

EBV und andere Herpesviren - die verborgene Epidemie: Ursachenbehandlung viren- assoziierter Krankheitsbilder durch Mikroimmuntherapie

Dr. Petra Blum (Tegernsee, Deutschland)



Herpesviren: Schleichende „Mitbewohner“?

Chronische, mysteriöse und zumeist fehldiagnostizierte Krankheitsbilder wie Stress-, Erschöpfungs- bzw. Schmerzsyndrome, Verdauungsbeschwerden, Allergien sowie Autoimmunität nehmen derzeit exponentiell zu. Oft bleibt jedoch ein wesentlicher Triggerfaktor unbeachtet: Herpesviren wie u.a. das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Cytomegalievirus (CMV) oder das Varicella-Zoster-Virus (VZV). Diese in der Weltbevölkerung weit verbreiteten Viren, die nach der Erstinfektion latent im Körper verbleiben und sich periodisch bei Immunschwäche reaktivieren, werden als intrazelluläre, immunitäre Um-Programmierer mit zahlreichen Erkrankungen sowie dem Alterungsprozess selbst in Verbindung gebracht. Trotz ihrer klinischen Relevanz wird ihnen allerdings noch viel zu selten Beachtung im Praxisalltag geschenkt, weshalb man durchaus von einer „verborgenen Epidemie“ sprechen kann. Dabei lohnt es sich erfahrungsgemäß beim Vorliegen nicht erklärbarer, anhaltender oder stärker werdender Beschwerden die Herpesviren zu untersuchen und individuell zu behandeln, um den chronisch kranken Patienten langfristig helfen zu können. Die Mikroimmuntherapie stellt dabei eine wertvolle Behandlungsmöglichkeit im Praxisalltag dar.

Im Folgenden wird auf die Rolle eines dieser Herpesviren und zwar des EBV bei unterschiedlichen Erkrankungen näher eingegangen. Zusätzlich werden die diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf eine EBV-Belastung sowie der mikroimmuntherapeutische Ansatz in diesem Bereich erläutert. Der Case report einer Patientin mit rezidivierenden Infekten und „verdeckter“ EBV-Reaktivierung rundet den Artikel ab.

EBV als Risikofaktor für unterschiedliche Krankheitsbilder

Das Epstein-Barr-Virus verursacht Störungen im Organismus auf multiplen Ebenen und wird, neben der zumeist harmlos verlaufenden chronischen Mononukleose, mit einer Reihe weiterer, sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder in Verbindung gebracht¹. So wird dieses Virus beispielsweise als Triggerfaktor des Chronischen Erschöpfungssyndroms in der Literatur diskutiert².

Zusätzlich wird es in die Gruppe der potenziell onkogenen Viren eingestuft, wobei es mit Krebserkrankungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen (darunter Burkitt-Lymphom) und Hodgkin-Lymphomen sowie Kopf-Hals-Tumoren (u.a. Naso-Pharynx-Karzinom, Mundhöhlenkrebs, Tumoren des Kehlkopfes) assoziiert wird³. Forschungsarbeiten in diesem Bereich zeigen zunehmend, wie das EBV über diverse virale Proteine und microRNAs zur Onkogenese beitragen kann. So zum Beispiel haben Heidelberger Wissenschaftler nachgewiesen, dass das Virusprotein BNRF1 die Zellteilung in der EBV-infizierten Wirtszelle stört und es zu einer fehlerhaften Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen kommen kann. Nach den Befunden dieser Wissenschaftler kann somit die EBV-Infektion das Krebsrisiko erhöhen, indem es die Chromosomeninstabilität fördert⁴. Andere Studien zeigen, wie das EBV über microRNAs die infizierten B-Zellen daran hindert, „Alarmsignale“ wie Entzündungsbotenstoffe zu senden, und dadurch die Funktionen der virusspezifischen CD4+-T-Helferzellen und zytotoxischen CD8+-T-Zellen beeinträchtigt. So bleiben die EBV-infizierten B-Zellen vom Immunsystem un erkannt und können sich verstärkt vermehren, wodurch das Krebsrisiko erhöht wird^{5,6}.

Außerdem wird vermutet, dass EBV-Infektionen an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, Multiple Sklerose, Typ-1-Diabetes, rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, CED sowie Zöliakie beteiligt sind. Eine im Jahre 2018 veröffentlichte Studie zeigt, dass das EBV-Transkriptionsfaktor EBNA2 sich an Gene im Erbgut menschlicher Zellen - insbesondere Risikogene für die zuvor genannten Erkrankungen - binden und diese anschalten kann, wodurch die Anfälligkeit für diese Krankheiten steigt⁷.

