

# TNF-Hemmtest

-

## Prüfung der individuellen Wirksamkeit antientzündlicher Therapien

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin  
IMD-Berlin.de

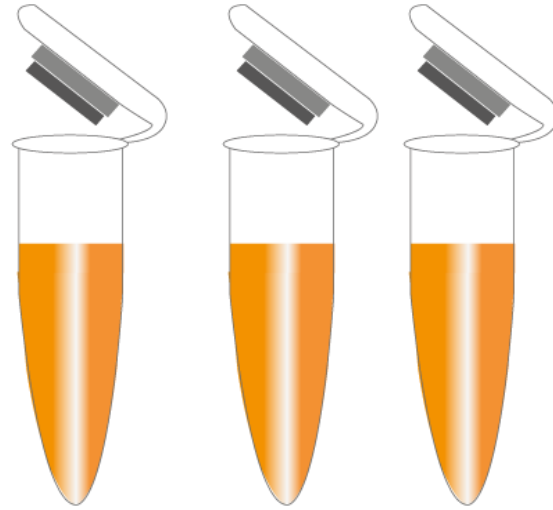
# Methodik des TNF- $\alpha$ -Hemmtest

## Basisansatz



Zellkulturmedium  
+ bakterielles LPS

## Parallelansätze für Präparatetestungen



**LPS = bakterielle Lipopolysaccharide,  
aktivieren über Bindung an CD14 + Toll-like-Rezeptoren auf Monozyten  
NF $\kappa$ B und darüber die Entzündungskaskade TNF-a  $\rightarrow$  IL-1  $\rightarrow$  IL6 ...**

RPMI = Zellkulturmedium



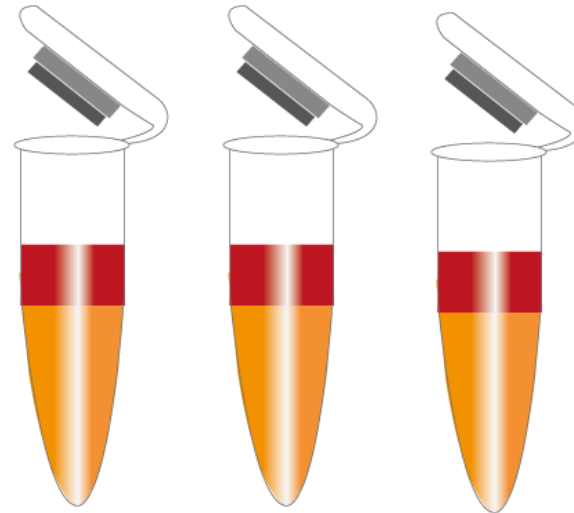
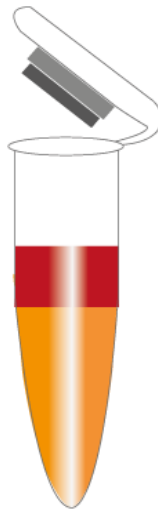
pro Stimulanz 1 ml Heparinblut

### Basisansatz

### Parallelansätze für Präparatetestungen

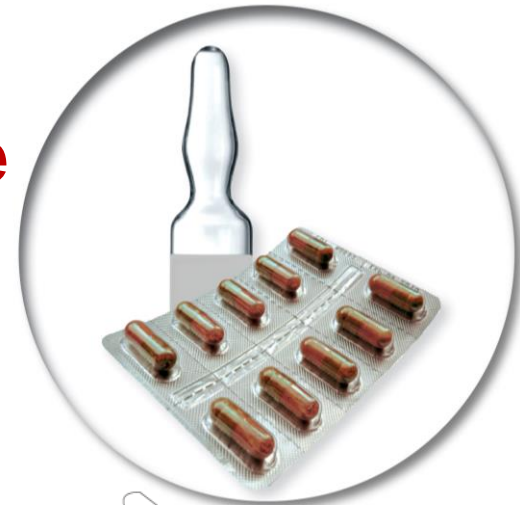
**Patientenblut**

Zellkulturmedium  
+ bakterielles LPS

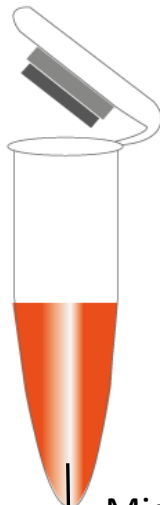


Mischung der Ansätze

# Zugabe der verschiedenen antientzündlichen Wirkstoffe in Parallelansätzen

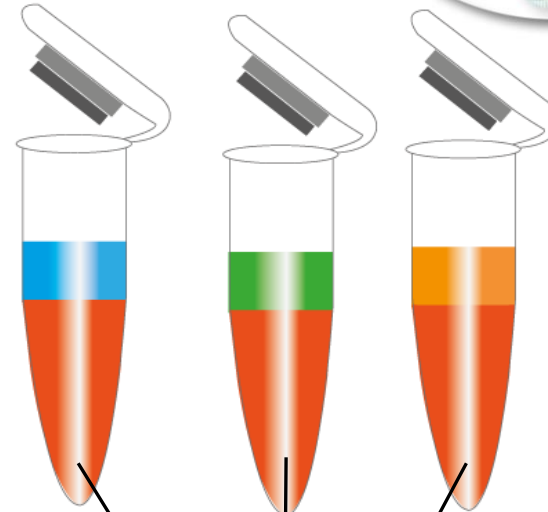


## Basisansatz



Mischung und Inkubation  
für 24h bei 37 °C ,  
danach Zentrifugation und  
Analyse von TNF- $\alpha$  in den Überständen

**TNF- $\alpha$  Basiswert**



**(gehemmte) TNF- $\alpha$  - Werte**






**Untersuchung**
**Ergebnis Einheit**
**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.

TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1044	pg/ml
TNF-a Präparat 1 Phyto Curcuma	212	pg/ml
TNF-a Präparat 2 Boscari	533	pg/ml
TNF-a Präparat 3 ProEmsan	1211	pg/ml
TNF-a Präparat 4 Resveratrol	489	pg/ml
TNF-a Präparat 5 Pro Sitursan	199	pg/ml

Pro Sitursan und Phyto Curcuma zeigen den deutlichsten TNF-hemmenden und somit anti-entzündlichen Effekt.

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TNF-alpha-Hemmtest</b>			
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.			
			<b>Hemmwirkung</b>
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1044	pg/ml	
TNF-a Präparat 1 Phyto Curcuma 	212	pg/ml	
TNF-a Präparat 2 Boscari 	533	pg/ml	
TNF-a Präparat 3 ProEmsan 	1211	pg/ml	
TNF-a Präparat 4 Resveratrol 	489	pg/ml	
TNF-a Präparat 5 Pro Sitursan 	199	pg/ml	

Pro Sitursan und Phyto Curcuma zeigen den deutlichsten TNF-hemmenden und somit anti-entzündlichen Effekt.

Einsatzgebiet des Laborverfahrens:

**Vortestung individuell geeigneter  
antientzündlicher Präparate bei Patienten mit  
chronisch systemischer Entzündung**

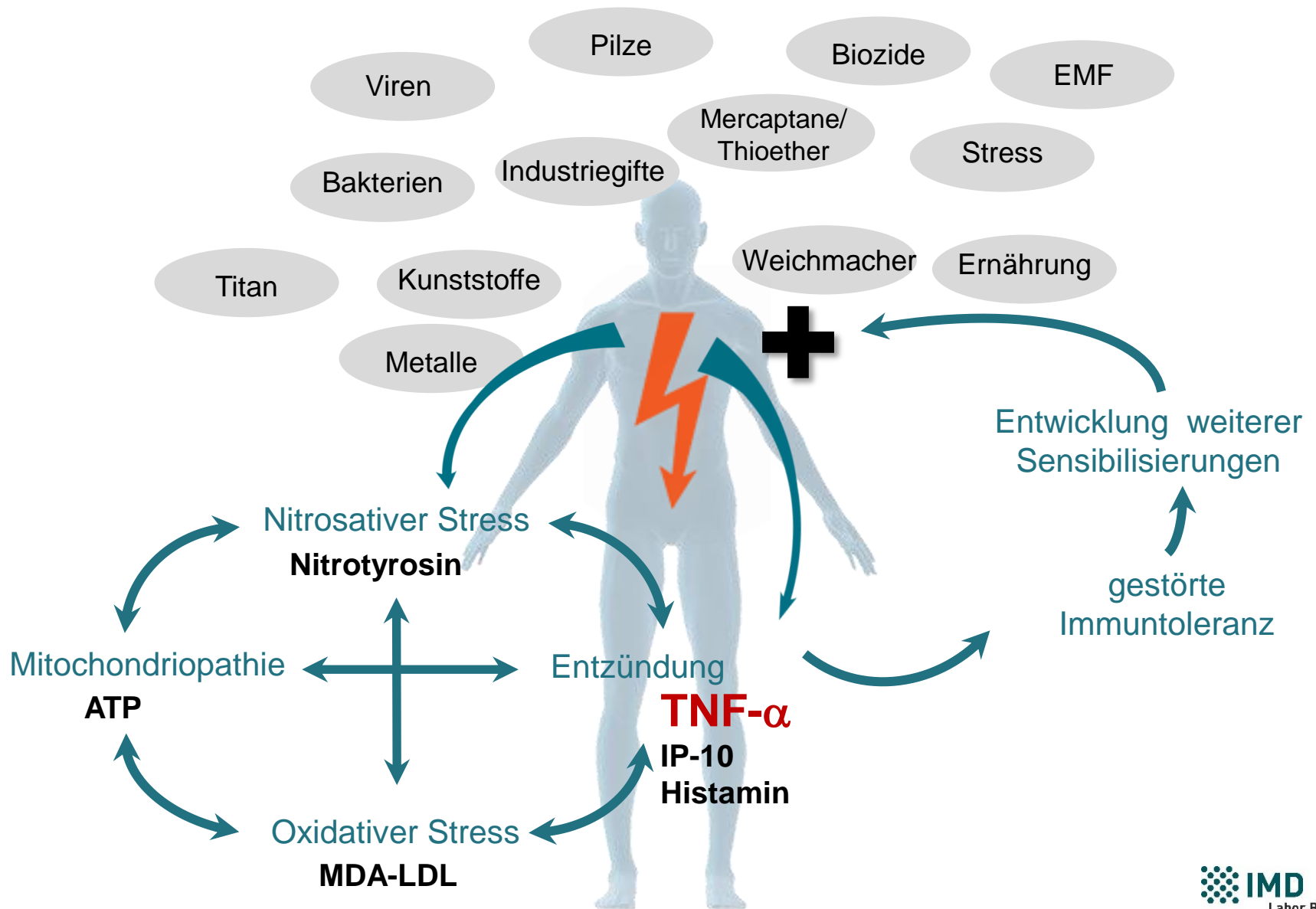
# Akute Entzündung:

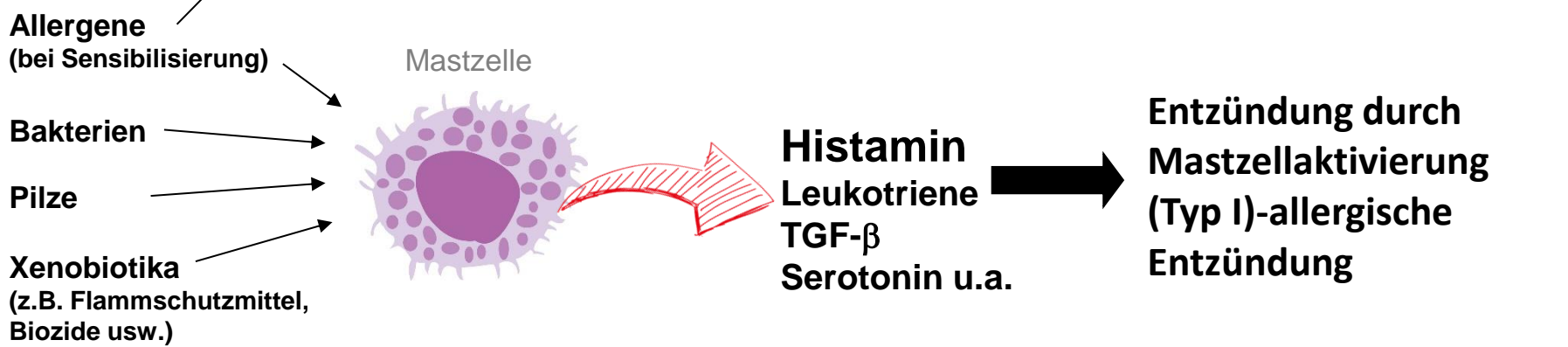
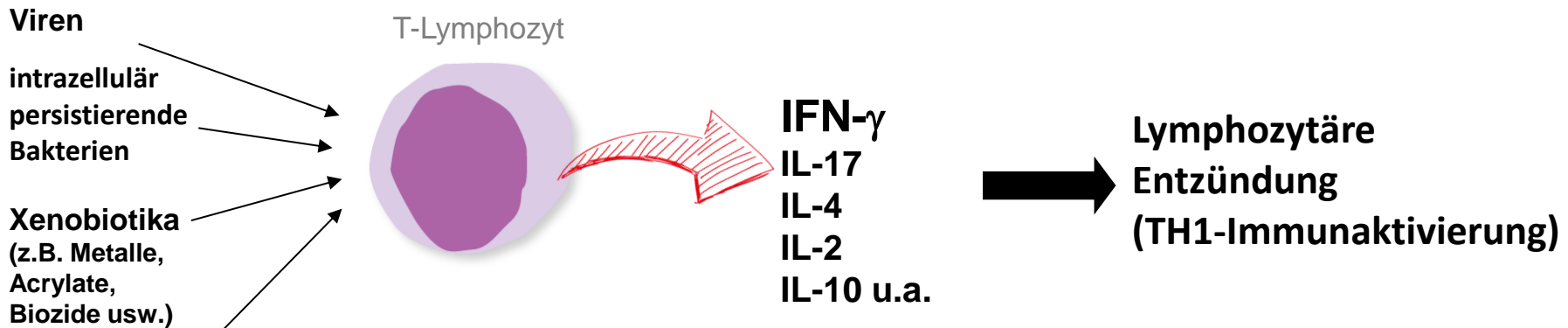
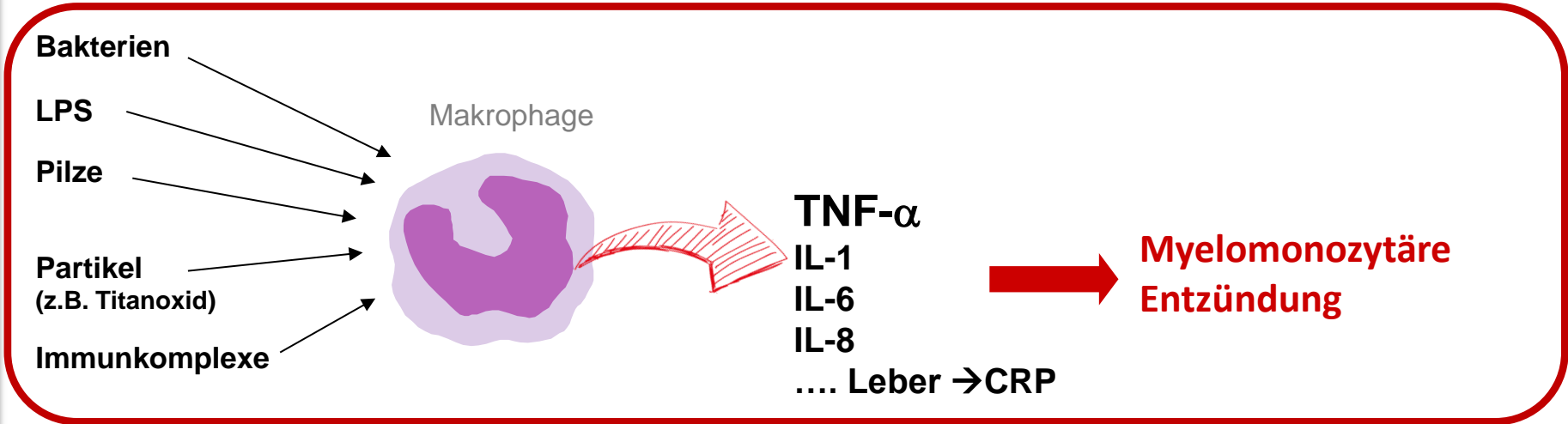
- biologisch sinnvoll
- der „Auslöser“ ist „bedrohlich“ (z.B. Infektionserreger)
- - dient der Erhaltung der Integrität des Organismus

# Chronische (subklinische) Entzündung:

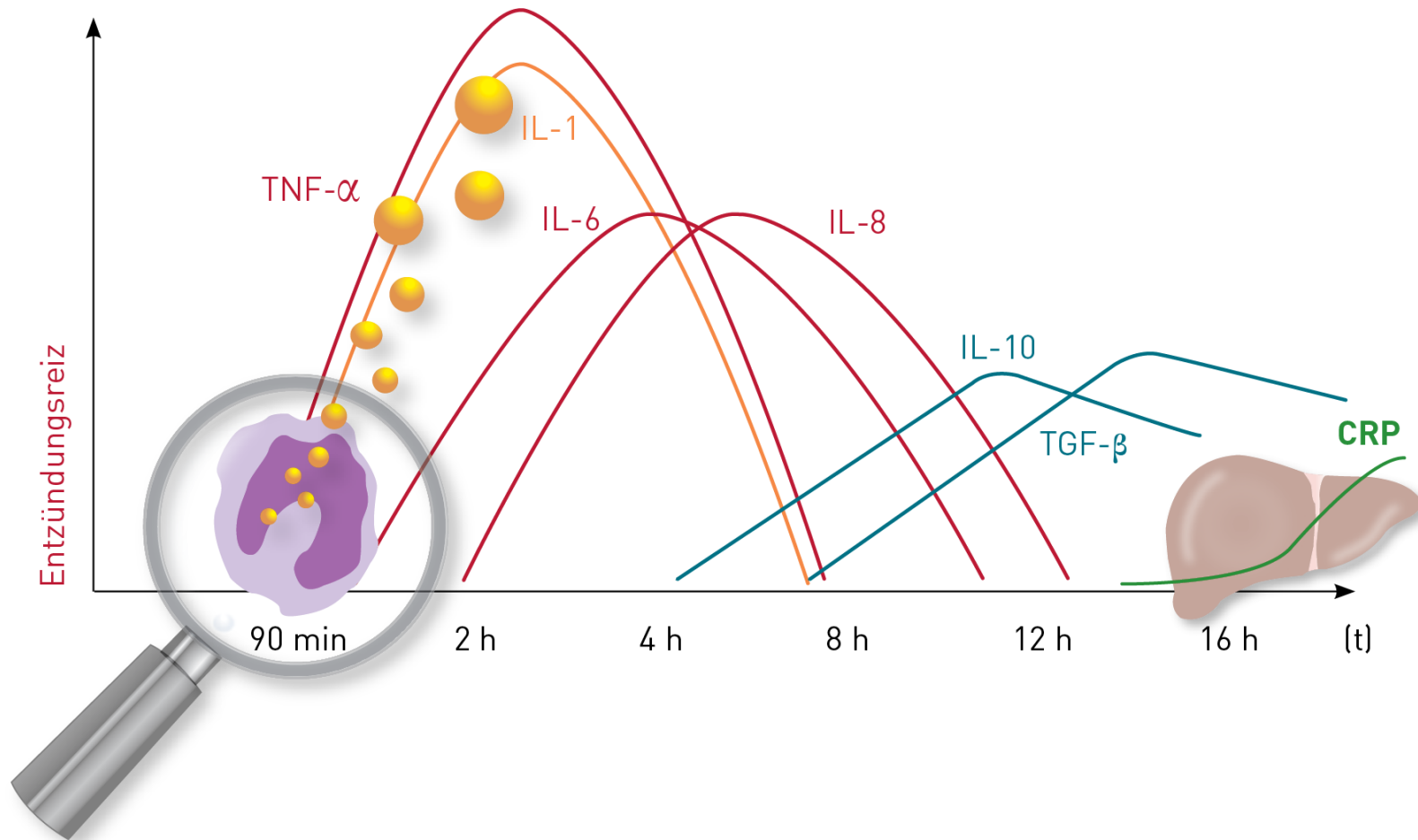
- die Entzündung selbst ist Ursache von Krankheitssymptomen
- als Folge von meist multiplen Immunreaktionen auf  
apathogene Reize (Allergene, Autoantigene, Schadstoffe, Metalle,  
persistierende Erreger) bei gestörter Kompensationsfähigkeit  
des Organismus und reduzierter Immuntoleranz

# Es geht um die myelomonozytäre Entzündung, nicht um IP-10 oder Histamin





# NF $\kappa$ B-assozierte Entzündungskaskade



# TNF- $\alpha$ und IL-1 sind „Alarmzytokine“

## Knochen

Osteoklastenaktivität  $\uparrow$   
Knochenresorption  $\uparrow$

## Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)  
T-Zellaktivierung (IFN-g  $\uparrow$ )  
Induktion von O $^\circ$ , NO $^\circ$ , ONOO $^\circ$ )

## Nervensystem

Fieber,  
Anorexie  
Fatigue  
Aktivierung der HHN-Achse  
IDO-Aktivität  $\uparrow$

## Schleimhaut/Haut

Kollagenase  $\uparrow$  u.a. aMMP8  
Gewebe-/Kollagenabbau

**TNF- $\alpha$**   
**IL-1**

## Muskel

Proteinkatabolismus  $\uparrow$   
Schmerzwahrnehmung  $\uparrow$

## Hormonsystem

ACTH  $\uparrow$ , Cortisol  $\uparrow$   
Testosteron  $\downarrow$  Östrogen  $\downarrow$   
Aktivierung der HHN-Achse  
Stresseffekte

## Fettgewebe

Lipoproteinlipase  $\uparrow$   
Fettsäurefreisetzung

## Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle  $\uparrow$   
Chemotaxis von  
Immunzellen

# ... und in der chronischen Phase verantwortlich für die Symptome

## Knochen

Osteoklastenaktivität ↑  
Knochenresorption ↑  
Parodontitis  
Periimplantitis  
Osteoporose

## Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8  
Gewebe-/Kollagenabbau  
Wundheilungsdefekte  
Parodontitis  
Aphten u.a.

## Muskel

Proteinkatabolismus ↑  
Schmerzwahrnehmung ↑  
Myalgie

## Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑  
Fettsäurefreisetzung  
Kachexie  
Fettstoffwechselstörung

## Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)  
T-Zellaktivierung (IFN-g ↑)  
Induktion von O°, NO°, ONOO°  
Verstärkung lokaler Entzündungen  
Oxidativer Stress

## Nervensystem

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

**TNF-α**  
**IL-1**

## Hormonsystem

ACTH ↑, Cortisol ↑  
Testosteron ↓ Östrogen ↓  
Aktivierung der HHN-Achse  
Stresseffekte  
Infertilität  
Libidoverlust  
Insulinresistenz

## Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑  
Chemotaxis von  
Immunzellen  
Arteriosklerose  
Schlaganfallrisiko ↑

Auch hier kann der TNF-Hemmtest eingesetzt werden, weil die NF $\kappa$ B-Kaskade aktiviert ist...

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich <sup>1</sup>
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	8.0	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	4.2	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	4.54	mg/l	< 3.0

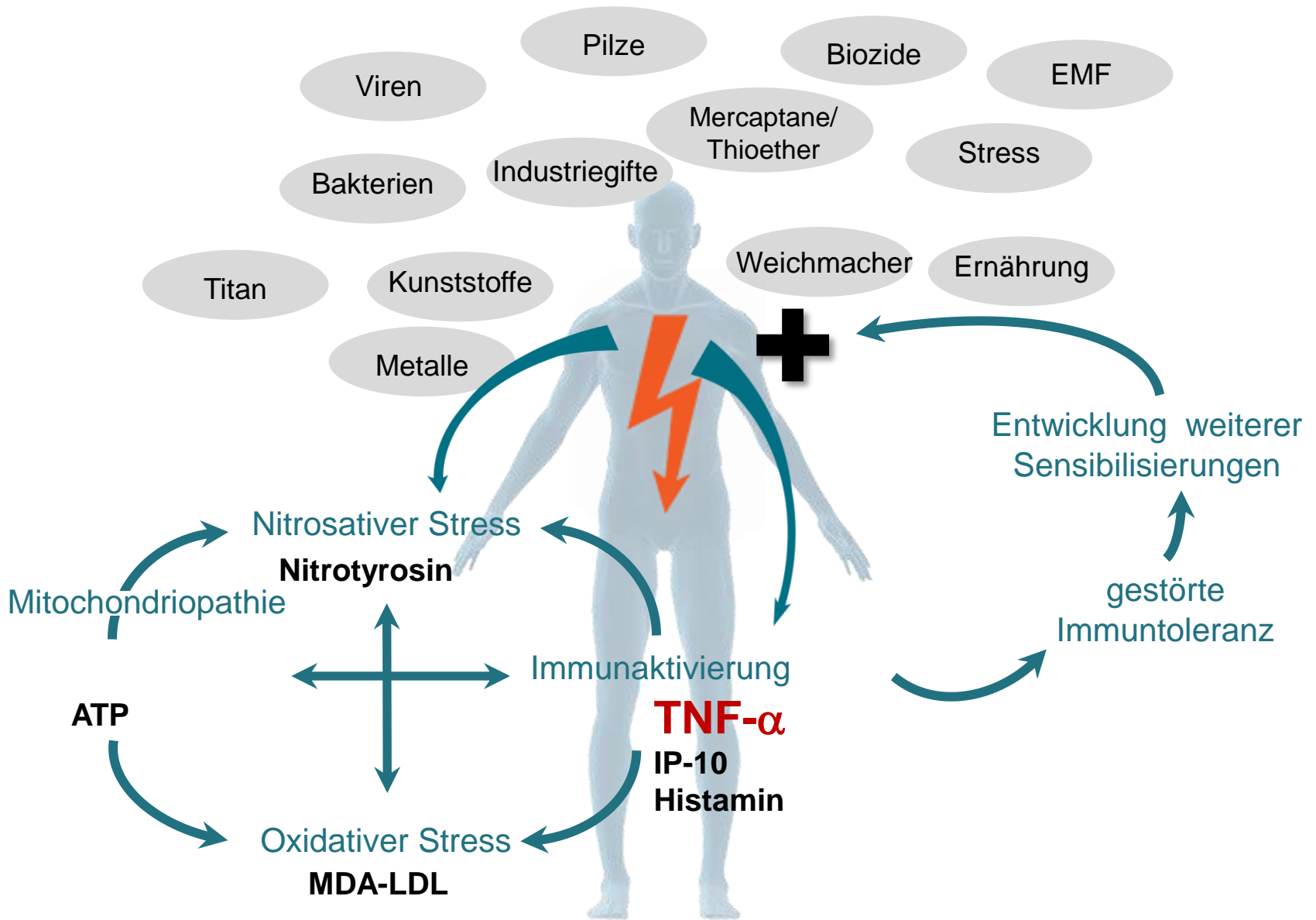
Der Befund spricht für eine moderate systemische Entzündung.

