Der „multi-target“-Ansatz Tibetischer Heilmittel

Wirkmechanismen von Padma 28 im entzündlichen Geschehen am Beispiel der Arteriosklerose

Herbert Schwabl, Cécile Vennos

Padma AG, CH-Schwerzenbach

Entzündungen sind überlebensnotwendige Abwehrmechanismen des Immunsystems gegen Infektionen mit Krankheitserregern wie Bakterien, Viren, Parasiten und Pilzen. Sie spielen auch eine wichtige Rolle bei der Kontrolle und Reparation von anderen Läsionen, z.B. thermisch oder mechanisch verursachten Gewebeschäden. Dabei setzen aktivierte Makrophagen einen „entzündlichen Cocktail“ aus proteolytischen, zytotoxischen und membranperforierenden Substanzen sowie aus freien Radikalen frei. Dieser zerstört Bakterien und beschädigte Zellen, eine Voraussetzung für die Heilung und den Wiederaufbau gesunden Gewebes.

Als integraler Bestandteil des Heilungsprozesses müssen Entzündungsreaktionen im Körper streng reguliert werden. Pro- und antientzündliche Mechanismen wirken konzentriert zusammen, mit dem Ziel der Beseitigung der Ursache der Entzündung, der Entfernung geschädigter Zellen und der Reparation von Gewebeläsionen. Arbeiten diese Mechanismen optimal zusammen, wird der auf einem labilen Gleichgewicht basierende, entzündungsfreie Zustand erreicht.

Anders bei chronischen Entzündungen: Hier vermögen die komplexen Regulierungsmechanismen die einmal angefachten entzündlichen Prozesse nicht mehr zu stoppen. Dies kann geschehen durch eine Störung der regulierenden Systeme oder durch einen fortdauernden Entzündungsreiz, der zu einer anhaltenden Stimulierung der Körperzellen, insbesondere der Immunzellen führt. Oft entwickelt sich auf diese Weise ein Krankheitsbild, bei

Chronische Entzündungen stellen hohe Anforderungen an die moderne Medizin. Multifaktorielle Erkrankungen mit chronischem Verlauf bedingen Therapien, die auf verschiedenen Ebenen wirken, zugleich in unterschiedliche Prozesse der Pathogenese eingreifen und gleichzeitig nebenwirkungsarm sind. Tibetische Arzneimittel bieten hier auf Grund ihrer Vielstofflichkeit und ihrer guten Verträglichkeit wertvolle Therapieansätze. Tibetische Rezepturen sind Vielstoffgemische aus verschiedenen, meist pflanzlichen Rohstoffen. Die Zusammenstellung der Komponenten erfolgt gemäss den Prinzipien der Tibetischen Medizin. Therapeutisch werden kühlende oder wärmende Formeln eingesetzt, die die krankheitsbedingte Störung des Energiegleichgewichts im Körper ausgleichen. Durch ihr vielschichtiges Wirkprofil agieren Tibetische Arzneien als „multi-target drugs“. Das Konzept der *multi-target drugs* beinhaltet eine partielle Wirkung an verschiedenen Wirkorten gleichzeitig. Ein solches Wirkprofil kann eine starke Wirkung an nur einem Wirkort übertreffen, wie sie etwa bei *single-target drugs* vorkommt. Dieser *multi-target*-Ansatz scheint besonders bei multifaktoriellen, chronischen Erkrankungen sinnvoll. Das auf einer Tibetischen Formel basierende Vielstoffgemisch Padma 28 hat in klinischen, In-vitro- und Ex-vivo-Studien vielversprechende Wirkungen bei arteriosklerotischen Veränderungen gezeigt. Die Gegenüberstellung der wissenschaftlichen Resultate und der Abläufe bei der Atherogenese macht die Eigenschaft von Padma 28 als *multi-target drug* deutlich. Es beeinflusst die pathogenen Vorgänge gleichzeitig an verschiedenen Orten in der Arterienwand und in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Das Beispiel Padma 28 bei arteriosklerotischen Veränderungen zeigt, dass Tibetische Arzneimittel als multi-target drugs wirken und gerade bei chronischen Erkrankungen mit komplexer Ätiologie vielversprechende Behandlungsansätze bieten. Das Thema der „multi-target drugs“ stellt einen wichtigen Beitrag zum modernen Verständnis Tibetischer Heilmittel und der naturheilkundlichen Praxis im Allgemeinen dar.

