

## Mikroimmuntherapie



### Themenschwerpunkt:

#### Immunmetabolismus: Perspektiven für den Praxisalltag

- ➔ Grundlagen des Immunmetabolismus – Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel
- ➔ Typ-2-Diabetes, Immunstörungen und Infektionen: Ursache oder Folge?
- ➔ Mikroimmuntherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

## Inhalt

- S. 2 Vorwort**
- S. 3 Grundlagen des Immunmetabolismus – Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel**  
Dr. Pascal Mensah, wissenschaftlicher Leiter des ICoMI
- S. 8 Case Report:**  
**Typ-2-Diabetes, Immunstörungen und Infektionen: Ursache oder Folge?**  
Dr. Renate Schied (Graz, Österreich)
- S. 14 Case Report:**  
**Mikroimmuntherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen**  
Dr. Eleni Kavelara Lodge (München, Deutschland)
- S. 20 Forschung aktuell**
- S. 21 Internationaler Kongress für Mikroimmuntherapie (ICoMI2022)**
- S. 22 Ausbildungs- und Fortbildungsseminare 2021-2022**

## Vorwort

Liebe Freundinnen und Freunde der Mikroimmuntherapie,

endlich ist es wieder so weit. Wir planen den 2. Internationalen Kongress für Mikroimmuntherapie (ICoMI). Diese Veranstaltung, die auf dem Austausch zwischen Forschung und klinischer Praxis zum Thema Low-Dose-Immuntherapien basiert, findet vom 2. bis zum 4. Juni 2022 online statt.

Im Zentrum stehen diesmal die Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Stoffwechsel, die unter dem Begriff „Immunmetabolismus“ zusammengefasst werden. Dieses faszinierende junge Forschungsfeld eröffnet neue Perspektiven im Praxisalltag.

In dieser Ausgabe des „Fokus Mikroimmuntherapie“ möchten wir Sie auf das Thema des Kongresses einstellen. Was sich so abstrakt anhört, wenden Sie mit Sicherheit bereits in Ihrer täglichen Praxis an, wie in dem einleitenden Artikel von Dr. Pascal Mensah anschaulich dargestellt wird. Er postuliert, dass mikronährstoff- und mikrobiombasierte Therapien zusammen mit Immuntherapien wie der Mikroimmuntherapie eine präzisere und effizientere Vorgehensweise bei Autoimmunkrankheiten, Krebs und Stoffwechselerkrankungen bewirken können.

Dr. Renate Schied veranschaulicht anhand von zwei Case Reports die engen Wechselwirkungen zwischen immunologischen und metabolischen Prozessen bei Typ-2-Diabetes, insbesondere wenn virale Belastungen oder Adipositas, die mit chronischen Entzündungen einhergehen, dabei eine Rolle spielen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sind oft eine Folge von Stress, Fehlernährung und wiederholten Antibiosen. Die daraus resultierenden Störungen des Darmmilieus führen zu verminderter Toleranz, Silent Inflammation und Autoimmunität. Symbioselenkung, Immunregulation und Ernährungsumstellung sind der Schlüssel zum Therapieerfolg, wie Dr. Eleni Kavelara Lodge anhand eines sehr anschaulichen Case Reports zeigt.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit diesen Beispielen Lust auf ICoMI2022 machen! Mehr Informationen finden Sie auf Seite 21.

Ich wünsche Ihnen eine aufschlussreiche Lektüre!



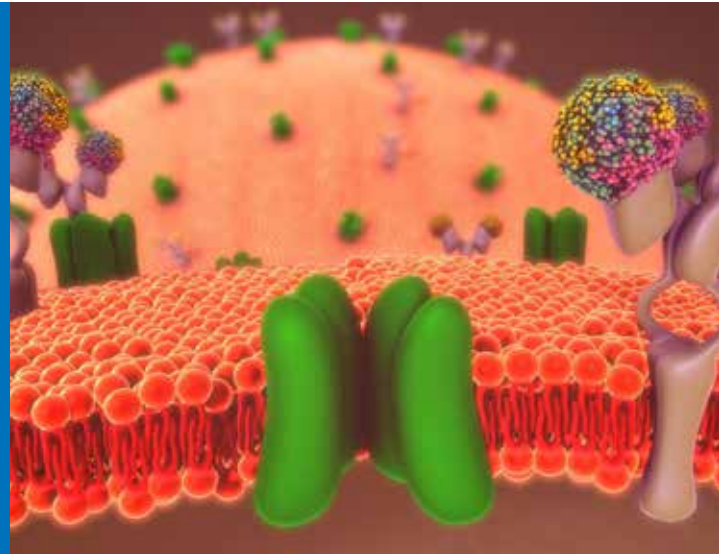
**Katharina Krüger**

Abteilungsleiterin

Förderung der Mikroimmuntherapie

# Grundlagen des Immunmetabolismus – Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel

**Dr. Pascal Mensah**, wissenschaftlicher Leiter des ICoMI



## Vorwort

Der Immunmetabolismus ist ein expandierendes Forschungsgebiet, das sich auf das Zusammenspiel zwischen immunologischen und metabolischen Prozessen konzentriert<sup>1</sup>. Erste Beobachtungen hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Stoffwechsel stammen aus dem 19. Jahrhundert. Ärzte beobachteten, dass Meningitis-Patienten eine vorübergehende Diabetes-Symptomatik aufwiesen<sup>2</sup>. Bahnbrechende Forschungsarbeiten in den Folgejahren gaben Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen und zeigten, dass entzündungsfördernde Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), die im Rahmen von Infektionen und/oder Adipositas zunehmend freigesetzt werden, den Glukosestoffwechsel stören und eine Insulinresistenz verursachen können<sup>3</sup>. Umgekehrt ist in den letzten Jahren die entscheidende Rolle des Zellstoffwechsels bei der Steuerung immunologischer Prozesse deutlich geworden<sup>3</sup>.

Das Wissen auf dem Gebiet des Immunmetabolismus hat sich inzwischen signifikant erweitert. Es ist mittlerweile anerkannt, dass die Gesundheit vom Gleichgewicht des

Immunsystems und des Stoffwechsels abhängt. Störungen des Immunmetabolismus hingegen werden mit unterschiedlichen Erkrankungen wie u.a. Typ-2-Diabetes, Krebs, Herz-Kreislauf-, Autoimmun- und neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert<sup>3,4</sup>.

Im Folgenden werden verschiedene Beispiele für die bidirektionalen und mehrstufigen Interaktionen zwischen immunologischen und stoffwechselbedingten Prozessen (Abb. 1) dargestellt.

## Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel

### Wechselwirkungen zwischen Mikroumgebung und Immunzellen

Alle lebenden Zellen, auch Immunzellen, benötigen metabolische Bausteine und Energie, um lebenswichtige Vorgänge wie Wachstum, Vermehrung und Fortbestehen sicherzustellen<sup>5</sup>.

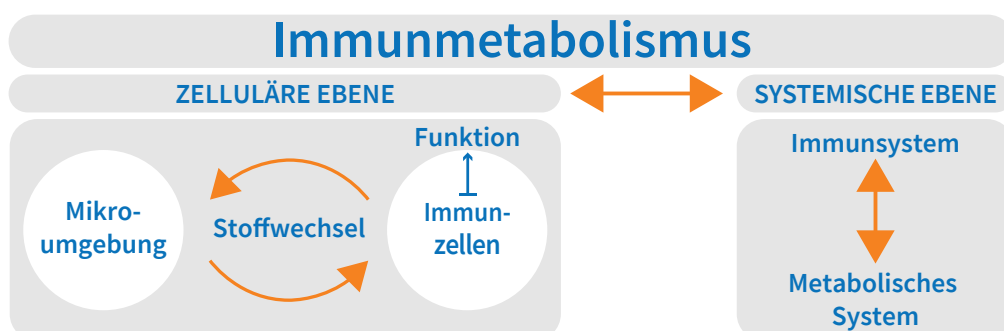


Abb. 1: Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel auf mehreren Ebenen

Nährstoffe wie Kohlenhydrate, Lipide und Aminosäuren versorgen die Stoffwechsel- und Biosynthesevorgänge, um diesen Funktionen nachzukommen. Es ist daher offensichtlich, dass nicht nur Antigene und Zytokine, sondern auch die Verfügbarkeit dieser Nährstoffe in der Mikroumgebung die Funktionstüchtigkeit von Immunzellen bestimmt (Abb. 2)<sup>6,7</sup>. So wurde etwa beobachtet, dass das Fehlen von Glukose und Glutamin in der Mikroumgebung die Fähigkeit der T-Zellen, sich zu vermehren und ihre Effektorfunktionen auszuüben, beeinträchtigt<sup>7</sup>.

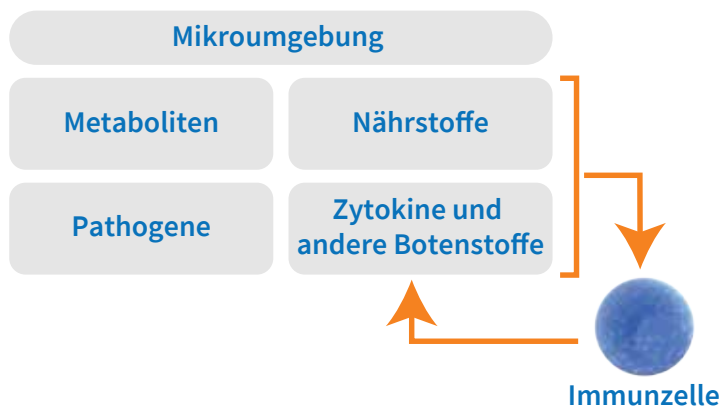


Abb. 2: Wechselwirkungen zwischen Mikroumgebung und Immunzellen

Zudem gibt es immer mehr Belege dafür, dass Nährstoffe und Metaboliten nicht nur als „Treibstoff“ für die metabolischen Vorgänge dienen, sondern den Zellstoffwechsel und die Funktionen der Immunzellen über spezifische Signalwege (z.B. AMPK, mTOR, PPAR $\gamma$ ) aktiv steuern<sup>6,7</sup>. Diesbezüglich ist bekannt, dass die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren (wie Palmitat und Stearat) einen eher entzündungsfördernden Zustand in den Immunzellen hervorruft, während ungesättigte Fettsäuren (insbesondere mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Omega-3) entzündliche Prozesse eindämmen können<sup>8</sup>. Ein weiteres Beispiel ist Laktat, das eine wichtige immunsuppressive Wirkung ausübt und dadurch die antitumorale Immunantwort deutlich beeinträchtigt<sup>9</sup>. Zudem hat sich gezeigt, dass die von der Mikrobiota stammenden Stoffwechselprodukte wie die kurzkettigen Fettsäuren (engl. *SCFAs*) die Immunantwort beeinflussen können<sup>10</sup>.

Hingegen setzen sowohl Immunzellen als auch Krankheitserreger und maligne Zellen eine Vielzahl von Substanzen frei, wodurch die Mikroumgebung verändert wird<sup>6,7</sup>.

**Relevanz für die klinische Praxis:** Ernährungs- bzw. mikrobiombasierte Therapien können zusammen mit Immuntherapien wie der Mikroimmuntherapie eingesetzt werden, um das Gleichgewicht auf immunologischer sowie metabolischer Ebene bei verschiedenen Krankheitsbildern wie u.a. Autoimmunerkrankungen, Krebs oder Stoffwechselkrankheiten zu fördern.

