



# Mycobacterium phlei - ein multipotentes Immunstimulans

Bestätigung des hohen therapeutischen Wertes von UTILIN „S“

von Dipl.-Biologe Joachim Hartmann

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 8/1989, Seite 7 - 11

Während der Organismus niedermolekulare fremde Substanzen durch Metabolisierung und Elimination beseitigt, steht zur Abwehr von Makromolekülen, Mikroorganismen und körpereigenen Malignomzellen das Immunsystem zur Verfügung. Es ist ein komplexes Organsystem, vergleichbar mit dem Nervensystem, das anatomisch und funktionell über die Gewebe des ganzen Körpers verstreut ist.

Diese Dezentralisierung, bei gleichzeitiger Kommunikation der Zellen untereinander, ist eine wichtige Voraussetzung für sein Funktionieren. Obwohl wir das Immunsystem bis heute nicht vollständig entsleiern konnten, sind jedoch die entscheidenden Funktionsabläufe bekannt. Es wird zwischen einem unspezifischen natürlichen und einem spezifischen adaptiven Abwehrsystem unterschieden, die sich in ihrer Wirkung ergänzen.

Beide Systeme dienen der Abwehr pathogener Faktoren und schützen damit das Individuum vor Krankheiten. Neben den entwicklungs-geschichtlich älteren unspezifischen Funktionen mit wenig differenziertem Erkennungsvermögen und hoher Zytotoxizität (natürliche Killerzellen, große, granuliert Lymphozyten) findet sich das entwicklungs-geschichtlich junge spezifisch reagierende Immunsystem der Vertebraten mit hoher Unterscheidungsfähigkeit und geringer Zytotoxizität. In ihrer protektiven Funktion ergänzen sich beide Systeme kooperativ.

Alle Zellen des Immunsystems entstammen Vorstufen im Knochenmark, den sogenannten Stammzellen oder freien Retikulumzellen (Bild 1). Aus ihnen entwickeln sich entweder im Thymus die Vorstufen der T-Lymphozyten oder in den anderen lymphoiden Organen, wie z.B. den Peyerschen Plaques oder der Appendix, die B-Lymphozyten.

## Stufen und Linien der immunologischen Abwehr

Beim Kontakt mit einem Antigen werden die entsprechenden Lymphozyten aktiviert und verändern sich in unterschiedlicher Weise: Die B-Lymphozyten differenzieren sich zu sogenannten Plasmazellen und teilen sich mehrfach, so daß eine Zelllinie, ein sogenanntes Klon, bestehend aus den durch Teilung hervorgegangenen Zellen, entsteht. Die von den Plasmazellen eines Klons gebildeten Antikörper (Globuline) sind gegen das ursprüngliche Antigen gerichtet und dienen durch Antigenbindungen der humoralen Abwehr.

Die T-Lymphozyten synthetisieren nach Antigenkontakt ebenfalls vermehrt Proteine, bilden aber keine wesentlichen Mengen von Antikörpern. Ihre Aufgabe besteht in erster Linie in der spezifischen Abtötung fremder Zellen, sie werden daher auch als Killerlymphozyten bezeichnet (nicht zu verwechseln mit den unspezifischen natürlichen Killerzellen). Man bezeichnet das System der T-Zellen auch als zelluläres Abwehrsystem. Bei der Abwehr einer Reihe von Antigenen benötigen B-Lymphozyten die Gegenwart aktiver T-Lym-

phozyten, damit sie Antikörper bilden können. Diese werden auch als T-Helferzellen bezeichnet.

Eine weitere T-Zellart, die sogenannten Suppressor-Zellen, besitzen Rezeptoren, mit denen sie Antikörper binden und damit inaktivieren können. Ihre Funktion liegt wahrscheinlich in der Vermeidung überschießender Immunreaktionen. Bestimmte Gruppen der weißen Blutkörperchen sind zur amöboiden Migration und zur Phagozytose befähigt. Die ebenfalls aus den Stammzellen hervorgehenden Zellen phagozytieren fremdes Material und verdauen es unter Einwirkung von Enzymen.

Die Blutzellen mit den ausgeprägtesten Phagozytose-Eigenschaften sind die Monozyten oder auch Makrophagen. Nach der Aufnahme der Antigene wandern die Makrophagen in die Keimzentren der lymphoiden Organe. Es wird diskutiert, daß sie die Antigene so aufbereiten, daß die Lymphozyten sie erkennen und spezifisch reagieren können. Die Makrophagen sind also in der Lage, die Proliferation und Differenzierung der B-Zellen zu Plasmazellen und die Aktivierung der T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) einzuleiten. Ferner sezernieren sie Prostaglandin E<sub>2</sub>, Lysozym, Monokine und Leukotriene.

