



BioMarine570®

ZUSAMMENSETZUNG

120 mg Alkylglycerole, 120 mg Squalen, 25 mg Omega-3, Vitamin A 50 j.m., Vitamin D 5 j.m.

PACKUNG

90 Kapseln, eine Kapseln enthält 570 mg des Haifischleberöls aus Tasmanien

AUFTRETEN

Drei Hautbestandteile des Präparats kommen im Knochenmark, in der Leber, in der Milz, Muttermilch, im Gehirn sowie in Zellhäuten jeder Zelle des Organismus.

WIRKUNG

Das Präparat stärkt, reguliert und aktiviert das Immunsystem. Es stärkt das Kreislauf- und das Nervensystem. Es hat auch einen positiven Einfluss auf das Hormonsystem. Es erhöht die Wirksamkeit der Primärtherapie. Es beugt der Zellenmutationen vor, beispielsweise der Tumormutationen.

WSKAZANIA

Präparat należy stosować w profilaktyce zdrowotnej i w pomagająco w terapii podstawowej - celem przywrócenia równowagi biologicznej organizmu i właściwej aktywności układu odpornościowego. Wskazany osłonowo dla zmniejszenia skutków ubocznych działania leków. Zalecany pomagająco w terapii infekcji, alergii, łuszczycy, choroby wieńcowej serca, w nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, w stwardnieniu rozsianym, chorobach nowotworowych i innych, zgodnie z opisem w punkcie "Działanie".

DOSIERUNG

Erwachsene - prophylaktisch 2 x 3 Kapseln täglich durch 30 Tage, dann 3-4 Kapseln täglich. Das Präparat soll zweimal in einem Jahr mindestens durch 4 Monate eingenommen werden. In den Zeitperioden der erhöhten Auftrenshäufigkeit der Infektionen, des Stresses, der verlängerten Arbeitszeiten ist es empfehlenswert, die Dosis durch ein paar Tage doppelt zu vergrößern. Unterstützend bei der Therapie soll das Präparat in der Dosis 3 x 3 Kapseln täglich durch 4-6 Monate eingenommen werden. In den fortgeschrittenen Krankheitszuständen soll das Präparat in der Dosis 20 Kapseln täglich oder nach den Arztempfehlungen eingenommen werden.

Kinder - prophylaktisch 2 x 2 Kapseln durch erste 30 Tage, dann 1-3 Kapseln täglich. Unterstützend kann das Präparat in der Dosis von 9 Kapseln täglich durch 4 Monate oder nach den Arztempfehlungen eingenommen werden.

Während der Einnahme des Präparats Biomarine vergessen Sie bitte nicht, die Parameter der Krankheit zu kontrollieren - die Verkleinerung der eingenommenen Dosis kann notwendig sein.

BENUZUNG

Erwachsene ½ Stunde vor dem Essen oder 1 ½ Stunde nach dem Essen.

Kinder 15 Minuten vor dem Essen. Die Kapseln können gelutscht oder hintergeschluckt werden.

ANMERKUNGEN

Keine Kontraindikationen und keine Nebenwirkungen.

Das Präparat liefert 2,5 mal so viel der aktiven Verbindungen wie andere Haifischleberöle. Das Präparat soll in der Raumtemperatur in der originalen Packung aufbewahrt werden.

GIS: ZPU-4433-PD-84/HW97

2,5

mal so viel der aktiven Verbindungen wie andere Haifischleberöle

Alkylglycerole

Squalene

Omega-3



Haifischleberöl aus Tasmanien



Importer i dystrybutor:
Marinex International

93-482 Łódź, ul. Regatowa 32, tel/fax (0-42) 680-03-33, www.marinex.com.pl

Producent:

Scandinavian Laboratories Inc. 794 Sunrise Boulevard, Mt. Bethel, Pennsylvania 18343, USA

Wirksamkeitsbewertung der Behandlung der wiederkehrenden Aphten mit dem Haifischleberöl in Bezug auf die klinischen und immunologischen Untersuchungen.

NATALIA GURAŃSKA, PRZEMYSŁAW LEWKOWICZ, BARBARA URBANIAK, MAŁGORZATA BANASIK, EWA GŁOWACKA, BOŻENA LAUK-PUCHAŁA, RÓŻA PETERSON, HENRYK TCHÓRZEWSKI

Abteilung für Erkrankungen der Schleimhaut und des Zahnhalteapparats des Stomatologischen Instituts in Łódź, Leiter: Dr. Med. B. Urbaniak, Abteilung für Klinische Immunologie des Krankenhauses Centrum Zdrowia Matki Polki in Łódź, Leiter: Dr. Med. Habil. H. Tchórzewski

WIRKSAMKEITSBEWERTUNG DER BEHANDLUNG DER WIEDERKEHRENDEN APHTEN MIT DEM HAIFISCHLEBERÖL IN BEZUG AUF DIE KLINISCHEN UND IMMUNOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN.

