



# Das immunmodulatorische Profil von SANUKEHL PSEU

## Ergebnisse einer umfassenden Untersuchung

von Dr. R. Kunze und Dipl.-Biologe J. Hartmann

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 37/1996, Seite 11 - 18

SANUKEHL PSEU fällt innerhalb der SANUM-Präparate unter die Wirkgruppe „Haptene“, womit der Tatbestand umschrieben wird, daß hierbei nicht ganze Bakterienzellen oder grobe Kompartimente wie z.B. Zellwände als Wirkstoffe eingesetzt werden, sondern ein ganz spezifischer Extrakt, in dem vorwiegend Zellwandpolysaccharide angereichert sind.

Die Therapie mit „Haptenen“ sollte nach bisheriger Auffassung besonders geeignet sein, Erregertoxine, -antigene bzw. zirkulierende Immunkomplexe zu absorbieren und hierüber bestehende Reaktionsblockaden aufzulösen (*Cornelius: Nosoden und Begleittherapie, 1990*).

Um die Eingriffe von SANUKEHL PSEU im körpereigenen Immunsystem näher zu identifizieren, wurden immunologische Experimente durchgeführt. Solche Untersuchungen tragen wesentlich dazu bei, unser Verständnis über die klinische Wirkung von SANUKEHL PSEU zu erhöhen. Aus der klinischen Beobachtung allein sind Rückschlüsse auf die immunmodulatorischen Besonderheiten des Wirkstoffs nicht möglich. Hierzu bedarf es entsprechender Untersuchungen im Reagenzglas. Es wurden bestimmte immunologische Reaktionen experimentell nachgestellt, die so oder zumindest so ähnlich im Organismus ablaufen. Diese sind allerdings im Organismus bzw. im Blut nicht messbar. Nahezu alle modernen, immunmodulatorisch wirkenden Substanzen werden mit solchen oder ähnlichen Testsystemen auf ihre Wirkung untersucht, geprüft und charakterisiert.

Es sollten

1. die **Zielzellen** für den Wirkstoff unter den im humanen Venenblut vorkommenden Zellpopulationen (Leukozyten) ermittelt werden; durch diese Erkenntnisse sollten Aussagen über die Art der Modulation der Kaskade der endogenen Immunreaktionen gewonnen werden.

Es wurde

2. die **Wirkung auf die Phagozytoseleistung** von Monozyten und Granulozyten als Primärreaktion immunkompetenter Zellen untersucht.

Es sollte

3. die **Richtung der Modulation** des Immunsystems erkannt werden: Dominanz der zellulären oder der humoralen Immunität durch Untersuchung der Zytokininduktion bei ruhenden und aktivierten peripheren, mononukleären Leukozyten.

Es wurden

4. die **immunkomplexbindenden Eigenschaften** analysiert.
1. **Identifikation der immunologischen Zielzellen für SANUKEHL PSEU**

Bakterielle Antigene binden an eine Reihe verschiedener immunologischer Strukturen. Dazu gehören u.a. als humorale Komponenten die Komplementproteine und als zelluläre Strukturen die Oberflächenmoleküle von Zellen, insbesondere von Leukozyten. Zum Teil beruht die Interaktion zwischen Zelle und bakteriellem Antigen auf der vorherigen Reaktion

mit den humoralen Faktoren, was als Opsonierung bezeichnet wird. Für bakterielle Endotoxine (Lipopolysaccharide = LPS) sind auch spezifische Rezeptoren bekannt. Einer von ihnen ist CD14, der sich auf Monozyten/Makrophagen befindet. Über diesen Rezeptor erfolgt eine Aktivierung der Zelle, was zur Induktion des sogenannten „oxidative burst“ und/oder zur Stimulation der Zytokinsynthese führt. Die Bindung von Endotoxin an freies lösliches CD14 führt zu einer Neutralisation der Wirkung von LPS.

Darüber hinaus gibt es andere zelluläre Oberflächenmoleküle, die nach Opsonierung mit bakteriellen Strukturen reagieren können. Zu ihnen gehören Komplement- und Immunglobulinrezeptoren. Für das Verständnis der klinischen Wirkung bakterieller Antigene ist daher die Identifikation von immunmodulatorischen Eigenschaften von Bedeutung. Zu ihnen gehört die Charakterisierung der Bindung und Phagozytose des bakteriellen Wirkstoffs SANUKEHL PSEU an Leukozyten.

Zu diesem Zweck wurde der Wirkstoff von SANUKEHL PSEU an einen Fluoreszenzfarbstoff (Fluoresceinisothiocyanat = FITC) gekoppelt und nach Inkubation von Pseu-FITC mit frisch isolierten humanen Blutleukozyten die Bindung bzw. die relative Menge gebundenen Pseu-FITC an die Zelloberfläche mittels analytischer Durchflußzytometrie gemessen.

### **Ergebnisse**

Pseu-FITC bindet an die Oberfläche aller drei Leukozytenpopulationen



(Monozyten, Granulozyten, Lymphozyten) ähnlich intensiv. Eine bevorzugte oder selektive Bindung an einen Zelltyp ist nicht zu erkennen. Ein spezifischer Rezeptor oder Bindungsort für die Bindung von Pseu-FITC konnte nicht identifiziert werden.