Die zuvor präsentierten Daten veranschaulichen die vielfältige Rolle des Epstein-Barr-Virus bei gutartigen und bösartigen Erkrankungen sowie seine klinische Relevanz. Auf welche Anzeichen sollte man allerdings im Praxisalltag achten und welche diagnostischen Möglichkeiten stehen zur Verfügung?

Dem EBV auf der Spur

Ein chamäleonartiges Symptombild

Die Erstmanifestation als Mononukleose ist oft nicht als diese erkennbar. Nur selten zeigt sich das Krankheitsbild in seiner vollen Ausprägung wie erhebliche Lymphschwellungen des Halses und Augenlidödemen, Halsinfektionen und eine Hepato-Splenomegalie. Erst wenn wellenförmige Fieberschübe auftreten, wird ein Blutbild veranlasst, das wegweisend für die Mononukleose ist.

Nach dieser stattgefundenen akuten oder subakuten Erstinfektion kann jederzeit - insbesondere bei Immunschwäche - eine virale Reaktivierung auftreten. Im Vergleich zu anderen Herpesviren wie das Herpes-simplex-Virus oder auch das Varicella-Zoster-Virus sind bei einer EBV-Reaktivierung jedoch keine Auffälligkeiten im Hautbereich zu verzeichnen, sondern der Patient gibt entsprechende Beschwerden an bzw. es sind charakteristische Befunde in der körperlichen Untersuchung nachzuweisen.

Folgende Leitsymptome, die sich interessanterweise weitgehend mit den durch Fukuda und Kollegen im Jahre 1994 definierten Diagnosekriterien des chronischen Erschöpfungssyndroms decken, können erfahrungsgemäß als Anzeichen einer EBV-Reaktivierung im Praxisalltag gedeutet werden:

- erhebliche Müdigkeit
- rezidivierende Infekte
- unklare Temperaturerhöhungen
- tastbare kleine Lymphknoten oder diskreter Lymphstau bzw. Lymphschwellungen im Halsbereich

- wandernde Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen

Insbesondere wenn der Patient unter einem chamäleonartigen Beschwerdebild leidet, sollte eine virale Reaktivierung in die diagnostische Erwägung miteinbezogen und entsprechend serologisch untersucht werden.

Serologische Labordiagnostik

Es ist wichtig, bei der EBV-Serologie mittels Immun-Fluoreszenz-Test (IFT) die Werte folgender Parameter anzufordern, um die Diagnostik besser orientieren zu können (siehe auch Abb. 1):

- EBV-VCA-IgG-AK
- EBV-VCA-IgM AK
- EBV-EA-IgG-AK
- EBV-EBNA-IgG-AK

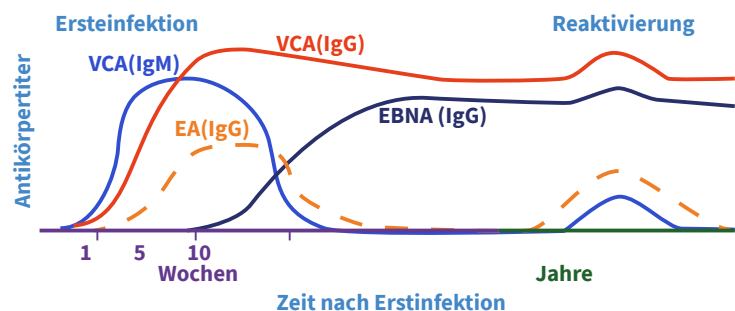


Abb1.: EBV-Antikörpertiterverläufe

Dabei sollten folgende Aspekte bei der Interpretation der EBV-Serologie beachtet werden:

- Liegt nur eine alleinige Erhöhung der Antikörpertiter EBV-VCA-IgM vor, handelt es sich um eine frische EBV-Infektion.
- 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.

Wichtig ist, die serologischen Ergebnisse stets vor dem Hintergrund der Klinik des Patienten zu interpretieren und auf zusätzliche Labortests (u.a. PCR-Analyse im Speichel) zurückzugreifen, um präzisere Aussagen hinsichtlich der EBV-Reaktivierung treffen zu können.

Auf therapeutischer Ebene hat sich die Mikroimmuntherapie (auch Low-Dose-Immuntherapie) in meinem Praxisalltag bei aktiven EBV-Infektionen bewährt.