Natalia Gurańska, Przemysław Lewkowicz, Barbara Urbaniak, Małgorzata Banasik, Ewa Głowacka, Bożena Lauk-Puchała, Bożena Peterson, Henryk Tchórzewski

Wiederkehrende Aphten sind eine Krankheit mit der nicht klaren Ätiologie, die erfolgreich nicht geheilt werden kann. Das Ziel der Untersuchungen war die Einsetzung des die Immunität regulierenden Präparats – des Haifischleberöls bei den Patienten mit den wiederkehrenden Aphten und sein Einfluss auf das Immunsystem. An der Untersuchung haben 25 Patienten mit der schweren Krankheitsform teilgenommen. Die Auftretenshäufigkeit der Aphten hat sich von 1,56/ Monat vor der Therapie auf 0,95/ Monat im ersten Monat nach der Therapie gesenkt. Die Anzahl der Aphtenänderungen hat sich während der Therapie und nach den ersten 2 Monaten der Therapie bedeutend geändert. In zwei Monaten nach der Therapie sind die Aphten bei 4 Patienten nicht vorgekommen, und bei den anderen Patienten sind die Aphten aufgetreten aber der Krankheitsverlauf ist viel milder. Bei 3 Patienten wurden keine Effekte während und nach der Therapie beobachtet. Die Einnahme des Haifischleberöls hat zur Normalisierung der untersuchten Parameter nicht geführt. Nach der Therapie hat sich die Antwort der Neutrophilen auf den opsonierten Zymosan (OZ) und Phorboläster (PMA) verbessert, der prozentuelle Anteil der Lymphozyten T ist angestiegen und der prozentuelle Anteil der Lymphozyten B und der Lymphozyten T CD3/HLR-DR+ war in der Norm. Der Spiegel des Komplementfaktors C4 sowie die hämolytische Aktivität haben sich gesenkt, indem sie sich der Normwerte genähert haben. Die im Haifischleberöl enthaltenen Verbindungen haben den vorteilhaften Einfluss auf das Immunsystem der Kranken an Aphten, indem sie den Krankheitszustand gelindert haben.

Stichwörter: wiederkehrende Aphten, das Haifischleberöl, immunologische Untersuchungen

Pol. Merk. Lek. 2001, XI, 63, 233.

Wiederkehrende Aphten sind eine der am häufigsten vorkommenden Krankheiten der Mundhöhle. Die Krankheit zeichnet sich durch das Auftreten der schmerzhaften Erosionen auf der Schleimhaut der Mundhöhle, die selber geheilt werden. Die Remissionsdauer beträgt seit ein paar Tagen bis zu ein paar Monaten.

Die Ätiologie der wiederkehrenden Aphten ist noch nicht klar. Viele örtlichen und allgemeinen Faktoren können zur Krankheitsentwicklung und zu den Krankheitsrückfällen beitragen, z.B. Beschädigung, Speichelzusammensetzung, hormonelle Faktoren, genetische Faktoren, Immunitätsmangel sowie virale und bakterielle Ansteckungen. Außerdem können andere Krankheiten des Organismus mit der Pathogenese der wiederkehrenden Aphten verbunden sein [10].

Viele Autoren sind der Meinung, dass die Dysfunktion des Immunsystems eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der wiederkehrenden Aphten spielen kann [10]. Trotz zahlreichen, seit vielen Jahren geführten Untersuchungen der Rolle des Immunsystems ist es nicht gelungen, den Pathomechanismus der Krankheit zu klären. Dies verursacht, dass es an vereinheitlichten Prozeduren

der therapeutischen Behandlung zwecks der Heilung der Krankheit, Beschränkung der Symptome und der Auftretenshäufigkeit der Symptome mangelt. Die örtlich eingesetzten Medikamente lindern nur die Symptome der Aphten und andere Präparate greifen in das Immunsystem ein, indem sie höchstens ein paar monatige Remission verursachen [6, 11, 12, 13, 15, 21, 22, 27, 28]. Kein Medikament ist im Stande, langfristig den Krankheitsrückfällen vorzubeugen. Bisher wurden in der Therapie die immunsuppressive und die die Immunität stimulierenden Medikamente eingesetzt [9, 14, 22, 23, 24, 27, 28]. Die erste Gruppe der Medikamente, deren Wirkung nachgewiesen wurde, kann langfristig wegen der potenziellen Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden. Die die Immunität stimulierenden Medikamente sind aber nicht so wirksam, aber sie können bei der Unterstützungstherapie eingesetzt werden, die sich durch den vorteilhaften Einfluss auf den ganzen Organismus auszeichnen, wobei sie nicht so viele Nebenwirkungen wie immunsuppressive Medikamente hervorrufen. Es wird immer nach solchem Medikament gesucht, das nicht so toxisch ist und so wirkt, dass es bei der Einsetzung in bestimmten Zeitperioden den Krankheitsrückfällen vorbeugt und den Krankheitsverlauf mildert.