Die Bindung von Pseu-FITC an die Zelloberfläche ist wahrscheinlich unspezifisch. Durch nicht markiertes Pseu läßt sich die Anlagerung von Pseu-FITC an die Zelloberfläche nicht reduzieren. Dies wäre zu erwarten, wenn als Bindungspartner für Pseu auf der Zelloberfläche ein spezifischer Rezeptor existieren würde.

Die Vorstellung der unspezifischen Bindungskapazität der Zellen für Pseu-FITC an die Oberfläche von verschiedenen Subpopulationen wird gestützt durch die experimentell nachgewiesene Bindung von Pseu-FITC an intakte Hefezellen. Diese weisen an ihrer Oberfläche Strukturen auf, die wahrscheinlich Pseudomonas binden. Solche Rezeptoren (z.B. der sogenannte Mannoserezeptor) sind ubiquitär.

## **2. Phagozytosemodulierende Eigenschaften von SANUKEHL PSEU**

**a)** An Monozyten und Granulozyten des peripheren Blutes kann die Modulationskapazität der Phagozytoseleistung durch einen Wirkstoff ermittelt werden. Die Phagozytose als „archaische“ und primäre Reaktion immunkompetenter Zellen ist ein wesentlicher Indikator zur Auffindung der Modulationswege immunologischer Regelkreise.

Sowohl Monozyten als auch Granulozyten sind zur Phagozytose von Partikeln und mikrobiellen Bestandteilen befähigt. Mit der gewählten Methode kann die Zahl der phagozytierenden Zellen und die Phagozytoseleistung einzelner Zellpopulationen bestimmt werden. Beide Parameter sind wichtig für die Charakterisierung

immunkompetenter Zellen in ihrer Eigenschaft zur Phagozytose.

Es wurde heparinisiertes Vollblut mit fluoreszenzmarkiertem Pseu (Pseu-FITC) inkubiert und nach Lyse der Erythrozyten die Leukozyten mittels Durchflußzytometrie analysiert.

### **Ergebnisse**

Pseu-FITC wird sowohl von Granulozyten als auch von Makrophagen phagozytiert. Aufgrund der vorher ermittelten Ergebnisse zur Identifikation der Zielzellen ist zu vermuten, daß es sich dabei um keine rezeptorvermittelte Phagozytose handelt.

Das Adhäsionspotential von Pseu-FITC wird wahrscheinlich noch erheblich verstärkt durch die Bindung von gegen pseudomonasgerichteten Antikörpern. Dieser Immunkomplex kann über weitere Rezeptoren, z.B. Fc-Rezeptoren, mit der Oberfläche der Phagozyten reagieren.

**b)** Es wurde die Beeinträchtigung oder Steigerung der Phagozytose von Zymosan durch SANUKEHL PSEU mittels analytischer Durchflußzytometrie geprüft.

### **Ergebnisse**

Es konnte kein Einfluß von SANUKEHL PSEU auf die Phagozytose von Zymosan-FITC durch Granulozyten/Monozyten beobachtet werden (Zymosan = Hefezellwandpräparation von *Saccharomyces cerevisiae*).

Pseu selbst bindet dosisabhängig an die Oberfläche von Hefezellen (*Candida albicans*). Dies führt nicht zu einer Steigerung der Phagozytoseleistung, beeinflusst diese aber auch nicht negativ.

## **3. Zytokininduktion bei peripheren mononukleären Blutzellen**

Hierzu wurden periphere mononukleäre Blutzellen (Monozyten) aus dem Blut von Normalblutspendern isoliert und mit unterschiedlichen Konzentrationen des SANUKEHL-PSEU-Wirkstoffes inkubiert. Der Reaktionsansatz erfolgte einmal mit ruhenden

Monozyten und zum anderen mit aktivierten Zellen. Als Stimulus wurden künstlich hergestellte Immunkomplexe aus humanem IgG benutzt.

Im Zellkulturüberstand wurden verschiedene Zytokine bestimmt, welche als Reaktion der Monozyten und Lymphozyten auf den Kontakt mit SANUKEHL PSEU synthetisiert wurden:

- TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor- $\alpha$
- IL-1 $\alpha$ , -2, -4, -6, -10 = Interleukin-1 $\alpha$ , -2, -4, -6, -10
- IFN- $\alpha$  = Interferon- $\alpha$
- GM-CSF = granulozyten-/monozytenkoloniestimulierender Faktor.

### **Ergebnisse**

IL-4 war im Zellkulturüberstand nicht nachweisbar; IFN- $\alpha$  war deutlich nur bei einem von 3 Blutspendern nachweisbar, ebenso IL-2 in sehr niedriger Konzentration. Alle anderen Zytokine wurden in gut bestimmbar Konzentrationen bei allen 6 Spendern freigesetzt: SANUKEHL PSEU erhöhte dosisabhängig und signifikant die Synthese von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-10 und GM-CSF im Vergleich zur Kontrolle ohne Testsubstanz.

