmacher
Weltweiter Nahrungsmitteltransfer (Antigenvielfalt)
Wohnungsbau (luftdicht!, Materialvielfalt) u.v.a.m.
Zahnmedizin: Implantationen, Versiegelung, Fluoridierung, KFO, Endodontie

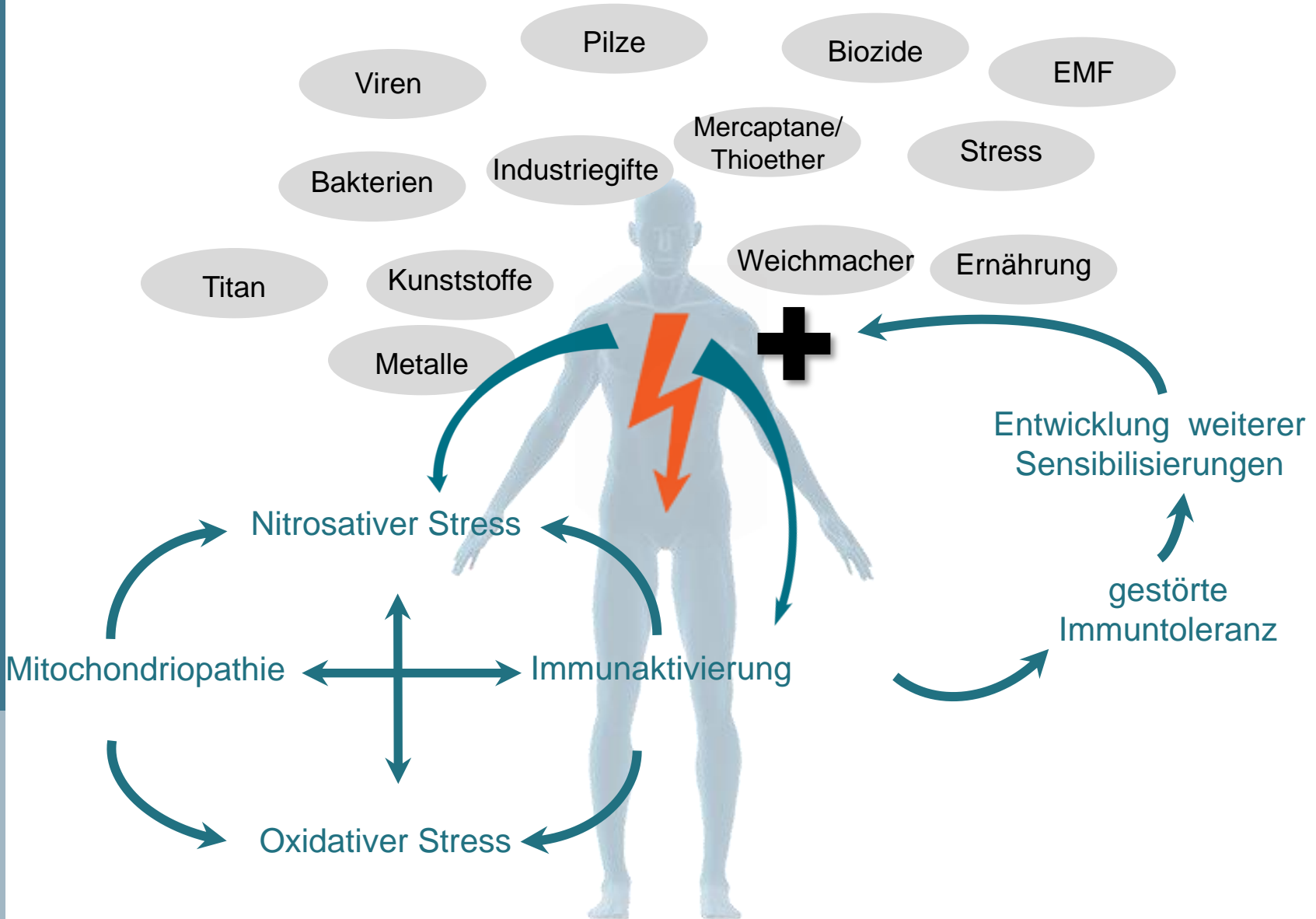
Warum verlieren Patienten die Immuntoleranz ?



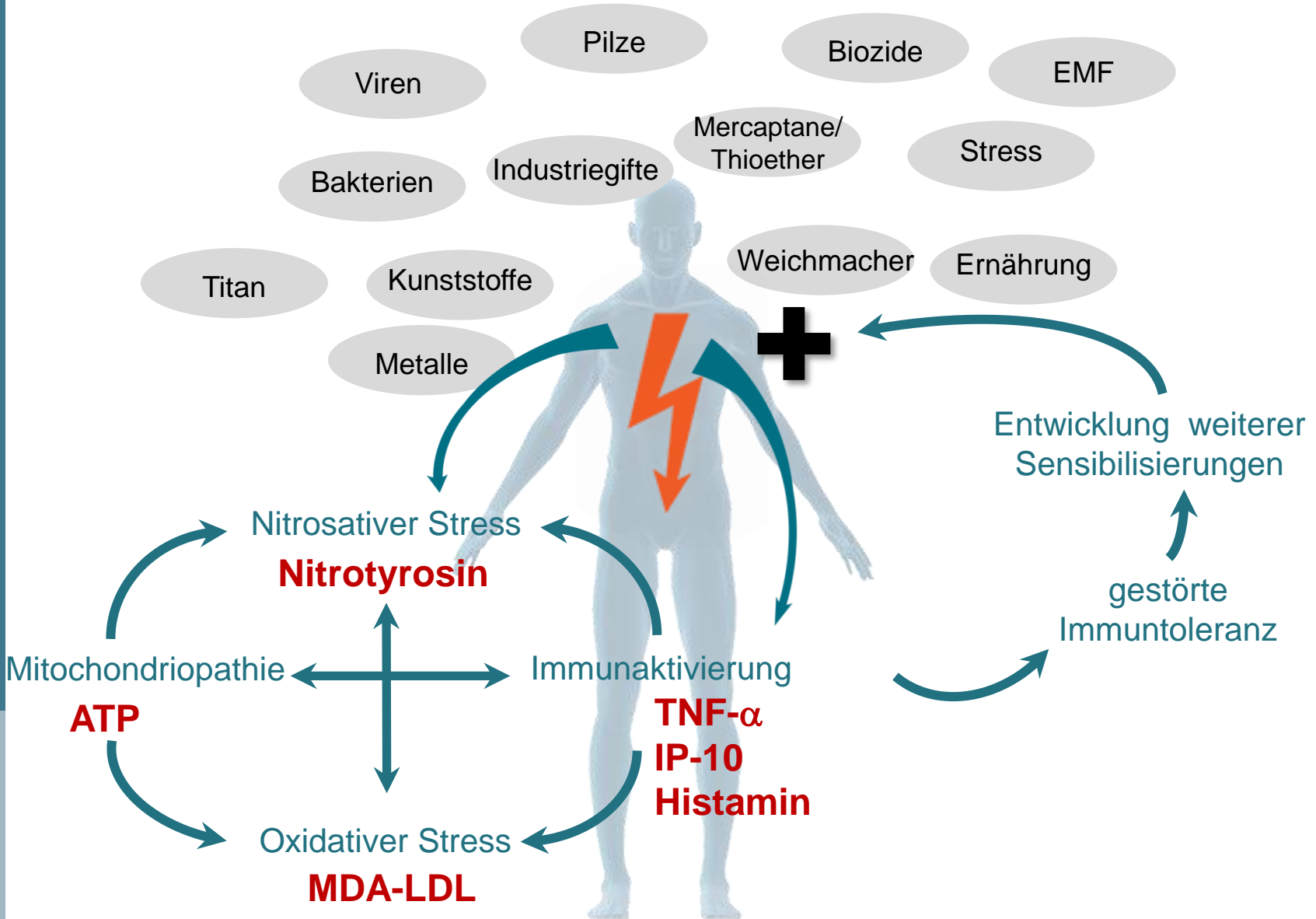
Warum verlieren Patienten die Immuntoleranz ?



Warum verlieren Patienten die Immuntoleranz ?



Diese 6 Laboranalysen erfassen systemische Entzündung?



Alle vier Regulationskompartimente können an der chronischen Entzündung beteiligt sein

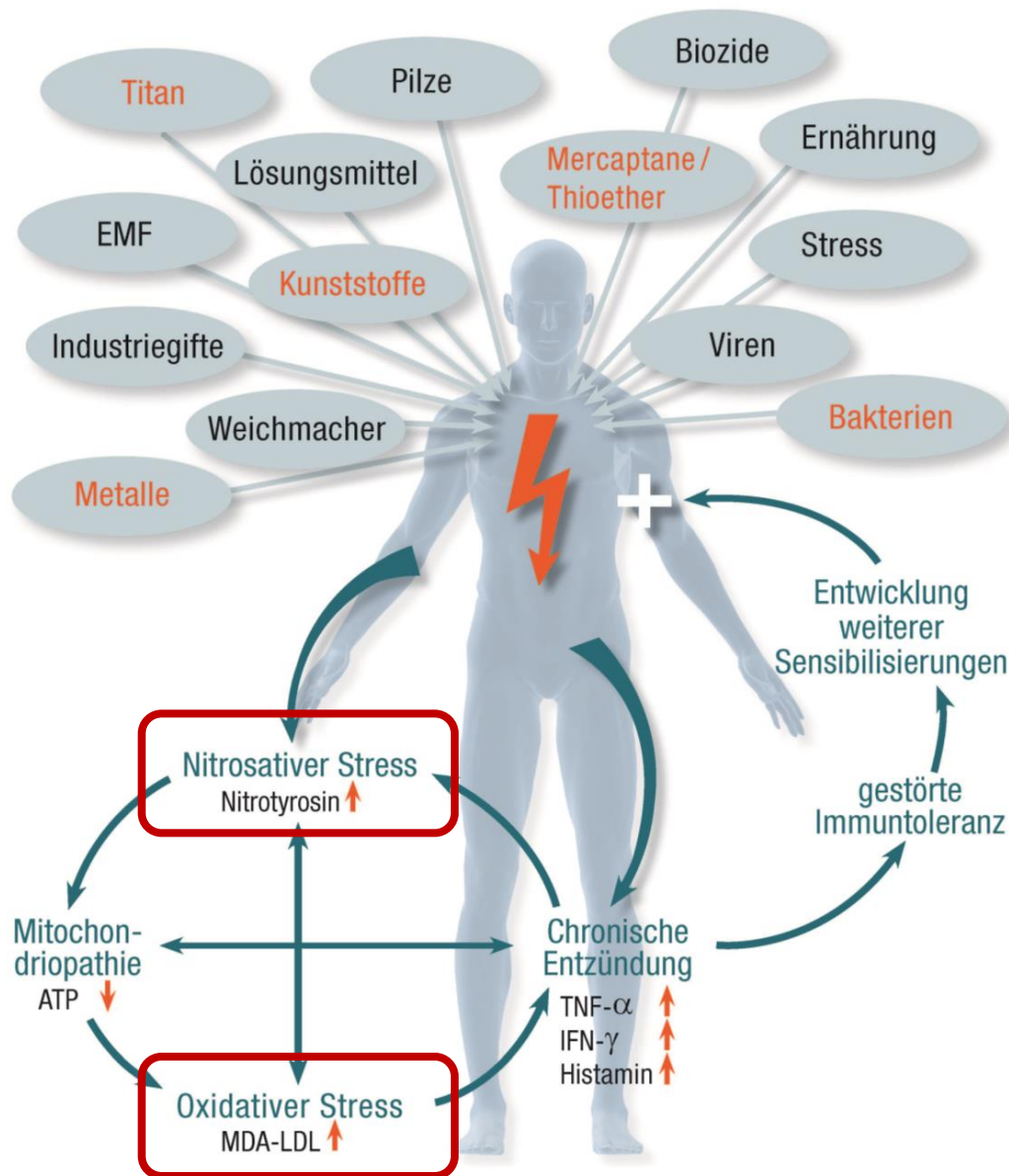
Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang	[REDACTED]	Ausgang	[REDACTED]	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Nachweis einer Mastzell-assoziierten Entzündung	122	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1.45	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	94.6	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	1322	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	18.4	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Nachweis einer systemische myelomonozytären Entzündung (TNF-a) ohne Beteiligung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).	312	pg/ml	< 900