Solche Eigenschaften scheint das Haifischleberöl zu haben (die Zusammensetzung: Squalen 120 mg, Alkyloglycerole 120 mg, Fettsäuren Omega- 3 25g, Vitamin A 50 j.m, Vitamin D 5 j.m.), das die Immunität stimulieren kann. Die aus der Leber des Haifisches vorkommenden natürlichen Verbindungen beeinflussen vielseitig die unspezifische Immunität des Organismus. Squalen regt die zelluläre und humorale Antwort des Immunsystems an, schützt die Zellen vor der Wirkung der reaktiven Formen des Sauerstoffes. Außerdem hat es die antibakterielle Wirkung (es hemmt die Bakterienentwicklung), wir wirken indirekt durch die „Abflachung“ der Bakterien, indem sie die Fagocitase erleichtern [1, 2, 16]. Alkyloglycerole nehmen an der Aktivitätsregulierung der Zellen des Immunsystems teil: die regen die Hämatopoese und Fagocitase an sowie sie erhöhen die Produktion der Antikörper. Sie haben auch eine indirekte antibakterielle und einer Mykose vorbeugende Wirkung [31]. Die an mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Omega- 3- Reihe reiche Diät verursacht die Synthesehemmung von IL- 1, IL- 2, IL- 6, TNF- α und INF- γ durch Lymphozyten des peripheren Blutes sowie die Reduktion der PGE2-Produktion [5, 7, 30]. Es wurde auch die Expressionbeschränkung von HLA- DP-, -DQ und -DR sowie ICAM und LFA- 1 auf den Monozyten verursacht [4].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit des Präparats aus dem Haifischleberöl (BioMarine 570) in der Behandlung der wiederkehrenden Aphten aufgrund der klinischen Beobachtung untersucht. Dabei wurden auch die ausgewählten Parameter der Immunantwort bei den Patienten nach der 3- monatigen Therapie untersucht.

MATERIAL UND METHODEN.

Die Untersuchungen wurden nach der Erlaubnis der Universitätsausschuss für Ethik der wissenschaftlichen Forschungen der Medizinischen Universität in Łódź durchgeführt. An der Untersuchung haben 25 Personen teilgenommen: 16 Frauen und 9 Männer im Alter von 19-60 (Durchschnittsalter $39,4 \pm 13,76$). Zur untersuchten Gruppe wurden aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchung Personen mit den mindestens einmal im Monat wiederkehrenden Aphten, ohne systemische Erkrankungen, die keine Medikamente einnehmen, aufgenommen. Die Patienten wurden durch 2 Monate vor der Therapie beobachtet, die die durchschnittliche Anzahl der wiederkehrenden Aphten und die Anzahl der Krankheitsrückfällen im Monat abzurechnen. Vor der Präparateinnahme und nach der Therapie wurde jeder Person 2 ml des Blutes für Heparin Lithium und 3 ml des Blutes für Blutgerinnsel zwecks der Durchführung der immunologischen Untersuchungen und Analyse der Morphologie des peripheren Blutes entnommen. Jeder der Patienten war am Anfang der Therapie in der Phase der aktiven Krankheit (2-4 Tag nach dem Auftreten der Aphten).

Es wurden folgende Immunologische Parameter analysiert:

- Die Aktivität der Neutrophile durch die Untersuchung der Produktion von reaktiven Formen des Sauerstoffes (RFT) im System, ohne Anregung und nach der Stimulation mit dem rezeptorabhängigen Stimulator (fomy- lo- metionyl- leucylofenoalanina- fMLP und mit dem opsonisierten Zymosan- OZ) und mit den rezeptorunabhängigen Stimulator (Phorbol ester- PMA) mit der Chemilumineszenz- Methode des peripheren Blutes [18]. Die Werten wurden mit dem Apparat MLX Microtiter Plate Luminometer gemessen, in den Chemilumineszenz- Werten des peripheren Blutes wurden die Absolutwerte der Neutrophile sowie die Hämoglobinkonzentration berücksichtigt, die Werte wurden in den angenommenen Lumineszenzwerten RLU_{max} (Relative Light Units Max) nach folgender Formel abgerechnet:

$$CL_{\text{abgerechnet}} = CL_{\text{gemessen}} \left[\text{RLU}_{\text{max}} \right] \times \frac{\text{Hb}[\%]}{\text{WBC}[\text{tys}/\mu\text{L}] \times \text{PMN}[\%]}$$

WBC – Betragsfunktion der weißen Blutkörperchen [IO3/ l (white blood cell) [$10^3/\mu\text{L}$]

CL - Chemilumineszenz[RLU_{max}]

Hb - Hämoglobin (haemoglobin) [%]

PMN – Neutrophile des peripheren Blutes (polymorphonuclear leukocytes) [%]

- Der prozentuelle Anteil der Lymphozyten T (CD3, CD4 und CD8, der prozentuelle Anteil von Lymphozyten B (CD19), der Nk- Zellen (CD16/CD56) und der prozentuelle Anteil der Lymphozyten TCD3 mit der HLA-DR- Expression des peripheren Blutes, die mit Hilfe von monoklonalen Antikörper der Firma Becton-Dickinson bestimmt wurden und mit der Durchflusszytometrie FACS Calibur der Firma Becton-Dickinson) gemessen.
- Der Spiegel der Komplementfaktoren C3c und C4 des Komplementsystems wurden mit der Nephelometriemethode mit den Reagens der Firma Behring gemessen. Die hämolytische Aktivität des klassischen Wegs des Komplementsystems (CH50) wurde mit der Mayer- Methode modifiziert.