### Der Zellstoffwechsel als Schlüsselregulator für die Funktionalität der Immunzellen

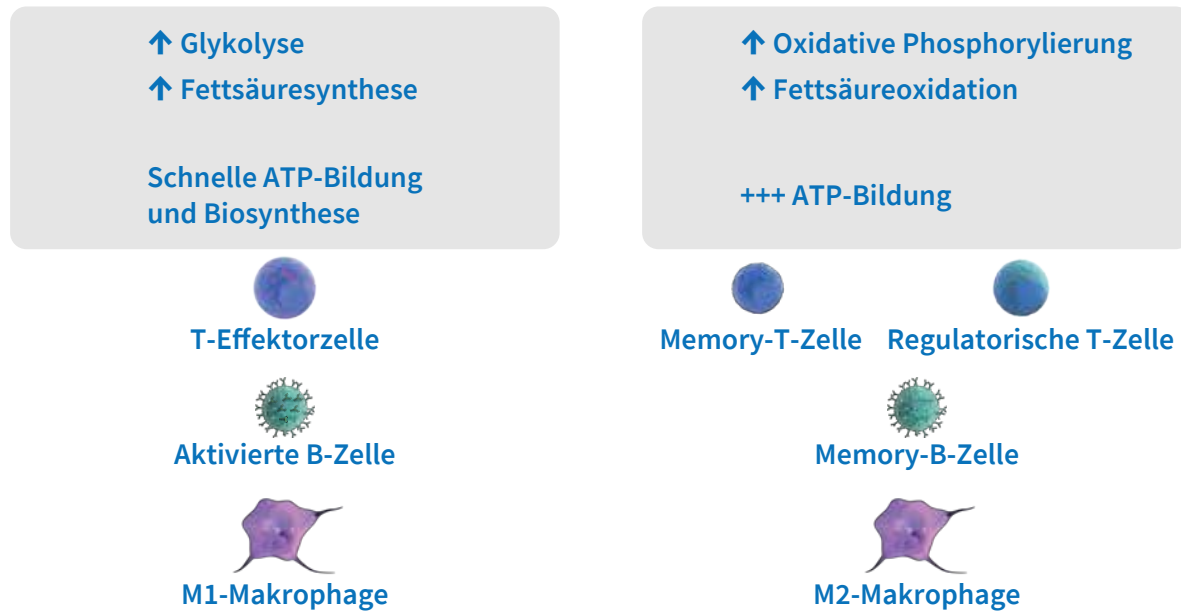
Zahlreiche Studien haben inzwischen eindrücklich belegt, dass der Zellstoffwechsel von Immunzellen auch von deren Aktivierungs- und Differenzierungszustand beeinflusst wird. Umgekehrt steuert der Zellstoffwechsel die Entwicklung und Funktion der Immunzellen<sup>11</sup>.

So wurde beobachtet, dass verschiedene Untergruppen von Immunzellen ein unterschiedliches metabolisches Profil aufweisen (Abb. 3). Ruhende Immunzellen wie die Memory-Zellen zum Beispiel nutzen energetisch effiziente Stoffwechselwege wie den Citratzyklus, der über die oxidative Phosphorylierung zur Bildung von 36 ATP-Molekülen führt. Werden diese Zellen allerdings aktiviert, passen sie ihr metabolisches Programm aktiv an. Das ist zum Beispiel der Fall für T-Effektorzellen, aktivierte B-Zellen sowie für M1-Makrophagen, die durch Lipopolysaccharide (LPS) und/oder Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) angeregt werden. Diese Zellen erhöhen, nachdem sie aktiviert wurden, ihre glykolytische Rate, um schnell proliferieren und ihren Effektorfunktionen (z.B. Zytokinproduktion) adäquat nachkommen zu können. Dieser Stoffwechselweg ist zwar weniger effizient (Produktion von 2 ATP-Molekülen pro Glukosemolekül), liefert aber nicht nur umgehend ATP, sondern auch die notwendigen Zwischenprodukte für die Biosynthese von Proteinen und Nukleotiden, die für die Proliferation dieser Zellen und die Ausübung ihrer Funktionen erforderlich sind<sup>12,13,14</sup>.

Außerdem scheint es, dass entzündungsfördernde Immunzellen wie die T-Effektorzellen oder die M1-Makrophagen hauptsächlich die Glykolyse und Fettsäuresynthese nutzen, während die regulatorischen T-Zellen (Tregs) und die durch Interleukin 4 aktivierten M2-Makrophagen vor allem auf die oxidative Phosphorylierung und Fettsäureoxidation angewiesen sind<sup>12,13,14</sup>.

Ferner zeigen Studien, dass die Immunfunktion gesteuert werden kann, indem man das metabolische Programm der Immunzellen ändert (sogenannte metabolische Umprogrammierung). In einem Tiermodell für Lupus zum Beispiel





*Abb. 3: Metabolisches Profil unterschiedlicher Typen von Immunzellen*

konnten durch die kombinierte Gabe von Metformin und 2-Desoxy-D-Glukose (2DG) die Glykolyse und der mitochondriale Stoffwechsel in T-Zellen gehemmt und dadurch spezifische krankheitsbezogene Biomarker ausgeglichen werden<sup>15</sup>.

Auch Zytokine sind in der Lage, den Zellstoffwechsel und dadurch die Funktionen von Immunzellen zu verändern. Diesbezüglich hat sich gezeigt, dass Interleukin 10 (IL-10) die aerobe Glykolyse hemmt und die oxidative Phosphorylierung in Makrophagen fördert, was zur entzündungshemmenden Wirkung dieses Zytokins beiträgt<sup>16</sup>.

**Relevanz für die klinische Praxis:** Die Funktion der Immunzellen kann bei diversen Krankheitsbildern wie u.a. Autoimmunerkrankungen oder Krebs gezielt moduliert werden, indem der Stoffwechsel dieser Zellen durch metabolische Inhibitoren bzw. Aktivatoren sowie durch zytokinbasierte Therapien verändert wird.

### *Wechselwirkungen zwischen zellulärem und systemischem Immunmetabolismus*

In Stoffwechselgeweben und Organen, wie Fettgewebe, Muskeln, Leber, Bauchspeicheldrüse und Gehirn, interagieren die lokalen, spezialisierten Zellen (d.h. Parenchymzellen) wie Adipozyten, Myozyten, Hepatozyten, Beta-Zellen beziehungsweise Neuronen kontinuierlich mit den Immun- sowie Stromazellen und erhalten so die Gewebekomöostase

aufrecht<sup>17</sup>. Jede Veränderung dieses fein abgestimmten Zusammenspiels kann zu Störungen sowohl im Gewebe als auch auf systemischer Ebene führen<sup>3,17</sup>. Umgekehrt kann der systemische Stoffwechsel, der eng mit der Ernährung und den von der Mikrobiota stammenden Metaboliten in Verbindung steht, auch Auswirkungen auf das Immunsystem haben<sup>11,14,18</sup>. Es wurde nachgewiesen, dass Unterernährung das Immunsystem schwächt und die Infektanfälligkeit erhöht, gleichzeitig aber auch Schutz vor verschiedenen Arten von Autoimmunerkrankungen bieten kann. Überernährung jedoch führt zu einem chronischen, niedriggradigen Entzündungszustand, der das Risiko für die Entstehung zahlreicher chronischer Krankheiten erhöht, wie im nächsten Abschnitt erläutert wird<sup>11,18</sup>.

### *Beispiel Adipositas und deren Zusammenhänge mit verschiedenen Krankheitsbildern*

#### **Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

Bei schlanken Personen überwiegen im weißen Fettgewebe (WAT) entzündungshemmende Immunzellen, darunter eosinophile Granulozyten, M2-Makrophagen und regulatorische T-Zellen (Tregs), die die Gewebekomöostase aufrechterhalten. Bei ernährungsbedingter Adipositas kann jedoch ein Wechsel zu einem entzündungsfördernden Milieu beobachtet werden. Die mit der chronischen Überernährung einhergehende zelluläre Dysfunktion und der metabolische Stress in Adipozyten führen zur lokalen Produktion entzündungsfördernder Zytokine und Chemokine. Dadurch

werden Monozyten sowie andere Immunzellen aus der Peripherie aktiviert und rekrutiert. Diese Immunzellen dringen vermehrt in das WAT ein und sammeln sich dort an, wobei sie wiederum große Mengen an entzündungsfördernden Zytokinen und anderen Faktoren freisetzen. Diese wiederum verringern die Insulinsensitivität und stören den Glukose- sowie Lipidstoffwechsel in benachbarten Adipozyten<sup>17,19</sup>.

Darüber hinaus können diese entzündungsfördernden Substanzen, die aus dem Fettgewebe stammen, in den Blutkreislauf gelangen und chronische Entzündungen in entfernten Organen auslösen (Metainflammation). Über ihre Auswirkungen auf andere Zellen bewirken diese proinflammatorischen Wirkstoffe eine systemische Insulinresistenz bzw. eine Abnahme der Insulinsekretion und tragen zu anderen Stoffwechselveränderungen bei<sup>19</sup>. Folglich ist die Metainflammation an der Pathogenese von stoffwechselbedingten Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt (Abb. 4).

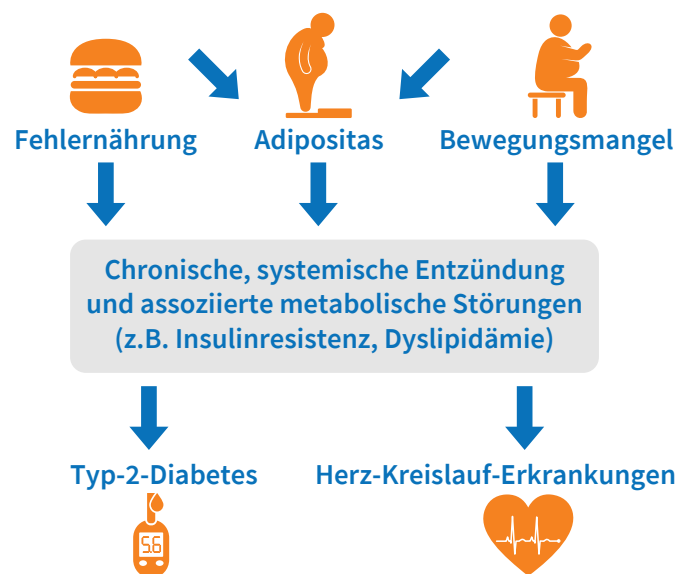


Abb. 4: Adipositas und Entzündung als Risikofaktor für chronische Erkrankungen

**Relevanz für die klinische Praxis:** Entzündungshemmende Medikamente und immunmodulatorische Strategien wie die Mikroimmuntherapie könnten sich bei der Behandlung von Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die mit Adipositas assoziiert sind, als nützlich erweisen.

## Infektionen

Adipositas ist mit einer verminderten Reaktionsfähigkeit der T-Zellen verbunden, wodurch die antimikrobielle Abwehr beeinträchtigt wird<sup>20</sup>. In der Tat deuten Studien darauf hin, dass Menschen mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI)

eine höhere Infektanfälligkeit und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren Infektverlaufs aufweisen<sup>21</sup>.

**Relevanz für die klinische Praxis:** Eine angemessene Gewichtsreduktion zusammen mit immunmodulatorischen Behandlungen kann helfen, Immunstörungen umzukehren und die antimikrobielle Abwehr bei Personen mit Adipositas zu verbessern.

## Krebs

Die mit Adipositas einhergehenden Stoffwechselveränderungen können die antitumorale Immunantwort beeinträchtigen. In diesem Zusammenhang wurde zum Beispiel bei adipösen Patienten eine Ansammlung von Lipidtröpfchen in natürlichen Killerzellen beobachtet. Dadurch werden Stoffwechselwege wie die Glykolyse und oxidative Phosphorylierung herunterreguliert und somit die Effektorfunktionen dieser Immunzellen, wie Zytotoxizität oder Zytokinproduktion, beeinträchtigt. Folglich haben diese Patienten ein höheres Risiko, an Krebs zu erkranken. Durch Umprogrammierung des Fettstoffwechsels in diesen Zellen konnte die zytotoxische Funktion dieser Zellen wiederhergestellt werden<sup>22</sup>.

**Relevanz für die klinische Praxis:** Die Untersuchung der Menge an freien Fettsäuren im Plasma und ihr Ausgleich u.a. durch eine eingeschränkte Kalorienaufnahme bzw. einen erhöhten Kalorienverbrauch oder durch pharmakologische Ansätze können zur Krebsprävention bei adipösen Patienten beitragen. Ferner könnten diese Maßnahmen bei Krebspatienten dazu beitragen, die Wirksamkeit immunmodulatorischer Strategien wie der Mikroimmuntherapie zu verbessern.