Keine Abweichungen = keine Entzündung sondern stabile Toleranz

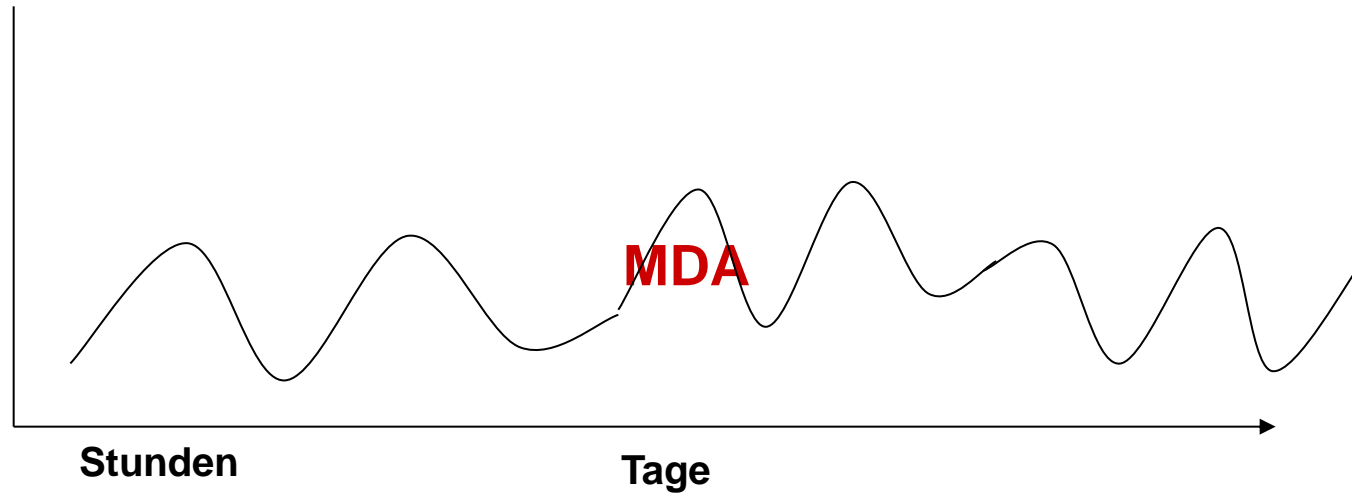
Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht 1 [REDACTED] MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang	[REDACTED]	Ausgang	[REDACTED]	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung	34.6	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) ATP liegt im Normbereich. Kein Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	4.37	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	34.2	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.	388	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	6.4	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Kein Hinweis auf eine myelomonozytären Entzündung (normales TNF-a) oder Aktivierung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).	217	pg/ml	< 900



Oxidativer Stress → Malondialdehyd (MDA)

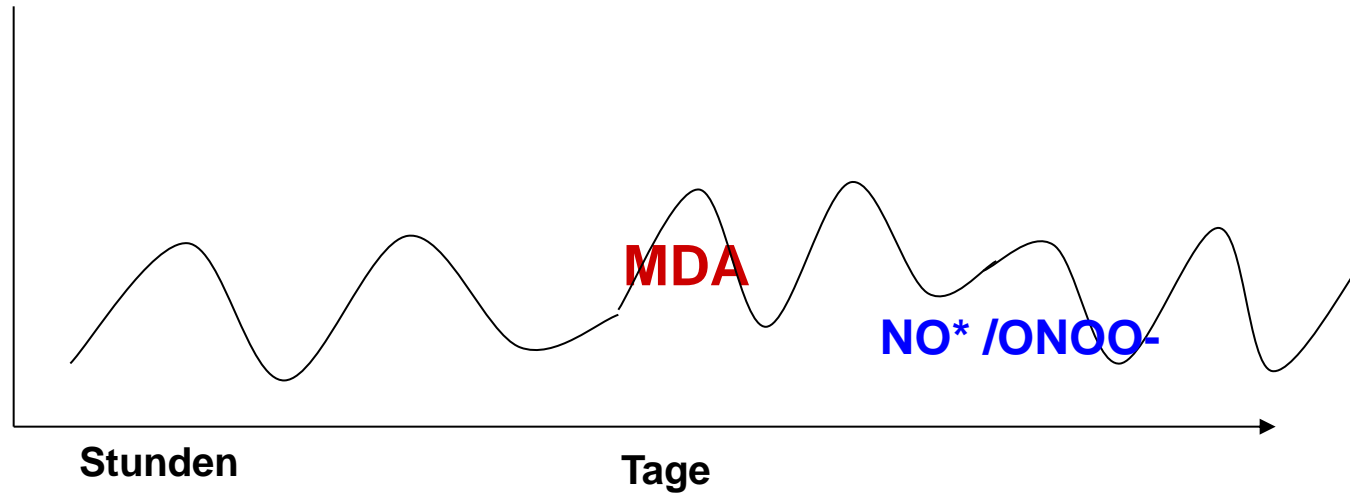
Serumspiegel



Oxidativer Stress → Malondialdehyd (MDA)

Nitrosativer Stress → NO* /ONOO⁻

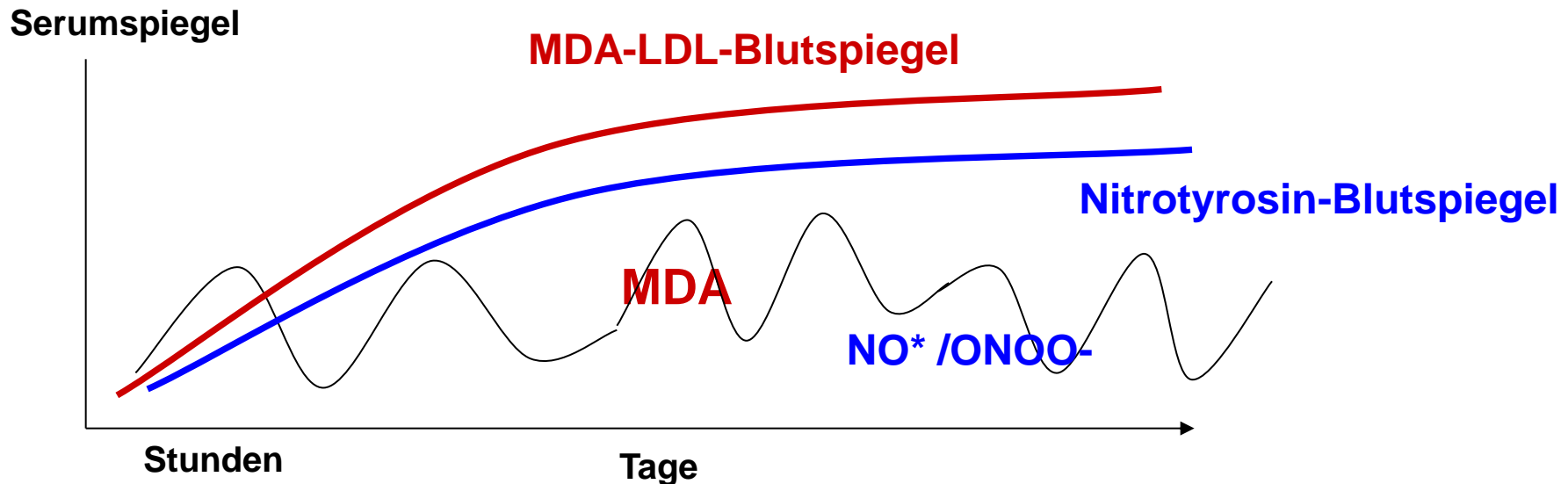
Serumspiegel



MDA-LDL und Nitrotyrosin sind stabile Biomarker für die Malondialdehyd- bzw. NO^{*}/ONOO^{*}-Belastung

Oxidativer Stress → Malondialdehyd (MDA) → MDA-LDL

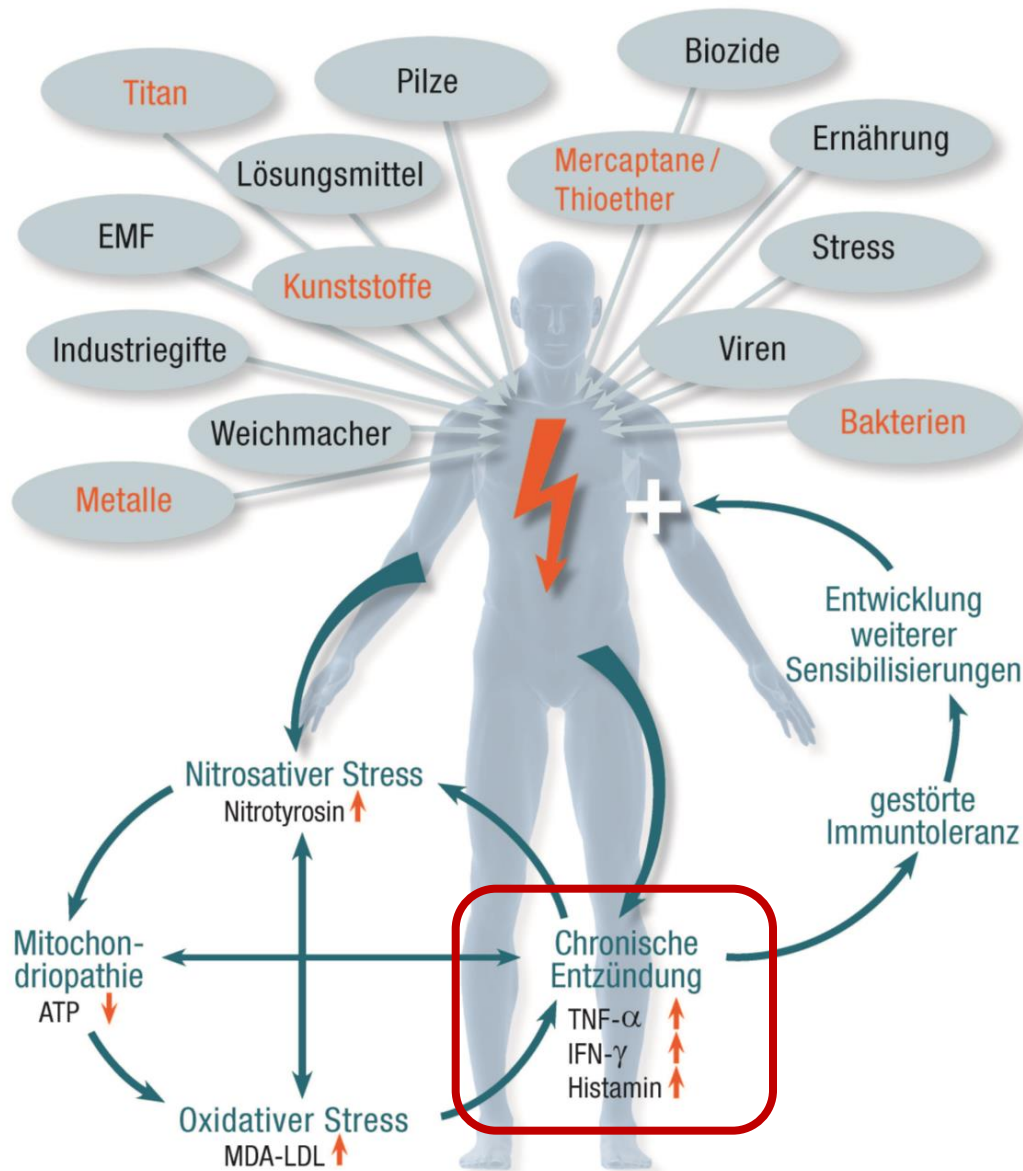
Nitrosativer Stress → NO^{*} /ONOO⁻ → Nitrotyrosin

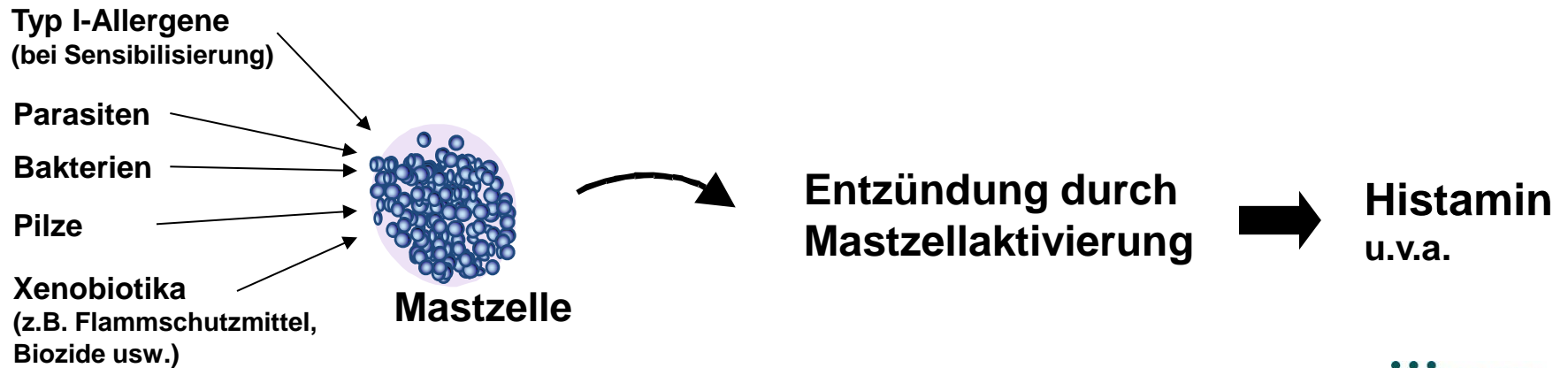
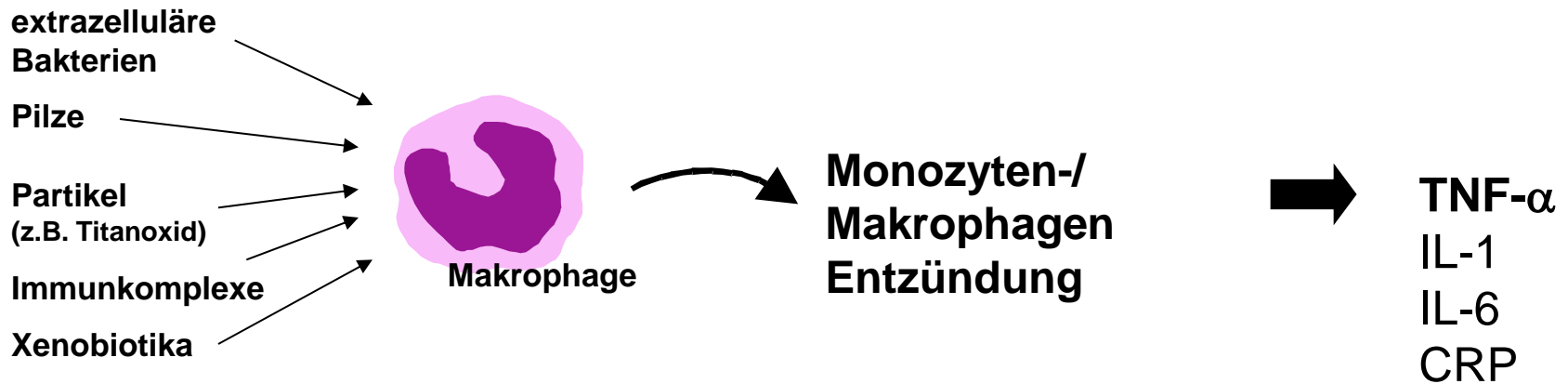
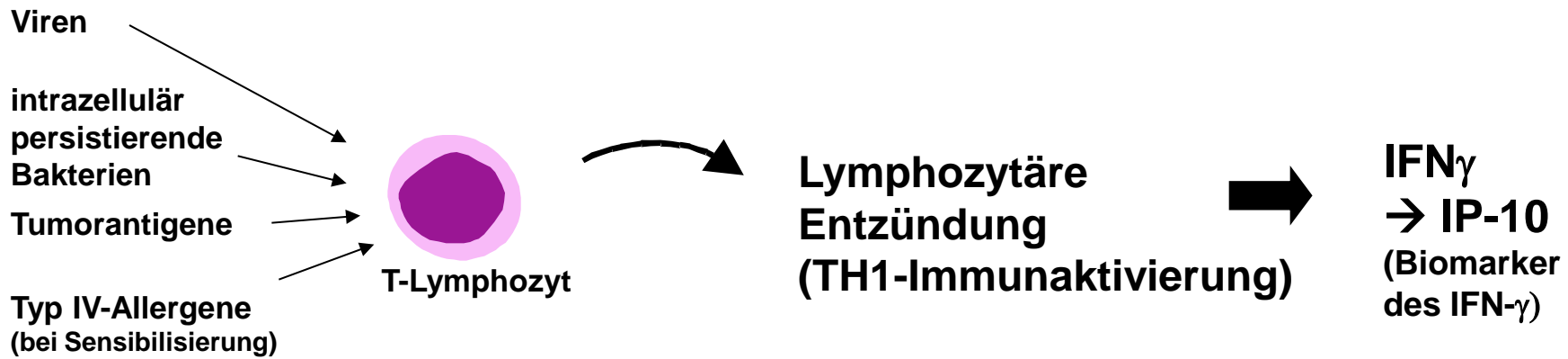