## Die Bedeutung der Granulozyten

Die polymorphkernigen Leukozyten (Granulozyten) werden durch körpereigene Mediatoren oder durch bakterielle Stoffe ebenfalls in Entzündungsherde angelockt und sind dort in der Lage, Fremdkörper, Bakterien



oder andere Fremdzellen zu phagozytieren und durch in der Granula befindliche Enzyme unter Bildung von Wasserstoffperoxid abzutöten. Nach ihrer Anfärbbarkeit werden sie eingeteilt in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten.

Neutrophile Granulozyten sind schnell wandernde Zellen. Sie phagozytieren Zelltrümmer und Organismen und sind für die charakteristischen pathologischen Erscheinungen einer akuten Entzündung verantwortlich, tragen jedoch wahrscheinlich keine antigenspezifischen Rezeptoren; ihr Auftreten im entzündeten Gewebe gilt als unspezifisch. Sie werden wegen ihrer Größe unter der Bezeichnung Mikrophagen zusammengefaßt.

Die eosinophilen Granulozyten gleichen im Aussehen den neutrophilen Granulozyten, besitzen jedoch eine auffällige eosinophile (im gefärbten Präparat) rote Granula. Sie weisen einen hohen Gehalt an hydrolytischen Enzymen und Peroxydase auf. Die basophilen Granulozyten haben eine auffällige, blau anfärbbare zytoplasmatische Granula. Sie enthalten ebenfalls hydrolytische Enzyme, jedoch auch Histamin, Serotonin und Heparin. Sie sind deshalb wahrscheinlich für anaphylaktische und andere allergische Reaktionen verantwortlich.

### **Zur Entwicklung immunologisch aktiver Substanzen**

Während der letzten 15 Jahre entstand ein zunehmendes Interesse an der Entwicklung immunstimulierender bzw. restituierender Substanzen. Versuche, den Immunstatus von Patienten passiv durch Transfer von Hyperimmunglobulin zu verbessern, haben nur bei bestimmten Infektionen eine Bedeutung erlangt, bei anderen war das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu ungünstig. Aktive Immunisierung (Vakzination) induziert die spezifische Immunabwehr. Ihr Effekt wird bekanntlich durch bestimmte, unspe-

zifisch wirkende Substanzen gefördert, die man „Adjuvanzen“ nannte.

Neben diesen, zur Vakzination gebräuchlichen, wurde eine Vielzahl weiterer unspezifischer Substanzen entwickelt, denen eine immunstimulierende Wirksamkeit zumindest bei in-vitro-Modellen zugesprochen werden kann. Von den vielen Substanzen, denen eine immunpotenzierende Wirksamkeit zugeschrieben wurde, sind jedoch nur verhältnismäßig wenige in umfangreicheren Studien, insbesondere in der klinischen Anwendung, untersucht worden. Der Oberbegriff „Immunstimulans“ umfaßt sehr verschiedene Stoffe, deren Klassifikation zur Zeit jedoch noch nicht möglich ist.

Die bekannten Immunstimulanzien greifen meist in einzelne, zum Teil auch in mehrere Mechanismen des Immunsystems stimulierend ein. Wie Bild 1 zeigt, aktiviert Rebas (Re) oder Zymosan (Zy) z.B. die T-Lymphozytenproliferation, Echinacea-Zubereitungen (Ech) und Levamisol (Lv) die Makrophagenaktivierung. Dagegen aktivieren Mykobakterien (My) und deren Bestandteile nahezu alle Systeme des Abwehrapparates. Aus Bild 1 geht ferner hervor, daß die Bildung humoraler Antikörper direkt nur durch Rebas (Re) oder durch Bestatin (Be) über die Stimulierung der T-Helferzellenproliferation jedoch indirekt auch durch Mykobakterien erfolgt.

### **Höchste Immunstimulanz durch Mykobakterien**

Mykobakterien und deren Teilfraktionen zählen zu den stärksten Immunstimulanzien überhaupt. Sowohl tierexperimentell als auch in Studien am Menschen konnte ihre prophylaktische und therapeutische immunstimulierende Wirkung nachgewiesen werden.

