



UTILIN® “H“ – ein wichtiger Immunmodulator - jetzt auch als UTILIN® “H“ D6 Tropfen in Deutschland erhältlich

von HP Dr. rer. nat. Petra Grüning

Derzeit wird immer mehr erkannt, wie wichtig der Status des Immunsystems, besonders des angeborenen Immunsystems, ist. Eine Aktivierung im Körper findet nicht nur dann statt, wenn pathogene Mikroorganismen erkannt und bekämpft werden. Vielmehr sind die regelmäßigen Reize, z.B. durch kommensale Bakterien von Bedeutung. Immunzellen sind in der Lage, mikrobielle Substanzen mittels spezifischer Rezeptoren (PRR, pattern recognition receptor) zu erkennen, z.B. über Toll-like Rezeptoren (TLR) oder NOD-Rezeptoren (nucleotide-binding and oligomerization domain). Diese lösen in den Immunzellen eine Reihe von Reaktionen aus, u.a. die Produktion antimikrobieller und antiinflammatorischer Substanzen (z.B. IL10) und verschiedener Zytokine.

Dabei kann das Immunsystem Freund vom Feind unterscheiden; dies spiegelt sich wider in einem unterschiedlichen Reaktionsmuster der aktivierten Zellen. Durch den Kontakt mit Kommensalen kommt es zu einer schwachen, aber kontinuierlichen Aktivierung von TLR, welche wichtig für die Aufrechterhaltung der intestinalen Epithelbarriere sind. Via TLR werden auch Dendritische Zellen aktiviert, welche wiederum Zytokine, u.a. zur Aktivierung von B-Lymphozyten, produzieren. Die Stimulierung des NOD1 Rezeptors initiiert die Aktivierung/Entstehung des GALT (gut associated lymphoid tissue) und aktiviert insbesondere neutrophile Granulozyten (Tanoue et al. 2010). An der Homöostase sind aber auch T-Lymphozyten beteiligt, wie die TH17 (T-Helferzellen) und die regulatorischen T-

Zellen (Treg). Dabei scheinen die einzelnen Bakterienarten unterschiedliche Immunzellen zu aktivieren, z.B. induzieren verschiedene *Clostridium* spp. FoxP3⁺ regulatorische T-Zellen und andere *Clostridium* spp. und fadenförmige Bakterien fördern die Differenzierung von TH17 Zellen (Anders et al. 2013).

Zytokine sind im Körper gebildete Eiweiße (Peptide), welche die Immunantwort steuern, bzw. regulieren. Sie werden von verschiedenen Immunzellen gebildet, z.B. T- und B-Lymphozyten, Makrophagen oder natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Folgende Gruppen gehören u.a. zu den Zytokinen: Interleukine (IL), Interferone und Tumornekrosefaktoren (TNF- α und TNF- β). Zur Regulierung einer Immunantwort werden entzündungsfördernde (z.B. IL1, IL6, TNF- α) und entzündungshemmende Zytokine (z.B. IL10) benötigt.

Eine Verminderung der mikrobiellen Diversität und eine Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms (Dysbiose) sind assoziiert mit einer verminderten Mukussekretion des Darmepithels und einer erhöhten intestinalen Permeabilität. Bedingt durch die Störung des Gleichgewichts zwischen den kommensalen Bakterien und dem Immunsystem, kommt es zu überschießenden Entzündungsreaktionen und das Darmepithel hat in der Folge vermehrten Kontakt mit pathogenen Bakterien und Nahrungsmittelbestandteilen. Dies führt zu einer Aktivierung des Inflammasoms, der TLR und NOD-Rezeptoren in den Zellen. Diese produzieren nun vermehrt entzündungsfördernde Zytokine (wie z.B.

IL-1 β , IL-6), welche nun ihrerseits das adaptive Immunsystem aktivieren und die TH17/Treg Balance verändern. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass besonders eine Verschiebung der TH17/Treg-Balance im Zusammenhang steht mit der Entstehung und dem Voranschreiten von chronischen Entzündungen bzw. entzündlichen Erkrankungen. Diese treten jedoch nicht nur im Gastrointestinaltrakt, sondern im gesamten Körper auf (Luo et al. 2017).

Chronische Entzündungen des Darmepithels verursachen nicht nur entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder das Leaky Gut Syndrom. Auch bei anderen Erkrankungen gibt es eine Verbindung zwischen der Mikrobiota und den Symptomen des Patienten.

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen kommt es vermutlich durch die Urämie zu einer Dysbiose im Darm und zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Darmepithels für pathogene Bakterien und bakterielle Stoffwechselprodukte. Dadurch können in der Folge systemische Entzündungen in den Patienten ausgelöst werden (Anders et al. 2013). Auch zwischen psychischen Erkrankungen und dem Mikrobiom gibt es eine Verbindung. Bei depressiven Patienten konnte bakterielle DNA im Blutserum und eine erhöhte Expression des TLR4 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Bei Untersuchungen hinsichtlich des Gehaltes an *Faecalibacterium* spp. (z.B. *Faecalibacterium prausnitzii*) im Stuhl zeigte sich, dass Patienten



mit Depressionen einen verringerten Gehalt aufwiesen, dieser korrelierte sogar negativ mit der Schwere der Depression.

Bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom (RDS) zeigt sich ebenfalls ein verändertes Mikrobiom, eine erhöhte Darmpermeabilität und bei einem hohen Anteil der Patienten Depressionen und Angstzustände. Anhand der Mikrobiom-Profile konnten sogar verschiedene RDS-Subtypen bestimmt werden, z.B. die Familie der *Actinomycetaceae* korreliert negativ mit einer klinisch signifikanten Depression (Kelly et al. 2015).