Oxidativer und Nitrosativer Stress sind hier "führend".

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de																												
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Untersuchung</th> <th>Ergebnis</th> <th>Einheit</th> <th>Referenzbereich*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung</td> <td>24.5</td> <td>ng/ml</td> <td>< 75</td> </tr> <tr> <td>ATP intrazellulär^{oo} (CLIA) Leicht vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine latent gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.</td> <td>1.97</td> <td>µM</td> <td>> 2.0</td> </tr> <tr> <td>MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.</td> <td>133</td> <td>U/l</td> <td>< 40</td> </tr> <tr> <td>Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).</td> <td>1066</td> <td>nmol/l</td> <td>< 630</td> </tr> <tr> <td>TNF-alpha i.S. (CLIA)</td> <td>11.5</td> <td>pg/ml</td> <td>< 8.1</td> </tr> <tr> <td>IP-10 i. Serum (PIA) Hinweis auf eine leichte myelomonozytären Entzündung (TNF-a) ohne Aktivierung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).</td> <td>384</td> <td>pg/ml</td> <td>< 900</td> </tr> </tbody> </table>					Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*	Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung	24.5	ng/ml	< 75	ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Leicht vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine latent gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1.97	µM	> 2.0	MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	133	U/l	< 40	Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	1066	nmol/l	< 630	TNF-alpha i.S. (CLIA)	11.5	pg/ml	< 8.1	IP-10 i. Serum (PIA) Hinweis auf eine leichte myelomonozytären Entzündung (TNF-a) ohne Aktivierung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).	384	pg/ml	< 900
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*																													
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Kein Hinweis auf eine Mastzell-assoziierte Entzündung	24.5	ng/ml	< 75																													
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Leicht vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine latent gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1.97	µM	> 2.0																													
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	133	U/l	< 40																													
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	1066	nmol/l	< 630																													
TNF-alpha i.S. (CLIA)	11.5	pg/ml	< 8.1																													
IP-10 i. Serum (PIA) Hinweis auf eine leichte myelomonozytären Entzündung (TNF-a) ohne Aktivierung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).	384	pg/ml	< 900																													

Immunaktivierung steht im Zentrum der Entzündung





Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]		

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Deutliche Mastzell-assoziierte Entzündung	173	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	0.77	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	38.4	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.	612	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	54.3	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Deutliche myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) und Aktivierung der TH1-Lymphozyten (IP-10).	4943	pg/ml	< 900

Was passiert bei akuter Entzündung ?

Knochen

Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8
Gewebe-/Kollagenabbau

Muskel

Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓
Schmerzwahrnehmung ↑

Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)
T-Zellaktivierung (IFN-g ↑)
Induktion von Sauerstoff und NO-Radikalen

Nervensystem

Fieber,
Anorexie
Fatigue
Aktivierung der HHN- und
SAM-Achse
IDO-Aktivität ↑

Hormonsystem

ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte

TNF- α
IL-1
(IFN γ , Histamin)

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen

Was passiert bei chronischer Entzündung ?

Knochen

Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Osteoporose
Parodontitis
Periimplantitis

Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8
Gewebe-/Kollagenabbau

Frühgeburten
Wundheilungsdefekte
Parodontitis

Muskel

Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓
Schmerzwahrnehmung ↑

Myalgie

Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Kachexie
Fettstoffwechselstörung

Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)
T-Zellaktivierung (IFN-g ↑)
Induktion von Sauerstoff und NO-Redialen

Entzündungssymptome
Oxidativer/nitrosativer Stress

Nervensystem

Fieber,
Anorexie
Fatigue
Aktivierung der HHN- und
SAM-Achse
IDO-Aktivität ↑
Depression
Schlafstörungen

Hormonsystem

ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte

Infertilität
Libidoverlust
Insulinresistenz

TNF-α
IL-1
(IFN γ , Histamin)

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen

Arteriosklerose
Schlaganfallrisiko ↑

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue/Depression

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, Histamin, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

5. Energiemangel (Störung der Mitochondrienfunktion)

ATP, TNF- α , Nitrotyrosin

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue/Depression

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, Histamin, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

5. Energiemangel (Störung der Mitochondrienfunktion)

ATP, TNF- α , Nitrotyrosin

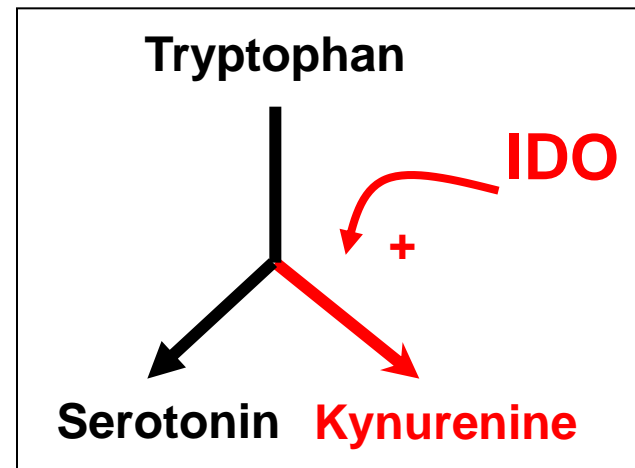
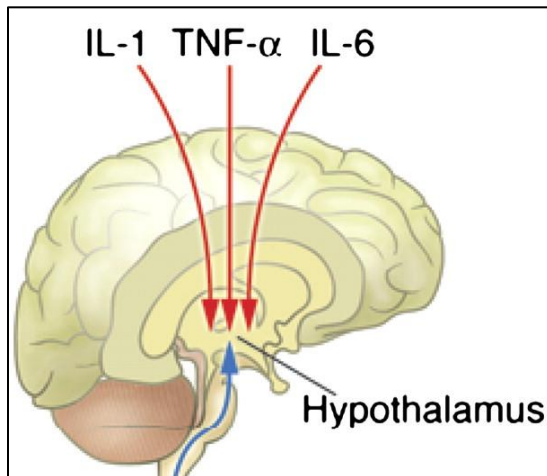
Entzündungsmediatoren fördern eine Depressions-Fatigue-Symptomatik über zwei Regelkreise

Proentzündliche
Zytokine



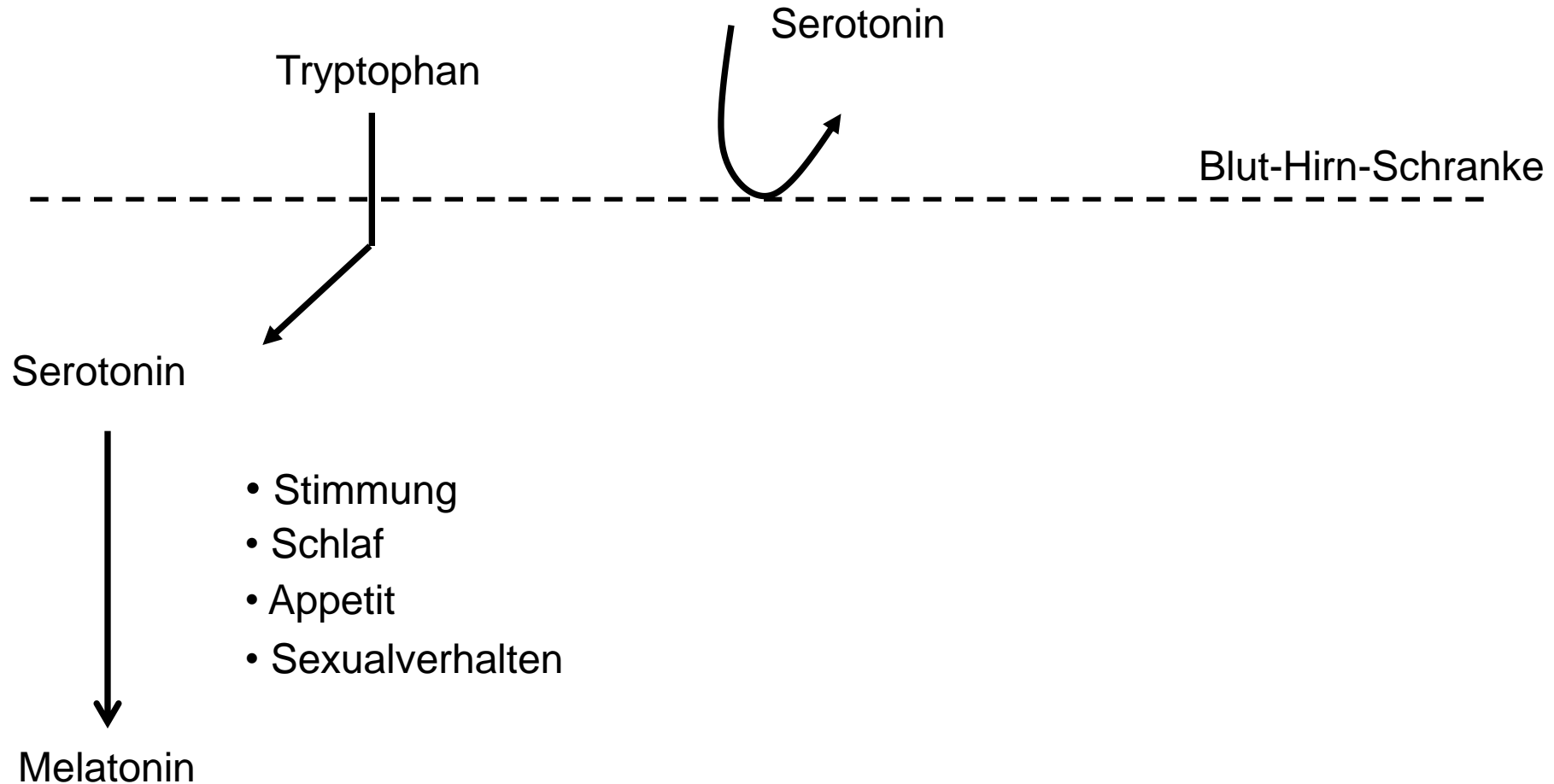
direkte Wirkung im ZNS

Aktivierung der Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)

