

## Epstein-Barr-Virus und Mikroimmuntherapie

Dr. Cristina Zemba (Barcelona, Spanien)



Immununterstützung für eine bessere  
Viruskontrolle



## Allgemeines über das Epstein-Barr-Virus

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) oder auch Humanes Herpesvirus 4 ist ein DNA-Virus, das der Unterfamilie der *Gamma-herpesvirinae* angehört<sup>1</sup>.

In Entwicklungsländern erfolgt die Erstinfektion normalerweise in den ersten Lebensjahren und verläuft zumeist symptomfrei. In entwickelten Ländern ist eine Tendenz zu einer verzögerten Erstinfektion bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu beobachten, die sich klinisch als infektiöse Mononukleose äußert<sup>2</sup>.

Das Virus gelangt über die oberen Atemwege in den Körper, vermehrt sich in den Epithelzellen des Rachenraumes und infiziert anschließend die B-Lymphozyten, wobei es auf diese Weise in die Lymphknoten, das Blut und die Schleimhäute gelangen kann. Das Virus dringt, abhängig von der Art der infizierten Zellen, unterschiedlich ein: durch direkte Fusion mit der Zellmembran bei Epithelzellen und durch Endozytose bei B-Lymphozyten<sup>3</sup>.

Wie auch andere Herpesviren, verbleibt das EBV latent im Organismus - genauer genommen in den B-Lymphozyten - und wird überwiegend durch zytotoxische CD8+ T-Zellen unter Kontrolle gehalten. Das Virus kann periodisch aus der latenten in die lytische Phase übergehen, wodurch die Virionen an andere Körperstellen gelangen oder auch auf andere Wirte übertragen werden können<sup>4</sup>.

## Mit dem EBV assoziierte Krankheiten

Aufgrund der Komplexität der EBV-Infektion verursacht dieses Virus Störungen im Organismus auf multiplen Ebenen und wird, neben der zumeist harmlos verlaufenden infektiösen Mononukleose, mit weiteren, sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht. Dazu gehören:

- ▶ Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose, systemischer Lupus Erythematosus, Sjögren-Syndrom, autoimmune Thyreoiditis oder rheumatoide Arthritis<sup>2</sup>.

- ▶ Maligne Erkrankungen wie zum Beispiel das Burkitt Lymphom, Morbus Hodgkin oder andere bösartige Tumoren

Die Fähigkeit zur Persistenz sowie das onkogene Potenzial des EBV sind auf seine spezifische Genexpression sowie die enge Verbindung zu den Lymphozyten zurückzuführen. Bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem - vor allem wenn die von den T-Zellen abhängige Immunüberwachung beeinträchtigt ist - kann dieses Virus nicht mehr unter Kontrolle gehalten werden und sich unbegrenzt vermehren. Dabei steigt das Risiko, an B-, T-, und NK-Lymphomen sowie an epithelialen Tumoren (zum Beispiel Brust-, Prostata- oder Magenkrebs) zu erkranken<sup>2</sup>.

Außerdem wird das Virus als Auslöser des chronischen Erschöpfungssyndroms in der Literatur diskutiert.

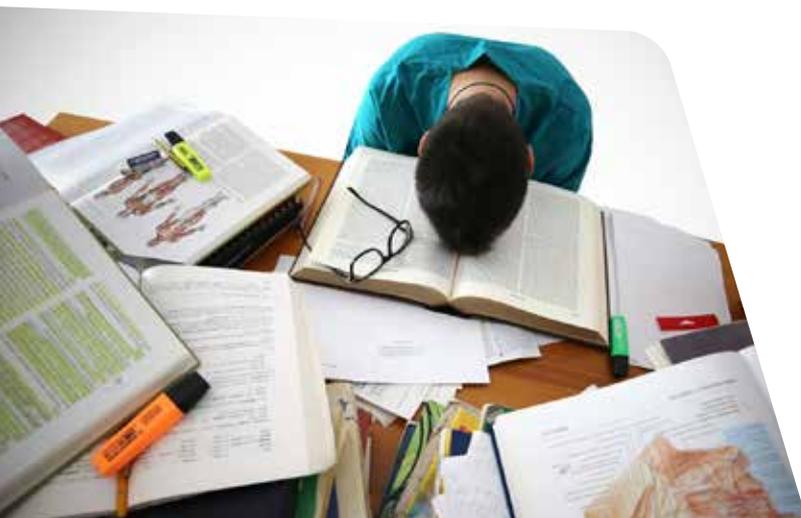
Zusätzlich besteht der Verdacht, dass das EBV bei der Entstehung bzw. dem Fortschreiten bestimmter dermatologischer Erkrankungen wie zum Beispiel den kutanen Lymphomen, dem Gianotti-Crosti-Syndrom (auch als infantile papulöse Akrodermatitis bekannt), Erythema multiforme, Schuppenflechte (oder Psoriasis), Alopecia areata oder Lichen planus (auch Knötchenflechte genannt) eine Rolle spielt<sup>1,5-7</sup>.