Schlüsselwörter: Tibetische Medizin, Arteriosklerose, *multi-target drug*, Vielstoffgemisch, Padma 28

The Multi-Target Approach of Tibetan Medicines

Effects of Padma 28 on inflammation processes shown in the example of atherosclerosis

Chronic inflammation poses high demands on modern medicine. Multilevel therapies that have effects on different pathogenic processes and with few side effects may be helpful for multifactorial chronic diseases. Due to their multicomponent composition and high tolerability, Tibetan medicines offer valuable therapeutic approaches. Tibetan formulas, based on the principles of traditional Tibetan Medicine, are multicomponents containing different, mostly herbal raw material. Therapeutically cooling or warming formulas are used to re-balance disturbed bodily energies. Because of their complex pharmacological activity profile, Tibetan formulas act as „multi-target drugs“, that is, they provide partial effects at multiple sites of action simultaneously. Such a profile of activity can surpass a strong effect at only one place of action as often occurs in the case of single-target drugs. The multicomponent formula Padma 28 is based on Tibetan Medicine. In clinical, *in vitro* and *ex vivo* studies it showed promising effects in atherosclerotic changes. The comparison of these scientific results and the processes in atherogenesis clearly shows the character of Padma 28 as a multi-target drug. The multicomponent interacts with the pathogenic processes at different sites in the artery wall at the same time and in different stages of the disease. The example of Padma 28 in atherosclerotic changes offers a promising therapeutic approach especially in chronic diseases with complex etiology and provides an important contribution to the modern understanding of Tibetan medicines and of complementary practice in general.

Keywords: Tibetan Medicine, atherosclerosis, multi-target drug, multicomponent, Padma 28

Abb. 1. Myrobalane (*Terminalia chebula*) und Tibetisches Heilmittel als Vielstoffgemisch: Rohdrogen von Padma 28.

Abb. 2. Kriterien für die Zusammenstellung von Kräutern zu einem Tibetische Arzneimittel. (Nach Nikolayev [2]).

dem nicht mehr unterschieden werden kann zwischen der Schädigung, die durch die ursprüngliche Ursache der Entzündung entstand und der Schädigung, die durch die im Rahmen des Heilungsprozesses eingeleiteten Entzündungsprozesse verursacht wurde. Hier sind die inflammatorischen Prozesse schliesslich auch für die Hauptlast der pathologischen Veränderungen verantwortlich und bestimmen das klinische Bild. Dies ist z.B. der Fall bei der Arteriosklerose, bei Diabetes mellitus Typ I und bei Leberzirrhose, sei sie durch Alkoholabusus oder durch virale Infektion bedingt wie z.B. bei chronischer Hepatitis C.

Solche Erkrankungen mit komplexer Ätiologie und chronischem Verlauf stellen die moderne Medizin vor immer grössere Herausforderungen. Sie verlangen nach Therapien, die auf verschiedenen Ebenen wirken, in un-

terschiedliche Prozesse der Pathogenese eingreifen und gleichzeitig nebenwirkungsarm sind. Tibetische Arzneimittel bieten hier auf Grund ihrer Vielstofflichkeit und ihrer guten Verträglichkeit wertvolle Therapieansätze.