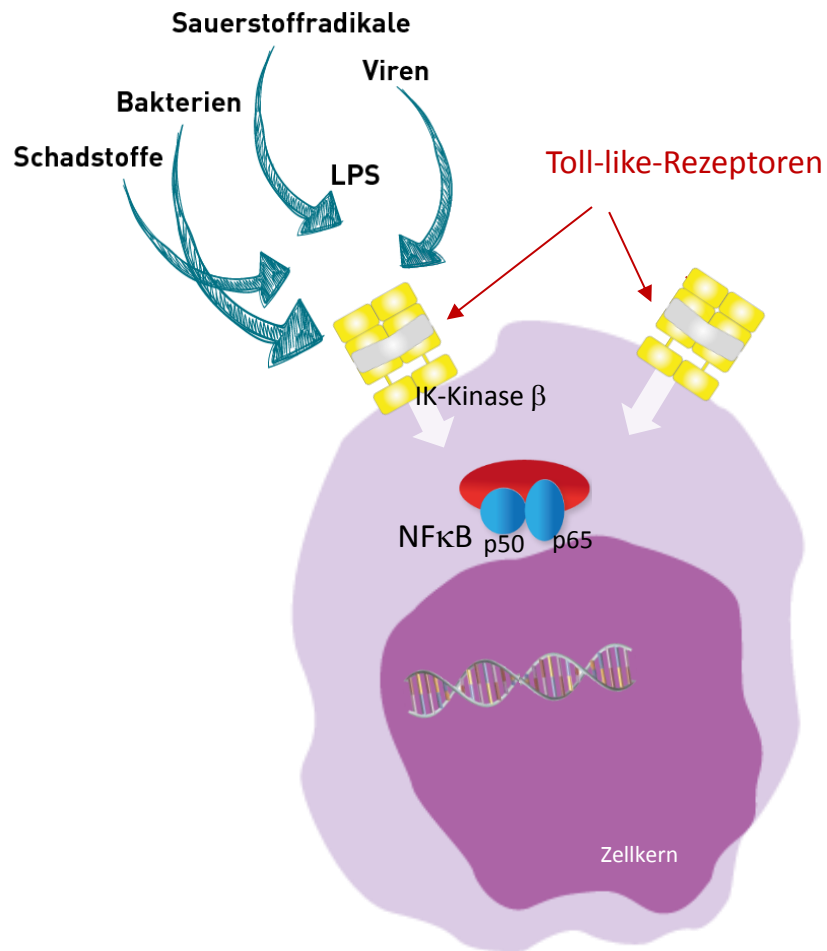
... und hier sowieso

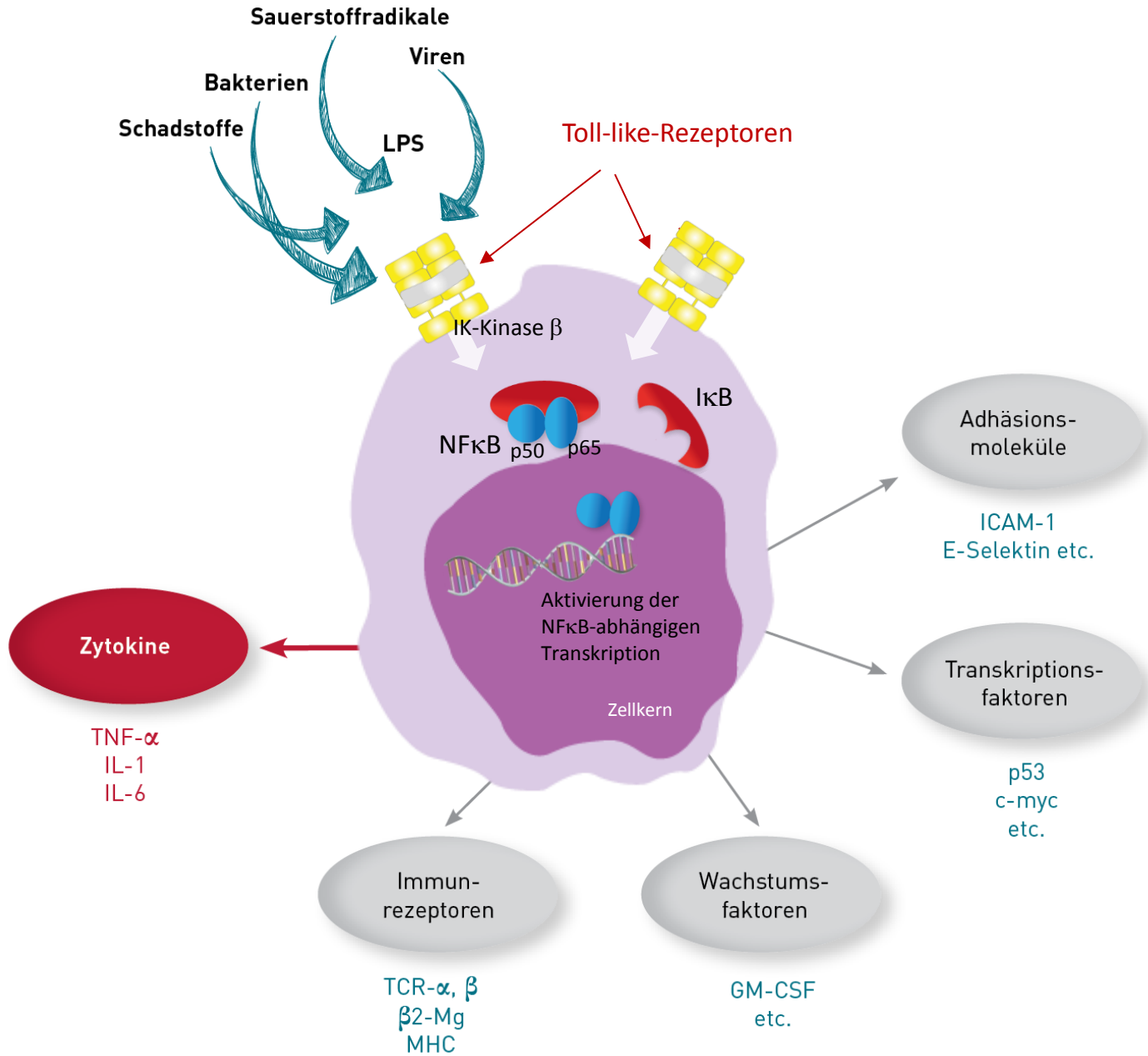
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Nachweis einer Mastzell-assoziierten Entzündung	<b>122</b>	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär <sup>oo</sup> (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	<b>1.45</b>	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	<b>94.6</b>	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	<b>1322</b>	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	<b>18.4</b>	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

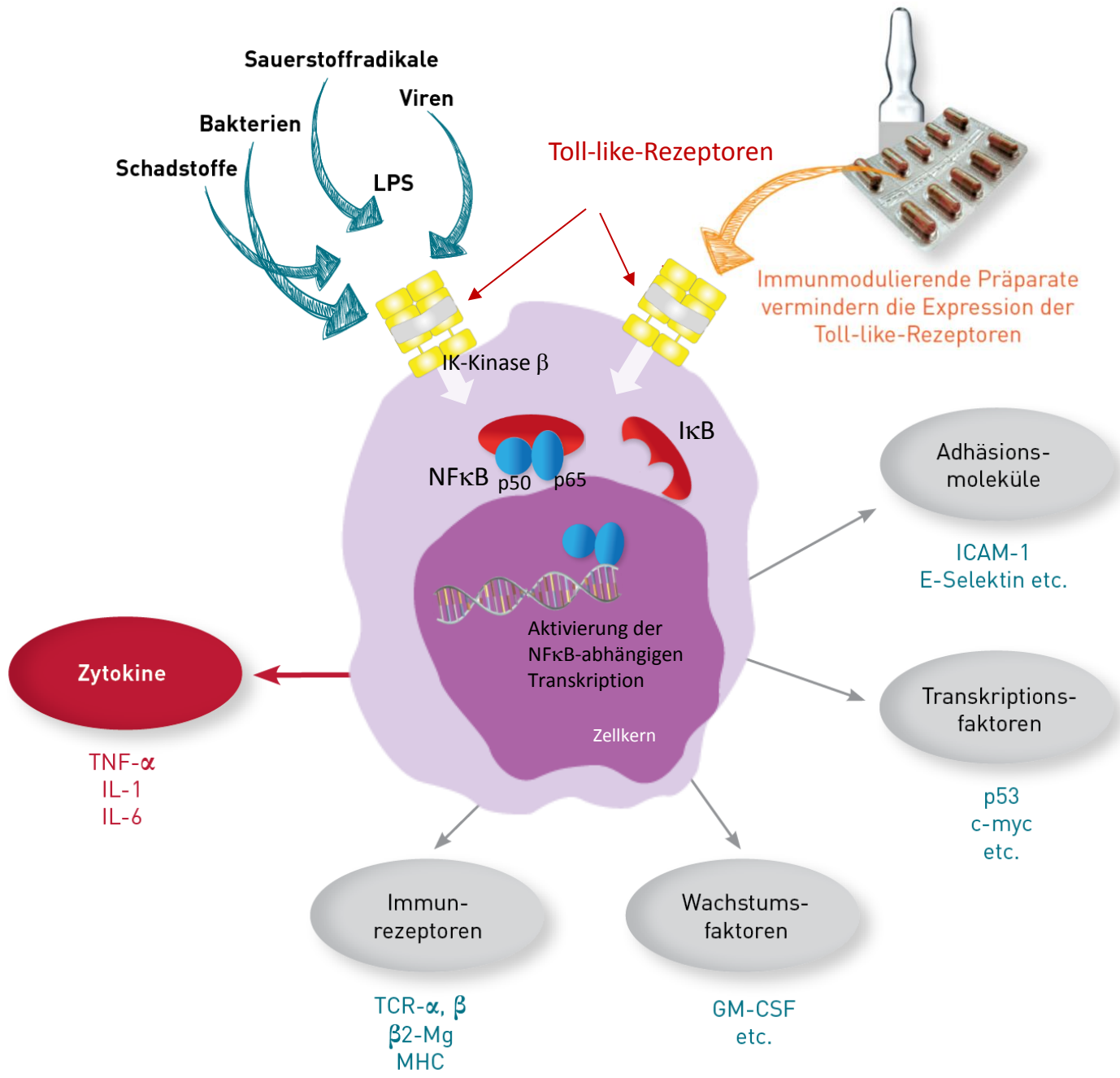
# Wie lässt sich die gesteigerte chronische Entzündungsantwort hemmen?