Die Kontrollgruppe der Chemilumineszenzuntersuchungen der Neutrophile sowie des Komplementfaktors hat 19 Personen umfasst, bei denen wiederkehrende Aphten noch nie vorgekommen sind. Der prozentuelle Anteil der Subpopulationen der Lymphozyten wurden mit den Referenzwerten verglichen, die für Polen bearbeitet wurden [29]. Den Patienten wurde die Art und Weise der Einnahme des Medikaments erklärt (die Kapseln sollen solnage im Mund gehalten werden, bis sie bersten. Dann wird das Haifischleberöl auf der Schleimhaut der Mundhöhle verstreicht und hintergeschluckt). Das Präparat soll durch drei Monate in der Dosis von 3 Kapseln dreimal täglich eingenommen werden. Alle 2 Wochen haben sich die Patienten bei dem Arzt zwecks der Durchführung der Kontrolluntersuchungen gemeldet. Dabei wurden die Aphten untersucht (die Anzahl, die Größe, die Schmerzlichkeit, die Heilung) sowie auch subjektives Wohlbefinden in der Skala: 0- keine Verbesserung, 1- eine Verbesserung gemessen. Nach der Therapie wurden die Patienten einmal pro Monat durch zwei Monate untersucht.

Für alle Parameter wurde Standardabweichung (SD) und für klinische Beobachtungen Standardfehler (SEM) abgerechnet. Zur Verifizierung der statistischen Angaben wurden folgende Tests eingesetzt: Kolmogorow-Smirnow mit Lilliefors- Verbesserung zwecks der Überprüfung der erhaltenen Angaben mit den Werten in Norm; von Fisher-Snedecor, t-Student, Cochran-Cox und t-Student. Für statistisch bedeutendes Ergebnis wurde der Wert von $p < 0,05$ angenommen.

ERGEBNISSE

Klinische Beobachtung.

Nach dem Therapieabschluss sind bei drei Patienten die Aphten wiedergekommen, bei den Anderen sind keine Änderungen mehr vorgekommen. Es wurde die verringerte Auftretenshäufigkeit der Aphten in der ersten und dritten Monat der Therapie im Vergleich zum Zustand vor der Therapie beobachtet. Die Auftretenshäufigkeit der Aphten hat sich von 1,56/ Monat vor der Therapie auf 0,95/ Monat in dem ersten Monat nach der Therapie gesenkt (Tab. 1). Die Anzahl der Aphten hat sich während der Therapie geändert und die kleinste Auftretenshäufigkeit wurde in dem ersten Monat nach dem Therapieabschluss beobachtet. Subjektives Wohlbefinden der Patienten war während der Therapie in den Grenzen 56-67%, aber nach der Therapieabschluss hat sich der prozentuelle Anteil der Patienten, die Zustandsverbesserung beobachtet haben, um 33% verkleinert, was im Gegensatz zur Reduktion der Auftretenshäufigkeit und der immer kleiner werdenden Anzahl der Aphten steht. Bei 3 Patienten wurde keine Krankheitsmilderung beobachtet, weder in der subjektiven noch in der objektiven Betrachtung. Bei 2 Patienten haben sich nach der Therapieabschluss die Auftretenshäufigkeit sowie die Anzahl der Aphten gesenkt, nun der Krankheitsverlauf war milder.

Tabelle 1. Die Zusammenstellung der Auftretenshäufigkeit und der Anzahl der Apften pro Monat.**Table 1.** Clinical manifestations of RAS: the frequency of incidence and the number of ulcers per month

	Częstotliwość występowania Frequency of incidence per month Śr ± SD (SEM) Mean ± SD (SEM)	Liczba zmian aftowych Number of aphthous lesions per month Śr ± SD (SEM) Mean ± SD (SEM)
Przed leczeniem Before treatment n=25	1,56 ± 0,507 (0,101)	4,04 ± 2,715 (0,543)
Pierwszy miesiąc leczenia First month of treatment n=25	1,32 ± 0,557 (0,111) *	3,48 ± 3,572 (0,714)
Drugi miesiąc leczenia Second month of treatment n=21	1,38 ± 1,024 (0,223)	3,33 ± 3,454 (0,754)
Trzeci miesiąc leczenia Third month of treatment n=20	1,11 ± 0,994 (0,228) *	3,32 ± 3,772 (0,865) *
Pierwszy miesiąc po leczeniu First month after treatment n=20	0,95 ± 0,705 (0,162) * #	2,47 ± 2,412 (0,533) * #
Drugi miesiąc po leczeniu Second month after treatment n=20	1,18 ± 0,809 (0,196) *	2,96 ± 2,633 (0,639) * a

* – p ≤ 0,05 Vergleich zu den Werten vor der Therapie # – p ≤ 0,05 Vergleich zu den Werten im ersten Monat der Therapie

* – p ≤ 0,05 as compared to before treatment values # – p ≤ 0,05 as compared to first month of treatment values

a – p ≤ 0,05 Verleich zu den Werten im ersten Monat nach der Therapie

a – p ≤ 0,05 as compared to first month after treatment values

Tabelle 1. Der Vergleich des prozentuellen Anteils der Lumphozyten B, der NK- Zellen und der Lymphozyten T, die in der Gruppe der Personen vor der Therapie und nach der Therapie aktiviert wurden sowie der Vergleich der Referenzwerte.**Table 2.** Percentage of T cells and its subsets, B cells, NK cells and activated T cells of patients before and after treatment and reference values