Tibetische Heilmittel als multi-target drugs

Tibetische Arzneimittel sind Vielstoffgemische aus 3 bis 20 und mehr Komponenten. Die tibetische Materia Medica besteht aus einer grossen Anzahl pflanzlicher Wirkstoffe wie Blättern, Rinden, Wurzeln, Blüten und Harzen (Abb. 1). In geringerem Umfang werden auch Mineralien und tierische Stoffe verwendet. Die Klassifizierung der Substanzen erfolgt auf Grund von beobachteten Wirkungen und sensori-

schen Eigenschaften wie Geschmack, Textur und Farbe [1]. Es werden unbehandelte Rohmaterialien, meist in getrockneter, pulverisierter Form verwendet und entsprechend den Rezepturen gemischt. Die daraus resultierenden Arzneien werden hauptsächlich in Form von Pulvern, Pillen, Tabletten und Decocta angewendet.

Die Zusammenstellung der Komponenten erfolgt gemäss den Prinzipien der Tibetischen Medizin. Krankheiten werden primär in kalte und heisse Erkrankungen eingeteilt und als Verschiebung des individuellen Gleichgewichts der 3 Körperenergien *rLung*, *Tripa* und *Beken* – grob übersetzt als Wind, Galle und Schleim – verstanden. Arzneidroge werden nun in einer Formel zusammengestellt, die Störungen der Energiebalance ausgleichen. Die Auswahl erfolgt dabei auf Grund ihrer Charakterisierung nach 3 Gesichtspunkten: 1) heiss oder kalt, 2) Einfluss auf die Körperenergien und 3) ihre organotropen Eigenschaften (Abb. 2) [2].

Die Besonderheit Tibetischer Arzneimittel liegt demnach in ihrer komplexen Zusammensetzung aus naturbelassenen Rohstoffen, die den Vielstoffansatz, der ja jeder Pflanze innewohnt, auf eine intelligent zusammengesetzte Multipflanzenmischung erweitert. Mit den geringen Dosierungen der einzelnen Bestandteile liesse sich keine Wirkung erzielen, erst die Kombination wird zum Träger von Wirksamkeit. Die Inhaltsstoffe tragen synergistisch zur Hauptwirkung bei und agieren z.T. auch antagonistisch, indem sie gewisse Wirkungen gegenseitig aufheben. Solche Arzneimittel lassen sich auch als «multi-target drugs» charakterisieren (im Gegensatz zu *single-target drugs*) [3]. Derartige *multi-target drugs* besitzen nur eine relativ geringe Bindungsaffinität, die zusammen mit dem Prinzip des Synergismus die Seltenheit unerwünschter Wirkungen der Vielstoffgemische erklären kann. Die daraus resultierende partielle Hemmung und/oder partielle Aktivierung von Stoffwechselprozessen könnte insgesamt wirksamer und sinnvoller sein als eine vollständige Hemmung bzw. Aktivierung eines einzelnen Targets [4]. Dies ist von besonderer Bedeutung bei multikausalen und multifaktori-

Abb. 3. Vorgänge bei der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen. Dazu werden Resultate aus In-vitro- und Ex-vivo-Studien zu Padma 28 zusammengefasst und in Bezug zu den verschiedenen Stadien bei der Atherogenese gesetzt (braune Felder). (oxLDL: oxidiertes low density lipoprotein; ROS/RNS: reaktive Oxygen- bzw. Stickstoff-Spezies; HO-1: Haemoxygenase 1; SMC: smooth muscle cells; MMP: Matrixmetalloproteinase).

len Erkrankungen wie z.B. der Arteriosklerose, bei der chronische Entzündungsvorgänge ursächlich an der Pathogenese beteiligt sind.

Arteriosklerose als chronisch entzündlicher Prozess

Arteriosklerose und ihre Folgeerkrankungen gehören zu den weitest verbreiteten chronischen Erkrankungen der westlich-industriellen Gesellschaften. Mit der Globalisierung von Konsumverhalten und Lebensgewohnheiten

nehmen sie auch in anderen Teilen der Welt stetig zu.

Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine multifaktorielle, entzündliche Erkrankung mit komplexer Ätiologie und chronischem Verlauf. Verschiedene pathogene Prozesse sind an der Entstehung atheromatöser Veränderungen beteiligt und beeinflussen den Krankheitsverlauf entscheidend. So spielen z.B. oxidativer Stress, der Status des Immunsystems und hämodynamische Faktoren eine Rolle. Die Pathogenese besitzt aber auch eine starke autoimmune Komponente, weitere mögliche Ursachen wie z.B. bakterielle Infektionen werden diskutiert.

Bei der Atherogenese läuft eine Reihe von Schritten ab, wobei sich die entzündlichen Prozesse kaskadenartig immer weiter aufschaukeln (Abb. 3).

Oxidiertes Cholesterin (oxLDL) als primärer Auslöser

Cholesterin, konkreter das *low density lipoprotein* (LDL)-Cholesterin in oxidativ modifizierter Form (oxLDL) spielt bei der Auslösung und Aufrechterhaltung der entzündlichen Prozesse eine zentrale Rolle. LDL diffundiert ungehindert durch das Endothel hindurch und gelangt so auch in die Intima der

Gefässwand. Unter erhöhtem oxidativem Stress nimmt die oxidative und enzymatische Modifizierung von LDL-Molekülen zu. OxLDL kann nicht mehr aus der Intima hinausdiffundieren und es kommt zu einer Retention des Lipids in der Gefässwand. Hier wirkt oxLDL als Autoantigen und löst eine Entzündungsreaktion aus [5].

Aktivierung von Endothelzellen, Einwandern von Makrophagen

Die gestartete Entzündungsreaktion aktiviert Endothelzellen, welche Adhäsionsmoleküle exprimieren. Immunzellen schütten vermehrt Zytokine und chemotaktische Faktoren aus, was zu einer vermehrten Einwanderung von Monozyten in die Intima führt. Diese wandeln sich in Makrophagen um, welche oxLDL in grossen Mengen aufnehmen. Die aktivierten Makrophagen setzen pro-inflammatorische Zytokine und reaktive Stickstoff- und Sauerstoffspezies (RNS und ROS) frei, die wiederum LDL oxidieren und so die lokale Entzündungsantwort verstärken.

Ablagerung der Schaumzellen

Das aufgenommene Cholesterin lagert sich in den Immunzellen in Lipidtröpfchen ab, sie werden zu Schaumzellen. Die Ansammlung solcher Schaumzellen bildet die Grundlage für die ersten makroskopisch sichtbaren arteriosklerotischen Veränderungen, die „fatty streaks“. Der *fatty streak* ist anfangs noch reversibel, er kann sich jedoch über Jahre und Jahrzehnte zu einer voll ausgebildeten arteriosklerotischen Plaque entwickeln.

Ausbildung der Plaque

Die Plaque besteht aus einem nekrotischen Lipidkern aus abgestorbenen Schaum- und Immunzellen sowie ausgetretenem freiem Cholesterin und Cholesterinkristallen. Der atheromatische Kern wird von einer fibrösen Kappe, bestehend aus eingewanderten, vaskulären glatten Muskelzellen (*smooth muscle cells* SMC) der Media und ihrer extrazellulären Matrix, abgedeckt. Die Aktivität entzündlicher Prozesse in Kern und Kappe, das Ausmass des Zelluntergangs, der Nekrose von SMC und Makrophagen sowie die Degradierung der extrazellulären Ma-

trix z.B. durch Matrixmetalloproteinasen (MMPs) bestimmen die Stabilität der Plaque. Stabile Plaques mit einer dicken, durch Kollagen und Elastin verstärkten fibrösen Kappe und einem kleinen Lipidkern können in instabile Plaques übergehen.

Weitere Komplikation durch proinflammatorische Stimuli

Faktoren, die zur Bildung instabiler Plaque beitragen, sind proinflammatorische Mediatoren, die die Synthese von Bestandteilen der extrazellulären Matrix hemmen. Matrixdegradierende Substanzen wie z.B. Matrixmetalloproteinasen bauen Kollagen und Elastin proteolytisch ab.

