



# Wirkungsvolle Immunstimulation auf biologischer Basis

Mit den Bacillus-subtilis-Präparaten LATENSIN und UTILIN

von Helmut Körner

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 5/1988, Seite 10 - 13

Prophylaxe und Therapie der Seuchen und Infektionskrankheiten wurden im wesentlichen empirisch entwickelt. Bereits im Altertum wußte man, daß bestimmte Krankheiten ansteckend sind. Doch die Existenz von Bakterien, Viren, Pilzen und Protozoen war nicht bekannt. Ebenso fehlten Kenntnisse über die Mechanismen, mit denen sich Mensch und Tier gegen Infektionen zur Wehr setzen können.

Im Vordergrund der Therapie standen daher vor allem unspezifische, d.h. vom Erreger unabhängige Methoden, die das Immunsystem zu aktivieren vermochten. So wurden Pflanzenextrakte, tierische und mikrobielle Gifte, Bakterien, deren Stoffwechselprodukte und andere Zubereitungen verwendet. Die von früheren Generationen gesammelten Erfahrungen finden wir heute noch in der sogenannten Volksmedizin.

Dieser Erfahrungsschatz trat seit Beginn dieses Jahrhunderts durch die Entwicklung von Impfungen, durch passive Immunisierung, Chemotherapeutika sowie durch Individual- und Umwelthygiene, Desinfektion und Ungezieferbekämpfung in den Hintergrund. Mit diesen modernen klassischen Methoden wurde etwa seit den letzten hundert Jahren eine Vielzahl schwerer und spektakulärer Epidemien bei Mensch und Tier erfolgreich bekämpft.

## Infektionsproblematik hat sich neu gestellt

Durch die Tilgung bzw. erfolgreiche Kontrolle der alten klassischen Seuchen haben sich die Probleme in der

Infektionsmedizin jedoch nicht vermindert, sondern leider nur verlagert.

In die entstandenen Lücken (ökologische Nischen) haben sich Infektionskrankheiten eingeschoben, die entweder in diesem Ausmaß früher nicht aufgetreten sind oder nicht bekannt waren, die therapieresistent wurden oder denen man den Infektionscharakter nicht unmittelbar ansieht. Das jüngste und zugleich deutlichste Beispiel sind die HIV-Viren, die AIDS-Erreger. Die Bekämpfung dieser Krankheiten stellt uns u.a. deshalb vor neue Probleme, weil für sie die klassischen Henle-Kochschen Postulate nicht mehr erfüllbar sind.

Im wesentlichen handelt es sich bei dieser Problematik um die folgenden Erkrankungstypen:

- infektiöse Faktorenkrankheiten
- Mischinfektionen
- infektiösen Hospitalismus
- chronische Verlaufsformen von Infektionskrankheiten und persistierende Infektionen (latent, toleriert, okkult)
- immunpathogene Folgen von Infektionen
- virusbedingte Tumoren
- Chemotherapie, Mehrfachresistenz von Bakterien und Pilzen
- chemotherapieresistente Virusinfektionen
- Therapieversagen bei immundeprimierten Behandelten oder sonst in ihrer Abwehr geschädigten Patienten
- Zunahme der Lebensmittel- und Futtermittel-Infektionen

- genereller Gestaltwandel von Infektionen bzw. neuen Infektionsformen (AIDS)

- Resistenzerscheinungen gegenüber Krankheitsüberträgern wie Moskitos, Zecken und anderen Arthropoden.

Vor diesem Hintergrund gewinnen die seit Jahrhunderten gesammelten Erfahrungen in der Immunstimulation gerade in unserer Zeit wieder zunehmende Bedeutung.

Spätestens seit der Entdeckung des Interferons wurde auch in der modernen experimentellen Medizin klar, daß außer Impfstoffen und Antisera auch andere Stoffe fördernd oder hemmend auf unser Immunsystem einwirken können. Man erinnerte sich an die längst bekannten Immunstimulanzien, die in der Lage waren, Infektionen, Allergien und chronisch entzündliche Erkrankungen günstig zu beeinflussen.