Ursprünglich bei Mycobacterium tuberculosis entdeckt, sind die immunstimulierenden Effekte bei Mycobacterium phlei, Mycobacterium bovis

(BCG) und Mycobacterium smegmatis inzwischen gut untersucht. Dabei zeigte sich, daß durch Mykobakterien und deren Teilfraktionen nahezu alle Mechanismen der Immunabwehr stimuliert werden. Wegen der besseren Wirkung und geringeren Sensibilisierungseffekte erwiesen sich Zubereitungen aus dem apathogenen Keim M. phlei für therapeutische Zwecke als am besten geeignet. Ein spezifischer Stamm dieser Gattung, nämlich Mycobacterium phlei FU. 36, ist bekanntlich der Inhaltsstoff des SANUM-Präparates UTILIN „S“.

### **Ergebnisse von in-vitro-Untersuchungen mit M. phlei EU. 36**

Im Granulozyten-Ausstrich-Test wird der „Phagozytose-Index“ mikroskopisch durch Auszählung von phagozytierten Hefepartikeln im Vergleich zur Kontrolle bestimmt. Hierzu werden die zu prüfenden Stoffe mit Human-Granulozyten- und Hefesuspension vorinkubiert. Anschließend werden 100 Granulozyten ausgezählt und bestimmt, wieviel Hefepartikel von den einzelnen phagozytiert wurden. Der Phagozytose-Index gibt die durchschnittliche Anzahl von Hefepartikeln pro Granulozyt an und wird mit einem Kontrollwert verglichen.

Die Phagozytoseaktivität wurde durch Zubereitungen von M. phlei FU. 36 konzentrationsabhängig um bis zu 35,6% erhöht. So stimulieren Zellwandfraktionen von M. phlei FU. 36 in diesem Test die Phagozytose bei Verdünnungen von  $10^{-4}$  -  $10^{-6}$  mg pro ml Versuchsansatz um ca. 10-20% - etwa gleich stark wie Echinacea-Zubereitungen. Das entspricht etwa der Wirkung von intakten, intravenös applizierten Immunglobulinen.

### **Hohe Werte auch im Carbon-Clearance-Test**

Beim Carbon-Clearance-Test wird die Entfernung feiner Kohlenstoffpartikel einer zuvor injizierten Kohlesuspension durch Phagozytose bei Mäusen mit Hilfe spektralphotometrischer