1. Durch Elimination der Inflammationsreize  
(z. B. Behandlung von *leaky gut* oder Elimination eines bakteriellen Herdgeschehens)
2. durch Hemmung der NF $\kappa$ B-Aktivierung in Makrophagen, insbesondere durch Modulation der Toll-like-Rezeptoren auf der Zelloberfläche

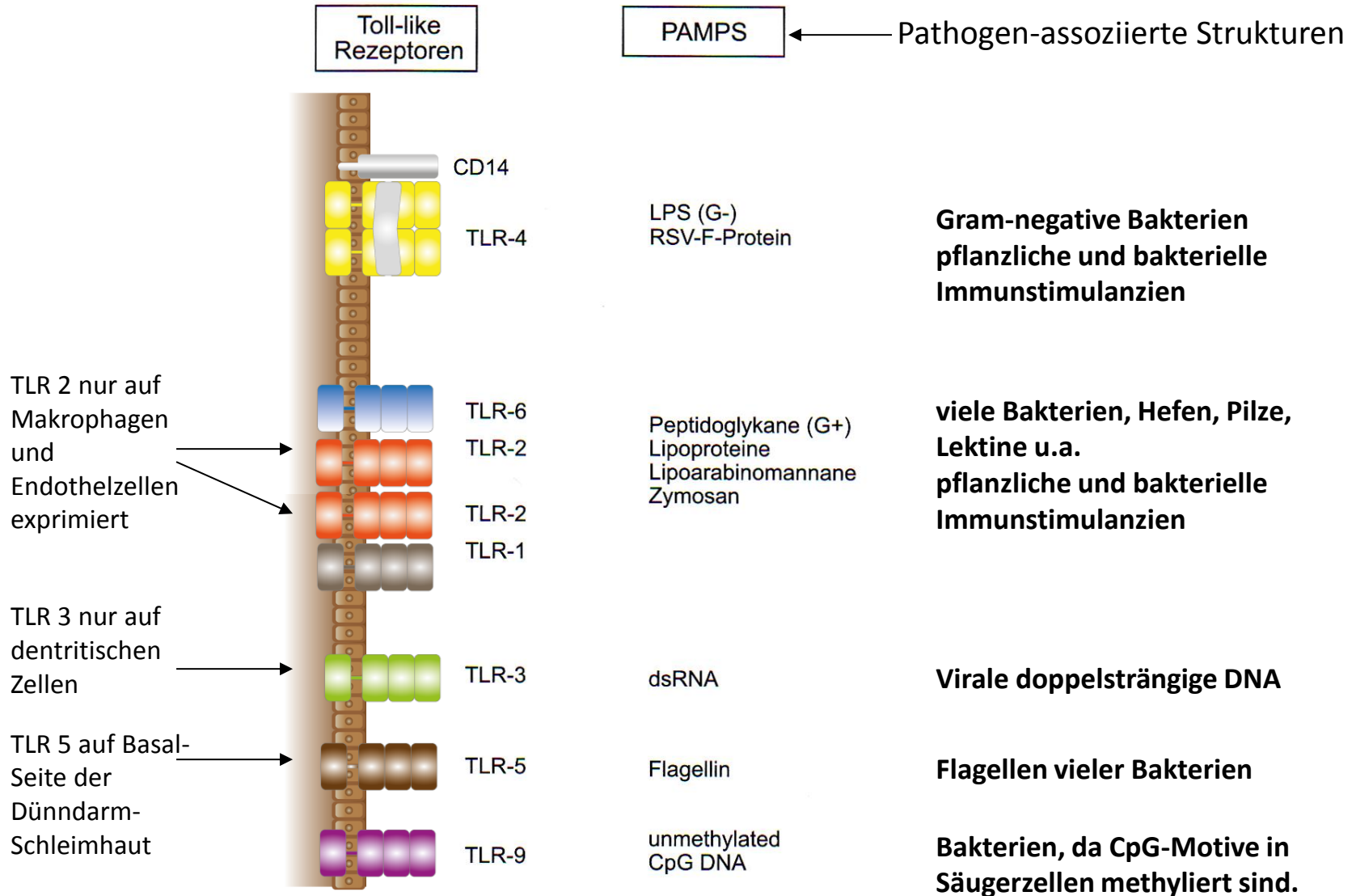




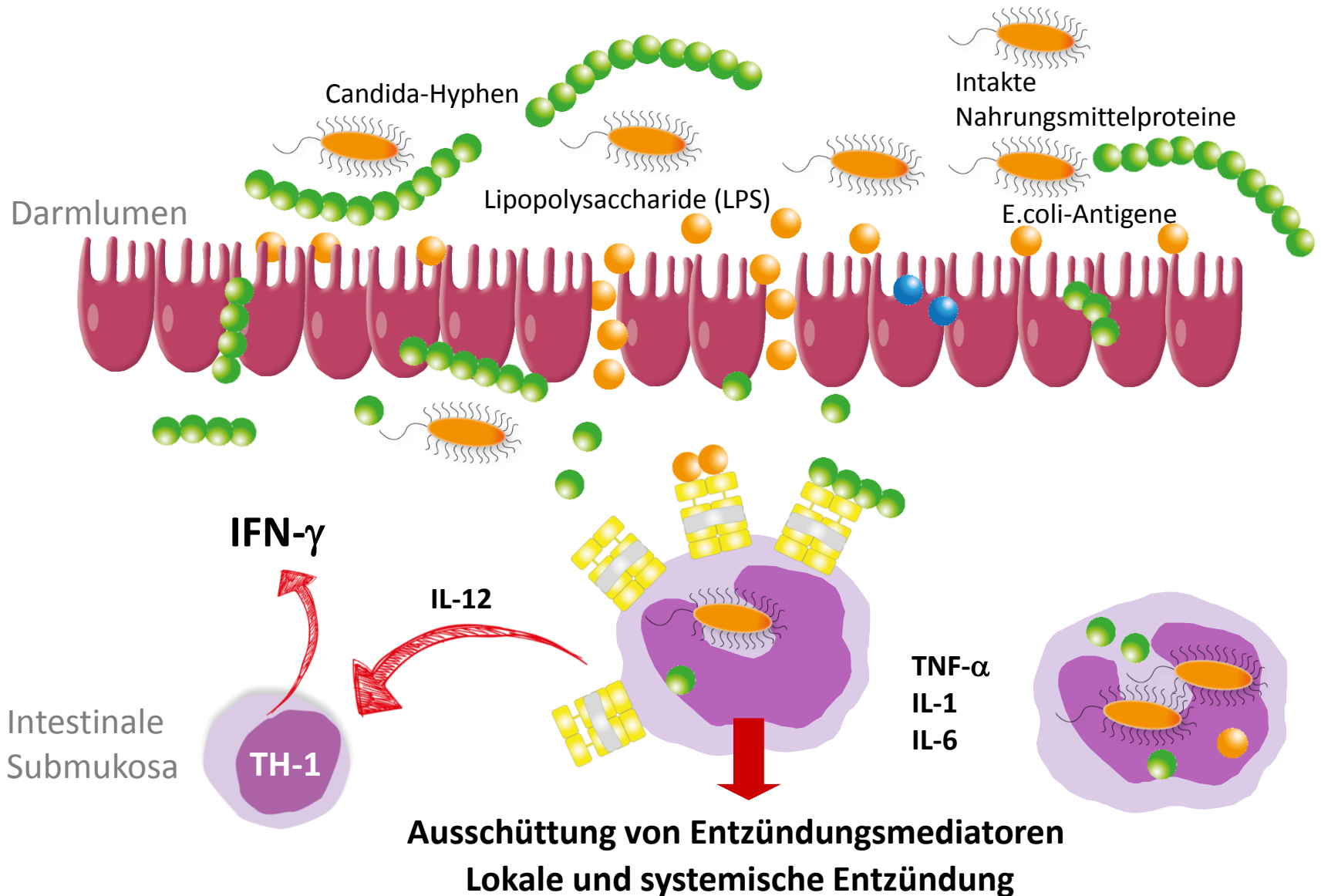




# TLR-Rezeptoren sind phylogenetisch alte Erkennungsstrukturen von Fremdmolekülen (PAMPS)



# Vor allem über den Darm findet Immunstimulation mit Fremdartigenen statt.



Ein erhöhtes Zonulin im Serum spricht für ein *leaky gut*

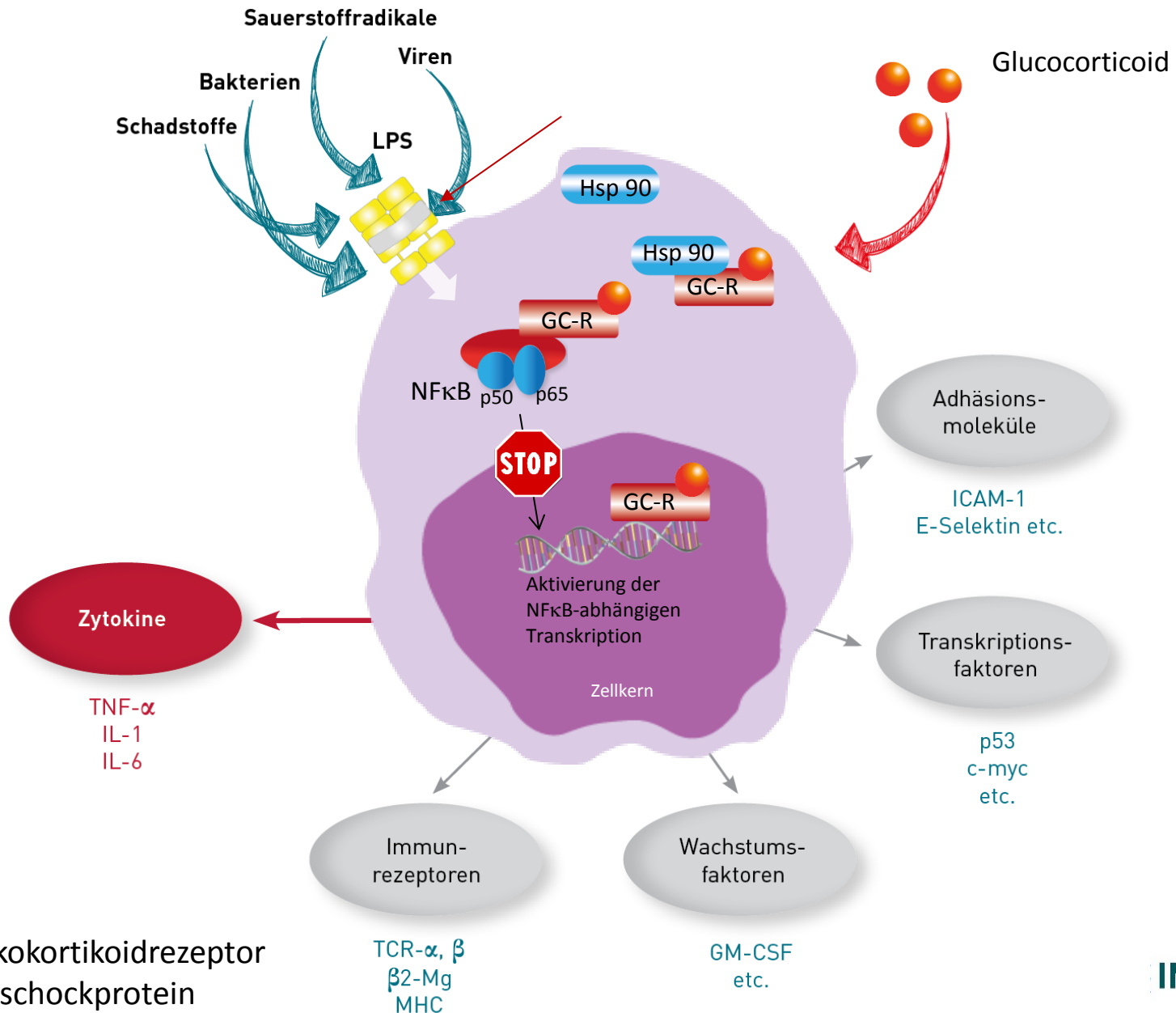
Eine systemische Entzündung bei gleichzeitigem Hinweis auf *leaky gut* spricht für die Bedeutung des Darmes als Entzündungsquelle

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TNF-alpha i.S.	23.6	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1- $\beta$ i.S.	6.1	pg/ml	< 5.0
CRP hoch sensitiv i.S.	2.56	mg/l	< 3.0
Hinweis auf moderate systemische Entzündung			
Zonulin i.S.	92.4	ng/ml	< 38
Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut").			