## Alte Lösungsansätze gewinnen wieder Aktualität

Der Biersche Jod-Tropfen zur Kupierung des Schnupfens oder die Injektion von Blut- und Milcheiweiß zur Behandlung von Entzündungen, die Ferdinand Hoff 1957 entdeckte, waren die Anfänge dessen, was man heute als Immunstimulation oder Immunmodulation bezeichnet. Die therapeutischen Erfolge dieser Stoffe zeigten, daß viele, vor allem chronische, persistierende Infektionskrankheiten, eine Folge gestörter Abwehrmechanismen sind.

Zusätzlich erkannte bereits Paul Ehrlich 1905 die Bedeutung der immu-



nologischen Abwehr für die Karzinomtherapie und prägte in diesem Zusammenhang aufgrund seiner Untersuchungen zur Immunität den Begriff des „Horror Autotoxicus“. Inzwischen ist bekannt, daß die Applikation z.B. von abgeschwächten Krankheitserregern vom Organismus nicht nur mit einer spezifischen Abwehrreaktion gegen die entsprechenden Erkrankungen beantwortet wird, sondern daß darüber hinaus auch unspezifische Abwehrmechanismen stimuliert werden.

Beispielsweise erkrankten BCG-geimpfte Kinder signifikant seltener an Leukämie als Kinder in der unbehandelten Vergleichsgruppe. Diesem Phänomen liegt z.B. eine Stimulierung der Makrophagen zugrunde. Allgemein versteht man unter einer Immunstimulierung ein therapeutisches Vorgehen, bei dem meist durch Pharmaka eine Steigerung vor allem unspezifisch körpereigener Abwehrmechanismen erreicht wird. Hand in Hand mit der Erforschung der Mechanismen des Immunsystems wächst die Bedeutung des Konzepts der Immunstimulierung ständig an. Das Schema in Bild 1 zeigt die wichtigsten Mechanismen der Immunstimulierung.

Zu den zur Zeit bekannten Immunstimulanzien zählen Stoffe synthetischer, vorrangig aber biologischer Art. Zur ersten Gruppe zählt z.B. das Levamisol, zur zweiten Gruppe gehören in erster Linie Bakterienzubereitungen, aber auch Inhaltsstoffe verschiedener höherer Pflanzen.

### Bacillus subtilis spielt bedeutende Rolle

Durch Inkubation von Bacillus-subtilis-Zellen mit Monozyten wird die Lymphokin-Bildung stimuliert und dadurch indirekt die Phagozytoserate z.B. gegenüber Staphylococcus albus um 91% gesteigert. Bacillus subtilis vermag ferner menschliche Lymphozyten zur Sekretion des Leukozyten-Migrations-Inhibitor-Faktors zu stimulieren. Dies wurde an Zellen des

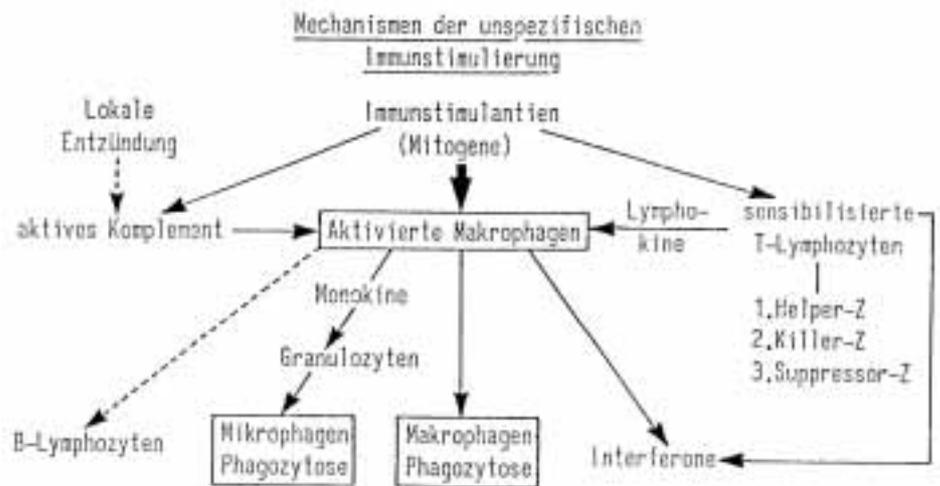


Bild1: Mechanismen der unspezifischen Immunstimulierung nach Wagner (1983).