## Autoimmunerkrankungen

Bei ernährungsbedingter Adipositas sind erhöhte Werte von Adipokinen wie Leptin zu verzeichnen. Es handelt sich um ein Stoffwechselhormon, das u.a. eine systemische Wirkung ausübt und die Immunantwort steuert. Leptin reguliert den Glukosestoffwechsel der T-Zellen hoch und fördert ihre Aktivierung bzw. Differenzierung in Th1- und Th17-Zellen. Gleichzeitig vermindert es die Proliferation regulatorischer T-Zellen, wobei insgesamt das Risiko für Autoimmunerkrankungen erhöht wird. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Fasten den Leptinspiegel senkt und somit den Verlauf bei Autoimmunerkrankungen positiv beeinflussen kann<sup>11,18,23</sup>.

**Relevanz für die klinische Praxis:** Fasten kann bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen von Vorteil sein oder sogar zur Prävention dieser Krankheit bei genetisch prädisponierten Personen beitragen.

## Zusammenfassung

Die Erkenntnisse auf dem Gebiet des Immunmetabolismus eröffnen neue Perspektiven für die Prävention und Behandlung verschiedener Krankheitsbilder. Darüber hinaus wird immer deutlicher, dass unter Einbezug von immunologischen Ansätzen (z.B. Mikroimmuntherapie) und metabolischen Ansätzen (z.B. Ernährung, mikrobiombasierte Ansätze, Mikronährstoffmedizin) eine effizientere und gezieltere Ausrichtung der therapeutischen Strategie bei unterschiedlichen Erkrankungen erzielt werden kann, wie zum Beispiel:

- Typ-2-Diabetes
- Krebs
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Etc.

### Mikroimmuntherapie – an der Schnittstelle zwischen Immunsystem und Stoffwechsel

Die Mikroimmuntherapie (auch Low-Dose-Immuntherapie) ist eine Behandlung, bei der niedrig dosierte Zytokine eingesetzt werden, um das Immunsystem sowie den Zellstoffwechsel in Richtung Homöostase zu regulieren. Sie kann somit eine wichtige Rolle im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzepts spielen.

## Bibliografie

1. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):81.
2. Fox MJ, Kuzma JF, Washam WT. Transitory Diabetic Syndrome Associated with Meningococcal Meningitis. *Archives of internal medicine*. 1947;79:614–621.
3. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406–420.
4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–7.
5. Wang A, Luan HH, Medzhitov R. An evolutionary perspective on immunometabolism. *Science*. 2019;363(6423):eaar3932.
6. Lötscher J, Balmer ML. Sensing between reactions - how the metabolic microenvironment shapes immunity. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(2):161–169.
7. Kedia-Mehta N, Finlay DK. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses. *Nat Commun*. 2019;10:2123.
8. Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *J Nutr Biochem*. 2016;34:1–7.
9. Fischer K et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812–9.
10. Li M. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52–59.
11. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol*. 2018;9:1055.
12. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(9):553–565.
13. Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. *J Biol Chem*. 2016;291(1):1–10.
14. Norata GD et al. The Cellular and Molecular Basis of Translational Immunometabolism. *Immunity*. 2015;43(3):421–34.
15. Yin Y et al. Normalization of CD4+ T cell metabolism reverses lupus. *Sci Transl Med*. 2015;7(274):274ra18.
16. Ip WKE et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513–519.
17. Man K, Kutayav VI, Chawla A. Tissue Immunometabolism: Development, Physiology, and Pathobiology. *Cell Metab*. 2017;25(1):11–26.
18. Cohen S, Danzaki K, MacIver NJ. Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur J Immunol*. 2017;47(2):225–235. doi:10.1002/eji.201646423.
19. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. *Cell*. 2018;172(1–2):22–40.
20. Tanaka S et al. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(11):631–6.
21. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(7):438–46.
22. Michelet X et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol*. 2018;19(12):1330–1340.
23. de Candia P et al. Immunometabolism of human autoimmune diseases: from metabolites to extracellular vesicles. *FEBS Lett*. 2017;591(19):3119–3134.

## Diagnosemethoden in der integrativen Medizin



**20 Diagnosemethoden in Theorie und Praxis**

**Beiträge von 19 EU-Ärzten**

**Ein Leitfaden für den Praxisalltag**

**Bestellung über die MeGeMIT: <https://www.megemit.org/buecher/>**

## Case Report:

# Typ-2-Diabetes, Immunstörungen und Infektionen: Ursache oder Folge?

Dr. Renate Schied (Graz, Österreich)



### Einleitung

Laut der Weltgesundheitsorganisation sind circa 422 Millionen Menschen weltweit von Diabetes betroffen<sup>1</sup>. Es handelt sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die mit Erhöhung des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie) einhergeht und zu diversen Beschwerden führen kann. Diese reichen, je nach Schwere bzw. Dauer des hyperglykämischen Zustands, u.a. von Müdigkeit, vermehrtem Durst, Harn-drang bis hin zu Langzeitschäden bzw. Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und Organe (Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße)<sup>1</sup>. Es werden verschiedene Formen von Diabetes unterschieden:

- Typ-1-Diabetes
- Typ-2-Diabetes
- Andere spezifische Diabetesformen (u.a. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Maturity Onset Diabetes of the Young, Late Autoimmune Diabetes in Adults)
- Gestationsdiabetes

Typ-2-Diabetes ist mit über 90% die mit Abstand häufigste Diabetesform. Neben Genetik spielen, je nach Diabetesform, Fehlernährung bzw. ungesunder Lebensstil (z.B. Bewegungsmangel) sowie Übergewicht bzw. Fettleibigkeit eine wichtige Rolle in der Entstehung bzw. dem Fortschreiten dieser Erkrankung.

Auch chronische Infektionen und Entzündungen gelten dabei als Risikofaktoren, wie im Folgenden dargestellt wird<sup>2</sup>. Obwohl der Fokus auf Typ-2-Diabetes liegen wird, treffen viele der Aussagen auch auf andere Diabetes-Formen zu. Umgekehrt kann Diabetes die Infektanfälligkeit erhöhen.

### Infektionen und chronische Entzündungen als Risikofaktor für Typ-2-Diabetes

Insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden metabolischen Dysfunktionen, wie Prädiabetes, können chronische Infektionen und Entzündungen die Entstehung von Typ-2-Diabetes begünstigen<sup>2</sup>. Tatsächlich wird diese Erkrankung im Praxisalltag oft kurz nach einer durchgemachten Infektion diagnostiziert.

So zeigen Studien, dass Infektionen u.a. mit Cytomegalievirus die systemische Insulinsensitivität verringern und das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöhen können<sup>3,4</sup>. Außerdem wird im Rahmen von Infektionen die antivirale Immunantwort eingeleitet, die mit der Produktion von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 1 (IL-1) und Interleukin 6 (IL-6) einhergeht<sup>2</sup>. All diese Zytokine können über unterschiedliche Mechanismen zu Insulinresistenz führen und dadurch das Auftreten von Typ-2-Diabetes fördern. Neben Infektionen gilt insbesondere Adipositas als eine wichtige Ursache chronischer, niedriggradiger Entzündungen.

### Typ-2-Diabetes als Risikofaktor für Immunstörungen und Infektionen

Umgekehrt zeigen diverse Studien, dass Typ-2-Diabetes die Anfälligkeit für Infektionen sowie deren Dauer erhöht und die mit der Infektion assoziierten Morbidität bzw. Mortalität negativ beeinflusst. Das ist u.a. darauf zurückzuführen, dass die mit Diabetes einhergehenden metabolischen Störungen wie die Hyperglykämie die Abwehrmechanismen des Organismus beeinträchtigen. So wird ein erhöhter Blutzucker-



spiegel mit diversen Immunstörungen in Verbindung gebracht<sup>2,5</sup>:

- Gestörte Produktion von Zytokinen (u.a. IL-12 und IFN- $\gamma$ )
- Verringerte Aktivierung von dendritischen Zellen
- Verminderte Rekrutierung von Leukozyten
- Verringerte Fähigkeit zur Phagozytose in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten
- Gestörte Funktionen der Effektorzellen (u.a. zytotoxische Zellen und NK-Zellen)

Zusätzlich erweist sich der hyperglykämische Zustand als vorteilhaft für die Vermehrung verschiedener Erreger, wodurch das Immunsystem zunehmend belastet wird. Des Weiteren weisen Diabetiker, wie zuvor erwähnt, erhöhte Blutwerte proinflammatorischer Zytokine auf, was das Risiko für schwere Verläufe von Infektionen erhöht. Das ist insbesondere während der COVID-19-Pandemie deutlich zum Vorschein gekommen<sup>6</sup>.

Es ist somit grundlegend, Infektionen sowie chronische Entzündungen in die diagnostische und therapeutische Vorgehensweise bei Diabetes-Patienten bzw. bei prädisponierten Personen miteinzubeziehen. Anhand von zwei Case Reports werden Möglichkeiten aufgezeigt, um mikrobielle Belastungen sowie Immunstörungen aufzudecken und zu behandeln.

### Case Report 1

Ein 57-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes weist im Jahre 2010 nach einem banalen Infekt der oberen Luftwege folgende Beschwerden auf:

- Schwäche in Beinen bzw. Unfähigkeit, über niedrige Türschwellen zu gehen
- Parästhesien, die nach ca. 4 Wochen auf die Hände übergreifen

Zu betonen ist auch, dass er unter Hypertonus sowie Adipositas leidet und sich nicht viel bewegt. Im Rahmen der Anamnese weist er außerdem auf rezidivierende Anginen und häufige Antibiotikagaben während der Kindheit hin.

### Diagnostische Vorgehensweise

Die durchgeführte Lymphozytentypisierung (Abb. 1) zeigt, dass sich die Werte der Gesamtlymphozyten sowie der Hauptsäulen (T4-Zellen, T8-Zellen, zytotoxische T8-Zellen und B-Zellen) im Normbereich befinden. Des Weiteren ist ein nicht zu ausgeprägtes „Podestbild“ im extrazellulären Bereich sowie ein „Kathedralenbild“ im intrazellulären Bereich zu verzeichnen.

Das Serumproteinprofil (Abb. 2) weist eine Tendenz zu erhöhten IgA-Werten auf. Zudem ist das Haptoglobin deutlich erhöht, was auf eine Entzündung hindeutet.

In den Serologien (Abb. 3) sind Hinweise auf eine Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV) zu verzeichnen. Außerdem sind die Werte der gegen Yersinien gerichteten Antikörper positiv, die gegen Borrelien hingegen negativ. Die Antikörpertiter des Varizella-Zoster-Virus (VZV) sind grenzwertig erhöht.

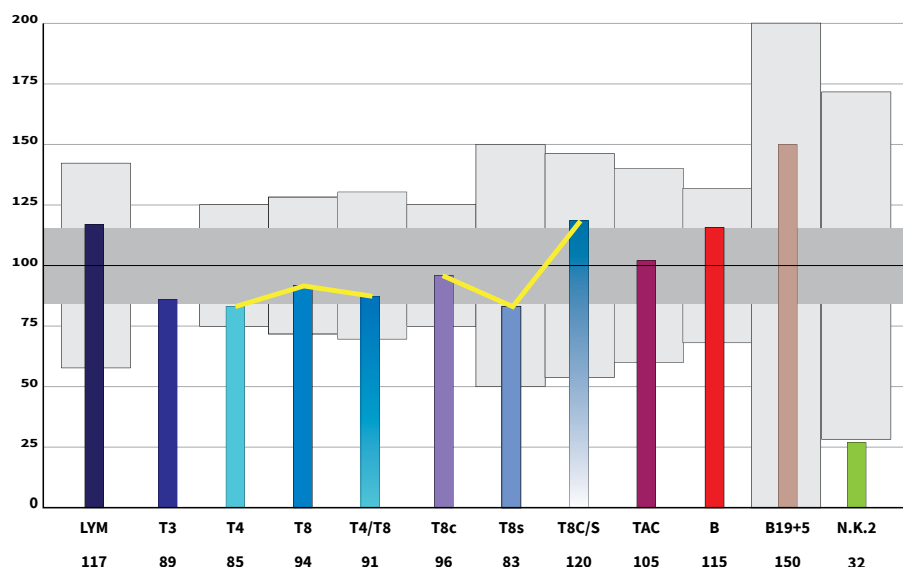


Abb. 1: Lymphozytentypisierung (2010)