Bei der Plaquebildung findet die Verdickung der Arterienwand zuerst gegen aussen statt. Das Gefässlumen bleibt weitgehend erhalten und die Erkrankung bleibt vorerst asymptomatisch. Im Fall von instabilen (vulnerablen) Plaques, kann die fibröse Kappe einreissen. Der Kontakt von Plaqueinhalt mit dem Blut triggert die Plättchenaggregation und ein Thrombus entsteht. Grosse Thromben können schlagartige Arterienverschlüsse hervorrufen und zu ischämischen Infarkten führen. Das Abreissen eines Thrombus kann dramatische Folgen wie Myokard- oder Zerebralinfarkt haben. Kleinere Thromben können nicht zuletzt durch therapeutische Intervention mit Antikoagulantien wieder resorbiert werden. Jedoch wird auch in diesem Fall eine Wundheilungskaskade angestossen.

Wundheilung oder weiterer inflammatorischer Zyklus

Durch die „Vernarbung“ der Wundstelle kommt es nun auch zur Verringerung des Gefässdurchmessers, was insbesondere bei Belastungszuständen zu ischämischen Bedingungen, wie etwa bei Claudicatio Intermittens oder Angina Pectoris, führen kann. Nun bestimmt der Einfluss verschiedener Faktoren, ob ein weiterer Zyklus von Plaqueruptur und Vernarbung abläuft oder der Krankheitsverlauf stagniert. Entscheidend zum pro-atherogenen Milieu und damit zur Exazerbation tragen weiter bestehende pro-inflammatorische Reize, der fortdauernde

Einfluss von Risikofaktoren und ein „proatherogener“ Lebensstil bei.

Diese Prozesse verlaufen bei anhaltendem Risikoverhalten über Jahre hindurch ab. Im chronischen Geschehen zeigt sich ein Verlauf mit unterschiedlicher Intensität und Frequenz, was durch den dargestellten multikausalen, kaskadenartigen Krankheitsprozess erklärbar ist. Dieser Verlauf verlangt nach einer multifokalen Basistherapie, bei der gleichzeitig verschiedene beteiligte Prozesse beeinflusst werden und die auch eine präventive Wirkung hat.

Multi-target-Ansatz mit Padma 28 bei den chronischen, entzündlichen Prozessen der Arteriosklerose

Tibetische Vielstoffgemische haben als *multi-target drugs* das Potential, die Anforderungen an eine derartige multifokale Basistherapie zu erfüllen. Als komplex aufgebautes Vielstoffgemisch aus 20 Pflanzen, Kampfer und Kalziumcarbonat enthält die Formel Padma 28 (Padma AG, Schwerzenbach, Schweiz; Swissmedic Nr. 41125) ein Gemisch aus Polyphenolen, Flavonoiden und Tanninen [6]. Im Fall arteriosklerotischer Veränderungen hat es viel versprechende Effekte gezeigt, sowohl in klinischen Studien als auch in vitro und ex vivo.

So erwies sich das Pflanzenpräparat in verschiedenen systematischen Reviews als wirksam bei Claudicatio intermittens [7, 8], der Folge von arteriosklerotischen Veränderungen der peripheren Beinarterien. Eine Reihe von Forschergruppen hat sich mit einzelnen Aspekten der Wirkungsweise von Padma 28 befasst, welche sich gut in die Kaskade der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen einordnen lassen (Abb. 3). Die Synopsis der Resultate zeigt ein ganzes Spektrum von antiatherogenen Wirkmodalitäten auf [9]. So wurden in verschiedenen Experimenten die anti-inflammatorische Wirkung [10–12] sowie starke antioxidative und zellprotektive Eigenschaften, aber auch pro-oxidatives Potential nachgewiesen [13–19]. Ausserdem

konnten antiproliferative, proapoptotische und antimikrobielle Effekte sowie ein Einfluss auf die Blutgerinnung und die Thrombozytenaggregation festgestellt werden [12, 19–23].