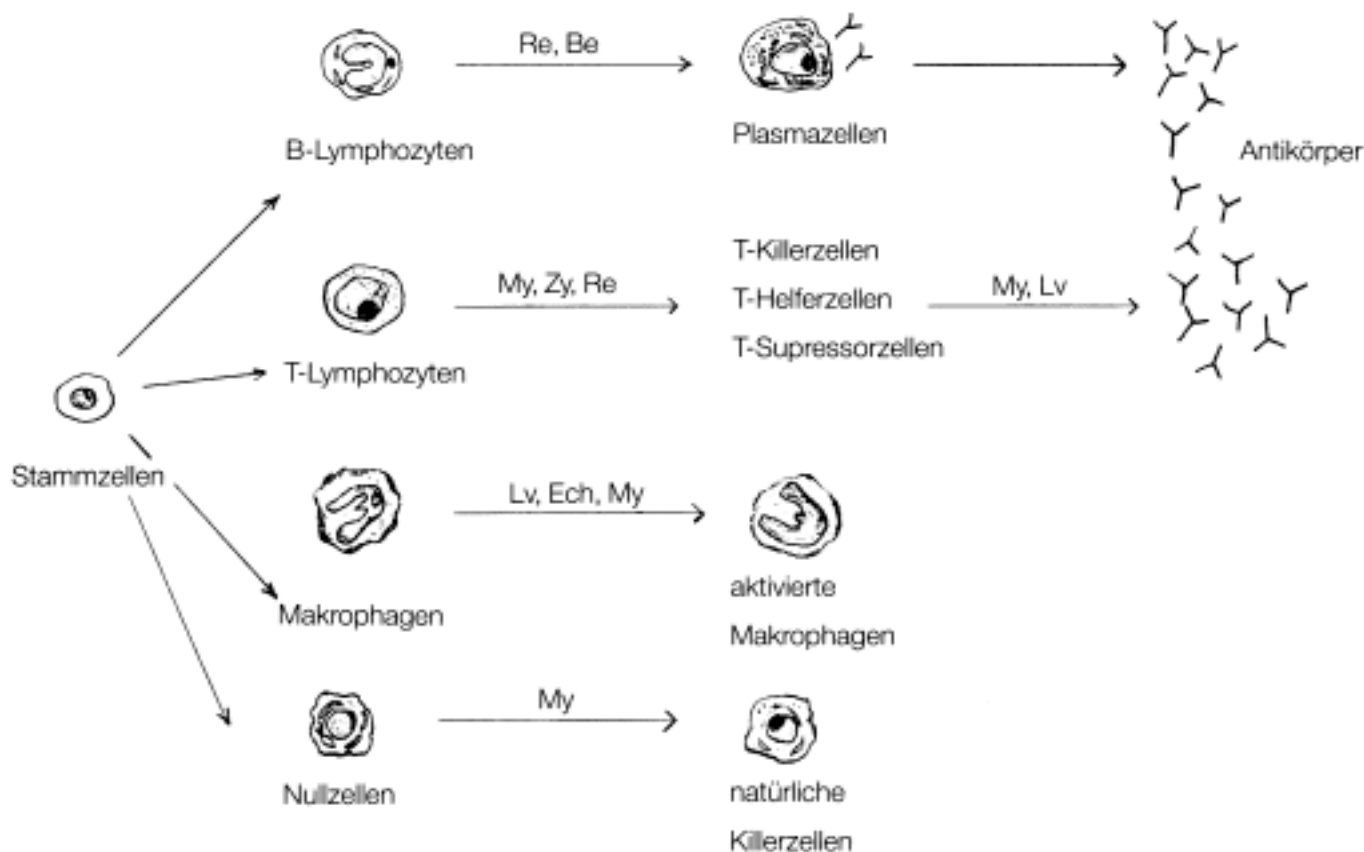


Bild 1: Mechanismen der Differenzierung von Immunzellen und ihre Beeinflussung durch exogene Immunstimulanzen.

Messungen ermittelt. Die zu prüfenden Stoffe werden 24 Stunden vor Testbeginn Mäusen i.p. injiziert.

Am darauffolgenden Tag werden 0,1 ml einer Tuschesuspension pro 10 g Körpergewicht i.v. verabreicht. 3, 6, 9, 12 und 15 Minuten nach der i.v.-Verabreichung wird durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus 25  $\mu$ l Blut entnommen. Nach Bluthämolyse wird die Kohlenkonzentration photometrisch bestimmt. Aus den erhaltenen Extinktionswerten wird die lineare Regression (RC) bestimmt (log E gegen t). Die Aktivität ergibt sich als das Verhältnis der Regressionskoeffizienten  $RC_{tr}/RC_c$ .

Eine Zellwand-Fraktion M. phlei FU. 36 ist nach i.p.-Applikation von 10 mg/kg mit einem  $RC_{tr}/RC_c$ -Quotienten von 2,7 als gut wirksam einzustufen. Der entsprechende Index von Echinacea-Extrakten und -Preßsäften beträgt dagegen nur 1,5 bis 2,2.

### Wirkungsspektrum der Mykobakterien ist breit

Mykobakterien bewirken eine initiale, spezifische Stimulation des T-Zell-Systems. Dieses schüttet in vermehrtem Maße Lymphokine aus, die unspezifisch eine Makrophagenproliferation und -aktivierung fördern: Macrophage aggregating factor (MAF), Migration inhibitory factor (MIF), Macrophage chemotactic factor (MCF), Macrophage mitogenic factor (MMF), Colony stimulation factor (CSF) u.a. Auf diese Weise werden die monozytären Zellen des reticuloendothelialen Systems der Hauptangriffspunkt.

Es erfolgt unter anderem eine allgemeine Stimulation der Bildung T-Zell-vermittelter Antikörper, sowie proliferativer, chemotaktischer und phagozytischer Funktionen und der Aktivität lysosomaler Enzyme.

Monozytäre Zellen, Makrophagen und Histozyten reagieren auf die unspezifische Stimulierung mit der Freisetzung von Lymphozytenbeeinflussenden Substanzen: Lymphocyte activating factor (LAF) und insbesondere CSF. Mykobakterien sind wohl die stärksten CSF steigernden Substanzen.

Die Wirksamkeit wird wie folgt beurteilt.:			
$\frac{RC_{tr}}{RC_c}$	< 1	< 1,5	> 1,5
Index Beurteilung	0 nicht wirksam	1 wirksam	2 gut wirksam



Die T-Zellen sammeln sich vermehrt in abführenden Lymphknoten und der Milz. Die stimulierten und aktivierten T-Lymphozyten setzen ihrerseits vermehrt Faktoren frei, die über einen positiven Feedbackmechanismus die Makrophagenaktivität weiter unterhalten und steigern, aber auch das B-Zell-System aktivieren. Auf der durch Interferoninduktion gesteigerten Natural-Killer-Zellaktivität und vor allem der Toxizität der Makrophagen gegen Tumorzellen beruht die tumorhemmende Wirkung.

