

UTILIN® "H"

WIRKMECHANISMUS VON BACILLUS SUBTILIS IM DARM

Alona Weker, Biologin (MSc)

Die Wirkstoffe von UTILIN® "H" sind Zellbestandteile des apathogenen Bakteriums *Bacillus (B.) subtilis*. Zahlreiche wissenschaftliche Studien zeigen heute, dass *B. subtilis* ein weites positives Wirkungsspektrum im Organismus aufweist. Das Ziel dieser Literaturrecherche war es, den aktuellen Stand der Literatur im Hinblick auf den Einfluss im Organismus zu erfassen.

Das Arzneimittel UTILIN® "H" wird aus spezifischen Zellbestandteilen des apathogenen Bakteriums *B. subtilis* hergestellt. Hierfür steht der Firma SANUM-Kehlbeck ein besonderer klassifizierter Stamm zur Verfügung. Das Arzneimittel wird seit mehreren Jahrzehnten erfahrungsgemäß u.a. bei subakuten und akuten Entzündungen, Funktionsstörungen des Darmes und als Immunmodulator angewendet. Zahlreiche wissenschaftliche Studien zeigen heute, dass *B. subtilis* mit seinen Zellkomponenten ein weites positives Wirkungsspektrum im Organismus aufweist. Dieser Artikel soll dazu beitragen, die langjährige gute therapeutische Erfahrung von *Bacillus subtilis e volumine cellulae*, dem Wirkstoff von UTILIN® "H", durch eine Literaturrecherche mit wissenschaftlichen Daten zu verifizieren. Die Ergebnisse der Literatur werden im Folgenden erläutert mit speziellem Hinblick auf die Wirkungsmechanismen bei einer Darminfektion.

› *Bacillus subtilis*

B. subtilis ist ein apathogenes, gram-positives, Endosporen bildendes Bakterium, das als Umweltbakterium deklariert wird und in Erdboden, Wasser und in der Luft vorkommt. Die neusten Publikationen zeigen, dass *B. subtilis* ebenso im Gastrointestinaltrakt (GIT) von Menschen und Tieren zu finden ist, weshalb der GIT ebenfalls als

natürliches Habitat des Bakteriums berücksichtigt werden sollte. Interessanterweise haben Tieruntersuchungen dargelegt, dass die Sporen von *B. subtilis* im Darm nicht als Nahrung erkannt werden, sondern im Darm auskeimen und sich vermehren können. Genanalysen mit 16S rRNA von Bakteriensporen aus Darminhalten ergaben, dass verschiedene *Bacillus*

Spezies, u.a. *B. subtilis* im Ileum und Stuhl des Menschen zu finden sind^[1]. Aufgrund der aufgezählten Tatsachen, sollte die *Bacillus* Spezies besser zu den kommensalen Bakterien gezählt werden. Dies trägt dazu bei, dass viele interessante Fragestellungen aufkommen bezüglich des Einflusses von grampositiven Bakterien auf die Darmflora, die menschliche Ernährung und die evolutionäre Herkunft der Sporen selbst. *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen zeigten, dass *B. subtilis* vielfältige positive Wirkungsmechanismen im Organismus aufweist. Darunter fällt (mit auffällig vielen Studien) die immunmodulierende und antibakterielle bzw. antimykotische Wirkung von *B. subtilis*, weshalb der Artikelschwerpunkt auf diese Themen gelegt wurde. Diese positiven Eigenschaften werden bereits therapeutisch genutzt, indem *B. subtilis* als Probiotika (lebensfähiges Bakterium oder als Spore) oder ausschließlich Zellextrakte des Bakteriums für die Therapie eingesetzt werden (UTILIN®, UTILIN® "H").