Nach dem Ausbruch mit dem Shigatoxin bildenden *Escherichia coli* Stamm O104 im Jahr 2011 berichteten viele Patienten ein halbes Jahr später von dem Auftreten von Depressionen und Angststörungen (Löwe et al. 2014). Auch Dantzer und Kollegen (2008) berichteten von psychischen Symptomen (Depression und Angststörungen) nach gastrointestinalen Infektionen, und neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass chronische intestinale Entzündungen die hippokampale Neurogenese verändern (Zonis et al. 2015). Ein verändertes Mikrobiom hat also einen Einfluss auf fast alle Organsysteme und sollte daher im Rahmen einer Therapie, besonders auch bei psychischen Erkrankungen, mit behandelt werden.

Probiotika und Immunmodulatoren (welche aus Bakterien hergestellt werden) wirken vermutlich auch über die oben genannten Signalwege (TLR, NOD, etc.). Bestandteile der Bakterienzellwand, z.B. das Peptidoglykan (ein Hauptbestandteil der Zellwand von grampositiven Bakterien) aktiviert ebenfalls die NOD-Rezeptoren und spielt eine wichtige Rolle für ein funktionierendes angeborenes Immunsystem (Caruso et al. 2014). Vermutlich ist es auch an der Aufrechterhaltung der Homöostase im Darm beteiligt (Patten et al. 2013).

Lipoteichonsäure (LTA), ein Bestandteil der Zytoplasmamembran von grampositiven Bakterien kann unterschiedliche Wirkungen im Organismus haben. LTA hilft den Bakterien vermutlich bei der Bindung an das Darmepithel und kann die Sekretion verschiedener proinflammatorischer Zytokine in Makrophagen bewirken. Die LTA von probiotischen Laktobazillen konnte jedoch in intestinalen Epithelzellen keine entzündliche Immunantwort auslösen. Oral aufgenommene LTA vermittelte sogar einen Schutz gegen eine experimentell ausgelöste Colitis in der Maus (Patten et al. 2013). Ob und wie LTA an der Erhaltung der Homöostase beteiligt ist, muss noch in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Bakterielle DNA (Desoxyribonukleinsäure) führt zu einer Aktivierung von TLR9 in Darmepithelzellen. Rachmilewitz und Kollegen konnten im Tierversuch zeigen, dass dieser Mechanismus wichtig für die antiinflammatorische Wirkung von Probiotika ist (Rachmilewitz et al. 2004).

Wird das angeborene Immunsystem, z.B. bedingt durch eine Dysbiose der Darmflora, nicht mehr ausreichend stimuliert, kann es zu vermehrten Entzündungsreaktionen im Darm kommen; u.a. durch verschiedene Bakterientoxine. Im Rahmen einer Darmsanierung ist es daher nicht nur wichtig, das Milieu zu korrigieren und die pathogenen pleomorphen Wuchsformen zu beseitigen, sondern auch die Immunzellen des Darms sollten wieder positiv stimuliert werden – z.B. durch die Gabe eines Immunmodulators wie UTILIN® "H", welches aus dem grampositiven Bakterium *Bacillus (B.) subtilis* hergestellt wird.

Erfahrungsgemäß wird UTILIN® "H" u.a. bei subakuten und akuten Entzündungen, Funktionsstörungen des Darms, Störungen von Leber und Gallenblase und zur Immunmodulation eingesetzt.

Bisher standen dem Therapeuten in Deutschland nur UTILIN® "H" D5 Kapseln und UTILIN® "H" D5 Zäpfchen zur Verfügung. Seit September letzten Jahres können nun auch UTILIN® "H" D6 Tropfen (Inhaltstoffe: *Bacillus subtilis e volumine cellulae* D6) als registriertes homöopathisches Arzneimittel in Deutschland in der Therapie eingesetzt werden (PZN 13660264). Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren nehmen 1-3x wöchentlich 2-5 Tropfen ein. Weitere Informationen stehen in der Gebrauchsinformation und auf unserer Homepage: www.sanum.com

Auch in der Veterinärmedizin nutzt man zunehmend die positiven Eigenschaften von *B. subtilis*. Bei Broilern, die bedingt durch *Clostridium perfringens* an einer nekrotischen Enteritis erkrankt sind, konnte durch den Einsatz von *B. subtilis* und eines Hefezelleextraktes die Anzahl an Pathogenen in Caecum und Ileum gesenkt und die Darmgesundheit verbessert werden (Li Z et al. 2017).

Im Jejunum von Broilern wurde nach der Gabe von *B. subtilis* und eines Hefezelleextraktes die Bildung verschiedener Zytokine induziert, u.a. auch des antiinflammatorischen IL-10. Des Weiteren stieg die Konzentration von sekretorischen IgA, sowohl im Jejunum als auch im Serum an (Rajput et al. 2017). Die Gabe von *B. subtilis* wirkt bei übergewichtigen Mäusen leberprotektiv und verbessert den Glucosegehalt im Serum der Tiere (Lei et al. 2015).

VETOKEHL® Sub wird bei Tieren erfahrungsgemäß wie im humanen Bereich angewendet. Dem Therapeuten stehen VETOKEHL® Sub D4 Tabletten (PZN 00163311), D5 Tropfen (PZN 00163334) und D4 Ampullen (PZN 08670941) zur Verfügung. Weitere Informationen in der Gebrauchsinformation und auf unserer Homepage: www.mastavit.de □