Diese biochemischen Effekte ergänzen die klinischen Befunde. Sie zeigen eine inhibierende Gesamtwirkung auf die Entstehung von Atheromen, die als *Low-level*-Entzündung bezeichnet werden kann. Die *Low-level*-Aktivität der chronischen Entzündung wird immer wieder von episodenhaften, sich aufschaukelnden Prozessen begleitet. Dies zeigt sich etwa bei den Vorgängen, die beim Übergang einer stabilen atheromatösen Plaque in eine instabile, anfällige, sog. „vulnerable“ Plaque stattfinden. Die Entzündungsprozesse in der fibrösen Kappe und im atheromatösen Kern sind hier aktiver und fachen sich selber immer wieder von neuem an. Sie lassen sich als Erhöhung peripherer Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein (CRP) nachweisen und sogar durch thermographisch gemessene erhöhte Plaque-temperaturen bestätigen [24, 25]. Diese Temperaturmessungen zeigen eine Analogie zu dem Hitzecharakter, der gemäss der Tibetischen Anschauung typisch für dieses Krankheitsbild ist.

Bei solchen instabilen, thrombogenen Plaques kommen Plaquekomponenten wie z.B. *Tissue factor* oder atherosklerotischer Debris mit dem strömenden Blut in Kontakt und lösen die Gerinnungskaskade aus. Die folgende Thrombenbildung kann zu Gefässverengung oder gar zur vollständigen Obliteration und beim Thrombenabriss zu Embolie und Infarzierung führen. Faktoren, die zur Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques beitragen und die Thrombenbildung fördern, sind eine gestörte Endothelfunktion über der Plaque, die Infiltration der fibrösen Kappe durch Makrophagen sowie matrixdegradierende Faktoren wie gewisse Matrixmetalloproteinasen, welche Kollagen und Elastin proteolytisch abbauen. In Zellkulturen von humanen dermalen Fibroblasten hemmte Padma 28 die Produktion der mit Plaqueinstabilität assoziierten MMP-1 [26], nicht jedoch diejenige von MMP-2 [27], die mit stabilen Plaques

in Verbindung gebracht wird [28]. Dies konnte in Organkulturen von Hautbiopsien bestätigt werden, in denen ausserdem ein Anstieg von Typ I Prokollagen festgestellt wurde, einem stabilisierenden Faktor der extrazellulären Matrix. Das histologische Bild der Kultur blieb dabei unverändert. Zusätzlich inhibiert Padma 28 die Proteaseaktivität von Elastase, Cathepsin G und Trypsin [17] und hemmt die Lysozym-Freisetzung aus aktivierten humanen Neutrophilen [18].

Die komplexe Zusammensetzung und die sorgfältig aufeinander abgestimmten Komponenten wirken auf verschiedenen Ebenen der Entstehung von Krankheiten. Dies zeigt sich am Beispiel von Padma 28 und seinem synergistischen Wirkprofil bei Arteriosklerose. Die Vielschichtigkeit der Effekte bezieht sich sowohl auf die Wirkorte (Endothel, Intima, Media) als auch auf den zeitlichen Verlauf der Atherogenese. Hier werden zum Einen die frühen Veränderungen wie Monozytenadhäsion an das Endothel und die oxidative Modifizierung von LDL-Cholesterin gehemmt, zum anderen weisen die Ergebnisse auf einen hemmenden Einfluss auf die Entstehung der voll ausgebildeten Plaque hin, insbesondere auf die Mechanismen der Bildung von vulnerablen Plaques.

Schlussfolgerung

Die Vielstofflichkeit und das synergistische Wirkprinzip Tibetischer Heilmittel machen diese besonders geeignet zur Behandlung chronischer Erkrankungen, denen entzündliche Prozesse zu Grunde liegen.