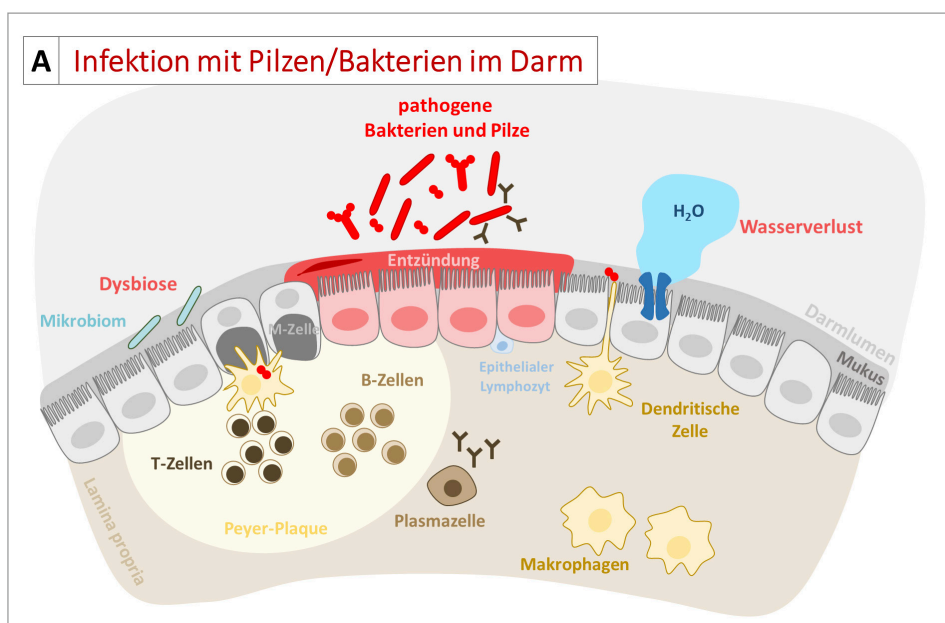
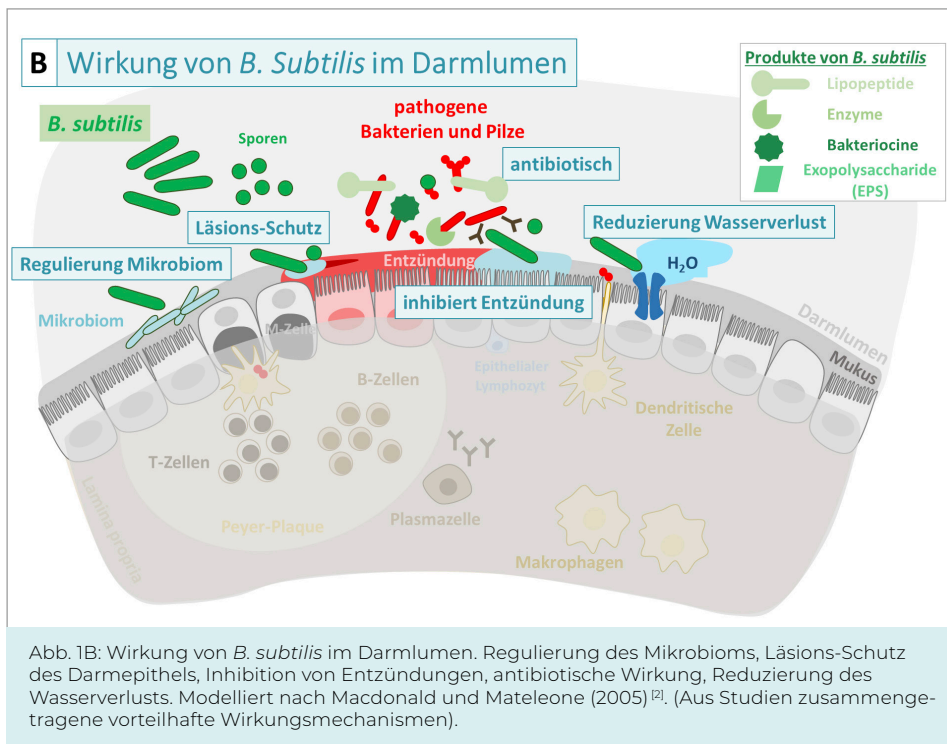


Abb. 1A: Darminfektion mit Mikroorganismen. Darm-lumen: 1. Dysbiose des Mikrobioms 2. Entzündung des Darmepithels 3. Wasserverlust der Zellen. Lamina propria: Dendritische Zellen (antigenrepräsentierende Zellen) erkennen die pathogenen Zellen. Aktivierung der B- und T-Zellen. Rekrutierung der Makrophagen. Modelliert nach Macdonald und Mateleone (2005)^[2].