Phagozytosesystems aus Erwachsenen- und Nabelschnurblut sowie T- und B-Lymphozyten mit Bacillus-subtilis-Zellen nachgewiesen. Lymphozyten der Nabelschnur wurden ebenfalls durch Lipopolysaccharide, Zellwandbestandteile und Peptidoglykane von Bacillus subtilis zur IgM-Sekretion stimuliert.

Im folgenden sollen die immunstimulierenden Wirkungen von Bacillus subtilis, dem wirksamen Prinzip der SANUM-Präparate LATENSIN und UTILIN beschrieben und in wichtigen in vitro-Tests direkt mit bekannten und potenten pflanzlichen Immunstimulanzien, z.B. den Inhaltsstoffen von Echinacea, verglichen werden.

### Wissenschaftliche Tests liefern wichtige Ergebnisse

Im Granulozyten-Ausstrich-Test wird der „Phagozytose-Index“ mikroskopisch durch Auszählung von phagozytierten Hefepartikeln im Vergleich zur Kontrolle bestimmt. Hierzu wer-

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.

Bacillus-subtilis-Zellwandfraktionen stimulierten in diesem Test die Phagozytose bei Verdünnungen von  $10^{-4}$  bis  $10^{-6}$  mg pro ml Versuchsansatz um 10 bis 20%, etwa gleich stark wie Echinacea-Zubereitungen. Das entspricht etwa der Wirkung von intakten, intravenös applizierten Immunglobulinen.

Beim Carbon-Clearance-Test wird die Entfernung feiner Kohlenstoffpartikel einer zuvor injizierten Kohlesuspension durch Phagozytose bei Mäusen durch spektralphotometrische Messungen ermittelt. Dadurch läßt sich die Steigerung der Phagozytose direkt messen. Der Wert der Vergleichsgruppe wird „1“ gesetzt. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt nach folgender Tabelle:

Wert	< 1	< 1,5	> 1,5
Index	0	1	2
Beurteilung	nicht wirksam	wirksam	gut wirksam

den die zu prüfenden Stoffe mit Human-Granulozyten- und Hefesuspension vorinkubiert. Anschließend werden 100 Granulozyten ausgezählt

Zellwand-Fractionen von Bacillus subtilis zeigen über den Maximalwert dieser Tabelle hinaus einen Carbon-Clearance-Index von 2,6. Der Index



von Echinacea-Extrakten und -Preßsäften beträgt dagegen nur 1,5 bis 2,2.

Beim Granulozyten-Chemolumineszenz-(CL)-Test werden die von Granulozyten freigesetzten Sauerstoff- und Peroxyradikale nach Vorinkubation mit opsoniertem Zymosan und in Gegenwart eines Lumigens (Lucigenin) über die Lumineszenzausbeute bestimmt. Zymosan ist eine magnesiumhaltige Glycoproteinmischung, isoliert aus Zellwänden von *Saccharomyces cerevisiae*, ein immunologisches Reagenz, das sich auch zur Titration des humoralen, die antigenunabhängige immunologische Reaktionsbereitschaft steigern  $\alpha$ -Globulins, Properdin, eignet.

Die Phagozytoseaktivität von menschlichen Granulozyten wird durch ein angereichertes wirksames Heteroxylan aus Echinacea im Phagozytose-Chemolumineszenz-(CL)-Modell um 34%, durch wirksame Polysaccharide aus Kamille um maximal 64% gesteigert. Im Vergleich hierzu wurde die Biolumineszenzausbeute und damit die Phagozytoseaktivität von Zellwandfraktionen des *Bacillus subtilis* um bis zu 167% stimuliert (Bild 2).