### **Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen**

Tierexperimentell konnten eine Hemmung des Wachstums experimentell induzierter, transplantiertes als auch spontaner Tumoren und eine Verminderung der Entwicklung und Progression der Tumoren nachgewiesen werden. Die tumorhemmende Wirkung wird offensichtlich zusätzlich durch die Ähnlichkeit antigener Determinanten von Mykobakterienstämmen und bestimmten Malignomzellen verstärkt, die immunologisch durch Kreuzreaktion nachgewiesen wurden.

### **Ergebnisse aus klinischen Studien**

Die Steigerung der zellvermittelten Immunität durch Mykobakterienstämmen kann therapeutisch bei allen Erkrankungen genutzt werden, bei denen eine Steigerung der zellulären Abwehrreaktion angestrebt wird. Das klassische Beispiel hierfür sind Leishmaniasis-Erkrankungen. Bei dieser durch Protozoen ausgelösten Krankheit ist lediglich die zellvermittelte Immunabwehr gegen den Erreger vermindert.

In einer randomisierten klinischen Studie wurde eine Kombinationsvakzine aus Mykobakterien und promastigoten Formen des Protozoons mit einer Chemotherapie verglichen. Die Therapieerfolge waren in beiden Gruppen gleich. Die Nebenwirkungsrate war jedoch in der immunthera-

peutisch behandelten Gruppe nur ca. 10% der Rate der Chemotherapie-Gruppe. Die Ergebnisse belegen die enorme Steigerung der zellvermittelten Abwehrreaktion durch Mykobakterien, wie sie die Grundlage von UTILIN „S“ darstellen.

### **Klinische Erfolge auch in der Krebstherapie**

Mit Erfolg wurden die Zubereitungen von Mykobakterien auch bei der Prophylaxe und Therapie von Malignomen eingesetzt: Klinische Studien wurden mit positiven Ergebnissen beim Mammakarzinom, Lymphosarkom und Bronchialkarzinom, malignem Melanom, Hypernephrom und Leukosen durchgeführt.

Die Immuntherapie des urothelialen Harnblasenkarzinoms mit Mykobakterien (BCG) ist inzwischen gut untersucht. Sie wird in den USA auch bei zytostatikaresistenten Rezidivtumoren erfolgreich durchgeführt. Beim urothelialen Blasentumor z.B. zeichnen sich drei Indikationsbereiche für die BCG-Behandlung ab. Es handelt sich um die Rezidivprophylaxe nach transurethraler Resektion eines Oberflächentumors, um die Behandlung eines nicht bzw. nicht vollständig resezierten Tumors, sowie die Therapie eines Carcinoma in situ (CIS).

Hier wurden in 60 bis 94% der Fälle Vollremissionen erzielt, wobei die medianen Nachbeobachtungszeiten zwischen 2 und 50,4 Monaten liegen. Seit Jahren wird einhellig in der Weltliteratur über diese ausgezeichnete therapeutische und tumorprophylaktische Wirkung berichtet. Dies gilt für die prospektiv und randomisiert angelegten Therapiestudien genauso wie für die Mehrzahl der offenen Studien. Hierbei sind insbesondere diejenigen Untersuchungen wertvoll und statistisch aussagekräftig, bei denen die gleichen Patienten mit rezidivierenden Blasen Tumoren vor und nach BCG-Behandlung untersucht werden.

Die nachgewiesene klinische Wirksamkeit bei unterschiedlichen Erkrankungen ist die Konsequenz der vielfältigen in vitro und im Tierversuch nachgewiesenen Mechanismen der Immunstimulation durch Mykobakterien.

### **Erfahrungen mit Fallbeispielen aus der Praxis**

Im folgenden sollen mit knapp dargestellten Fallbeispielen einige Praxiserfahrungen mit dem SANUM-Präparat UTILIN „S“ wiedergegeben werden, dessen Herstellungsgrundlage bekanntlich das Mycobacterium phlei FU. 36 ist:

1. Ein 2-jähriges Kind mit schwachem Allgemeinzustand litt an eitriger Sinusitis. Eiter kam aus den Augen. Starker Lymphstau bestand.

Behandlung: 1 x täglich 1 Kapsel UTILIN „S“ stark. Schon nach 2 Tagen war das Kind frei, der Eiter war beseitigt.