› Darmerkrankungen durch Mikroorganismen

Der Darm wird von unzähligen Mikroorganismen besiedelt, die vielfältige Aufgaben für den gesamten Organis-



mus erfüllen. Zu diesen gehört, neben der Aufschließung und Resorption der Nahrungsbestandteile, auch die Entwicklung des Immunsystems, welches bereits nach der Geburt und im Verlauf des Lebens u.a. durch die Keime im Darm geschult wird. Aus diesem Grund ist die Aufrechterhaltung der gesunden Darmflora durch ein ausgeglichenes Darmmilieu von großer Bedeutung. Bei einer Milieuveränderung im Darm verändert sich die Darmflora. Durch eine Dysbiose können sich Bakterien oder Pilze mit pathogenen Eigenschaften vermehren. Ebenso wird die Besiedlung (Infektion) von pathogenen Keimen aus der Umwelt erleichtert. Die Folgen sind Entzündungen und Läsionen des Darmepithels. Diese pathogenen Veränderungen der Darmflora gehen meist mit einem Wasserverlust (Diarrhö) einher. Das intakte Immunsystem, vor allem das darmassoziierte Immunsystem oder GALT (gut associated lymphoid tissue), erkennt die pathogenen Organismen und reagiert mit einer Immunantwort indem die Immunzellen aktiv werden. Dendritische Zellen detektieren die pathogenen Eindringlinge und fungieren als antigenrepräsentierende Zellen. Zusätzlich werden Makrophagen rekrutiert und weitere immunologische Prozesse (Aktivierung der B- und T- Zellen, Antikörperbildung) zur

Beseitigung dieser Pathogene auslöset. (Abb. 1A)

› Wirkungsmechanismen von *B. subtilis* bei Darmerkrankungen

Tierstudien (*in vitro/ in vivo*) und humane klinische Studien zeigten, dass *B. subtilis* ein großes Spektrum an positiven Wirkungsmechanismen bei einer Darminfektion aufweist. *B. subtilis* produziert eine Vielzahl extrazellulärer Verbindungen (Enzyme, Bakteriocine, Lipopeptide), welche die Zellwände von Bakterien und Pilzen zersetzen. Bei den Studien zeigte *B. subtilis* antibiotische Wirkung bei Bakterien (u.a. *E. coli* und *Staphylococcus aureus*)^[3] und bei Pilzen (u.a. *Aspergillus spec.* und *Alternaria alternata*)^[4].

Ein großes Spektrum

an positiven Wirkmechanismen.

Dabei formen Peptide Kanäle und/ oder spalten Zellwandverbindungen und bewirken eine Zellyse. Die Sporen von *B. subtilis* produzieren ebenfalls eine antibiotische Verbindung: die Dipicolinsäure, welche das Wachstum pathogener Bakterien inhibiert. Spo-

ren und lebende Bakterien werden beim Mensch und Tier als Probiotikum zur Regulation einer Dysbiose eingesetzt. Dabei zeigten *in vivo* Studien bei Tieren, dass die nützlichen Darmbakterien stimuliert und pathogene Stämme verdrängt werden^[5]. Eine Vielzahl von Untersuchungen zeigte, dass die Einnahme von *B. subtilis* als Probiotikum zur Behandlung einer Diarrhö bei Tieren oder unterstützend bei chronischen Diarrhö beim Menschen eingesetzt werden konnte. Bei einer Infektion kommt es zu einem Wasserverlust der Zellen, sodass sich Wasser im Darmlumen sammelt und eine Diarrhö auslöst (Abb. 1A). Publikationen berichten, dass *B. subtilis* transmembrane Kanäle beeinflusst, wodurch der Wasserverlust gesenkt und gleichzeitig die Wasserabsorption erhöht wird. Des Weiteren konnten in Tierstudien Verletzungen und Entzündungen des Darmepithels, die mit der Infektion einhergehen, durch den Einsatz von *B. subtilis* verhindert werden. (Abb. 1B)