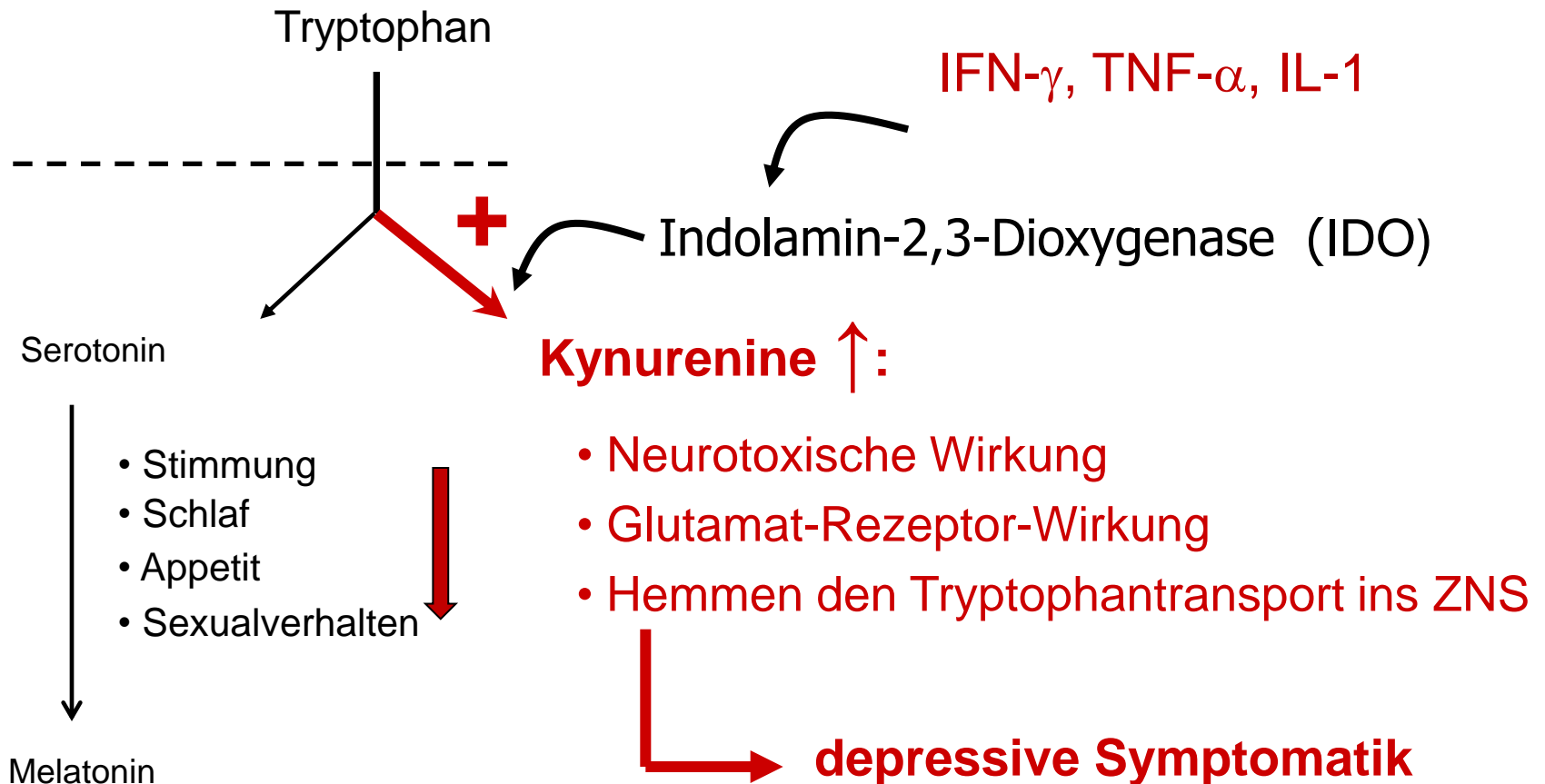


Depressions-Fatigue-Symptomatik

Tryptophan – Serotonin - Melatoninstoffwechsel



Tryptophan – Serotonin - Melatoninstoffwechsel



Zwei depressionsfördernde Effekte von hoher IDO-Aktivität:

1. Tryptophan-Verknappung
2. Kynurenin-Überschuss

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang 23.11.12	Ausgang 30.11.12		

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.	121.8	µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.52	mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	4.98	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.36	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	3.7		1.3 - 3.0

Tryptophan-Substitution immer erst bei normalisierter IDO-Aktivität beginnen !

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue/Depression

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, **Histamin**, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

IL-1, IL-6, TNF- α

5. Energiemangel (Störung der Mitochondrienfunktion)

ATP, TNF- α , Nitrotyrosin

Mastzellen werden vielfältigst aktiviert und sezernieren mehr als 40 Mediatoren

Allergene bei Bindung
an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien
LPS

Komplement
Anaphylatoxine
Neuropeptide
Substanz P
Endothelin-1
TNF- α , IL-1 u.a.

Oxytocin
Leukotriene
Prostaglandine
Cannabinoide
Adenosin

Histaminliberatoren
(Kontrastmittel, ASS Chemikalien,
Erdbeeren, u.v.a.)

IL-1, IL-2,
IL-3, IL-4,
IL-5, IL-6,
IL-8, IL-10,
IL-13, TNF- α ,
MIPs,
GM-CSF,
TGF- β ,
 β FGF,
Histamin
VPF/VEGF,
PGD₂, LTB₄,
LTC₄, PAF,
Serotonin
ECP
Heparin,
Chondroitinsulfat,
Chymase,
Tryptase,
Cathepsin G

Histamin macht viel mehr als nur Allergiesymptome, weil es über 4 Rezeptortypen wirkt.

H1-Rezeptoren:

Vasodilatation, Bronchuskonstriktion, Hautrötung, Tag-Nacht-Rhythmus
Erbrechen, Aktivierung HHN-Achse → Adrenalinfreisetzung aus Nebennieren,
NF κ B-Aktivierung in Makrophagen, IL1 und TNF- α -Ausschüttung

H2-Rezeptoren

Salzsäureproduktion im Magensatz, Herzschlag (positiv inotrop),
Reflex tachykardie, Dillatation von Arteriolen, Aktivierung HHN-Achse

H3-Rezeptoren

zentrale Regulation des Hunger- und Durstgefühls, der Körpertemperatur und
des Blutdrucks.

Rückkoppelnde Hemmung der Histaminausschüttung, hemmender Einfluss auf
noradrenerge, serotoninerge, cholinerge, dopaminerge und glutaminerge
Neuronen.

H4-Rezeptoren

Chemotaxis für Mastzellen, Eosinophile und T-Zellen,
Vorkommen in Thymus, in der Milz, im Dünndarm und im Dickdarm

Histamin macht viel mehr als nur Allergiesymptome, weil es über 4 Rezeptortypen wirkt.

H1-Rezeptoren:

Vasodilatation, Bronchuskonstriktion, Hautrötung, Tag-Nacht-Rhythmus
Erbrechen, Aktivierung HHN-Achse → Adrenalinfreisetzung aus Nebennieren,
NF κ B-Aktivierung in Makrophagen, IL1 und TNF- α -Ausschüttung

H2-Rezeptoren

Salzsäureproduktion im Magensatz, Herzschlag (positiv inotrop),
Reflex tachykardie, Dillatation von Arteriolen, Aktivierung HHN-Achse

H3-Rezeptoren

zentrale Regulation des Hunger- und Durstgefühls, der Körpertemperatur und
des Blutdrucks.

Rückkoppelnde Hemmung der Histaminausschüttung, hemmender Einfluss auf
noradrenerge, serotoninerge, cholinerge, dopaminerge und glutaminerge
Neuronen.

H4-Rezeptoren

Chemotaxis für Mastzellen, Eosinophile und T-Zellen,
Vorkommen in Thymus, in der Milz, im Dünndarm und im Dickdarm

Nervensystem

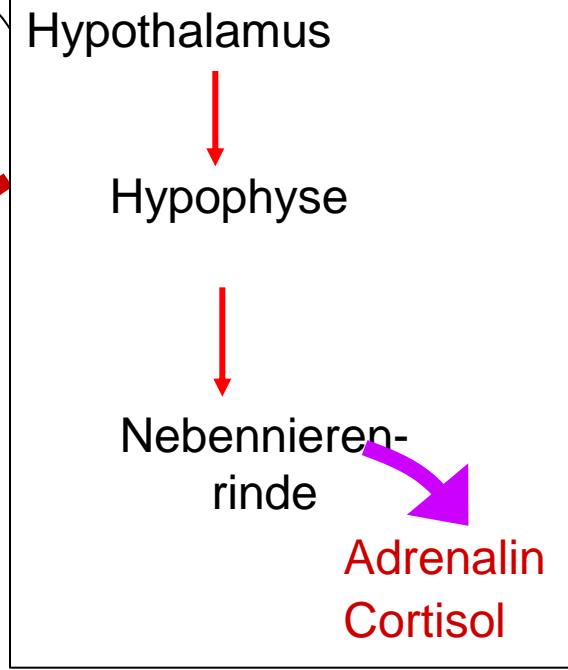
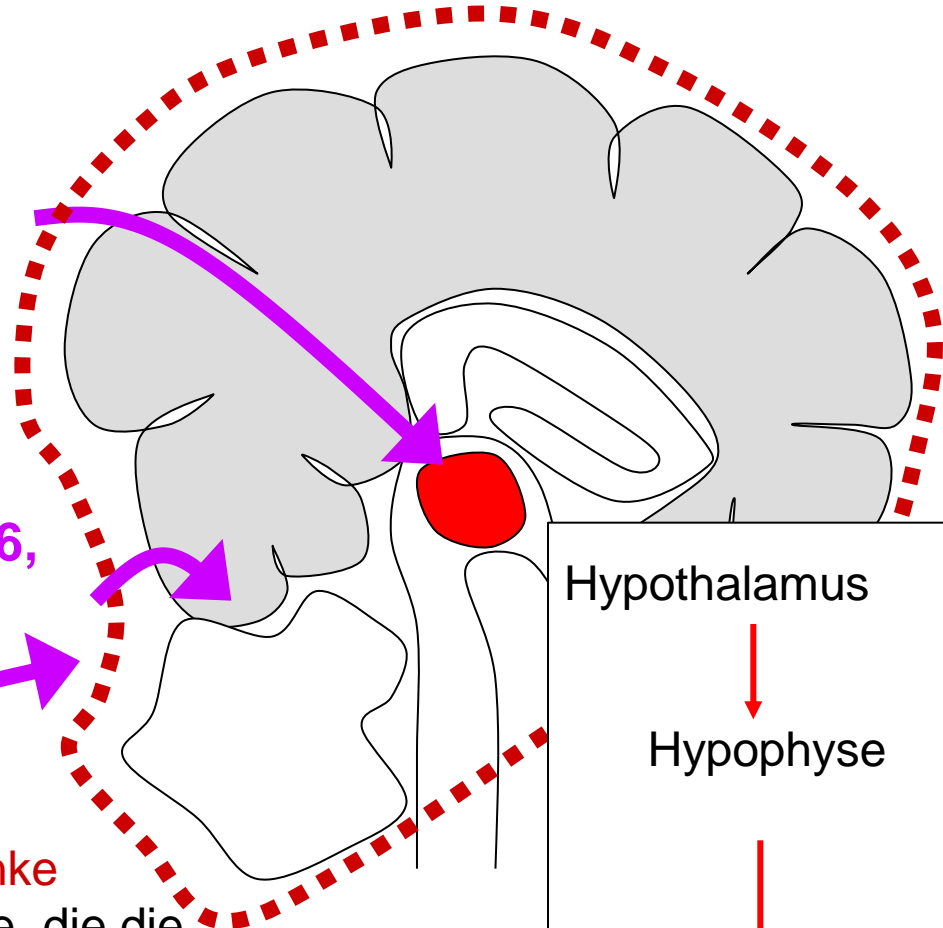
Immunsystem

Histamin wirkt direkt und indirekt auf die Hypothalamus/Hypophysen/Nebennierenachse

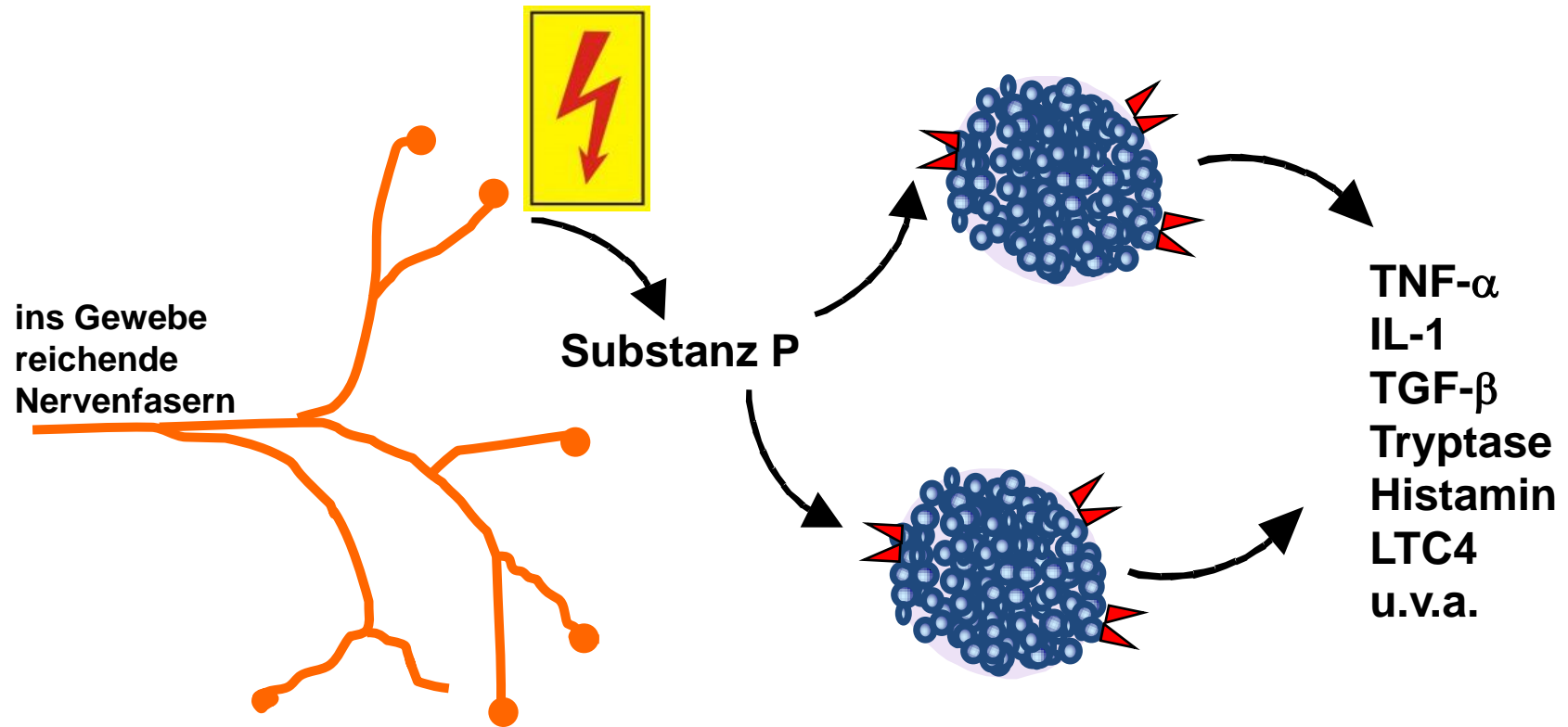
Aktivierung der HHN-Achse über H1- und H2-Rezeptoren im Hypothalamus

IL-1, IL-6,
TNF- α

Macht **Blut-Hirn-Schranke** durchlässig für Zytokine, die die HHN-Achse aktivieren



Intestinale Mastzellen werden durch Neuropeptide aktiviert



d.h., Stress kann über lokale Freisetzung von Neuropeptiden die Mastzellen aktivieren.