	Przed leczeniem Before treatment n=25 Śr ± SD	Po leczeniu After treatment n=20 Śr ± SD	Wartości referencyjne Reference values Śr ± SD
CD3	70,82 ± 6,531	72,11 ± 7,928 #	69,4 ± 6,20
CD4	45,18 ± 6,502	44,89 ± 6,900	45,2 ± 7,20
CD8	36,06 ± 7,709	35,33 ± 7,348	33,8 ± 5,50
CD19	11,76 ± 3,833 *	12,56 ± 3,972	13,3 ± 4,10
NK	16,06 ± 6,036	15,33 ± 7,550	17,6 ± 5,90
CD4/CD8	1,35 ± 0,523	1,37 ± 0,578	1,38 ± 0,340
CD3/HLA-DR+	9,80 ± 5,759 *	6,75 ± 3,919 #	5,0 ± 1,00

* – p ≤ 0,05 Vergleich zu den Referenzwerten # – p ≤ 0,05 Vergleich zu den Werten vor der Therapie

* – p ≤ 0,05 as compared to reference values # – p ≤ 0,05 as compared to before treatment values

Tabelle 1. Die durchschnittlichen Chemilumineszenzwerten des peripheren Blutes vor und nach der Therapie in der Kontrollgruppe.**Table 3.** The average chemiluminescence values of neutrophils in patients and controls

	Neutrofile niestymulowane Unstimulated neutrophils	fMLP	OZ	PMA
Przed leczeniem Before treatment n=25	* 0,22 ± 0,126	* 0,34 ± 0,194	0,78 ± 0,417	* 0,53 ± 0,330
Po leczeniu After treatment n=20	* 0,18 ± 0,091	* 0,35 ± 0,189	# 1,10 ± 0,544	0,64 ± 0,422
Grupa kontrolna Control group n=19	0,10 ± 0,056	0,17 ± 0,074	0,92 ± 0,339	0,68 ± 0,231

n – die Anzahl der Personen in der Gruppe

n – number of performed investigations

* – p ≤ 0,05 der Vergleich zur Kontrollgruppe

* – p ≤ 0,05 significant differences as compared to controls

– p ≤ 0,05 der Vergleich zu den Werten vor der Therapie

– p ≤ 0,05 as compared to before treatment values

Immunologische Untersuchungen.

Die Untersuchung des prozentuellen Anteils der Subpopulation der Lymphozyten des peripheren Blutes hat bei den Kranken den gesenkten prozentuellen Anteil der Lymphozyten B und Lymphozyten T mit dem Marker HLA-DR+ nachgewiesen, dessen erhöhte Expression an den Lymphozyten beobachtet wird. Nach der Therapie wurde der Anstieg des prozentuellen Anteils der Lymphozyten T CD3 und B sowie die Verkleinerung des prozentuellen Anteils der Lymphozyten T HLA-DR+ im Vergleich zu den Werten vor der Therapie beobachtet (Tab. 2).

Bei den Patienten vor der Therapie wurde die berggrößerte RFT-Produktion durch Neutrophile im Ruhezustand und stimulierte Neutrophile fMLP bamerkt. Stimulierte Neutrophile PMA generieren vergrößerte Menge von RFT im Vergleich zu gesunden Patienten (Tab. 3). Nach der Therapie ist die RFT-Produktion durch OZ und PMA stimulierten Neutrophile angestiegen. Die Chemilumineszenzwerten sind von den Normwerten nicht abgewiechen.