Mikroimmuntherapie: Gezielte Immunregulierung

Die Mikroimmuntherapie stellt durch den Einsatz von immunmodulierenden Substanzen - hauptsächlich Zytokine und Nukleinsäuren - in niedrigen Dosierungen (*low doses*) eine sanfte, gezielte Behandlungsmöglichkeit dar, um das Immunsystem in der Auseinandersetzung mit internen und externen Störfaktoren zu unterstützen. Im Falle von EBV-Erstinfektionen bzw. Reaktivierungen wird zur Behandlung, je nach immunologischer Ausgangslage des Patienten, entweder die mikroimmuntherapeutische Formel EBV (bei Non-Adaptation mit Lymphopenie/Hyporeaktivität) oder XFS (bei Non-Adaptation mit Lymphozytose/Hyperreaktivität) eingesetzt. Dabei verfolgen diese Formeln folgende Ziele:

- Unterbindung der Vermehrung des EBV und Verhinderung der Ausbreitung von Zelle zu Zelle
- Begünstigung einer gegen das EBV wirksamen Immunantwort
- Kontrolle der persistierenden EBV-Infektion und der damit einhergehenden Erkrankungen

Die Therapiedauer beträgt in der Regel zwischen 4 und 6 Monaten, wobei nach klinischer Besserung eine Kontrolluntersuchung veranlasst werden sollte, um die Behandlung entsprechend anpassen zu können.

Im Folgenden soll anhand eines Case reports die praktische Anwendung der Mikroimmuntherapie in Verbindung mit anderen synergetischen Verfahren dargestellt werden.

Case report

Eine Patientin (geb. 1978) sucht im April 2018 meine Praxis auf, da sie seit drei Jahren dreimal jährlich unter schweren Infekten leidet, wobei die Nasennebenhöhlen, Ohren sowie Bronchien betroffen sind. Zusätzlich weist sie seit Kurzem auch Cystitiden auf. Sie ist Mutter von zwei Kindern und erneut schwanger.

Diagnostische Vorgehensweise

Die körperliche Untersuchung zeigt folgende Auffälligkeiten: leicht geröteter Rachenbogen, leichte Schleimstraße, tastbare submandibuläre Lymphknoten, Zahneindrücke sowie eine leichte Halslymphstauung, die Hinweise auf eine mögliche EBV- bzw. Streptokokken-Belastung geben.

In der Anamnese stellt sich heraus, dass sie als Kind eine Pneumonie durchgemacht hat und mit 11 Jahren Gelenkprobleme durch eine Mandelentzündung aufwies, weshalb die Mandeln entfernt wurden. Aus gynäkologischer Sicht ist zu erwähnen, dass sie 2017 eine Fehlgeburt hatte und dass 2010 sowie 2013 eine Sectio durchgeführt wurde.

Zusätzlich erwähnt sie, dass sie womöglich auf Pollen allergisch ist. Sie hat einen regelmäßigen Stuhlgang und führt ein gesundes Leben: sie treibt Ausdauer- und Kraftsport und die Ernährung sowie die Trinkmenge sind ausgeglichen.

Es erfolgt eine Mikrobiota-Diagnostik mittels Stuhlanalyse (Abb. 2), die einen stark erhöhten Ph-Wert sowie stark erniedrigte Werte von *Lactobacillus* sp. sowie H₂O₂-*Lactobacillus* zeigt.

Eine Streptokokken-Belastung wird serologisch ausgeschlossen und in der EBV-Serologie (Abb. 3) liegen Hinweise auf eine beginnende EBV-Reaktivierung vor (stark erhöhte EBV-VCA-IgG- und positive EBNA-IgG-Antikörper).

Im Immustatus (Abb. 4) sind u.a. erniedrigte Werte der CD80+ B-Zellen, die an der Antigenpräsentation beteiligt sind, festzustellen.

Im Blutbild sind keine Auffälligkeiten zu verzeichnen und diverse untersuchte Mikronährstoffe (u.a. B-Vitamine, Homocystein, Q10) befinden sich im Normbereich. Es wird lediglich ein Vitamin-D-Mangel aufgedeckt.