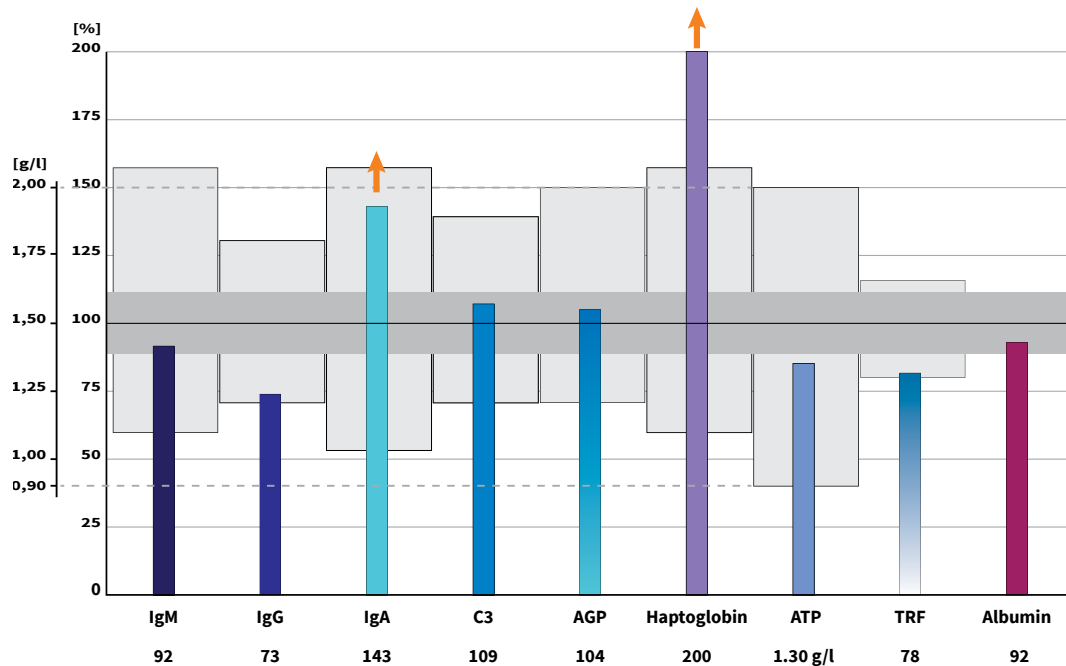


Abb. 2: Serumproteinprofil (2010)

|                                     | Resultat | Einheit | Referenzbereich |
|-------------------------------------|----------|---------|-----------------|
| <b>Epstein-Barr-Virus-Serologie</b> |          |         |                 |
| EBV-VCA-IgG (IFT)                   | 1:1280   |         | negativ: < 1:80 |
| EBV-VCA-IgM (IFT)                   | negativ  |         | negativ: < 1:10 |
| EBV-EA-IgG (IFT)                    | negativ  |         | negativ: < 1:20 |
| EBV-EBNA-IgG (IFT)                  | 1:40     |         | negativ: < 1:20 |

Serologisch ist eine länger zurückliegende (latente) EBV-Infektion anzunehmen.

#### Versinien-Serologie

|                           |         |      |                                                        |
|---------------------------|---------|------|--------------------------------------------------------|
| Vers. IgA-Ak (EIA)        | 15      | U/ml | negativ: < 20<br>grenzwertig: 20 - 24<br>positiv: > 24 |
| Vers. IgG-Ak (EIA)        | ↑ 30    | U/ml | negativ: < 20<br>grenzwertig: 20 - 24<br>positiv: > 24 |
| Vers. IgG-Ak (Immunoblot) | positiv |      |                                                        |

Serologisch ist eine länger zurückliegende Infektion anzunehmen. Kein Anhalt für einen aktiven Prozess.

#### Borrelien-Serologie

|                         |         |       |                                                        |
|-------------------------|---------|-------|--------------------------------------------------------|
| Borrelien IgG-Ak (ILMA) | negativ | AU/ml | negativ: < 10                                          |
| Borrelien IgM-Ak (ILMA) | negativ | AU/ml | negativ: < 18<br>grenzwertig: 18 - 22<br>positiv: > 22 |

Keine Antikörper gegen Borrelien nachgewiesen.

Im Stadium I der Borreliose (Erythema migrans) kommen häufig seronegative Befunde vor, sodass bei Verdacht auf eine Infektion eine Kontrolle in ca. 4 Wochen sinnvoll erscheint.

#### Varizella-Zoster-Virus-Serologie

|                  |         |  |        |
|------------------|---------|--|--------|
| VZV IgA-Ak (IFT) | ↑ 1:40  |  | < 1:40 |
| VZV IgG-Ak (IFT) | ↑ 1:640 |  | < 1:20 |
| VZV IgM-Ak (IFT) | negativ |  | < 1:10 |

Serologisch kein Anhalt für eine akute Primärinfektion.

Bei klinischem Verdacht auf eine Reaktivierung (Zoster) ist eine Titerkontrolle in ca. 8 Tagen zu empfehlen.

Abb. 3: Serologien (2010)

## Therapieplan

Es wird folgender Therapieplan eingeleitet:

- Mikroimmuntherapie-Formel EBV zur Unterstützung des Immunsystems bei EBV-Infektionen bzw. -Reaktivierungen (1 Kapselinhalt/Tag für 6 Monate)
- Mikroimmuntherapie-Formel ZONA zur Unterstützung des Immunsystems bei VZV-Infektionen bzw. -Reaktivierungen (1 Kapselinhalt/Tag für 6 Monate)
- Yersinien-Nosode C9/K200 im Wechsel für 6 Monate
- Eigenblut-Globuli und HLA-Globuli als Langzeitbehandlung zum Ausgleich autoimmuner Prozesse

Die Behandlung wird bei der Kontrolle nach einem halben Jahr für weitere 6 Monate unverändert fortgeführt.

## Nachuntersuchungen

Die im Jahre 2011 (1 Jahr später) durchgeführte Lymphozytentypisierung zeigt ein aktiveres Immunsystem (Abb. 4). Das „Podest“ im extrazellulären Bereich hat sich aufgelöst und die „Kathedrale“ im intrazellulären Bereich ist stärker ausgeprägt, was auf eine bessere Therapierbarkeit hindeutet. Allerdings sind die Werte der T8-Zellen im Vergleich zu 2010 abgesunken.

Das Serumproteinprofil hingegen bleibt weitgehend unverändert.

Eine erneute Serologie zeigt, dass die EBV- und VZV-Infektionen besser vom Immunsystem kontrolliert werden, wobei die Antikörpertiter zurückgegangen sind. Die Yersinien bleiben hingegen aktiv.

## Weiterer Therapieplan und Verlauf

Im weiteren Verlauf wird die Behandlung entsprechend den Ergebnissen der Laboruntersuchungen und der Klinik des Patienten angepasst. Zusätzlich werden Versuche mit intermittierendem Heilfasten sowie eine Ernährungsumstellung unternommen, die unterschiedlich erfolgreich sind. Der Patient bewegt sich allerdings weiterhin zu wenig, sodass aufgrund starker Tagesschwankungen des Blutzuckerspiegels eine Umstellung von einem oralen Antidiabetikum auf Insulin nach 5 Jahren seit der Diagnosestellung erfolgt.

Aktuell nimmt der Patient regelmäßig die Formel ARTH im 10-tägigen Wechsel mit INFLAM ein, um die Silent Inflammation im Hintergrund zu behandeln. Auch wird die Formel MISEN zur Immununterstützung sowie hochdosierte Antioxidantien verabreicht.

Er hat abgenommen, bewegt sich jedoch nach wie vor nicht viel. Der Patient fühlt sich allerdings körperlich und geistig fitter und leistungsfähiger.

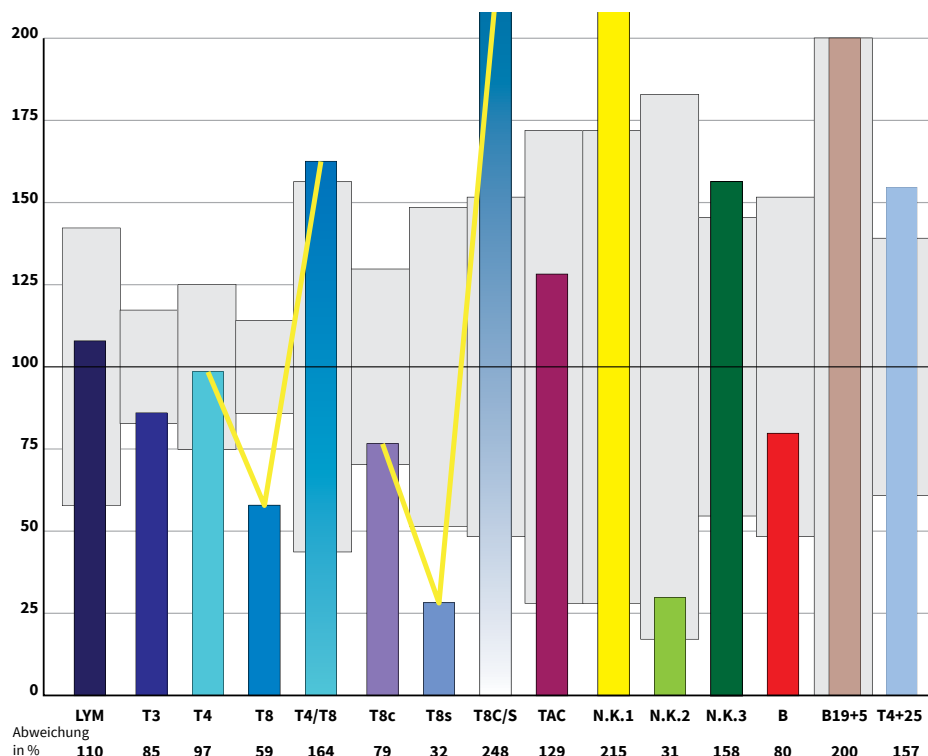


Abb. 4: Lymphozytentypisierung (2011)

## Case Report 2

Es handelt sich um einen 80-jährigen Patienten, bei dem Typ-2-Diabetes diagnostiziert wurde, wobei die Blutzuckerwerte nicht stark schwankend sind. Außerdem leidet er unter Hypertonie und Adipositas. Bis zu seinem 75. Lebensjahr war er nie krank gewesen.

Im Mai 2017 zeigt eine Kontrolluntersuchung niedrige Werte von Ferritin, die scheinbar ohne Grund drastisch abfallen. Wegen Kurzatmigkeit werden prophylaktisch zwei Stents eingebaut. Er berichtet, dass nach dieser Intervention wandernde Schmerzen an unterschiedlichen Körperregionen aufgetreten sind und dass er beim Tennisspielen nicht mehr richtig aufschlagen kann.

## Diagnostische Vorgehensweise

Die Lymphozytentypisierung (Abb. 5) ergibt sehr niedrige Werte der Gesamtanzahl der Lymphozyten. Die T4-Zellen befinden sich zwar im Normbereich, allerdings sind die T8-Zellen sowie die zytotoxischen T8-Zellen erniedrigt, was auf eine verminderte Abwehrfähigkeit des Immunsystems in Zusammenhang mit intrazellulären Erregern hindeutet. Es ist somit eine Non-Adaptation des Immunsystems mit Hyporeaktivität zu verzeichnen. Außerdem sind sowohl im extra- als auch im intrazellulären Bereich stark ausgeprägte „Kathedralenbilder“ zu beobachten. Die hohen Werte der regulatorischen T-Zellen deuten auf eine erhöhte Toleranz hin.