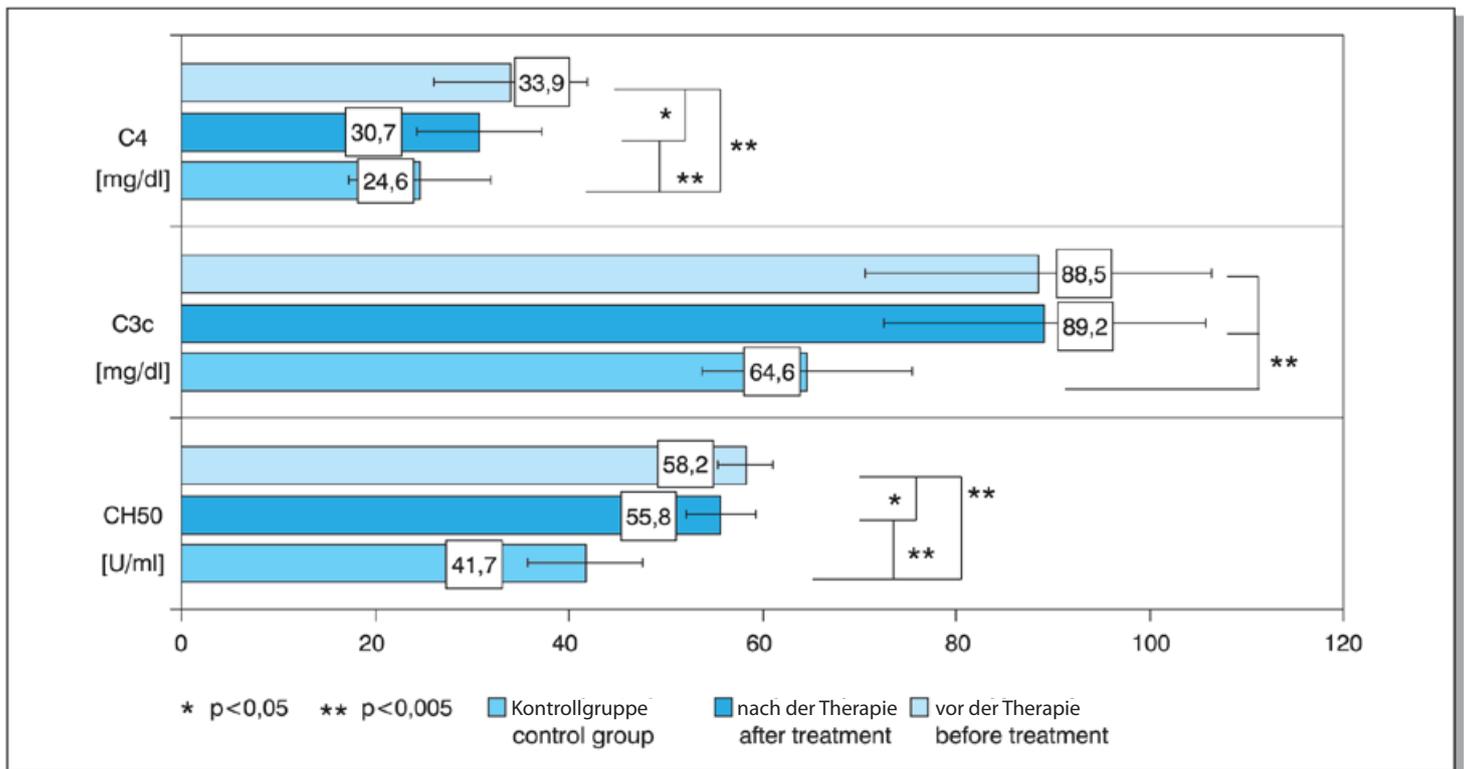


Abb. 1. Der Spiegel der Komplementfaktoren C3c und C4 sowie der hämolytischen Aktivität des Komplementfaktors (CH50) bei den Patienten vor und nach der Therapie sowie der Kontrollgruppe.

Fig. 1. Levels of components C3c, C4 and hemolytic activity of the complement system in patients before and after treatment and controls.

Der Ruhewert der Chemilumineszenz und der stimulierten fMLP wird im Vergleich zu dem Zustand vor der Therapie nicht geändert.

Der Spiegel der Komplementfaktoren C3c und C4 sowie die hämolytische Aktivität des Komplementfaktors (CH50) waren erhöht in der Gruppe der Patienten in der Phase der aktiven Krankheit im Vergleich zu den Werten bei den gesunden Personen. Nach der Therapie hat sich der Spiegel des Komplementfaktors C4 des Komplementsystems und des Werts CH50 bedeutend im Vergleich zum Wert in der Phase der aktiven Krankheit gesenkt, sie haben aber den Normwert nicht erreicht (Abbildung 1).

BESPRECHUNG

An der Untersuchung haben die Personen teilgenommen, die an der schweren Form der wiederkehrenden Aphten gelitten haben. Innderhalb der ersten zwei Monaten ist es zu keiner bedeutenden Auftretenshäufigkeitsreduktion und zu keiner Anzahlreduktion gekommen, es wurde aber in dieser Zeitperiode die größte Anzahl der Personen verzeichnet, die die Milderung der Beschwerden gemeldet haben (56-67%). Im ersten Monat nach der Therapieabschluss war die Auftretenshäufigkeit und die Anzahl der Aphten sehr klein, die Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung beobachtet haben, betrug nur 33%. Die Diskrepanz zwischen der klinischen Beobachtung und dem subjektiven Wohlbefinden kann aus der positiven Einstellung der Patienten auf das Präparat an Anfang der Therapie resultieren. Dies kann auch daraus erfolgen, dass die Patienten auf die erwarteten Effekte nach dem Therapieabschluss eingestellt waren (sie wurden vor der Therapie danach informiert, dass es noch keine Effekte der Wirksamkeit des Haifischleberöls bei der Behandlung der wiederkehrenden Aphten festgestellt wurden. Trotzdem hat die Mehrheit der Patienten erwartet, dass die Krankheit vollständig abgeklungen ist).

Wiederkehrende Aphten sind eine Krankheit mit der zusammengesetzten Ätiologie, in der immunologische Störungen eine große Rolle spielen. Es wurden folgende Parameter des Immunsystems analysiert: der prozentuelle Anteil der Lymphozyten T, der prozentuelle Anteil der Lymphozyten B, der prozentuelle Anteil der NK- Zellen und der prozentuelle Anteil der Lymphozyten T mit der Expression HLA-DR, die RFT- Generierung durch Neutrophile, die Konzentration der Komplementfaktoren C3c und C4 sowie die hämolytische Aktivität des Komplementsystems. Das eingesetzte

System hat erlaubt, das Engagement des Immunsystems bei dem Pathomechanismus der wiederkehrenden Aphten zu beurteilen. Die nach der Therapie durchgeführten Untersuchungen bei den Patientnen in der Remissionzustand sowie der Vergleich mit den früheren Untersuchungen können darauf hinweisen, dass das Präparat auf genannte Parameter den Einfluss hat und wirksam bei der Behandlung hilft.