## Wie lässt sich die gesteigerte chronische Entzündungsantwort hemmen?

1. Durch Elimination der Inflammationsreize  
(z.B. Behandlung von leaky gut oder Elimination eines bakteriellen Herdgeschehens)
2. durch Hemmung der NF $\kappa$ B-Aktivierung in Makrophagen, insbesondere durch Modulation der Toll-like-Rezeptoren auf der Zelloberfläche

# Glukokortikoide hemmen die Lösung von I $\kappa$ B und somit die „Wanderung“ von p50/p65 in den Zellkern



## Incensole Acetate, a Novel Anti-Inflammatory Compound Isolated from *Boswellia* Resin, Inhibits Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation<sup>S</sup>

Arieh Moussaieff, Esther Shohami, Yoel Kashman, Ester Fride, M. Lienhard Schmitz, Florian Renner, Bernd L. Fiebich, Eduardo Munoz, Yinon Ben-Neriah, and Raphael Mechoulam

*Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, Medical Faculty (A.M., R.M.) and Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, School of Pharmacy (A.M., E.S.), Hebrew University, Jerusalem, Israel; School of Chemistry, Raymond and Beverly Sackler Faculty of Exact Sciences, Tel-Aviv University, Israel (Y.K.); Departments of Behavioral Sciences and Molecular Biology, the College of Judea and Samaria, Ariel, Israel (E.F.); Institute of Biochemistry, Medical Faculty, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany (M.L.S., F.R.); University of Freiburg Medical School, Department of Psychiatry, Germany (B.L.F.); Departamento Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Spain (E.M.); and the Lautenberg Center for Immunology, Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel (Y.B.)*

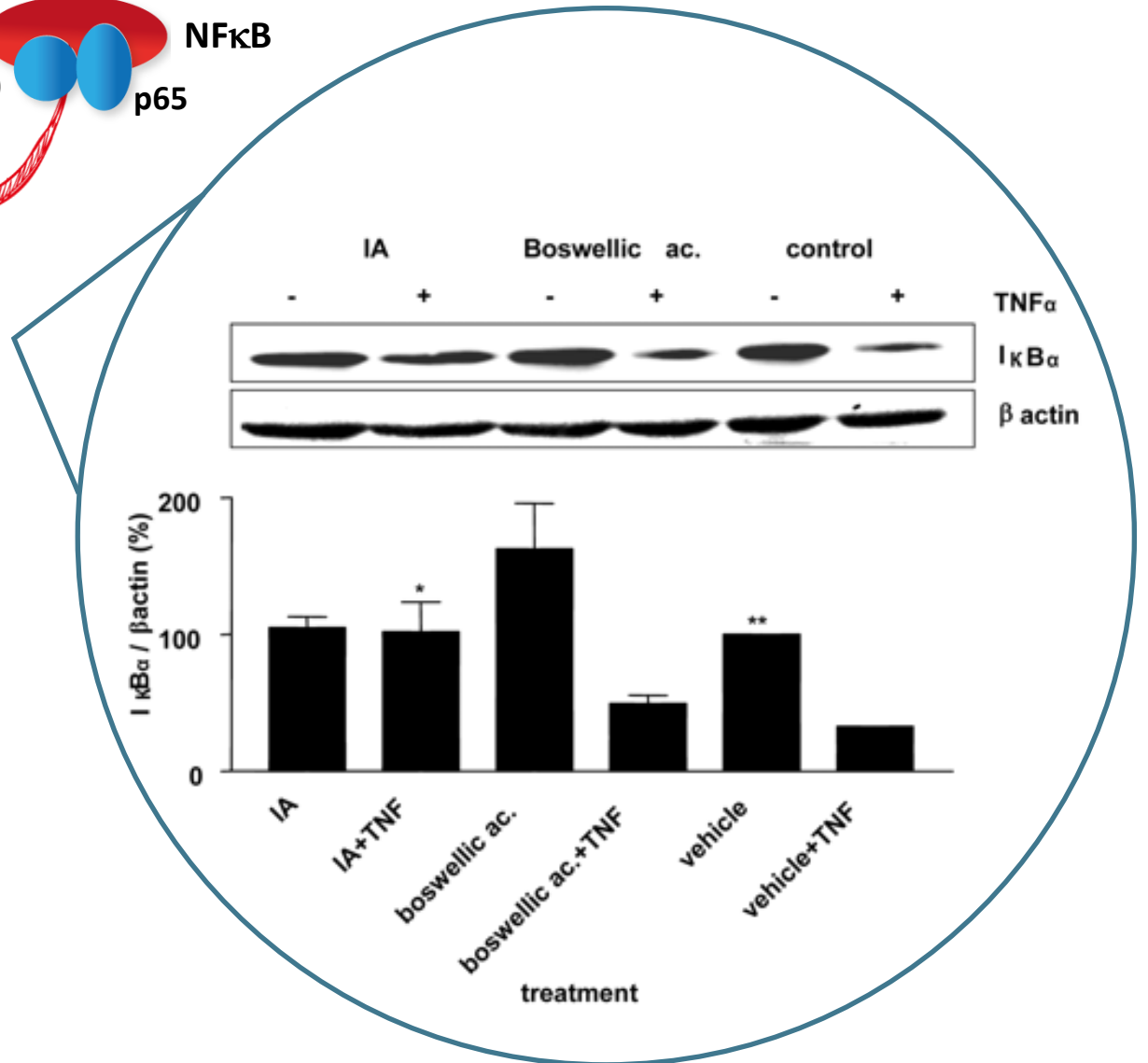
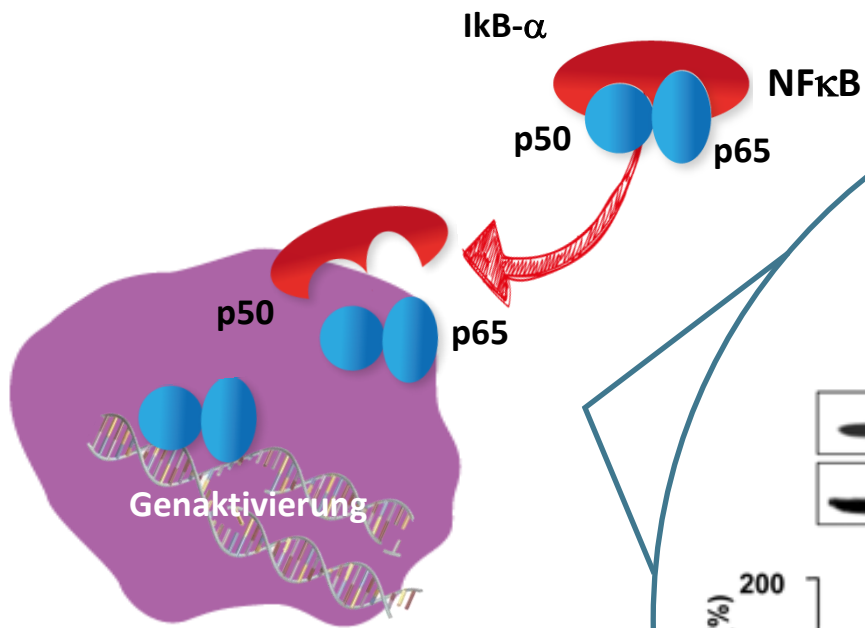
Received June 6, 2007; accepted September 6, 2007

---

### ABSTRACT

*Boswellia* resin is a major anti-inflammatory agent in herbal medical tradition, as well as a common food supplement. Its anti-inflammatory activity has been attributed to boswellic

lipopolysaccharide-mediated NF- $\kappa$ B activation. It had no effect on IKK activity in vitro, and it did not suppress I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation in costimulated T-cells, indicating that the



## Die entzündungshemmende Wirkung vieler 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.*

**Statins** decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytes.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1439-45.*

## Die entzündungshemmende Wirkung vieler 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.

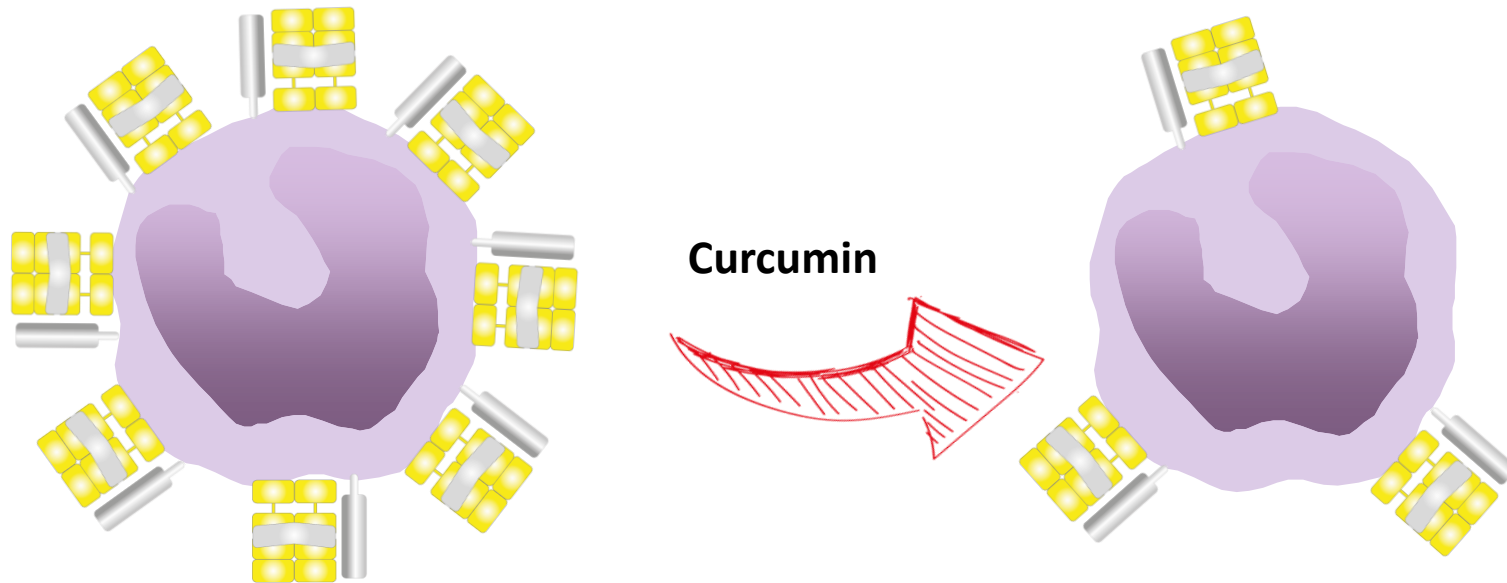
**Vitamin D3** down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes.  
*Rheumatology* 2010;49:1466-71

**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.

**Statins** decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytes.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1439-45.

# Curcumin hemmt die Homodimerization des Toll-like Rezeptor-4 (TLR-4) auf Gewebemakrophagen



Makrophage ist weniger reagibel auf (normale) endogene und exogene Entzündungsreize (transloziertes LPS, Immunkomplexe u.a.)

➔ **NFκB-Aktivierung ↓**  
**TNF-α, IL-1 Freisetzung ↓**

# Bei einem Patienten wirkt das Präparat ...

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich <sup>1</sup>
<b>TNF-alpha-Hemmtest</b>			
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.			
Curcumin zeigt hier einen deutlichen TNF-hemmenden und somit antientzündlichen Effekt. Boswellia serrata wirkt hier dagegen eher leicht immunstimulierend (proentzündlich).			
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1423	pg/ml	
TNF-a Präparat 1 Curcumin	133	pg/ml	
TNF-a Präparat 2 Boswellia serrata	1932	pg/ml	

# .... bei dem anderen nicht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TNF-alpha-Hemmtest</b> 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.  Boswellia serrata zeigt einen guten anti-entzündlichen Effekt. Curcumin zeigt keinen signifikanten TNF-hemmenden und somit in vitro kaum eine anti-entzündliche Wirkung.			
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1423	pg/ml	
TNF-a Präparat 1 Curcumin	1255	pg/ml	
TNF-a Präparat 2 Boswellia serrata	344	pg/ml	

# Curcumin Modulates Macrophage Polarization Through the Inhibition of the Toll-Like Receptor 4 Expression and its Signaling Pathways

Yaoyao Zhou<sup>a</sup> Tiantian Zhang<sup>a</sup> Xiaofei Wang<sup>a</sup> Xiaowei Wei<sup>a</sup> Yizhu Chen<sup>a</sup>  
Lingyu Guo<sup>a</sup> Junfeng Zhang<sup>a</sup> Changqian Wang<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Cardiology, No. 3 People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,