Beim T-Lymphozyten-Test werden menschliche Lymphozyten auf Mikrotiterplatten kultiviert und mit Phytohämagglutinin bzw. Concanavalin A zusammen mit den Testsubstanzen inkubiert. Die Ansätze werden mit  $^3\text{H}$ -Thymidin versetzt und erneut inkubiert. Die  $^3\text{H}$ -Thymidineinbauarten sind ein Maß für die T-Lymphozyten-Proliferation. Auch hier steigt der  $^3\text{H}$ -Thymidin-Einbau bei *Bacillus subtilis* konzentrationsabhängig an.

### Klinische Untersuchungen bestätigen Versuchsergebnisse

Tierexperimentell konnte am Kaninchen die immunstimulierende Wirkung von *Bacillus-subtilis*-Zubereitungen nach parenteraler Applikation bei *Pseudomonas*-Infektionen des ZNS nachgewiesen werden. Diese in

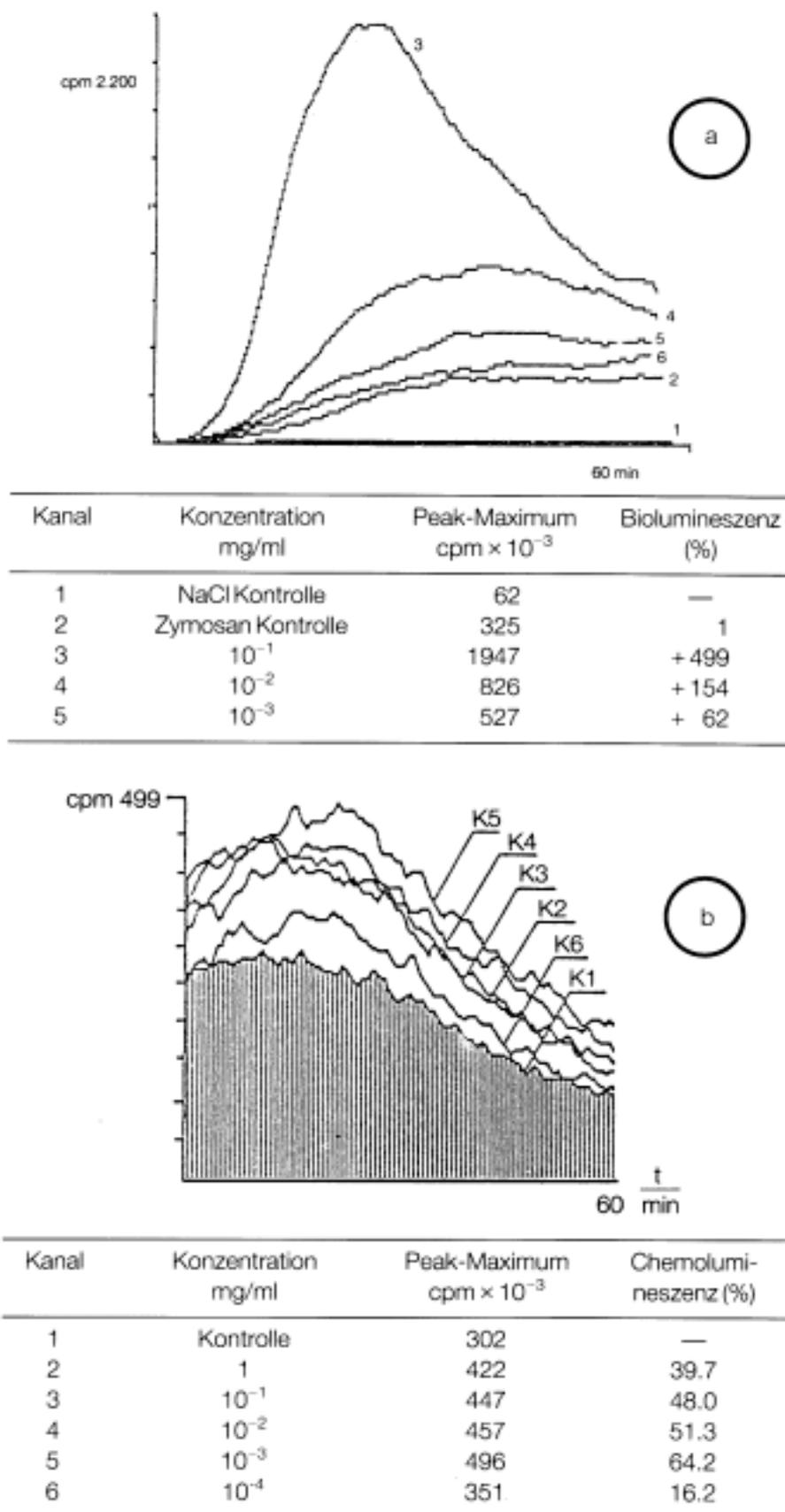


Bild 2: Phagozytoseaktivität im Granulozyten-Chemolumineszenz-Test von Zellwandfraktionen von *Bacillus subtilis* (a). Im Vergleich dazu das wirksame Polysaccharid A aus Kamille (b).



vitro und im Tierversuch beobachteten Effekte der Abwehrsteigerung wurden in zahlreichen klinischen Untersuchungen bestätigt. Bereits in älteren klinischen Studien war die Wirksamkeit von Bacillus subtilis nach oraler Gabe bei infektiösen Darmerkrankungen gezeigt worden.

Neuere Studien bestätigen diese Ergebnisse und belegen auch eine immunstimulierende Wirkung von Sporenzubereitungen. Die immunstimulierende Wirkung zeigte sich ebenfalls bei der erfolgreichen Behandlung chronisch rezidivierender Harnwegsinfekte: In zwei Studien bei über 100 Patienten zeigte eine zusätzliche Therapie mit Bacillus-subtilis-Zubereitungen bessere Wirkungen als eine ausschließliche Antibiotikabehandlung.

In einer weiteren Placebo-kontrollierten Studie an insgesamt 80 Patienten konnte die Häufigkeit chronisch rezidivierender Harnwegsinfekte durch ein oral verabreichtes Bacillus-subtilis-Präparat signifikant reduziert