2. Eine 43-jährige Patientin litt nach dreimaliger Pneumonie an einer Pleuraverschwartung. Zur Beseitigung war schon eine Operation angesetzt.

Behandlung: 1 x wöchentlich 1 Kapsel UTILIN „S“ schwach. Nach 4 Wochen war röntgenologisch keine Verschwartung mehr feststellbar. Der Operationstermin konnte fallengelassen werden.

3. Eine 34-jährige Patientin wies derart starke HWS-Verkalkung auf, daß kein Mittel bis dahin ansprach, um die Schmerzen und Ausfallerscheinungen im Kopf zu beeinflussen.

Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark, MUCOKEHL und SANUVIS. Nach einmaliger Quaddeleung bestanden 7 Tage später nur noch ca. 20% der Schmerzen. Der Kalk hatte sich in die Quaddelepunkte gesetzt und konnte mit zweimaligem blutigem Schröpfen



- entfernt werden. Das Gewebe ist nunmehr sauber.
4. Ein 45-jähriger Patient hatte einen Bandscheibenvorfall, und zwar nach vorausgegangener Cortisonbehandlung gegen starke Schmerzen.  
Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark, MUCOKEHL und SANUVIS und außerdem mit LATENSIN stark, MUCOKEHL und SANUVIS. Nach Quaddelung im entsprechenden Gebiet traten starke Schmerzen mit Schüttelfrost auf. Nach 7 Tagen waren die Schmerzen reduziert und Wohlbefinden stellte sich langsam ein. 4 Wochen später erfolgte mit 2. Injektion nochmals Quaddelung, die keine Reaktion mehr auslöste. 3 Monate später fuhr der Patient zum Skilaufen.
  5. Eine 38-jährige Patientin sollte an den Eierstöcken wegen Zysten operiert werden.  
Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark als Kapseln und Injektionen. Nach 5 Kapseln und 2 Injektionen waren keine Zysten mehr nachweisbar.
  6. Ein 43-jähriger Patient litt an Schwellung und Stau in den Lymphdrüsen im Lungenbereich nach verzogenen Virusinfekten.  
Behandlung: Mit Kapseln UTILIN „S“ stark und LATENSIN stark. Nach 3 Monaten ergab ein Vergleich der Röntgenaufnahmen normalen Befund.
  7. Eine 84-jährige Patientin hatte Kalkablagerungen und Verwachsungen im Bereich Beckenkamm und Steißbein. Sie konnte damit kaum mehr gehen.  
Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark, MUCOKEHL und SANUVIS. Nach einer Quaddelung konnte die Patientin 5 Wochen später wieder die Treppe steigen.
  8. Eine 38-jährige Patientin hatte Verwachsungen im Unterleib und litt nach einer Operation an starken Schmerzen und Stauungen.  
Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark, MUCOKEHL und NIGERSAN. Nach 4 Injektionen im Abstand von je 3 Wochen in die Narben litt die Patientin nur noch an ca. 40% der ursprünglichen Beschwerden. Zur Zeit wird die Behandlung noch fortgesetzt.
  9. Ein 48-jähriger Diabetiker litt an Verkalkung der Schultergelenke, wobei beide Arme nur noch bis in die Waagerechte gehoben werden konnten.  
Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark, MUCOKEHL, NIGERSAN, SANUVIS und CITROKEHL. Nach 5 Behandlungen durch Umquaddelung der Schultergelenke konnte sich der Patient allein und normal wieder das Kopfhaar kämmen.
  10. Ein 51-jähriger Patient wies eine chronische Entzündung des rechten Kniegelenkes auf.  
Behandlung: Mit UTILIN „S“ stark und MUCOKEHL. Schon nach einer Injektion an das Knie bestanden auch ein Jahr später keinerlei Beschwerden mehr.
- Zu diesen Kurzberichten über den Praxiseinsatz von UTILIN „S“ wird von Behandlerseite auch noch darauf hingewiesen, daß bei AIDS-Fällen zur Therapie an die erste Stelle ebenfalls das UTILIN „S“ gesetzt werden sollte. Die anderen SANUM-Mittel stellen dann eine wirkungsvolle Ergänzung für diese Therapie dar. Dabei wird aber noch unterstrichen, daß das Ausleiten und die Umstimulierung des Terrains mit unerläßliche Faktoren darstellen, um einen dauerhaften Therapieerfolg zu erzielen. Das gilt für alle Erkrankungen.