Beschwerden wie wiederkehrende Infekte und Erschöpfung, nicht zu erklärende Müdigkeit, Lymphschwellungen im Halsbereich sowie Gliederschmerzen können im Praxisalltag auf eine EBV-Reaktivierung hindeuten.

## Stress und Reaktivierung des EBV

Stress, besonders wenn er chronisch ist, gehört zu den wichtigsten Faktoren, die eine EBV-Reaktivierung begünstigen können. Dies wurde mehrfach in unterschiedlichen Untersuchungen bestätigt.

So wurde ein erhöhtes Risiko für eine EBV-Reaktivierung in Zusammenhang mit psychologischem Stress während Prüfungsphasen<sup>8</sup>, Pflegestress<sup>9</sup> oder wahrgenommenem Stress<sup>10</sup> beobachtet. Außerdem konnte diese Korrelation bei Gruppen festgestellt werden, die mit größerer Wahrscheinlichkeit stressigen Situationen ausgesetzt sind, wie zum Beispiel Astronauten während der Vor- und Nachbereitung ihrer Missionen<sup>11</sup>, oder auch bei neuen Rekruten, die bestimmte Einschränkungen in ihrer Freiheit bis hin zu hartem und striktem Training meistern müssen. Tatsächlich wurde dies in einer Untersuchung von Coskun und Kollegen beschrieben, bei der 100 männliche Rekruten auf serologische Marker, Stresshormone und virale DNA am ersten Tag des Wehrdienstes und einen Monat später getestet wurden<sup>12</sup>. Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normalen Werten von Cortisol und Adrenalin wiesen jene mit erhöhten Spiegeln dieser Hormone signifikant häufiger aktive Infektionen bzw. Reaktivierungen des EBV in den durchgeführten Proben nach einem Monat auf.



Solche Studien zeigen, dass durch tägliche Stressoren die Stressreaktion im Körper eingeleitet wird, was besonders bei anfälligen Personen mit einer erhöhten Freisetzung von Hormonen wie Katecholaminen und Glukokortikoiden einhergeht. Diese Stresshormone können die zelluläre Immunantwort unterdrücken und dadurch eine Virusreaktivierung begünstigen. Die daraufhin gegen Antigene des Virus produzierten Antikörper können serologisch quantifiziert und als diagnostische Marker herangezogen werden.

Zusammenfassend sollte bei Patienten, die Stresssituationen ausgesetzt sind, eine mögliche EBV-Reaktivierung diagnostisch und therapeutisch in Betracht gezogen werden.

### Serologische Diagnostik

Die Serologie basiert auf dem Nachweis von Antikörpern (IgM und IgG), die gegen spezifische Antigene des EBV ausgerichtet sind:

1. Während der Erstinfektion werden zuerst die gegen das VCA (engl. *Viral Capsid Antigen*) gerichteten IgM-Antikörper gebildet. Darauf folgen die IgG, die stetig zunehmen und lebenslang nachweisbar sind, während die IgM-Antikörper nach zwei oder drei Monaten verschwinden.
2. Gleichzeitig werden auch die gegen das EA (engl. *Early Antigen*) gerichteten IgG-Antikörper gebildet.
3. Nach einigen Wochen oder Monaten bilden sich die gegen das EBNA (engl. *Epstein-Barr Nuclear-Antigen*) gerichteten IgG-Antikörper, die lebenslang erhalten bleiben.

In Tabelle 1 wird die Interpretation der Ergebnisse der EBV-Serologie kurz zusammengefasst.