Folgende Ergebnisse waren besonders bemerkenswert:

- Bei TNF- $\alpha$  und IL-10 war bereits bei einer Wirkstoffkonzentration von 10 ng/ml ( $\cong$  D8) eine signifikante Erhöhung nachweisbar.
- In Gegenwart der Immunkomplexe wurde die Zytokinproduktion von TNF- $\alpha$  und GM-CSF noch wesentlich gesteigert.
- Bei GM-CSF zeigt sich eine schwache Induktion unter SANUKEHL-PSEU-Wirkung alleine, jedoch eine sehr starke Induktion als Folge eines Synergismus zwischen SANUKEHL PSEU und Immunkomplexen (s. Bilder 3 - 7).

Durch die Immunkomplexe wurden vermutlich Monozyten und B-Lymphozyten stimuliert, wobei der Ort der Immunkomplexwechselwirkung



wahrscheinlich die Fc-Rezeptoren der Blutzellen sind (der Fc-Teil der Immunglobuline ist zuständig für die Komplement- und Rezeptorbindung der Antikörper).

### Zur Wirkung der Zytokine

Man versteht unter Zytokinen 15000 - 30000D große, biologisch hochaktive Polypeptide und Glykoproteine, die eine wesentliche Rolle bei der interzellulären Signalübermittlung, bei der Modulation des Phänotyps und der Zytoskelettstruktur sowie der Regulation der Proliferationsrate bzw. Apoptose in vielen Geweben spielen. Sie werden von mehr als einer Zellart synthetisiert und zeigen ein weites Spektrum überlappender Funktionen.

Zahlreiche Untersuchungen haben bisher in vitro wie auch in vivo sowohl die Effekte einzelner Zytokine auf bestimmte Zellen des Knochenmarks als auch eine Vielzahl additiver und synergistischer Effekte im Rahmen der Hämatopoese und der Aufrechterhaltung eines abwehrbereiten Immunsystems demonstriert. Die labyrinthartigen Wechselbeziehungen dieser Mediatoren führten zu

einem Konzept des funktionellen Zytokinnetzwerkes, welches als wesentliches Element die Blutzellbildung dem aktuellen Bedarf des Organismus anpaßt.

Auf der Ebene aktivierter T-Lymphozyten kann anhand der sekretierten Zytokine der 2 Untergruppen der T-Helferzellen  $T_H1$  und  $T_H2$  entschieden werden, in welcher Richtung das Immunsystem stimuliert wird; so werden von den  $T_H1$ -Zellen IL-2 und IFN- $\gamma$  ausgeschieden, was zu einer bevorzugten Anregung der zellulären Immunabwehr führt, wohingegen  $T_H2$ -Zellen durch Ausscheidung von IL-4 und IL-10 hauptsächlich die humorale Abwehr stimulieren (siehe Bild 1). Das komplexe Zytokinnetzwerk stellt die Basis für die Regulation der gesamten Hämatopoese dar. In Bild 2 ist dargestellt, welche Zytokine in die Differenzierung der pluripotenten Blutstammzellen sowie die Reifung der Vorläuferzellen eingreifen (siehe Bild 2):

Die Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  und IL-6 werden häufig auch als proinflammatorische Zytokine bezeichnet. Sie

werden insbesondere von immunkompetenten Zellen gebildet. Ihnen kommt bei Entzündungen und der Tumorabwehr große Bedeutung zu. Diese Zytokine werden z.B. durch bakterielle Antigene induziert.

Die Synthese von TNF- $\alpha$  wird durch eine Vielzahl von Stimuli angeregt, z.B. durch Interferone, GM-CSF, Immunkomplexe. TNF- $\alpha$  zeigt ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten, u.a.:

- Es verursacht die Zytolyse bzw. Zytostase vieler Tumorzelllinien in vitro.
- Es induziert die hämorrhagische Nekrose von transplantierten Tumoren.
- Es verstärkt die Phagozytose und Zytotoxizität segmentkerniger Granulozyten.
- Es ist für vielfältige Veränderungen im Endothel verantwortlich.
- Es verstärkt die Proliferation von T- und B-Lymphozyten sowie die Ausdifferenzierung letzterer.