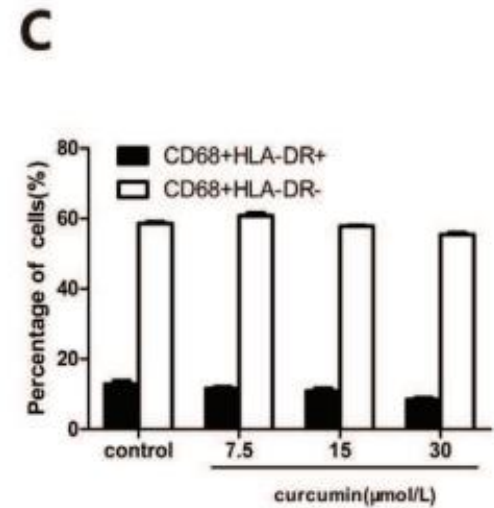
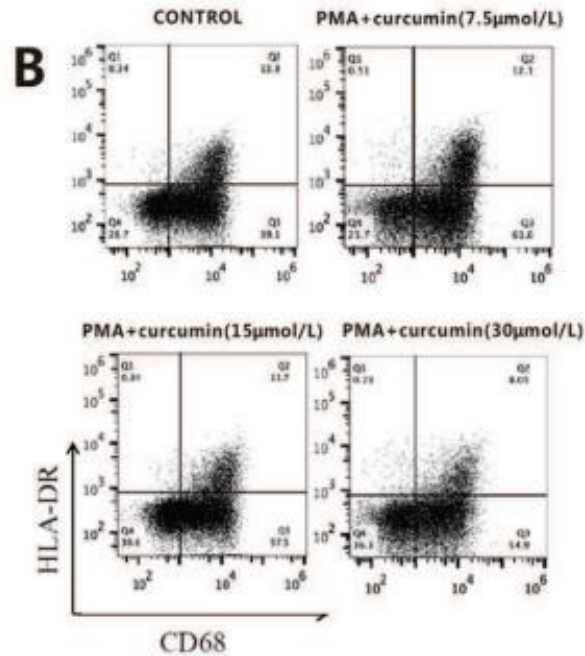
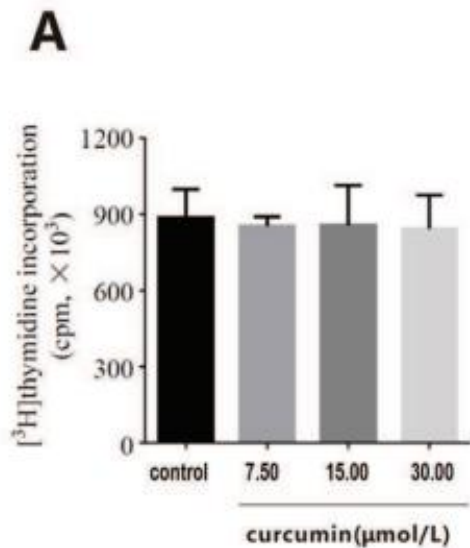
<sup>b</sup>Department of Cardiology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

## Key Words

Curcumin • Macrophage polarization • TLR4 • MAPK • NF- $\kappa$ B • Atherosclerosis

## Abstract

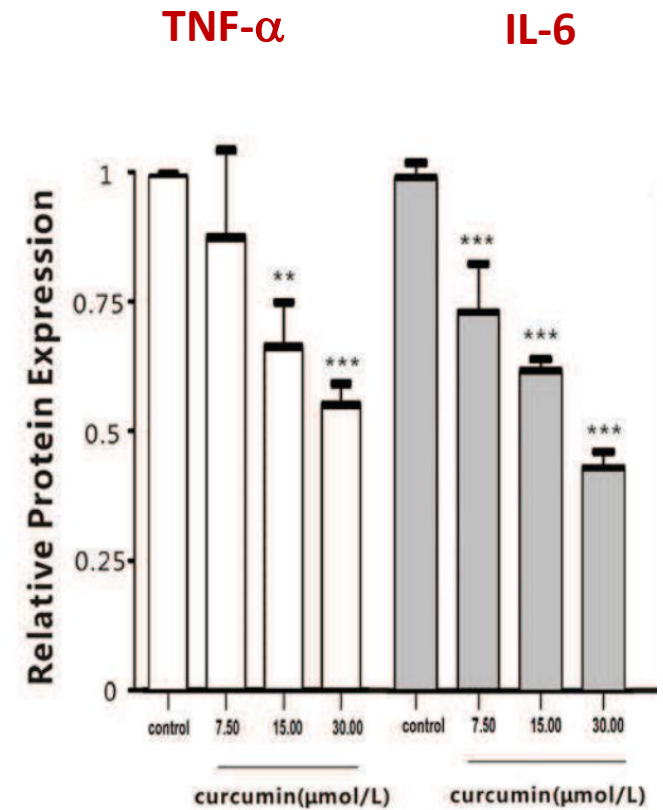
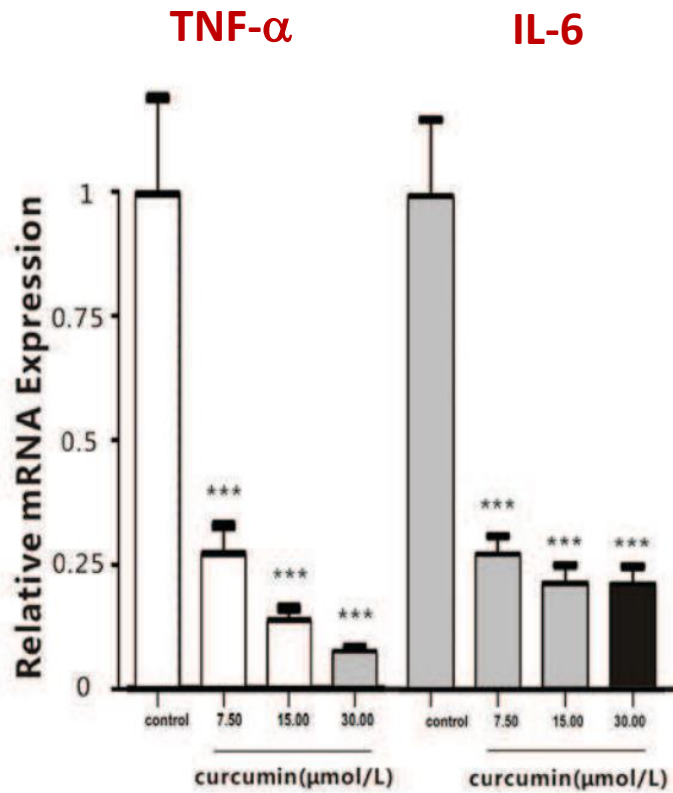
**Background:** Curcumin, the active ingredient in curcuma rhizomes, has a wide range of therapeutic effects. However, its atheroprotective activity in human acute monocytic leukemia THP-1 cells remains unclear. We investigated the activity and molecular mechanism of action of curcumin in polarized macrophages. **Methods:** Phorbol myristate acetate (PMA)-treated THP-1 cells were differentiated to macrophages, which were further polarized to M1 cells by lipopolysaccharide (LPS; 1  $\mu$ g/ml) and interferon (IFN)- $\gamma$  (20 ng/ml) and treated with varying curcumin concentrations. [<sup>3</sup>H]thymidine (<sup>3</sup>H-TdR) incorporation assays were utilized to measure curcumin-induced growth inhibition. The expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL-6), and IL-12B (p40) were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Macrophage polarization and its mechanism were evaluated by flow cytometry and western blot. Additionally, toll-



Curcumin hat keinen Einfluss auf die Lymphozytenproliferation

Curcumin hat keinen Einfluss auf die M1/M2-Prägung der Makrophagen

# ... sondern Curcumin beeinflusst die Bildung proentzündlicher Zytokine in aktivierten Makrophagen



# Die entzündungshemmende Wirkung vieler 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*

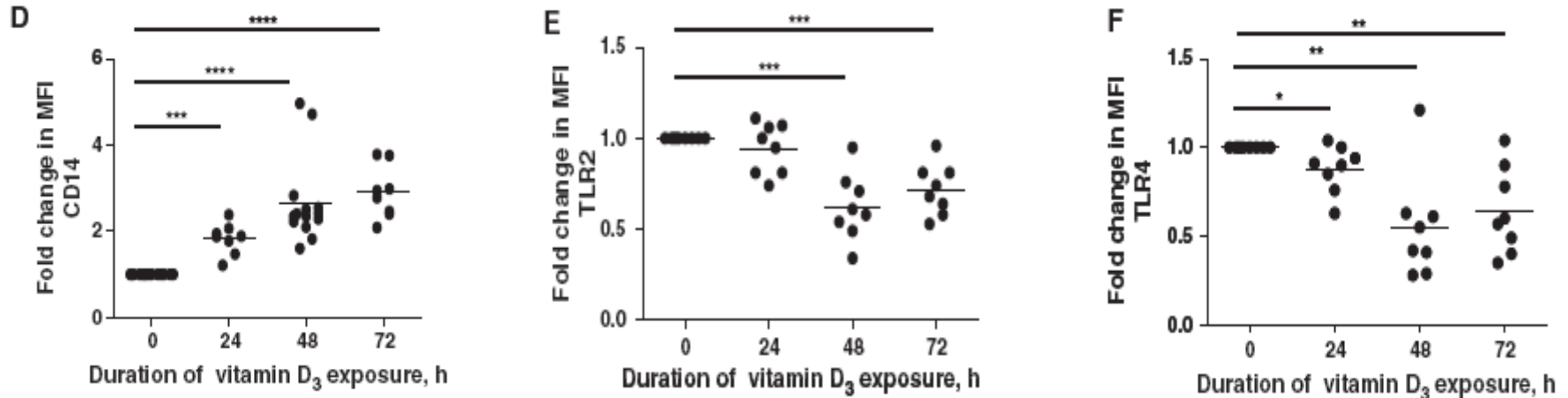
**Cinnamaldehyde** suppresses toll-like receptor 4 activation mediated by through the inhibition of receptor oligomerization.  
*Biochem Pharmacol. 2008;75:494-502*

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

**Statins** decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytes.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1439-45.*

# Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes

Laura J. Dickie<sup>1</sup>, Leigh D. Church<sup>2</sup>, Lydia R. Coulthard<sup>1</sup>, Rebecca J. Mathews<sup>1</sup>, Paul Emery<sup>1</sup> and Michael F. McDermott<sup>1</sup>



## Rheumatology key messages

- Vitamin D<sub>3</sub> modulates expression of TLR9 in healthy human monocytes.
- Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates TLR9 expression, which is associated with decreased IL-6 production.
- Modulation by vitamin D<sub>3</sub> may have clinical implications for susceptibility to autoimmune disease.

# Die entzündungshemmende Wirkung vieler 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

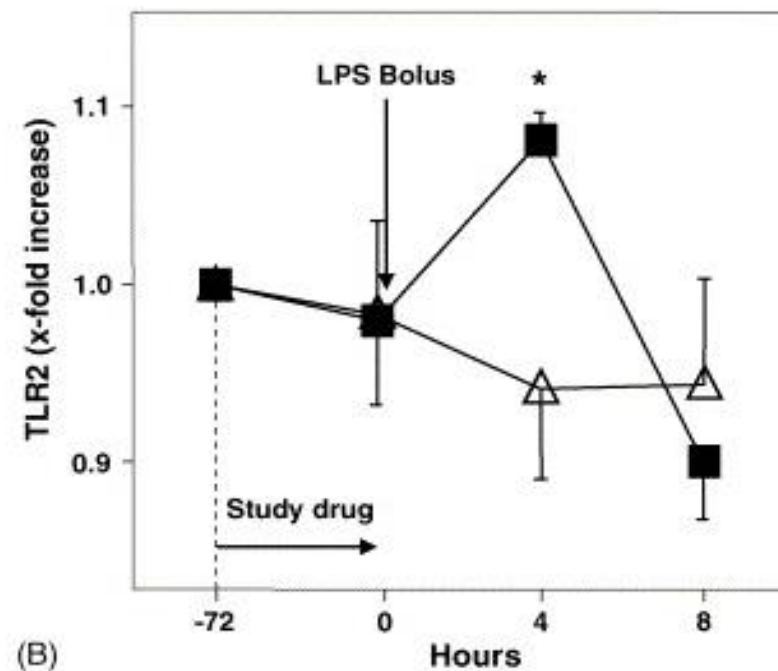
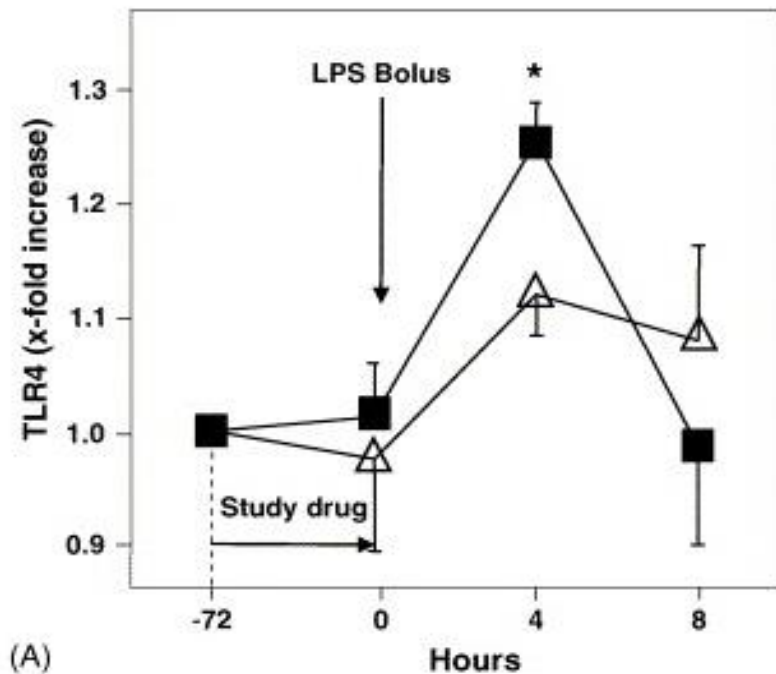
**Cinnamaldehyde** suppresses toll-like receptor 4 activation mediated by through the inhibition of receptor oligomerization.  
*Biochem Pharmacol.* 2008;75:494-502

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

**Statins** decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human monocytes.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1439-45.

# Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 in vivo

Alexander Niessner <sup>a,d,\*</sup>, Sabine Steiner <sup>b</sup>, Walter S. Speidl <sup>a</sup>, Johannes Pleitner <sup>c</sup>, Daniela Seidinger <sup>b</sup>, Gerald Mauer <sup>a</sup>, Jörg J. Goronzy <sup>d</sup>, Cornelia M. Weyand <sup>d</sup>, Christoph W. Kopp <sup>b</sup>, Kurt Huber <sup>e</sup>, Michael Wolzt <sup>c</sup>, Johann Wojta <sup>a</sup>



■ ohne Simvastatin    ▲ mit Simvastatin

# ..... aber nicht bei jedem Patienten

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TNF-alpha-Hemmtest</b> 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.			
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1843	pg/ml	
TNF-a Präparat 1 Vitamin D3	755	pg/ml	
TNF-a Präparat 2 Simvastatin	1920	pg/ml	
TNF-a Präparat 3 Resveratrol	323	pg/ml	
TNF-a Präparat 4 Curcuma-Präparat	1743	pg/ml	

# Das Ausmaß der entzündungshemmenden Wirkung der Präparate ist individuell

n= 122 Patienten

Curcumin

Boswellia

Resveratrol

S-Adenosylmethionin

Prednisolon

Hemmung LPS-induzierte TNF- $\alpha$ -Freisetzung im Vergleich zum LPS-induzierten TNF- $\alpha$ -Basiswert

	<b>&lt; 10%</b>	<b>10 – 50%</b>	<b>&gt; 50%</b>
<b>Curcumin</b>	17 %	47 %	36 %
<b>Boswellia</b>	22 %	36 %	42 %
<b>Resveratrol</b>	12 %	84 %	4 %
<b>SAM</b>	17 %	24 %	59 %
<b>Prednisolon</b>	3 %	22 %	75 %

# Antientzündliche Behandlung der Parodontitis mit ätherischen Ölen



# Die Therapie mit ätherischen Ölen (Aromatherapie) bietet einen alternativen antibakteriellen und antientzündlichen Therapieansatz zur Antibiotikagabe bei Parodontitis

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TNF-alpha-Hemmtest</b> 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.			
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	549	pg/ml	
TNF-a Präparat 1 Lavendelöl	474	pg/ml	
TNF-a Präparat 2 Zitronenöl	307	pg/ml	
TNF-a Präparat 3 Lemongrasöl	72	pg/ml	
TNF-a Präparat 4 Thymianöl	466	pg/ml	
TNF-a Präparat 5 Rosmarinöl	275	pg/ml	

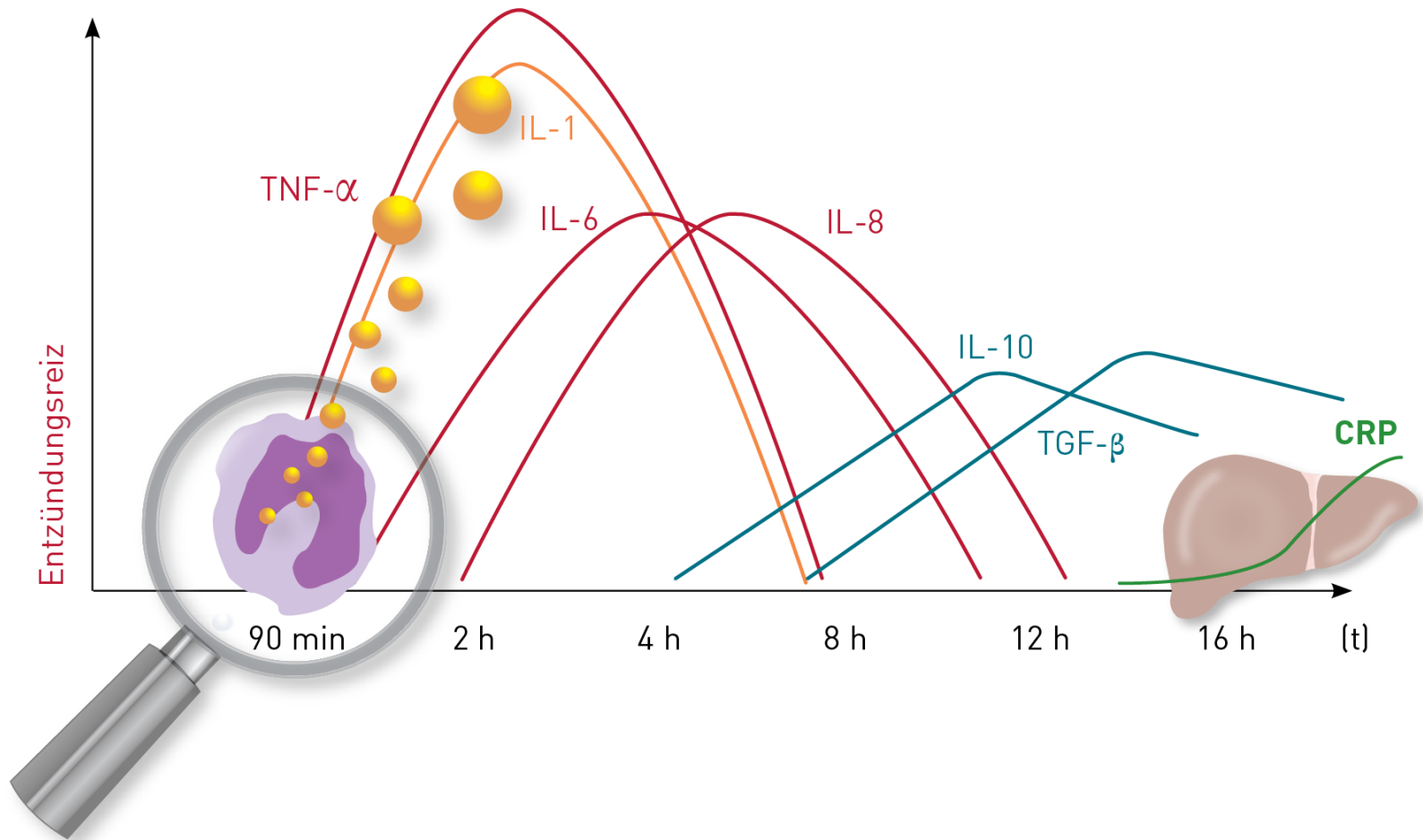
Lemongrasöl und Rosmarinöl zeigen den stärksten TNF-hemmenden und somit antientzündlichen Effekt.

# Drei häufig gestellte Fragen

1. Warum wird TNF- $\alpha$  im Test verwendet und nicht IL-1 oder IL-6?
2. Muss TNF- $\alpha$  im Blut erhöht sein um den Test durchzuführen?
3. Kann ich den antientzündlichen Effekt von *biologicals* wie Infliximab oder Etanercept auch vorher testen?

# 1. Warum TNF- $\alpha$ und nicht IL-1 oder IL-6?

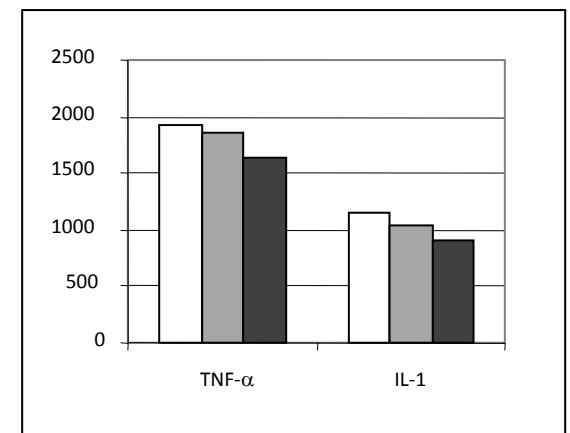
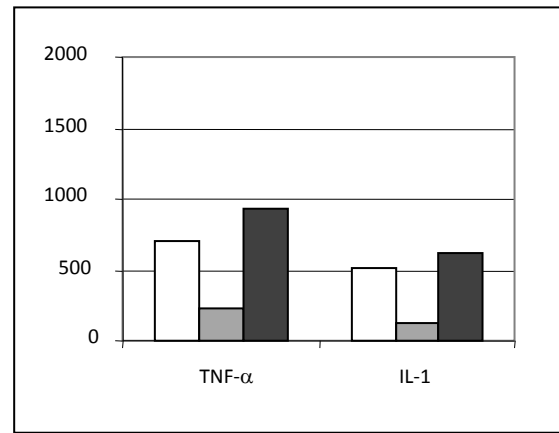
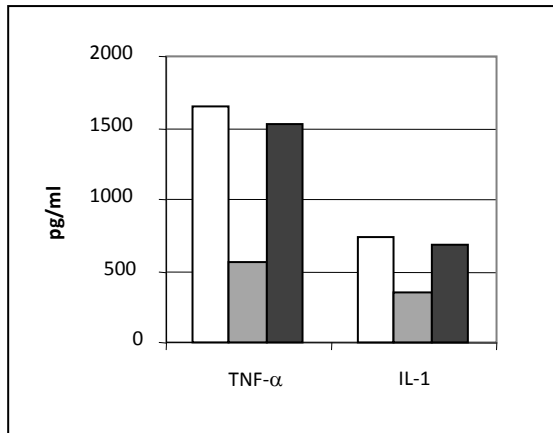
TNF- $\alpha$  steht am Beginn der Entzündungskaskade



# 1. Warum TNF-a und nicht IL-1 oder IL-6?

Die TNF- $\alpha$ -Freisetzung zeigt eine Korrelation zum IL1, die Werte sind bei TNF- $\alpha$  aber durchschnittlich höher

□ Basiswert    ■ Curcumin    ■ Resveratrol



Prinzipiell sind Hemmteste die mit Blutzellen durchgeführt werden nur für Zytokine sinnvoll, die hauptsächlich von Blutzellen freigesetzt werden.

Deshalb gibt es keine sinnvollen Hemmteste für:

**Histamin** , weil Quelle sind zu 99% Mastzellen im Gewebe

**Leukotriene** , weil Quelle zu 90 % Gewebemakrophagen

**IL-33** , weil Quelle zu 80% Fibroblasten im Gewebe

USW.

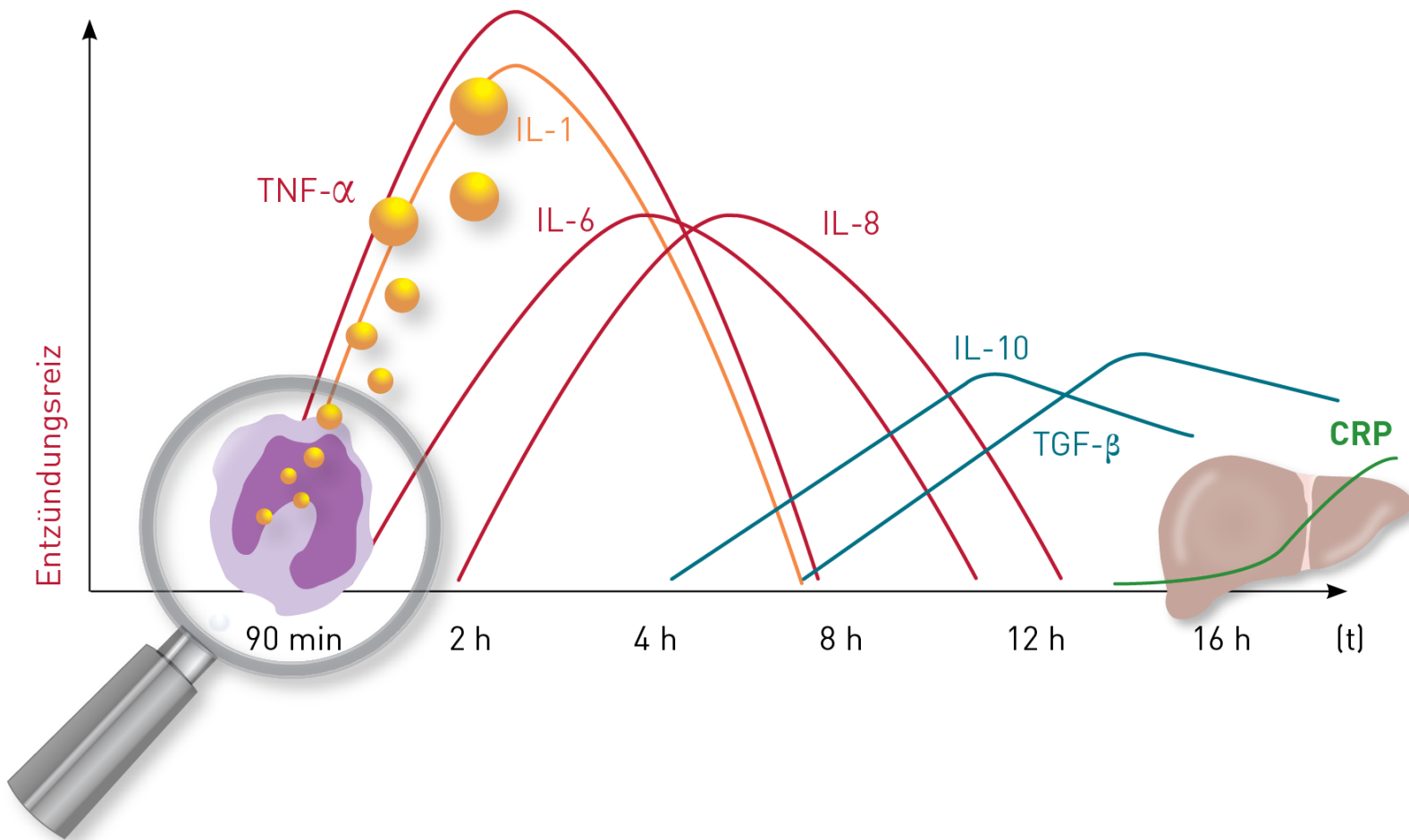
# Drei häufig gestellte Fragen

1. Warum wird TNF- $\alpha$  im Test verwendet und nicht IL-1 oder IL-6?
2. Muss TNF- $\alpha$  im Blut erhöht sein um den Test durchzuführen?
3. Kann ich den antientzündlichen Effekt von *biologicals* wie Infliximab oder Etanercept auch vorher testen?