› Wirkung von *B. subtilis* auf das Immunsystem

B. subtilis wirkt immunmodulierend, indem es das adaptive und angeborene Immunsystem beeinflusst, wie es in zahlreichen Studien dargelegt wurde. Das darmassoziierte Immunsystem (GALT) ist für die Immunabwehr verantwortlich. Die Peyer-Plaques gehören zum GALT und sind Ansammlungen von Lymphfollikeln des Dünndarms, in denen T- und B-Lymphozyten ausdifferenzieren. Immunzellen sind in der Lage, spezifische Strukturen von Krankheitserregern durch Toll-Like-Rezeptoren (TLR) zu erkennen und durch weitere Prozesse die Immunantwort zu aktivieren und zu modulieren. *B. subtilis* kann mit dem GALT interagieren, indem es die antigenrepräsentierenden Zellen (dendritischen Zellen) und T-Lymphozyten beeinflussen und ihre Expression erhöhen kann^[6,7]. In mehreren Studien stimulierte *B. subtilis* die Aktivität von Makrophagen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen)^[8,9], ebenso die Zytokin-Produktion, sowohl proinflammatorischer (u.a. TNF- α , IFN- α , IL-6) als auch die anti-inflammatorischer (u.a. IL-4, IL-10) Zytokine^[6,7,8,10]. Die Stimulie-

zung von Makrophagen und ihren Toll-Like-Rezeptoren (TLR) wurde sowohl von *B. subtilis* selbst^[6] als auch von abgegebenen Exopolysacchariden (EPS) ausgelöst und führte somit zu antiinflammatorischen Prozessen^[11]. (Abb. 1C)

B. subtilis induziert demnach antiinflammatorische und proinflammatorische Prozesse, indem die Immunantwort einerseits stimuliert wird, um Pathogene abzuwehren, und andererseits gleichzeitig supprimiert wird, um entzündliche Prozesse abzuschwächen. Die Literatur zählt aufgrund zahlreicher positiver Eigenschaften von *B. subtilis* einige Anwendungsmöglichkeiten im Rahmen einer Therapie auf. Der Einsatz von *B. subtilis* kann dabei das angeborene Immunsystem, speziell das GALT und zusätzlich das adaptive Immunsystem stimulieren. Außerdem wird der Einsatz von *B. subtilis* als eine Alternative zu herkömmlichen Antibiotika-Gabe, vor allem in der Nutztierhaltung, diskutiert^[12].

› *B. subtilis* und seine Zellbestandteile

Interessanterweise interagieren nicht nur lebende Bakterien mit dem Immunsystem, sondern auch Zellbestandteile von abgetöteten Bakterien, wie sie in UTILIN® "H" enthalten sind.

Einzelne Zellbestandteile zeigten ebenfalls immunmodulierende Wirkungen in mehreren Studien. Bei *in vitro* Studien stimulierten die Zellbestandteile von *B. subtilis* die Antikörperproduktion^[13], T- sowie B- Zellen^[14], zudem Makrophagen und die Zytokin-Ausschüttung (TNF und IL-1)^[15,16]. Bei einer *in vivo* Studie entwickelten Fische eine Resistenz gegen eine bakterielle Infektion, nachdem die Zellwandproteine und intrazelluläre Proteine von *B. subtilis* injiziert wurden^[17].

› Klinischer Einsatz von Utilin® "H"

Utilin® "H" wird in der Praxis häufig zur Immunmodulation bei den unterschiedlichsten Krankheiten eingesetzt. Zahlreiche Berichte von Therapeuten bestätigen die Wirkung von Utilin® "H". Dabei wurde und wird bis heute Utilin® "H" zusammen mit anderen SANUM-Präparaten bei der Therapie erfolgreich eingesetzt. Beispielsweise bei Bronchitis, Abwehrschwäche und Postmenopause-Beschwerden (Heidl, SANUM-Post 78/2007)^[18], außerdem als Immunmodulator bei der Darmsanierung u.a. beim Fibromyalgie-Syndrom (Ladewig, SANUM-Post 93/2010)^[19]. In weiteren Artikeln wird Utilin® "H" für die Immuntherapie (Banis, Der Heilpraktiker 2/2007)^[20] und zur Immunmodulation bei Infekten (Müller, Naturheilpraxis 09/2017)^[21] empfohlen.

AUTORIN
ALONA WEKER



Biologin (MSc), Mitarbeiterin in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung bei SANUM-Kehlbeck. Zuständig für Literaturrecherche, Medical Writing und spezifische Projekte. Biologie Studium mit dem Schwerpunkt Biomedizin (Masterabschluss 2017) an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Thema der Masterarbeit war die Untersuchung des murinen Darmmikrobioms.