werden. Ebenfalls erfolgreich mit Bacillus subtilis behandelt wurden 95 Patienten mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfekten als Folge von Steinerkrankungen: Die Erkrankungsfrequenz der Bacillus-subtilis-Gruppe ging signifikant zurück.

Die gleiche Zubereitung senkte bei 53 Kindern die Häufigkeit von chronisch rezidivierender Erkrankungen der Atemwege. Prüfparameter waren hier die Frequenz der Abwesenheit von der Schule sowie die Normalisierung des Lympho-/Monozytenstatus im peripheren Blut der Kinder. Auch bei 11 Patienten mit multiplen Myelomen wurde durch die orale Zufuhr von Bacillus-subtilis-Zubereitungen die Häufigkeit der chronisch rezidivierenden Atemwegenerkrankungen gesenkt. Möglicherweise durch einen Anstieg der S-IgA-Bildung oder einen Schutzeffekt der Mukosa wurde in einer kontrollierten Studie an 20 Patienten auch ein Rückgang dermalen Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien nachgewiesen.

## **Zusammenfassung der Ergebnisse**

Diese Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen zeigen, daß aus der Erfahrungsheilkunde seit langem bekannte Beobachtungen und Therapie-Erfolge sich auch mit modernen wissenschaftlichen Methoden belegen lassen. Die Wirkung von UTILIN und LATENSIN entspricht denen der besten zur Zeit bekannten pflanzlichen Zubereitungen. In einzelnen Testmodellen wie z.B. in dem empfindlichen Biolumineszenztest, zeigen sie sich diesen sogar deutlich überlegen. Auch klinische Studien, insbesondere bei rezidivierenden Erkrankungen der ableitenden Harnwege und der Atmungsorgane sowie anderen chronischen Krankheiten, die auf einen reduzierten Immunstatus zurückzuführen sind, belegen diese in-vitro-Ergebnisse.