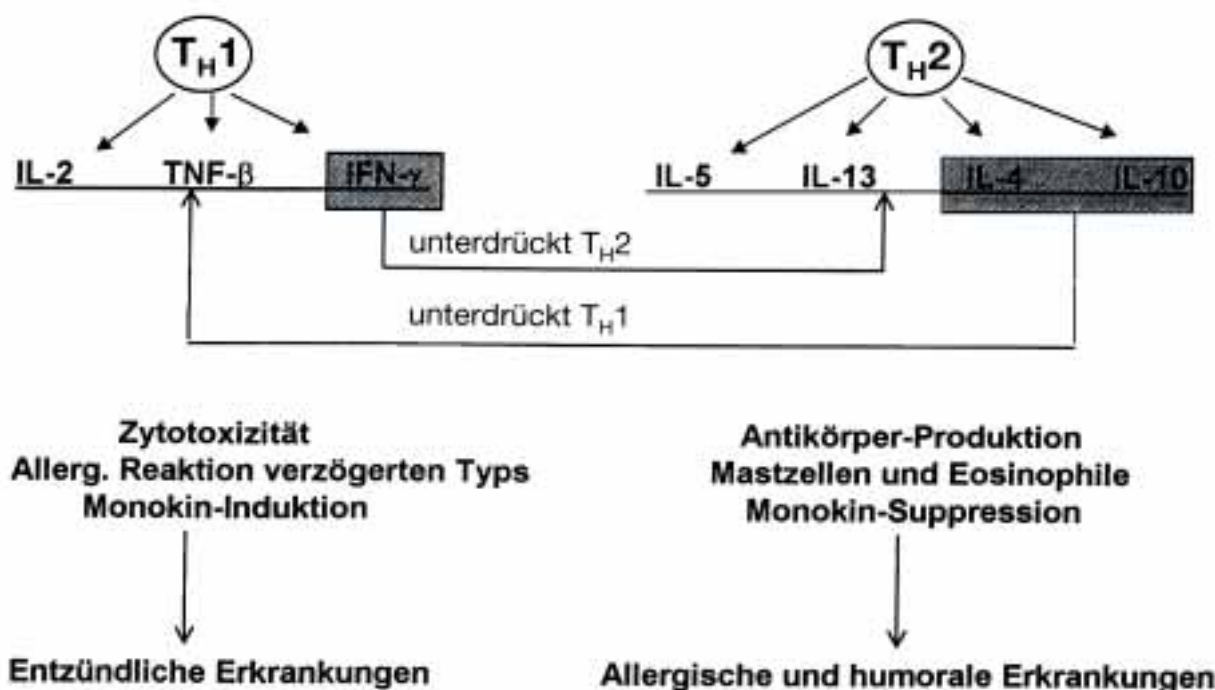


Bild 1: Funktionelle Rollen und gegenseitige Regulation von  $T_H1$ - und  $T_H2$ -Zellen.



In der Krebstherapie wird es als isolierte Substanz in Kombination mit Interferon- $\alpha$  eingesetzt, um die Aggressivität lymphokinaktivierter Killerzellen zu verstärken.

Das GM-CSF (granulozyten-/makrophagenkoloniestimulierender Faktor) wird vorzugsweise von Lymphozyten und Makrophagen sezerniert. Dieses Zytokin ist für das Wachstum und die Ausdifferenzierung von Granulozyten und Makrophagen ein wichtiger Faktor. Auf neutrophile Granulozyten

wirkt das GM-CSF stark chemotaktisch und kann die phagozytische Aktivität von Granulozyten und Makrophagen verstärken. Es übt einen stimulierenden Einfluß auf die Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen aus und wirkt myeloprotektiv. Das klinische Interesse wurde daher in der Behandlung von Krankheiten oder Körperzuständen geweckt, bei denen Zytopenien (verminderte Zellzahl im Blut an Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten

oder Thrombozyten) auftreten oder die deren Folge sind:

- hochdosierte Chemotherapie bei der Krebsbehandlung,
- autologe Knochenmarkstransplantationen,
- Strahlentherapie,
- Leukämie,
- Agranulozytose,
- aplastische Anämie,
- chronische Infekte.