E-Mail: alona.weker@sanum.com

LITERATUR



^[1] Hong, H.A. et al., 2009, Res Microbiol;160(2):134-143.
^[2] Macdonald, T.T. und Monteleone, G., 2005, Science; 307(5717):1920-1925.
^[3] Savitskaya, I.S. et al., 2019, Heliyon; 5(10):e02592
^[4] Knight, C.A. et al., 2018, Microbiol Res; 216:40-46.
^[5] Hu Y. et al., 2014, Asian-Australas J Anim Sci; 27(8):1131-1140.
^[6] Huang, J.M. et al., 2008, FEMS Immunol Med Microbiol; 53(2):195-203.
^[7] Duc, le H. et al., 2004, Vaccine; 22 (15-16):1873-1885.
^[8] Xu, X. et al., 2012, Microbiol Immunol; 56(12):817-824.
^[9] Kosaka, T. et al., 1998, Vet Microbiol; 60(2-4):215-225.
^[10] Zhou, C. et al., 2019, Int J Mol Sci; 20(2):389.
^[11] Jones, S.E. et al., 2014, J Immunol; 192(10):4813-4820.
^[12] Sumi, C.D. et al., 2015, Can J Microbiol; 61(2):93-103.
^[13] Räsänen, L. et al., 1986, Immunology; 58(4):577-581.
^[14] Räsänen, L. et al., 1981, Infect Immun; 34(3):712-717.
^[15] Vermeulen, M.W. und Gray, G.R., 1984, Infect Immun;46(2):476-483.
^[16] Houba, V. et al., 1992, Dev Biol Stand;77:121-128.
^[17] Abbass, A. et al., 2010, J Fish Dis;33(1):31-37.
^[18] Heidl, R., 2007, SANUM-Post; 78/2007:21-26.
^[19] Ladewig, H., 2010, SANUM-Post; 93/2010:8-13.
^[20] Banis, R., 2017, Der Heilpraktiker; 2/2017:43-44
^[21] Müller, F., 2017, Naturheilpraxis; 09/2017:32-35

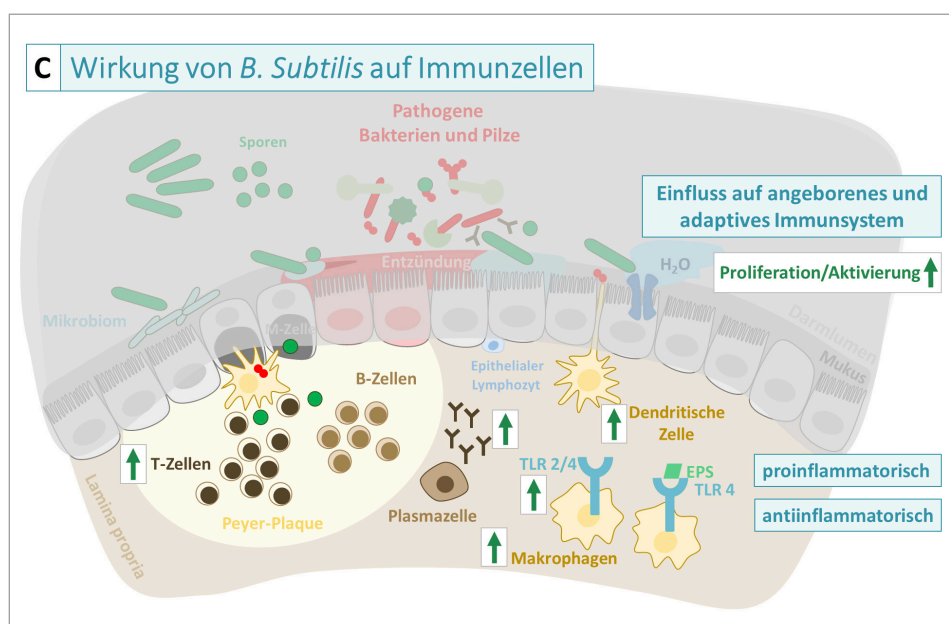


Abb. 1C: Wirkung von *B. subtilis* auf Immunzellen. Aktiviert Dendritische Zellen, Makrophagen, T-Zellen. Interagiert mit TLR (Toll-Like-Rezeptor) und erhöht Antikörperproduktion. Modelliert nach Macdonald und Mateleone (2005)^[2]. (Aus Studien zusammengetragene vorteilhafte Wirkungsmechanismen).

Für diesen Artikel wurden nur die relevanten Literaturquellen angegeben. Die vollständige Literaturliste befindet sich bei der Redaktion.