Die Neutrophile des peripheren Blutes der Kranken vor und nach der Therapie waren in dem angeregten Zustand, was an der erhöhten RFT-Produktion der Zellen im Ruhezustand und der mit fMLP stimulierten Zellen zu sehen war. Nach der Therapie hat sich die Antwort der Neutrophile auf OZ und PMA verbessert. Dank der RFT- Messung im peripheren Vollblut wurde die Möglichkeit der Ausschließung der Neutrophilenanregung durch den Prozess der Zellenisolation ausgeschlossen. Übermäßige Reaktivität der Neutrophile des peripheren Blutes kann aus dem endogenen Einfluss von TNF- α erfolgen. Der erhöhte TNF- α - Spiegel wurde bei den Kranken an wiederkehrenden Aphten diagnostiziert [3, 19, 25]. Übermäßige RFT-Produktion in vivo kann unterschiedliche Folgen haben, darunter die Vernichtung eigener Zellen, Änderung der Eigenschaften der Autoantigene, Anregung der Zellen des Immunsystems und die erhöhte Produktion der proentzündlichen Zytokinen durch die Aktivierung des nuklearen Transkriptionsfaktors NF- κ B [26].

Die Bestandteile des Komplementsystems C3c und C4 sind empfindliche Reagens des vollziehenden Prozesses. Der Komplementfaktor C4 nimmt an der Aktivierung des klassischen Wegs, und der Komplementfaktor C3c- sowohl an der Aktivierung des klassischen als auch des alternativen Wegs teil. Die Senkung des Komplementfaktors C4 und des Werts CH50 weist auf die Remission des aktiven entzündlichen Zustandes hin.

Manche Ergebnisse unserer Untersuchungen unterscheiden sich von den Ergebnissen der früheren Untersuchungen. Es wurden keine Abweichungen von dem richtigen Werten des prozentuellen Anteils der Lymphozyten T CD4 und T CD8 bei den Patienten mit den wiederkehrenden Aphten bemerkt, in der Norm waren auch die Werte CD4-CD8 [17, 20]. Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen wurde der Anstieg des prozentuellen Anteils der Lymphozyten B [8] und die Senkung der Lymphozyten T HLA-DR+ beobachtet [20]. Nach der Untersuchung wurde der Anstieg des prozentuellen Anteils der Lymphozyten T und B sowie die Senkung des prozentuellen Anteils

der angeregten Lymphozyten T HLA-DR+ bemerkt. Die bedeutende Senkung des prozentuellen Anteils der aktivierten Lymphozyten T CD3/HLA-DR+ weist auf die Remission der Krankheit hin.

Die Eisetzung des das Haifischleberöl enthaltenden Präparats durch 3 Monate hat bedeutend die Auftrenshäufigkeit der wiederkehrenden Aphten und deren Anzahl gesenkt, aber nach dem Therapieabschluss sind bei der Mehrheit der Patienten die Aphten wieder aufgetreten, der Krankheitsverlauf war aber milder als vor der Therapie. Zwar hat die Therapie zur Normalisierung aller immunologischen Parameter geführt, es hat aber bedeutend die Antwort der Neutrophile auf OZ und PMA gestärkt, den Anstieg des prozentuellen Anteils der Lymphozyten T CD3 und die Normalisierung zu richtigen Werten der Lymphozyten B und Lymphozyten T Cd3/HLA-DR+ verursacht. Außerdem wurde nach der Therapie die Konzentrationsenkung des Komplementfaktors CH50 beobachtet, diese Konzentration hat sich der Normwert genähert.

Wiederkehrende Aphten das ist eine chronische Erkrankung, die schwer behandelt werden kann. Ein Grund für die Einsetzung des das Haifischleberöl enthaltenden Präparats war die festgestellte Verbesserung der immunologischen Parameter, es ruft keine Nebenwirkungen und hat keine Gegenanzeigen. Das Haifischleberöl scheint bei der Behandlung nicht ausreichend wirksam zu sein. In Rücksicht auf den positiven Einfluss auf das Immunsystem kann das Präparat als Unterstützungsmittel in der Kombinationstherapie mit den örtlich gebrauchten Mitteln oder die Immunität regulierenden Mittel gebraucht werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Die Behandlung mit dem das Haifischleberöl enthaltenden Präparat beschränkt die Auftrenshäufigkeit und der Anzahl der wiederkehrenden Aphten während der Therapie und in den ersten zwei Monat nach der Therapie.
2. Infolge der Therapie wird der prozentuelle Anteil der Lymphozyten B und der Lymphozyten T HLA-DR+ normalisiert, die hämolitische Aktivität des Komplementsystems (CH50) nähern sich der Normwerten. Die RFT- Produktion durch die mit PMA stimulierten Neutrophilen wird normalisiert, nach der Stimulation mit OZ steigt diese Produktion im Vergleich zum Zustand vor der Therapie an.
3. Das Haifischleberöl kann bei den Patienten mit wiederkehrenden Aphten als Unterstützungsmittel in der Kombinationstherapie mit den örtlich gebrauchten Mitteln oder der allgemeinen Therapie gebraucht werden.

Die Autoren bedanken sich der Firma Marinex International und Herr Sebastian Kędziński für die Hilfe bei der Arbeit.