Neuropeptide sind potente Mastzellaktivatoren

Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien
Lipopolysaccharide

Komplement
TNF- α , IL-1 u.a.

Leukotriene
Prostaglandine

Neurotensin

Substanz P

CRH

Oxytocin

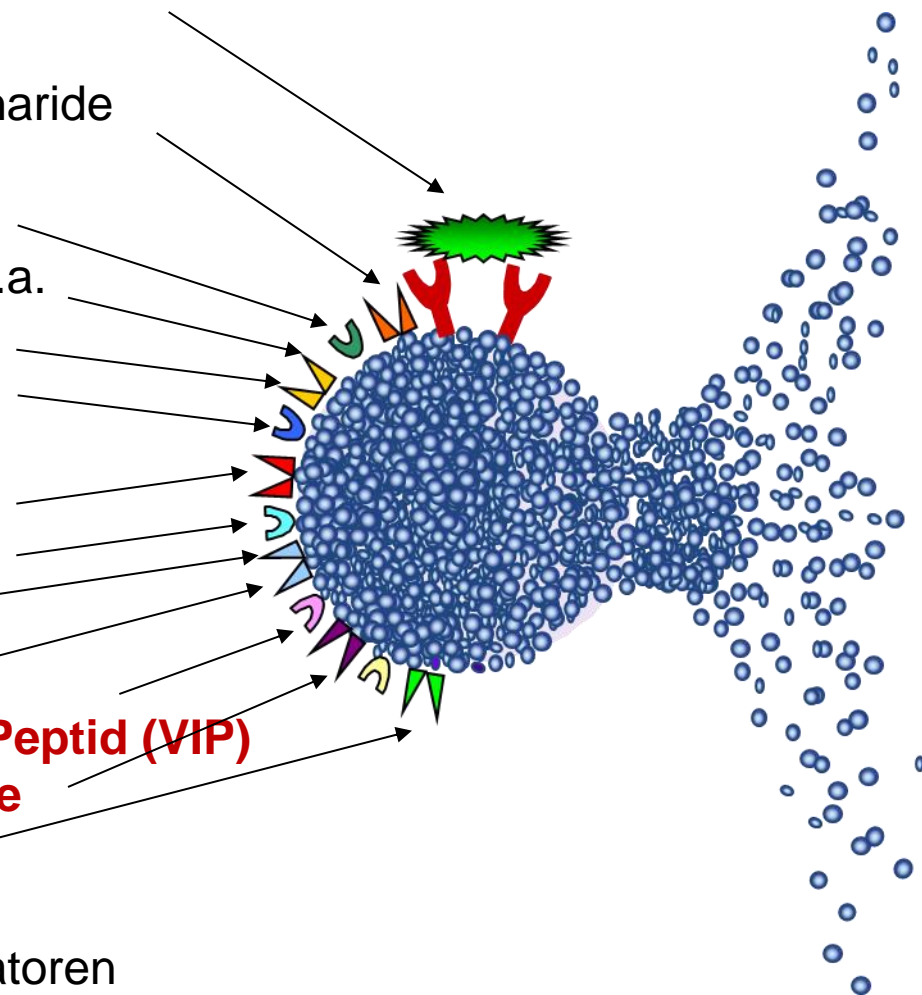
Intestinales Peptid (VIP)

Cannabinoide

Adenosin

Histaminliberatoren

(Kontrastmittel, ASS Chemikalien, Erdbeeren, u.v.a.)