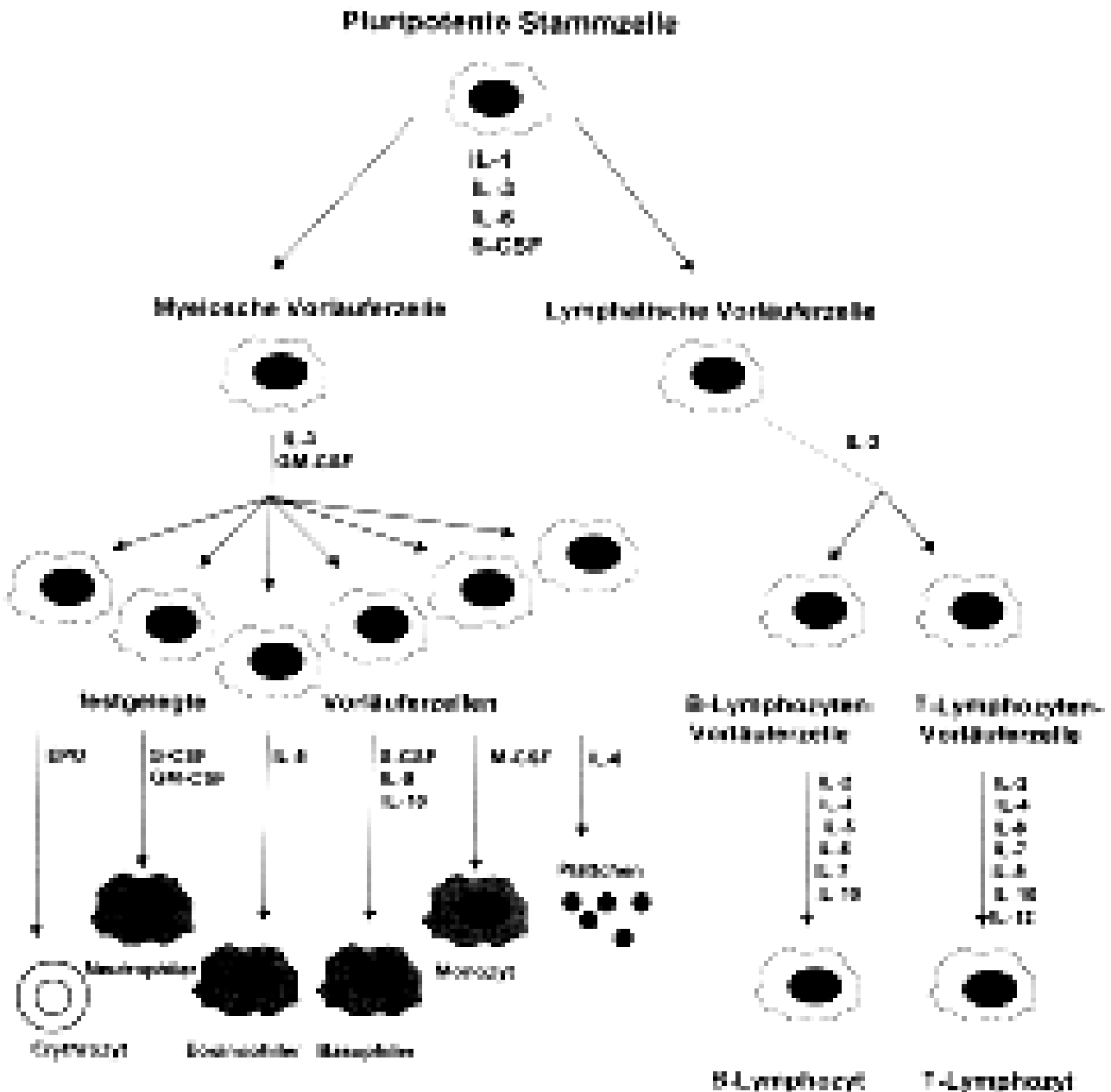


Abb. 1: Wirkung myeloopoetischer Zytokine auf Abhängigkeit von Zytokinen





**Induktion der Zytokinfreisetzung durch SANUKEHL PSEU in vitro mit humanen PBMC**  
(Erläuterungen zu den Abbildungen siehe Text)

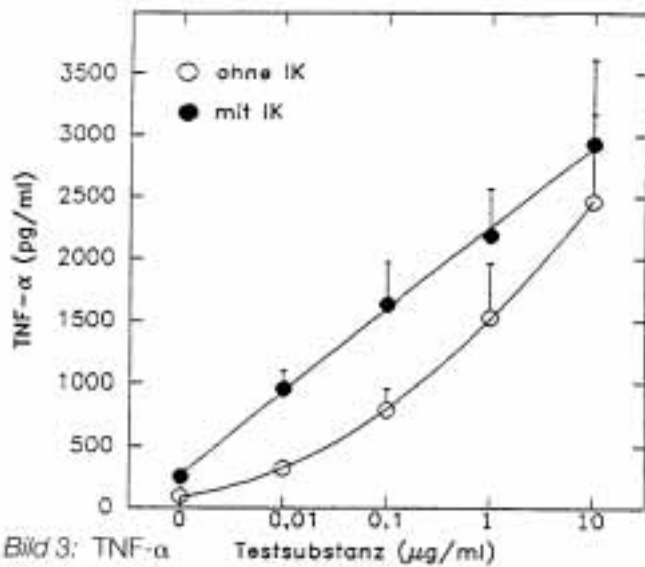


Bild 3: TNF-α

Testsubstanz (μg/ml)

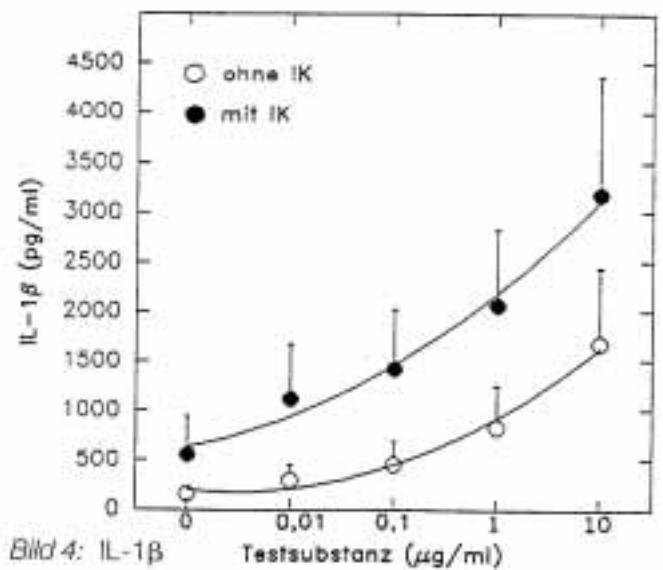


Bild 4: IL-1β

Testsubstanz (μg/ml)