**Nein**, die Entzündung kann auch klinisch oder durch andere Entzündungsmarker festgestellt und (nach Therapie) kontrolliert werden

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich <sup>1</sup>
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	8.0	pg/ml	< 8.1
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	4.2	pg/ml	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	4.54	mg/l	< 3.0

Der Befund spricht für eine moderate systemische Entzündung.

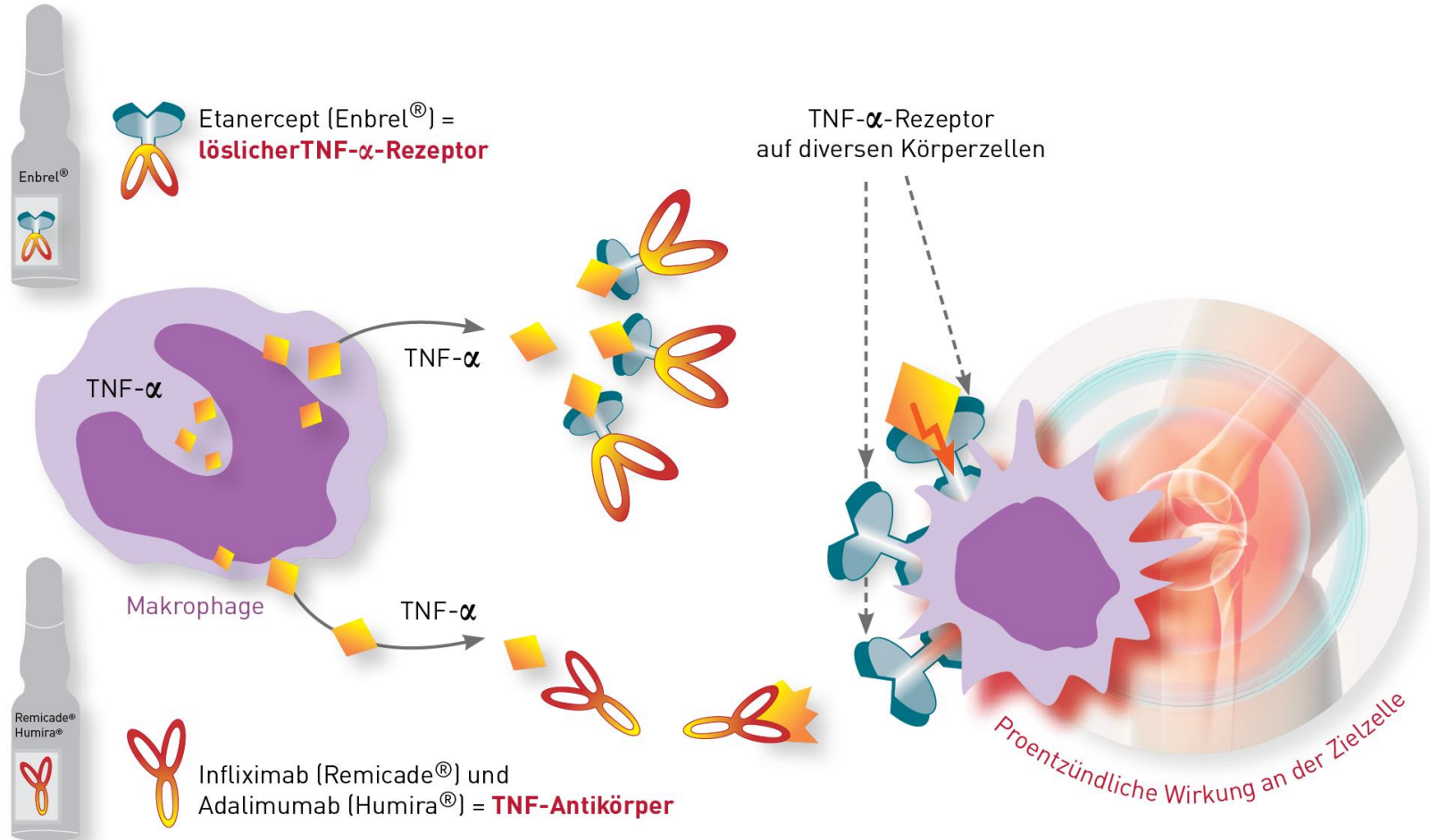


Der TNF-Hemmtest ist sogar unter antientzündlicher Therapie durchführbar (z.B. um ein Präparat zu finden um Kortison schneller auszuschleichen)

# Drei häufig gestellte Fragen

1. Warum wird TNF- $\alpha$  im Test verwendet und nicht IL-1 oder IL-6?
2. Muss TNF- $\alpha$  im Blut erhöht sein um den Test durchzuführen?
3. Kann ich den antientzündlichen Effekt von *biologicals* wie Infliximab oder Etanercept auch vorher testen?

# Nein, weil diese Präparate nicht die NFkB-Kaskade hemmen sondern die Wirkung der Zytokine an den Zielzellen



Folgende Präparate sind für den TNF- $\alpha$ -Hemmtest etabliert und im Labor vorrätig (alphabetische Aufzählung).

Präparat (Hersteller)	Wirkstoff
Alpha Liponsäure Mono (Capsumed)	Alpha Liponsäure
Angocin Anti-Infekt N (Repha)	Kapuzinerkresse/Meerrettich
Arcoxia (Grünenthal)	Cox-2-Hemmer
Artemisia Annuua pur (Capsumed)	einjähriger Beifuß
Arthroflexan plus (Natures` s Own)	Glucosamin-/Chondroitin-sulfat
ASS 100 (Hexal)	Aspirin
Banderol (TS Products)	Baumrindenextrakt
Bicorsan (Jabosan Health Care)	Weihrauch, Curcumin, Leinöl
Boscari (Olibanum)	afrikanischer Weihrauch
Bromelain (Vita World)	Cystein Protease
Catechin-Loges (Dr. Loges)	Grüntee Extrakt + Vitamin C
Cilantris (Nestmann Pharma)	Koriander
Cistus Incanus (Hannes Pharma)	Zistrose
Coenzym Q 10 (Zein Pharma)	Ubichinon
Colestyramin (Hexal)	Cholesterin-Hemmer
Colostrum	Erstmilchpräparat
Cordyceps Extrakt (Capsumed)	Vitalpilze
Cranberry (11 A Nutritheke)	amerikanische Preiselbeere
Curcumin-loges® (Dr. Loges)	Curcumin/Vitamin D
Derris Scandens (Siam Heilkräuter)	Flavonoide, Isoflavone
Eicosapen (Truw Arzneimittel)	Omega 3 Fischöl
Eleu Kock (Boehringer)	Eleutherokokkwurzel
Enzym pur (Capsumed)	Bromelain/Papain/Rutin
Felis (Hexal)	Johanniskraut
Hagebutten Extrakt (Trendbalance)	Hagebutte
Heridium-erinaceus (Mycovital Heilpilze)	Igelstachelbart
Hox Alpha (Strathmann)	Brennnessel
Inflam effekt (Life Light)	Mikronährstoffe
Karazym (Volopharm)	Enzympräparat
Koreanischer roter Ginseng (KGV-Korea-Ginseng)	Ginsenoside
Krillöl (Capsumed)	Krillöl

Präparat (Hersteller)	Wirkstoff
L-Carnitin (Diamant Natur)	Aminosäure
L-Curcumin (Trendbalance)	Curcuma Extrakt BCM-95 DC
L-Curcumin (TrendVital med)	Curcumalonga Extrakt
Leinöl (Berco Arzneimittel)	Leinöl
MSM (Essential Food)	Methyl-Sulfonyl-Methan
Omega 3 Max (Capsumed)	Omega 3 Fischöl
Peony Immune (life Extensions)	weiße Pfingstrosenwurzel
Phyto Curcuma (Capsumed)	gelber Ingwer/Gelbwurzel
Phyto Isoflavonoid (Capsumed)	Soja Isoflavone und Rotklee
Phyto Weihrauch 400 (Capsumed)	indischer Weihrauch
Prednisolon (Mibe)	Glukokortikoid
Pro Agalostrum (Tisso)	Colostrum, VitD3, Agaricus
Pro Carnitin (Tisso)	L-Carnitin
Pro Curmin Complete II (Tisso)	Curcuma
Pro Dialvit (Tisso)	Kombipräparat
Pro Immupec (Tisso)	natürliches Ferment mit Vit. D3
Pro Mucosa (Tisso)	L-Glutamin, Quercetin, Lecithin, Broccoli, MSM
Pro Sirtusan (Tisso)	bioaktive Polyphenole
ProEmsan (Tisso)	probiotische Mikroorganismen
Propolis (Langer Vital)	Bienenpropolis
Quercetin (Bios Medical)	Zwiebelextrakt
reduziertes Glutathion (Apozen)	GSH
Reishi (Capsumed)	Heilpilze
Resveratrol (Zein Pharma)	Polyphenol-Phytoalexin
SAMe 200 pur (Capsumed)	S-Adenosylmethionin
Silymarin (AL)	Mariendistel
Super-S-Plus (Dr. Hittich)	MSM-Weihrauch-Ingwer
Synerga (Laves Arzneimittel)	E.coli
Tigovit (EGCG)	Grüner Tee Extrakt
TNF direkt (Viathen)	naturbelassenes Weihrauchharz
Voltaren (Novartis)	Diclofenac
Weihrauch 250 (Nature`s Own)	Weihrauch

ätherische Öle	
Lavendelöl	verschiedene Apotheken
Zitronenöl	verschiedene Apotheken
Lemongrasöl	verschiedene Apotheken
Thymianöl	verschiedene Apotheken
Rosmarinöl	verschiedene Apotheken

Hier nicht genannte Präparate müssen einmalig mit eingeschendet werden!

# Bitte keine immunstimulierenden Präparate testen lassen

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>TNF-alpha-Hemmtest</b> 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.			
TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1532	pg/ml	
TNF-a Präparat 1 Luivac	3322	pg/ml	
TNF-a Präparat 2 Colibiogen	3193	pg/ml	
TNF-a Präparat 3 Boscari	322	pg/ml	

Boscari zeigt einen deutlichen antientzündlichen Effekt.  
Die anderen beiden Präparate wirken eher TNF-induzierende und somit proentzündlich, was allerdings lt. ihrer bekannten immunstimulierenden Wirkung auch erklärbar ist.

# Zusammenfassung

Die chronische systemische Entzündung ist Folge einer andauernden, nicht regulierten Stimulation von körpereigenen Entzündungszellen

Jedes körperfremde Signal kann Auslöser der Entzündung sein

Eine Entzündungshemmung ist möglich durch:

1. Elimination der Entzündungsreize (leaky gut, Herdgeschehen)
2. durch Hemmung der NF $\kappa$ B-Aktivierung in Makrophagen und damit der Synthese von proentzündlichen Zytokinen (z.B. Kortikoide, Boswellia, Vit.D)
3. durch Modulation der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen mit dem Ziel, diese weniger responsiv auf proentzündliche Reize zu machen (z.B. Curcuma, Simvastatin, Vitamin D, SAM, Resveratrol u.v.a.)

Die Wirkung dieser Präparate ist sehr individuell

Das individuelle Ansprechen auf die NF $\kappa$ B-Hemmung kann anhand der Hemmung der TNF- $\alpha$ -Freisetzung gemessen werden