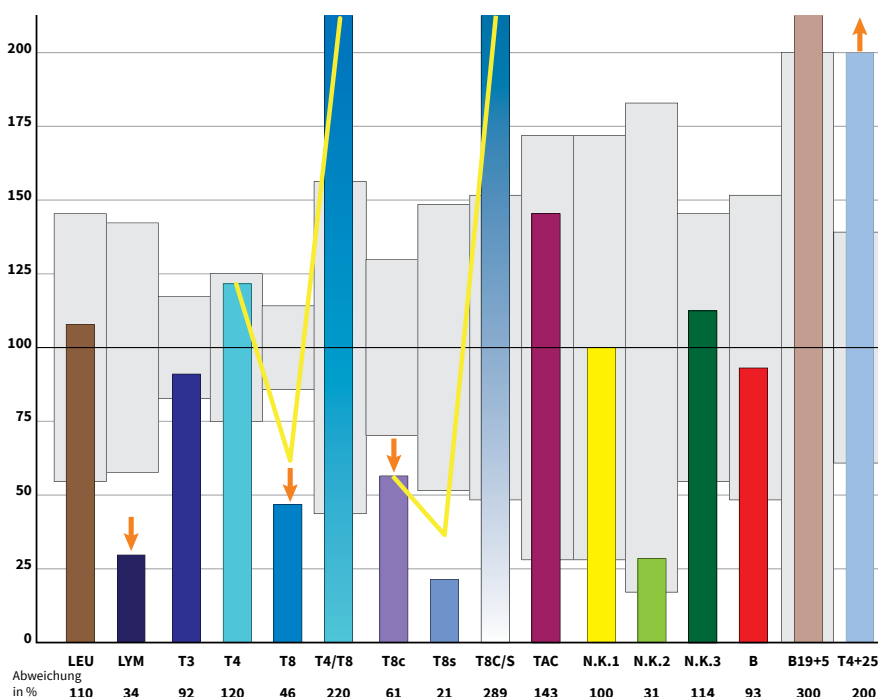


Abb. 5: Lymphozytentypisierung (2017)

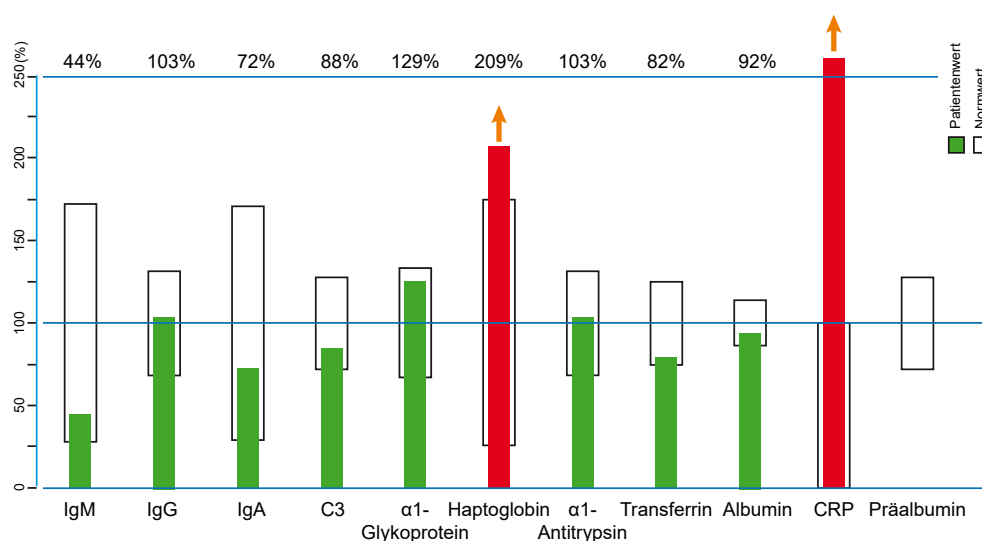


Abb. 6: Serumproteinprofil (2017)



Das Serumproteinprofil (Abb. 6) ergibt stark erhöhte Werte des Haptoglobins und des C-reaktiven Proteins (CRP) als Zeichen von Entzündungsprozessen.

In der Serologie (IFT) sind stark erhöhte Werte der VZV-IgG-Antikörper (VZV IgG-Ak 1:10240, Ref. <1:20) zu verzeichnen, was auf eine ausgeprägte Reaktivierung dieses Virus hindeutet. Die EBV-Serologie ist weitgehend unauffällig.

## Therapieplan

Folgender Therapieplan wird eingeleitet:

- Mikroimmuntherapie-Formel ZONA zur Unterstützung des Immunsystems bei VZV-Infektionen bzw. -Reaktivierungen (2 Kapselinhalte/Tag für 2 Monate und dann 1 Kapselinhalt/Tag für weitere 4 Monate)
- Vitamin-D3-Substitution: 20000 IE/Tag (Patientenwert unter dem Normbereich: 19 ng/ml)

## Verlauf und Nachuntersuchungen

Im Rahmen der Therapie sind die Körperschmerzen vollständig verschwunden.

Ein halbes Jahr später zeigt das Proteinprofil eine Verbesserung der Entzündungsparameter: CRP und Haptoglobin sind deutlich zurückgegangen und befinden sich im Normbereich.

Die VZV-Antikörpertiter sind im Vergleich zu der vor einem halben Jahr durchgeführten Serologie (IFT) deutlich gesunken (VZV IgG-Ak 1:2560, Ref. <1:20). Dennoch sind sie weiterhin zu hoch, sodass dieses Virus eine Belastung für das Immunsystem darstellt. Deshalb wird die Behandlung mit der Mikroimmuntherapie-Formel ZONA (1 Kapselinhalt/Tag) für weitere 6 Monate fortgesetzt.

Die Zuckerwerte sind weiterhin nicht stark schwankend.

## Weiterer Verlauf und aktueller Zustand

Im weiteren Verlauf wird die Behandlung entsprechend den Ergebnissen der Laboruntersuchungen und der Klinik des Patienten angepasst. Aktuell befindet er sich in einem guten Allgemeinzustand und spielt nach wie vor viel Tennis. Laut der Frau isst er viel Süßes und hat auch wieder zugenommen. Der Patient wünscht sich allerdings eine Therapiepause.

## Fazit

Dem Immunsystem wird bei Patienten mit Typ-2-Diabetes noch zu wenig Aufmerksamkeit im Praxisalltag geschenkt. Dabei zeigen immer mehr Studien im Bereich des Immunmetabolismus die engen Wechselwirkungen zwischen immunologischen und metabolischen Prozessen bei dieser Erkrankung auf. Chronische, niedriggradige Entzündungen, die u.a. durch persistierende Infektionen sowie durch Adipositas verursacht werden, können die Entstehung von Typ-2-Diabetes begünstigen. Umgekehrt können metabolische Veränderungen im Rahmen dieser Erkrankung das Immunsystem stören und die Infektanfälligkeit erhöhen.

Wie in den zwei Case Reports dargestellt wird, können sich diagnostische Immunmonitoring-Tools wie die Lymphozytentypisierung, die Serologie sowie das Serumproteinprofil als hilfreich erweisen, um Immunstörungen bzw. mikrobielle Belastungen aufzudecken. Die Mikroimmuntherapie kann dabei von großem Nutzen sein, um das Immunsystem in der Auseinandersetzung mit Pathogenen zu unterstützen sowie chronischen Entzündungen entgegenzuwirken.

## Bibliografie

1. World Health Organization. Diabetes. Online abrufbar unter: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108637.
3. Šestan M et al. Virus-Induced Interferon- $\gamma$  Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity.* 2018;49(1):164-177.e6.
4. Yoo SG, Han KD, Lee KH, La Y, Kwon DE, Han SH. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):815-829.
5. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-449.
6. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e3319.

## Case Report:

# Mikroimmuntherapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Dr. Eleni Kavelara Lodge (München, Deutschland)



### Einleitung

80% der Immunzellen befinden sich im Darm. Somit ist das Gleichgewicht des intestinalen Milieus für die korrekte Funktionsweise des Immunsystems ausschlaggebend.

Ein gesundes Darmmikrobiom mit hoher Diversität spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Funktionsweise des Immunsystems<sup>1,2</sup>. Die kommensale Darmflora produziert antimikrobielle Substanzen, dämmt das Überwuchern und die Aktivität schädlicher Erreger und übt zusätzlich immunmodulatorische Funktionen aus. So fördern die von den kommensalen Bakterien stammenden Metaboliten (z.B. kurzkettige Fettsäuren) sowie Liganden von Toll-like-Rezeptoren (z.B. der von *Bacteroides fragilis* produzierte Polysaccharid A) die Differenzierung der regulatorischen T-Zellen (Tregs), die u.a. Interleukin 10 (IL-10) produzie-

ren<sup>1,2</sup>. Insgesamt wird dadurch die orale Immuntoleranz bzw. die intestinale Homöostase gewährleistet. Gleichzeitig wird das Immunsystem durch die Mikrobiota kontinuierlich trainiert, damit es angemessen auf innere und äußere Belastungen reagieren kann. Umgekehrt ist das Immunsystem, u.a. durch die Produktion von sekretorischem IgA (sIgA), dafür zuständig, die symbiotische Beziehung zwischen dem Wirt und der Mikrobiota aufrechtzuerhalten<sup>1,2</sup>. Neben der Darmflora ist auch eine intakte Darmbarriere von großer Bedeutung für das Gleichgewicht des Immunsystems.

Verschiedene Faktoren wie Dauerstress, Fehlernährung, Bewegungsmangel, Infektionen, Umwelttoxine oder Medikamente wie Antibiotika können das intestinale Milieu aus dem Gleichgewicht bringen und in genetisch prädisponierten Personen zur Entstehung bzw. dem Fortschreiten verschiedener Erkrankungen beitragen<sup>1,2</sup>. Das ist zum Beispiel

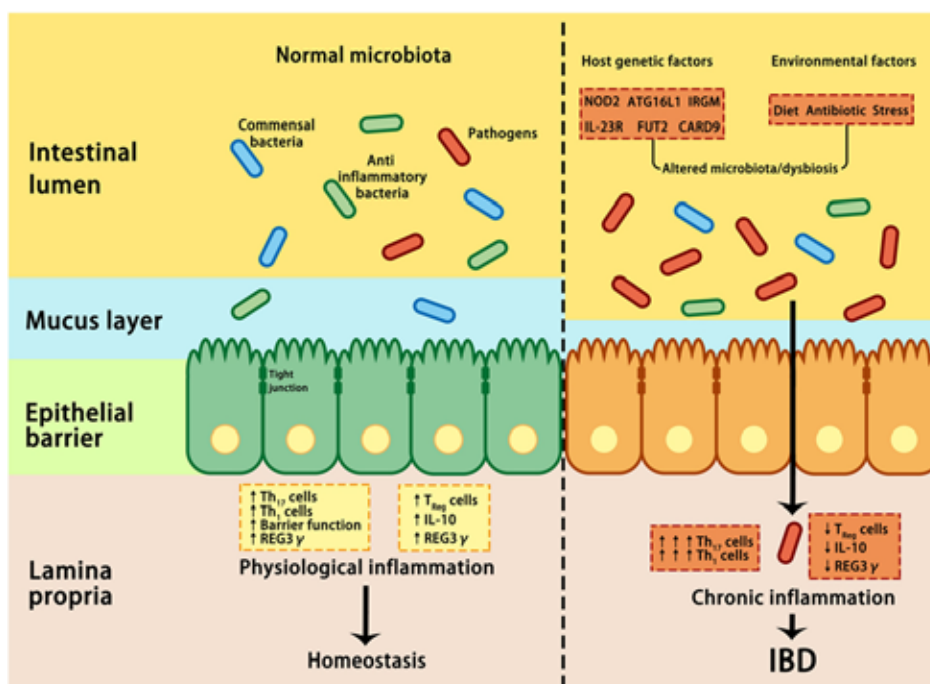


Abb. 1: Wechselwirkungen zwischen Genetik bzw. Umweltfaktoren, Mikrobiota und Immunsystem bei der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (© 2017 Zhang, Sun, Wu, Yang, Tso and Wu. Creative Commons Attribution License - CC BY)<sup>3</sup>.

bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) der Fall. Eine durch unterschiedliche Faktoren bedingte Störung des Mikrobioms im Darm (Darmdysbiose) in Zusammenhang mit einer verminderten Mukusproduktion und einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmschleimhaut (Leaky-Gut-Syndrom) kann einen Zustand chronischer Entzündung bzw. von Toleranzverlust bewirken, der an der Pathophysiologie der CED beteiligt ist. So ist bei dieser Erkrankung häufig eine Hyperaktivierung der TH1- und der TH17-Zellen sowie eine Erniedrigung der Tregs (auch TH3-Zellen) und eine verminderte Sekretion von IL-10 und des antimikrobiellen Peptids REG3 $\gamma$  zu beobachten (Abb. 1)<sup>3</sup>.

Im Folgenden werden diese komplexen Wechselwirkungen sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei Störungen des intestinalen Milieus anhand eines Case Reports präsentiert.