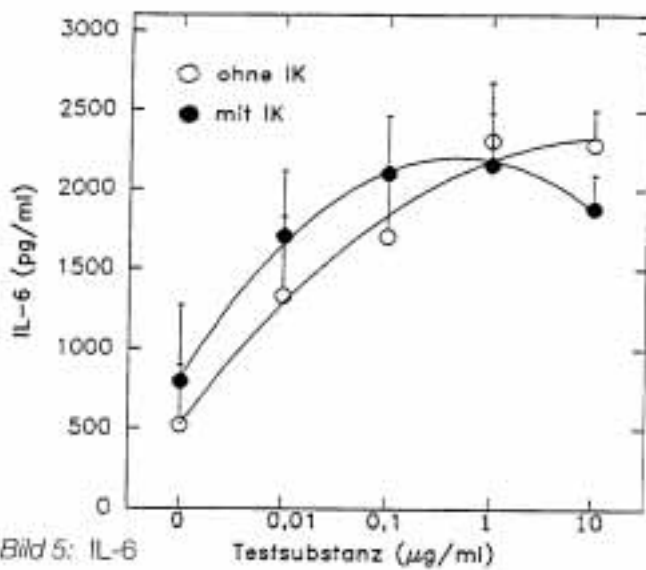


Bild 5: IL-6

Testsubstanz (μg/ml)

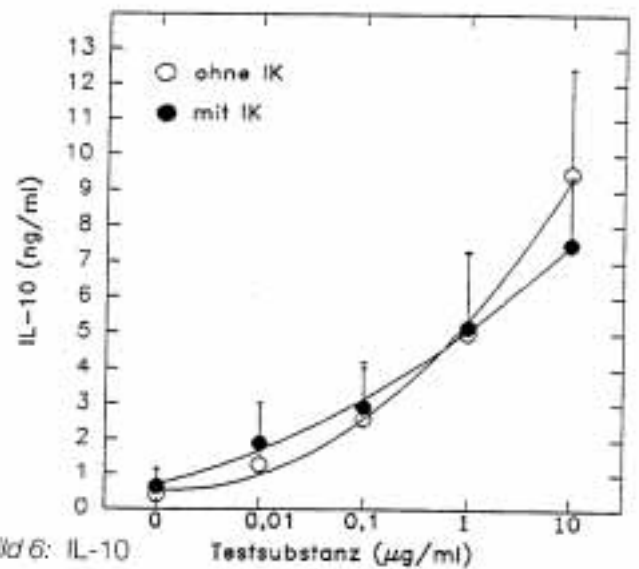


Bild 6: IL-10

Testsubstanz (μg/ml)

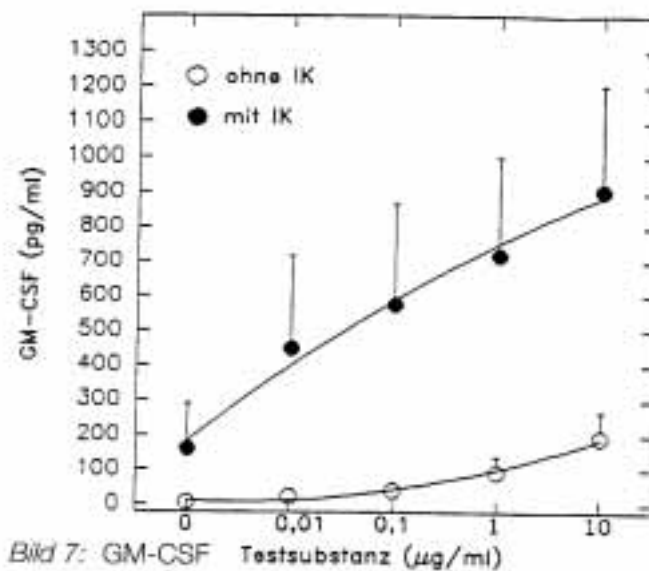


Bild 7: GM-CSF

Testsubstanz (μg/ml)



Durch den Stimulus, den GM-CSF im Knochenmark bewirkt, kann die zytopenische Reaktionslage überwunden werden, indem ein Signal zur Ausdifferenzierung und Reifung der Blutstammzellen gegeben wird.

IL-1â wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen, Monozyten und Neutrophilen gebildet. Seine Produktion wird durch andere Zytokine sowie bakterielle Antigene, Endotoxine, Viren usw. angeregt. Es verstärkt die Hämatopoese in Synergie mit anderen hämatopoetisch aktiven Zytokinen. Die Wirkungen umfassen:

- die Stimulation von T-Helferzellen zur Sekretion weiterer Zytokine (z.B. IL-2);
- Förderung der Proliferation von B-Lymphozyten und der Produktion von Immunglobulinen;
- Förderung der Proliferation und Aktivierung von natürlichen Killerzellen;
- antiproliferative Wirkung auf verschiedene Tumorzelltypen;
- zusammen mit TNF-â oder allein für Veränderungen im Endothel verantwortlich;
- Beteiligung an Entzündungsreaktionen durch Steigerung der Sekretion inflammatorischer Proteine;
- stark chemotaktische Wirkung auf Leukozyten;
- fiebererzeugende Wirkung als endogenes Pyrogen;
- Beeinflussung der Hormonsynthese durch zentralnervöse Wirkungen;
- synergistische Wirkung bei der Induktion der GM-CSF-Bildung, dadurch proliferative Wirkung auf Blutstammzellen.