**Tabelle 1: Interpretation der Ergebnisse der EBV-Serologie**<sup>13-15</sup>

	VCA (IgM)	EA (IgG)	VCA (IgG)	EBNA (IgG)
Negativ	-	-	-	-
Akute Erstinfektion	+	+	±	-
Durchgemachte Infektion	-	-	+	+
Reaktivierung	±	±	+	+

Grundsätzlich kann man folgende Aspekte festhalten:

- ▶ Liegt nur eine alleinige Erhöhung der Antikörpertiter

EBV-VCA-IgM vor, handelt es sich um eine frische EBV-Infektion (Erstinfektion).

- ▶ Erhöhte Antikörpertiter von EBV-VCA-IgG und negative EBV-EBNA-IgG deuten auf die frühe Phase einer EBV-Infektion hin. Dennoch könnten diese Befunde auch ein Zeichen für eine persistierende Infektion (chronische Mononukleose) sein. In diesem Fall empfiehlt es sich, die IgM-Antikörper gegen EBV-assoziierte Antigene zu evaluieren.
- ▶ Sind positive Titer der Antikörper EBV-VCA-IgG, EBV-EBNA-IgG und EBV-EA-IgG nachzuweisen, liegt der Verdacht auf eine EBV-Reaktivierung vor.
- ▶ Wenn die EBV-VCA-IgG- und EBV-EBNA-IgG-AK erhöht sind, kann ebenfalls eine EBV-Reaktivierung vermutet werden. Allerdings könnte es sich in diesem Fall auch um eine durchgemachte Infektion handeln, da in einigen Fällen diese Antikörper erhöht bleiben, auch wenn das Virus sich nicht aktiv vermehrt.

Hinweis: Es gibt in der Literatur keine einheitliche Meinung hinsichtlich der EBV-Reaktivierung. Dennoch kann man basierend auf der langjährigen Erfahrung zahlreicher Ärzte und Therapeuten, die die Mikroimmuntherapie anwenden, prinzipiell davon ausgehen, dass eine Reaktivierung vorliegt, wenn die gemessenen Antikörperwerte den Referenzwert des Labors um mehr als das Fünffache übersteigen. Um eine richtige Interpretation der Serologieergebnisse zu gewährleisten und präzisere Aussagen hinsichtlich der EBV-Reaktivierung treffen zu können, ist es allerdings wichtig, immer die Klinik des Patienten mitzuberücksichtigen und auf zusätzliche Labortests (u.a. PCR-Analyse im Speichel, Lymphozytentypisierung) zurückzugreifen<sup>16,17</sup>.

### Ansatz der Mikroimmuntherapie bei EBV-Infektionen

Durch den Einsatz einer spezifischen Kombination immunmodulierender Substanzen (u.a. Zytokine und Nukleinsäuren) in niedrigen Dosierungen (low & ultra-low doses), verfolgt die Mikroimmuntherapie bei EBV-Infektionen einen auf mehrere Ebenen ausgerichteten Ansatz:

- ▶ Unterbindung der Vermehrung des EBV
- ▶ Begünstigung einer gegen das EBV wirksamen Immunantwort
- ▶ Verhinderung der Entwicklung von Krankheitsbildern, die mit der EBV-Infektion in Verbindung stehen

Die folgenden Mikroimmuntherapie-Formeln kommen dabei, je nach immunologischer Ausgangslage des Patienten, zur Unterstützung des Immunsystems in der Auseinandersetzung mit dem EBV zum Einsatz:

- ▶ **EBV-Formel** (bei Non-Adaptation mit Lymphopenie/Hyporeaktivität): 1 Kapselinhalt pro Tag über die Dauer von 4 bis 12 Monaten (je nach Ergebnis der Laboruntersuchungen und klinischem Befinden des Patienten)<sup>18</sup>
- ▶ **XFS-Formel** (bei Non-Adaptation mit Lymphozytose/Hyperreaktivität): 1 Kapselinhalt pro Tag über die Dauer von 1-2 Monaten und dann evtl. auf die Formel EBV wechseln

Als immunmodulierende Behandlung kann die Mikroimmuntherapie auch zur Regulierung der Neuro-Endokrino-Immunachse im Falle von chronischem Stress eingesetzt werden. Wie zuvor dargelegt, kann Stress eine Virusreaktivierung begünstigen.