## Case Report

### Patientenfall und Anamnese

Eine 52-jährige Patientin wird im Oktober 2012 von ihrem Hausarzt aufgrund einer vielfältigen Symptomatik in meine Praxis überwiesen. Sie leidet unter rezidivierenden Lumboschialgien, Durchschlafstörungen sowie anderen Symptomen, die zur Verdachtsdiagnose Fibromyalgie führen.

Die Patientin hat keine nennenswerten Vorerkrankungen. Sie berichtet auch, dass frühere Behandlungsversuche mit Präparaten wie Amitriptilin erfolglos waren. Sie lebt mit ihrem Lebenspartner, ist kinderlos und hat einen sehr stres-

sigen Job als leitende Position im Pflegedienst einer großen Klinik. Sie ist Vegetarierin und ernährt sich angeblich gesund.

Die Patientin wünscht sich eine komplementäre, auf Schmerzakupunktur basierende Behandlung, wobei sich ihre Beschwerden im weiteren Verlauf verbessern. Gelegentlich treten bei beruflicher Überforderung Exazerbationen auf.

### November 2014

Im November 2014 sucht sie aufgrund einer chronisch-rezidivierenden Parodontitis, die routinemäßig durch den Zahnarzt festgestellt wird, erneut meine Praxis auf. Die Befunde einer molekularbiologischen Untersuchung zum Nachweis von Bakterien in der Mundhöhle zeigen eine Vielfalt von obligaten parodontopathogenen Keimen (u.a. *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*) in massenhafter Anzahl.

Der Zahnarzt verschreibt zusätzlich zur Parodontosebehandlung mit chirurgischem Eingriff eine antibiotische Behandlung mit Metronidazol. Die Patientin wünscht sich meinerseits eine komplementäre Begleitung der Standard-Therapie. Vor Beginn der Antibiose veranlasse ich eine Lymphozytentypisierung (Abb. 2), die weitgehend unauffällig ist. Es ist nur eine Erhöhung der CD80+-B-Zellen zu verzeichnen, die auf eine gesteigerte humorale Aktivität hinweist.

Die im Inflammationsprofil (Abb. 3) untersuchten Parameter befinden sich ebenfalls im Normbereich, sodass keine Hinweise auf entzündliche Prozesse vorliegen.

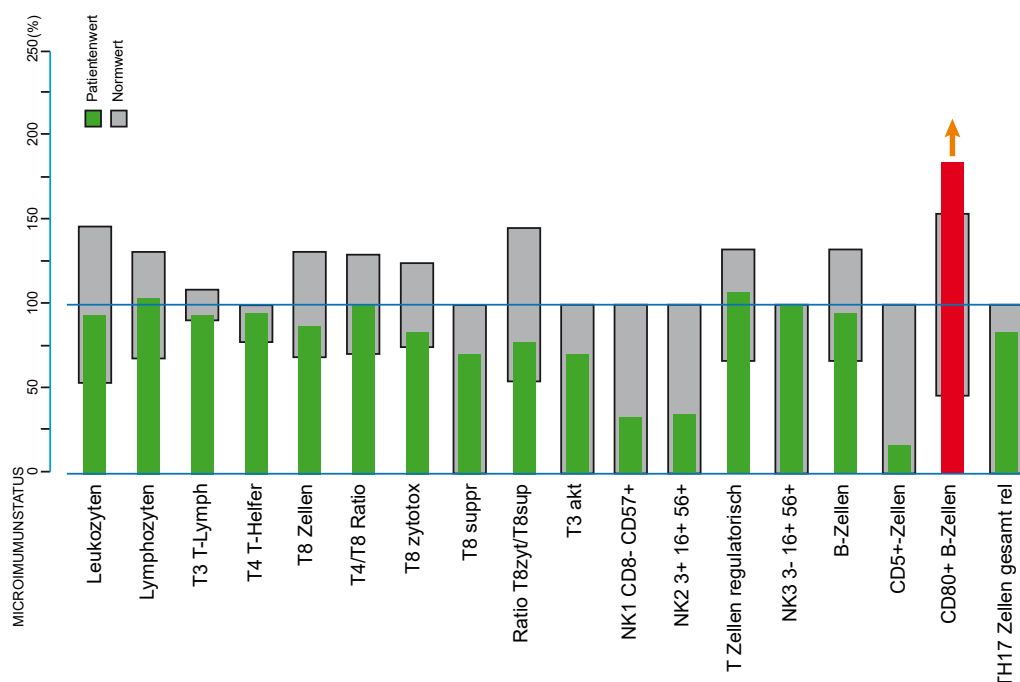


Abb. 2: Lymphozytentypisierung (November 2014)

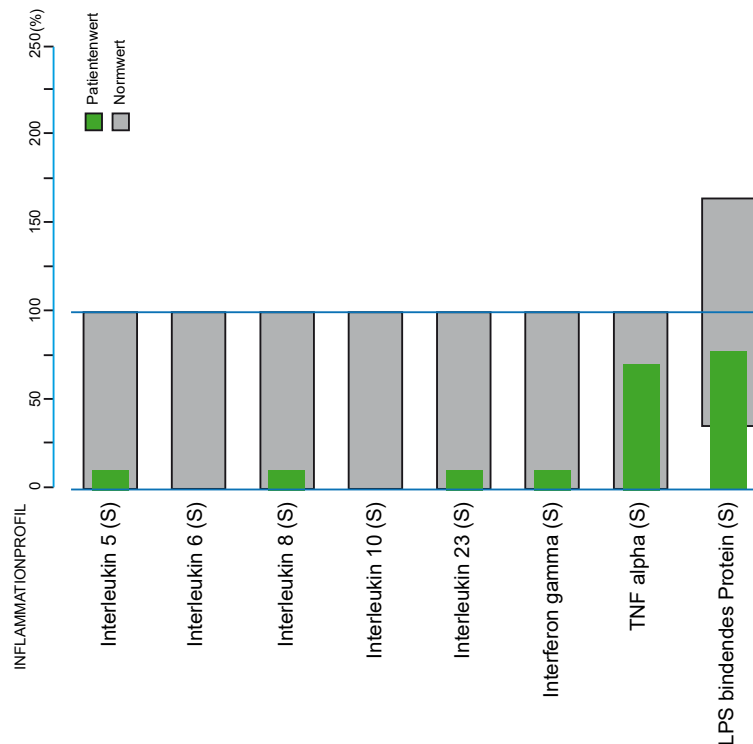


Abb. 3: Inflammationsprofil (November 2014)

Da die Parodontose sich als “hartnäckig” erweist, wird die antibiotische Behandlung über mehrere Wochen fortgesetzt. Die konventionelle Therapie wird meinerseits mit Probiotika für 4 Wochen ergänzt, um die Darmflora zu schützen bzw. zu unterstützen. Die Zahnproblematik klingt im weiteren Verlauf ab.

#### August – November 2016

Ab August 2016 klagt die Patientin über einen dauerhaften Reizhusten mit subfebrilen Temperaturen, der bis Ende des Jahres fortbesteht. Es werden weitere diagnostische Schritte eingeleitet, wobei im Sputum ein massiver Befall mit *Klebsiella pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* festgestellt wird. Zudem zeigt die Serologie gegen *Yersinia enterocolitica* gerichtete IgA-Antikörper. Es erfolgt erneut eine vom Betriebsarzt verschriebene, mehrwöchige antibiotische Behandlung. Diese wird mit Probiotika, Nosoden-Therapie, antibakterieller Kräuter-Therapie sowie Mikroimmuntherapie (Bacterioreg, Yersiniareg, Formel CHLA) von mir begleitet.

Im November 2016 wird die Lymphozytentypisierung (Abb. 4) kontrolliert, die eine Non-Adaptation mit Hyperreaktivität zeigt (erhöhte T4-Helferzellen und B-Zellen). Die CD80+-B-Zellen sind erniedrigt, was auf eine geschwächte humorale Abwehr hindeutet. Aus Kostengründen lehnt die Patientin allerdings eine weitere Behandlung ab.

#### September 2017

Ab September 2017 kommt die Patientin wieder sporadisch zur Akupunkturbehandlung. Es geht ihr allgemein besser, allerdings berichtet sie von gelegentlichem weichem Stuhl bzw. plötzlichem Drang. Sie weist weder Schmerzen noch Spannung bzw. okkultes Blut auf. Die Oberbauchsonografie ist ebenfalls unauffällig. Sie vermutet, dass es sich dabei um Nachwirkungen der antibiotischen Behandlungen handelt.

#### Februar 2018

Da die intestinalen Beschwerden fortbestehen, veranlasse ich eine Untersuchung des Mikrobioms sowie der Entzündungsparameter.

Die Stuhlanalyse ergibt eine ausgeprägte Verminderung der Bacteroides, der Laktobazillen bzw.  $H_2O_2$ -Laktobazillen sowie der Bifidobakterien, die die Ansiedlung unerwünschter Erreger verhindern. Die mukonutritive Mikrobiota (*Akkermansia muciniphila* und *Faecalibacterium prausnitzii*) ist ebenfalls erniedrigt. *Klebsiella pneumoniae* ist hingegen stark erhöht. Es ist auch eine deutliche Verminderung der Gesamtkeimzahl der Bakterien zu beobachten und der pH-Wert ist deutlich erhöht. Der Wert des sekretorischen IgA (sIgA) deutet auf einen normalen Aktivitätsgrad des Mukosaimmunsystems hin. Die Erhöhung von Zonulin und Alpha-1-Antitrypsin ist ein Hinweis auf eine gesteigerte intestinale Permeabilität (Leaky-Gut-Syndrom). Calprotectin als Entzündungsmarker befindet sich im Normbereich.

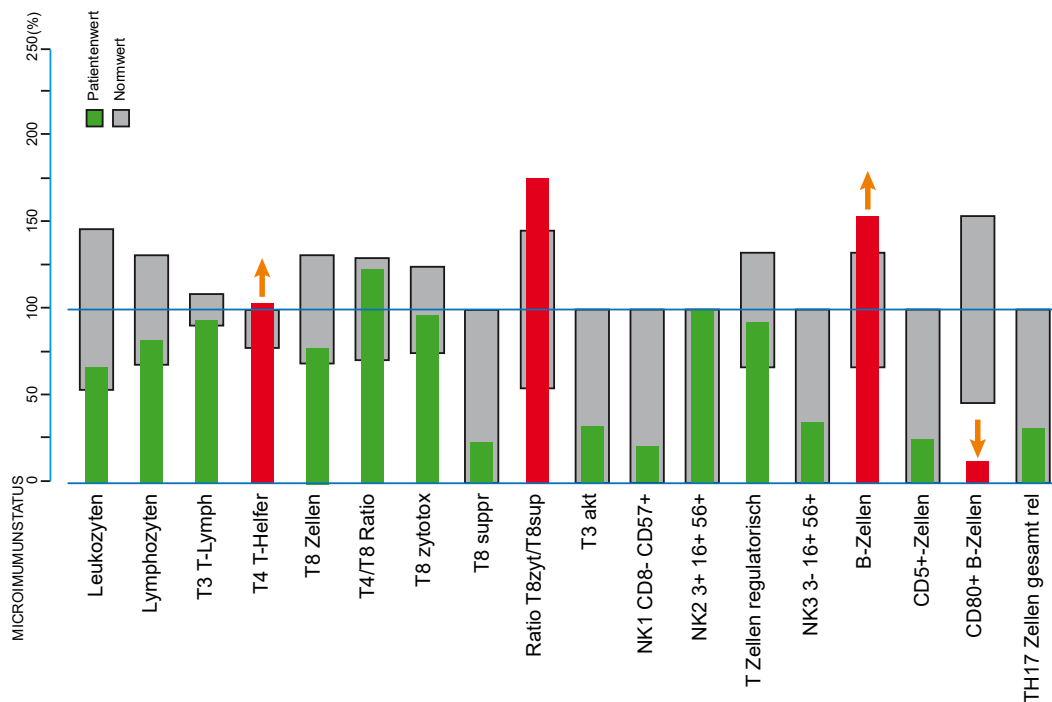


Abb. 4: Lymphozytentypisierung (November 2016)

Es werden weitere Untersuchungen durchgeführt, die folgende Ergebnisse zeigen:

- Es liegt keine Laktose- oder Fruktoseintoleranz vor.
- Es sind keine Zöliakie-typischen Antikörper im Blut nachweisbar.
- Im Sputum ist kein Befall mit *Klebsiella pneumoniae* und *Chlamydia pneumonia* zu verzeichnen.
- In der Serologie sind IgG-Antikörper (keine IgA-Antikörper mehr) gegen *Yersinia enterocolitica* nachweisbar.