Während akute Entzündungen in der westlichen Medizin sehr erfolgreich behandelt werden können, stellen chronische Entzündungskrankheiten wie die Arteriosklerose hohe Anforderungen an Therapie und Prävention. Gerade bei monate- oder jahrelangen Erkrankungen mit komplexer Ätiologie steht neben der hohen Wirksamkeit eine gute Verträglichkeit der gewählten Therapie im Vordergrund. Hier bietet die Tibetische Medizin mit ihren Formeln aus sorgfältig zusammengestellten Naturstoffen und ihrem

günstigen Nebenwirkungsprofil neue, viel versprechende Behandlungsansätze.

Das Konzept der „multi-target drugs“ ermöglicht, zum einen die Vielschichtigkeit der Effekte zu erfassen, und zum anderen auch die relativ geringe Bindungsaffinität zu verstehen. Das Beispiel der inflammatorischen Kaskade zeigt die Effizienz dieses Konzepts, nur mit relativ geringer Wirkstärke, dafür an verschiedenen Wirkorten gleichzeitig einzugreifen. Das Thema der „multi-target drugs“ stellt daher einen wichtigen Beitrag für das moderne Verständnis Tibetischer Heilmittel im Speziellen, und der naturheilkundlichen Praxis allgemein dar.

Literatur

- 1 Kletter C, Kriechbaum M (eds): Tibetan Medicinal Plants. Medpharm, Stuttgart 2001.
- 2 Nikolayev SM. Traditional principles of pharmacotherapy in Tibetan medicine. In: Bazaron EG (Ed.), Tibetan Medicine: The History, Methodology of Studies and Prospects of Use. Ulan-Ude: Buryat Scientific Centre, The Biology Institute; 1989;81–92.
- 3 Cserehely P, Ágoston V, Pongor S: The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. Trends Pharmacol Sci 2005;26:178–182.
- 4 Saller R. Tibetische Heilmittel bei chronischen Erkrankungen. Forsch Komplementärmed 2006;13(suppl 1):VII–VIII.
- 5 Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D: Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. Trends Immunol. 2001;22:293–295.
- 6 Samochowiec L, Wieland E: Theoretische, chemische und pharmakodynamische Untersuchungen an PADMA 28. Polbiopharm Rep 1983;20:3–34.
- 7 Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for peripheral arterial disease: Systematic review. Atherosclerosis 2005;181:1–7.
- 8 Melzer J, Brignoli R, Saller R. Wirksamkeit und Sicherheit von Padma 28 bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Forsch Komplementärmed 2006;13(suppl 1):23–27.
- 9 Überall F, Fuchs D, Vennos C. Das anti-inflammatorische Potential von Padma 28 – Übersicht experimenteller Daten zur antiatherogenen Wirkung und Diskussion des Vielstoffkonzepts. Forsch Komplementärmed 2006;13(suppl 1):7–12.
- 10 Neurauter G, Wirleitner B, Schroecksnadel K, Schennach H, Ueberall F, Fuchs D. PADMA 28 modulates interferon-gamma-induced tryptophan degradation and neopterin production in human PBMC in vitro. Int Immunopharmacol 2004; 4: 833–9.
- 11 Barak V, Kalickman I, Halperin T, Birkenfeld S, Ginsburg I. Padma 28, A Tibetan herbal preparation is an inhibitor of inflammatory cytokine production. Eur Cytokine Netw 2004; 15(3): 203–9.
- 12 Exner M, Raith M, Holzer G, Gmeiner B, Wagner O, Kapiotis S. Anti-Inflammatory Mechanisms of the Tibetan Herbal Preparation Padma 28 in the Vessel Wall. Forsch Komplementärmed 2006;13(suppl 1):13–17.