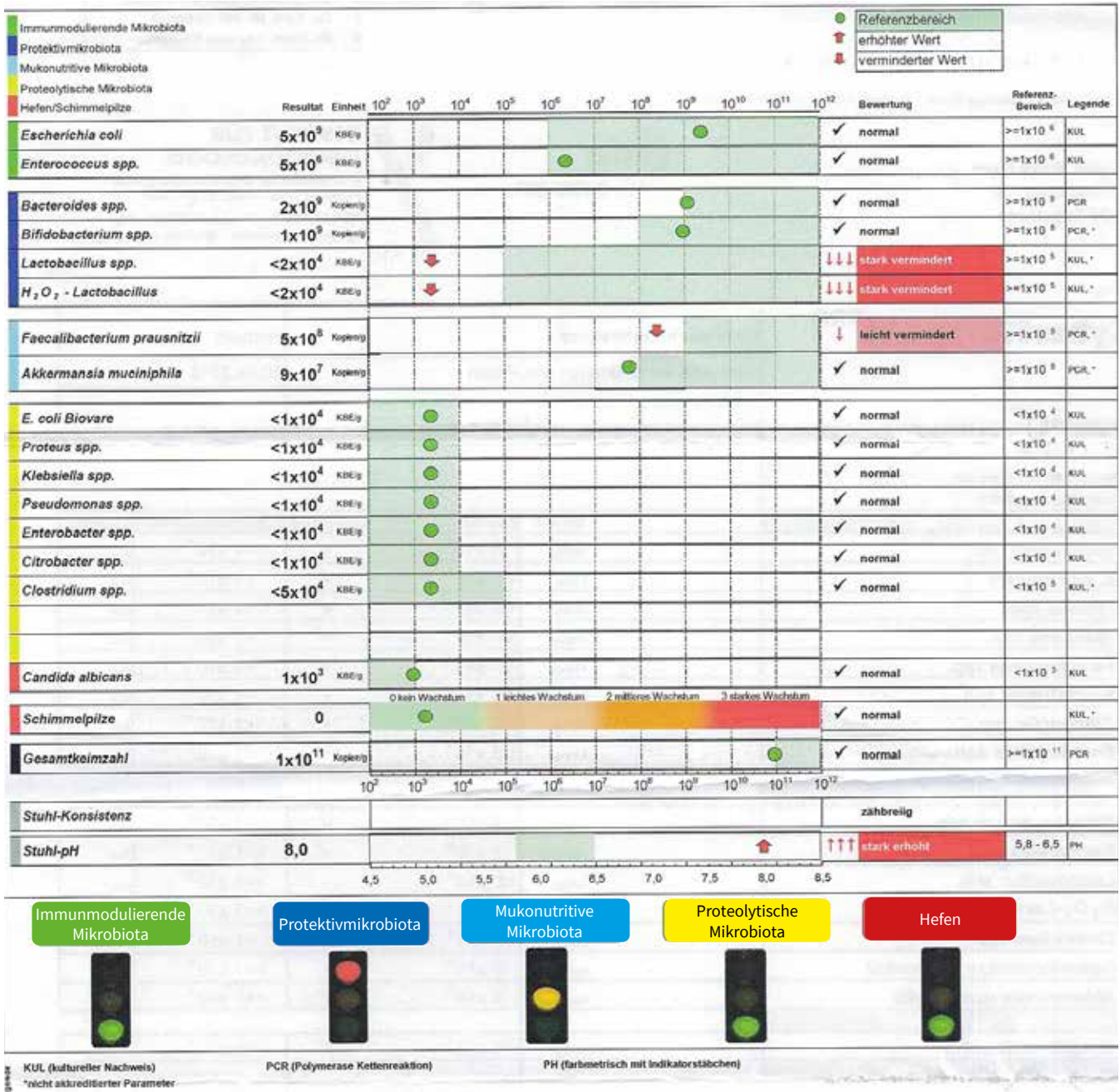


Abb. 2: Mikrobiota-Diagnostik

INFLAMMATIONSPROFIL

EBV IFT- Profil

VCA-IgG Ak (S)	1:5120	Titer	< 1:80	
VCA-IgM Ak (S)	<1:10	Titer	< 1:10	
EBNA IgG Ak (S)	1:40	Titer	< 1:10	
Bitte beachten Sie die geänderte/n Normwerte u/o Einheit.				
Early IgG Ak (S)	<1:20	Titer	< 1:20	