Ausgehend von diesen Befunden wird mit ihrem Hausarzt entschieden, auf eine antibiotische Behandlung zu verzichten. Es werden folgende therapeutische Maßnahmen eingeleitet:

- Regeneration der Darmschleimhaut und Ausgleich der Dysbalance des Mikrobioms durch Glutamin, Zink, resistente Stärke und Probiotika (Mutaflor)
- Ernährungsumstellung: Verzicht auf Zucker, Weißmehl und blähende Nahrungsmittel, die, wie sich im Nachhinein herausstellt, einen wichtigen Bestandteil der Ernährung der Patientin darstellen
- Stressbewältigung im Beruf mittels Coaching

#### Mai 2018

Trotz des eingeleiteten Therapieplans leidet die Patientin weiterhin unter Durchfällen, wobei sich die Beschwerden

verstärken. Deshalb wird die Patientin im Mai 2018 zu einer Gastroskopie und einer Coloileoskopie überwiesen, die folgende Befunde zeigen: postinfektiöses Reizdarmsyndrom bzw. protrahierte Gastroenteritis sowie Verdacht auf eine initiale kollagene Kolitis. Makroskopisch ist eine unauffällige Schleimhaut im oberen bzw. unteren Gastrointestinaltrakt zu beobachten und es sind keine entzündlichen oder neoplastischen Veränderungen nachzuweisen. Auf histologischer Ebene gibt es Hinweise auf eine initiale kollagene Kolitis und es sind keine Anzeichen einer vermehrten Entzündungsreaktion zu verzeichnen. *Helicobacter pylori* ist nicht nachzuweisen und es gibt auch keinen Anhalt für eine glutensensitive Enteropathie. Es wird empfohlen, die Therapie mit Mutaflor weiterzuführen bzw. die Einnahme anderer Probiotika wie VSL 3 auszuprobieren. Insgesamt ist die Symptomatik aber auch schon rückläufig, wobei die Patientin teilweise einen geformten Stuhlgang aufweist.

#### August 2018

Im weiteren Verlauf persistieren die Beschwerden (zum Teil 20 wässrige Durchfälle täglich), sodass diese als Form einer kollagenen Kolitis eingestuft werden. Es wird eine Behandlung mit Budesonid eingeleitet (anfangs 9 mg und nachher 3 mg), die zu einer Remission der Symptomatik führt (1-2x täglich Stuhlgang). Allerdings geht die Behandlung mit erheblichen, sehr belastenden Nebenwirkungen (Herzrasen, Unruhe) einher. Die ursprünglichen Beschwerden treten ebenfalls erneut auf (Lumboischialgie, Schlafstörungen und



Stimmungsschwankungen), sodass die Patientin erneut zur Akupunkturbehandlung kommt. Sie ist ernsthaft um ihre Arbeits- und Leistungsfähigkeit besorgt.

### November 2018

Im November 2018 wird die Behandlung mit Budesonid aufgrund der Nebenwirkungen abgesetzt und eine Therapie mit Mesalazin (2 g Pentasa – 1x täglich) eingeleitet. Es wird auch empfohlen, weiterhin Probiotika (Innovall RDS – 1x täglich) einzunehmen.

### Juni 2019

Die im Juni 2019 durchgeführte Sonografie ist weitgehend unauffällig und weist nur eine grenzwertige Wanddicke im Colon sigmoideum auf. Die Durchfälle lassen allerdings trotz der Einnahme von Pentasa nicht nach.

### Juli 2019

Die Patientin begibt sich im Juli 2019 für mehrere Wochen in eine psychosomatische Klinik, wo ein dissoziatives Körpererleben (sie fühlt ihren eigenen Körper nicht) und ein Depersonalisationserleben festgestellt werden. Ihr werden verschiedene Möglichkeiten aufgezeigt, um diese Aspekte in Angriff zu nehmen und ihr Leben zu verändern.

### September 2019

Im September 2019 bestehen die Durchfälle fort (zwar nicht mehr 20x, aber immerhin noch 10x täglich und manchmal auch nachts im Schlaf). Sie sucht erneut meine Praxis auf und wünscht sich, aufgrund der sowohl körperlichen als auch emotionalen Belastung, eine zu Pentasa begleitende Behandlung.

Es wird erneut eine Lymphozytentypisierung (Abb. 5) durchgeführt, die ein komplett aus dem Gleichgewicht geratenes Immunsystem und die Entwicklung in Richtung Autoimmunität zeigt. Die Erhöhung der T4-Helferzellen sowie des T4/T8-Verhältnisses und die Erniedrigung der regulatorischen T-Zellen (Tregs) bei gleichzeitiger Erhöhung der TH17-Zellen geben Hinweise auf ein autoimmunes Geschehen. Auch die erhöhten CD80+-B-Zellen deuten auf eine hohe Last löslicher Antigene hin, wahrscheinlich in Verbindung mit der autoimmunen Erkrankung. Die T8- und B-Zellen sind erniedrigt.

Daraufhin empfehle ich ihr die Einnahme der mikroimmuntherapeutischen Formel MICI (1 Kapselinhalt/Tag) für 6 Monate, um das Immunsystem im Darm sanft und gezielt zu regulieren sowie die Behandlung mit Pentasa langsam ausschleichen zu lassen.

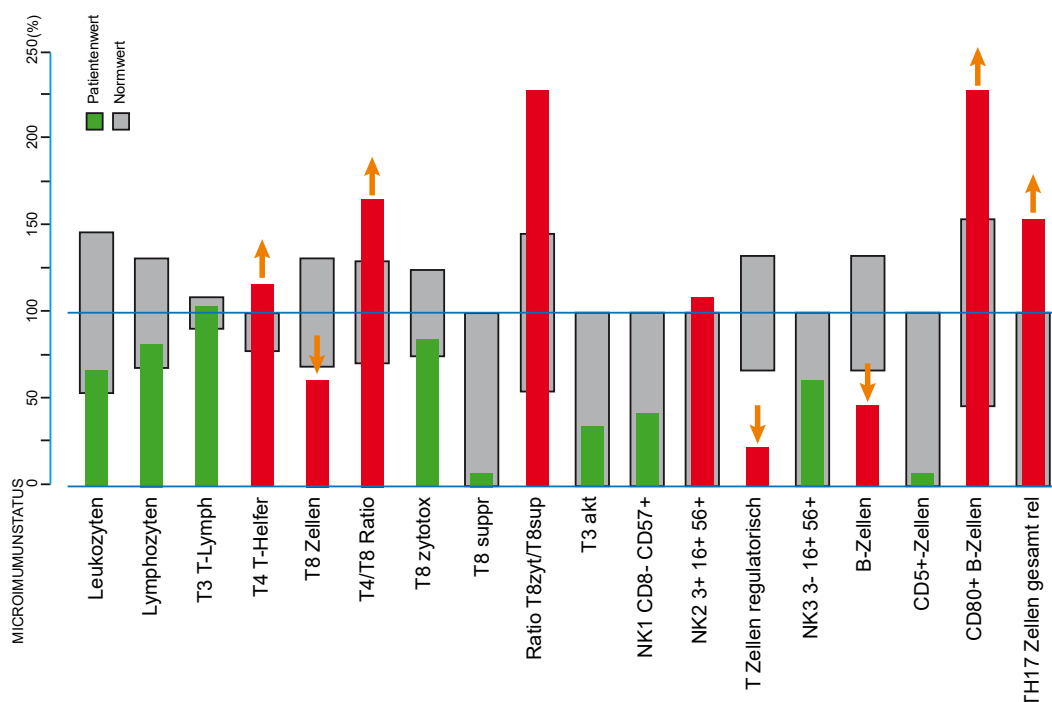


Abb. 5: Lymphozytentypisierung (September 2019)

## Mikroimmuntherapie bei chronisch-entzündlichen Darm- erkrankungen

Das Mittel der Wahl bei chronisch-entzündlichen Darm-  
erkrankungen ist die Formel MICI. Diese Formel, die Immun-  
botenstoffe in niedrigen Dosierungen (low & ultra-low doses)  
enthält, hat zum Ziel, die Immun- bzw. Entzündungsreaktion  
im Darm auf natürliche und flexible Art auszubalancieren.  
Einerseits zielt diese Formel auf die Eindämmung des vorherr-  
schenden TH1-Zytokin-Milieus, d.h. durch die Herunterregula-  
tion der Aktivität der TH1-Zytokine (u.a. IL-1 und TNF- $\alpha$ ).  
Andererseits wird die Produktion entzündungshemmender  
TH2- (z.B. IL-4) und TH3-Zytokine (z.B. IL-10) gefördert. Auf  
diese Weise wird entzündlichen Prozessen entgegengewirkt  
und die Wiederherstellung des natürlichen TH1-TH2-TH3  
Gleichgewichts begünstigt.

Da chronisch-entzündliche Darmerkrankungen auf zahlrei-  
che Faktoren zurückzuführen sind und insbesondere Stress  
dabei eine wichtige Rolle spielt, kann die Formel MICI mit der  
Formel MISEN kombiniert werden. Diese Formel dient u.a.  
des Ausgleichs der Neuro-Endokrin-Immun-Achse und der  
Stärkung der Immunabwehr.

### Weiterer Verlauf

Die Behandlung mit Pentasa kann nach der Einleitung der  
mikroimmuntherapeutischen Behandlung kontinuierlich  
reduziert und 5 Monate danach komplett abgesetzt werden.

Die Patientin weist einen guten Allgemeinzustand auf und  
die Beschwerden sind verschwunden – sie weist keine Durch-  
fälle und Muskelschmerzen mehr auf.

Die Mikroimmuntherapie-Formel MICI wird weiterhin als  
Erhaltungstherapie an 10 Tagen pro Monat eingenommen.  
In Stresssituationen wird auch die Mikroimmuntherapie-  
Formel MISEN verabreicht. Das Arbeitspensum wird redu-  
ziert und sie hat mehr Raum für Freizeit.

Außerdem wird ihr ein belastender Familienkonflikt bewusst,  
der psychotherapeutisch begleitet wird. Die Patientin führt  
täglich atemtherapeutische Maßnahmen zur Selbstregula-  
tion durch und geht regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen.  
Zu erwähnen ist auch, dass die intestinalen Beschwerden  
trotz einer COVID-Erkrankung Mitte 2020 nicht erneut  
auftreten.

## Fazit

Der in diesem Artikel präsentierte Case Report bringt gut  
zum Vorschein, wie verschiedene Faktoren wie u.a. Stress,  
Fehlernährung und Antibiotika das intestinale Milieu,  
insbesondere die Mikrobiota und die Darmschleimhaut,  
stören und zu unterschiedlichen Beschwerden führen  
können. Eine Dysbiose und/oder ein Leaky-Gut-Syndrom  
können wiederum das Immunsystem aus dem Gleichgewicht  
bringen und zu entgleisten Entzündungen bzw. vermin-  
deter Toleranz führen, wodurch das Risiko für chronisch-  
entzündliche sowie autoimmune Erkrankungen steigt. Um-  
gekehrt können Dysbalancen des Immunsystems ebenfalls  
eine Dysbiose begünstigen bzw. diese verstärken.

Aufgrund dieser komplexen Wechselwirkungen ist die An-  
wendung eines multimodalen Therapieansatzes erforderlich,  
um die Homöostase im intestinalen Milieu wiederherzu-  
stellen:

- Ernährungsumstellung nach Bedarf
- Regeneration der Darmschleimhaut und Ausgleich  
der Dysbalance des Mikrobioms (u.a. Pre-/Probiotika,  
Mikronährstoffe)
- Wiederherstellung des immunologischen Gleich-  
gewichts (u.a. Mikroimmuntherapie)
- Wiederherstellung des neuroendokrinen Gleichgewichts  
(u.a. Stressmanagement, Psychotherapie)

Dadurch kann die Eigenregulationsfähigkeit des Organismus  
gefördert und dem Patienten langfristig geholfen werden.

## Bibliografie

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-141.
2. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492-506.
3. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2017;8:942.