- 13 Brunner-La Rocca HP, Schindler R, Schlumpf M, Saller R, Suter M. Effects of the Tibetan herbal preparation Padma 28 on blood lipids and lipid oxidisability in subjects with mild hypercholesterolaemia. *VASA* 2005; 34: 11–7.
- 14 Ginsburg I, Sadovnic M, Oron M, Kohen R: Novel chemiluminescence-inducing cocktails, part II: measurement of the anti-oxidant capacity of vitamins, thiols, body fluids, alcoholic beverages and edible oils. *Inflammopharmacology* 2004;12:305–320.
- 15 Suter M, Richter Ch: Anti- and pro-oxidative properties of Padma 28, a Tibetan herbal formula. *Redox Rep* 2000;5:17–22.
- 16 Moeslinger T, Friedl R, Spieckermann G: Inhibition of inducible nitric oxide synthesis by the herbal preparation Padma 28 in macrophage cell line. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78: 861–866.
- 17 Ginsburg I, Sadovnik M, Sallon S, Milo-Goldzweig I, Mechoulam R, Breuer A, Gibbs D, Varani J, Roberts S, Cleator E, Singh N: Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation inhibits the respiratory burst in human neutrophils, the killing of epithelial cells by mixtures of oxidants and proinflammatory agonists and peroxidation of lipids. *Inflammopharmacology* 1999;7:47–62.
- 18 Matzner Y, Sallon S: The effect of Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation, on human neutrophil function. *J Clin Lab Immunol* 1995;46:13–23.
- 19 Winther K, Kharazmi A, Himmelstrup H, Drabaek H, Mehlsen J: Padma-28, a botanical compound, decreases the oxidative burst response of monocytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication. *Fibrinolysis* 1994;8 (suppl 2):47–49.
- 20 Navab R, Aingorn H, Fallavollita L, Sallon S, Mechoulam R, Ginsburg I, Vlodavsky I, Brodt P. Padma-28, a traditional Tibetan herbal preparation, blocks cellular responses to bFGF and IGF-I. *Inflammopharmacology* 2004; 12(4): 373–89.
- 21 Jenny M, Schwaiger W, Bernhard D, Wrulich OA, Cosaceanu D, Fuchs D, Ueberall F. Apoptosis induced by the Tibetan herbal remedy PADMA 28 in the T cell-derived lymphocytic leukaemia cell line CEM-C7H2. *J Carcinog* 2005;4:15.
- 22 Weseler A, Saller R, Reichling J. Comparative investigation of the antimicrobial activity of Padma 28 and selected European herbal drugs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002; 9(6): 346–51.
- 23 Altermatt R, von Felten A. In-Vitro-Untersuchungen mit Padma 28: Hemmung der Thrombozytenfunktion. *Schweiz Zschr Ganz-Med* 1992; 7/8(suppl 1): 7–12.
- 24 Toutouzas K, Drakopoulou M, Stefanadi E, Siasos G, Stefanadis C. Intracoronary thermography: does it help us in clinical decision making? *J Interv Cardiol.*2005;18:485–9.
- 25 Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, Tsiamis E, Vaina S, Vavuranakis M, Markou V, Bosinakou E, Stefanadis C. Elevated plaque temperature in non-culprit de novo atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:301–6.
- 26 Inoue T, Kato T, Takayanagi K, Uchida T, Yaguchi I, Kamishirado H, Morooka S, Yoshimoto N. Circulating matrix metalloproteinase-1 and -3 in patients with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 15;92(12): 1461–4.
- 27 Aslam MN, Fligiel H, Lateef H, Fisher GJ, Ginsburg I, Varani J. Padma 28: A multi-component herbal preparation with retinoid-like dermal activity but without epidermal effects. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 524–9.
- 28 Alvarez B, Ruiz C, Chacon P, Alvarez-Sabin J, Matas M. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2004;40(3):469–75.

Korrespondenzautor:

Dr. techn. Herbert Schwabl
 Padma AG
 Wiesenstrasse 5
 CH-8603 Schwerzenbach
 Tel.: +41 (0)43 343 44 44
 Fax: +41 (0)43 343 44 43
 E-mail: h.schwabl@padma.ch