Das klinische Interesse ist auf die Anwendung von IL-1â bei T-Zelldefekten gerichtet, um deren Rekonstitution nach massiver Immunsuppression bzw. nach zytostatischer Behandlung zu beschleunigen. Es zeigt im Tierversuch radioprotektive

Wirkung, fördert die Wundheilung bzw. stimuliert die Angiogenese.

IL-6 wird durch ähnliche Stimuli wie bei den anderen Zytokinen angeregt. Es beeinflusst die antigenspezifische Immunantwort und inflammatorische Reaktionen. Als Hauptmediator induziert es die sogenannte „Akute-Phase-Reaktion“.

Zu den biologischen Wirkungen gehören:

- Differenzierungsfaktor für B-Lymphozyten, Stimulation der IgG-Antikörpersekretion;
- Differenzierungs- und Aktivierungsfaktor für T-Lymphozyten;
- thrombopoetische Wirkung sowie Unterstützung der Proliferation der Blutstammzellen (synergistisch mit IL-3);
- Rolle in der Pathogenese der chronischen Polyarthritiden;
- deregulierte Expression, das heißt exzessive Überproduktion bei verschiedenen Myelomen;
- zelluläre und biochemische Veränderungen durch Induktion der „Akute-Phase-Reaktion“, die letztendlich zur lokalen Begrenzung entzündlicher Prozesse dienen.

Klinische Anwendungen erfolgten häufig in Kombination mit GM-CSF nach hochdosierter Chemotherapie und Knochenmarkstransplantationen.

Das IL-10 ist im Gegensatz zu den oben genannten Zytokinen als antiinflammatorisches Zytokin charakterisiert. Aus In-vitro-Experimenten ist bekannt, daß IL-10 die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie von TNF-â, IL-1â und IL-6 downreguliert. In dem Zusammenhang werden dem Zytokin auch immunsuppressive Eigenschaften zugeschrieben. Daraus sind Ansätze für eine klinische Anwendung von IL-10 abgeleitet worden, z.B. zur Behandlung von chronischen Entzündungen, Abstoßungsreaktionen bei organtransplan-

tierten Patienten und Autoimmunerkrankungen.

Die biologischen Wirkungen umfassen z.B.:

- Wachstums- und Differenzierungsfaktor für aktivierte B-Lymphozyten;
- direkter Gegenspieler von TNF-â, das durch Lipopolysaccharide stimuliert wird, z.B. bei gramnegativer Sepsis durch Bakterienendotoxine, Meningokokkensepsis;
- antientzündliche Wirkung bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn;
- ist bei der alkoholinduzierten Leberzirrhose stark reduziert, während TNF-â überproduziert wird;
- hemmt die Blastenproliferation (Leukozytenvorläufer) bei der Akuten Myeloischen Leukämie.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse der Wirkung von SANUKEHL PSEU auf Zytokine**

Auf die Subklasse der T<sub>H</sub>1-Zellen scheint SANUKEHL PSEU nicht in jedem Fall zytokininduzierend zu wirken. Daher wird die immunmodulierende Wirkung von SANUKEHL PSEU verstärkt in Richtung der T<sub>H</sub>2-Zellen, das heißt der humoralen Immunität gesehen, durch

- Induktion proinflammatorisch wirkender Zytokine (TNF-â, IL-1â und IL-6);
- Induktion des hämatopoetisch wirkenden Zytokins GM-CSF;
- Induktion des antiinflammatorischen Zytokins IL10;
- zum Teil erhebliche Steigerung der Zytokinproduktion von TNF-â, IL-1â, IL-6 und insbesondere GM-CSF in Gegenwart von Immunkomplexen als Immunstimulans.



#### 4. Reaktion von SANUKEHL PSEU mit Immunglobulinen und Immunkomplexen

In den letzten Jahren wurde erkannt, daß der humorale Teil des Immunsystems intensiver mit dem zellulären Teil verknüpft ist als ursprünglich angenommen. Die Trennung in beide Teile ist eigentlich nur noch historisch zu verstehen. Auf den Zelloberflächen befindet sich eine ganze Reihe von Rezeptoren, die sowohl mit Immunglobulin als auch Antigen-Antikörper-Komplexen, aber auch mit anderen Strukturen des Immunsystems (Komplementproteine) reagieren können. Dieses Netzwerk reguliert so über Rezeptoren z.B. die Antikörperproduktion, aber auch die Induktion von bestimmten regulativen Zytokinen.