Abb. 3: EBV-Serologie

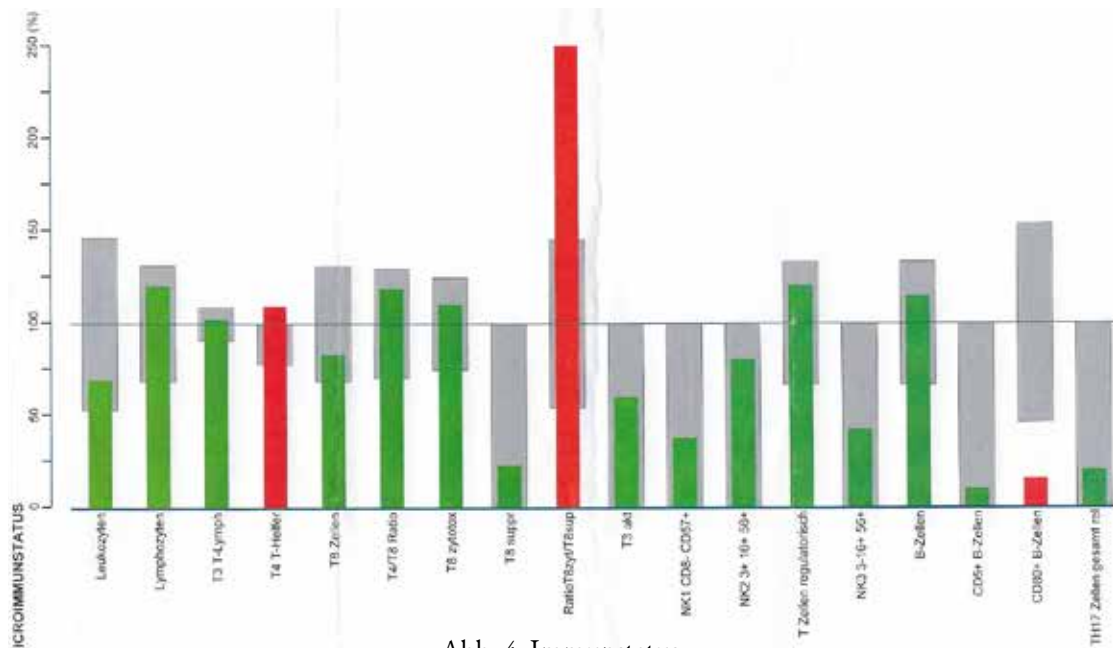


Abb. 4: Immunstatus

Therapieplan

Zu erwähnen ist, dass die Patientin im Mai 2018 erneut einen Abgang hatte, sodass sie erst im Juni 2018 zur Besprechung der Befunde kommt, wobei folgende Therapiestrategie eingeleitet wird:

- Ausgleich des Vitamin D-Mangels: Cefavit D3/K2 Tropfen
- Regulierung des darmassoziierten Lymphsystems und des Mikrobioms: Symbiolact pur (2 x 1 Beutel) sowie Bitterstoffe
- Unterstützung des Immunsystems bei beginnender EBV-Reaktivierung in Zusammenhang mit zellulärer Immundefizienz: Formel EBV (1 Kapselinhalt/Tag) und Formel EID (1 Kapselinhalt/Tag)

Verlauf

Bereits nach einem Monat (Juli 2018) teilt mir die Patientin mit, dass sie sich leistungsfähiger fühlt. Sie hat vor, eine Fastenkur für 10 Tage durchzuführen und unternimmt auch eine Interkontinentalreise. Ich weise sie darauf hin, weiterhin die Formeln EBV und EID täglich zeitversetzt bis Anfang September 2019 einzunehmen. Anschließend werden diese Formeln im Wechsel nach folgendem Schema verabreicht: 10 Tage Formel EBV und 10 Tage Formel EID. Die Gabe der anderen verschriebenen Mittel wird unverändert fortgesetzt.

Bei der Kontrolluntersuchung (Oktober 2018) berichtet die Patientin, dass sie sich eines guten Allgemeinzustands erfreut und dass sie keine Infekte mehr in diesem Zeitraum gehabt hat.

Sie setzt die Einnahme der Formeln EBV und EID sowie der anderen Präparate nach dem zuvor beschriebenen Schema bis Dezember 2019 fort.

Aktuell geht es der Patientin gut, sie hat keine Infekte mehr durchgemacht und sie hat 2019 ihr drittes Kind auf die Welt gebracht.

Fazit

Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen sowie einem unerklärlichen, chamäleonartigen Beschwerdebild sollte die Möglichkeit einer EBV-Reaktivierung diagnostisch ausgeschlossen und entsprechend in die therapeutische Strategie miteinbezogen werden. Die Mikroimmuntherapie (Low-Dose-Immuntherapie) kann die Leistungsfähigkeit des Immunsystems optimieren und die virale Last effizient reduzieren.

Literatur

1. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. BMC Fam Pract. 2019;20(1):62.
2. Blomberg J et al. Antibodies to Human Herpesviruses in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. Front Immunol. 2019;10:1946.
3. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. Oncogene. 2003;22(33):5108-21.
4. Shumilov A et al. Epstein-Barr virus particles induce centrosome amplification and chromosomal instability. Nat Commun. 2017;8:14257.
5. Tagawa T et al. Epstein-Barr viral miRNAs inhibit antiviral CD4+ T cell responses targeting IL-12 and peptide processing. J Exp Med. 2016;213(10):2065-80.
6. Albanese M et al. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8+ T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(42):E6467-E6475.
7. Harley JB et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. Nat. Genet. 2018;50(5):699-707.