- ▶ **MISEN-Formel** (Immununterstützung bei Stress und Alterungsprozessen): 1 Kapselinhalt pro Tag über die Dauer von 3-6 Monaten.

## Schlussfolgerung

Die klinische Relevanz des EBV beruht auf seiner Fähigkeit nach der Erstinfektion, latent im Körper zu verbleiben und sich periodisch wieder lytisch zu vermehren. Dabei wird es mit zahlreichen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht, die von leichten bis hin zu schweren bzw. chronischen Erkrankungen reichen. Eine Reaktivierung ist häufig auf eine Immunschwäche zurückzuführen, die durch verschiedene Faktoren wie zum Beispiel immunsuppressive Behandlungen, Stress, Co-Infektionen oder schwere Krankheiten wie zum Beispiel Krebs bedingt ist.

Dank ihrer immunregulierenden Wirkung kann die Mikroimmuntherapie einen wichtigen Beitrag in der Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Funktionstüchtigkeit des Immunsystems im Rahmen von viralen Infektionen - so auch bei EBV-Infektionen - oder stressbedingten Störungen sowie den damit assoziierten Krankheitsbildern leisten. Dadurch soll die immunologische Ausgangslage optimiert und die virale Last reduziert werden.

## Bibliography

1. Sangüeza M. Virus de Epstein-Barr y piel. *Dermatol. Argent* 17: 184-192, 2011.
2. Pender MP. CD8+ T-cell deficiency, Epstein-Barr virus infection, vitamin D deficiency and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012: 189096, 2012.
3. Shannon-Lowe C & Rowe M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation. *Curr Opin Virol* 4: 78-84, 2014.
4. Penkert RR & Klejta RF. Tegument protein control of latent herpesvirus establishment and animation. *Herpesviridae* 2: 3, 2011.
5. Turnbull H, Hawkins D, Atkins M et al. Persistent erythema multiforme associates with Epstein-Barr virus infection. *Clin Exp Dermatol* 39: 154-157, 2014.
6. Loh E, Fung MA & Maverakis E. Acute guttate psoriasis in a 15 year old girl with Epstein Barr virus infection. *Arch Dermatol* 148: 658- 659, 2012.
7. Rodriguez TA, Duvic M & National Alopecia Areata Registry. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 59: 137-139, 2008.
8. Sarid O, Anson O, Yaari et al. Epstein-Barr virus specific salivary antibodies as related to stress caused by examinations. *J Med Virol* 64: 149-156, 2001.
9. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Shuttlesworth EC, Dyer CS, Ogrocki P, Speicher CE. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosom Med.* 49(5):523-535, 1987.
10. Brook MJ, Christian ML, Hade EM et al. The effect of perceived stress on Epstein-Barr virus antibody titers in Appalachian Ohio women. *Neuroimmunomodulation* 24: 67-73, 2017.
11. Stowe RP, Pierson DL, Barrett AD. Elevated stress hormone levels relate to Epstein-Barr virus reactivation in astronauts. *Psychosom Med* 63(6):891-895, 2001.
12. Coskun O, Sener K, Kilik S et al. Stress related Epstein Barr virus reactivation. *Clin Exp Med* 10: 15-20, 2010.
13. Linde A, Falk K. Epstein-Barr virus. In: Murray PR, Boron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). *Manual of clinical microbiology*. 9th edn. ASM press, Washington DC, pp 1564-1573, 2007.
14. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein-Barr Virus (infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 1801-1820, 2005.
15. Klutts JS, Ford BA, Perez NR et al. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microb* 47: 3204- 3210, 2009.
16. Gladly G & Reig L. Studie über die Wirkung der spezifischen Mikroimmuntherapie bei Patienten, die unter einer chronischen Erkrankung in Verbindung mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) leiden. *EHK* 54: 248-260, 2005.
17. Institut IFML. Diagnosemethoden in der integrativen Medizin: Erfahrungen aus dem Praxisalltag von Mikroimmuntherapeuten und naturheilkundlichen Ärzten. IFMI. 2018.
18. Reig L. Mikroimmuntherapie bei EBV-Infektionen. *Newsletter MeGeMIT*. 2015.