Als Testsystem für die Prüfung der Bindungseigenschaften wurde ein In-vitro-Test unter Verwendung eines mikrotiterplattengestützten ELISAs (enzyme linked immuno sorbent assay) entwickelt. Die Mikrotiterplatten wurden mit SANUKEHL PSEU beschichtet, mit humanem Serum, humanen Immunglobulin-subklassen bzw. künstlich hergestellten Immunkomplexen (s.u. 3.) inkubiert und mittels einer Enzymreaktion die Quantität der gebundenen Immunglobuline detektiert.

#### Ergebnisse

Es zeigte sich keine relevante Bindung der Immunglobulin-subklassen IgG1, IgG2 und IgG3. Dies war auch nicht zu erwarten, da diese isolierten, sogenannten inerten Antikörper mit großer Wahrscheinlichkeit überhaupt keine Spezifität gegenüber Pseudomonasantigenen aufweisen. Dagegen ergab sich eine konzentrationsabhängige Steigerung der Bindung bei Verwendung von hochgereinigtem, aber undefinierten IgG aus humanem Serum (normales Blutspendenserum, das nicht von Patienten stammt). Dies deutet darauf hin, daß offensichtlich im Blut des Menschen Pseudomonasantikörper vor-

handen sind, da sich das menschliche Immunsystem mit den Antigenen des klassischen Kommensalen *P. aeruginosa* auseinandergesetzt hat. Dieses Ergebnis konnte mit Patientenserum bestätigt werden, bei denen auch vor der Verabreichung von SANUKEHL PSEU schon Antikörper nachweisbar waren. Antikörper gegen den Mikroorganismus sind offensichtlich ein Bestandteil der natürlichen, humoralen Immunabwehr, die so den Erreger kontrollieren kann.

#### Zusammenfassung der In-vitro-Experimente mit SANUKEHL PSEU

Aus diesen Ergebnissen sind Hinweise zu entnehmen, wie SANUKEHL PSEU in vivo wirken könnte. Durch die Einbringung von hochantigenen, angereicherten SANUKEHL-PSEU-Strukturen an das Immunsystem (subkutan oder intramuskulär) kommt es durch die im Körper vorhandenen Immunglobuline (Antikörper) wahrscheinlich sehr schnell zu einer Immunkomplexbildung. Dieser Stoff stellt dann vermutlich den ei-

Tabella: Zusammenfassung der Ergebnisse

Zytokin	Zytokininduktion			
	Vergleich Kontr. versus Sanukehl-Pseu (ohne IK-Stimulation)		Vergleich Sanukehl-Pseu versus Sanukehl-Pseu mit IK	
	Testsubstanzkonzentration		Testsubstanzkonzentration	
	10ng/ml	10ug/ml	10ng/ml	10ug/ml
TNF- $\alpha$	↑	↑	↑	↑
IL-1 $\beta$	-	↑	↑	↑
IL-6	-	↑	-	↓
IL-10	↑	↑	-	-
GM-CSF	-	↑	↑	↑
IFN- $\gamma^*$	.*	↑*	↑*	.*
IL-2*	.*	↑*	.*	↓*
IL-4	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

- \* nur bei einem von drei Zellspendern tendenziell nachweisbar
- n.n. nicht nachweisbar
- ↑ signifikante Zytokininduktion
- ↓ reduzierte Zytokinkonzentration
- kein Unterschied erkennbar



gentlichen Immunmodulator dar. Die Wirkung des Komplexes beruht wahrscheinlich weniger auf der Induktion von Antikörpern gegen SANUKEHL PSEU, sondern auf einer Regulation immunologischer Prozesse bzw. der Korrektur immunregulatorischer Ungleichgewichte und entfaltet seine Wirkung z.B. über die Induktion von Zytokinen, insbesondere von GM-CSF und IL-10. Ersteres setzt einen starken hämatopoetischen Impuls im Knochenmark im Sinne eines proinflammatorischen Stimulus, welcher nach ausreichender Einwirkzeit für die Überwindung der Reaktionsblockade des Immun-

systems durch die antiinflammatorische Wirkung von IL-10 wieder „ausgebremst“ wird. Interessant an diesem Wirkprofil ist, daß durch die Einwirkung homöopathischer Verdünnungen des SANUKEHL-PSEU-Wirkstoffes körpereigene Mechanismen zur Überwindung von Immundefizienzen angeregt werden, während man dies in der Tumormedizin z.B. durch Verabreichung der isolierten Reinsubstanzen von Zytokinen zu erreichen versucht, allerdings um den Preis schwerer Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse lassen gewisse Schlußfolgerungen über die Indikationsgebiete für SANUKEHL PSEU zu: Bei Krankheiten, an denen ein Immundefekt - sei es als Erkrankung selbst, sei es durch immunsuppressive Behandlung verursacht - beteiligt ist, könnte SANUKEHL PSEU immunologisch begründbar eingesetzt werden:

- bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten;
- bei Patienten, die eine Zytostatikatherapie erhalten;
- bei Patienten, die unter einer Langzeitimmunsuppression stehen;

das heißt bei allen Krankheitszuständen, die mit einer Leukopenie einhergehen.