LITERATUR:

1. Ahn Y.K., Kin J.H.: *Effects of squalene on the immune response in mice (II), Cellular and non-specific immune response and antitumor activity of squalene.* Arch. Pharmacol. Res., 1992, 15, 20.
2. Allison A.: *Squalene and squalene emulsions as adjuvants.* Methods A Comp. Methods in Enzymol., 1999, 19, 87.
3. Buno I.J. i wsp.: *Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis.* Arch. Dermatol., 1998, 134, 827.
4. Calder P.: *Fat chance of immunomodulation.* Immunol. Today, 1998, 19, 244.
5. Cleland L., James M.: *Inhibition of human neutrophil LTB4 synthesis.* Lipids, 1994, 3, 151.
6. Eisen D., Ellis C.: *Topical cyclosporin for oral mucosal disorders.* J. Am. Acad. Dermatol., 1990, 23, 1259.
7. Endres S. i wsp.: *The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells.* N. Eng. J. Med., 1989, 32, 265.
8. Górska R.: *Badania subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej u osób cierpiących na aftę nawracającą.* Czas. Stomat., 1997, 10, 652.
9. Górska R., Dwilewicz-Trojaczek J., Gliński W.: *Cymetydyna w leczeniu aft nawracających.* Czas. Stom., 1997, 1, 9, 611.
10. Gurańska N. i wsp.: *Afty nawrotowe – etiologia ze szczególnym uwzględnieniem teorii immunologicznych.* Pol. Merk. Lek., 2000, 2, 113.
11. Holbrook W., Kristmundsdottir T., Loftsson T.: *Aqueous hydrocortisone mouthwash solution: clinical evaluation.* Acta Odontol. Scand., 1998, 56, 3, 157.

12. Hutchinson V., Angenend J., Mok W.: *Chronic recurrent aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose interferon alpha.* Mol. Biother., 1990, 2, 160.
13. Jańczuk Z. i wsp.: *Preparat Torfowy Tołpa (PTT) w leczeniu wybranych chorób jamy ustnej.* Badania kliniczne. Stomat. Wsp., 1996, 3, 4, 272.
14. Katz J., Langevitz P., Shemer J.: *Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: An open trial.* J. Am. Acad. Dermatol., 1994, 31, 459.
15. Khandwala A., Van-Inwegen R., Alfano M.: *5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers: I. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain.* Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod., 1997, 83, 2, 222.
16. Kohno Y., Egawa Y., Itoh S.: *Kinetic study of quenching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol.* Biochem. Biophys. Acta Lipids and Lipid Metab., 1995, 1256, 52.
17. Landesberg R., Fallon M., Insel R.: *Alterations of T helper/inducer and suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers.* Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 1990, 69, 205.
18. Lewkowicz P. i wsp.: *Próba standaryzacji pomiaru chemiluminescencji krwi pełnej jako metody oceny funkcji ludzkich granulocytów w badaniach in vitro.* Diag. Lab., 1999, 35, 497.
19. Natch S. i wsp.: *Immunolocalization of tumor necrosis factor -alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcers lesions (RAU).* J. Oral Pathol. Med., 2000, 29: 19.
20. Pedersen A., Ryder L.P.: *γδ T-cell fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration.* Clin. Immunol. Immunopathol., 1994, 72, 98.
21. Rattan J. i wsp.: *Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis.* J. Intern. Med., 1994, 236, 341.
22. Revuz J., Guillaume J., Janier M.: *Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis.* Arch. Dermatol., 1990, 126, 923.
23. Skotnicki A.: *Calf Thymus Extract TFX-Polfa.* Kraków, Jelenia Góra 1995.
24. Sun A., Chiang C., Chiou P.: *Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus.* J. Oral Pathol. Med., 1994, 23, 172.
25. Taylor L.J. i wsp.: *Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration.* J. Oral Pathol. Med., 1992, 21, 21.
26. Tchórzewski H. i wsp.: *Zapalenie.* Patofizjologia i klinika. Medpress, Warszawa 1998.
27. Ueta E., Osaki T., Yoneda K.: *A clinical trial of Azelastine recurrent aphthous ulceration, with an analysis of its actions on leukocytes.* J. Oral Pathol. Med., 1994, 23, 123.
28. Wahba-Yahav A.: *Pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis: An open trial.* J. Am. Acad. Dermatol., 1995, 33, 680.
29. Zeman K. i wsp.: *Skład odsetkowy podstawowych subpopulacji limfocytów oraz komórek NK we krwi obwodowej populacji polskiej.* Centr. Eur. J. Immunol., 1996, 21, 107.
30. Ziemiański Ś., Budzyńska-Topolowska J.: *Współczesne poglądy na rolę fizjologiczną wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3.* Żyw. Człow. Med., 1992, 19, 71.
31. Zurier R.B.: *Fatty acids, inflammation and immune responses.* Prostaglandins Leukotrienes EFAs., 1993, 48, 57.

Erhalten am 30.01.2001.

Adresse: Abteilung für Erkrankungen der Schleimhaut und des Zahnhalteapparats des Stomatologischen Instituts der Medizinischen Universität. Pomorskastraße 251, 92-213 Łódź. Tel. (42) 675-74-40.