## Forschung aktuell

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse, analysiert von Dr. Mensah, wissenschaftlicher Leiter der Ärztesellschaften für Mikroimmuntherapie

Die wissenschaftliche Forschung ist spannend! In der Praxis ist es jedoch nicht immer einfach, sich auf dem Laufenden zu halten. In dieser Rubrik möchten wir Ihnen die neuesten Forschungsergebnisse und Veröffentlichungen aus Immunologie und Mikroimmuntherapie auf nationaler sowie internationaler Ebene vorstellen.

### Post-COVID-Syndrom und EBV-Reaktivierung

1

Zahlreiche COVID-19-Patienten berichten von langfristigen Symptomen wie zum Beispiel Fatigue, Gehirnnebel und Hautausschlägen nach Abklingen der Akutinfektion mit dem SARS-CoV-2, was als Post-COVID-Syndrom (auch Long-COVID-Syndrom) bezeichnet wird. In einer im Juni 2021 in der Zeitschrift „Pathogens“ veröffentlichten retrospektiven Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen diesem Syndrom und der Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV) hergestellt. In dieser Untersuchung, an der insgesamt 185 Personen teilnahmen, wurde zunächst eine Prävalenz von 30,3% dieses Syndroms unter Patienten, die eine Infektion mit SARS-CoV-2 durchgemacht haben, festgestellt.

Daraufhin wurde bei 30 zufällig ausgewählten Teilnehmern mit und 20 ohne Post-COVID-Symptomen, deren positive Corona-Tests mehr als 90 Tage zurücklagen, untersucht, ob eine Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV) vorlag. Bei 66,7% dieser untersuchten Personen mit Long-COVID konnte eine EBV-Reaktivierung im Vergleich zu 10% der übrigen Studienteilnehmer nachgewiesen werden. Außerdem konnte in einer kleineren Gruppe von insgesamt 18 Personen, bei denen die SARS-CoV-Infektion weniger als 90 Tage zurücklag, ähnliche Raten beobachtet werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass viele Symptome eines Post-COVID-Syndroms möglicherweise das Ergebnis einer EBV-Reaktivierung sind, die wiederum als Folge der durch das SARS-CoV-2 induzierten Entzündung auftritt.

- Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. Pathogens. 2021;10(6):763.

### Neues aus der Mikroimmuntherapie

2

Im Juni 2021 wurde im „International Journal of Molecular Sciences“ ein Review-Artikel über den Einsatz des Mikroimmuntherapeutikums 2LARTH® bei rheumatoider Arthritis veröffentlicht. Im ersten Teil des Artikels wird auf die Rolle proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) bei der Aufrechterhaltung eines chronischen Entzündungszustands eingegangen, der für diese Erkrankung charakteristisch ist. Auch wird ein Überblick über Anti-IL-1- und TNF- $\alpha$ -Therapien gegeben, die trotz ihrer Wirksamkeit mit zahlreichen Nebenwirkungen einhergehen.

Im zweiten Teil des Artikels werden der Ansatz und die Vorteile der Mikroimmuntherapie (Low-Dose-Immuntherapie) bei entgleisten Entzündungsprozessen präsentiert. So sind in dem für dieses Krankheitsbild spezifisch konzipierten Präparat 2LARTH® Zytokine wie IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-2 in ultra-low doses (ULD) enthalten, um der Überexpression dieser Botenstoffe im Organismus auf sanfte Weise entgegenzuwirken. Die entzündungshemmende Wirkung von 2LARTH® wurde bereits in In-Vivo- und In-Vitro-Studien bestätigt. Die Autoren fassen zusammen, dass es sich um einen interessanten Ansatz handeln könnte, um das Immunsystem bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis auf multiplen Ebenen zu regulieren.

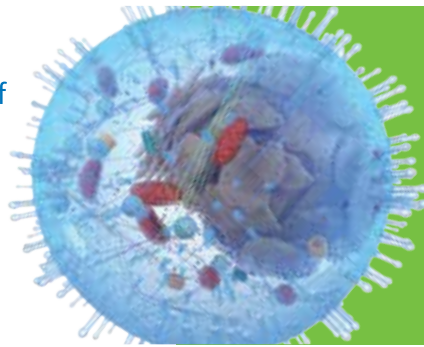
- Jacques C, Floris I, Lejeune B. Ultra-Low Dose Cytokines in Rheumatoid Arthritis, Three Birds with One Stone as the Rationale of the 2LARTH® Micro-Immunotherapy Treatment. Int J Mol Sci. 2021;22(13):6717.



2<sup>nd</sup> International Congress of  
**Micro-immunotherapy**

ICoMI, a unique Congress on  
low dose Immunomodulation

**June 2-4, 2022**



## Modulation des Immunsystems in der Saluto- und Pathogenese

Die zentrale Rolle  
des Immunmetabolismus  
in der Therapiestrategie

## ICoMI2022 – ein einzigartiger Kongress zur Low-Dose-Immunmodulation

### Save the date

**2. bis 4. Juni 2022**  
**Online-Event**

Aufgrund der positiven Erfahrungen mit Online-Events werden wir den ICoMI2022 vom 2. bis 4. Juni 2022 als virtuelle Veranstaltung anbieten.

Wir haben auf diese Weise die Gelegenheit, uns über alle Ländergrenzen hinweg mit Kollegen aus Klinik und Forschung rund um die Welt auszutauschen und zu vernetzen. Das heißt, wir tragen die Grundidee des ICoMI nun über die Grenzen Europas hinaus in die Welt. ICoMI2022 wird nicht nur viele interessante Vorträge und interaktive Workshops bieten, sondern durch virtuelle Chatrooms auch jede Menge Gelegenheit zu regem, persönlichem Austausch ermöglichen.

Zu den Hauptthemen des Kongresses gehören:

-  Metabolische Kontrolle der Immunfunktion
-  Dysmetabolismus, chronische Entzündungen & Begleiterkrankungen
-  Therapeutische Interventionen & immunmetabolische Umprogrammierung
-  Diagnosemöglichkeiten & Biomarker



Bleiben Sie auf dem Laufenden und abonnieren Sie den **ICoMI2022 Newsletter**



[www.icomi.org](http://www.icomi.org)



[icomi-congress](https://www.linkedin.com/company/icomi-congress)



[@ICoMI2022](https://twitter.com/ICoMI2022)

### ÜBER ICOMI



#### WAS IST ICOMI?

Eine internationale Austauschplattform zwischen Forschung und Praxis im Bereich der Immunmodulation.



#### WARUM TEILNEHMEN?

- Fachwissen und klinische Erfahrung auf dem aktuellsten Stand
- Neue Impulse für Wissenschaft und Praxis
- Zahlreiche Networking-Möglichkeiten in einem internationalen Rahmen

[www.icomi.org](http://www.icomi.org)

Email: [info@icomi.org](mailto:info@icomi.org)

Organisiert von:



## Ausbildungs- und Fortbildungsseminare 2021-2022

### GRUNDLAGEN IN THEORIE UND PRAXIS

- Die Funktionsweise des Immunsystems
- Wirkmechanismen der Mikroimmuntherapie
- Einsatz im Praxisalltag
- Praktische Anwendung mit Hilfe von Labor-  
diagnostik
  - Immunstatus
  - Serologie
- Besprechung von Fallbeispielen

*Zeiten: Samstags von 09:00 - 18:00h*

**Preis: 162,- Euro**  **Nicht-Mitglieder 180,- Euro**

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| 11. September 2021 | <b>Hannover</b> |
| 25. September 2021 | <b>Würzburg</b> |
| 2. Oktober 2021    | <b>Potsdam</b>  |
| 27. November 2021  | <b>Köln</b>     |
| 12. Februar 2022   | <b>Hamburg</b>  |
| 19. Februar 2022   | <b>München</b>  |
| 12. März 2022      | <b>Wien</b>     |
| 2. April 2022      | <b>Potsdam</b>  |

### GRUNDLAGEN MIT SCHWERPUNKTTHEMEN

Sie wünschen sich einen themenspezifischen Einstieg in die Mikroimmuntherapie? Dann ist dieses Seminar genau das Richtige für Sie.

Sie erhalten auch hier einen Einblick in das Immunsystem und die Wirkmechanismen der Mikroimmuntherapie und lernen wichtige Laborparameter kennen.

*Zeit: Samstag von 09:00 - 18:00h*

**Preis: 180,- Euro**  **Nicht-Mitglieder 200,- Euro**

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| 4. Dezember 2021  | <b>Zürich</b> |
| Therapieblockaden |               |

Das Anmeldeformular bitte unter [info@megemit.org](mailto:info@megemit.org) anfordern oder direkt auf der Website der MeGeMIT ([www.megemit.org](http://www.megemit.org)) online ausfüllen.



## AUFBAU-SEMINAR A1

### Labordiagnostik und ihre praktische Anwendung

- Immunparameter – wertvolle Hilfestellung zur Diagnoseerstellung und Ausrichtung der Behandlung mit Mikroimmuntherapie
- Vertiefung labordiagnostischer Untersuchungen
  - Lymphozytentypisierung
  - Auswertung der T-Helferzellen
  - Serumproteinprofil
  - Analyse klinischer Fälle
  - Fragen und interaktiver Austausch

*Zeiten: Samstags von 09:00 - 18:00h*

**Preis: 216,- Euro**  **Nicht-Mitglieder 240,- Euro**

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| 18. September 2021 | <b>Wien</b>     |
| 9. Oktober 2021    | <b>München</b>  |
| 6. November 2021   | <b>Hannover</b> |
| 22. Januar 2022    | <b>Köln</b>     |
| 30. April 2022     | <b>Hamburg</b>  |

## AUFBAU-SEMINAR A2

### Virusinfektionen und chronische Krankheiten

- Vertiefung und Ergänzung der Laborparameter und ihre praktische Anwendung bei chronischen Pathologien
- Chronische Virusinfektionen
- Autoimmunerkrankungen
- Allergien

*Zeiten: Samstags von 09:00 - 18:00h*

**Preis: 216,- Euro**  **Nicht-Mitglieder 240,- Euro**

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| 18. September 2021 | <b>Frankfurt</b> |
| 13. November 2021  | <b>München</b>   |
| 20. November 2021  | <b>Wien</b>      |
| 4. Dezember 2021   | <b>Potsdam</b>   |
| 12. März 2022      | <b>Köln</b>      |
| 23. April 2022     | <b>Hannover</b>  |

### Wichtiger Hinweis

Für uns hat die Gesundheit unserer Seminarteilnehmer, Referenten und Mitarbeiter oberste Priorität und natürlich orientieren wir uns mit der Durchführung unserer Schulungsveranstaltungen an den Vorgaben des Bundesgesundheitsministeriums und der einzelnen Länder.

Die aktualisierten Informationen zu unseren Präsenzseminaren und zu geplanten Webinaren finden Sie auf unserer Website: [www.megemit.org](http://www.megemit.org) unter dem Stichwort „Fortbildungen“.

Diese Zeitschrift wurde hergestellt mit freundlicher Unterstützung von:



**APOTHEKE ZUR  
KAISERKRONE**

**G R O S S H A N D E L**

Mariahilfer Straße 110 · A-1070 Wien  
Telefon: +43 (0) 1 526 26 46-111  
Fax: +43 (0) 1 526 26 46-191  
Email: [ware@kaiserkrone.at](mailto:ware@kaiserkrone.at)  
Web: [www.kaiserkrone.at](http://www.kaiserkrone.at)



Löwen Apotheke 24  
Lichtentalerstr. 3  
76530 Baden-Baden  
Tel.: 07221- 395 374  
Mail: [info@loewen-apotheke24.de](mailto:info@loewen-apotheke24.de)

**MEGEMIT**  
Medizinische Gesellschaft für  
Mikroimmuntherapie

**MeGeMIT - Medizinische Gesellschaft für Mikroimmuntherapie**

Kostenloses Info-Telefon: 00800 22 33 00 23

E-Mail: [info@megemit.org](mailto:info@megemit.org)

Weitere Informationen über die Mikroimmuntherapie  
und ihre Anwendungsgebiete

[www.mikroimmuntherapie.com](http://www.mikroimmuntherapie.com)

[www.megemit.org](http://www.megemit.org)



@ Mikroimmuntherapie