IL-1

IL-3

IL-6

IL-8

IL-10

IL-13,

TNF- α

MIPs

GM-CSF

bFGF

Histamin

Tryptase

TGF- β

VPF/VEGF

PGD₂, LTB₄

LTC₄, PAF

Serotonin

ECP

Heparin

Chondroitinsulfat

Chymase

Cathepsin G

Beispiele für klinische Symptome durch Mediatoren der „silent inflammation“

1. Fatigue/Depression

IFN- γ , TNF- α , IL-1, ATP, Histamin, Serotonin, Melatonin

2. Infertilität/Libidoverlust

TNF- α , IL-1

3. Insulinresistenz & Adipositas

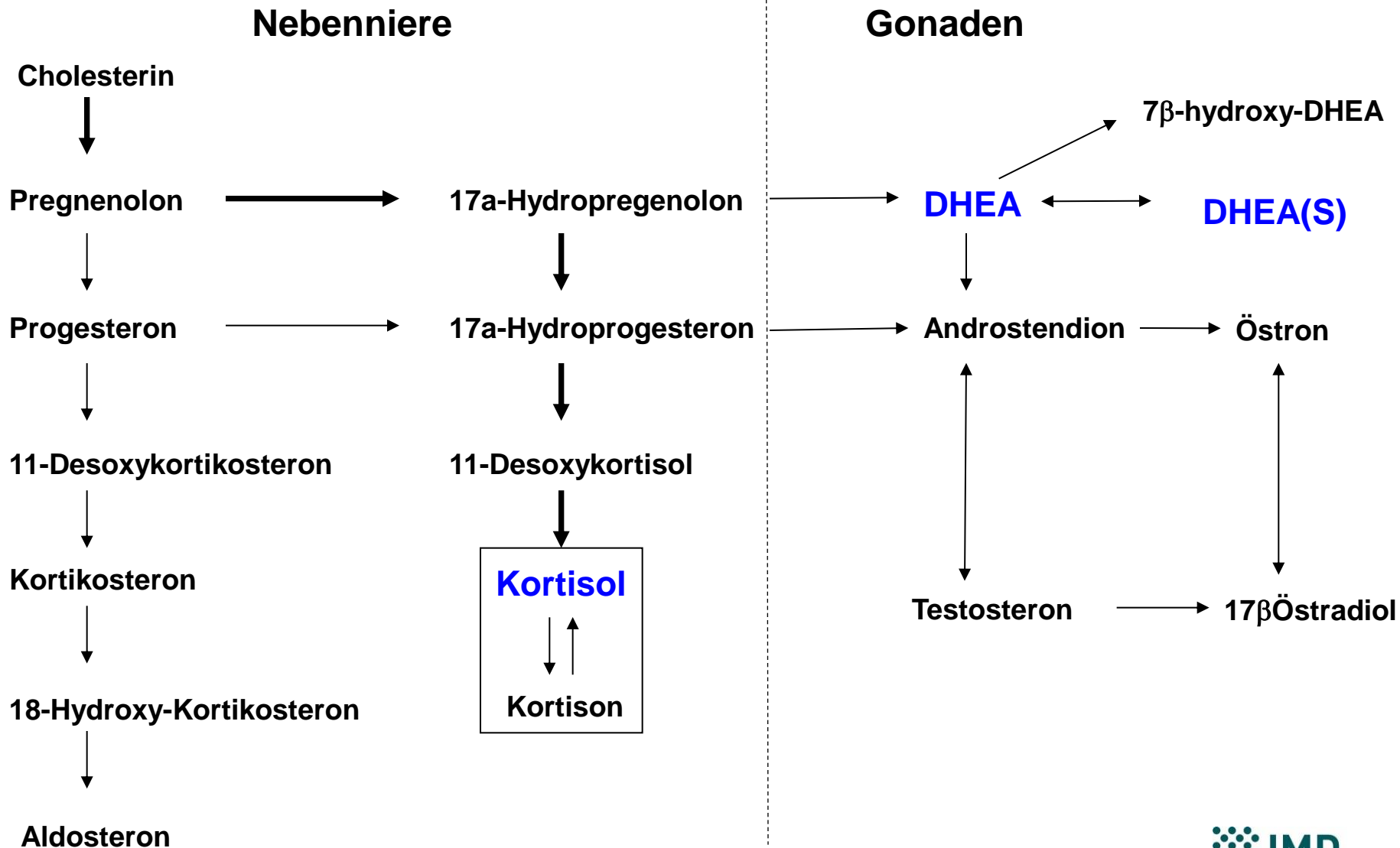
TNF- α , IL-1, IL-6

4. Kataboler Knochenstoffwechsel (Parodontitis, Osteoporose)

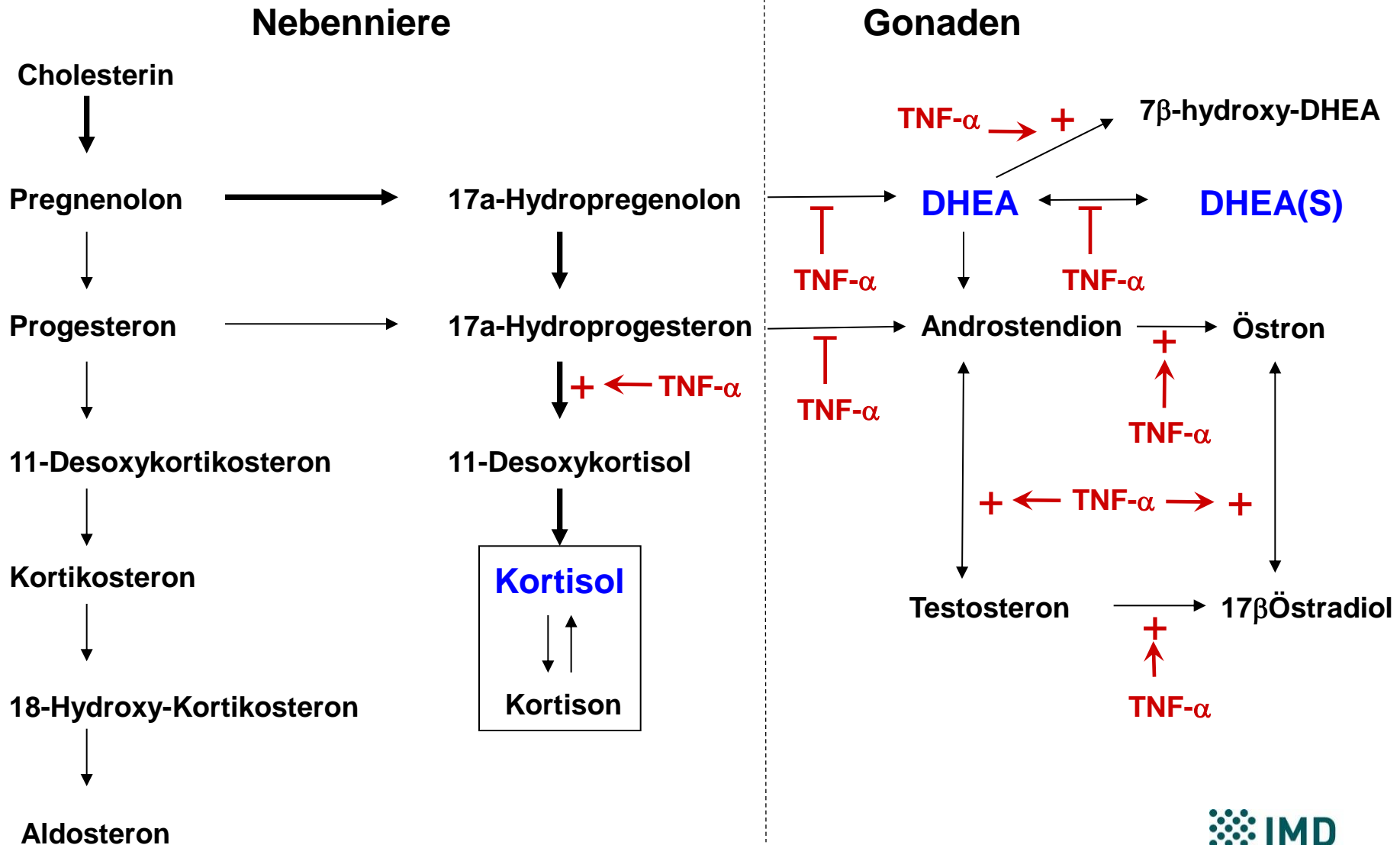
IL-1, IL-6, TNF- α

5. Energiemangel (Störung der Mitochondrienfunktion)

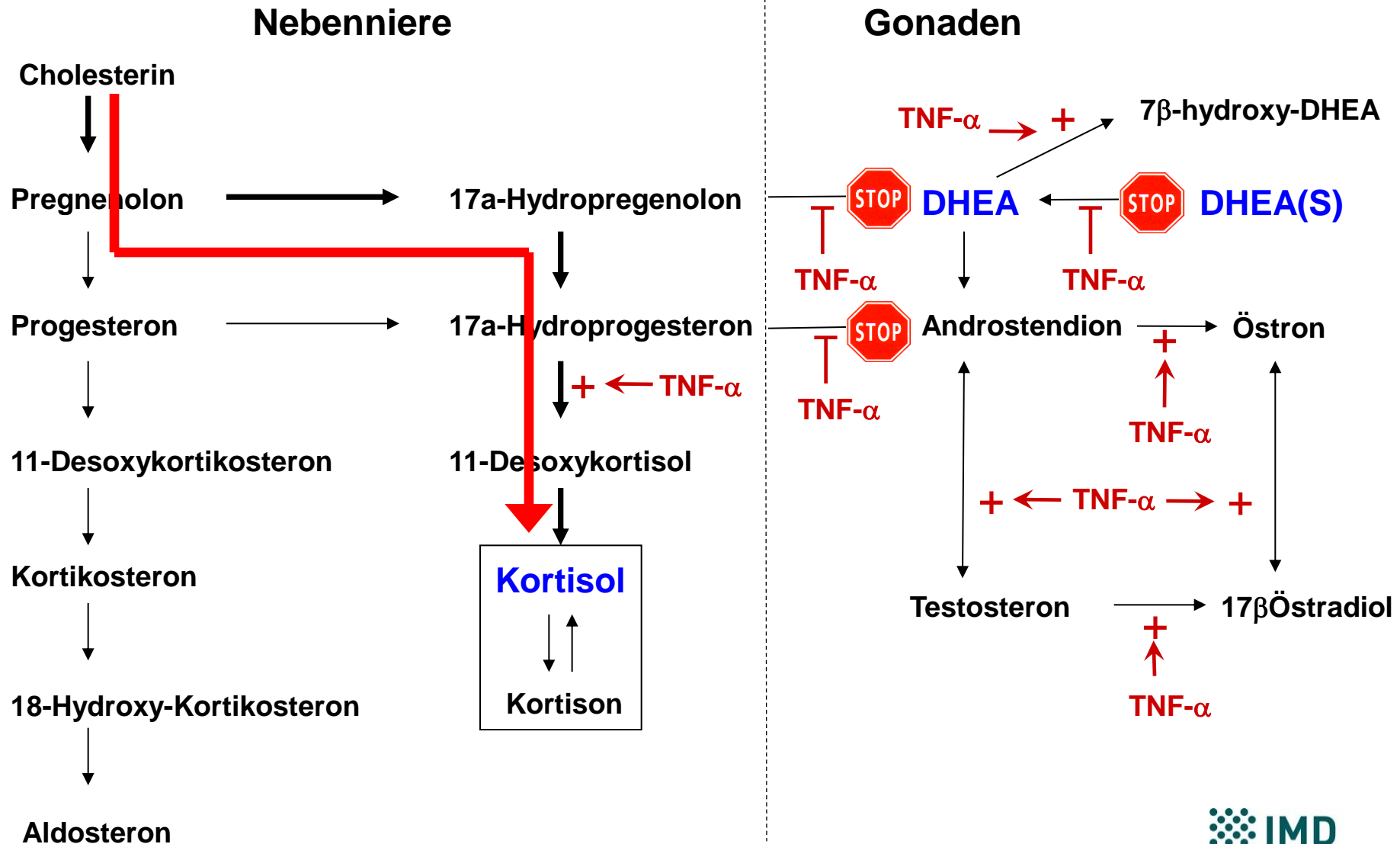
ATP, TNF- α , Nitrotyrosin



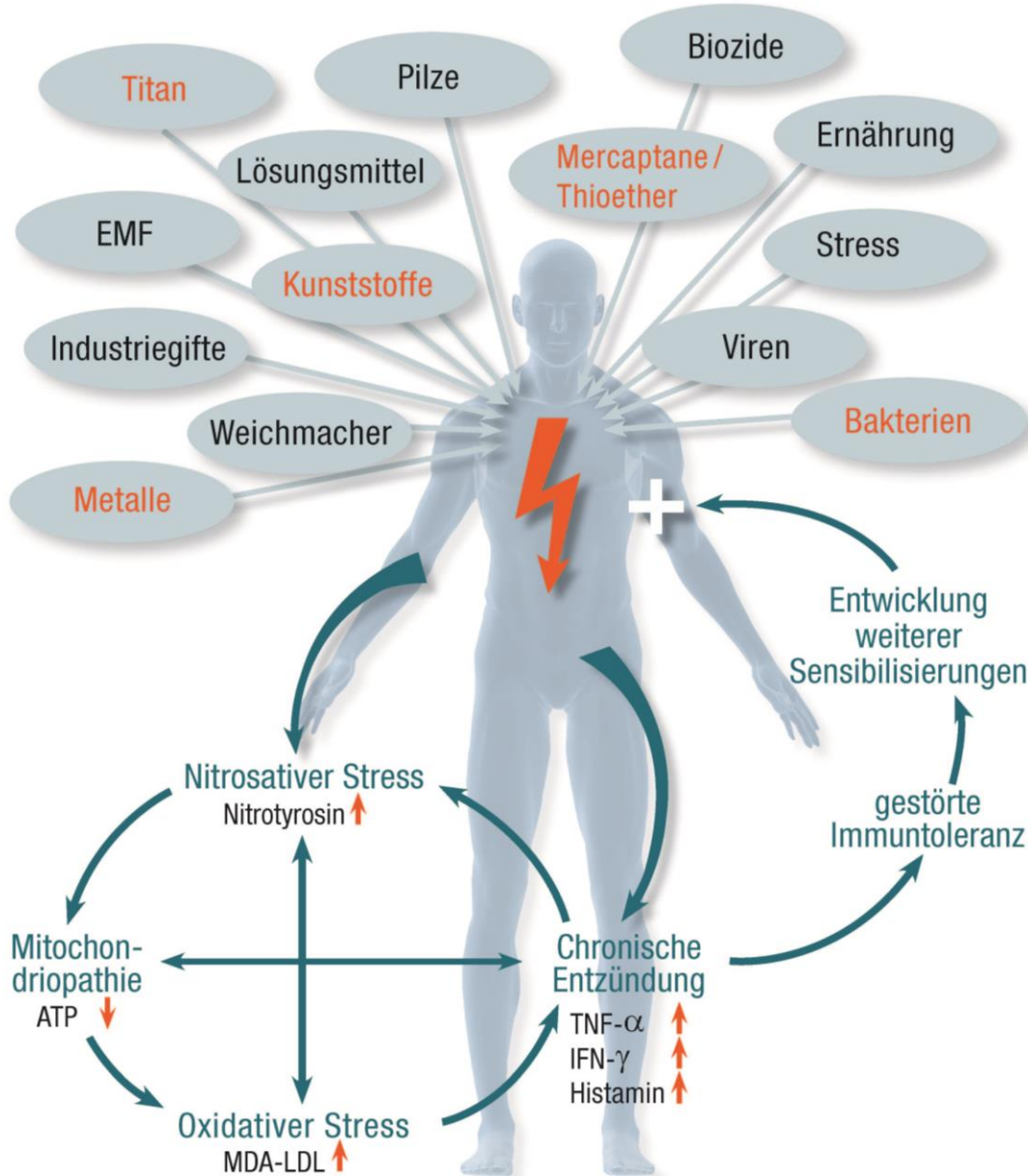
Proentzündliche Zytokine beeinflussen Enzyme des Hormonstoffwechsels



TNF- α induziert Kortisol und hemmt Sexualhormone



Diagnostik und Therapie erfolgt auf 2 Ebenen



2.

Suche und Elimination der individuell relevanten Trigger

1.

Diagnostik und Therapie der zellulären Funktionsdefizienz (Spurenelemente, Vitamine, Antioxidanzien, Antientzündliche Massnahmen u.v.a.m.)

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Kein Hinweis auf Mastzell-assoziierte Entzündung	41.8	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1.27	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	28.4	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.	455	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	43.8	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Hinweis auf eine myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ohne Aktivierung der TH1-Lymphozyten (IP-10).	544	pg/ml	< 900

Die entzündungshemmende Wirkung vieler naturheilkundlicher Präparate ist durch Suppression der Toll like-Rezeptoren auf Makrophagen zu erklären

Specific inhibition of MyD88-independent signaling pathways of TLR3 and TLR4 by **resveratrol**.
J Immunol. 2005;175:3339-46

Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by **curcumin**.
*Biochem Pharmacol.*2006;72:62-9

S-adenosylmethionine prevents the up regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling caused by chronic ethanol feeding in rats.
Exp Mol Pathol. 2011;90:239-43

Modulation of the immune system by **Boswellia serrata extracts and boswellic acids**.
Phytomedicine. 2010 Sep;17(11):862-7.

Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes.
Rheumatology 2010;49:1466-71

Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated by through the inhibition of receptor oligomerization.
Biochem Pharmacol. 2008;75:494-502

Walnut extract inhibits LPS-induced activation of BV-2 microglia via internalization of TLR4
Inflammation. 2010;33:325-33.

Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum/Geschlecht 17.05.1966 / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang 05.09.16		

Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich*





TNF-alpha-Hemmtest

Der TNF-a-Basiswert ist die Bezugsgröße mit der die TNF-a-Werte der einzelnen Präparate verglichen werden.

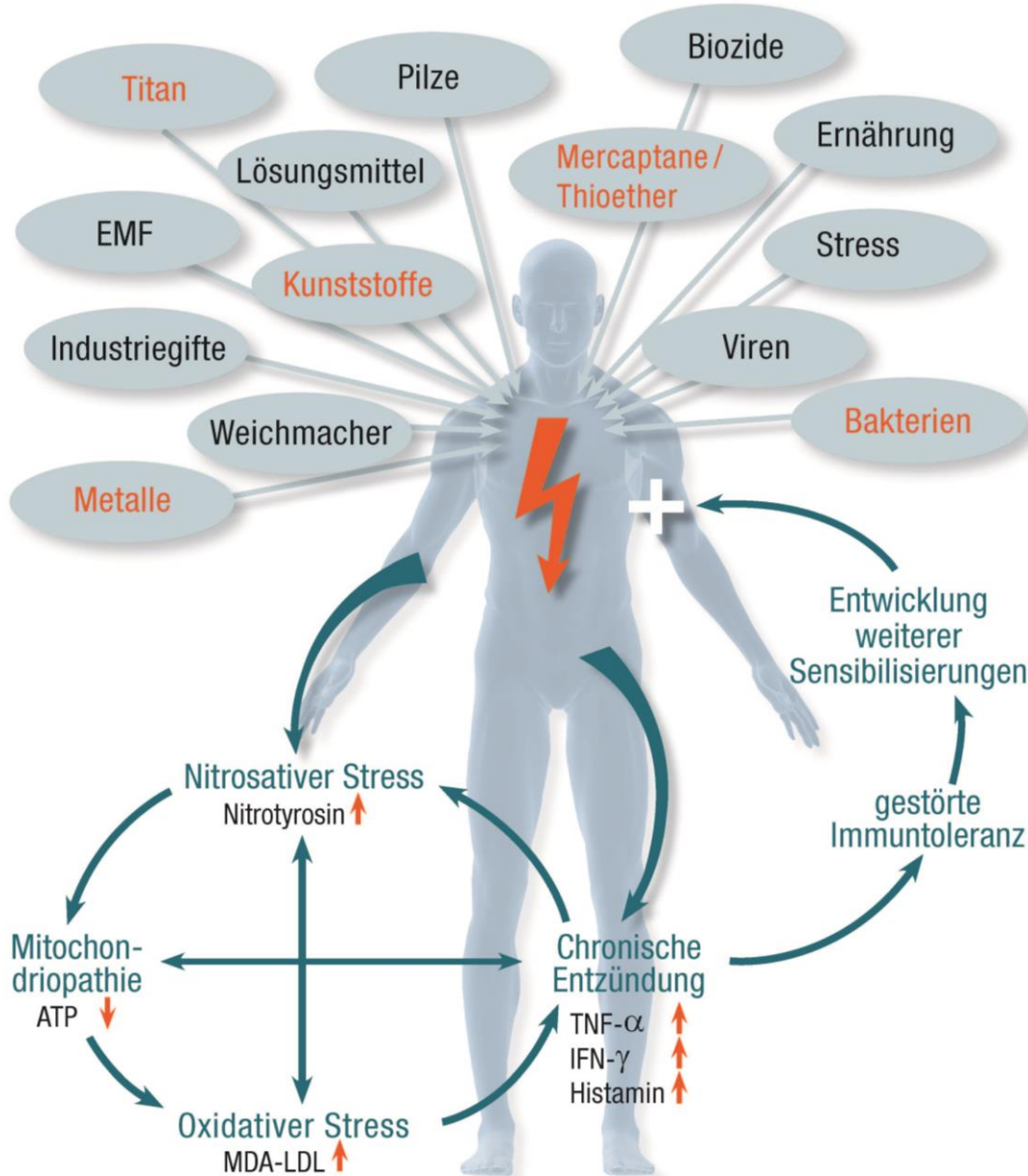
Werte die niedriger als der Basiswert sind, zeigen eine anti-entzündliche Wirkung an. Höhere Werte sprechen für einen pro-entzündlichen in vitro-Effekt des jeweiligen Präparates.

Das Curcumin-Präparat und Boswellia serrata zeigen einen TNF-hemmenden und somit anti-entzündlichen Effekt.

Hinweis: TNF-alpha wird hier als Markerzytokin gemessen, da TNF-a das Schlüsselzytokin aktivierter Monozyten/Makrophagen darstellt und am Beginn der Kaskade freigesetzter pro-entzündlicher Zytokine steht. Die Aussagekraft beschränkt sich daher nicht allein auf die TNF-a-Hemmung, sondern auf die Hemmung der inflammatorischen Aktivierungskaskade.

TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1540	pg/ml		
TNF-a Präparat 1	2012	pg/ml		
Resveratrol				
TNF-a Präparat 2	455	pg/ml		
Boswellia serrata				
TNF-a Präparat 3	1409	pg/ml		
S-Adenosylmethionin (SAM)				
TNF-a Präparat 4	212	pg/ml		
Curcumin Complete II				

Diagnostik und Therapie erfolgt auf 2 Ebenen



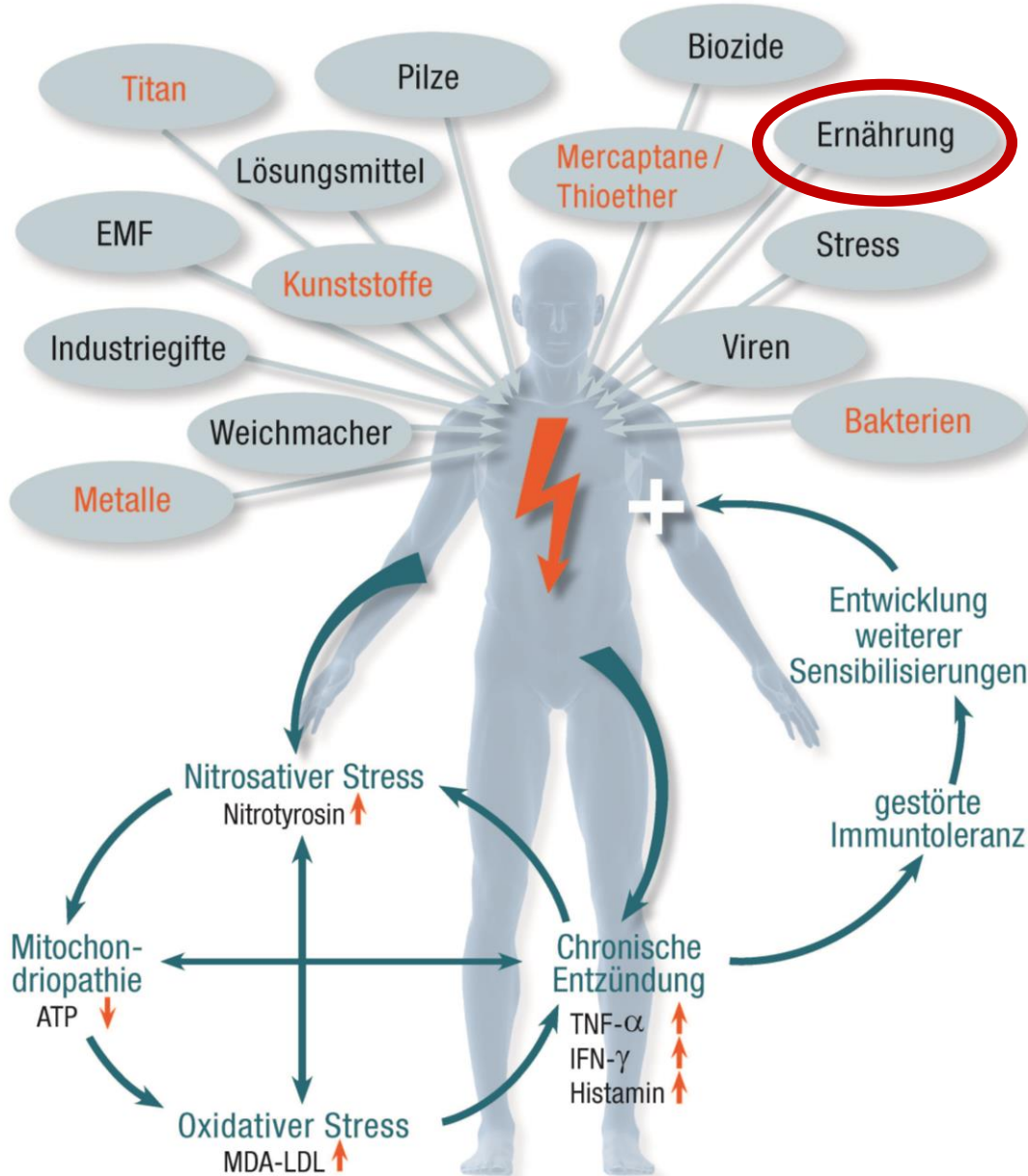
2.

Suche und Elimination der individuell relevanten Trigger

1.

Diagnostik und Therapie der zellulären Funktionsdefizienz (Spurenelemente, Vitamine, Antioxidanzien, Antientzündliche Massnahmen u.v.a.m.)

Ernährung als relevanter Trigger auch ohne Allergie ?





AGE's = Advanced Glycation Endproducts

Patient [REDACTED]	Tagebuch-Nr. 0326483276	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang 11.11.15		

Untersuchung

Ergebnis Einheit

Referenzbereich*

AGE i.S. (ELISA)

132

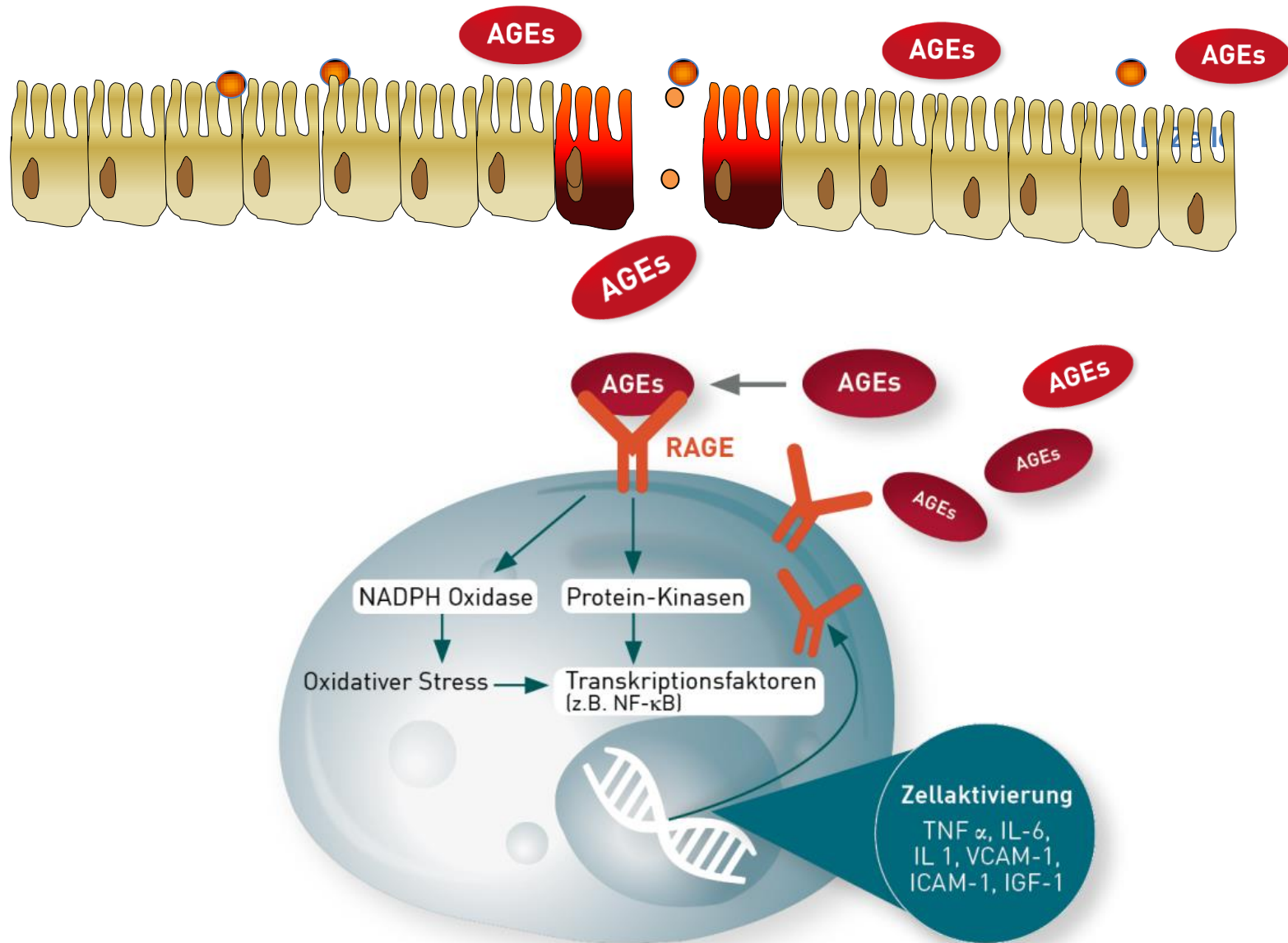
µg/ml

< 67

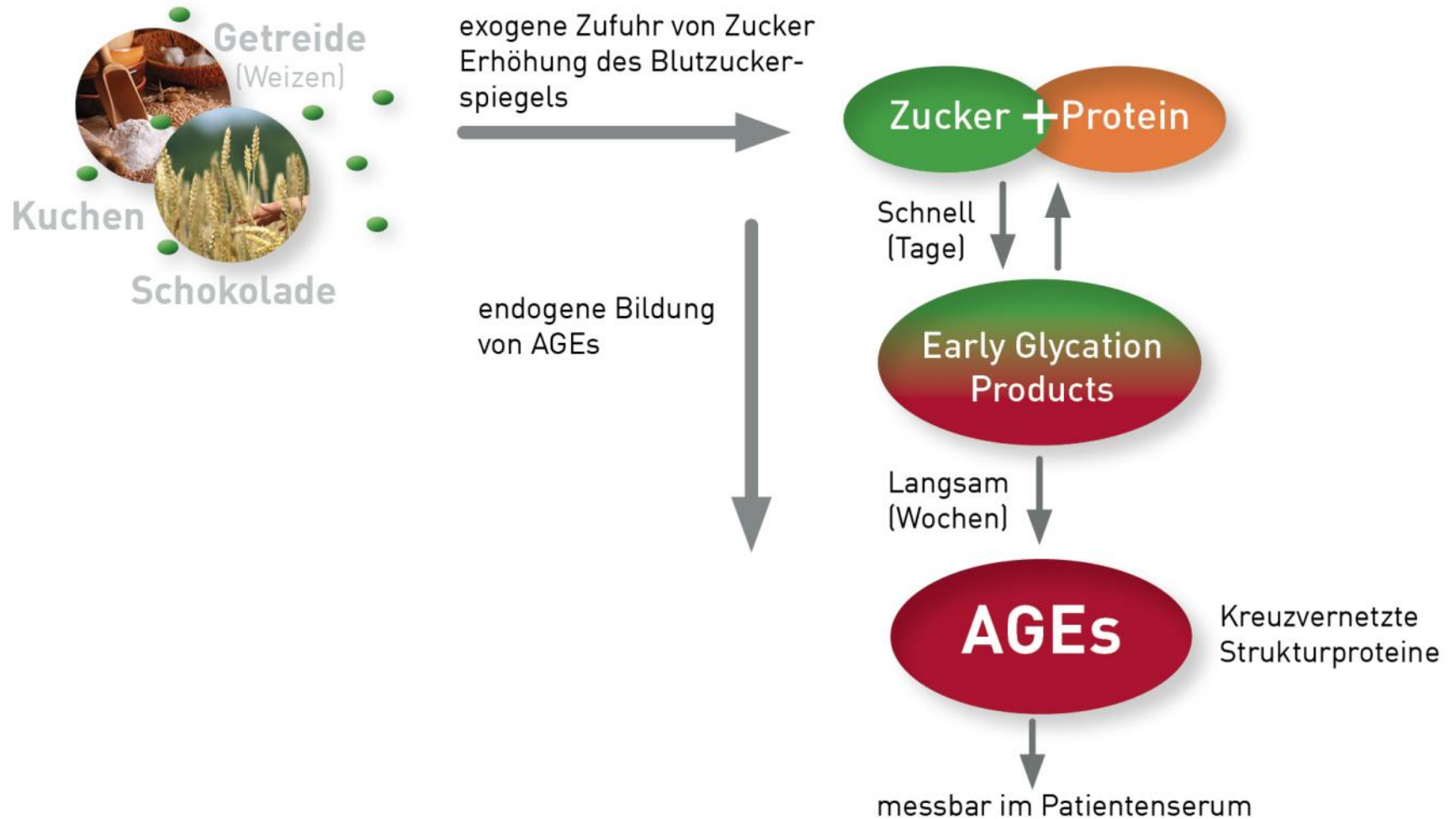
Erhöhte Advanced Glycation Endproducts (AGEs) sind Folge verstärkter endogener Bildung und/oder exogener Aufnahme. Die endogene Bildung erfolgt durch Glykierung von körpereigenen Proteinen durch Fruktose, Galaktose und Glukose. Die Glykierung wird durch oxidativen Stress und chronische Entzündung gefördert.

Wesentliche exogene Quellen sind Lebensmittel mit hohem glykämischen Index, insbesondere fruktosereiche Nahrungsmittel und Getreide sowie Fleischwaren und Käse. Vor allem Grillen, Braten und Frittieren sowie langes Kochen können den AGE-Gehalt um ein Vielfaches erhöhen. Allgemein sind die Lebensmittel AGE-reicher, die viele gesättigte Fettsäuren enthalten.

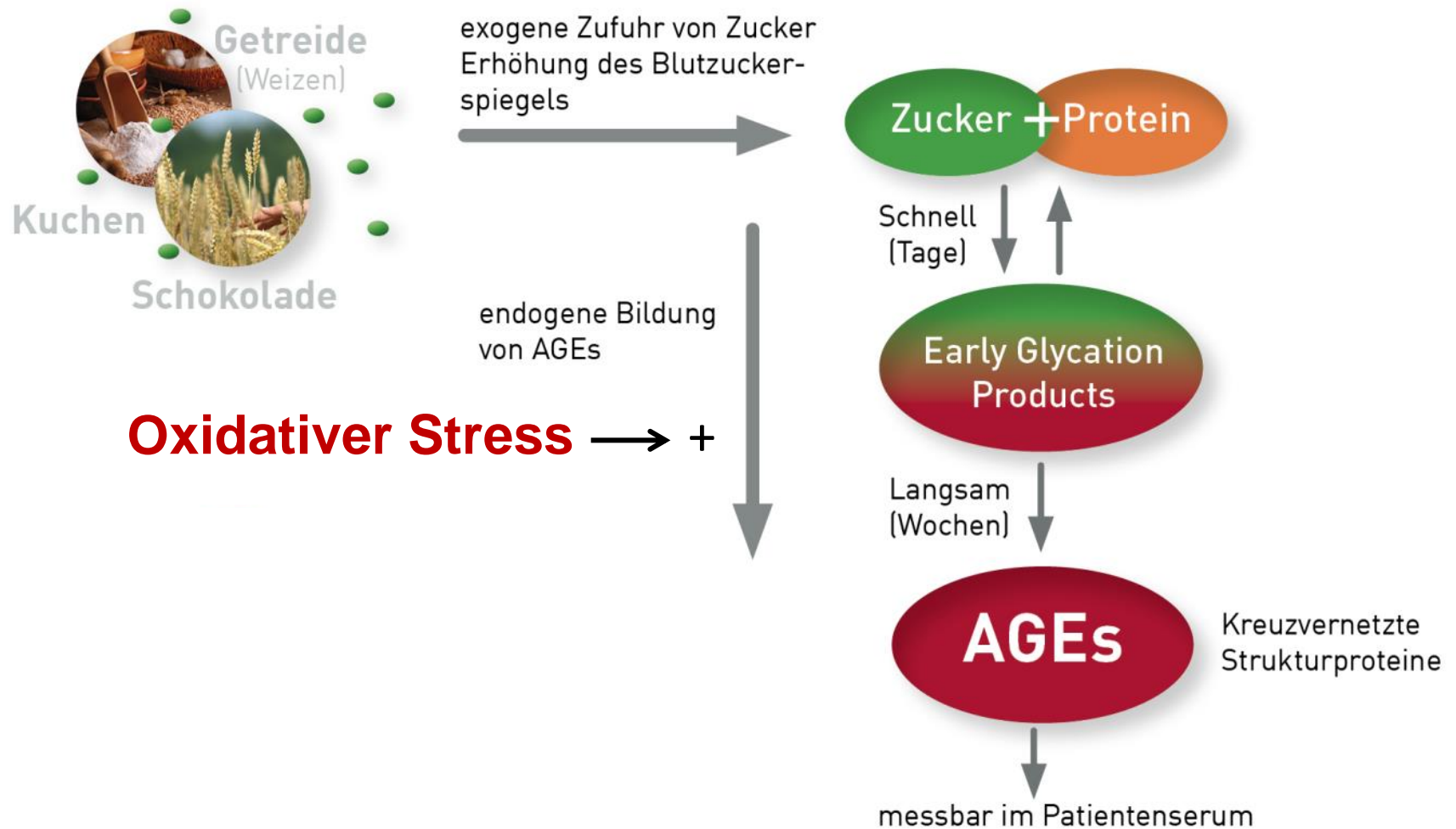
AGE's sind „Brennstoffe“ der systemischen Entzündung



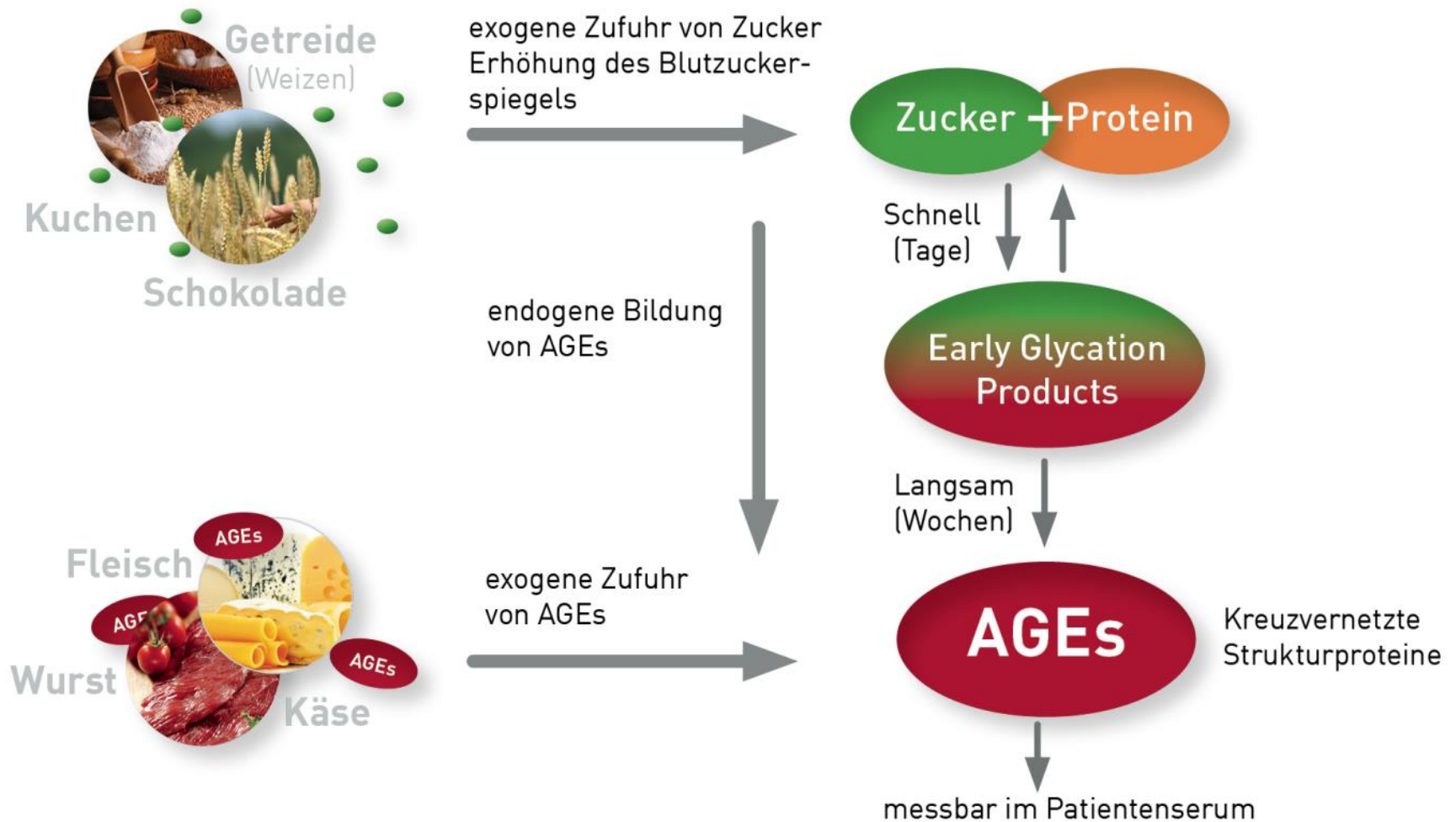
Glukose und Fruktose fördert die Bildung der AGE's



Oxidativer Stress verstärkte die Bildung der AGE's



AGE's können auch „fix und fertig“ über die Nahrung aufgenommen werden



AGE-Senkung als therapeutische Massnahme bei TNF- α -dominanter Entzündung

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED] 5	Geburtsdatum/Geschlecht [REDACTED] / MA	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de
Eingang [REDACTED]	Ausgang [REDACTED]			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Kein Hinweis auf Mastzell-assoziierte Entzündung	41.8	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	1.27	μ M	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Normaler MDA-LDL-Spiegel. Der Befund spricht gegen eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	28.4	U/l	< 40
Nitrotyrosin i.EDTA-Plasma (ELISA) Das unauffällige Nitrotyrosin spricht gegen eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit. Es besteht kein Anhalt für nitrosativen Stress.	455	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	43.8	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.Serum (PIA) Hinweis auf eine myelomonozytäre Entzündung (TNF-a) ohne Aktivierung der TH1-Lymphozyten (IP-10).	544	pg/ml	< 900

AGEs im Blut

Diätempfehlungen zur erfolgreichen Reduktion



AGEs im Blut



Was sind AGEs?

Hinter dieser Abkürzung verbirgt sich der Begriff „Advanced Glycation End-products“. Dabei handelt es sich um im Blut zirkulierende, gesundheitsschädliche Moleküle, die durch

Fasern der Blutgefäße werden „ver- Arteriosklerose und Bluthochdruck t das Risiko für Herz-Kreislauf- en, Herzinfarkt und Schlaganfall er-

n Knorpelgewebe fördert Arthritis aibenschäden.

die „Verschlackung“ der Netzhaut Sehstörungen bis hin zur Makula- ewirken.

auch entzündungs-

it Rezeptoren auf Entzündungs- l fördern darüber die Bildung otenstoffe. Diese sind die ent- stoffe chronisch-entzündlicher eschäden sind die Entwicklung nz und damit Förderung des owie die Schwächung der Im-

in den oxidativen en Entgiftungs-

ntzündung in Gewebemakro- llen“ des Immunsystems, r Blutgefäße geht mit der ffrmonoxid-Synthase (iNOS) phl den oxidativen als auch was oft an erhöhten Blut- MDA-LDL und Nitrotyrosin hemmen AGEs die zellu- len Superoxiddismutasen in dieser wichtigen anti-

oxidativen Entgiftungsenzyme hemmt. Der pa- thologische Regelkreis wird verstärkt, weil oxida- tiver Stress wiederum die endogene Bildung der AGEs verstärkt.

AGEs fördern Autoimmun- erkrankungen

Die Wirkung der Glykotoxine auf Gewebezellen führt zu Veränderungen von Proteinstrukturen, wodurch sich das Risiko von Autoimmun- erkrankungen erhöht. Die eigentlich harmlosen körpereigenen Proteine werden durch diese Veränderung als fremd erkannt und die Immun- zellen beginnen den eigenen Körper anzu- greifen.

Wann treten erhöhte AGE-Spiegel im Blut auf?

AGEs können im Körper entstehen, aber auch in fertiger Form von außen zugeführt werden. Beides trägt zu höheren AGE-Blutspiegeln bei. Die endogene Bildung wird durch ein erhöhtes Nahrungsangebot an glykierender Fruktose, Galaktose und Glukose gefördert. Fruktose wirkt sogar stärker AGE-bildend als Glukose. Die Lebensmittel, die den Blutzucker am stärksten erhöhen, zeigen auch die stärkste AGE-Bildung. Nicht nur der Zuckergehalt, sondern auch die leichte Verfügbarkeit von Zucker und Stärke ist entscheidend. Deshalb ist Getreide, insbesondere Weizen, als starker AGE-Bildner bekannt. Unabhängig vom Angebot an Zucker wird die endogene AGE- Bildung durch oxidativen Stress und chronische Entzündungen deut- lich verstärkt.



Ernährungsgrundsätze zur Verminderung der Zuckerlast sind:

- Kein Fabrikzucker, kein Honig, keine Trocken- früchte
- Kein Weißmehl und auch keine Vollkorn- produkte. Diese haben meist eine gleich starke glykämische Wirkung
- Zucker eher über reife Früchte und frisches Gemüse zuführen

AGEs werden auch über die Nahrung aufgenommen

AGEs entstehen nicht nur endogen im Organismus, sondern werden auch schon fertig gebildet im Darm aus AGE-haltiger Nahrung aufgenommen. In der Lebensmittelindustrie, aber auch am heimischen Herd sorgt die AGE-Bildung für Aroma und Geschmack. Der AGE-Grundgehalt von Lebensmitteln ist sehr unterschiedlich. Allgemein sind die Lebensmittel AGE-reicher, die viele gesättigte Fettsäuren enthalten. So sind fettreiche Nahrungsmittel wie Butter, Mayonnaise, Öle und Nüsse 30-mal und eiweißreiche Käse, rotes Fleisch, Wurst, Schinken, Eier und Tofu 12-mal AGE-reicher als Obst und Gemüse, die von Natur aus nur wenig AGEs enthalten.

Je heißer zubereitet, desto mehr AGEs

Aber nicht nur der Zucker- und Fettsäuregehalt der Nahrung, sondern auch die Art der Zube- reitung der Lebensmittel spielt eine entschei- dende Rolle. Es ist die „Bräunungsreaktion“,

Zusammenfassung

Bei chronischer Entzündung werden die Entzündungseffekte symptombeherrschend und damit zur „Krankheit“.

Chronische Entzündung ist Folge von multiplen Immunreaktionen auf apathogene Reize bei gestörter Kompensationsfähigkeit und reduzierter Immuntoleranz

Es gibt 3 Entzündungssysteme:

Monozyten → TNF- α , (hsCRP)

Lymphozyten → IFN- γ → IP-10

Mastzellen → Histamin (im Heparin-Vollblut gemessen)

Antientzündliche Präparate können im TNF-a-Hemmtest vorselektiert werden

Oxidativer/nitrosativer Stress und (sekundäre) Mitochondriopathie sind Teil der chronischen Entzündung.

AGE-Senkung ist antientzündliche Therapie